

### SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS. FEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

*Alejandro Souto Vilas, Sabela Fernández Aguado*

#### Que é? Concepto da enfermidade.

As enfermidades autoinflamatorias (EAI) engloban un grupo de enfermidades raras caracterizadas pola presenza de episodios inflamatorios agudos e recorrentes, con períodos asintomáticos entre eles. A finais do século XX, o doutor Daniel L. Kastner investigou as bases moleculares das enfermidades de inicio pediátrico caracterizadas por episodios febrís e inflamatorios recorrentes, que presentaban agregación familiar segundo os patróns de herdanza mendelianos clásicos que non foran desencadeadas por tumores, axentes infecciosos ou enfermidades autoinmunes. Esta investigación permitiu identificar alteracións xenéticas subxacentes en pacientes con febre mediterránea familiar (FMF) e posteriormente con outras EAI.

Nos últimos 40 anos identificáronse máis de 50 alteracións xenéticas e moleculares responsables destas enfermidades en diferentes xenes relacionados coa resposta inmune innata e a inflamación. Nas EAI, non hai produción de autoanticorpos, nin se identifican células T programadas para atacar autoantixenos, a diferenza das enfermidades autoinmunes. Teñen unha base fisiopatolóxica predominantemente hereditaria de mutacións que conducen a unha sobreprodución e liberación de mediadores proinflamatorios. Descubríronse diferentes vías fisiopatolóxicas implicadas na autoinflamación segundo a enfermidades que se trate, que permitiu o desenvolvemento de fármacos biolóxicos que bloquean algunha de estas vías e que poden controlar a actividade da enfermidade e mellorar a morbilidadade e mortalidade e a calidade de vida destes pacientes. As EAI máis frecuentes son a FMF, a síndrome asociada ao receptor de TNF (TRAPS), a síndrome de deficiencia de mevalonatoquinasa/hiper-IgD (MKD/HIDS) e as síndromes periódicas asociadas á criopirina (CAPS). A táboa 1 enumera as EAI segundo a súa vía fisiopatolóxica.

### Clasificación das enfermidades autoinflamatorias: Enfermidade (xene)

Grupo 1: Inflamasomopatías	FMF (MEFV), TRAPS (TNFRSF1A), HIDS (MVK), CAPS (NLRP3), síndrome PAPA (PSTPIP1), síndrome DIRA (IL1RN), Síndrome Majeed (LPIN2)
Grupo 2: Enfermidades mediadas por NF-κB	Síndrome Blau (NOD2), Urticaria familiar inducida por frío (NLRP12), psoriase pustular asociada a CARD14 (CARD14), Otulipenia (FAM195B), Haploinsuficiencia A20 (TNFAIP3, haploinsuficiencia de RELA (RELA)
Grupo 3: Interferonopatías	Síndrome CANDLE (proteosoma), Síndrome SAVI (TMEM173), Síndrome de Singleton-Merten (DDX58, IFIH1), lupus pernio (TRESX1), formas monoxénicas de LES (C1QA-C, C1r, DNASE1), deficiencia STAT2 (STAT2)
Grupo 4: Outras	DITRA (IL36RN), Síndrome DADA2 (ADA2), Síndrome PLAID (PLCG2), VEXAS (UBA1)

#### Como é? Manifestacións clínicas.

A FMF caracterízase pola presenza de ciclos febrís periódicos de 48-72 horas que reaparecen ciclicamente cada 3-5 semanas. Aínda que os períodos de febre poden aparecer de forma espontánea, identificáronse algúns desencadeantes como infeccións, estrés, menstruación, exposición ao frío, xaxún prolongado, exposición a axentes tóxicos ou comidas copiosas. Outra manifestación relativamente frecuente é o desenvolvemento de serose en forma de derrames pleurais ou ascite. Con relativa frecuencia, os pacientes describen dor muscular e articular, e con menos frecuencia desenvolven eritema cutáneo esporádico. Con pouca frecuencia, os pacientes poden presentar adenopatías. No caso dos nenos, unha manifestación relativamente frecuente é o desenvolvemento da diarrea, mentres que nos adultos o estrinximento é máis frecuente. Unha forma fenotípica rara de FMF inclúe a amiloidose como única manifestación. A

amiloidose tamén se pode ver en fases avanzadas da FMF e é responsable da compoñente de insuficiencia renal que estes pacientes poden desenvolver sen tratamento.

É unha enfermidade herdada principalmente como un patrón autosómico recesivo, o que significa que os pais non adoitan presentar os síntomas da enfermidade. Este tipo de transmisión significa que para contar con FMF, ambas as dúas copias do xene MEFV dunha persoa deben estar mutadas (un da nai e outro do pai). Polo tanto, ambos pais son portadores (un portador só ten unha copia mutante pero non padece a enfermidade). Se a enfermidade está presente de forma extensa na familia, é probable que apareza nun irmán, curmán, tío ou parente afastado. Non obstante, como se observa nunha pequena proporción de casos, se un dos pais ten FMF e o outro é un portador, hai un 50/50 de posibilidades de que o teu fillo teña a enfermidade. Nunha minoría de pacientes, unha ou mesmo as dúas copias do xene parecen ser normais.

Unha vez establecida a sospeita clínica e excluídas as causas infecciosas de febre, o diagnóstico pódese establecer combinando dous criterios clínicos: febre, resposta á colchicina, serose e presenza de amiloidose. O diagnóstico mediante o estudo do xene MEFV ten un importante factor predictivo positivo e actualmente é unha proba estándar no estudo de pacientes con sospeita de FMF. A táboa 2 mostra as manifestacións clínicas ademais da febre das EAI máis frecuentes.

Manifestacións das EAI máis frecuentes						
	FMF	HIDS	TRAPS	FCAS	MWS	NOMID/ CINCA
Herdanza	Recesivo	Recesivo	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Idade de inicio	< 20	< 2	Variable	< 1 ano	< 20	Neonatal
Xene	MEFV	MVK	TNFRSF1A	NLRP3	NLRP3	NLRP3
Duración brote	12 horas–3 días	3 - 7 días	semanas	1- 2 días	1-3 días	Persistente
Clínica	Rash erisipeloido, artrite, serosite	Adenopatías, aftas, dor abdominal	Mialxias, edema periorbitario	Urticaria por exposición ó frío	Urticaria, artrite, xordeira	Urticaria, meninxite, lesións óseas

### Como se trata? Previsión, que podo agardar?

A colchicina é o principal tratamento da FMF. A dose axústase ao peso corporal. O pronóstico da FMF non tratada é malo xa que a inflamación persistente e prolongada leva á amiloidose renal coa consecuente insuficiencia renal. A colchicina é eficaz no 95% dos pacientes, prevén a aparición da amiloidose e reduce ou elimina os brotes febrís e outras manifestacións da enfermidade. En pacientes que non responden ou toleran mal o uso da colchicina, as terapias que bloquean a IL-1, como Anakinra ou Canakinumab, demostraron ser eficaces. Estas terapias tamén se utilizaron noutras EAI con resultados variables.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. *Aróstegui Gorospe JI. Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:369-377.*
2. *Fiebre Mediterránea Familiar. Recurso online: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/fiebre-mediterranea-familiar/>*
3. *Llobet Agulló MP, Moure González JD. Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2019;2:453-69.*