

METODO DEL CASO (VIII). Hombre de 24 años con episodios recidivantes de artritis y fiebre

**Joan M. Nolla Solé, Diego Benavent Nuñez, Laura Berbel Arcobé, Paola Vidal Montal, Javier Narvaéz García
Departament de Ciències Clíniques. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona**

Síndromes autoinflamatorios

- Síndromes no hereditarios de fiebre periódica:
 - Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
 - Síndrome PFAPA
- Síndromes hereditarios de fiebre recurrente:
 - Fiebre mediterránea familiar (FMF)
 - Síndrome de hiper-IgD (SHIGD)
 - Síndrome asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
 - Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (CAPS): síndrome autoinflamatorio familiar (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (SMW), síndrome CINCA.
- Granulomatosis sistémicas:
 - Síndrome de Blau
 - Sarcoidosis de inicio temprano
- Enfermedades autoinflamatorias asociadas a lesiones piógenas:
 - Síndrome PAPA (artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné).
 - Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA)
 - Síndrome de Majeed
 - Querubismo
- Enfermedades autoinflamatorias asociadas a defectos del proteosoma:
 - Síndrome de CANDLE
- Interferonopatías Tipo 1
 - Síndrome de Aicardi-Goutières
 - Deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2)
 - Espondiloencondrodisplasia con desregulación autoinmunitaria
 - Síndrome de SAVI
 - Deficiencia de USP18
 - Enfermedad pigmentaria reticulada ligada a X
- Deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune asociada a PLCG2 o fosfolipasa CG2 (PLAID)
- Síndrome de activación macrofágica asociado a NLRC4

- Grupo de enfermedades caracterizadas por **episodios** espontáneos, **recurrentes** o persistentes de inflamación multisistémica.
- Están causados por **alteraciones de la inmunidad innata**, lo que ocasiona una disregulación del sistema inmunitario.
- Debido a diferentes **mutaciones genéticas**, se produce una hiperactividad patológica, lo que desencadenará una actividad inflamatoria anormal y mantenida.
- El número de enfermedades que incluye se ha ido incrementando debido a los avances en genética e inmunología.
- Las enfermedades que forman parte del grupo son **poco frecuentes** y presentan una incidencia inferior a 5 casos por cada 10 000 habitantes, por lo que **se consideran enfermedades raras, la mayoría debutan en la infancia o adolescencia**

Manifestaciones clínicas

- Fiebre recurrente, episódica
- Artritis episódica
- Serositis/manifestaciones cutáneas

Diferencias entre inmunidad innata y adquirida

Característica	Inmunidad innata	Inmunidad adquirida (adaptativa)
Inicio de respuesta	Rápido (minutos a horas)	Más lento (días)
Especificidad	Reconoce patrones comunes (PAMPs/DAMPs)	Reconoce antígenos específicos
Memoria inmunológica	No posee memoria verdadera	Posee memoria (respuesta secundaria más eficaz)
Células clave	Neutrófilos, macrófagos, células NK, mastocitos	Linfocitos T y B, células plasmáticas
Mutación genética heredada	Frecuente en síndromes autoinflamatorios	Asociada a predisposición poligénica y factores ambientales
Ejemplos clínicos	Síndromes autoinflamatorios (FMF, TRAPS, CAPS)	Enfermedades autoinmunes sistémicas (LES, AR, vasculitis)

Etioopatogenia de los síndromes autoinflamatorios

Señal de peligro → Inflamasoma → Caspasa-1 → IL-1 β → Inflamación (fiebre, dolor)

Inflamasoma:

- Complejo multiproteico intracelular de la inmunidad innata
- Detecta señales de infección o daño celular
- Se ensambla tras detectar peligro
- Produce caspasa 1

Síndromes autoinflamatorios:

- Mutación genética en proteínas del inflamasoma
- Activación **espontánea**
- Liberación constante de IL-1 β
- Inflamación episódica sin causa aparente
- No se evidencian autoanticuerpos

Caso clínico: episodios recidivantes de artritis y fiebre

Hombre de 24 años de edad, natural de Turquía (residente en Barcelona desde los 19 años) que **consulta** en el servicio de urgencias por presentar:

- Artritis
- Eritema localizado en el dorso del pie
- Fiebre

Antecedentes personales:

- Hábito tabáquico (30 paquetes/año)
- Apendicectomía a los 20 años
- Episodios recurrentes (entre 6 y 8) de procesos idénticos al que genera la consulta, autolimitados en 24-72 horas, desde los 18 años. La intensidad de cada uno de ellos es variable. En ocasiones las manifestaciones son leves, en otras, por el contrario, muy limitantes. La fiebre es la manifestación más habitual (presente siempre), seguida de la artritis. Es la primera vez que el proceso se acompaña de lesión cutánea. Refiere haber tenido dolor abdominal en dos episodios (apendicectomía) y dolor torácico anterior en otro.

Episodios recidivantes de artritis y fiebre

Cronopatía:

- **Oligoartritis de 48 horas de evolución** y de instauración relativamente súbita con afección de ambas rodillas.
- **Fiebre termometrada de 48 horas de evolución.** Con marcada y sostenida elevación de la temperatura (T AX: 38º - 39ºC).
- **Eritema “erisipeloide” de 24 horas de evolución,** en dorso de pie.

Exploración física:

- **Oligoartritis** en regiones descritas
- **Exantema** de características descritas

Resto de exploración por órganos y sistemas , sin alteraciones

Buen estado general

Constantes vitales: TA: 120/75 mm Hg. **T AX: 38, 2.** FC: 82 x'. FR: 14 x'

Episodios recidivantes de artritis y fiebre

En el **estudio analítico** se observa:

- **Hemograma:** Hemoglobina, 11, 9/L; **Leucocitos: $14,72 \times 10^9$ /L**
Plaquetas: 456×10^9 /L; VSG: 83 mm/h. (< 20)

- **Bioquímica:**

Creatinina: 82 $\mu\text{mol/L}$ (N: 65 – 98); Urea: 5, 4 $\mu\text{mol/L}$ (N: 3,0 – 6,6);

Sodio: 143 mmol/L (N: 135 – 147); Potasio. 4,6 mmol/L (N: 3,83 – 5,1);

Glucosa: 6, 7 mmol/L (N: 4,1 – 7,8); Colesterol: 4, 28 mmol/L (N: 2, 93 – 5, 2);

Alanina-aminotransferasa: 0,61 $\mu\text{kat/L}$ (N: 0,05 – 0, 56); Aspartoaminotransferasa: 0,52 $\mu\text{kat/L}$ (N: 0,05 – 0,5);

Gamma-glutamilttransferasa: 0,35 $\mu\text{kat/L}$ (N: 0,05 – 0,46);

Fosfatasas alcalinas: 1, 32 $\mu\text{kat/L}$ (N: 0,1 – 1,6); Calcio: 2,38 mmol/L (N: 2,15 – 2,51);

Acido úrico: 322 $\mu\text{mol/L}$ (N: 143 – 371). Factor Reumatoide (-)

Episodios recidivantes de artritis y fiebre

Preguntas:

- ¿Cuál es la enfermedad que presenta la paciente?

Episodios recidivantes de artritis y fiebre

Preguntas:

- ¿Cuál es la enfermedad que presenta la paciente?

Fiebre mediterránea familiar

Síndromes autoinflamatorios

- Síndromes no hereditarios de fiebre periódica:
 - Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
 - Síndrome PFAPA
- Síndromes hereditarios de fiebre recurrente:
 - **Fiebre mediterránea familiar (FMF)**
 - Síndrome de hiper-IgD (SHIGD)
 - Síndrome asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
 - Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (CAPS): síndrome autoinflamatorio familiar (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (SMW), síndrome CINCA.
- Granulomatosis sistémicas:
 - Síndrome de Blau
 - Sarcoidosis de inicio temprano
- Enfermedades autoinflamatorias asociadas a lesiones piógenas:
 - Síndrome PAPA (artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné).
 - Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA)
 - Síndrome de Majeeed
 - Querubismo
- Enfermedades autoinflamatorias asociadas a defectos del proteosoma:
 - Síndrome de CANDLE
- Interferonopatías Tipo 1
 - Síndrome de Aicardi-Goutières
 - Deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2)
 - Espondiloencondrodisplasia con desregulación autoinmunitaria
 - Síndrome de SAVI
 - Deficiencia de USP18
 - Enfermedad pigmentaria reticulada ligada a X
- Deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune asociada a PLCG2 o fosfolipasa CG2 (PLAID)
- Síndrome de activación macrofágica asociado a NLRC4

- Grupo de enfermedades caracterizadas por **episodios** espontáneos, **recurrentes** o persistentes de inflamación multisistémica.
- Están causados por **alteraciones de la inmunidad innata**, lo que ocasiona una disregulación del sistema inmunitario.
- Debido a diferentes **mutaciones genéticas**, se produce una hiperactividad patológica, lo que desencadenará una actividad inflamatoria anormal y mantenida.
- El número de enfermedades que incluye se ha ido incrementando debido a los avances en genética e inmunología.
- Las enfermedades que forman parte del grupo son **poco frecuentes** y presentan una incidencia inferior a 5 casos por cada 10 000 habitantes, por lo que **se consideran enfermedades raras, la mayoría debutan en la infancia o adolescencia**

Manifestaciones clínicas

- Fiebre recurrente, episódica
- Artritis episódica
- Serositis/manifestaciones cutáneas

Fiebre mediterránea familiar

1. Epidemiología

- Enfermedad hereditaria autosómica recesiva
- Más frecuente en poblaciones del Mediterráneo: sefardíes, árabes, turcos, armenios
- Inicio habitual en infancia o adolescencia
- Prevalencia estimada: hasta 1/200 en áreas endémicas

2. Clínica

- **Fiebre recurrente** de corta duración (1–3 días)
- **Serositis**: dolor abdominal (peritonitis), torácico (pleuritis), escrotal
- **Artritis** transitoria, monoarticular (típicamente rodilla, tobillo)
- **Eritema** en cara anterior de piernas (parecido a celulitis)
- Intervalos asintomáticos entre episodios

3. Etiopatogenia

- Mutaciones en el gen **MEFV** (cromosoma 16), que codifica **pyrina**
- Pyrina regula el inflamasoma → su disfunción produce activación excesiva
- ↑ liberación de **IL-1 β** → inflamación aguda episódica sin desencadenante aparente

4. Complicaciones y tratamiento

- **Amiloidosis AA** (complicación grave, renal) en formas no tratadas
- **Colchicina**: tratamiento de elección, previene brotes y amiloidosis
- Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab) en casos refractarios