

Casos Clínicos

Fiebre mediterránea familiar y esterilidad. A propósito de un caso

Familial mediterranean fever and sterility. Case report

Rodríguez Gálvez C, Caballero Fernández V, López Villaverde V, Garrido Teruel R, Romero Gómez M*.

Servicio de Ginecología y Obstetricia (Unidad de Reproducción). H.U de Valme. Sevilla. España.

Resumen

La Fiebre Mediterránea Familiar es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta a varones jóvenes del norte de África, América, Turquía, Arabia y sobre todo, a la raza judía. Nuestro caso trata de una paciente de 35 Años, nuligesta que consulta por esterilidad de 14 meses de evolución. Se inicia protocolo de estudio siendo todos los resultados normales, a excepción del microlegrado que sugiere infección por Ureaplasma Urealyticum. La paciente refiere cuadros recidivantes de dolor abdominal y fiebre de 38°C de varios días de evolución, cediendo con la toma de analgésicos; encontrándose totalmente asintomática entre las crisis. Se realiza una laparoscopia diagnóstica, observándose adherencias fuertes como cuerdas de violín perihepáticas (Sd. Fritz Hugh Curtis) y líquido libre peritoneal, del cual se toman muestras para cultivo. Ante los resultados del microlegrado se decide realizar una histeroscopia, la cual informa de endometrio irregular con aumento de la vascularización (endometritis); se toma muestra para cultivo de Ureaplasma Urealyticum siendo éste negativo. La paciente se remite al servicio de Digestivo, siendo diagnosticada de Fiebre Mediterránea Familiar mediante Biología Molecular. La paciente es tratada con Colchicina, mejorando la sintomatología y normalizándose las reactantes de fase aguda.

Palabras claves: Fiebre Mediterránea Familiar. Inflamación de las serosas. Esterilidad. Colchicina.

Summary

Familial Mediterranean Fever is a hereditary, autosomal recessive illness that affects young males [p1] from the north of Africa, North America [p2], Turkey, Arabia and above all, the Jewish race. Our case is about a 35-year-old female patient, who had never had conceived nor had children and who consulted us for sterility 14 months ago. All usual tests were carried out, with normal results except the smear that suggested an Ureaplasma Urealyticum infection. The patient reported several days

Correspondencia: Dr. M. Romero Gómez
Servicio de Digestivo (Unidad de Hepatología).
H.U de Valme. Sevilla. España
Ctra. Cádiz s/n.
41014 Sevilla
e mail: hepatología@valme.sas.junta-andalucía.es

with episodes of recurring abdominal pain and a temperature of 38°C, abating on taking an analgesic; displaying no symptoms between the episodes. A diagnostic laparoscopy was carried out, strong adhesions like hepatic violin strings being observed (Fritz Hugh Hardens) and free peritoneal liquid, from which samples were taken for culture. Prior to having the results of the smear, it was decided to carry out a hysteroscopy, which tests for abnormal endometrium with raised vascular activity (endometriosis); a sample of Ureaplasma Urealyticum was taken for culture, which resulted negative. The patient was admitted to the Digestion service, having been diagnosed with Familial Mediterranean Fever by means of Molecular biology. On treatment with colchicines, the patient found her symptoms abated and the painful episodes disappeared.

Key words: Familial Mediterranean Fever. Serosa inflammation. Sterility. Colchicina.

INTRODUCCIÓN

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que afecta fundamentalmente a jóvenes varones entre los 5-15 años de edad descendientes de judíos sefarditas y ahkenazis, armenios y árabes del área oriental.

Su incidencia es del 0,02-0,2%, aunque varía según la raza.

Se caracteriza por episodios recurrentes y breves de fiebre, dolor e inflamación de una o varias serosas. La amiloidosis es su complicación más importante y suele ser la causa de muerte en los casos en que se presenta.

La FMF es reconocida por dos manifestaciones fenotípicamente independientes:

- a) Fenotipo I: Es el más frecuente; las manifestaciones clínicas preceden a la amiloidosis cuando ésta se presenta. Por lo general, se observa una disminución en el número y la intensidad de las crisis conforme aumenta la edad del paciente. Se caracteriza por ataques recurrentes de peritonitis, pleuritis y artritis, produciendo dolor intenso abdominal, torácico y articular que duran entre 48-96 horas. La fiebre está presente en todos los casos y, en la mayoría de ellos, la temperatura llega a los 38°C; por lo general va precedida de escalofríos, dolor abdominal, articular o torácico. Entre las crisis los pacientes se encuentran totalmente asintomáticos. Puede producir alteraciones en la fertilidad y aumento de las tasas de aborto en el 30% de los casos, por disfunción ovulatoria y adherencias peritoneales. (1)
- b) Fenotipo II: La amiloidosis es la primera o única manifestación de la enfermedad. La incidencia de la amiloidosis varía según los distintos grupos étnicos y es frecuente en Occidente (0-60%). Presenta elevada mortalidad sin tratamiento. Puede presentarse sin ataques de dolor previo. (2). El pronóstico de la enfermedad está íntimamente relacionado con la aparición de la amiloidosis.

El gen responsable de la FMF es el MEFV (Fiebre Mediterránea), localizado en el brazo corto del cromosoma 16. Se cree que esta alteración podría asociarse, durante las crisis, a una deficiencia del inhibidor del componente C5 del complemento o bien a un descenso de la actividad de interleucina 1, ambos potentes mediadores de la inflamación. El gen MEFV produce una proteína llamada Pysin o marenostrin responsables del control de la inflamación. Se han descrito 5 mutaciones genéticas: M694V, V726A, E148Q, M694I, M680I; éstas mutaciones se encuentran en el 74% de los pacientes con FMF de América, Arabia, Turquía y Judíos.

El tratamiento se realiza con Colchicina, introducida en 1973. El objetivo principal es prevenir los ataques de dolor y el desarrollo de amiloidosis.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años que acude a la consulta de Reproducción por presentar una esterilidad primaria de 14 meses de evolución. La exploración ginecológica y mamaria fueron normales, a excepción de una gran ectopia cervical, que sangra al mínimo roce. En la exploración ecográfica se observa un útero, endometrio y anejos normales; moderada cantidad de líquido libre sobre fondo uterino, pudiendo tratarse de un secuestro peritoneal. Se inicia protocolo de estudio, solicitándose serología (rubéola, hepatitis B,C, lues, toxoplasma y VIH), grupo- Rh, seminograma, estudio hormonal, citología TT, cultivo vaginal, TPC, microlegrado e histerosalpingografía. Los resultados obtenidos se encontraron dentro de la normalidad a excepción del microlegrado que informa de un endometrio secretor correspondiente a un día 24-25 de un ciclo normal con signos de "endometritis crónica". La historia clínica de infertilidad y un cuadro histológico peculiar con inflamación intraglandular y periglandular rica en histiocitos sugiere descartar Ureaplasma

Urealyticum como agente etiológico de la endometritis. Tras tratamiento antibiótico se vuelve a repetir el micrologrado 3 y 6 meses después, obteniéndose un endometrio secretor avanzado con persistencia del cuadro histológico de inflamación intraglandular y periglandular por histiocitos. La pareja es tratada con Pantomicina. Con objeto de completar el estudio de factor tubo-peritoneal, se programa la realización de una Histeroscopia y Laparoscopia. La laparoscopia informa de un componente inflamatorio generalizado, perihepatitis con pus en gotera cólica derecha (se aspira para cultivo) y múltiples adherencias fuertes en cuerdas de violín perihepáticas (Sd. de FRITZ HUGH CURTIS). Adherencias de útero a peritoneo parietal a nivel de plica vesicouterina. Gran componente inflamatorio en toda la serosa parietal. En la histeroscopia se observa una superficie endometrial irregular con aumento de la vascularización, localizada fundamentalmente en la cara lateral derecha, cercano al ostium derecho. Se toma muestra de la misma y se envía a Microbiología para cultivo, ante la sospecha de EPI por Ureaplasma Urealyticum. El cultivo del aspirado endometrial resultó negativo.

En la revisión postalta, la paciente refiere episodios recurrentes de fiebre de 38 °C termometrada de 24-48 horas de evolución y dolor abdominal de varios días de evolución, localizado fundamentalmente a nivel de hipocondrio derecho y epigastrio (el dolor cede con analgesia en 2-3 días). Se pauta tratamiento antibiótico y se deriva al Servicio de Digestivo para estudio. La paciente afirma tener cuadros de dolor abdominal episódico y recurrente de aproximadamente ocho años de evolución. Solicitan Radiografía de tórax, Mantoux para descartar tuberculosis, hemograma, VSG, PCR, ferritina y serología para Clamydias (pneumonie, trachomatis y psitacci) y antígeno de C. Trachomatis en exudado vaginal. Todos los resultados obtenidos se encontraron dentro de la normalidad, a excepción de la VSG y la PCR las cuales se encontraban elevadas durante las crisis. Se decide realizar una laparoscopia diagnóstica (cuerdas de violín perihepáticas y líquido libre, transparente, de localización subhepática y en gotera parietocólica derecha que se aspira y procesa para microbiología y bioquímica. El resto del poeritoneo parietal y visceral, así como las asas intestinales son normales). El cultivo del líquido peritoneal para Clamydias, Micobacterias y estudio bioquímico, resultó negativo. A continuación se solicitan pruebas de función hepática, hemocultivos seriados, serología para Bartonella spp e Inmunoglobulina A, G, M encontrándose dentro de la normalidad, a excepción de una discreta elevación de

la IgA. Se trataría, por tanto, de una PERIHEPATITIS CRÓNICA sin etiología infecciosa, una forma "Inflamatoria Perihepática". Se sospecha una FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR, solicitándose confirmación diagnóstica mediante técnicas de Biología Molecular. La metodología empleada fue la siguiente: Extracción de ADN a partir de sangre periférica mediante el kit de extracción NucleoSpin (Manchery-Nage). Ampliación por PCR en un termociclador 9700 (Applied Biosystems) de los exones 10, 11, 14, 15 y 16 del gen MEFV y posterior secuenciación en una analizadora de ADN modelo ABI 3100 (Applied Biosystems). La paciente presenta una mutación en homocigosis en el codón 694 consistente en un cambio de Metionina por Isoleucina (694 Met-Ile).

Se indica tratamiento con Colchicina (1 mg/día). Los niveles de la PCR van disminuyendo progresivamente en los controles posteriores, hasta alcanzar el rango de normalidad. La paciente presentó mejoría de la salpingitis y endometritis. Abandonó el tratamiento ante el deseo de gestación, volviendo a reaparecer la sintomatología y aumento de las reactantes de la fase aguda. La paciente es remitida a nuestro servicio para continuar estudio de esterilidad. Durante su visita se encuentra totalmente asintomática, a pesar del abandono tratamiento por indicación del Digestólogo. Ante la teratogenicidad teórica de la colchicina, la pareja ha estado durante todo este período, utilizando métodos anticonceptivos de barrera. Se indican coitos programados durante 3 meses, en espera de iniciar ciclos de Inducción de la ovulación e IAC.

DISCUSIÓN

La Fiebre Mediterránea Familiar es una enfermedad hereditaria caracterizada por cuadros recurrentes de dolor intenso, generalmente abdominal, torácico y articular, de unos tres días de duración. Nuestra paciente debutó con dolores abdominales recurrentes, localizado fundamentalmente en hipocondrio derecho y fiebre de 24-48 horas de evolución. Se hereda con carácter autosómico recesivo y afecta, sobre todo, a varones jóvenes (5-15 años de edad) del Norte de África, América, Turquía, Arabia y raza Judía. Recientemente se han encontrado casos de FMF en "Chuetas" (Isla de Mallorca-España). En esta población se encontraron mutaciones en los cromosomas M694V, E148Q Y L110P. Se analizó el posible origen judío de esta comunidad, y los resultados obtenidos fueron que existía un origen común. (3)

Las manifestaciones clínicas de la FMF son:

- 1.- Ataques recurrentes de **peritonitis** (muchos de

los pacientes con dolor abdominal pueden progresar a una peritonitis con abdomen agudo. El dolor abdominal está presente en casi todos los casos y se localiza especialmente en el hipocondrio y fosa iliaca derecha y después se extiende de manera difusa por todo el abdomen), **pleuritis** (25-80% de los pacientes presentan episodios de pleuritis, aunque varía entre los grupos étnicos. La pericarditis constrictiva es muy rara. El dolor torácico puede estar causado por derrame pleural o pericárdico.) y **artritis** (25-75%. Un 5% de los pacientes pueden presentar artritis crónica. Las manifestaciones articulares varían en su incidencia según el grupo étnico). Todo ello provoca dolor intenso abdominal (pueden presentarse síntomas parecidos a una apendicitis o colecistitis, realizándose con frecuencia una apendicectomía o colecistectomía), torácico y articular. Con frecuencia, durante las crisis los pacientes pueden presentar diarreas. Frecuentemente, aunque no siempre, toda esta sintomatología se acompaña de fiebre, y a veces, de rash cutáneo. La fiebre aumenta rápidamente a 38-40° C y puede ser la primera manifestación de la enfermedad e incluso ser el único síntoma.

2.- La FMF puede provocar alteraciones de la fertilidad y aumento de las tasas de abortos. Nuestra paciente presentaba una esterilidad primaria de 14 meses de evolución. Una tercera parte de las mujeres son infértiles, y 20-30% de los embarazos terminan en aborto. (4). Existe un 30% de infertilidad por disfunción ovulatoria y adherencias peritoneales en la FMF(1). No hay descrito en la literatura alteraciones del endometrio. Alguna de estas mujeres conciben durante la inducción de la ovulación con o sin inseminación. Hay descrito un caso en la literatura de una paciente con FMF en la que se consiguió embarazo mediante FIV y tratamiento profiláctico con colchicina después del fallo de otras técnicas de reproducción asistida.(1). En la actualidad no se disponen de estudios suficientes que informen acerca de los posibles efectos del embarazo sobre la evolución natural de la enfermedad. En el Hospital Central Emek (Afula, Israel) se estudiaron dos casos de embarazadas con FMF. El objetivo fue determinar las posibles repercusiones del embarazo sobre la evolución natural de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Desarrollo de ascitis en una de las embarazadas y amiloidosis en la otra (5). En el Hospital Universitario de Madassah-Jerusalén (Israel), realizaron un estudio con 36 mujeres afectadas por la FMF en tratamiento con colchicina. El 25% (7 de 28 embarazos) de las pacientes consiguieron concebir pero terminaron en aborto. El 36% (30 mujeres) presenta-

ron períodos de infertilidad por disfunción ovulatoria (6 pacientes), adherencias peritoneales (4 pacientes) y causa desconocida (20 pacientes). Las tasas de infertilidad y abortos fueron elevadas, similares a las tasas existentes antes de que la colchicina fuera introducida como terapia. Los recién nacidos de pacientes que tomaron colchicina durante el embarazo nacieron sanos (6).

3.- **Amiloidosis renal:** 0-60%. Es la afectación más grave y sin tratamiento es mortal (2). La amiloidosis renal puede provocar:

- * Síndrome nefrótico (proteinuria>3gr). Antes de que se introdujera la colchicina como tratamiento la esperanza de vida no era mayor de los 50 años.
- * Trombosis de la vena renal; puede ocurrir en una tercera parte de los pacientes. Para aumentar la supervivencia de estos pacientes se ha utilizado la colchicina, diálisis y trasplante renal.

4.- Otros síntomas: **Mialgias** (no suelen responder al tratamiento con Colchicina); **EPI** (enfermedad pélvica inflamatoria) con aumento de tamaño de los ovarios. En los varones pueden presentarse cuadros de **torsión testicular** por inflamación de la túnica vaginalis (4). **Vasculitis:** Poliarteritis Nodosa (4) (7), Henoch-Schölein, Behcet (4). **Manifestaciones cutáneas** (rash erisipeloides en miembros inferiores, lesiones nodulares.) (4)

La sintomatología más frecuente es el dolor abdominal y pleurítico. Los pacientes se encuentran totalmente asintomáticos entre las crisis.

En 1997 se determinó la secuencia de genes responsables de la FMF (10 exones y 781 codones). Actualmente se desconoce la causa que provoca la alteración genética en la FMF. El gen responsable es el MEFV (Fiebre Mediterránea), el cual se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma

6. Este gen produce una proteína llamada pyrin o marenostrin, responsable de limitar la intensidad de la inflamación. (2) (8) (9). Se han descrito cinco mutaciones genéticas, las cuáles se encuentran en el 74% de los pacientes con FMF (América, Arabia, Turquía y Judíos) (10):

- * Homocigotos para M694V: Sustitución de la valina por la metionina en posición 694. Es la mutación más frecuente. Se han descrito episodios de dolor torácico y fiebre en pacientes homocigóticos para la mutación M694V.(9)(11) (12)
- * V726A (alanina por valina en posición 726), E148Q, M694I, M680I.

Las mutaciones más frecuentes son la M694V, V726A y M680I (2). En judíos, el porcentaje de muta-

ciones del gen M694V es elevado: 10,9% (Sephardi Jews), 9,2% (Oriental Jews), y muy bajo en Ashkenazis: 0,8%.(11) Las mutaciones en los codones 680 y 696 están asociados con fenotipos severos. (10)

Nos encontramos ante una mujer adulta, con episodios recurrentes de dolor abdominal y fiebre de varios días de duración que ceden con analgésicos. Durante el curso clínico de la enfermedad presenta un cuadro de EPI (endometritis y salpingitis. No hemos encontrado en la literatura ningún caso con afectación endometrial) y esterilidad. La mutación detectada está catalogada dentro de las 18 mutaciones descritas en el gen MEFV en Human Gene Mutation Database; según esta fuente, dicha mutación fue descrita por primera vez en la publicación Domingo C (2000) Eur J.Hum Genet.(3).

El diagnóstico se establece mediante la Historia clínica, historia familiar, exploración física y pruebas complementarias (hemograma, Ecografía, Rx tórax, punción del líquido sinovial, PCR para detectar las mutaciones del M680I, M694V y V726A). El análisis del DNA para comprender la patogenia de la FMF y determinar el riesgo de desarrollar una amiloidosis (mutación específica del gen MEFV es discutido (9). Se ha detectado un déficit del C5a-Inhibidor en el líquido sinovial de los pacientes con FMF. No obstante, el diagnóstico de FMF requiere de una alta sospecha. La colchicina confirma el diagnóstico, ya que si la sintomatología no mejora con este tratamiento no se trata de una FMF (13). Durante las crisis hay leucocitosis, elevación de la VSG y aumento del fibrinógeno sérico, que se normaliza en las intercrisis. En 1967 SOHAR et al describieron una serie de criterios diagnósticos. ELIAKIM, en 1981, estableció para el diagnóstico una serie de criterios mayores: fiebre, dolor abdominal, dolor torácico, dolor articular y lesiones cutáneas, y de criterios menores: VSG elevada, leucocitosis y aumento del fibrinógeno sérico. Los criterios mínimos para el diagnóstico son: fiebre más un signo mayor y otro menor, o fiebre más dos signos menores. Para confirmar el diagnóstico clínico se ha utilizado la prueba de provocación con metaminol; la prueba se considera positiva si aparecen, en el curso de 48 horas, uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal o pleurítico con fiebre o sin ella, distensión abdominal o dolor articular. La fiebre sin otros síntomas no se considera positiva (14).

En nuestra paciente se sospechó una Fiebre Mediterránea Familiar por el cuadro clínico que presentaba y los datos laparoscópicos obtenidos, confirmando el mismo mediante Biología Molecular y mejoría de los síntomas con colchicina.

El tratamiento se realiza con Colchicina a dosis de 1-2 mg/20 kg/día repartida en varias tomas. La colchicina fue introducida por primera vez en 1973. Previene las crisis de dolor, el desarrollo de amiloidosis (2) y estabiliza la proteinuria en pacientes con amiloidosis renal. Los pacientes que no responden a la colchicina pueden tratarse mediante Interferón-alfa o Factor de Necrosis Tumoral. Su seguridad durante el embarazo aún no ha sido establecida. No hay evidencia de efectos teratogénicos sobre el feto. Puede producir náuseas, diarreas, infertilidad y daños cromosómicos; por ello se recomienda realizar, a toda embarazada que toma colchicina, una amniocentesis para cariotipo y determinar si existen alteraciones cromosómicas en el feto.(6) (13)

Excepto los pacientes con amiloidosis renal y artritis crónica, el resto suelen tener una buena calidad de vida entre las crisis y un excelente pronóstico. Los pacientes que toman colchicina para combatir la FMF tienen riesgo de sufrir alteraciones cromosómicas e infertilidad.(13).

No existe ningún fármaco eficaz para el tratamiento sintomático durante las crisis. Se han ensayado los antiinflamatorios no esteroideos y el incremento de la dosis de colchicina con resultados desiguales. El trasplante renal debe realizarse cuando existe insuficiencia renal avanzada por amiloidosis. La administración de colchicina en los pacientes trasplantados evita la reaparición de amiloidosis en el injerto. (14)

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ditkoff EC, Sauer MV.:** Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1996 Sep; 13(8):684-5.
2. **Harun Akar, Kenan Keven.:** Renal Amyloidosis in a Patient with Homozygous Sickle Cell Anemia and M694V/M694V Mutation. *Nephron* 2000 Nov; 86(3):383-4.
3. **Domingo C, Touitou I.:** Familial Mediterranean fever in the "Chuetas" of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000 Apr; 8(4):242-6.
4. **John Meyerhoff HD.:** Mediterranean Fever, Familial. *EMedicine* 2002 February.
5. **Shimoni Y, Shalev E.:** Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. *Int J Gynaecol Obstet* 1990 Oct; 33(2):165-9.
6. **Ehrenfeld M, Brzezinski A.:** Fertility and obstetric history in patient with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 Dec; 94(12):1186-91.
7. **Akpolat T, Yilmaz E.:** M680I(Arm2)/M694V(Med)

- mutations in a patient with familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Oct; 13(10):2633-5.
8. **Dannil Hammoudi.MD.:** Familial Mediterranean Fever. Sinoe Medical Association.
 9. **Cazeneuve C.:** MEFV-Gene análisis in american patients with Familial Mediterranean fever:diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implication. *Am J. Hum Genet* 1999 Jul; 65(1):88-97.
 10. **Touitou I.:** The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 Jul; 9(7):473-83.
 11. **Lucotte G.:** Study of the mutation M694V of familial Mediterranean fever in Jews. *Genet Test* 2001 Spring; 5(1):53-6.
 12. **Van de Loosdrecht AA, van der Kleij FG.:** A homozygous M694V mutation of the MEFV gene in a patient with periodic fever and thoracic pain. *Neth J Med* 2000 Jan; 56(1):21-4.
 13. **The Thomson Corporation.:** Familial Mediterranean Fever. 1999-2001 (www.ehendrick.org).
 14. **Farreras Rozman, Buadés Reinés J.:** Fiebre Mediterránea Familiar. *Medicina Interna*. Eds. R. Castillo, J. Estapé. Mosby-Doyma . Madrid 1995, pp 1122-23.