

# FIEBRES PERIODICAS HEREDITARIAS (SFPH)

## Dr. Luís Zarallo Cortés.

Jefe de Servicio del Hospital Materno-Infantil de Badajoz, del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura.

## Dra. María Pilar Martín Tamayo.

MIR del Departamento de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Badajoz, del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

# FIEBRES PERIODICAS HEREDITARIAS. CONCEPTO.

## GRUPO DE TRASTORNOS CARACTERIZADOS POR:

1. Episodios recurrentes de fiebre e inflamación localizada severa, a veces con erupción,
  - a. No relacionado con agente infeccioso o tumoral.
  - b. No relacionado con exposición a autoantígeno.
  - c. Sin elevación de autoanticuerpos o de células T autorreactivas.
2. De duración variable (de días a semanas), separados por intervalos libres de síntomas de amplitud variable, y periodicidad más o menos regular.
3. De base hereditaria (casi todos) por trastorno relacionado con la reacción inflamatoria de la inmunidad innata o natural.
4. Se suele encontrar una elevación de la IL-1 $\beta$  y otras citoquinas de la inflamación.

# FIEBRES PERIODICAS HEREDITARIAS. CLASIFICACION

Hereditary periodic fever syndromes and related conditions	MIM	Gene/chromosome	Protein
FMF	MIM 294100	MEFV (16p13)	Pyrin/marenostrin
HIDS	MIM 260920	MVK (12q24)	Mevalonate kinase
TRAPS (FHF)	MIM 142680	TNFRSF1A (12p13)	TNF receptor 1
FCU/FCAS	MIM 120100	CIAS1/NALP3/PYPAF1 (1q44)	Cryopyrin/NALP3/PYPAF1
MWS	MIM 191900	CIAS1/NALP3/PYPAF1 (1q44)	Cryopyrin/NALP3/PYPAF1
CINCA/NOMID	MIM 607115	CIAS1/NALP3/PYPAF1 (1q44)	Cryopyrin/NALP3/PYPAF1
PAPA	MIM 604416	CD2BP1 (15q24)	CD2-binding protein 1
PFAPA		TNFRSF1A (1 caso)	
<b>Granulomatous disorders</b>			
Crohn's disease (IBD)	MIM 266600	NOD2 (16q12)	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
Blau syndrome	MIM 186580	NOD2 (16q12)	Nucleotide-binding oligomerization domain 2

FMF, familial Mediterranean fever; HIDS, hyperimmunoglobulinaemia D with periodic fever syndrome; TRAPS, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; FHF, familial Hibernian fever; FCU, familial cold urticaria; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; CIAS1, cold-induced autoinflammatory syndrome 1 gene; NALP3, NACHT, LRR and PYD-containing protein 3; PYPAF1, pyrin-containing Apaf1-like protein 1; MWS, Muckle-Wells syndrome; CINCA, chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; PAPA, pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne; CD2BP1, CD2-binding protein 1; IBD, inflammatory bowel disease; Blau syndrome, chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy; NOD2, nucleotide-binding oligomerization domain 2; TNF, tumour necrosis factor.

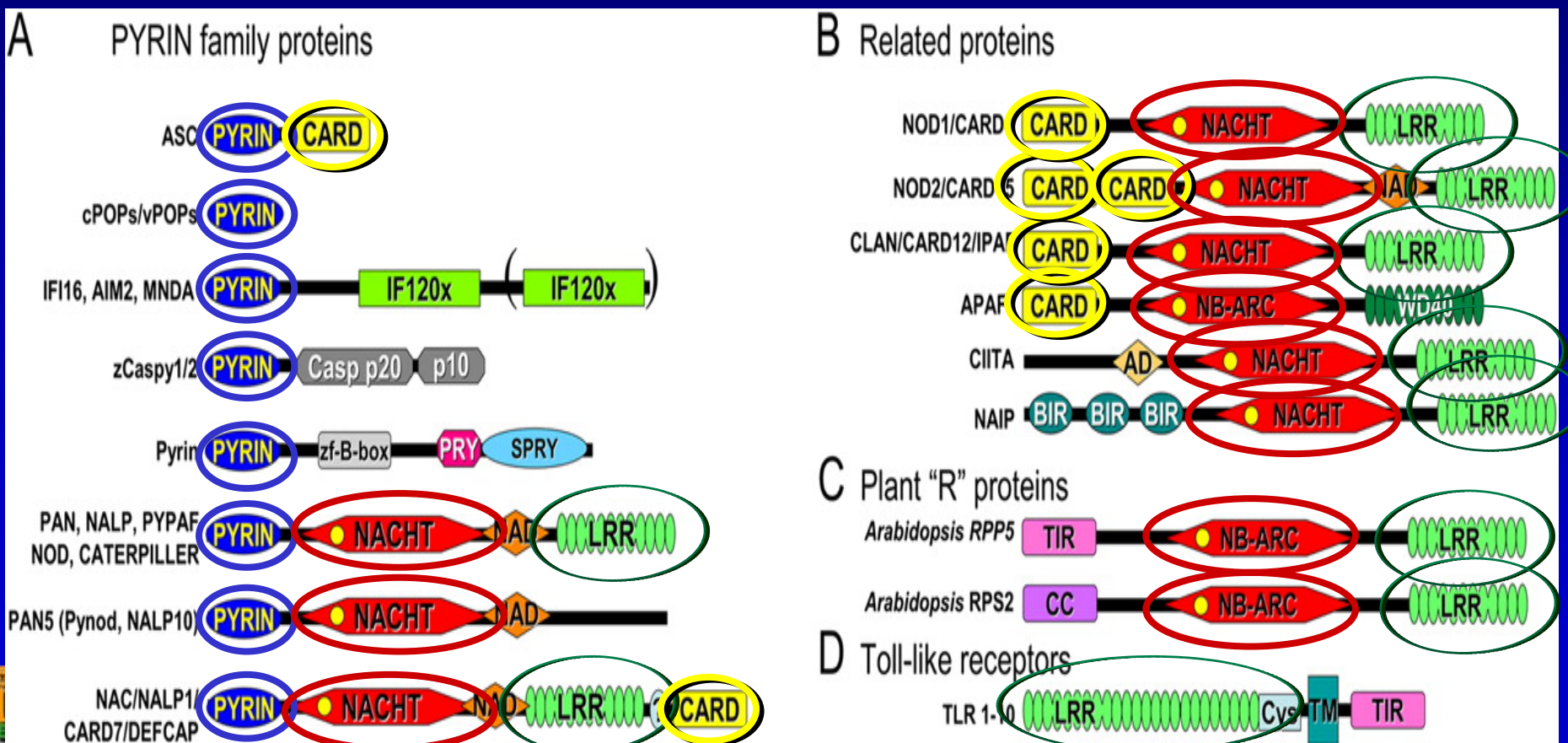
Modificada de McDermott MF y Aksentijevich I.: Curr Opin Allergy Clin Immunol © 2002 Lippincott Williams & Wilkins

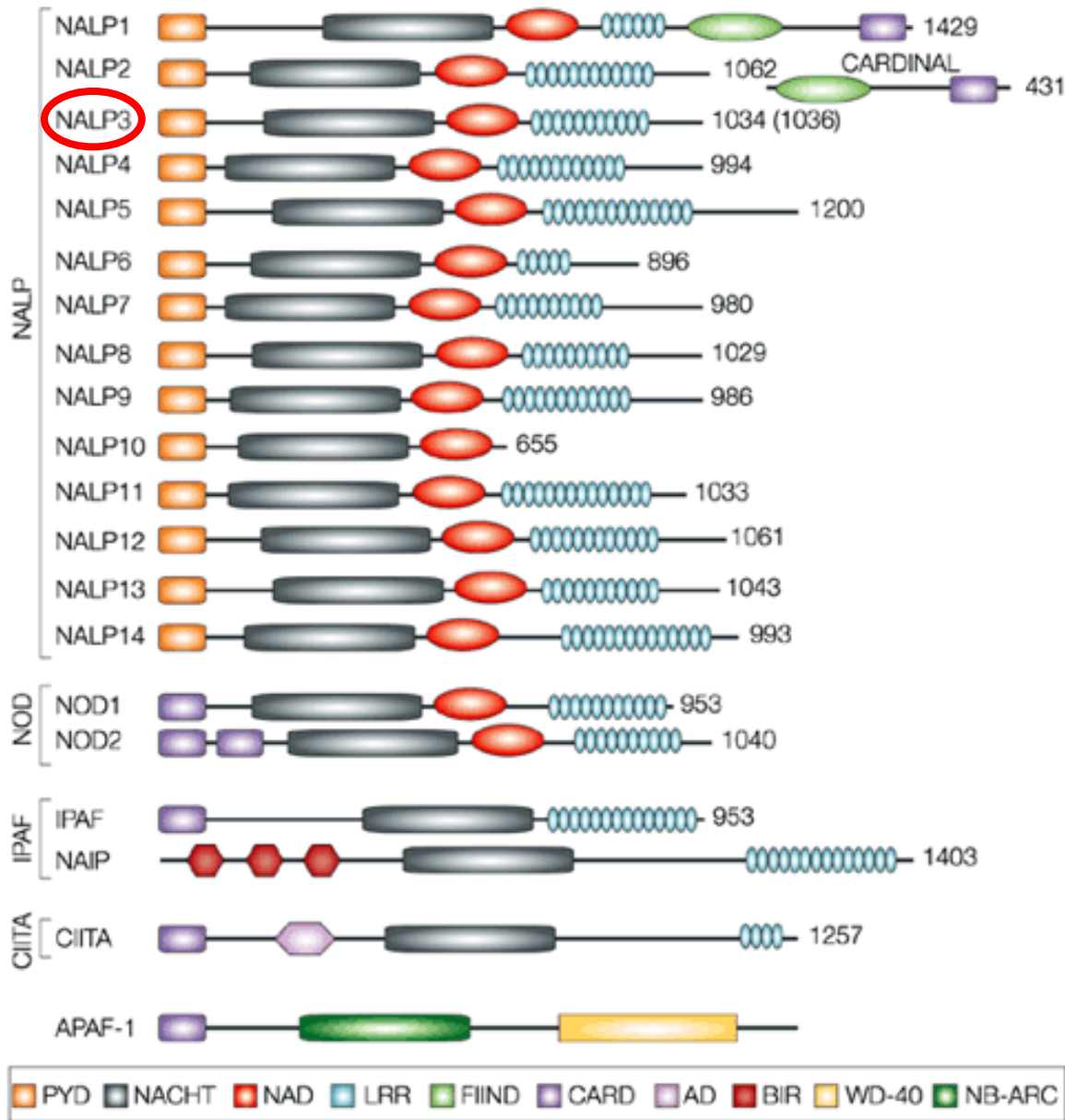
FMF	Fiebre Familiar Mediterránea.
HIDS	HiperIgD Síndrome.
TRAPS (FHF)	Síndrome Periódico Asociado a Receptor-1 de Factor de Necrosis Tumoral.
FCU/FCAS	Urticaria Familiar por Frío / Síndrome Familiar Autoinflamatorio por Frío.
MWS	Síndrome de Muckle-Wells
CINCA/NOMID	Síndrome Infantil Neurológico, Cutáneo y Articular Crónico / Enfermedad Inflamatoria Multisistémica de Comienzo Neonatal
PAPA	Artritis Piogénica estéril, Pioderma gangrenoso y Acné.
PFAPA	Fiebre Periódica, estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical.

## Proteínas implicadas en el

- **RECONOCIMIENTO** de **PAMP** (**P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**attern) –poseen el dominio **LRR-**, y en la
- **RESPUESTA INFLAMATORIA**: dominios **PYR**, **CARD** y **NACHT**.

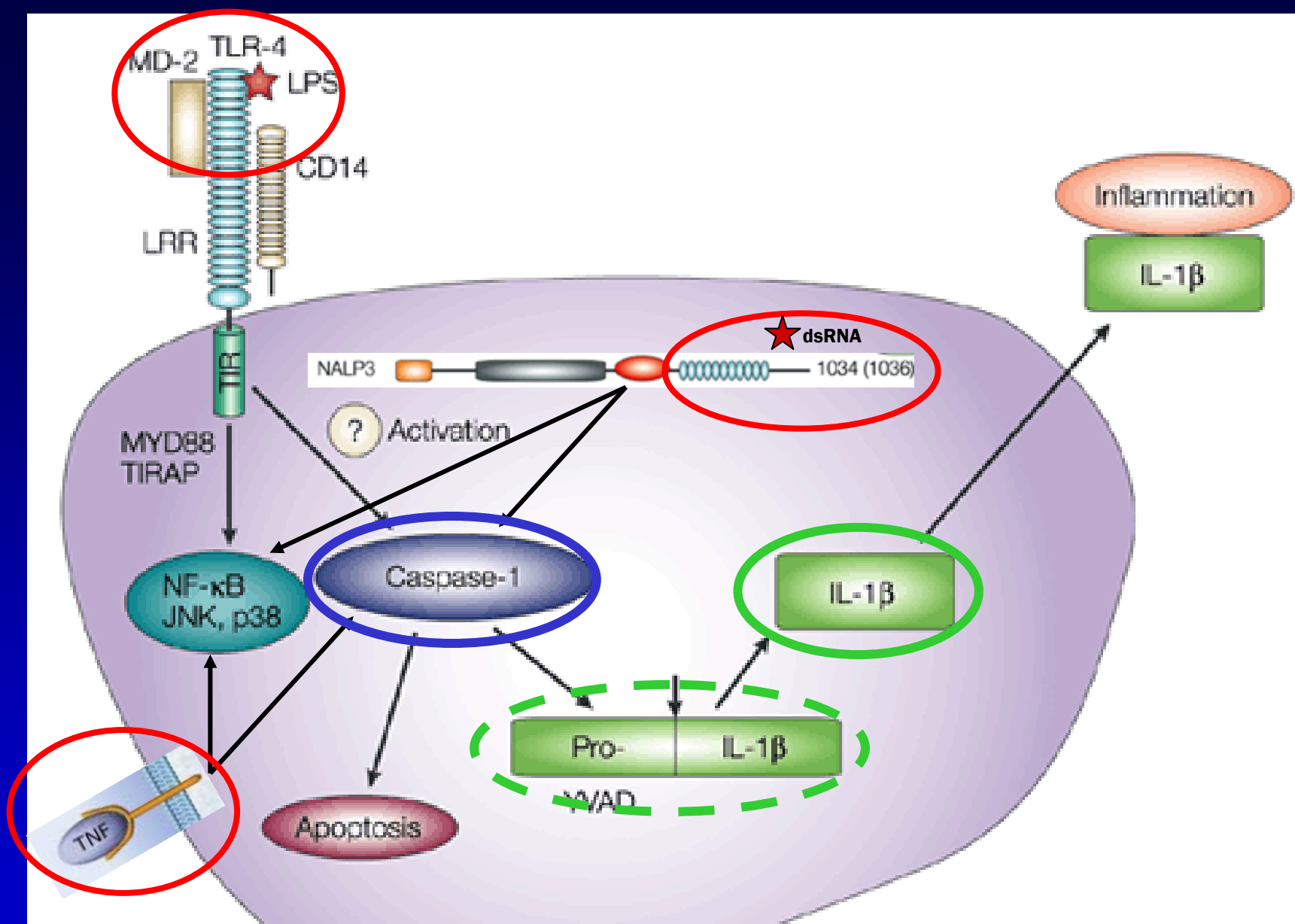
No todas conocidas, grupos y estructuras complejos, actividad parcialmente conocida, **nomenclatura no uniforme**.





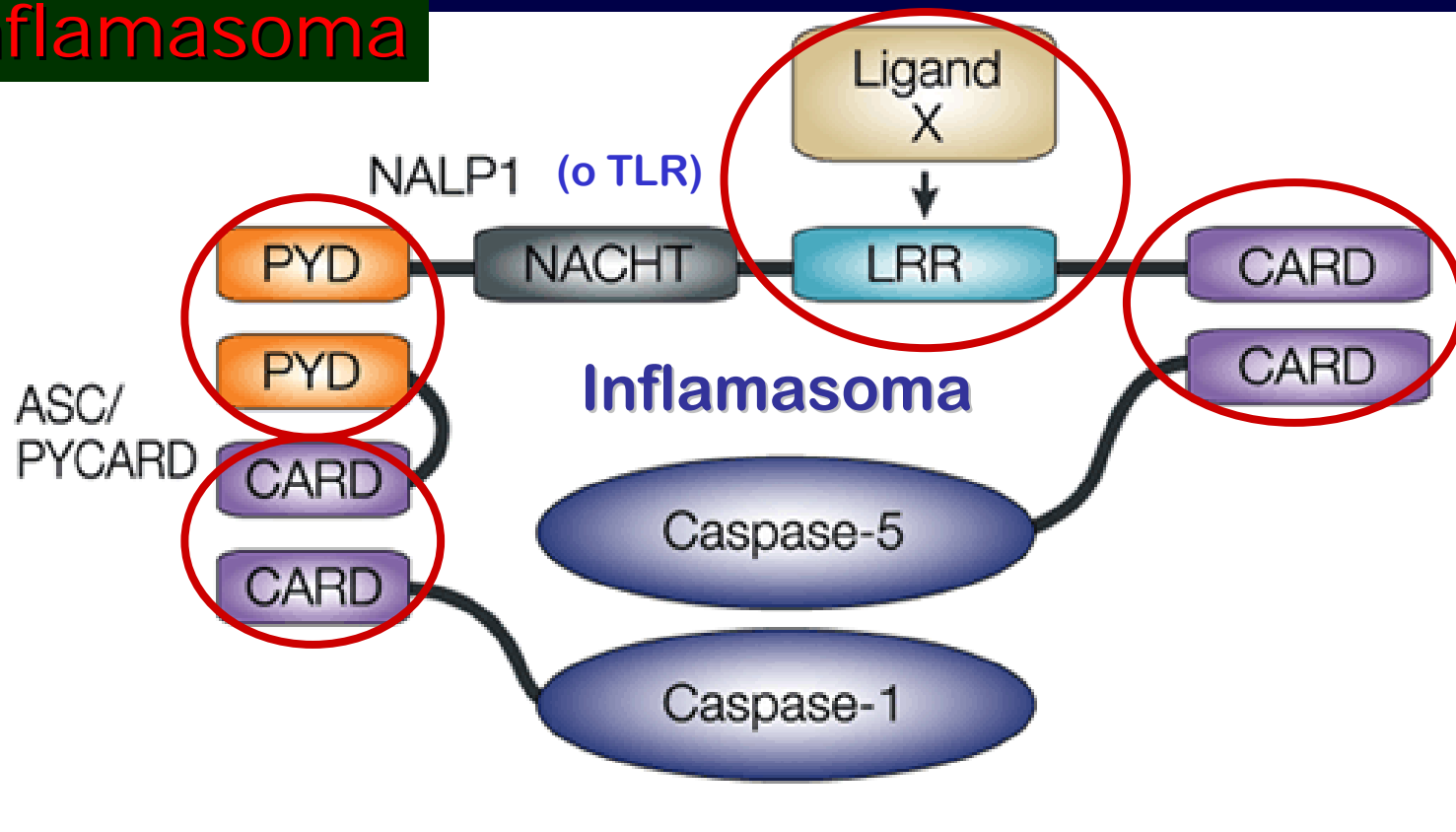
Proteínas intracelulares implicadas en el inicio de la respuesta inflamatoria por estímulo intracelular.

Se destaca NALP3 por estar implicada en SFPH

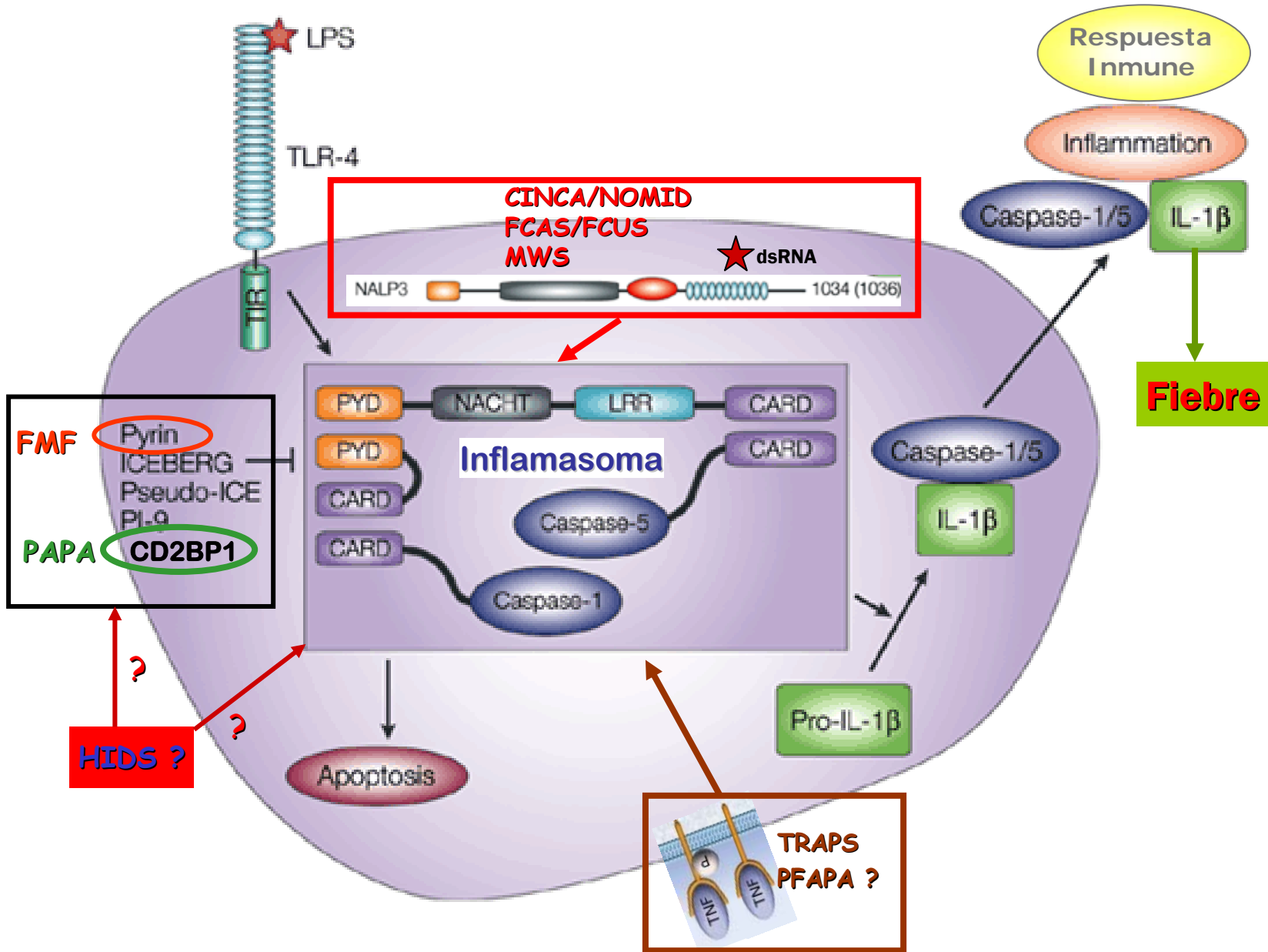


Esquema básico de los mecanismos de activación de la Inflamación y de la respuesta febril.

# El Inflamasoma



1. La activación de una proteína NALP o un TLR condicina la
2. Unión PYD/PYD a ASC/PYCARD y la
3. Activación de uniones CARD/CARD con las caspasas 1 y 5, que van a poner en marcha la
4. Reacción inflamatoria activando la pro-Interleukina-1 $\beta$



Patogenia y nivel de acción propuesto para los distintos SFPH.



## SFPH. CONSIDERACIONES.

1. Poco frecuentes.
2. Se conoce una pequeña parte de sus mecanismos de producción, aunque en algunos procesos no se han identificado los factores desencadenantes.
3. Amplitud del espectro clínico, en relación, en parte, con las características de la mutación responsable.
4. Probablemente hay mutaciones no identificadas responsables de formas clínicas menores, sin fiebre como puede ser la FMF con sólo dolor abdominal.

# Característica Clínicas de los SFPH

	FMF	HIDS	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA/ NOMID	PAPA	PFAPA
HERENCIA/ Ubicación	AR/16p13	AR/12q24	AD/12p13.2	AD/1q44 exon 3	AD/1q44 exon 3	AD/1q44 exon 3	AD/15q24- q25.1	?
Edad Inicio	< 2 a	< 1 a	< 20 a	< 1 a	Infancia	Neonatal	Infancia	< 4 a
Duración episodios	1-3 d	4-6 d	>7 d - 4 s	< 24 h	2-7 d	Variable	Variable	3-6 d
Periodicidad	/2-4 s	/4-5 s	3-4/año	Por frío	4-6/año	Continuo	/años ?	/3-8 s
Afectación GI	Peritonitis	Dolor abdominal	Dolor abdominal	Disconfort	Dolor abdominal	Hepato- esplenomeg alia		Aftas orales Dolor ab.
Músculo- esquelético	Artralgia	Artralgia	Mialgia Intensa	Ocasional	Ocasional	Mialgia Intensa Artritis Deformidad	Artritis estéril Deformidad	Artralgia
Cutáneo	Eritema erisipela	Maculo- papular	Rash sobre mialgias	Urticarifor- me	Urticarifor- me	Urticarifor- me	Pioderma gangrenoso	Rash poco frecuente
Signos peculiares	Serositis	↑ Ig D	Duración prolongada	Síntomas por frío	Sordera progresiva	Sordera+ artropatía	Acne precoz y persistente	Faringitis Adenitis Aftas
Proteína	Pirina	MVKinasa	TNFR1	NALP3	NALP3	NALP3	CD2BP1	
Tratamiento	Colchicina Trasplante MO		Corticoides Etanercept	Corticoides Anakinra	Corticoides Anakinra	Corticoides Anakinra	Corticoides Etanercept	Corticoides

# Fiebre mediterránea familiar

-Herencia AR. Gen MEFV 16p13, más de 30 mutaciones, 30% heterocigotos compuestos.

-Frecuente en poblaciones de la cuenca mediterránea: judíos sefardíes, turcos, árabes, griegos, españoles, italianos, etc.

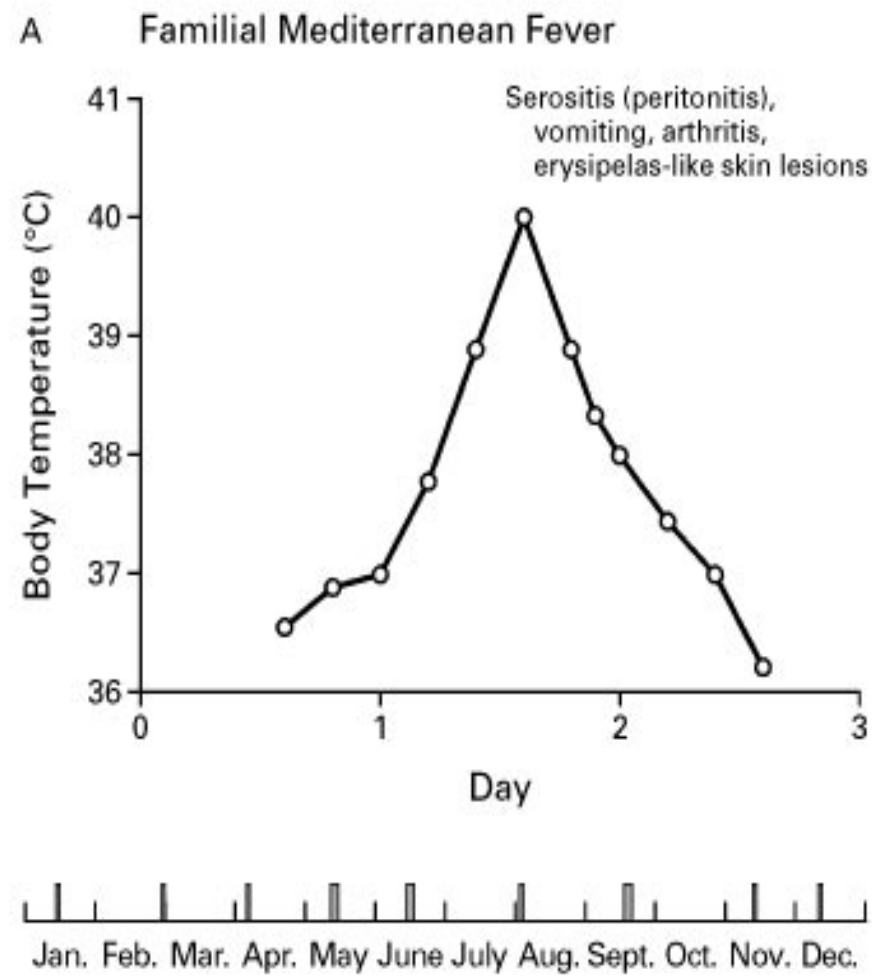
CLINICA: ataques de fiebre de 1-2 días de duración con poliserositis, predominando el abdomen agudo, a veces con erupción erisipeloides en miembros inferiores y artralgias.



# FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR



Evolución de la migración de las dos mutaciones más frecuentes.



# Familial Mediterranean Fever

episodic fever

Colchicine comes from crocuses!

Not rare.

Don't miss this "great mimic." Slowing down the nb's with colchicine prevents the deadly 2<sup>o</sup> amyloidosis.

hot ankle rash

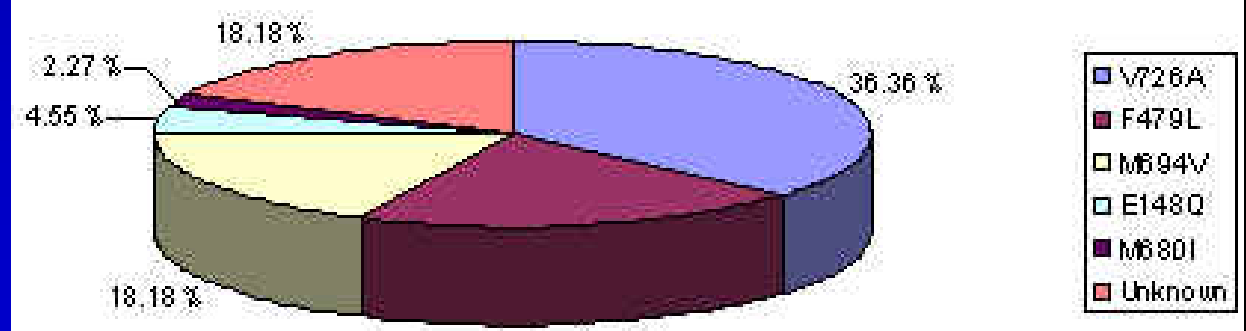
arthritis

pleuritis

peritonitis

FMF is caused by lack of "pyrin", a neutrophil protein that keeps them from mobbing body spaces.

Tratamiento continuado con Colchicina para prevenir Amiloidosis.



# Hiper-IgD Síndrome (HIDS)

The Lancet · Saturday 19 May 1984

## **HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA D AND PERIODIC FEVER: A NEW SYNDROME**

JOS W. M. VAN DER MEER      JAAK M. VOSSEN  
JIRI RADL      JANNY A. VAN NIEUWKOOP  
CHRIS J. L. M. MEYER\*      SACHA LOBATTO  
RALPH VAN FURTH

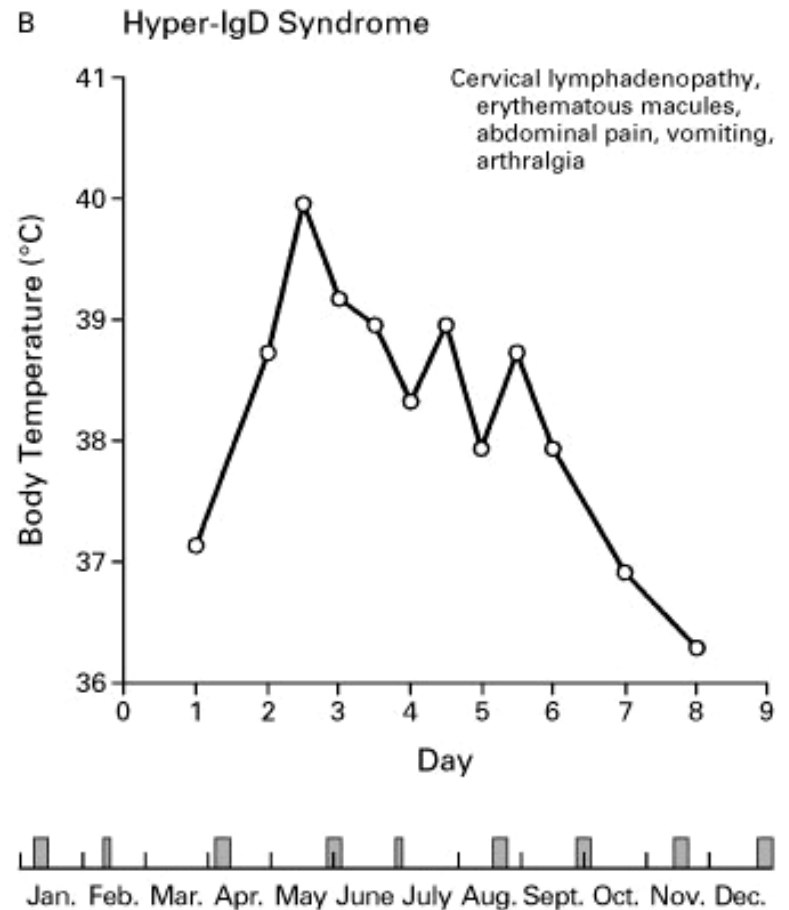
*Departments of Infectious Diseases, Paediatrics,  
Immunohaematology and Bloodbank, Pathology, and  
Nephrology, University Hospital Leiden, 2333 AA Leiden; and  
Institute for Experimental Gerontology TNO, Rijswijk,  
The Netherlands*

## Identificación del proceso en 1984



# HIDS características

- **Crisis febriles:** periodos de fiebre elevada de 3-5 días/ 2-3 semanas
- **Signos y Síntomas:** Escalofríos, artralgias, aftas, erupción cutánea, diarrea, dolor abdominal, adenomegalias, cefalea

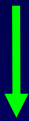






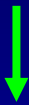
# Hyper-IgD Síndrome

HMG-CoA



HMG-CoA reductase

Mevalonic Acid



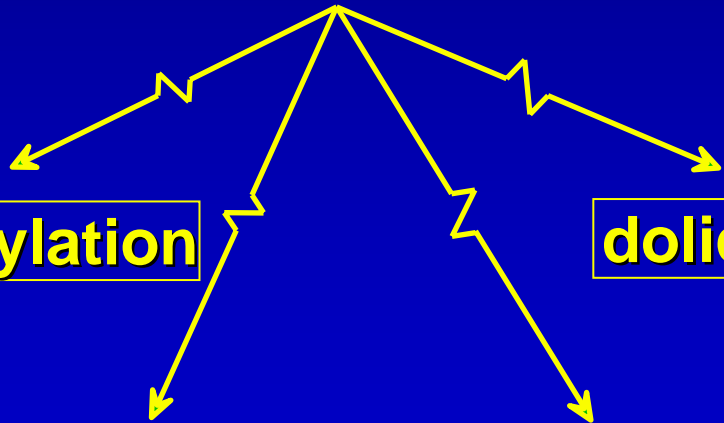
mevalonate kinase

5-15% de actividad residual.  
El 0% da lugar a la Aciduria mevalónica

Mevalonate phosphate



Farnesyl-PP

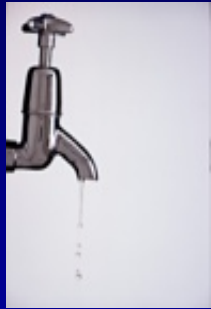


isoprenylation

dolichol

ubiquinone

cholesterol



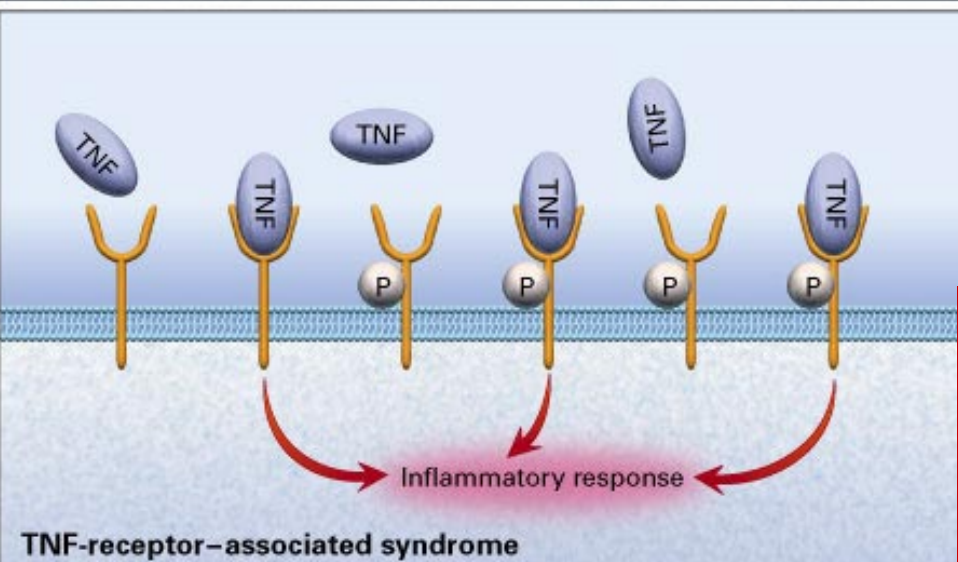
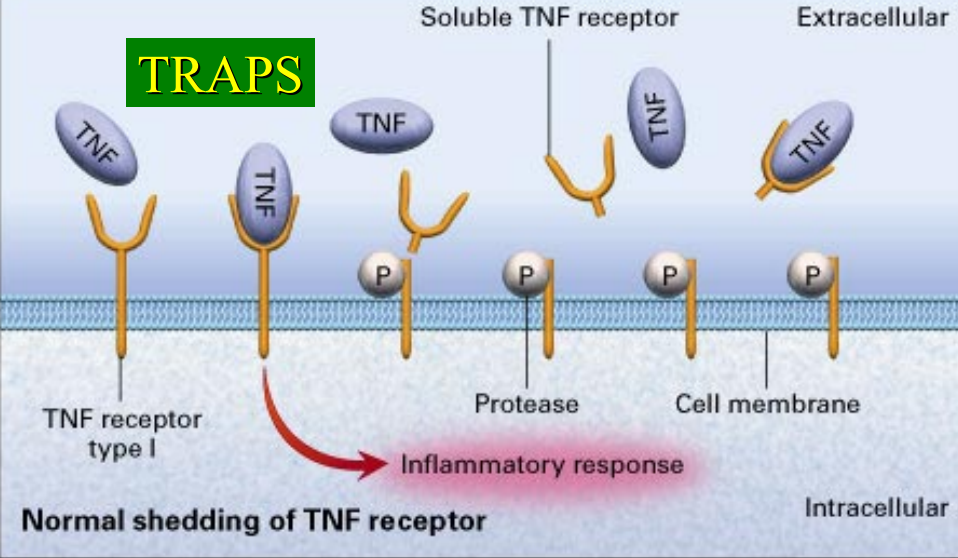
El déficit de producto terminal (Isoprenoides) induce inflamación y fiebre



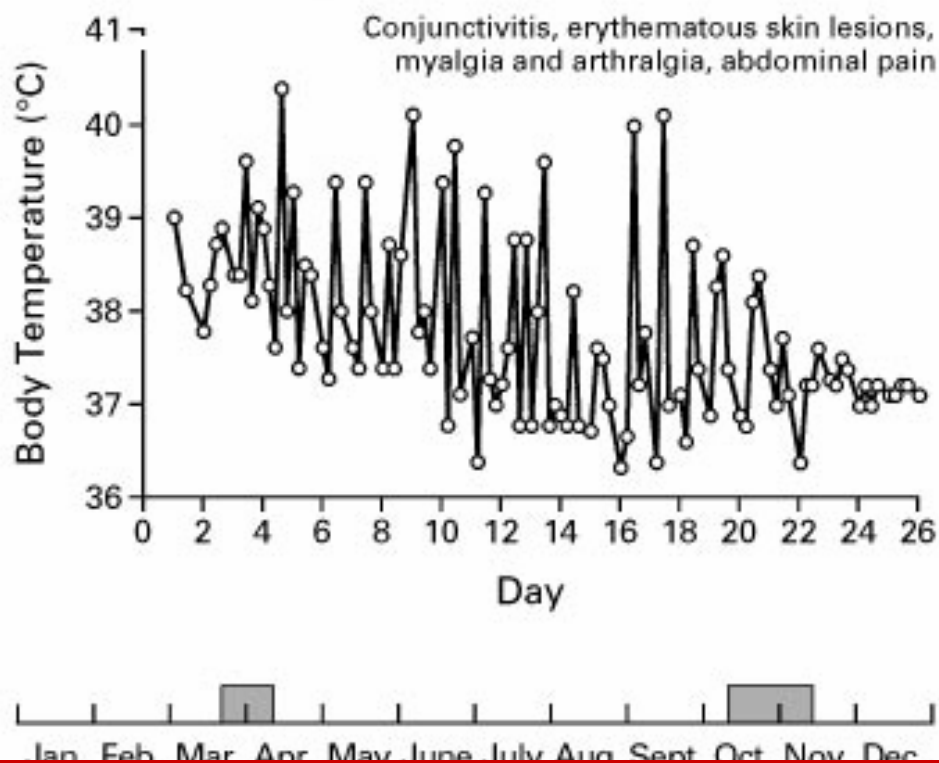
# TRAPS

**Síndrome de Fiebre  
periódica asociada a  
Receptor 1 de TNF.**

# TRAPS



## C TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome



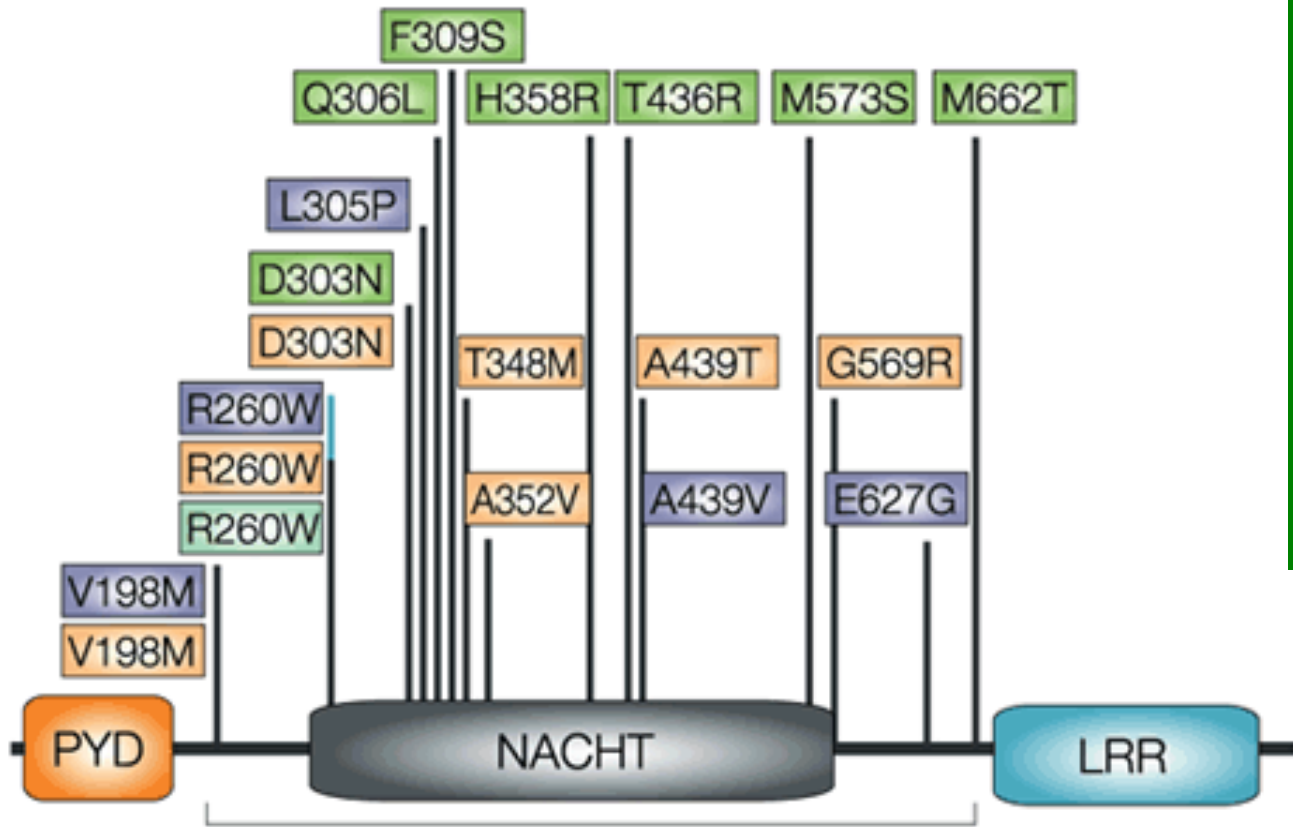
- Fiebre elevada de varias semanas.
- Unos cuatro episodios al año.
- Rash eritematoso.
- Atromialgias especialmente de manos y pies.
- A veces veces, dolor abdominal, conjuntivitis y dolor periorbitario.
- Mala respuesta a corticoides.
- Espectro clínico variable y amplio.

La falta de eficacia de la proteasa sobre el TNFR-1 mutado impide la solubilización del TNF-R, lo que activa la respuesta inflamatoria de manera persistente.

**FCAS/FCUS, MWS y CINCA/NOMID**  
**SINDROMES AUTOINFLAMATORIOS**  
**LIGADOS A TRASTORNO DE NALP 3**



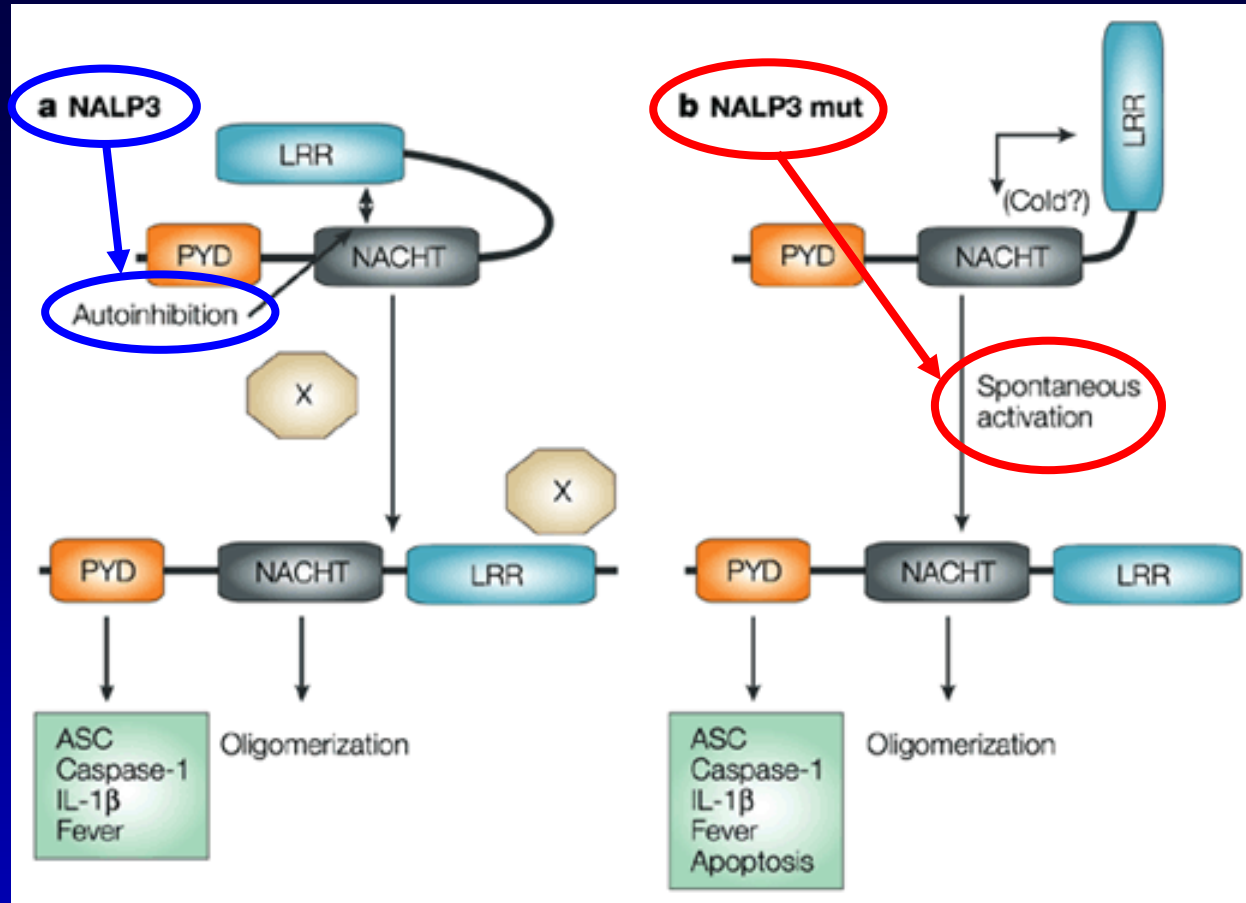
Mutaciones detectadas en CINCA/NOMID FCUS/FCAS y MWS



Región 1q44 gen NALP3 Exon 3



Nature Reviews | Molecular Cell Biology



Activación de NALP3 (implicado en FCU/FCAS, MWS y CINCA/NOMID).

a) Normal: Los dominios LRR y NACHT están acoplados e inhibidos. Por la acción de un factor "X" que se fija a LRR se desacoplan y se inicia la activación para dar lugar a la oligomerización con activación de ASC y Caspasa-1 con producción de IL-1 $\beta$ , citoquinas y fiebre.

b) En las mutaciones, por la acción del FRIO u otras circunstancias se produce la activación espontánea de la cascada ASC y Caspasa-1 con producción de IL-1 $\beta$ , citoquinas y fiebre.

# FCAS/FCU, MWS y CINCA/NOMID

CLINICA	FCAS/FCUS	MWS	CINCA/NOMID
Síntomas mayores	Tras exposición al frío, Escalofríos y Fiebre $\leq$ 24 h Rash eritematoso y pruriginoso en zonas expuestas	Fiebre de 1-2 días de duración. Rash urticariforme recurrente	Fiebre alta intermitente, persistente. Pápulas eritematosas migratorias no pruriginosas. Cefalea recurrente (Meningitis aséptica). Ensanchamiento epifisario y de rótulas (afectación articular)
Otros	Artromialgias	SORDERA de comienzo prepuberal. Artritis y artromialgias. Conjuntivitis. Dolor abdominal-	Tardío: abombamiento frontal, nariz en silla de montar. Retraso estaturoponderal. Puede haber afectación auditiva y visual
Comienzo	Infancia (primer invierno)	Infancia precoz	TRAS EL NACIMIENTO



Pápulas  
eritematosas en  
CINCA/NOMID





# Síndrome PAPA

Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum y Acne.



# Síndrome PFAPA

Fiebre periódica  
con Faringitis,  
Aftas orales y  
Adenitis cervical

Frecuente: Cefalea y  
Dolor abdominal.  
Poco frecuente: Rash.  
Duración 4-5 días.  
Frecuencia 10-12/año.  
Buena respuesta a  
corticoides.  
Comienzo hacia los 3  
años.  
Remite hacia los 10  
años.  
Hereditario ?



**FIEBRE PERIODICA HEREDITARIA.  
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Brotos cada **4-6 sem**, salvo NC (<1m) y AIJs, CINCA, PAPA (variable)



**Clínica inespecífica: dolor abdominal, dolor torácico, dolor escrotal, exantema, aftas, conjuntivitis, artralgias...**

