

Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar



Anakinra in a case of fever familial Mediterranean

Sr. Director:

La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de las fiebres periódicas hereditarias, que se ca-

racterizan por presentar episodios febriles recurrentes y autolimitados con poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas¹.

Es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva y que afecta principalmente a descendientes de poblaciones mediterráneas, como armenios, judíos sefardíes, turcos y árabes^{1,2}.

Es causada por mutaciones en el gen MEFV situado en el locus 16p13. Se han identificado hasta la fecha más de 150 mutaciones del gen, siendo las más frecuentes M694V, V726A y E148Q³. Este gen codifica una proteína de 781 aminoácidos, denominada pirina, la cual tiene un papel clave en el control de la inflamación a través

de su relación con otras proteínas que conforman el inflammasoma³.

El inflammasoma es un complejo multimolecular que una vez activado desencadena una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la activación de la caspasa 1 y la consiguiente activación de la IL-1 β . La pirina tendría una acción inhibitoria de la actividad del inflammasoma, y las mutaciones en la FMF llevarían a una pérdida de función de la pirina (herencia autosómica recesiva)^{2,3}.

La mayoría de los pacientes (90%) tiene el primer síntoma de la enfermedad en la infancia (primera década de la vida), aunque en general las crisis son interpretadas como infecciosas y conducen al retraso en el diagnóstico⁴ y desarrollan cuadros de comienzo brusco, ocasionalmente precedidos por pródromos tales como cefaleas o inquietud. Se caracterizan por fiebre alta (39 a 40°), dolor abdominal peritoneal y dolor torácico pleurítico. También pueden existir artralgias o artritis, rash erisipeloides, pericarditis, escroto agudo, aftas orales, mialgias y muy raramente meningitis aséptica^{1,2,3}.

El tratamiento indicado en la FMF es la colchicina a dosis de 0,6-1,8 mg/día, que además de disminuir la frecuencia y la intensidad de la crisis, puede prevenir la aparición de amiloidosis y estabilizar el filtrado glomerular en pacientes con proteinuria moderada⁵.

Descripción del caso

Mujer de 34 años de edad, española, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo primario tipo Graves Basedow y en seguimiento por el Servicio de Reumatología de nuestro hospital por presentar cuadro de dolores articulares de ritmo inflamatorio. Inicialmente diagnosticada de espondiloartropatía inflamatoria y Síndrome S.A.P.H.O. (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) que tras ser tratada con diferentes tratamientos iniciales (AINE y sulfasalazina), persiste en actividad inflamatoria articular con brotes de inflamación sinovial espontáneos.

Se decide comenzar en febrero de 2007 con fármacos biológicos (FB) indicados en el tratamiento de la espondiloartropatía axial: infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab. Además acude a la Unidad del Dolor por mal control del dolor, donde deciden realizar técnica de bloqueo epidural caudal con betametasona y fentanilo.

Tras fracaso de cada uno de los FB, pautados en un período de 5 años, bien por inefectividad o por efectos secundarios, y ante varios ingresos por fiebre de origen desconocido y de varias semanas de duración asociada a dolor poliarticular y lesiones cutáneas inflamatorias, aún siendo tratada con analgésicos y antibioticoterapia, se decide solicitar, en febrero de 2013, estudio genético para confirmar el diagnóstico de FMF, resultando heterocigótico para la mutación E148Q del gen MEFV asociado a la FMF.

Ante esto, se decide pautar colchicina en dosis de 1 mg/día en forma continua con el fin de evitar progresión a amiloidosis secundaria. Además se decide solicitar anakinra

como medicamento fuera de indicación a una dosis de 100 mg subcutáneo (sc) al día durante una semana y posterior administración cada 48 horas de forma mantenida.

En mayo de 2013, tras autorización del uso de anakinra, comienza tratamiento con mejoría clínica durante las dos primeras semanas, observándose la remisión de todos los síntomas de la enfermedad, reflejado en la normalización de sus parámetros analíticos de actividad biológica (PCR, VSG, hemoglobina y % de neutrófilos). Aún así, desde el inicio del tratamiento con anakinra la paciente presenta a diario pápulas eritematosas aisladas y pruriginosas que afectan a cualquier zona del tegumento y ceden con corticoides. Al suspender anakinra, estas lesiones remitieron y reaparecieron al reintroducirla. Tras valoración por el Servicio de Alergología, se decide suspender el tratamiento por intolerancia al mismo.

Comentarios

El tratamiento farmacológico de la FMF se explica por el papel primordial que en esta enfermedad tiene la pirina, proteína codificada por el gen MEFV, cuya función se relaciona con la regulación de la respuesta inflamatoria, desactivando la respuesta inmunitaria. En condiciones normales la pirina interactúa con una proteína pivote (ASC, proteína asociada a apoptosis) impidiendo el procesamiento de IL-1 β . En la FMF, la pirina anormal no se acopla a la ASC e induce una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, como la IL-1, entre otras^{2,3}.

El tratamiento indicado en la FMF es la colchicina a dosis de 0,6-1,8 mg/día, que disminuye la frecuencia y la intensidad de la crisis y puede prevenir la aparición de amiloidosis⁵. En el caso de nuestra paciente, la colchicina fue asociada a anakinra por la persistencia y mal control de los síntomas de la enfermedad.

Anakinra es un fármaco que neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL-1 β) al inhibir por mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la interleucina (IL-1RI)⁶. La interleucina-1 (IL-1) es una citosina pro-inflamatoria clave, que interviene en la inflamación sinovial y que se encuentra en el plasma y líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide⁶. Sus usos aprobados en España son el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no han respondido bien a la administración de metotrexato solo.

El tratamiento con anakinra en pacientes con FMF se tolera bien en la mayoría de los pacientes y ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura^{7,8,9}, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones en el punto de inyección.

En el caso de nuestra paciente se solicitó su uso para el tratamiento de la FMF, como fármaco fuera de indicación, resultando ser un fármaco eficaz para el tratamiento de esta patología aunque no pudiera finalizarse debido a la aparición de efectos secundarios.

Bibliografía

1. Perelló Carbonell R, Smithson Amat A, Supervía Caparrós A, Arenillas Rocha L, Torrente Segarra V, Skaf Peters E. Fiebre y dolor abdominal. Un caso de fiebre mediterránea familiar. *An Med Interna*. 2004; 21: 590-2.
2. Nicolás Sánchez J, Aróstegui Gorospe JI, Encinas Piñol A, Sarrat-Nuevo RM. Fiebre Mediterranea Familiar. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134: 660-3.
3. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*. 1998; 7: 1581-8.
4. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2200-3.
5. Buades Reinés J, Aguirre Erraste C. Fiebre Mediterránea Familiar. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 142-6.
6. Fichas técnicas de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en www.agemed.es
7. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of colchicine resistant familial Mediterranean fever patient with Anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1545-6.
8. Belkhir R, Moulouquet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007 ; 146 : 825-6.
9. Fernandez García MI, Albornoz López R, Cuevas Asensio I. Anakinra en la fiebre mediterránea familiar. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 237-40.

Elena Ferris Villanueva, María García Coronel
y Rocío Guerrero Bautista

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elefevi@msn.com (Elena Ferris Villanueva).

Recibido el 29 de abril de 2014; aceptado el 9 de septiembre de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.7555