www.printo.it/pediatric-rheumatology/EC/intro

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Versión de 2016

1. QUÉ ES LA FMF

1.1 ¿En qué consiste?

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad genética. Los pacientes sufren episodios recurrentes de fiebre, acompañada por dolor abdominal, torácico o articular e inflamación. Por lo general, la enfermedad afecta a las personas descendientes de la zona del Mediterráneo y del Oriente Medio, en particular a los judíos (especialmente a los sefardíes), turcos, árabes y armenios.

1.2 ¿Es muy frecuente?

La frecuencia de la enfermedad en las poblaciones de alto riesgo es de entre uno y tres por cada 1.000 habitantes. Es una enfermedad rara en otros grupos étnicos. Sin embargo, desde el descubrimiento del gen asociado, se está diagnosticando con más frecuencia, incluso en poblaciones en las que se creía que era muy rara, como italianos, griegos y americanos.
Los ataques de FMF se inician antes de los 20 años de edad en aproximadamente el 90 % de los pacientes. En más de la mitad de ellos la enfermedad aparece en la primera década de vida.

1.3 ¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

La FMF es una enfermedad genética. El gen responsable se llama MEFV y afecta a una proteína que juega un papel fundamental en la resolución natural de la inflamación. Si este gen lleva una mutación, como ocurre en la FMF, esta regulación no funciona de forma correcta y

los pacientes experimentan ataques de fiebre.

1.4 ¿Es hereditaria?

Se hereda principalmente como una enfermedad autosómica recesiva, lo que significa que los progenitores no suelen mostrar los síntomas de la enfermedad. Este tipo de transmisión significa que para tener FMF, tienen que estar mutadas ambas copias del gen MEFV de una persona (una de la madre y la otra del padre). Por tanto, ambos progenitores son portadores (un portador solamente tiene una copia mutada pero no sufre la enfermedad). Si la enfermedad se encuentra presente de forma extensa en la familia, es probable que aparezca en un hermano, un primo, un tío o un pariente lejano. Sin embargo, tal y como se observa en una pequeña proporción de casos, si un progenitor tiene FMF y el otro es portador, existe una probabilidad del 50 % de que su hijo tenga la enfermedad. En una minoría de pacientes, una o incluso ambas copias del gen parecen ser normales.

1.5 ¿Por qué mi hijo tiene esta enfermedad? ¿Puede prevenirse?

Su hijo tiene la enfermedad porque es portador de los genes mutados que causan la FMF.

1.6 ¿Es infecciosa?

No.

1.7 ¿Cuáles son los principales síntomas?

Los principales síntomas de la enfermedad son fiebre recurrente acompañada de dolor abdominal, torácico o articular. Los ataques abdominales son los más frecuentes, y se observan en alrededor del 90 % de los pacientes. Los ataques de dolor en el pecho se producen entre el 20 y el 40 % de los casos y los de dolor en las articulaciones, entre el 50 y 60 % de los pacientes.

Habitualmente, los niños se quejan de un tipo de ataque en concreto, como dolor abdominal recurrente y fiebre. Sin embargo, algunos pacientes experimentan diferentes tipos de ataque, uno cada vez o en

combinación.
Estos ataques son autolimitados, lo que significa que se resuelven sin tratamiento, y duran entre uno y cuatro días. Los pacientes se recuperan completamente al final de un ataque y se sienten bien entre un ataque y el siguiente. Algunos de los ataques pueden ser tan dolorosos que obliguen al paciente o a su familia a buscar atención médica. Los ataques de dolor abdominal intenso pueden ser similares a la apendicitis, por lo que algunos pacientes se someten de forma innecesaria a cirugía abdominal, como una apendicectomía.
No obstante, algunos ataques, incluso en el mismo paciente, pueden ser lo suficientemente leves como para confundirse con molestias abdominales. Este es uno de los motivos por los que es difícil de reconocer la FMF en los pacientes. Durante el dolor abdominal, el niño suele estar estreñido, pero a medida que el dolor mejora, las heces se vuelven más blandas.
El niño puede presentar fiebre muy alta durante un ataque y, en otro, un aumento leve en la temperatura. Habitualmente, el dolor torácico solamente afecta a un lado, y puede ser tan intenso que el paciente no pueda respirar de forma suficientemente profunda. Se resuelve al cabo de unos días.
Normalmente, se ve afectada solo una articulación cada vez (monoartritis). Generalmente, la articulación afectada es el tobillo o la rodilla. Puede estar tan inflamada y doler tanto que el niño no pueda caminar. En alrededor de un tercio de los pacientes, se observa una erupción cutánea de color rojo sobre la articulación afectada. Los ataques en las articulaciones pueden durar algún tiempo más que las otras formas de ataques y pueden transcurrir entre dos y cuatro semanas antes de que el dolor se resuelva por completo. En algunos niños, el único hallazgo de la enfermedad puede ser el dolor y la inflamación articular recurrente, que se diagnostica de forma errónea como fiebre reumática o artritis idiopática juvenil.
En alrededor de un 5 o 10 % de los casos, la afectación articular se vuelve crónica y puede causar daño a la articulación.
En algunos casos, existe una erupción cutánea característica de la FMF llamada eritema erisipeloide, que suele observarse en las articulaciones y extremidades inferiores. Algunos niños pueden quejarse de dolores en las piernas.
Las formas más raras de los ataques se presentan con pericarditis recurrente (inflamación de la capa externa del corazón), miositis

(inflamación muscular), meningitis (inflamación de la membrana que rodea al cerebro y a la médula espinal) y periorquitis (inflamación que rodea a los testículos).

1.8 ¿Cuáles son las posibles complicaciones?

Algunas otras enfermedades que se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) se observan de forma más frecuente entre los niños con FMF, como la púrpura de Henoch-Schönlein y la poliarteritis nodosa. La complicación más grave de la FMF en casos que no se tratan es el desarrollo de amiloidosis. El amiloide es una proteína especial que se deposita en ciertos órganos, como los riñones, el intestino, la piel y el corazón y que causa pérdida gradual de la función del órgano, especialmente en los riñones. No es específica de la FMF y puede complicar otras enfermedades inflamatorias crónicas que no estén tratadas de forma adecuada. La presencia de proteínas en la orina puede ser una pista para la realización del diagnóstico, y la presencia de amiloide en el intestino o en los riñones confirmará el diagnóstico. Los niños que estén recibiendo una dosis adecuada de colchicina (ver tratamiento farmacológico) están a salvo del riesgo de desarrollar esta complicación potencialmente mortal.

1.9 ¿La enfermedad es igual en todos los niños?

La enfermedad no es igual en todos los niños. Además, el tipo, la duración y la intensidad de los ataques pueden ser diferentes en cada ocasión, incluso en el mismo niño.

1.10 ¿La enfermedad en niños es diferente que la que presentan los adultos?

En general, la FMF en niños se asemeja a la que se observa en adultos. Sin embargo, algunas características de la enfermedad, como la artritis (inflamación articular) y miositis, son más frecuentes en la infancia. La frecuencia de los ataques suele reducirse a medida que el paciente crece. La periorquitis se detecta de forma más frecuente en los niños y jóvenes que en los varones adultos. El riesgo de amiloidosis es mayor entre los pacientes que no reciben tratamiento con un inicio temprano de la enfermedad.

2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

2.1 ¿Cómo se diagnostica?

Por lo general, se sigue la siguiente aproximación:

Sospecha clínica: Es posible considerar la FMF solamente después de que el niño experimente un mínimo de tres ataques. Debe realizarse una historia detallada del origen étnico, así como de familiares con quejas similares o insuficiencia renal.
Se debe pedir a los progenitores que proporcionen una descripción detallada de los ataques anteriores.

Seguimiento: Un niño con sospecha de FMF debe supervisarse de cerca antes de que se realice el diagnóstico definitivo. Durante este periodo de seguimiento, es posible que se deba observar al paciente durante un ataque para realizarle una exploración física exhaustiva, así como para realizar exámenes de sangre a fin de evaluar la presencia de inflamación. Por lo general, estos análisis dan un resultado positivo durante el ataque y vuelven a la normalidad, o a unos valores cercanos a la normalidad, después de que el ataque desaparezca. Se han diseñado criterios de clasificación que ayudan a reconocer la FMF. No siempre es posible ver a un niño durante un ataque por varias razones. Por tanto, se pide a los progenitores que tengan un diario y describan lo que ocurre. También pueden utilizar un laboratorio local, cercano a su domicilio, para la realización de los análisis de sangre.

Respuesta al tratamiento con colchicina: A los niños con resultados clínicos y de laboratorio que permitan el diagnóstico de la FMF se les administrará colchicina durante aproximadamente seis meses y, pasado ese tiempo, se volverán a evaluar los síntomas. En caso de FMF, los ataques se detendrán completamente o disminuirán en número, intensidad y duración.
Solamente tras completar los pasos anteriores el paciente puede ser diagnosticado de FMF y recetársele colchicina de por vida.
Puesto que la FMF afecta a varios sistemas diferentes del cuerpo, para realizar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad pueden participar varios especialistas. Estos incluyen pediatras generales,

reumatólogos pediátricos o de medicina general, nefrólogos (especialistas de los riñones) y gastroenterólogos (sistema digestivo).

Análisis genético: Recientemente, ha sido posible realizar un análisis genético de los pacientes para determinar la presencia de mutaciones que se crean responsables para el desarrollo de la FMF.
El diagnóstico clínico de la FMF se confirma si el paciente es portador de 2 mutaciones, una procedente de cada progenitor. No obstante, las mutaciones descritas hasta la fecha se encuentran en alrededor de un 70 a un 80 % de los pacientes con FMF. Esto significa que existen pacientes de FMF con una única mutación conocida o incluso sin ninguna. Por tanto, el diagnóstico de esta enfermedad sigue dependiendo del juicio clínico. El análisis genético puede no estar disponible en todos los centros de tratamiento.
La fiebre y el dolor abdominal son quejas muy frecuentes en la niñez. Por tanto, algunas veces no es fácil diagnosticar la FMF, incluso en poblaciones de alto riesgo. Puede ser necesario que pasen un par de años para que se reconozca. Debe intentarse disminuir el diagnóstico tardío de la enfermedad debido al aumento del riesgo de amiloidosis en los pacientes que no reciben tratamiento.
Existen otras enfermedades con ataques recurrentes de fiebre, dolor abdominal y articular. Algunas de estas enfermedades también son genéticas y comparten algunas características clínicas. Sin embargo, cada una tiene sus propias características clínicas y analíticas distintivas.

2.2 ¿Cuál es la importancia de los análisis?

Los análisis clínicos son importantes en el diagnóstico de la FMF. Exámenes como la velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, hemograma en sangre completa y fibrinógeno son importantes durante un ataque (al menos entre 24 y 48 horas tras el inicio del ataque) para evaluar el grado de inflamación. Estos análisis se repiten después de que el niño se encuentre asintomático para evaluar si los resultados han vuelto a la normalidad o están cercanos a ella. En alrededor de un tercio de los pacientes, los análisis vuelven a los niveles normales. En los dos tercios restantes, los niveles disminuyen de forma significativa pero permanecen por encima del límite superior de la normalidad.
También se necesita una pequeña cantidad de sangre para el análisis

genético. Los niños que sigan un tratamiento con colchicina de por vida deben proporcionar muestras de sangre y de orina dos veces al año con fines de observación.
También se analiza una muestra de orina en busca de proteínas y de glóbulos rojos. Puede haber cambios temporales durante los ataques pero los niveles persistentemente elevados de proteínas pueden sugerir amiloidosis. En ese caso, el médico puede realizar una biopsia rectal o renal. La biopsia rectal implica la extracción de un fragmento muy pequeño de tejido del recto y es muy fácil de realizar. Si la biopsia rectal no muestra amiloidosis, es necesario realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico. Para realizar una biopsia renal, el niño debe pasar 1 día al menos en el hospital. Los tejidos obtenidos de la biopsia se tiñen y se examinan en búsqueda de depósitos de amiloide.

2.3 ¿Puede tratarse o curarse?

La FMF no se puede curar pero puede tratarse con el uso de por vida de colchicina. De este modo, pueden evitarse o disminuir los ataques recurrentes, así como prevenir la amiloidosis. Si el paciente deja de tomar el fármaco, los ataques y el riesgo de amiloidosis reaparecerán.

2.4 ¿Cuáles son los tratamientos?

El tratamiento para la FMF es simple, económico y no implica ningún efecto secundario como consecuencia del uso de fármacos, siempre y cuando se tome la dosis adecuada. En la actualidad, el fármaco de elección para el tratamiento profiláctico de la FMF es un producto natural, la colchicina. Tras realizar el diagnóstico, el niño tendrá que tomar el fármaco durante el resto de su vida. Si se toma de forma adecuada, los ataques desaparecen en un 60 % de los pacientes, mientras que se consigue una respuesta parcial en el 30 % de los casos. No obstante, se ha visto que es ineficaz en entre el 5 y 10 % de los pacientes.
El tratamiento no solamente controla los ataques sino que elimina el riesgo de amiloidosis. Por tanto, es de suma importancia que los médicos expliquen de forma reiterada a los progenitores y al paciente hasta qué punto es esencial tomar este fármaco en la dosis recetada. El cumplimiento es muy importante. Si esto se cumple, el niño puede hacer vida normal y tener una esperanza de vida normal. Los

progenitores no deben modificar la dosis sin consultar con el médico. La dosis de colchicina no debe aumentarse durante un ataque que ya esté activo, ya que dicho aumento no es efectivo. Lo importante es evitar los ataques.
Los fármacos biológicos se utilizan en pacientes resistentes a la colchicina.

2.5 ¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento farmacológico?

No es fácil aceptar que un niño necesite tener que tomar medicamentos durante toda su vida. Los progenitores suelen preocuparse acerca de los posibles efectos secundarios de la colchicina. Se trata de un fármaco seguro con efectos secundarios mínimos que suelen responder a la reducción de la dosis. El efecto secundario más frecuente es la diarrea. Algunos niños no pueden tolerar la dosis administrada debido a las deposiciones acuosas frecuentes. En estos casos, la dosis debe reducirse hasta que se tolere y, a continuación, mediante pequeños incrementos, se la aumenta lentamente de nuevo hasta la dosis apropiada. Los síntomas gastrointestinales también suelen desaparecer si la lactosa de la dieta se reduce durante unas 3 semanas.
Otros efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y calambres abdominales. En casos raros, puede provocar debilidad muscular. El número de células en sangre periférica (glóbulos blancos, rojos y plaquetas) pueden disminuir de forma ocasional, pero se recupera al reducir la dosis.

2.6 ¿Cuánto tiempo debería durar el tratamiento?

La FMF requiere un tratamiento preventivo de por vida.

2.7 ¿Existe algún tratamiento no convencional o complementario?

No se conoce ningún tratamiento complementario para la FMF.

2.8 ¿Qué tipo de revisiones periódicas son necesarias?

Los niños que están en tratamiento deben someterse a exámenes de

sangre y orina al menos dos veces al año.

2.9 ¿Cuánto tiempo durará la enfermedad?

La FMF es una enfermedad de por vida.

2.10 ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo (evolución y desenlace previstos) de la enfermedad?

Si se trata de forma adecuada con colchicina durante toda la vida, los niños con FMF tienen una vida normal. Si existe un retraso en el diagnóstico o una falta de cumplimiento con el tratamiento, el riesgo de desarrollar amiloidosis se incrementa, lo que puede dar lugar a un mal pronóstico. Los niños que desarrollan amiloidosis pueden requerir un trasplante renal.

2.11 ¿Es posible recuperarse completamente?

No, porque es una enfermedad genética. No obstante, el tratamiento de por vida con colchicina le proporciona al paciente la oportunidad de vivir una vida normal, sin restricciones y sin riesgo de desarrollar amiloidosis.

3. VIA COTIDIANA

3.1 ¿Cómo puede afectar la enfermedad a la vida cotidiana del niño y de su familia?

El niño y su familia experimentan mucha angustia antes de que se diagnostique la enfermedad. El niño necesita acudir frecuentemente a consulta debido al dolor abdominal, torácico y articular intenso. Algunos niños se someten a intervenciones quirúrgicas innecesarias debido a un diagnóstico erróneo. Tras realizarse el diagnóstico, el objetivo del tratamiento médico debe ser conseguir una vida casi normal tanto para los progenitores como para el niño. Los pacientes de FMF necesitan tratamiento médico regular de por vida, lo que puede llevar al incumplimiento del tratamiento con colchicina. Esto coloca al paciente en riesgo de desarrollar amiloidosis.
Un problema significativo puede ser la carga psicológica del tratamiento

de por vida. El apoyo psicosocial y los programas de educación para los progenitores y el paciente pueden ser de gran ayuda.

3.2 ¿Qué ocurre con la escuela?

Los ataques frecuentes ocasionan faltas frecuentes en la escuela o colegio; el tratamiento con colchicina mejorará este problema.
La información acerca de la enfermedad en la escuela puede ser útil, en especial para aconsejar sobre qué hacer en caso de un ataque.

3.3 ¿Qué ocurre con los deportes?

Los pacientes con FMF que estén recibiendo tratamiento de por vida con colchicina pueden practicar el deporte que deseen. El único problema podrían ser los ataques de inflamación articular prolongada, que podrían limitar el movimiento de las articulaciones afectadas.

3.4 ¿Qué ocurre con la dieta?

No existe ninguna dieta específica.

3.5 ¿Puede influir el clima en la evolución de la enfermedad?

No.

3.6 ¿Puede vacunarse al niño?

Sí, el niño puede vacunarse.

3.7 ¿Qué ocurre con la vida sexual, el embarazo y la anticoncepción?

Los pacientes con FMF pueden presentar problemas de fertilidad antes del tratamiento con colchicina pero una vez este fármaco se ha recetado, este problema desaparece. A las dosis utilizadas durante el tratamiento es muy raro que se produzca un descenso en el número de espermatozoides. Las pacientes no deben dejar de tomar colchicina durante el embarazo ni la lactancia.