



# Revista Clínica Española



<https://www.revclinesp.es>

## IF-112 - SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS. ¿HAY QUE CONSIDERAR LAS MUTACIONES ATÍPICAS COMO VARIANTES PATOGENÉTICAS DEL GEN O COMO POLIMORFISMOS? ANÁLISIS DE FMF Y TRAPS

I. Porras Antrás, A. Ruiz Román, M. Pérez Quintana, P. García Ocaña, V. Sandez Montagut, J. Andreu Álvarez, S. Rodríguez Suárez, S. García Morillo

Servicio de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla.

### Resumen

**Objetivos:** Realizar un estudio descriptivo sobre las características clínicas y genéticas de una serie de pacientes diagnosticados de síndrome hereditario de fiebre periódica, seguidos en una Unidad especializada en enfermedades autoinmunes y minoritarias, y contrastar las mutaciones halladas con lo hasta ahora descrito en la literatura para debatir si deberían considerarse mutaciones de novo o polimorfismos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en base a las historias clínicas de los pacientes. Datos analizados: sexo, edad al diagnóstico, etnia, antecedentes familiares, síntomas, estudio genético, diagnóstico, tratamiento y respuesta al mismo. Para el diagnóstico de la FMF se utilizaron, además del estudio genético, los criterios clínicos de Tal Hashomer (TH) y de Livneh (ACR).

**Resultados:** 18 pacientes en total. 14 diagnosticados de FMF (8 mujeres y 6 varones) y 4 de TRAPS (2 mujeres y 2 varones). Media de edad al diagnóstico de 25 y 18 años respectivamente. En la FMF, el 79% presentaba ataques recurrentes de fiebre aislada, con dolor abdominal en el 55% de los casos (peritonitis en el 67% de los mismos, laparotomía exploradora en dos casos). 36% con artritis en localización típica y 29% con lesiones cutáneas. Un paciente con amiloidosis renal. El 29% con historia familiar. Dos eran de etnia predisponente. Se realizó estudio genético en 12. Se secuenciaron los exones del 1 al 10 del gen MEVF (marenostrina). Buena respuesta a colchicina en el 85%. Sólo dos requirieron biológicos (anakinra y etanercept). En el TRAPS, el 75% presentaba artralgiyas y mialgiyas, el 50% afectación cutánea, y un solo paciente afectación ocular. Ninguno amiloidosis. El 75% con historia familiar. Estudio genético a todos, encontrándose las siguientes mutaciones: pR92Q en heterocigosis en el exón 4 en 3 pacientes, y pP46L (exón 3) y pR202Q (gen MEVF), ambas en homocigosis. Tratamiento inicial sintomático, dos precisaron biológicos.

**Discusión:** En la FMF, se encontraron mutaciones recurrentes (M694V, E148Q e I591T) en el 50% de los pacientes, pero la mutación más detectada fue la pR202Q (50% de los casos), que se asocia con la pE148, pero sólo 1 de nuestros pacientes presentaba ambas. Por su alta prevalencia en la población se la considera un polimorfismo. No obstante, se ha descrito una fuerte asociación con la FMF cuando aparece en homocigosis, como en dos de nuestros pacientes. En el TRAPS, ambas mutaciones encontradas (pR92Q y p46L) son frecuentes, pero con baja penetrancia y un significado clínico controvertido, y se piensa que son variantes del gen TNFRSF1A, pero no directamente responsables del síndrome.

Pacientes/ exones	1	2	3	4	5	6	7	8-9	10-11-12
2	E148Q (he)					E148Q (he)	E148Q (he) + R202Q (he)	R202Q (he)	R202Q (he)
3					S339F (he)	P366S (he)			
9					I591T (he)				
10	M594V (he)	M594V (he)	I640M + R653H (he)						

*Conclusiones:* Con este estudio se pone de manifiesto la heterogeneidad genética de la FMF, que puede deberse a la existencia de genes desconocidos que, cuando están mutados, generan un fenotipo clínico similar al observado en la FMF, pero que en algunos casos, se consideran polimorfismos. Es en esta fase de difícil catalogación cuando cobra mayor importancia la correlación genotipo-fenotipo, así como la respuesta al tratamiento, ya que en ocasiones algunos pacientes van a desarrollar una enfermedad que precise de abordajes terapéuticos más agresivos. El estudio de co-segregación familiar puede ayudar a discernir esta implicación patogénica.