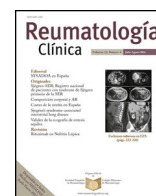




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Carta al Editor

La p.(Tyr135His), una nueva variante asociada a la fiebre mediterránea familiar



p.(Tyr135His), a new variant associated with familial Mediterranean fever

Señor Editor,

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente¹. Se transmite de forma autosómica recesiva, y hay identificadas 393 variantes.

Varón de 51 años, exfumador, con trastorno ansioso depresivo, glaucoma, al que se le había practicado una faquectomía bilateral. Refería que entre los 16 y los 18 años de edad había padecido unos episodios de fiebre de 37–38 °C, que aparecían periódicamente y duraban una semana. Actualmente seguía tratamiento con vortioxetina 20 mg/24 horas y anafranil 35 mg/24 horas.

Consultó para realizar un análisis de control, asintomático. Revisando los análisis rutinarios previos, en algunos se observaba elevación de la proteína C reactiva, hasta de 128 mg/l (normal 0-5).

En la exploración física solo presentaba una lesión pigmentada, plana, de gran tamaño de color marrón en la cara anterior de las piernas y de los pies (fig. 1a).

El hemograma y la bioquímica eran normales: beta 2 microglobulina 2,43 mg/l (normal 0,80-2), complemento CH 50 > 95 U/ml (normal 42-95), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) 13,1 pg/ml (normal 0-12,4). Enzima convertidora de la angiotensina, interleucina 1, interleucina 6, inmunoglobulinas, complemento C3, complemento C4 y factor de crecimiento endotelial vascular eran normales.

Anticoagulante lúpico: 1,32 (positivo > 1,20). Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, ENA SSA/RO, ENA SSB/La, ENA SM, ENA Scl-70, anticuerpo péptido citrulinado C, anticuerpo anticélulas endoteliales, anticuerpo anti-proteína 3 y anticuerpo anti-mieloperoxidasa fueron negativos.

En la tomografía axial de tórax y abdomen destacaban unos ganglios calcificados mediastínicos e hiliares; una adenopatía axilar derecha de 10 mm de diámetro; ganglios axilares bilaterales de tamaño subcentimétrico, mesentéricos, retroperitoneales paraaórticos e ilíacos bilaterales, algunos calcificados; bazo con múltiples calcificaciones milimétricas; litiasis puntiformes en el sistema colector medio del riñón derecho y el sistema colector inferior del riñón izquierdo; también se observó una lesión blástica en el hueso ilíaco derecho.

La biopsia de piel de la lesión situada en la parte anterior de la pierna mostraba una capa basal hiperpigmentada con atrofia de papilas epidérmicas; tanto la dermis papilar como la reticular tenían una moderada fibrosis, junto a un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular; el panículo adiposo subcutáneo a nivel lobulillar tenía cambios distróficos, adipocitarios y de esteatonecrosis; los septos estaban moderadamente engrosados por la

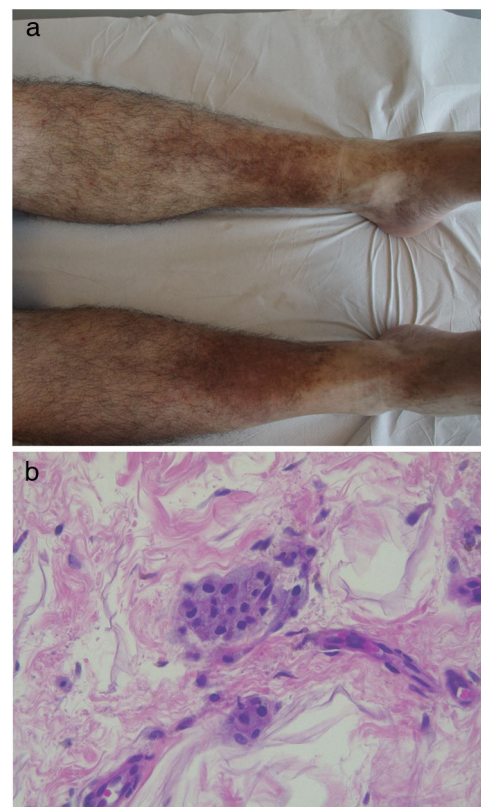


Figura 1. a) Lesión pigmentada, plana, de gran tamaño, de color marrón, en la cara anterior de las piernas y de los pies. b) Infiltrado inflamatorio lobulillar con histiocitos y células gigantes multinucleadas, ambos con cambios xánticos, en relación con áreas de lipodistrofia/esteatonecrosis.

fibrosis; se observaban histiocitos y células gigantes multinucleadas, ambos con cambios xánticos, en relación con las áreas de lipodistrofia/esteatonecrosis, siendo todo compatible con una paniculitis lobulillar más necrosis lipofágica histiocitaria (fig. 1b). La tinción con rojo Congo de las biopsias de piel, de recto y de la grasa subcutánea fue negativa.

El estudio de enfermedades autoinflamatorias detectó en el gen MEFV (*Mediterranean fever*) la variante heterocigota p.(Tyr135His); este cambio de tipo *missense* predice la sustitución de un aminoácido tirosina por histidina en la posición 135 de la proteína.

La FMF se sospecha ante episodios febriles breves, recurrentes, con intervalos asintomáticos, que suelen aparecer antes de los 20 años; pueden aparecer lesiones erisipeloides en piernas y en el dorso de los pies², aunque son infrecuentes, y también pueden observarse adenopatías³. Durante los brotes suele haber elevaciones de los reactantes de fase aguda⁴. Los análisis rutinarios

evidenciaron elevaciones de la PCR, la beta2 microglobulina y el complemento CH50, revelando un estado inflamatorio.

La variante p.(Tyr135His) no se encuentra descrita en las bases de datos clínicas ni en la bibliografía científica consultada hasta el momento de realizar este trabajo. Sí aparece anotada en la base de datos dbSNP (*database of Single Nucleotide Polymorphisms*) (rs145078602), pero no en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (*The Genome Aggregation Database*). El predictor bioinformático CADD (*Combined Annotation Dependent Depletion*) estima que el cambio tendría un efecto tolerado (< 10).

Financiación

No ha habido ninguna entidad financiadora ni beca para la realización de este artículo.

Bibliografía

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3715-5>. PMID: 28624931.
- Hernández-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros G, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Autoinflammatory diseases in pediatric dermatology-Part 1: Urticaria-like syndromes, pustular syndromes, and mucocutaneous ulceration syndromes. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:609–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.021>. PMID: 28442130.

- Al-Khafaji J, Ganz-Lord F, Konjeti VR, Viny AD. A case of familial Mediterranean fever with extensive lymphadenopathy and complex heterozygous genotype presenting in the fourth decade. *Case Rep Rheumatol.* 2018;2018:9670801, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9670801>. PMID: 29808155; PMCID: PMC5901998.
- Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:746–50, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei279>. PMID: 16403826.

Francisco José Nicolás-Sánchez^{a,*}, Lluís Eleuteri Pons I Ferré^b, Francesc Josep Nicolás-Sarrat^a y Alberto González Barranquero^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, España

^b Eldine Patología, Tarragona, España

^c Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnicolas@comll.cat (F.J. Nicolás-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.09.010>

The Latin-American rheumatology community needs to put the eye on ocular cicatricial pemphigoid



La comunidad reumatológica latinoamericana necesita poner el ojo en el penfigoide cicatricial ocular

Dear Editor,

Mucous membrane pemphigoid is a systemic and scarring autoimmune disease. Isolated ocular involvement has classically been called ocular cicatricial pemphigoid (OCP). This entity can lead to irreversible blindness if not treated early.^{1,2} Treatment is always systemic; thereby, ophthalmologists seek the support of rheumatologists, dermatologists, or a clinician with autoimmunity knowledge.³ Given the lack of epidemiological data in our region, the seriousness of this pathology, and it is supposed unfamiliarity by medical professionals of these specialties, it is proposed to carry out this work. Our objective was to know the familiarity of rheumatologists and ophthalmologists with OCP in our region.

A survey was conducted online through a Google form link. The questionnaire was primarily directed toward rheumatologists and ophthalmologists who are members of scientific societies in America. The questionnaire consisted of 13 questions about the age, sex, country, specialty, principal place of work (public or private institution or private practice), whether or not they are familiar with the entity, how many patients they see annually, the specialties with which they work to address these patients, diagnostic methodology (clinical vs. biopsy), the treatments used, and the difficulties in approaching these patients in daily practice. For those physicians who saw at least two patients with OCP in the last year and answered that they were familiar, we considered them familiar and up-to-date with the disease.

We received 463 surveys, and 433 were included, excluding duplications and those surveyed that did not belong to an Ame-

rican country. Three hundred-seven (70.9%) were rheumatologists, and 112 (25.9%) were ophthalmologists. Other specialties were dermatologists, immunologists, and clinicians. Most participants were from Argentina, Colombia, Chile, and Mexico. **Table 1** describes the general characteristics of the respondents.

Forty percent reported being familiar with the OCP. Among them, 66.1% were ophthalmologists and 31.3% were rheumatologists. When we analyzed only the group of ophthalmologists' familiarity with the OCP, we observed that the specialty to which these patients are most referred is rheumatologists (85%).

The main difficulties reported in the management of these patients were: (1) the lack of information, and diffusion of the OCP in the different scientific activities and texts of the specialties involved in treating this entity; (2) the difficulty in accessing and performing the biopsy of the ocular conjunctiva; (3) the difficulties in communication between specialists to carry out an appropriate follow-up.

Like other authors,^{2–4} we emphasize the key to success with this entity is to have an early multidisciplinary approach. Considering the main difficulties, we believe that more focus should be placed on increasing the scientific activities related to this disease in congresses and journals, mainly related to rheumatology. Furthermore, it is important to address the challenges associated with biopsies that are likely caused by factors such as the high costs of immunofluorescence, inadequate insurance coverage, and the lack of pathologists specialized in OCP.⁴

A limitation of this study is that the survey distribution may have been different per country. Also, the low number of dermatologists involved maybe was that the survey was primarily driven by the rheumatology field, which may not have effectively reached out to many dermatologists.

Observing the high percentage of unfamiliarity with this entity by rheumatologists (70%) and the significant referral of these patients to rheumatology by ophthalmologists familiar with OCP