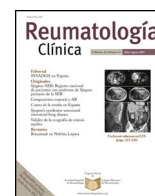




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Carta al Editor

### Variante atípica PFAPA-like de la fiebre mediterránea familiar asociada a psoriasis



#### Atypical familial Mediterranean fever with PFAPA-Like symptoms and psoriasis

Sr. Editor:

El síndrome autoinflamatorio define un conjunto de trastornos (en su mayor parte hereditarios) caracterizados por episodios recurrentes y autolimitados de inflamación, consecuencia de una desregulación del control del proceso inflamatorio. Clínicamente no es fácil diferenciar una entidad de otra, existiendo además dentro de entidades bien definidas formas atípicas que simulan otros procesos. Las técnicas de diagnóstico genético nos ayudarán a mejorar el conocimiento de estas entidades.

En este contexto describimos el caso de una mujer de 70 años, derivada para el estudio de episodios recurrentes de angioedema faríngeo y fiebre. Los primeros síntomas aparecieron a la edad de 4 años, con episodios recurrentes y autolimitados de fiebre, faringitis, adenopatías y crisis de dolor abdominal. Esta clínica fue atribuida a infecciones virales. En la adolescencia, los síntomas faríngeos mejoraron, la fiebre y las crisis abdominales persistieron y se agregó clínica articular. A los 58 años fue diagnosticada de psoriasis cutánea y oligoartritis psoriásica, no evidenciándose en la RM datos de espondiloartritis ni de sacroileitis, siendo el HLA-B27 negativo. Se inició tratamiento con leflunomida. En los últimos años, empeoramiento sintomático con episodios semanales.

No evidencia de eosinofilia en el hemograma. Los análisis bioquímicos rutinarios fueron normales. La electroforesis, las inmunoglobulinas A, G, M, D y E, los niveles de complemento, ANA, crioglobulinas, triptasa, VIH, VHB y VHC fueron normales o negativos. Ante la sospecha de un síndrome autoinflamatorio se solicitó un estudio genético enfocado en 109 genes implicados en procesos autoinflamatorios. Únicamente se detectaron alteraciones heterocigotas de la línea germinal que implicaban el gen MEFV E148Q (exón 2)/P369S y R408Q (exón 3). En base a estos datos se estableció el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar (FMF) atípica variante Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy (PFAPA)-like.

Un ataque típico de FMF se define como un episodio de 12 h a 3 días con fiebre, acompañado de peritonitis, pleuritis o monoartritis. Sin embargo, se han descrito variantes atípicas, una de las cuales es similar al síndrome PFAPA. En los 8 casos publicados en la literatura de esta variante<sup>1-3</sup>, como en el caso que presentamos, se describen episodios de fiebre, asociados con faringitis, linfadenopatía cervical y amigdalitis. En 7 de estos 8 casos se asocian a la variante E148Q/P369S/R408Q, y en el otro caso la P369S/R408Q. Solo un caso publicado anteriormente de esta variante de FMF se presentó con dolor abdominal y, como en nuestro caso, se asoció con la variante E148Q/P369S/R408Q del gen MEFV.

El segundo punto a considerar es la superposición con otros síndromes autoinflamatorios. En este contexto se ha descrito un aumento en la frecuencia de psoriasis en pacientes con FMF,

especialmente en la población adulta (OR de 16,34, y una incidencia del 3,7% en comparación con el 0,42% de la población general)<sup>4</sup>. El mecanismo común de ambos procesos sería la acción de IL-1. La purina producida en la FMF causa un aumento en los niveles de IL-1, que tiene un papel esencial para la señalización temprana de linfocitos Th17. Ashida et al.<sup>5</sup>, han demostrado la presencia de linfocitos Th17 activos en la dermis de pacientes con FMF con lesiones similares a las presentes en la psoriasis cutánea. Estos linfocitos estimulan a los queratinocitos.

En los pocos estudios existentes, la presencia de psoriasis se ha relacionado principalmente con las variantes M694V y 680I en homocigosis y heterocigosis, y solo hay un caso con una variante E148Q en heterocigosis, variante que presenta nuestro paciente<sup>6</sup>. Con respecto a la oligoartritis Kaşifoğlu et al. describen en el 27% de los pacientes con FMF clínica musculoesquelética, pero solo el 7% del total de pacientes tienen sacroileitis, en el 94% de los casos asociada a la mutación M694V, y en el 47% a un HLA-B27\*. Por lo tanto, la sacroileitis no es la forma habitual de afectación articular en la FMF y sí las oligoartritis con HLA-B27 negativo<sup>7</sup>.

El tratamiento con colchicina, junto con los corticoides, solo proporcionó un beneficio parcial, por lo que en esta variante se propone el tratamiento con anakinra, antagonista del receptor humano de la IL-1. Después de 2 meses de tratamiento, la paciente ha pasado de presentar una crisis cada semana a no tener crisis.

En conclusión, existen formas atípicas de FMF. En pacientes con episodios recurrentes de faringitis, estomatitis y linfadenopatías, se debe tener en cuenta un posible síndrome autoinflamatorio, especialmente si se acompaña de dolor abdominal o monoartritis.

### Bibliografía

- Ryan JG, Masters SL, Booty MG, Habal N, Alexander JD, Barham BK, et al. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1383–8.
- Tajika M, Aral M, Kobayashi K, Fujimaki K, Agematsu K, Umeda Y. Familial Mediterranean Fever E148Q/P369S/R408Q Exon 3 Variant with severe Abdominal Pain and PFAPA-Like Symptoms. *J Clin Case Rep*. 2015;6:790–2.
- Yamagami K, Nakamura R, Hanioka Y, Agematsu K. Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. *Modern Rheuma*. 2017;27:356–9.
- Cakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Beian Ö, et al. The prevalence of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32:895–908.
- Ashida M, Kolke Y, Kuwatsuka S, Ichinose K, Migita K, Sano S, et al. Psoriasis-like lesions in a patient with familial Mediterranean fever. *J Dermatol*. 2016;43:314–7.
- Erden A, Batu E, Syhoglu E, Sari A, Sönmez H, Armagn B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. *Ups J Med Sci*. 2018;123:57–61.
- Kaşifoğlu T, Çalırsız C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroileitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroileitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:41–6.

Felipe Blasco<sup>a,\*</sup>, Ángel García A<sup>b</sup>, María Dolores Martos<sup>c</sup> y Sandra Muñoz<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Diagnóstico Médico y Enfermedades Minoritarias, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

<sup>c</sup> Servicio de Alergia, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [Fblasco@torrevieja-salud.com](mailto:Fblasco@torrevieja-salud.com), [hevio@msn.com](mailto:hevio@msn.com) (F. Blasco).

1699-258X/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Systemic sclerosis related interstitial lung disease: What is the recommended treatment?



### Enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la esclerosis sistémica: ¿cuál es el tratamiento recomendado?

Sr. Editor:

We have read the article by Sobolewski et al.<sup>1</sup> with great interest and we sincerely congratulate them for highlighting the current developments in the management of systemic sclerosis (SSc). Although they wanted to gather the newest data about the aetiology, pathophysiology and management, the part regarding the management of SSc related interstitial lung disease (SSc-ILD) has some clerical error. Firstly, they specified that patients with SSc-ILD have stable or slowly progressive disease and only 25–30% of them need immunosuppressive treatment. This statement creates an impression that ILD in SSc is not a serious complication. However, in the previous part of the same manuscript, it is stated that SSc-ILD is one of the major causes of morbidity and mortality and we know that SSc-ILD is not a benign complication of the disease. Secondly, they reported that mycophenolate mofetil (MMF) is the preferred first line agent for the treatment of SSc-ILD. On the other hand, in the following paragraph, it is written that intravenous cyclophosphamide (CYC) is the recommended first line therapy for SSc-ILD and MMF is a good alternative treatment. In this regard, European League Against Rheumatism (EULAR) also recommends CYC for SSc-ILD in the first line, but not MMF.<sup>2</sup>

In conclusion, as complications in SSc is still characterized by a severe course and high risk of early death, the importance and severity of ILD in SSc patients should be highlighted and the recommended first line treatment for SSc-ILD should be clarified.

## Bibliografía

1. Sobolewski P, Maślińska M, Wiczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia*. 2019;57:221–33.
2. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327–39.

Metin Işık<sup>a,\*</sup>, Murat Kara<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Internal Medicine and Rheumatology, Özel 100. Yıl Hospital, Çukurambar, Muhsin Yazıcıoğlu Caddesi No: 54, Çankaya, Ankara, Turkey*

<sup>b</sup> *Physical Medicine and Rehabilitation, Hacettepe University Hospital, Sıhhiye, Ankara, Turkey*

\* Corresponding author.

E-mail address: [metin1721978@yahoo.com](mailto:metin1721978@yahoo.com) (M. Işık).

1699-258X/ Crown Copyright © 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.