

# Pericarditis recidivante y fiebre mediterránea familiar

José Halabe-Cherem,<sup>1</sup>  
 Alicia Hamui-Sutton,<sup>2</sup>  
 Salomón Cohen-Cohen,<sup>3</sup>  
 Elisa Sacal-Dumani,<sup>3</sup>  
 Ariel Shuchleib-Cung,<sup>3</sup>  
 Haiko Nellen-Hummel,<sup>1</sup>  
 Julia Rábago-Arredondo<sup>1</sup>

## RESUMEN

La pericarditis es una inflamación del pericardio debida a infecciones virales y bacterianas; puede estar asociada a fiebre reumática, tuberculosis, cáncer, sida y fiebre mediterránea familiar, entre otras. La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad inflamatoria de carácter autosómico recesivo caracterizada por fiebre, dolor abdominal y pleuritis en personas con ascendencia de países del mediterráneo. El presente estudio describe la evolución de tres pacientes con pericarditis asociada a fiebre mediterránea familiar, así como el resultado obtenido con colchicina. Se realizó pericardiectomía a dos de los pacientes que en la biopsia mostraron cambios inflamatorios inespecíficos. Más tarde, en dos de ellos fue corroborado el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar mediante marcadores genéticos, además de ecocardiograma y electroencefalograma, que confirmaron el diagnóstico. Fueron manejados con terapia antimicrobiana y antiviral sin mejoría evidente, posteriormente se consiguieron buenos resultados terapéuticos con colchicina.

## SUMMARY

Pericarditis is usually a complication of viral or bacterial infection. In addition, it can be associated to systemic diseases such as autoimmune disorders, rheumatic fever, cancer, tuberculosis and AIDS. It can also be related to familial Mediterranean fever, an autosomic recessive inflammatory disease, characterized by fever, abdominal pain, and pleuritis mainly seen in persons from the Mediterranean area. In this study, we described the evolution and treatment response to colchicine in three patients with pericarditis associated to familial Mediterranean fever. Two of the patients had a pericardiectomy showing in their biopsy nonspecified inflammatory changes. Later their diagnosis were confirmed by genetic markers, echocardiogram and EKG. They were treated with antiviral and antibiotics without any improvement; subsequently they had good results with colchicine.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>3</sup>Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac

Distrito Federal, México

Comunicación con: José Halabe-Cherem. Tel.: (55) 5230 8000, extensión 8497.

Correo electrónico: jhalabe@hotmail.com

Recibido: 18 de febrero de 2008

Aceptado: 9 de junio de 2008

## Introducción

La pericarditis es una enfermedad causada por inflamación del pericardio secundaria a múltiples etiologías, caracterizada por dolor precordial, frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas.

La manifestación clínica característica es dolor retroesternal irradiado al músculo trapecio y cuello, el cual aumenta con la respiración, posición supina o tos y mejora al sentarse; puede cursar con disnea. A la auscultación podemos encontrar frote pericárdico en borde esternal inferior izquierdo, de tono alto, evanescente, con cambios de una exploración a otra. Consta

de tres componentes: presistólico, sistólico y llenado ventricular rápido diastólico, encontrados con mayor facilidad durante la inspiración y la espiración profunda estando el paciente sentado. El ecocardiograma es el estudio diagnóstico más sensible para la detección y cuantificación del derrame pericárdico.

Presentamos tres pacientes masculinos con edad promedio de 27 años, con episodios de pericarditis recidivante (cinco a 12 eventos) en los últimos 12 años. Todos recibieron terapia antiviral, antimicrobiana y corticosteroides en diversas ocasiones, sin mejoría de los síntomas, incluso en dos se realizó pericardiectomía.

## Palabras clave

pericarditis  
 fiebre mediterránea familiar  
 pericardiectomía  
 colchicina

## Key words

pericarditis  
 familial Mediterranean fever  
 pericardiectomy  
 colchicine

### Caso 1

Hombre de 37 años con antecedente de abuelos paternos provenientes de Siria, quien refirió haber sido internado por primera ocasión en 1995 (a los 26 años) por un cuadro de pericarditis aguda. Durante su internamiento se realizaron estudios generales de laboratorio así como panel viral, los cuales resultaron normales, marcadores inflamatorios dentro de rangos normales y electrocardiograma con datos característicos de pericarditis. El cuadro se resolvió espontáneamente. Ese mismo año presentó dos episodios más, que se resolvieron de la misma forma. Entre 1995 y 2000 tuvo un promedio de dos cuadros al año sin

etiología comprobada (figura 1). Durante este periodo recibió diclofenaco (100 mg/ día), naproxeno (500 mg/día) y prednisona (50 mg/día), sin mejoría de los síntomas o disminución en los episodios. Debido al antecedente de familiares del área del Mediterráneo, se sospechó fiebre mediterránea familiar, por lo que se inició colchicina (1 mg/día), con la cual se mantuvo asintomático por tres años. En 2003 suspendió el medicamento de forma voluntaria. Dos meses posteriores a la suspensión presentó dos nuevos episodios de pericarditis, por lo que reinició la colchicina (1 mg/día), permaneciendo asintomático hasta la fecha. Los resultados de los estudios de marcadores genéticos fueron M6801-heterocigoto, M694V-negativo, M694-negativo, V726A-heterocigoto, E1480-negativo.

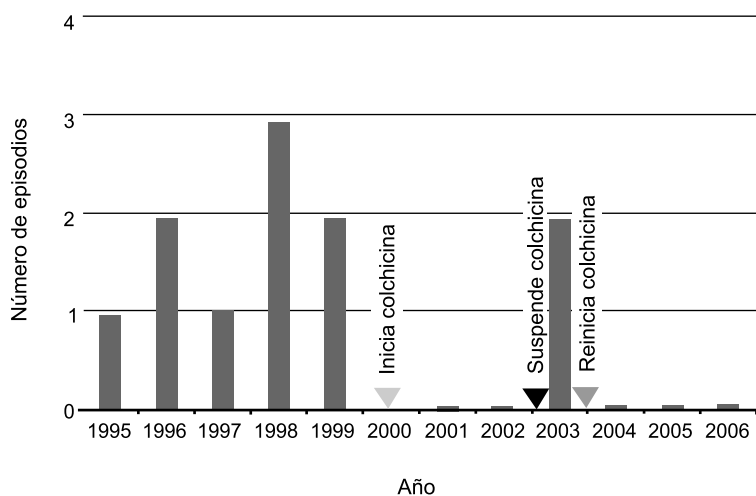


Figura 1. Paciente 1. Evolución clínica antes y después del tratamiento con colchicina

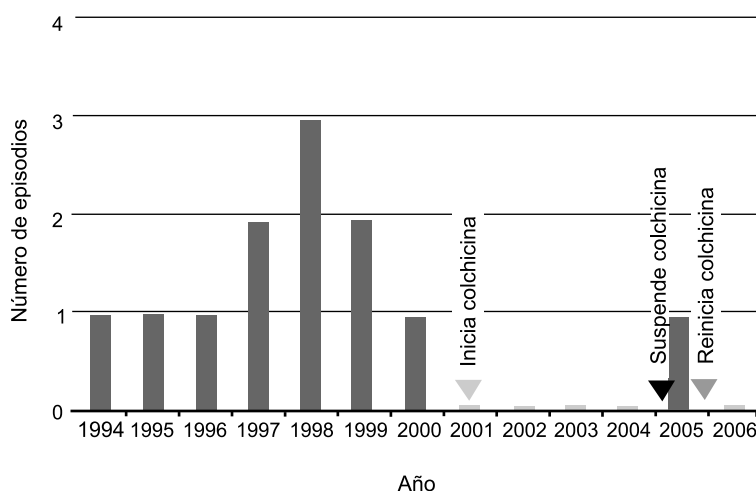


Figura 2. Paciente 2. Evolución clínica antes y después del tratamiento con colchicina

### Caso 2

Hombre de 29 años con ancestros provenientes de Siria sin más antecedentes de relevancia. Refirió que a los 17 años (1994) fue internado por un cuadro de pericarditis aguda, la cual se resolvió espontáneamente. Durante su estancia hospitalaria se le realizaron múltiples estudios, que resultaron negativos. Entre 1994 y 2001 presentó un promedio de un episodio al año sin etiología comprobada (figura 2). En uno de los cuadros se decidió realizar pericardiectomía con toma de biopsia, la cual reportó cambios inflamatorios inespecíficos. Con base en la respuesta clínica favorable que se había presentado en el paciente 1 con una historia similar, se decidió iniciar colchicina (1 mg/día); la respuesta fue favorable en la sintomatología clínica. Al suspender la colchicina se presentó recidiva del cuadro pericárdico, por lo que se decidió tratamiento con el fármaco en forma ininterrumpida. No ha vuelto a presentar ningún nuevo episodio. Le fueron efectuados estudios de marcadores genéticos: M6801-heterocigoto, M694V-negativo, M694-negativo, V726A-heterocigoto, E1480-negativo.

### Caso 3

Hombre de 22 años de edad quien inició padecimiento a los 12 años con cuadro de pericarditis aguda de etiología desconocida. Después fue ingresado en múltiples ocasiones al hospital por cuadros similares que se autolimitaban. Se le realizaron diversos estudios de laboratorio, los cuales resultaron dentro de rangos normales. A pesar de no tener una aparente etiología recibió múltiples

esquemas de antimicrobianos, así como antiinflamatorios no esteroideos durante este periodo, sin modificación de los síntomas o de los episodios.

En 2001 acudió a consulta y durante el interrogatorio mencionó que ambos padres, así como sus abuelos, provenían de Siria. Se inició colchicina (1 mg/día), con lo que hubo notable mejoría (figura 3), a pesar de lo cual el paciente suspendió en dos ocasiones el medicamento de manera voluntaria por temor a efectos secundarios. Durante los periodos de suspensión presentó nuevos episodios, por lo que reinició el medicamento; en la actualidad permanece asintomático. Se efectuaron estudios de marcadores genéticos y todos los resultados fueron negativos.

## Discusión

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad inflamatoria con patrón de herencia autosómica recesiva en la cual se han descrito más de 26 mutaciones en el gen MEFV localizado en el brazo corto del cromosoma 16.<sup>1-3</sup> Dicho gen está encargado de producir una proteína llamada pirina o marenostrin.<sup>2-4</sup> El gen MEFV está expresado predominantemente en las células de tipo mielóide y su expresión está regulada por el IFN $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral.<sup>5</sup> Se desconoce la función exacta de la pirina, pero se cree que actúa como una molécula antiinflamatoria. La pirina normal interactúa con una proteína denominada ASC (proteína asociada a apoptosis), impidiendo el procesamiento de IL1 $\beta$ , con la consecuente estimulación de la apoptosis. Por el contrario, bajo estímulos inflamatorios, la ASC interactúa con procaspasa-1 y no con pirina e induce una cascada inflamatoria que culmina en inhibición de apoptosis. En la fiebre mediterránea familiar, la pirina anormal no se acopla normalmente a la ASC, lo cual promueve un estado proinflamatorio aumentando la secreción de IL1 $\beta$ .<sup>6,7</sup>

La enfermedad tiene una mayor prevalencia en los varones y su inicio es casi siempre en la primera década de la vida. Suele presentarse en grupos étnicos provenientes de la costa del Mediterráneo, especialmente entre los judíos orientales y sefaraditas, los árabes y los armenios, aunque en la actualidad se han informado casos en múltiples grupos étnicos.<sup>8,3</sup> La fiebre mediterránea familiar se caracteriza por episodios recurrentes y autolimitados de fiebre y poliserositis, donde la duración y frecuencia de los ataques varía entre los pacientes.<sup>9</sup> La peritonitis es la presentación más común de la serositis, la cual se evidencia como dolor abdominal indistinguible de abdomen agudo.<sup>10</sup> La pleuritis es menos común y se manifiesta por dolor torácico.

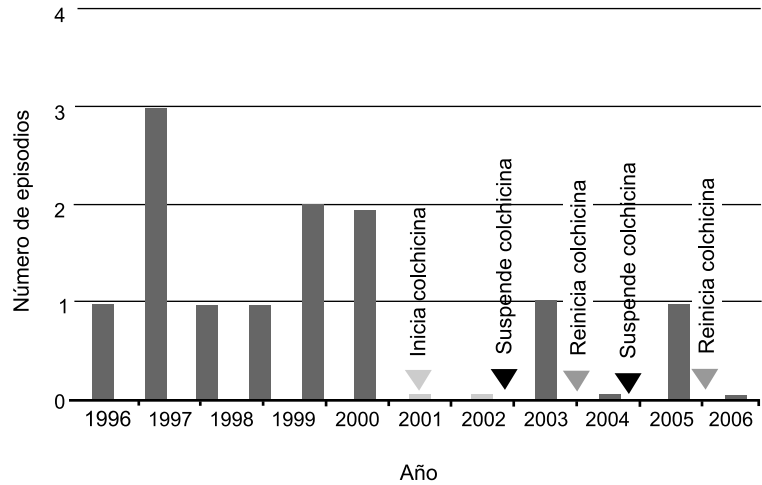


Figura 3. Paciente 3. Evolución clínica antes y después del tratamiento con colchicina

Aproximadamente 75% de los pacientes presenta artritis monoarticular, siendo más común la afectación a las articulaciones grandes. Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen eritema erisipeloides en la región del tobillo y dorso del pie, vasculitis, inflamación escrotal y amiloidosis con desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica.<sup>10-12</sup> La pericarditis recidivante y autolimitada es otra de las manifestaciones, sin embargo, en la actualidad existen pocos casos informados en la literatura.

Los pacientes descritos tenían ancestros provenientes de Siria, por lo que a pesar de no tener prácticamente signo adicional de esta enfermedad, dado el cuadro clínico de pericarditis autolimitada recidivante, se practicaron estudios genéticos en los tres, dos con resultados positivos, lo que confirmó el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar.

Actualmente el tratamiento utilizado en la fiebre mediterránea familiar es la colchicina.<sup>13</sup> Se desconoce con exactitud el mecanismo de acción de la colchicina en la fiebre mediterránea familiar, pero se sabe que actúa como un antiinflamatorio, interfiriendo con la formación intracelular de microtúbulos e inhibiendo la degranulación y transporte de mediadores proinflamatorios.<sup>14,15</sup> Las indicaciones de la colchicina en la fiebre mediterránea familiar incluyen la profilaxis de los ataques, profilaxis para el desarrollo de la amiloidosis y tratamiento de la amiloidosis.<sup>16</sup> Debido a la excelente respuesta que el primer paciente había obtenido con la administración de 1 g diario de colchicina se decidió iniciar el mismo régimen en los otros dos, con respuesta satisfactoria. Si bien en tercer caso los marcadores fueron negativos, no pudo excluirse que se tratara

de fiebre mediterránea familiar, por lo que en los casos de pericarditis recidivante donde se desconozca la etiología proponemos incluir la colchicina como tratamiento inicial para el cuadro agudo, y de forma profiláctica para la remisión.

## Referencias

1. Cherem JH, Hummel HN, Padilla GF. Familial Mediterranean fever in Mexico City: 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1994;154(12):1411-1414.
2. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77(4):268-297.
4. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
5. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95(10): 3223-3231.
6. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276(42):39320-39329.
7. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):S49-S52.
8. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Gen* 1999;64(4):949-962.
9. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659- 664.
10. Cherem JH, Rábago J. Abdomen agudo no quirúrgico. *Rev Invest Clin* 2007;59(3):212-218.
11. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 1999;92(6):309-318.
12. Meiorin SM, Espada G, Rosé CD. Enfermedades febriles periódicas en pediatría. *Arch Arg Pediatr* 2006;104(1):30-38.
13. Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, Ramiro H. *El internista*. Segunda edición. México: Nieto Editores; 2003.
14. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy: classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res* 2001;6(4):150-160.
15. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20(4):241-246.
16. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119(2):e474-e483.