

## Deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper-IgD) y solapamiento con mutación de fiebre mediterránea familiar



### Mevalonate kinase deficiency (hyper-IgD syndrome) overlap mutation familial Mediterranean fever

Sr. Editor:

Presentamos el caso de un paciente de 10 años con diagnóstico de deficiencia de mevalonato quinasa/síndrome hiper-IgD (p.V377I) y solapamiento con la mutación p.148Q de la fiebre mediterránea familiar (FMF) con respuesta clínica a canakinumab tras refractariedad a otros tratamientos.

La deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper-IgD) es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva perteneciente al grupo de fiebres periódicas monogénicas y se caracteriza por episodios febriles recurrentes asociados a dolor abdominal, linfadenopatías, aftas orales y, a veces, aumento de inmunoglobulina D. Hasta hoy se conocen 63 mutaciones<sup>1,2</sup>.

La FMF es otra fiebre periódica monogénica con episodios febriles periódicos y serositis, habiéndose descrito con alta frecuencia en judíos askenazíes, turcos y armenios<sup>3</sup>. La aparición simultánea en un mismo paciente de 2 mutaciones de distintos síndromes periódicos febriles es excepcional.

Varón de 10 años nacido en Santander (España), hijo de padres relacionados consanguíneamente (primos), quien desde el cuarto mes de vida presenta, cada 2 a 8 semanas, episodios febriles de 3 días de duración, acompañados de aftas orales, dolor abdominal y emesis, leucocitosis (15.000 mm<sup>3</sup>), aumento de velocidad de sedimentación y proteína C reactiva (valores oscilantes 50-100 mg/l), siendo la analítica restante normal. La radiografía de tórax fue normal y en ecografía abdominal presentaba adenopatías mesentéricas y esplenomegalia. El estudio genético reveló 2 mutaciones, la primera p.V377I homocigoto (déficit de mevalonato quinasa) y la segunda p.E148Q homocigoto (FMF). Los niveles de inmunoglobulina D fueron normales (37 mg/dl) y los niveles séricos de amiloide A elevados (inicialmente 50 mg/L y actualmente 5 mg/L). Ante la confirmación genética de déficit de mevalonato quinasa, pautamos colchicina 1 mg día que fue ineficaz, por lo que iniciamos anakinra a 2 mg/kg sin respuesta a los 3 meses. Posteriormente, recibió etanercept 0,8 mg/kg con respuesta clínica parcial, suspendiéndose 4 meses después por eccema cutáneo. Tampoco respondió a metotrexato suspendiéndose 3 meses después de su inicio por estomatitis recurrente y, dada la importante repercusión en su calidad de vida, iniciamos canakinumab (2 mg/kg/4 sem), con respuesta clínica al segundo mes de inicio y supresión completa y mantenida de los síntomas a los 12 meses, aunque con reaparición de aftas en alguna ocasión de manera aislada.

La coexistencia de mutaciones de diferentes síndromes autoinflamatorios en un mismo paciente se ha descrito raramente y sus implicaciones son poco claras pero incluyen manifestaciones clínicas atípicas con respuesta variable a tratamiento<sup>4</sup>.

Hasta hoy, solo se ha descrito el hallazgo simultáneo de las mismas mutaciones, p.V377I (hiper-IgD) y p.E148Q (FMF) en 2 hermanos árabes; sin embargo, estos eran heterocigotos para p.E148Q, en contraste con nuestro caso, que era homocigoto<sup>5</sup>. Los pacientes con esta última mutación presentan en el 85% de los casos clínica de FMF<sup>6</sup>. En otro caso similar, una paciente con episodios de fiebre y dolor abdominal, coexisten las mutaciones p.1268T/p.V377I

(hiper-IgD) y p. E230K (FMF)<sup>5</sup>. Se han descrito solapamientos de síndromes autoinflamatorios, siendo la FMF la más implicada<sup>5</sup>.

Existen pocas publicaciones respecto al tratamiento del déficit de mevalonato quinasa con canakinumab. En la serie más grande, con 50 pacientes, 3 fueron tratados con canakinumab, uno con respuesta parcial y 2 con respuesta completa<sup>7</sup>. Otra serie describe a 6 pacientes tratados con canakinumab, con respuesta completa en 3 de ellos<sup>8</sup>. En un paciente de 8 años se documentó remisión con canakinumab<sup>9</sup>.

El presente caso es el primero descrito en la literatura de la asociación de las mutaciones homocigoto p.V377I (hiper-IgD) y homocigoto p.E148Q. Aún faltan estudios para concluir que la coexistencia de 2 mutaciones en un mismo paciente confiera resistencia al tratamiento, aunque en los casos hiper-IgD de difícil control el canakinumab parece ser un tratamiento satisfactorio<sup>10</sup>.

### Bibliografía

- Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Walterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Human Mutation*. 2006;27:796-802.
- Santos JA, Aróstegui JI, Brito MJ, Neves C, Conde M. Hyper-IgD and periodic fever syndrome: A new mutation (p.R277G) associated with a severe phenotype. *Gene*. 2014;542:217-20.
- Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12:81-6.
- Gençpınar P, Makay BB, Gattorno M, Caroli F, Ünsal E. Mevalonate kinase deficiency-Different faces with separate treatments: Two cases and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2012;54:641-4.
- Moussa T, Aladbe B, Taha RZ, Remmers EF, El-Shanti H, Fathalla BM. Overlap of familial mediterranean fever and hyper-igd syndrome in an arabic kindred. *J Clin Immunol*. 2015;35:249-53.
- Uluca Ü, Ece A, Sen V, Coskun S, Günes A, Yel S, et al. High frequency of E148Q sequence variation in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:133-9.
- Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: Survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011;128:e152-9.
- Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1855-9.
- Tsitsami E, Papadopoulou C, Speletas M. A case of hyperimmunoglobulinemia D syndrome successfully treated with canakinumab. *Case Rep Rheumatol*. 2013;795027.
- Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: What is new? *Semin Immunopathol*. 2015;37:371-6.

Bryan Josué Flores Robles<sup>a,\*</sup>, María Enriqueta Peiró Callizo<sup>b</sup>, Abel Alejandro Sanabria Sanchinel<sup>c</sup> y Carlos Fernández Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aldolsa@hotmail.com](mailto:aldolsa@hotmail.com) (B.J. Flores Robles).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.03.007>  
1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.