

Reumatismos Intermitentes

Yunchoy Sánchez H.

Ex-Becada Dpto. Reumatología,
Hospital San Juan de Dios

Los Reumatismos Intermitentes o Síndromes Periódicos incluyen a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos de etiología desconocida, que se caracterizan por episodios de artritis aguda recurrente con periodos de remisión intercrisis (4, 15). El síntoma relevante es el compromiso articular, el que puede presentarse como manifestación única, como en el caso del Reumatismo Palindrómico y la Hidrartrosis Intermitente, o formar parte de un cuadro más amplio, como ocurre en los Síndromes Febriles Periódicos Hereditarios, entre los que se incluyen la Fiebre Mediterránea Familiar, la Fiebre de Hibernia y la Hiperinmunoglobulinemia D.

Reumatismo Palindrómico¹

Cuadro descrito por Hench y Rosemberg en 1941, caracterizado por episodios recurrentes de periartritis afebril (35%), artritis aguda y presentación de nódulos. De las artritis agudas, el 1% a 2% correspondería a esta etiología (15), que afecta por igual a ambos sexos (1); se presenta en familias con fuerte asociación genética, sin que se haya demostrado relación con los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA). El primer ataque se desencadena por infecciones o ejercicios vigorosos entre la tercera y sexta década de la vida (1, 15). Los episodios son personalizados, de intervalos irregulares que se prolongan de horas a pocos días, caracterizándose por un inicio vespertino, repentino e intenso, monoarticular u oligoarticular en rodillas, manos y hombros; pero ocasionalmente puede afectar pequeñas articula-

ciones de los pies, columna vertebral y articulación temporomandibular. Los nódulos son transitorios, con una duración máxima de siete días, tienen el tamaño de una arveja y se localizan en los cojinetes y/o tendones de las manos (1). Los síntomas constitucionales y el daño extraarticular son poco frecuentes durante el cuadro agudo. La remisión es completa en la etapa interepisódica (1, 4, 5, 6, 15).

Para precisar este cuadro, Hannonen P., Mottonen T. y Oka M. (1987) han propuesto los siguientes criterios diagnósticos, que son respaldados por la Sociedad de Reumatología Española (15):

1. Brotes de mono u oligoartritis de corta duración, de horas o pocos días.
2. Inflamación al menos en un ataque comprobado por médico.
3. Compromiso de tres articulaciones diferentes en ataques sucesivos.
4. Exclusión de otras formas de artritis periódicas.

Se plantean como diagnósticos diferenciales los cuadros de gota y la hidrartrosis intermitente.

Laboratorio

Con frecuencia se encuentran elementos inespecíficos, como el aumento de la VHS durante la crisis (15). El factor reumatoideo es positivo en uno de cada tres pacientes, mientras que los anticuerpos antinucleares siempre son negativos. A la microscopia, la membrana sinovial revela elementos inespecíficos, como presencia de polimorfonucleares y ausencia de eosinófilos, compromiso vascular con fibrina y trombos, linfocitos perivasculares aislados y fibrosis discreta (1, 3). Los nódulos muestran inflamación inespecífica, sin áreas necróticas o empalizadas de mononucleares (1, 4).

¹ Se usa el término *Reumatismo* en vez de artritis por la frecuencia con que aparecen nódulos subcutáneos y se afectan estructuras periarticulares. *Palindrómico* significa recurrente, y se deriva de una voz griega cuya traducción literal sería «volver atrás».

Evolución y pronóstico

No hay marcadores que definan la evolución de este cuadro (1).

Se han descrito remisiones aisladas (10%), ataques recurrentes y viraje a otras conectivopatías (4,15). Guerne y cols., en una investigación de 30 años, demostraron persistencia de reumatismo palindrómico en un 48% de los pacientes; el resto de los estudiados evolucionó a artritis reumatoidea en un 33% y a otros cuadros reumatológicos en un 4%; se constata remisión en un 15% (5). Pras y cols., en otro estudio de seis años (n: 127), señalan que un tercio de los pacientes tenía otro diagnóstico, como artritis reumatoidea (28,3%), lupus eritematoso sistémico (2,3%) y el 3,14% restante tenía Behçet, Psoriasis o Espondilitis Anquilosante.

Se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo a otra conectivopatía el ser de sexo femenino, tener factor reumatoideo positivo, presentar compromiso de manos precoz y la edad avanzada. La presencia de tres de estos factores aumenta ocho veces el riesgo (15, 19).

El pronóstico del reumatismo palindrómico es bueno, porque la articulación se mantiene indemne, salvo que la evolución ocurra con crisis muy frecuentes y de gran intensidad (3,15).

Tratamiento

El uso de antiinflamatorios no esteroideos tiene indicación sintomática (1,15). En la profilaxis de los episodios se han empleado corticosteroides, colchicina, sales de oro, antipalúdicos, D-penicilamina y cloroquina a dosis habituales, siendo esta última la que ha demostrado mejores resultados, pero que al suspenderla recidiva (1, 3-6, 15).

Hidrartrrosis intermitente (HI)

Síndrome muy poco frecuente caracterizado por episodios recurrentes de sinovitis benigna, con una periodicidad fija que varía desde una a cuatro semanas. Compromete grandes articulaciones, de modo preferentemente monoarticular, localizándose clásicamente en rodilla. También se ha descrito en codo, tobillo y cadera (1, 4). Se inicia en un periodo amplio que va desde la pubertad hasta los 50 años, y con igual frecuencia para ambos sexos. La crisis afecta siempre a la misma articulación, con una duración de dos a cuatro días (1), manteniendo en las mujeres un sincronismo

con la menstruación sin síntomas sistémicos y con recuperación total intercrisis (1, 3, 4, 15).

Se deben considerar como diagnósticos diferenciales las artritis episódicas y el Reumatismo Palindrómico.

Laboratorio

Entre los exámenes se encuentran elementos inespecíficos, como VHS o PCR elevados, en la mayoría de los casos. Los marcadores reumatológicos siempre son negativos (1, 4). La radiografía confirma derrame articular y aumento de partes blandas periarticular; pero, a pesar de una evolución prolongada, no se evidencian erosiones óseas o pérdida de cartílago. El líquido sinovial es normal o levemente inflamatorio, con un mínimo aumento de polimorfonucleares. La histología sólo revela proliferación vellocitaria y, muy ocasionalmente, infiltración linfoplasmocitaria (1, 4, 15).

Evolución y pronóstico

Se ha descrito remisión espontánea al cabo de varios años de evolución, siendo más frecuente la permanencia del cuadro; sin embargo, el pronóstico es bueno por la ausencia de manifestaciones sistémicas durante el daño articular, que es transitorio y no se acompaña de atrofia muscular periarticular (4,15).

Tratamiento

No existe a la fecha un tratamiento eficaz bien documentado para su cura o profilaxis. Por esta razón, el manejo habitual sintomático es con infiltración de esteroides locales; con este manejo un porcentaje muy discreto puede presentar remisión permanente. Se ha descrito, además, el uso de rifampicina intraarticular y la sinoviortesis con oro radiactivo (1, 4, 15).

Fiebre Mediterránea Familiar

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) o Poliserositis Paroxística Familiar es una enfermedad hereditaria autosómica, recesiva, de etiología desconocida y que afecta al gen "MEFV" localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p 13.3); este gen codifica la proteína PYRIN, cuya función es inhibir la inflamación mediada por neutrófilos (12), al antagonizar al mediador inflamatorio derivado del complemento C5a. Por otra parte, se sos-

pecha déficit de lipocortina, lo que alteraría la vía del ácido araquidónico (1,7). El cuadro se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre, peritonitis y/o pleuritis, artritis, lesiones cutáneas y amiloidosis (12, 15, 17, 19).

Predomina en judíos sefarditas, armenios y árabes; con menor frecuencia, en italianos y anglosajones. Con predominio masculino (60% a 75%), en la mitad de estos pacientes no hay antecedentes familiares (1, 7, 17).

La enfermedad puede comenzar entre los 5 a 15 años con mayor frecuencia, pero también la literatura describe casos que se inician en la lactancia, o a los 52 años de edad. La duración y frecuencia varían ampliamente en un mismo paciente, porque no hay ritmo ni periodicidad en los ataques. El episodio agudo dura uno a dos días, pudiendo prolongarse de siete a 10 días, con una frecuencia desde dos veces por semana hasta una crisis anual. La remisión es espontánea (7, 17).

En la crisis aguda, la fiebre alcanza el *peak* dentro de 12 a 24 horas de iniciado el cuadro; generalmente se asocia a serositis y al desaparecer hay sudoración significativa. El dolor abdominal está presente en el 95% de los casos, es localizado en su inicio, pero se hace difuso durante la evolución y se puede acompañar de náuseas y vómitos (17). El dolor torácico es de origen pleurítico y puede afectar al 75% de los pacientes. A nivel articular el derrame es frecuente en grandes articulaciones de extremidades inferiores, con predominio de la rodilla, siendo ocasional en las extremidades superiores; puede comprometer una (20%) o más articulaciones. En Israel la cifra asciende a un 75%. El compromiso articular es similar en cada uno de los episodios, y el dolor y el compromiso funcional asociado es desproporcionado al grado de inflamación. La piel presenta tumefacción dolorosa, eritematosa, con diámetros variables de 5 a 20 cm, que se localiza en tobillos y pies y puede confundirse con celulitis o tromboflebitis superficial (1,15,17).

Laboratorio

En el hemograma se evidencia durante el periodo de crisis aumento de VHS, y ocasionalmente, leucocitosis y anemia ocasional (1). Hay alzas del fibrinógeno plasmático, de la haptoglobina y de la ceruloplasmina (17). Con amiloidosis, lo habitual es encontrar un síndrome nefrótico. En el periodo de inactividad se ha descrito un alza de la inmunoglobulina A (15, 17).

La radiografía es inespecífica, y pese a las recurrencias de artritis prolongadas por meses, principalmente en cadera y rodilla, se mantiene la indemnidad articular (15, 17).

La biopsia sinovial tiene elementos de inflamación inespecíficos (1, 17).

Evolución y pronóstico

Los pacientes se benefician durante el embarazo y en época de verano. Con mayor edad o en presencia de amiloidosis, la frecuencia e intensidad de las crisis disminuyen.

Las complicaciones que describe la literatura son adherencias pleurales y/o abdominales secundarias a la inflamación y amiloidosis renal. Esta última, de tipo AA, es genéticamente determinada y, por lo tanto, independiente de la presencia de episodios febriles. Si el compromiso articular se prolonga deben considerarse otros diagnósticos diferenciales, como son gota, artritis séptica y artritis reumatoídea (15).

Tratamiento

Goldfinger ya en 1972 había demostrado que el uso de colchicina profiláctica era útil en el tratamiento de las crisis en dosis de 0,6 mg cada 8 hrs, porque disminuía la intensidad y el número de éstas; si la creatinemia era menor de 1,5 mg/dl, la colchicina en dosis mayor a 1,5 mg/día evitaba la amiloidosis (1, 8, 15). Actualmente, con el esquema colchicina 1 mg/día, un 60% de los pacientes remite y un 30% mantiene mejorías sostenidas. Un porcentaje importante de estos pacientes manifiestan mejoría sintomática con infiltración de corticoides intraarticulares, manejo que ha sido ineficaz como profilaxis, porque el aumento de Adenilciclasa produce fiebre y dolor en ausencia de lipocortina, que es inhibidor de la fosfolipasa, enzima que regula el paso de fosfolípido a ácido araquidónico (7, 15, 17, 21).

La ausencia de tratamiento en pacientes de sexo femenino se asocia a alteraciones ovulatorias que explicarían un 30% de infertilidad y un 20% a 30% de los abortos que cursarían aquellas que logren embarazarse.

Hiperinmunoglobulinemia «D»

Este cuadro, que fue descrito por Van der Meer por primera vez en 1984, es conocido también como fiebre periódica tipo "DUTCH". Es poco

frecuente y se presenta en pacientes autosómicos recesivos, afectando el cromosoma 12, a nivel de los alelos de la mevalonato kinasa. Esta enzima, que se encuentra en los fibroblastos, cataliza la fosforilación de ácido mevalónico a 5P-Mevalonato, sustrato necesario para la biosíntesis de isoprenoides y colesterol (10,11,14,15). Durante el estado febril, el ácido mevalónico se acumula en el plasma y se excreta por la orina; por esta razón disminuye en los fibroblastos. A nivel genético las mutaciones son varias, siendo la más frecuente la V377I, en que la valina sustituye a la isoleucina en la posición 377 (14).

Los episodios febriles afectan predominantemente a los niños, pero no de modo exclusivo, se inician entre los seis meses y los 50 años, se desencadenan por vacunación, infecciones virales, estrés, faringitis, otitis o cuadros de neumonía, y son mediados aparentemente por una reacción de hipersensibilidad tipo III, con complejos que contienen IgD (1, 14).

El diagnóstico se efectúa por la presencia simultánea de fiebre inexplicable mayor de 38,5°, habitualmente 40°, y niveles plasmáticos aumentados de inmunoglobulina "D". Los episodios febriles duran de tres a siete días, se presentan en intervalos regulares que varían de tres a ocho días según el paciente, pudiendo prolongarse los periodos intercrisis por semanas o meses. Otros hallazgos son linfadenopatías, hepatoesplenomegalias, artralgia (80%) y artritis simétrica (68%) de grandes articulaciones de extremidades inferiores; con menor frecuencia se describen vómitos, náuseas, diarreas y dolor abdominal, escalofríos, cefaleas y rash cutáneo eritematoso, maculopapular, urticarial, exantematoso. Ocasionalmente puede distinguirse un periodo de pródrómo con fatiga, anorexia y cambios conductuales (1, 10, 11, 14, 15, 20, 21). Su diagnóstico diferencial es Fiebre Mediterránea Familiar.

Laboratorio

En el hemograma se observan leucocitosis y granulocitosis sin alza de monocitos, con aumento de VHS y de PCR. La inmunoglobulina "D" alcanza niveles muy superiores al máximo normal de 100 UI/ML. La función de esta inmunoglobulina es estimular las citoquinas inflamatorias; sin embargo, no compromete a las células mononucleares

que se encuentran en la sangre periférica (12). En el periodo intercrítico se ha descrito aumento discreto de inmunoglobulina "A" (20).

La radiografía no muestra elementos destructivos.

El líquido sinovial es discretamente inflamatorio (15).

Evolución y pronóstico

Los brotes no dejan secuelas clínicas ni radiográficas, y a diferencia de la Fiebre Mediterránea Familiar este cuadro no tiene relación con amiloidosis. Por otra parte, con la edad disminuyen la intensidad y frecuencia de los ataques (21).

Tratamiento

El cuadro es autolimitado. No se ha descrito un tratamiento efectivo, por lo que el manejo es sintomático. Se han usado paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides en altas dosis. La colchicina en algunos pacientes ha demostrado disminución de la frecuencia e intensidad del cuadro. En los estudios actuales se evalúa la respuesta a citotóxicos y gammaglobulina (1, 15).

Fiebre de Hibernia²

Enfermedad genética autosómica dominante, que se origina por un defecto localizado en el cromosoma 12 (12p13), pero el gen aún no ha sido codificado; los primeros estudios efectuados por Williamson y cols. datan de 1982 y se efectuaron en una familia irlandesa. Se reconocen como factores precipitantes, traumas e infecciones respiratorias agudas para el inicio infantil, a los que se agrega el síndrome premenstrual durante el periodo de adolescencia (11).

Los periodos de crisis duran más de una semana, la fiebre en los niños con frecuencia se acompaña de dolor abdominal (94%), la mialgia es severa, incapacitando por rigidez en algunos casos; a nivel cutáneo, las lesiones tienen aspecto erisipeloides con diámetros cercanos a 15 cm. La artritis franca no es frecuente, sí lo es la artralgia de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. En la etapa aguda también se encuentran adenopatías y compromiso ocular caracterizado por inyección conjuntival y edema periorbitario unilateral. Los síntomas no desaparecen completamente en el periodo intercrítico (15).

² Término latino para denominar a Irlanda.

Laboratorio

En plena crisis sólo se evidencia aumento de los reactantes de fase aguda; en el periodo de intercrisis aumenta la inmunoglobulina "A".

La radiografía no evidencia secuelas articulares (15).

Tratamiento

Se debe iniciar de modo precoz el uso de corticoides en altas dosis, habitualmente sobre 20 mg de **prednisona o su equivalente**, la que debe ser incrementada de acuerdo a la frecuencia e intensidad de las nuevas crisis (15). El uso de inmunosupresores no ha demostrado beneficios.

Sinovitis simétrica seronegativa recurrente con edema con fovea (RS3PE)³

Se conoce también como Síndrome de Mc Carty. El cuadro se caracteriza por afectar preferentemente al sexo masculino, desde y durante la tercera edad. Su incidencia es desconocida. Su clínica se caracteriza por poliartritis simétrica de las grandes articulaciones localizadas en manos y pies (1). Se inicia violentamente, con un marcado edema con fovea que en las manos puede llevar a un síndrome de túnel carpiano, por alza de la presión local incluso sobre 10 veces su valor normal. Desde las etapas iniciales se evidencia gran rigidez periarticular (1, 9).

Su diagnóstico diferencial es la Polimialgia Reumática.

Laboratorio

La VHS puede ser normal o alcanzar valores mayores a 100 mm/hr. El factor reumatoideo siempre es negativo. El líquido sinovial sólo presenta hallazgos inespecíficos. La radiografía no muestra elementos erosivos (1, 9).

Evolución y pronóstico

El tratamiento precoz con corticoides por vía oral, esto es, antes de seis meses de evolución del cuadro, puede llevar a la remisión completa; en caso contrario, no se ha descrito destrucción articular, pero la contractura prolongada de dedos,

muñeca y codo puede llevar a una limitación funcional secundaria.

Este cuadro ha sido descrito como parte de un síndrome ligado a la polimialgia reumática (1,9).

Tratamiento

Se utilizan corticoides en dosis bajas, las que van de 5 a 15 mg de prednisona diarios para el manejo de la sinovitis y el edema, obteniéndose mejoría en dos a tres meses de iniciado el tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos y la hidroxicloroquina han resultado beneficiosos en el manejo sintomático, porque para la edad promedio en este tipo de pacientes el tratamiento de corticoides presenta un riesgo mayor (1, 9).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pinals RS. Periodic syndromes. En: Klippel J. (Ed.) Primer on the Rheumatic Diseases, 11 ed 1997. Atlanta, Arthritis Foundation. 127-129.
2. Schumacher HR. Palindromic Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25:361-9.
3. Singleton J. Síndromes Periódicos. En: West S. (Ed.) Secretos de la Reumatología 1998 1ª Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. 526-530.
4. Aris H. 1995; Síndromes Artríticos Intermitentes y Periódicos. Reumatología. Aris H y Valenzuela F. (Eds.) Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico. Santiago de Chile. 579-580.
5. Guerne PA y Weisman MH. Palindromic Rheumatism: Part of or Apart from the Spectrum of Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1992; 93:451-460.
6. Yussef W, Yan A, Russell AS. Palindromic Rheumatism: A Response to Chloroquine. *J Rheumatol* 1991; 18:35-37.
7. Garcia-Gonzalez A y Weisman MH. The Arthritis of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:139-150.
8. Zener D, Pras M, Solar E, Modam M, Cabili S, Gofni J. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001-1005.
9. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with pitting edema: RS3PE Syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-2767.
10. Wan der Meer JWM, Vosser JM, Rodl J, Van Nievkoop JA, Meijer CJ, Lobatto S, Van Furth R. Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever. A New Syndrome. *Lancet* 1984; 1087-1090.
11. Long S. Syndrome of Periodic fever, Aphthous Stomatitis Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) – What it isn't What is it? *J Pediatric* 1999; 135; 1:1-5.
12. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Paswell J. Periodic fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy. Syndrome Clinical Characteristics and outcome. *J Pediatric* 1999; 135; 1:98-100.
13. Thomas KT, Feder HM, Tawton AR, Edwards KM. Periodic Fever Syndrome in Children. *J Pediatric* 1999; 135; 1:15-21.
14. Simon A, Cuisset L, Vincent MF, Van der Velde Visser SO, Delpech M, Van der Meer JW, Drenth JP. Molecular Analysis of the Mevalonate Kinase Gene in a Cohort of patients with the Hyper Ig D and Periodic fevers syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med* 2001; 135 (5):338-43.
15. Benito S y Cabezas JA. Reumatismos Intermitentes. En: Manual S.E.R. de las Enfermedades Reumáticas, 3ª Ed. 2000; Sociedad Española de Reumatología. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 739-43.
16. Pras M y Kastner D. Familial Mediterranean Fever. En: *Rheumatology* 2ª Ed. 1998; Klippel J, Dieppe P. (Ed). Mosby, Spain. Section 5:23.1-4.

³ Relapsing Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema.

17. Wolff S. Fiebre Mediterránea Familiar. En: Principios de Medicina Interna. 13ª Ed. Harrison Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 1994; 2:1938-40.
18. Mackowiak P. Approach to the febrile patient; Fever of unknown origin. En: Textbook of Internal Medicine 3ª Ed. 1997; Kelley W. Editorial Lippincott-Raven, USA. 1568-69.
19. Frenkel J, Houten SM, Waterham H, Wanders RJ, Rijkers G, Duran M, Kuijpers T, Van Luijk W, Poll-the B, Kuis W. Clinical and Molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *J Rheumatol* 2001; 40:579-584.
20. Klasen I, Goertz J, Van de Wiel G, Weemaes C, Van der Meer J, Drenth J. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinae D syndrome. *Clin Diamg Lab Immunol* 2001; 8(1):58-61 (abstract).
21. Medrano M y Bruscas I. Hypergammaglobulinemia D síndrome. *An Med Intern* 2000; 17(4):213-216.