

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Casos clínicos

### Coexistencia de variantes de los genes de mevalonato quinasa y de fiebre mediterránea familiar: reporte de un caso

#### *Coexistence of mevalonate kinase and familial mediterranean fever gene variants: a case report*

Ana María Vallejo<sup>1</sup>, José S. Cortés<sup>2</sup>, Luis Javier Cajas<sup>2</sup>

#### RESUMEN

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, especialidad en Medicina Interna, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Departamento de Reumatología, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, especialidad en Reumatología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Departamento de Reumatología, Bogotá, Colombia

**Palabras clave:** deficiencia de mevalonato quinasa; enfermedades autoinflammatorias; canakinumab; mutación con cambio de sentido; Latinoamérica.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (83-86)

**Contacto de la autora:** Ana María Vallejo Rojas

E-mail: anvallejo@unal.edu.co

Fecha de trabajo recibido: 19/9/2025

Fecha de trabajo aceptado: 30/9/2025

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Key words:** mevalonate kinase deficiency; autoinflammatory diseases; canakinumab; missense mutation; Latin America.

Las enfermedades autoinflammatorias sistémicas incluyen a la deficiencia de mevalonato quinasa (mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome, MVK/HIDS), causada por variantes en MVK y caracterizada por episodios recurrentes de inflamación. Presentamos un caso del Hospital Universitario Nacional, en Bogotá (Colombia), de una mujer de 20 años con 4 años de fiebre periódica cada 15-20 días, artralgias, dolor abdominal, odinofagia y rash petequeal en los miembros inferiores. En brotes mostró leucocitosis, PCR y VSG elevadas; niveles de inmunoglobulina D normales. Se inició colchicina y prednisolona con mejoría parcial; posteriormente canakinumab. El estudio genético confirmó MVK c.803T>C (p.I268T) en heterocigosis y una variante en MEFV. Luego de la tercera dosis de canakinumab hubo remisión clínica e inflamatoria sostenida y con posibilidad de reducción de esteroide. La MKD/HIDS debe considerarse en fiebre periódica con manifestaciones cutáneas/articulares, aún con niveles de IgD normal. El canakinumab logró control completo y seguro en este caso, que aporta evidencia desde Latinoamérica sobre la variante p.I268T.

#### ABSTRACT

Systemic autoinflammatory diseases include mevalonate kinase deficiency (MKD/HIDS), caused by variants in MVK and characterized by recurrent inflammatory episodes. We present a case from the Hospital Universitario Nacional, in Bogotá, Colombia, of a 20-year-old woman with a 4-year history of periodic fever every 15-20 days, arthralgias, abdominal pain,odynophagia, and a petechial rash on the lower limbs. During flares she had leukocytosis with elevated C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate; immunoglobulin D levels were normal. Colchicine and prednisone were started with partial improvement; subsequently, canakinumab was initiated. Genetic testing confirmed MVK c.803T>C (p.I268T) in heterozygosity and a variant in MEFV. After the third dose of canakinumab, clinical and inflammatory remission was sustained, allowing steroid reduction. MKD/HIDS should be considered in periodic fever with cutaneous/articular manifestations, even with normal IgD levels. Canakinumab achieved complete and safe disease control in this case, contributing Latin American evidence on the p.I268T variant.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (*systemic autoinflammatory diseases*, SAIDs) se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación sistémica<sup>1,2</sup>. La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una de las más frecuentes<sup>1</sup>. La deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) es una SAID causada por la mutación del gen *MVK* que codifica la enzima mevalonato quinasa<sup>3-5</sup>. La presentación clínica depende del grado de deficiencia enzimática<sup>4</sup> con un espectro desde la aciduria mevalónica (MA) hasta el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (*hyperimmunoglobulin D syndrome*, HIDS) con fiebre periódica<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con fiebre recurrente, síntomas abdominales, articulares y *rash* petequial, con una variante patogénica en *MVK* y una variante de significado incierto en *MEFV*, diagnosticada con HIDS.

## Caso clínico

En el Hospital Universitario Nacional, una institución de cuarto nivel de complejidad en Bogotá (Colombia), se presentó una mujer mestiza, nacida en Colombia, de 20 años, sin consanguinidad parental, con 4 años de fiebre periódica (39-39.5°C) cada 15-20 días, artralgias en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, con rigidez matinal de 10 minutos, dolor en hipocondrio derecho, distensión y episodios eméticos matutinos, odinofagia y petequias en miembros inferiores intermitentes (Figura). Además, presentaba fenómeno de Raynaud en manos y pies. Los síntomas se desencadenaban con los ciclos menstruales. No había presencia de otros síntomas frecuentes en HIDS como adenopatías cervicales dolorosas, aftas orales, faringitis, *rash* morbiliforme o urticarial. No tenía compromiso de grandes articulaciones. No presentaba síntomas o signos de compromiso neurológico. En períodos asintomáticos tenía hemograma, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina normales; durante episodios febriles presentaba leucocitosis (11,280 células/μl), PCR (14 mg/L) y VSG elevadas (32 mm/h). Los niveles séricos de inmunoglobulinas (Ig) G, A, M y D se encontraban en niveles normales (IgD: 1.7 mg/dL).

Teniendo en cuenta la presentación clínica con una fiebre recurrente de larga evolución, con compromiso de múltiples sistemas, con síntomas que coincidían con los episodios de fiebre, se consideró la posibilidad de una SAID, más probablemente del grupo de las inflamomasopatías. Dentro de los diferenciales, se consideró menos probable FMF por la presencia de artritis, la presencia de *rash* y la ausencia de historia familiar y de compromiso pleural; por la ausencia de estomatitis aftosa, faringitis y amigdalitis se consideró baja probabilidad del síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*; fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical). Se sospechó HIDS. Se inició colchicina (0,5 mg/d hasta 0,5 mg/8 h) con mejoría parcial. Posteriormente se inició prednisolona (10 mg/d). Presentó recurrencia de fiebre y artralgias por lo que se indicó canakinumab 150 mg SC cada 4 semanas. Se solicitó una secuenciación de próxima generación que incluyó un exoma clínico dirigido que documentó una variante patogénica (Chr 12: g.109591275T>C c.803T>C; p.(Ile268Thr) en heterocigosis en el gen *MVK* (NM\_000431.4), descrita en relación con HIDS y aciduria mevalónica<sup>6</sup>, además de una variante de significado incierto (Chr16:g.3243403T>C c.2084A>G; p.(Lys695Arg) en heterocigosis en el gen *MEFV* (NM\_000243.3) asociada a FMF6. Se realizó también un cribado de variantes en el número de copias, un estudio de 78 genes clínicamente accionables mediante exoma según la recomendación del *American College of Medical Genetics* (ACMG) sin documentar otros hallazgos anormales. Posteriormente se realizó un estudio genético del HIDS (gen *MVK*) por secuenciación que confirmó la mutación previamente descrita en heterocigosis.

Desde la tercera dosis de canakinumab la paciente presentó resolución de los síntomas, normalización de los valores de leucocitos, PCR y VSG, y la reducción progresiva del esteroide. Luego de un año de seguimiento con colchicina + canakinumab mantiene control sostenido sin eventos adversos.

**Figure: Rash petequeal en los miembros inferiores.**



## DISCUSIÓN

La prevalencia de MKD es aún desconocida<sup>4</sup>. En Europa se estima entre 0,39-6,2/1000000. Se han reportado casos en Asia<sup>4</sup> y hay escasos datos en Latinoamérica. En Colombia se han reportado tres casos<sup>7,8</sup>, sin detalle fenotípico o genético. No hallamos reportes en la Argentina.

Se han informado casos de HIDS con inicio de síntomas desde meses hasta los 20 años<sup>9</sup>. En casos previos de origen asiático y europeo con mutación I268T, los síntomas han iniciado desde el nacimiento hasta el primer año de vida<sup>10,11</sup>. Se ha descrito que los episodios de inflamación sistémica pueden ser desencadenados por diferentes estímulos estresores como la vacunación<sup>9</sup>. Dentro de las manifestaciones cutáneas en HIDS, los pacientes pueden presentar máculas eritematosas, pápulas, habones y nódulos eritematosos<sup>3</sup>, no obstante, la presencia de *rash* petequeal en las extremidades no ha sido reportado previamente. Nuestra paciente presentaba elevación de PCR y VSG durante los episodios febriles como se ha descrito en casos previos<sup>1</sup>. Antes de ser atendida en nuestro hospital, se habían medido niveles de IgD con reporte en límites normales, sin embargo, su medición tiene bajo rendimiento diagnóstico por lo que se ha recomendado no realizar su medición<sup>4</sup>.

Más del 80% de los pacientes con HIDS son heterocigotos compuestos u homocigotos para la misma variante c.1129G>A (p.V377I) en MVK<sup>12</sup>. La variante patológica que se documentó en nuestra paciente fue p.(I268T). Esta se ha reportado en pacientes de origen asiático<sup>10</sup> y europeo<sup>11</sup>, y se

ha descrito como la segunda variación más frecuente<sup>9</sup>. En este caso, no fue posible confirmar una segunda mutación en los estudios genéticos realizados; no obstante, casos de MKD con identificación de una sola mutación se ha descrito como MKD monoalélica<sup>2,4,11,13</sup>. La respuesta terapéutica de la paciente a la terapia con canakinumab soporta el diagnóstico de HIDS relacionado con al menos una mutación con significado patológico documentada y sin mutaciones que sugieran otra SAID<sup>2</sup>. Como causas de no encontrar una segunda mutación en casos de HIDS, se han planteado el mosaicismo, presencia de variantes intrónicas, grandes deleciones o duplicaciones, modificaciones epigenéticas<sup>12</sup>.

En el caso de nuestra paciente, además de la variante patológica en heterocigosis del MKV, se documentó una variante de significado incierto heterocigota en el gen MEVF. En un caso previo se ha reportado la presencia de una variante patológica en el MEVF asociado a una mutación homocigota y heterocigota patológicas del MVK<sup>1</sup>. En ese caso, los síntomas iniciaron a los 4 años. En otro reporte previo, en una familia árabe en la que segregaron alelos mutantes complejos de MEVF y una mutación en MVK, produciendo fenotipos clínicos variables<sup>14</sup>. En 2017 se comunicó el caso de un niño español que presentó una mutación en homocigosis en MVK y otra mutación en homocigosis en MEVF. Sus síntomas habían iniciado al cuarto mes de vida y el diagnóstico se hizo a los 10 años de edad<sup>15</sup>. Se desconoce aún si esta asociación de variantes patológicas en diferentes genes rela-

cionados con SAIDs puede modificar en algún grado la presentación clínica<sup>1</sup>.

La paciente inicialmente fue tratada con colchicina, corticosteroides y finalmente con canakinumab, tratamiento con mayor evidencia en el escenario de MKD<sup>4</sup> y con lo cual se logró resolución de la respuesta inflamatoria sin presentar efectos adversos hasta el momento.

## CONCLUSIONES

La MKD/HIDS debe sospecharse ante fiebre periódica con manifestaciones cutáneo-articulares incluso con IgD normal. La confirmación de MVK p.I268T junto con una variante concomitante en MEFV orientó el enfoque diagnóstico. El bloqueo de IL-1 con canakinumab logró remisión sostenida y ahorro de corticoides, resaltando el valor de la genómica temprana y la necesidad de reportes regionales.

*Este estudio no recibió financiamiento.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aktas B, Gumus D, Tunali A, Kunter Z, Adrovic A. Mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome (MVK/HIDS) in a differential diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and familial mediterranean fever (FMF). A case report. Turkish Arch Pediatr. 2022 May 13;57(3):365-7. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21321.
2. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019 Aug;78(8):1025-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
3. Omoyinmi E, Rowczenio D, Sebire N, Brogan PA, Eleftheriou D. Vasculitis in a patient with mevalonate kinase deficiency (MKD): a case report. Pediatr Rheumatol. 2021 Dec 22;19(1):161. doi: 10.1186/s12969-021-00645-8.
4. Lengvári L, Takács K, Lengyel A, Pálkás A, Wouters CH, Koné-Paut I, et al. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and revision of the SHARE recommendations. Front Immunol. 2024 Nov 12;15(1466844). doi: 10.3389/fimmu.2024.1466844.
5. Politiek FA, Waterham HR. Compromised protein prenylation as pathogenic mechanism in mevalonate kinase deficiency. Front Immunol. 2021 Sep 3;12(724991). doi: 10.3389/fimmu.2021.724991.
6. Infevers. Montpellier (FR): U Montpellier- Univ Montpellier. Disponible en: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php>. (citado octubre 2025).
7. Lady HZ, Monica VM, Ruth EG, Martha I AO, Pilar GZ, Carlos O, et al. Autoinflammatory diseases in five Colombian patients. Clinical spectrum and diagnostic challenge. Front Immunol. 2015;6. doi: 10.3389/conf.fimmu.2015.05.00034.
8. Frías-Ordoñez JS, Urrego-Díaz JA, Lozano-Triana CJ, Landinez-Millán G. Acidosis tubular renal distal. Serie de casos y revisión narrativa. Rev Colomb Nefrol. 2020 Apr 13;7(1):84-96. doi: 10.22265/acnef.7.1.355.
9. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. Pediatr Rheumatol. 2016 Dec 4;14(1):30. doi: 10.1186/s12969-016-0091-7.
10. Guan C, Wang W, Zhou Q, Sun J, Liu L, Liu L, et al. Mevalonate kinase deficiency: genetic and clinical characteristics of a Chinese pediatric cohort. Pediatr Rheumatol. 2025 Jul 27;23(1):78. doi: 10.1186/s12969-025-01131-1.
11. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Simon A, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 18;12(1):167. doi: 10.1186/s13023-017-0720-3.
12. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron KS, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated period. Ann Rheum Dis. 2022 Jul;81(7):907-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801.
13. Barron K, Ombrello A, Goldsmith D, Aksentijevich I, Jones A, Kastner D. PW02-002 -single MVK mutation and recurrent fevers. Pediatr Rheumatol. 2013 Nov 8;11(S1):A142. doi: 10.1186/1546-0096-11-S1-A142.
14. 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 Apr 24;35(3):249-53. doi: 10.1007/s10875-015-0140-x.
15. Flores-Robles BJ, Peiró-Callizo ME, Sanabria-Sanchinel AA, Fernández-Díaz C. Deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper-IgD) y solapamiento con mutación de fiebre mediterránea familiar. Reumatol Clin. 2017 Jan;13(1):57. doi: 10.1016/j.reuma.2016.03.007.