



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR. CORRELACIÓN
GENÉTICA CON EL DESARROLLO DE AMILOIDOSIS
SECUNDARIA EN LA CIUDAD DE MÉXICO.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARIANA MONROY SAINT-MARTIN

ASESORES DE TESIS:

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

PROFESOR TITULAR:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

ÍNDICE

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Introducción	3
2.2 Prevalencia	6
2.3 Etiopatogenia	9
2.4 Aspectos Genéticos	9
2.5 Fisiopatología	11
2.6 Diagnóstico	12
2.7 Tratamiento	15
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. HIPÓTESIS	16
4.1 Hipótesis Nula	16
4.2 Hipótesis Alterna	16
5. OBJETIVOS.	17
6. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	17
7. MATERIAL Y MÉTODOS	18
7.1 Universo y Muestra	18
7.2 Criterios	21
7.3 Recursos y Logística	21
8. RESULTADOS	22
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	27
10. DISCUSIÓN	28
11. CONCLUSIÓN	29
12. BIBLIOGRAFÍA	30

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por serositis periódica (peritonitis 90%, pleuritis y pericarditis) que tiene las siguientes complicaciones: laparotomías exploradoras innecesarias, daño renal crónico y desarrollo de amiloidosis secundaria (30-60%). Las manifestaciones típicas de esta enfermedad son ataques recurrentes de dolor severo secundario a poliserositis, fiebre y se resuelven en 1 a 3 días de manera espontánea. Entre los ataques los pacientes se encuentran asintomáticos y algunos presentan pródromos. La frecuencia de los ataques es altamente variable y es difícil para un paciente detectar el desencadenante de cada exacerbación.

Esta enfermedad es común en la población del Centro Médico ABC y afecta principalmente a personas jóvenes, el 65% presentan su primer ataque antes de los 10 años y 90% antes de los 20 años.

En la literatura mundial está claramente descrito la relación de la FMF con el desarrollo de amiloidosis secundaria en hasta el 60% de los pacientes, aunque es de llamar la atención que en nuestra población que consta de 52 pacientes, ninguno la ha desarrollado.

También está descrito que algunas mutaciones genéticas se asocian con mayor frecuencia a la presentación de amiloidosis secundaria y es en este trabajo en donde se correlacionan la mutación genética con la presentación de esta enfermedad, por lo que en nuestra población se obtuvieron las mutaciones genéticas. En nuestros pacientes en estudio

predomina las mutaciones genéticas V726A (13 de 52, 22.8%) y M694V (10 de 52, 17.5%), de las que la segunda tiene una mayor incidencia de amiloidosis secundaria a nivel mundial.

Debido a estos hallazgos es importante detectar el desarrollo de amiloidosis secundaria para iniciar un tratamiento temprano e iniciar un consejo genético en estos pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria que constituye parte de los síndromes de fiebres periódicas. Estas enfermedades autoinflamatorias constituyen un grupo de desórdenes caracterizados por una activación anómala en la cascada de la inflamación, esto, en ausencia de una autoinmunidad dirigida a algún antígeno¹.

Dentro de estas enfermedades se encuentran la Fiebre Mediterránea Familiar, el síndrome periódico asociado al receptor-1 TNF (TRAPS), el síndrome Hiper-IgD, la fiebre periódica asociada a estomatitis, faringitis y adenitis (PEAPA) y los tres síndromes de sobreposición relacionada a las mutaciones genéticas para la formación de la criopirina (síndrome familiar autoinflamatorio frío, síndrome de Muckle-Wells y enfermedad multistémica inflamatoria de inicio neonatal.²

Se caracteriza por cuadros de fiebre recurrente e inflamación de serosas, membranas sinoviales y puede afectar articulaciones y piel.³

Ocurre comúnmente en judíos no askenazi, quienes tienen ancestros armenios, árabes y turcos. Dentro de estas poblaciones, se estima que hasta 1 de cada 200 personas puedan tener esta enfermedad, pero de la misma forma, hasta 1 en 5 personas puede transmitirla. Es un desorden hereditario caracterizado por la inflamación de las serosas³.

Desde 1997, los investigadores identificaron el gen para la FMF y encontraron varias mutaciones genéticas que causaban esta enfermedad. Este gen, encontrado en el cromosoma 16, codifica a la pirina, una proteína que se encuentra exclusivamente en los granulocitos, los cuales juegan un papel fundamental en la respuesta inmune. Esta proteína regula la cascada de la inflamación desactivando la respuesta inmune a los estímulos nocivos.⁴

Las primeras descripciones datan de comienzos del siglo XX y se ha conocido también como poliserositis recurrente, peritonitis periódica o poliserositis recurrente hereditaria. El nombre de Fiebre Mediterránea Familiar se propuso a mediados del siglo pasado y se dio en función de sus características clínicas, su origen étnico y su evolución.⁵

La FMF es una enfermedad inflamatoria con patrón de herencia autosómico recesivo y se caracteriza por episodios de fiebre recurrentes, acompañados de peritonitis, pleuritis, artritis y erisipela⁶; los ataques tienen una duración en promedio de dos a tres días y su frecuencia puede variar entre una vez por semana, una vez al mes o incluso una o dos veces por año.⁴

La FMF está causada por mutaciones en el gen MEFV localizado en el cromosoma 16p13.3.⁷ La determinación de este gen ha permitido determinar el origen étnico de la enfermedad y aparentemente esta existe desde hace 2500 años en poblaciones del este del Mediterráneo y Mesopotamia.^{8,24} También se sabe que la mutación más frecuente se distribuyó desde el Mediterráneo hasta España, Turquía, Armenia y el norte de África, con la expulsión de los judíos sefaraditas en 1492.⁵

El gen MEFV codifica una proteína llamada pirina o marensina, cuya principal función es la regulación negativa de la inflamación, de tal forma que cuando este gen no se expresa completamente, como sucede en la Fiebre Mediterránea Familiar, se produce un estado inflamatorio continuo y con ello las manifestaciones propias de la enfermedad.⁹

La determinación de las diferentes mutaciones del gen MEFV se ha visto en relación con los diferentes grupos étnicos y ello también ha permitido establecer la prevalencia de esta enfermedad.¹⁰ La enfermedad predomina en hombres, con una relación de 3:2 con respecto a las mujeres; inicia casi siempre en la primera década de la vida, aunque el primer episodio puede ocurrir hasta los 60 años de edad. Los dolores abdominales provocan un síndrome de abdomen agudo y es frecuente que estos pacientes se sometan a múltiples laparotomías, las cuales resultan negativas.¹¹ Sin embargo, la gravedad y la frecuencia de las manifestaciones disminuyen con la edad y con la aparición de amiloidosis.^{12,11,16}

La complicación con mayor morbilidad es la amiloidosis secundaria (AA), puede involucrar a cualquier órgano de la economía, sin embargo su localización principal es en los riñones.¹²

La amiloidosis es un término genérico que se refiere al depósito extracelular de subunidades de bajo peso molecular (5 a 25 kilo Daltons) de proteínas. Estas proteínas se polimerizan y forman un material amorfo hialino que cambian la conformación de los tejidos en donde se deposita. Se debe de discernir la diferencia entre amiloidosis primaria (AL) y amiloidosis secundaria (AA). En la FMF la AA se presenta como nefropatía.¹³

La incidencia de amiloidosis secundaria aparece aproximadamente en 37% de los pacientes sefaradís, en 21% de los iraquíes y en 8% de los turcos y armenios respectivamente.³

Muchos de los casos evolucionan a una amiloidosis diseminada (AA) en algún momento de su vida. La prevalencia de mutaciones específicas en la pirina (Ej. M694V, E148Q/V726A) se correlaciona con la severidad e incidencia del desarrollo de amiloidosis secundaria.¹⁴

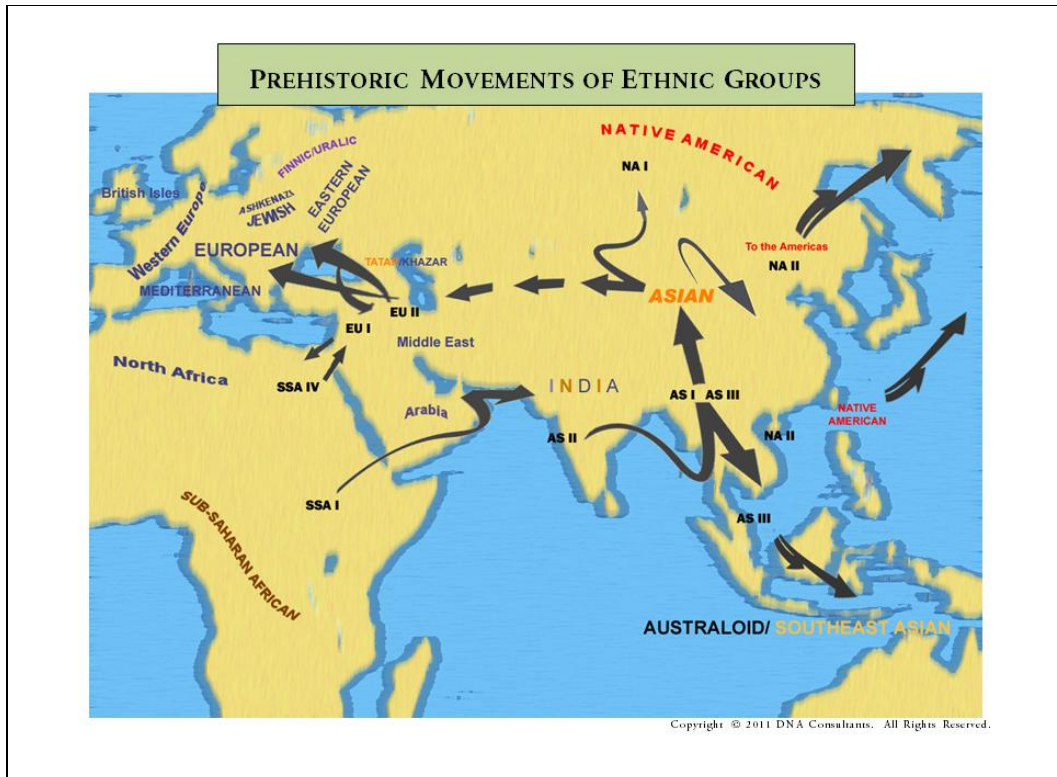
2.2 PREVALENCIA

La Fiebre Mediterránea Familiar es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Se estima que su prevalencia a nivel mundial de 100, 000 pacientes, con una incidencia de 1 en 250-1000 casos en personas viviendo en el área del Mediterráneo.³

Está descrito que existen familias en Turquía en donde algunos miembros de familias con FMF no presentan mutaciones genéticas, aunque sí el cuadro clínico típico.¹⁵

Como ya se mencionó, su prevalencia es mayor en individuos armenios, turcos, de ascendencia árabe y judíos sefaradís. En Armenia específicamente, se ha visto que hasta 1 en 7 personas son portadores, mientras que 1 en 500 personas presentan esta enfermedad.⁸ Dentro de la población judía en Israel, los portadores varían de 1 en 8 en los askenazi; uno en 6 en aquellas personas originarias del norte de África y 1 en 4 en los originarios de Iraq.

A pesar de que la FMF es una enfermedad con alta prevalencia en Turquía, Armenia, Israel, países árabes, es considerada poco frecuente en otras áreas geográficas como Francia, España, Italia, Australia, Estados Unidos y menos frecuentes en nuestro país.¹⁶



Actualmente existen algunos estudios epidemiológicos que han reportado nuevos casos en Japón (100 casos). Así mismo, existen países en los que no hay reportes de FMF como África subsahariana, Etiopía, Yemen, Escandinavia, India y Tailandia.

La determinación de las diferentes mutaciones del gen MEFV se ha visto en relación con los diferentes grupos étnicos y ello también ha permitido establecer la prevalencia de esta enfermedad.^{17,25}



Ben Chetrit FMF W

A partir de la determinación en la alteración genética, se han establecido las mutaciones genéticas más frecuentes dependiendo de los grupos étnicos (Tabla 1).

Tabla 1. Mutaciones Genéticas de la FMF en los Diferentes grupos étnicos del Mediterráneo

ISRAEL	Judíos del Norte de África	M694V		Turcos	M694V	M680I	
		E148Q			V726A	E148Q	
	Judíos en Iraq	V726A	E148Q		Armenia	M694V	M680I
		M694V	M680I			V726A	E148Q
Judíos askenazi	E148Q		Japón	M694I	L110P		
	V726A			E148Q	R761H		
ESTE MEDIO	Árabes	V726A		M680I	E84		
		M694V	M694I				
		E148Q					

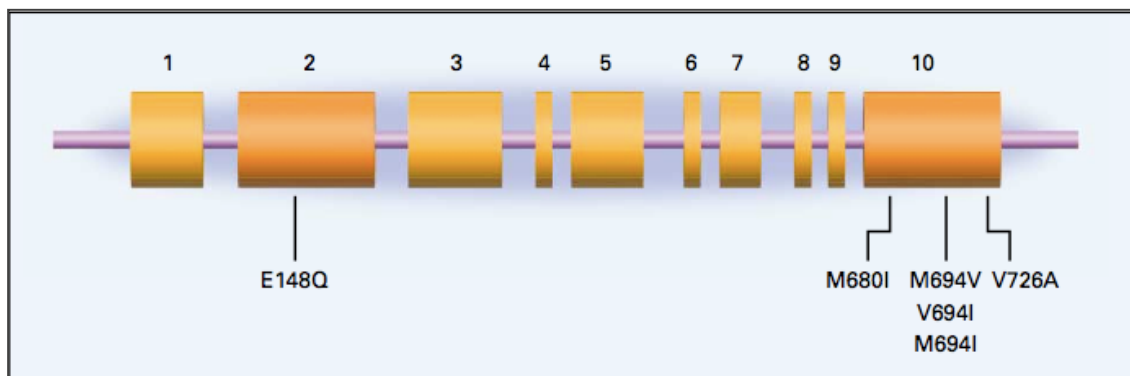
2.3 ETIOPATOGENIA

Aunque la etiopatogenia se desconoce, se ha propuesto, que están involucrados factores genéticos, alérgicos, inmunológicos, alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas, relación con los nucleótidos cíclicos y con los esteroides y otros factores tales como el estrés, la actividad física forzada, el consumo de alimentos lácteos o grasos, así como los cambios estacionales y ambientales.¹⁸

2.4 ASPECTOS GENÉTICOS

El gen responsable de esta enfermedad se aisló en 1997, por el consorcio internacional de FMF y el grupo independiente francés de FMF. Se denominó MEFV (MEDiterranean FeVer). Ocupa 15 Kb en el cromosoma 16p13.3 y se compone de 10 exones (Figura 1).¹⁹

Figura 1. Estructura del gen MEFV



Se han descrito más de 50 mutaciones responsables del genotipo del FMF; sin embargo, 4 de ellas son las causantes del 85% de los casos en poblaciones donde la enfermedad es frecuente. La mayoría de las mutaciones se encuentran en el exón 10 y en el exón 2. Las mutaciones MEFV más patogénicas se localizan cerca del extremo carboxiterminal.¹⁹

Se cree que las mutaciones V726A y M694V surgieron de ancestros que vivieron hace más de 2500 años en la región este del mediterráneo.⁸

La presencia de múltiples mutaciones fundadoras con alta prevalencia en las poblaciones modernas aumenta la posibilidad de una ventaja selectiva para los portadores de esta mutación por su capacidad de montar reacciones inflamatorias más severas.⁹

Se ha propuesto que los pacientes que tienen la mutación M694V presenta una enfermedad más severa y esta misma mutación es la que tiene mayor susceptibilidad a amiloidosis en pacientes con el cambio del aminoácido 694 de metionina por valina; estos pacientes inician la enfermedad de forma más temprana, la frecuencia de los ataques es mayor y además del dolor abdominal comúnmente presentan artritis, pleuritis y tienen menor respuesta a la colchicina.²⁰

Por lo contrario, aparentemente los pacientes que tienen la mutación V726A tienen cierta acción protectora para desarrollar amiloidosis.²¹

2.5 FISIOPATOLOGÍA

El gen MEFV es el que se ve afectado en la FMF. En condiciones normales este gen se encarga de codificar para una proteína llamada pirina o manesina que se expresa predominantemente en los neutrófilos y los monocitos. La mutación de la pirina causa un exceso de ataques inflamatorios ya que la función principal de ésta es la de ejercer un efecto de retroalimentación negativa sobre la respuesta inflamatoria normal del organismo. La pirina se localiza en los microtúbulos de actina en el citoesqueleto celular.^{22,9}

La pirina es una de las proteínas que participan en la vía inflamatoria de la interleucina 1 que inducen inflamación y apoptosis a través de la producción de IL-1 β . La pirina y co-pirina interactúan con una proteína asociada a caspasas que simulan la activación de caspasa 1, esto genera la producción y secreción de IL1 y FNT β mismos que inducen una respuesta proinflamatoria.

De tal forma, cuando la pirina esta afectada como es en la FMF no se da el efecto de retroalimentación, lo que aumenta la actividad de los linfocitos T cooperadores e Interferon γ . Estas sustancias generan que los pacientes con FMF tengan un estado proinflamatorio continuo, que se demuestra por el aumento de reactantes de fase aguda.²³

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE AMILOIDOSIS²⁴

Factor de riesgo	Aumento de riesgo
Amiloidosis secundaria en la familia	2.4 veces
M694V mutación	7 veces
Homocigocidad para SAA1-alfa	7 veces
Género masculino	2-4 veces

2.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en base a los siguientes criterios (Tabla 3).^{18,32}

1. Antecedente familiar de la enfermedad o ancestros de origen Mediterráneo.
2. Cualquiera de los siguientes síntomas, autolimitados, que hubiesen ocurrido en más de 1 ocasión:
 - a. Fiebre de corta duración sin causa evidente.
 - b. Dolor abdominal intenso (abdomen agudo) de corta duración sin causa evidente.
 - c. Cirugía abdominal urgente sin hallazgos anormales.
 - d. Pleuritis y pericarditis aguda de corta duración.
 - e. Artritis aguda de corta duración.
3. Leucocitosis u otros signos de laboratorio de respuesta de fase aguda (VSG, PCR, ferritina) durante el ataque.

Tabla 3. Criterios de FMF

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<p>Ataques clásicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peritonitis 2. Pleuritis 3. Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) 	<p>Ataques incompletos que involucran:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abdomen 2. Tórax 3. Articulaciones 4. Dolor en piernas <p>Respuesta favorable a colchicina</p>
CRITERIOS DE SOPORTE	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia familiar de FMF 2. Origen étnico 3. Edad <20 años al inicio 4. Características de los ataques: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Severos e incapacitantes ✓ Remisión espontánea ✓ Sin síntomas entre los ataques ✓ Alteraciones en el laboratorio 5. Proteinuria y/o hematuria esporádica 6. Laparotomía sin hallazgos patológicos 7. Cosanguinidad en padres. 	

Dado que existe una gran variedad de manifestaciones clínicas se ha descrito una escala para determinar la severidad de la enfermedad misma que nos permitirá realizar un tratamiento más oportuno (Tabla 4).

TABLA 4. SCORE DE SEVERIDAD DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Grupos de pacientes	Severidad	Número de ataques	Características de los ataques
Pacientes sin tratamiento con colchicina o sin respuesta a tratamiento	Severo	2 o > ataques	1. >2 ataques/año 2. Más de una región afectada durante el ataque en 25% de los ataques. 3. 2 regiones afectadas durante los ataques.
	Moderado	1 o > ataques	1. 18-24 ataques/año 2. Ataques de duración >4 días
	Leve		Sin síntomas moderados o severos
Pacientes con tratamiento subóptimo con colchicina	Severo	3 o > ataques	1. Más de una región afectada durante el ataque en 25% de los ataques. 2. 2 regiones afectadas durante los ataques. 3. >2mgs/ día colchicina 4. >2 ataques de pleuritis durante la enfermedad 5. > ataques de eritema durante el curso de la enfermedad 6. Edad de inicio < 10 años
	Moderado	2 ataques	
	Leve	0-1 ataques	

De forma complementaria, se puede solicitar un estudio genético para determinar si el paciente presentar algún tipo de mutación asociada a esta enfermedad.

2.7 TRATAMIENTO

El tratamiento es con colchicina y se puede dar de dos formas diferentes: ^{25,26,27}

1. En forma continua (todos los días).
2. Durante las crisis.

El tratamiento por un lado mejora el cuadro clínico y por otro lado previene la amiloidosis. ^{30,31}

3. JUSTIFICACIÓN

Durante mas de 25 años de estudio, se ha dado seguimiento a un grupo de pacientes con FMF (52), de los cuales ninguno ha desarrollado amiloidosis secundaria. Es de llamar la atención, puesto que en la literatura mundial está descrito que del 30 al 60% de los casos, la desarrollan. También se ha correlacionado la mutación genética con la predisposición alta a desarrollar daño renal por amiloidosis secundaria en esta enfermedad. Se sospecha que existen factores ambientales y no sólo genéticos para el desarrollo de amiloidosis secundaria en pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar.

4. HIPÓTESIS

4.1 HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar, nacidos tanto en el área del Mediterráneo como en México, pero que radican en la Ciudad de México, desarrollan amiloidosis; independientemente de la mutación genética que presentan.

4.2 HIPÓTESIS ALTERNA

Los paciente con Fiebre Mediterránea Familiar, nacidos tanto en el área del Mediterráneo como en México, pero que radican en la ciudad de México, no desarrollan amiloidosis; independientemente de la mutación genética que presentan.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar que los factores ambientales y no sólo la mutación genética, influyen en el desarrollo de amiloidosis renal en pacientes con FMF.

Objetivo Particular

Definir los factores ambientales que existen en la Ciudad de México que retrasan o evitan la aparición de amiloidosis renal en paciente con FMF.

6. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Prospectivo, observacional.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Universo y Muestra

Durante 25 años se han seguido a 34 pacientes y se han agregado en los últimos años 16 pacientes más con Fiebre Mediterránea Familiar (Tabla 4).

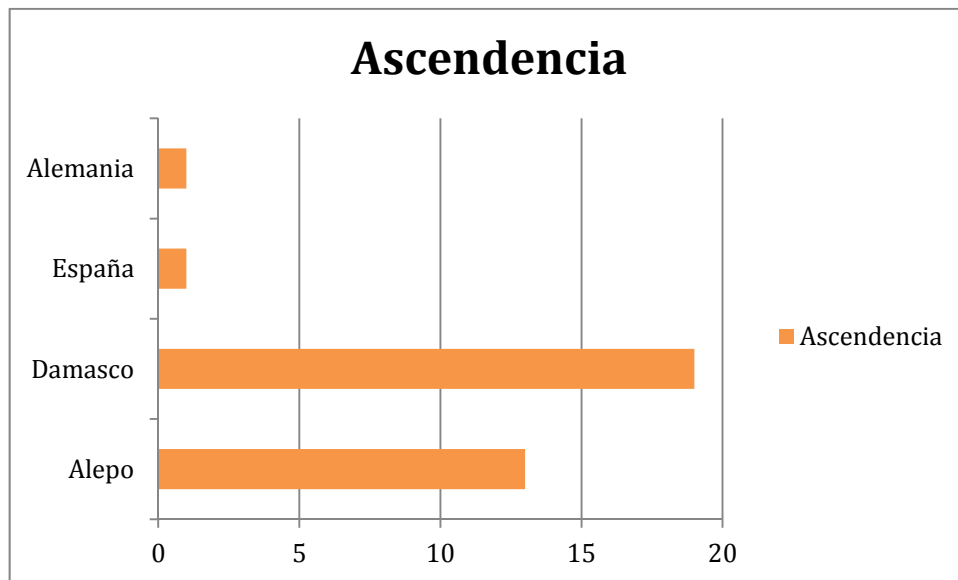
A todos los pacientes se les ha seguido desde el punto de vista clínico para valorar la duración, la frecuencia y la forma de presentación de las crisis (Tabla 5).

A todos los pacientes se les ha realizado un examen general de orina y determinación de creatinina en suero 2 veces por año.

TABLA 4. Ascendencia, Lugar de Nacimiento y Lugar de Residencia de los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar

	Sexo	Edad	Años de Dx	Ascendencia	Lugar de Nacimiento	Lugar de Residencia
1	M	37	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
2	M	18	13	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
3	M	33	10	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
4	F	13	10	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
5	M	72	50	Damasco	Siria	Cd. de México
6	M	33	20	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
7	M	22	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
8	F	32	20	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
9	M	17	15	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
10	F	20	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
11	F	11	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
12	M	42	10	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
13	M	85	60	Alepo	Alepo	Cd. de México
14	M	22	2	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
15	M	24	6	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
16	F	33	10	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
17	F	48	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
18	M	16	2	Damasco	Cd. de México	Cd. de México

	Sexo	Edad	Años de Dx	Ascendencia	Lugar de Nacimiento	Lugar de Residencia
19	M	48	26	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
20	F	43	25	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
21	M	45	43	Alemania	Cd. de México	Cd. de México
22	M	29	28	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
23	F	22	10	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
24	M	44	27	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
25	M	21	5	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
26	M	18	2	España	España	Cd. de México
27	M	27	24	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
28	F	46	40	Alepo	Cd. de México	Cd. de México
29	F	56	20	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
30	M	60	50	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
31	F	27	7	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
32	F	26	16	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
33	F	50	10	Damasco	Cd. de México	Cd. de México
34	F	70	20	Alepo	Cd. de México	Cd. de México





Se tipificaron 34 pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar. El diagnóstico se realizó principalmente en lo siguiente:

Se buscaron mutaciones en el gen de la pirina con amplificación de PCR. Se buscaron en las porciones 2, 3, 5 y 10 de los exones del gen MEFV. Los genes se separaron por electroforesis de acuerdo a su tamaño. Estos fragmentos de DNA fueron teñidos y se observaron al microscopio y se fotografiaron con excitación por medio de luz ultravioleta. Se analizaron los distintos genotipos en relación a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

Se analizó la correlación del subtipo genético de la Fiebre Mediterránea Familiar y se correlacionó con el cuadro clínico, con el número de episodios que ocurren anualmente y el desarrollo de amiloidosis en estos pacientes.

De los 52 pacientes que tenemos en control con Fiebre Mediterránea Familiar, a 41 de ellos se les ha realizado el genotipo para Fiebre Mediterránea Familiar. Siete de ellos el genotipo es negativo y 34 tienen positiva cuando menos una mutación (Tabla5).

7.2 CRITERIOS

Inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico de fiebre mediterránea familiar, de más de un año de evolución, residente de la Ciudad de México, caracterizado por poliserositis, artritis o fiebre periódica con el examen genético para esta enfermedad.

Exclusión: Pacientes con falla renal por alguna causa no relacionada a FMF, o pacientes con amiloidosis primaria o con diagnóstico de FMF de menos de un año de evolución.

7.3 RECURSOS Y LOGÍSTICA

Se requieren de expedientes clínicos, obtención de muestras para la mutación genética, realización de examen general de orina y creatinina sérica de manera semestral.

8. RESULTADOS

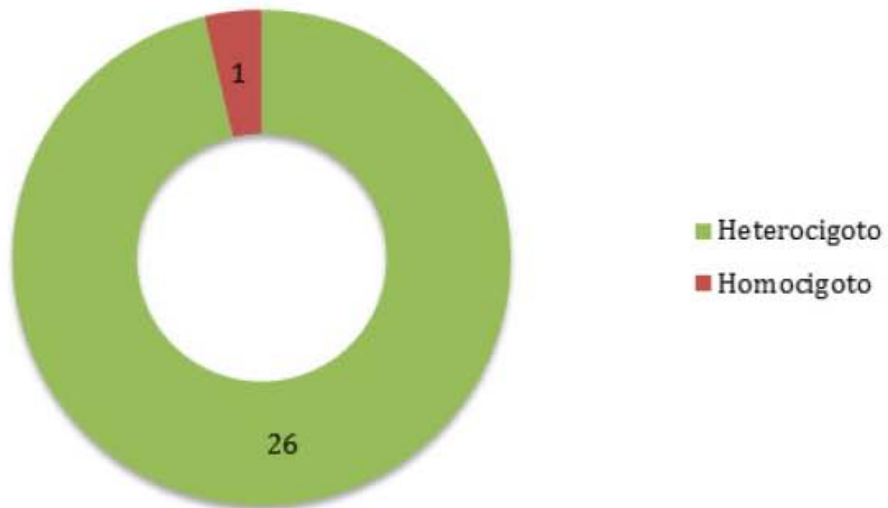
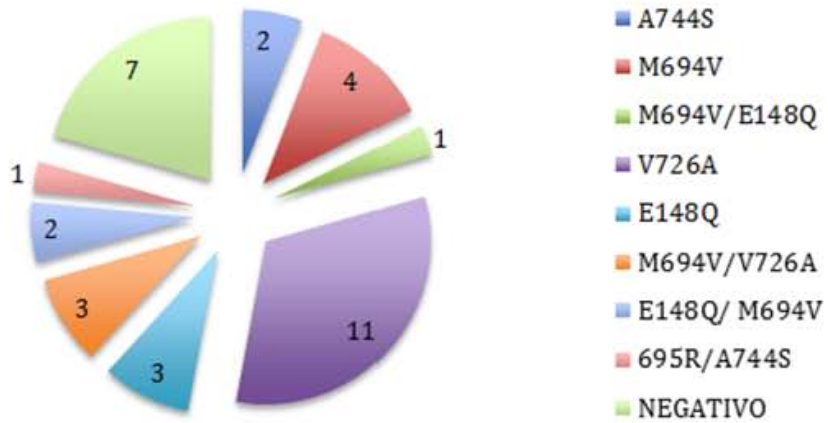
En nuestra serie ninguno de los pacientes ha tenido clínicamente amiloidosis renal, ya que esta se manifiesta generalmente en los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar como proteinuria e insuficiencia renal crónica. A todos los pacientes se les ha seguido con examen general de orina y creatinina séricas, ambas en forma semestral. No hemos realizado biopsia periumbilical, de ecía o recto, porque clínicamente ninguno de nuestros pacientes tiene datos que sugieran amiloidosis.

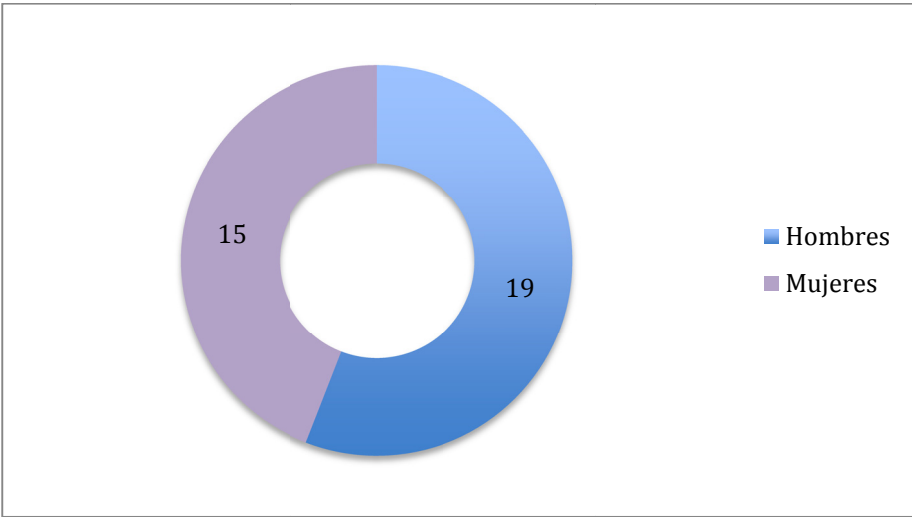
TABLA 5. Correlación Genética y datos clínicos en el grupo de pacientes con FMF en la Ciudad de México

	Sexo	Edad	Años Dx FMF	Crisis/ Año	Síntomas	Tratamiento	Mutación MEFV	
1	M	37	10	4-5	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V	Hetero
2	M	18	13	6	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V	Hetero
3	M	33	10	12	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V/ E148Q	Hetero
4	F	13	10	4	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V	Hetero
5	M	72	50	6	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V	Hetero
6	M	33	20	1-2	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	Hetero
7	M	22	10	4	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
8	F	32	20	3-4	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
9	M	17	15	4	Dolor Abdominal	Colchicina	V762A	HETERO
10	F	20	10	6	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
11	F	11	10	10	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
12	M	42	10	6	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HOMO
13	M	85	60	1-2	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
14	M	22	2	6	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO

	Sexo	Edad	Años Dx FMF	Crisis/Año	Síntomas	Tratamiento	Mutación MEFV	
15	M	24	6	12	Dolor Abdominal	Colchicina	V726A	HETERO
16	F	33	10	12	Dolor Abdominal, artralgias	Colchicina	V726A	HETERO
17	F	48	10	12	Dolor abdominal	Colchicina	E148Q	HETERO
18	M	16	2	6	Dolor Abdominal	Colchicina	E148Q	HETERO
19	M	48	26	10	Dolor Abdominal	Colchicina	E148Q	HETERO
20	F	43	25	12	Dolor Abdominal, artritis	Colchicina	A744S	HETERO
21	M	45	2	12	Dolor Abdominal	Colchicina	A744S	HETERO
22	M	29	28	12	Dolor Abdominal, artritis, pleuritis	Colchicina	M694V/ V726A	HETERO
23	F	22	10	12	Dolor abdominal	Colchicina	M694V/ V726A	HETERO
24	M	44	27	8	Dolor Abdominal	Colchicina	E148Q/ M694V	HETERO
25	M	21	5	3	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V/ V726A	HETERO
26	M	18	2	6	Dolor Abdominal	Colchicina	M694V/ E148Q	HETERO
27	M	27	24	12	Dolor Abdominal	Colchicina	695R/ A744S	HETERO
28	F	46	40	12	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
29	F	56	20	4	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
30	M	60	50	5	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
31	F	27	7	6	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
32	F	26	16	6	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
33	F	50	10	10	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	
34	F	70	20	10	Dolor Abdominal	Colchicina	NEGATIVO	

Mutaciones Genéticas





De los 52 pacientes, a 34 pacientes se les practicó el estudio genético para la Fiebre Mediterránea Familiar, con el objeto por un lado de corroborar la enfermedad y por el otro de ver la fracción genética para valorar si nuestra población es diferente desde el punto de vista genético de la población que habita en el Mediterráneo para ver si las diferencias genéticas pudieran ser las que estén condicionando que la población en México no haga amiloidosis renal e insuficiencia renal secundaria.

La edad de nuestra serie es de 16 a 87 años con una media de 35 años.

El tiempo de evolución de la Fiebre Mediterránea Familiar en nuestra serie varía de 1 a 30 años de evolución. El número de crisis por año varía de 2 a 15 (Gráfica 1).

Las mutaciones genéticas encontradas son: la M694V en 5 pacientes, la V726A en 7 pacientes, la E148Q en 5 pacientes, la A744S en 2 pacientes y las combinaciones de M694V/V726A en 2 pacientes, la E148Q/V726A en un paciente, la K695R/A744S en un paciente y la M694V/E148Q en 2 pacientes (Gráfica 2).

De los 34 pacientes genotipados, 28 de ellos se han presentado como cuadros de abdomen agudo y de estos 28 han tenido entre una y 3 laparotomías exploradoras blancas. Cinco de los pacientes se han manifestado por pericarditis y 3 de ellos incluso antes de que se les estableciera el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar fueron sometidos a una pericardiectomía.

Uno de los pacientes con pericarditis tiene el genotipo V726A, dos el E148Q, uno negativo y el otro M694V.

En nuestra serie, todos los genotipos son heterocigotos, excepto un paciente con el genotipo V726A que es homocigoto.

Todos los pacientes son manejados con colchicina, algunos de ellos en forma permanente y otros únicamente en cuanto se presenta la crisis.

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los pacientes con mayor riesgo de hacer amiloidosis son los que tienen la mutación genética M694V. En nuestra serie, 5 pacientes tienen este genotipo y además otros 5 lo tienen combinado con otro.

De esos 10 pacientes, que teóricamente tienen mayor riesgo de desarrollar amiloidosis, junto con todo el resto de nuestra serie, ninguno tiene evidencia clínica ni paraclínica de amiloidosis. Dado que la localización de la amiloidosis en los pacientes con FMF es renal, manifestada inicialmente por proteinuria conlleva a una insuficiencia renal crónica en donde los pacientes terminan en programas dialíticos, muchos de ellos sometidos a trasplante renal; a todos nuestros pacientes les realizamos cuando menos una vez por año un examen general de orina en búsqueda de proteinuria, así como urea y creatinina. Dado que la proteinuria y la elevación de los azoados pueden denotar en forma temprana el daño renal por amiloidosis, decidimos no realizar biopsia periumbilical, de encía o de mucosa rectal en búsqueda de la misma.

10. DISCUSIÓN

La Fiebre Mediterránea Familiar es una enfermedad multifactorial, por lo que existen factores ambientales que determinan la evolución de esta enfermedad, así como sus diferentes manifestaciones clínicas.^{28,29}

Está descrito que existe un grupo de pacientes con FMF en California, Estados Unidos; en donde no han desarrollado amiloidosis secundaria (AA), aún cuando presentaban las mutaciones genéticas que predisponen con mayor facilidad a esta complicación.²⁹

La evolución clínica fuera del área del Mediterráneo, en países como México, en general es buena, ya que de los casos seguidos hasta este momento, ninguno ha desarrollado amiloidosis que es la complicación más temida, ya que esta puede afectar a los riñones y causar insuficiencia renal crónica y algunos de esos pacientes son trasplantados de riñón y al cabo de algunos años, desarrollan en el riñón trasplantado amiloidosis.^{30,33}

En nuestro grupo de pacientes, a pesar de que existe el tipo de mutación genética que se asocia a AA y que estos pacientes presentan manifestaciones de la FMF desde muy temprana edad (antes de los 20 años), aún se desconoce la explicación a este fenómeno. Creemos que el uso de colchicina de forma temprana puede disminuir la progresión a amiloidosis o bien que el hecho de que los pacientes con FMF vivan fuera del área del Mediterráneo cambia sus condiciones ambientales de tal forma que tienen un factor protector para la falla renal.³¹

11. CONCLUSIÓN

Con este estudio pretendemos demostrar que existen diversos factores que pueden contribuir a la amiloidosis en los pacientes con fiebre mediterránea familiar y que no se refieren exclusivamente al genotipo sino que el fenotipo (entorno ambiental) debe de contribuir en la aparición de esta complicación, tan temida de la fiebre mediterránea familiar.

Con este trabajo se propone que los pacientes con FMF vivan fuera del área del Mediterráneo como una posible forma de evitar la progresión a amiloidosis secundaria (AA).

Aún queda pendiente el estudio de los factores ambientales que existen dentro de la Ciudad de México para evitar la progresión en los pacientes con FMF a desarrollar falla renal por amiloidosis secundaria (AA).

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:77.
2. Drenth J., Van Der Meer J., Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med.* 345, 2001:24
3. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659.
4. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
5. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-72.
6. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53
7. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
8. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-4
9. Centola M, Wood G, Frucht DM, 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;95:3223-31
10. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31
11. Halabe-Cherem J, [Non-surgical acute abdomen]. *Cir Cir* 2004;72:163-4.
12. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:61-4.

-
13. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5:87.
 14. HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 1961; 107:539.
 15. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1.
 16. Halabe-Cherem J, Islas-Amrude S, Lifshitz A, Nellen H. Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1347
 17. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5:4.
 18. Lidjar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and Management advancements. *Neth J Med* 2007; 65:318-24.
 19. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
 20. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287-92.
 21. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27:1703.
 22. Mansfield E, Chae J, Komarow H, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851-9
 23. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:495.
 24. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449-54

-
25. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet* 2007;15:911-6
 26. Kallinich T, Haffner D, Niwhues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
 27. Sevoyan M, Sarkisian T, Beglaryan A, Shahsuvaryan G, Armenian H. Prevention of amiloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Med Princ Pract* 2009;18:441-6
 28. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman S. The spectrum of MEFV clinical presentations—is it familial Mediterranean Fever Only? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1455-9
 29. Halabe-Cherem J, Hamui-Sutton A, Cohen-Cohen S, et al. Recurrent pericardial efusión due to familiar Mediterranean fever. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47:211-4
 30. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amiloidosis. *Pediatrics* 2000;105:E70
 31. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever: an analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804-11.
 32. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85
 33. Halabe-Cherem J, Pérez-Jiménez C, Nellen-Hummel H, Mercado-Atri M, Sigala-Rodríguez C, Castañón-González J. Fiebre Mediterranea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento durante 20 años. *Cir Cir* 2004;72:135-38.