

11227
2ej
22-A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES G. M. N.
I. M. S. S.

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR EN MEXICO

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

OCTAVIO ESCOBEDO ISLAS

ASESOR: DR. JOSE HALABE CHEREN

México, D. F.

* MAR. 26 1987 *

1987
Dr. Alberto Lifshitz Ginzberg
Jefe del Departamento



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.

F I E B R E M E D I T E R R A N E A F A M I L I A R

E N M E X I C O .

INTRODUCCION:

La fiebre mediterránea familiar (FMF) se podría definir como un trastorno genético restringido a ciertos grupos étnicos y caracterizada por la aparición de ataques agudos con episodios febriles recurrentes, autolimitados e impredecibles, que se acompaña de poliserositis con dolor a nivel peritoneal, pleural, sinovial y en ocasiones de eritema; y además un desarrollo insidioso de amiloidosis sistémica.

Esta enfermedad tiene los sinónimos de: fiebre periódica, peritonitis paroxística benigna, poliserositis recurrente, enfermedad periódica.

HISTORIA.- Esta entidad se menciona por primera vez en 1945 por Siegal, y la menciona como peritonitis paroxística benigna; en 1948 Reiman la describe como enfermedad periódica. En 1952 - - Mamou y Cattán describen el primer caso de afectación renal, - que hasta entonces se consideraba como benigna. Para 1958, se define ya el término de Fiebre Mediterránea Familiar, debido a

su frecuencia geográfica de localización, descrita por Heller, - Sohar y Sherf. Hasta el momento actual no se ha modificado este término, y se siguen utilizando los sinónimos mencionados.

EPIDEMIOLOGIA.- Los individuos que son mayormente afectados son: Armenios, Judíos Sefaraditas y Askenazi y Arabes principalmente; sin embargo, también se ha visto aunque con menos frecuencia en Egipcios, Turcos, Libaneses, Griegos e Italianos y en otros - lugares de la vertiente del mediterráneo como: Francia, España, Sicilia; además de otros sitios como: Alemania, Suiza, Bélgica, Unión Soviética y lugares más distantes como: Dinamarca, Suecia, Japón y Estados Unidos. (1) (2) (3)

En cuanto al sexo, se menciona en algunos escritos, que es más - frecuente en la mujer con una relación de 3:2, pero realmente no hay importancia clínica. (2)

Por lo que respecta a la edad de aparición, tiene inicio precoz generalmente en la primera década de la vida, siendo un 82% en la niñez, y a los 10 años entre un 25 - 60%, apareciendo con -- fiebre y dolor abdominal que los llevan a múltiples laparotomías. La duración de la enfermedad va relacionada con el desarrollo - de amiloidosis, llevando a la muerte antes de los 40 años, y si hay ausencia de ésta, la causa de muerte es por otras indepen--

dientes a la FMF.

ETIOLOGIA.- Hasta el momento es desconocida, pero se atribuyen varias causas de las cuales tenemos:

- A) Genético: de tipo autosómico recesivo, generalmente, lo cual no siempre es demostrable, ya que en ocasiones es autosómico dominante, e incluso se han descrito casos aislados sin carga genética; teniendo como antecedente de historia familiar un porcentaje que varía del 43 hasta el 6.5 %. Encontramos dos fenotipos: tipo I en el cual el inicio es en forma de crisis aguda con un mejor pronóstico y el tipo II del cual la primera manifestación es la amiloidosis, con un peor pronóstico.
- B) Alérgica: basado en que es un proceso inflamatorio, con desaparición rápida y sin secuelas; sin embargo no se encuentra eosinofilia y no hay respuesta a los antihistamínicos ni esteroides.
- C) Inmunológica: ya que se ha encontrado una elevación de las alfa 2 globulinas y gamaglobulinas.
- D) Anomalia metabólica esteroidea: debido a que se ha encontrado una elevación de la Etiocolanona, metabolito esteroi

deo, que también se encuentra elevada en la insuficiencia tiroidea, mujeres con insuficiencia luteínica leve ó severa, -- Cushing, mixedema, hiperplasia suprarrenal congénita; nos orienta a un trastorno metabólico esteroideo. Esta alteración no es explicable por la fiebre; también se encuentra alterada la relación etiocolanolona/aldosterona urinaria. Debido al antagonismo entre la etiocolanolona y estradiol, se explica el efecto favorable de la administración IV de estradiol en la crisis, de aquí que los intentos terapéuticos sean la aplicación de 19 nbr-esteroides.

- E) Criofibrinógeno: se ha reportado una elevación de éste y como sabemos, los factores que precipitan esta elevación son el ejercicio muscular, strees, exposición al frío, menstruación, dieta rica en grasas, leche y sus derivados; así como los factores que lo mejoran como el embarazo y tratamiento con anovulatorios; todos estos factores son también los que precipitan la crisis de FMF.

Otros hallazgos encontrados durante la crisis son una elevación de urobilinuria y sales biliares, sin haberse realizado en forma simultánea hasta el momento una determinación de ácidos biliares en sangre que sería importante investigar.

ETIOPATOGENIA.- A pesar de que no está bien establecida la causa se han hecho diferentes estudios encontrando como hallazgos importantes la existencia de una deficiencia de célula supresora - como lo sugiere un trabajo (4) en el cual mediante la hemodialis mejora la inmunoregulación, lo mismo que se ha visto en otros padecimientos como el Lupus eritematoso generalizado y la Psoriasis; y también a través de la colchicina se corrige esta respuesta de las células no supresoras. (5).

Recordando que los leucocitos liberan enzimas proteolíticas y -- producen mediadores que activan el complemento y el sistema de las quininas, se han hecho estudios de los polimorfonucleares de pacientes con FMF encontrando que hay mayor liberación de lizosima en respuesta a las altas temperaturas, suponiendo que hay una alteración en la membrana y organelos responsables, lo que no sucede en otros padecimientos inflamatorios (6).

Otra teoría, es la deficiencia de un regulador inflamatorio, que antagoniza el complemento derivado de la anafilotoxina quimio -- táctica C5 A.

La determinación de este inhibidor en líquido sinovial está presente en padecimientos inflamatorios como la osteoartritis degenerativa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, -

espondilitis anquilosante y gota, en cambio en los pacientes con FMF, está disminuida hasta en un 20% ó menos, y esto se complementa con que hay una mayor liberación de lisosima (7). Esto también se ha visto en el líquido peritoneal de pacientes con FMF -- (8), básicamente la deficiencia del inhibidor C5- A.

Otro de los estudios, ha sido la determinación de Nucleótidos Cíclicos Plasmáticos (9), recordando que son requeridos como signo inductivo inmune, y en los pacientes que reciben colchicina se encuentran disminuidos, y encontrándose niveles elevados de AMPc dentro de los leucocitos humanos, interfiriendo así con el mecanismo inmune e impidiendo la liberación de catecolaminas.

ANATOMIA PATOLOGICA.- Al efectuar la citología de exudados pleural, peritoneal y sinovial encontramos linfocitos, polimorfos nucleares con marcada actividad fagocítica, así como inclusiones esféricas de triglicéridos en células en período de degeneración. Encontramos además abundantes histiocitos con capacidad fagocítica incrementada, sin inclusiones grasas. En la biopsia pleural ó peritoneal se encuentra inflamación aguda. El material sinovial va a depender del número y duración de los accesos, encontrando - linfocitos perivasculares con proliferación de tejido de granulaci3n y mononucleares. Dentro de las series de necropsias de --- Sohar y Cols, han visto pleura y peritoneo normales o bien adhe--

rencias y bridas como causa de muerte; depósito de amiloide en órganos aumentados de tamaño, con poca afectación a hígado o sistema nervioso central. En riñón se encuentra afectación tubular de epitelios y glomérulos; depósitos amiloideos intersticiales, infiltración leucocitaria y dilatación tubular. En bazo con mayor afectación en la zona pulpar con un patrón lardáceo. En pulmón depósito amiloide en septos alveolares; así como también en cápsulas suprarrenales. Otros sitios como túbulos seminíferos, epitelio folicular tiroideo también con depósito amiloideo y a nivel intestinal, los depósitos son en mucosa y muscularis mucosae; a nivel de miocardio es poco frecuente.

MANIFESTACIONES CLINICAS.- Se caracterizan básicamente por el binomio dolor abdominal y fiebre, siendo su presentación en un 95% , de carácter fugaz y repetitiva, con duración de 48 a 96 horas con un punto máximo de 12 horas, siendo la frecuencia una vez por semana como máximo y una vez por año como mínimo. A continuación mencionamos las manifestaciones más frecuentes:

Fiebre: es constante, hasta de 40 °C, autolimitada con duración de horas hasta 4 días, con interválos impredecibles, puede acompañar al ataque o bien precederlo, su elevación es en las primeras horas en forma rápida, disminuyendo con la aparición de los otros síntomas.

Dolor abdominal: se localiza en cualquier sitio, con irradiación caprichosa, en ocasiones por predilección en algún lado del abdomen, se acompaña de fiebre y a veces de náusea y vómito, la intensidad varía y semeja a un cuadro de irritación peritoneal encontrando a la exploración física datos de abdomen agudo por lo que innumerables casos son llevados a laparotomía encontrando sólo asas intestinales hiperémicas, con -- gran dilatación, pequeña cantidad de exudado peritoneal sero-fibrinoso, y de acuerdo a la duración y frecuencia de ataques bridas o adherencias peritoneales que en ocasiones llevan a la estrangulación intestinal, u oclusión intestinal; en Rx de abdomen se encuentra dilatación de las asas o niveles líquidos sugestivos de íleo. La presentación del dolor es de más del 55% de los casos.

Otras manifestaciones que también se pueden encontrar asociadas son: la anorexia, tinte amarillo de la piel, y cuadro de enfermedad vesicular ya que se encuentra reportado una alta incidencia de colelitiasis, disfunción, etc. (10) por lo que debe ser tomado muy en cuenta este aspecto.

Dolor torácico: caracterizado por dolor de costado, que se incrementa con la inspiración y movilización diafragmática, de

tipo pleural, es decir semeja una pleuritis aguda, en la EF se encuentra roce pleural o síndrome de derrame pleural y - que en la punción se encuentra un exudado atípico, con abundantes PMN, en la Rx de tórax muestra borramiento de seno - costodiafragmático; este cuadro es reversible cediendo en - horas y un máximo de 2 días. La presentación de este cuadro es hasta de un 81%.

Afectación articular: se presenta en el 75% de los casos, es la segunda localización más frecuente, en un 25% es la - primera manifestación, se ve más en adultos. Se presenta en dos formas: agudo y prolongado. Afecta a las grandes articulaciones: rodilla, tobillos, hombros, cadera, con signos inflamatorios, generalmente monoarticular, siendo migratoria-poco usual. Son agudos los ataques cediendo a los 2 ó 3 -- días, pero puede haber ataque prolongado monoarticular, con signos y síntomas variables pero con recuperación clínica, funcional y radiológica completas, puede haber afectación - de pequeñas articulaciones, y atrofia muscular periarticu-- lar. Curso evolutivo es a veces impredecible llegando en ocasiones a la osteoporosis reversible y en ocasiones tam -- bién hasta lesiones líticas. No hay respuesta al tratamiento habitual. Otra afectación en la articulación t^emporoman

dibular que es raro, con autolimitación, con o sin artralgiás, acompañándose de fiebre y sin secuelas (11). Otra manifestación rara es la necrosis aséptica femoral. Se diferencia de la gota en que no hay calor local y eritema poco marcado, y otro dx diferencial es con la hidartosis intermitente ya que en ésta si hay dolor importante, derrame sinovial y es predecible. Se puede encontrar fractura. Dentro de los hallazgos radiológicos pueden durar hasta 12 meses. Se ha reportado -- una alta incidencia radiológica de enfermedad sacroilíaca (10) encontrando esclerosis de caras articulares con o sin erosión y una fusión de causa desconocida, esto ha sido altamente reportado en Israel, no así en U.S.A. Otras articulaciones afectadas son las rodillas, tobillos, hombros y otras más pequeñas como las de manos y pies, que es muy raro. Más hallazgos radiológicos son la osteoporosis reversible, erosión y -- cambios degenerativos, líneas radiotransparentes en el área -- yuxtaarticular, con una completa recuperación.

Lesiones cutáneas: se presenta en un 15 - 50%, en forma de eritema semejante a la erisipela que afecta a piernas o pies, y se acompaña de fiebre y sinovitis por lo que se le da el -- nombre a veces de erisipela recurrente. Histológicamente hay epidermis acantolítica, hiperqueratosis, edema de la demis,

dilatación capilar y linfática, infiltrado alrededor de los vasos del tipo PMN, linfocitos, algunos eritrocitos y tinción Gram de algunos cocos (12). Sohar y Cols refieren otras manifestaciones inespecíficas como urticaria, angioedema, púrpura inespecífica, nódulos inespecíficos, herpes labial, datos de atopía como asma o rinitis vasomotora, otros como panniculitis inespecífica y erisipelas-like autolimitadas. Cabe hacer mención la presentación de Púrpura Henoch-Schoenlein⁽¹³⁾ y su asociación con FMF que es alta, teniendo quizá un factor etiológico común por autoinmunidad o hipersensibilidad, sospechándose de un consumo de complemento durante los ataques, así como la presencia de complejos inmunes circulantes (58%), leucocitotoxinas frías séricas (29%), elevación de la concentración plasmática de nucleótidos cíclicos, remisión solo con corticoides.

Otras manifestaciones: pericarditis, afección frecuente de la FMF, como lo menciona el trabajo mediante la utilización de ecocardiograma (14) encontrando derrame o engrosamiento o ambos; así como en el ECG que son cambios en el segmento ST y onda T que sin embargo a veces no se detecta, y si tomamos en cuenta que es crónico y hay un pericardio engrosado y al presentarse un derrame se podría provocar un tamponada, de ahí la importan-

cia de detectar esta alteración. Otra manifestación es la Meningitis de Mollaret o Meningitis Periódica en la cual se han encontrado cambios en el LCR como es aumento de la celularidad, 80% de PMN, elevación de proteínas y glucosa normal, y se suprimen los ataques con colchicina (15) (16).

Se han visto alteraciones endocrinológicas a nivel de tiroides, - paratiroides, suprarrenales, genital, afectación de la túnica vaginalis y cordón espermático; uveítis anterior y epiescleritis -- que mejoran con la colchicina y esteroides locales (17) (18); así como otras menos inespecíficas como mialgias, adenopatías, -- trombosis de venas renales.

Los cuadros van a precipitar la aparición de ataques encontramos trastornos emocionales, alcohol, excesos en la dieta, actividad - muscular severa, frío , menstruación (19), y que este cuadro mejora durante el embarazo o lactancia e inclusive hay remisión completa espontánea (3).

Hallazgos laboratorio.- Dentro de los exámenes básicos una leucocitosis con desviación a la izquierda hasta de 18 000, la VSG elevada durante la crisis; la química sanguínea generalmente es normal aunque en ocasiones hay elevación de azoados ante la presencia de insuficiencia renal. El examen general de orina se puede

encontrar con proteínuria y en ocasiones obscurecimiento sin relación a la hiperbilirrubinemia. Otros reactantes como el factor reumatoide, fibrinógeno y serología reumática son positivos; las inmunoglobulinas se encuentran elevadas sobre todo las gama; componentes del complemento disminuidos, un incremento de productos de degradación del fibrinógeno. Los esteroides urinarios están disminuidos, además de una insuficiencia luteínica y foliculínica puede estar presente. La relación etiocolanólona/andosterona se encuentra disminuida. Los nucleótidos cíclicos plasmáticos están también disminuidos; la proteína sérica amiloide A - (SAA) está elevada. En algunos casos se ha reportado disminución de OKT-4 y aumento de OKT-8, (20) (21)

DIAGNOSTICO.- Generalmente es fácil, cuando se presentan todos los datos, sin embargo a veces es por exclusión. De acuerdo a los criterios emitidos por Sohar y Cols. (22) se deben basar en:

- I. fiebre intermitente, de duración breve, no mayor de 24 - 48 hrs., y es el elemento constante en el 100% de los casos.
- II. manifestaciones dolorosas de localización abdominal (raro que esté ausente), dolor torácico, articular, que son

manifestaciones de poliserositis intermitente y eritema -
erisipeloides.

- III. Amiloidosis de aparición tardía expresada como proteinu -
ria * ó síndrome nefrótico, llevando a la insuficiencia
renal.
- IV. exclusión de cualquier otra causa orgánica.
- V. Demostración de carácter familiar y hereditario.
- VI. Preferencia por personas de origen étnico mediterráneo.

dependiendo del fenotipo.

Es difícil concurrir con todos los criterios por lo que se puede
sospechar con los dos primeros y el origen.

Se menciona a la prueba provocadora de METARAMINOL, siendo éste
un simpáticomimético que actúa directo en receptores adrenérgi-
cos e indirectamente en la liberación de norepinefrina. Se apli-
ca 10 mg. IV en infusión, provocándose un ataque a las 48 hrs,
siendo éste leve y corto, lo que apoya la probable etiología --
del error metabólico de las catecolaminas, basándose además en-
que la reserpina previene el ataque ? y se puede provocar el a-
taque con norepinefrina. Algunos autores ponen en duda la espe-

cificidad ya que no se produce fiebre, pero se debe tomar en cuenta que el ataque se provoca con menor intensidad, y que además es de poco riesgo en comparación con otros. (23) (24) (25).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.- El dx de FMF no se acepta sin haber excluido otros padecimientos como: porfiria aguda intermitente, saturnismo, poliarteritis nodosa, epilepsia abdominal, apendicitis, colecistitis, neoplasia, tuberculosis, enfermedades de la colágena, infección de vías urinarias, síndrome Mücke y Wells, neutropenia cíclica.

Complicaciones.- mencionaremos únicamente a la amiloidosis ya que es la más importante y es factor pronóstico.

La amiloidosis es poco usual en USA, pero muy frecuentemente en medio oriente (26), siendo su incidencia de un 26 a 40%. La prevalencia de acuerdo al mayor reporte de Reiman y cols. (2) encontramos que: en los turcos es alta la frecuencia, siguiéndole en frecuencia Judíos Sefaraditas, no siendo reportados los Askenazi, en Armenios es poco frecuente. Se menciona en otros grupos pero en forma aislada como Italianos, Soviéticos, Daneses, Irakíes.

Encontramos dos fenotipos: Tipo I es el más habitual, sin rela-

ción con la edad, inicio, duración y severidad de aparición de los brotes de fiebre y posperisitis, apareciendo tardíamente la a miloidosis. El tipo II su primera manifestación clínica es la a miloidosis, pudiendo ó no aparecer posteriormente síntomas de po liserositis, generalmente hay historia familiar.

En cada ataque hay acúmulo de amiloide por almacenamiento de --- hipergamaglobulinemia, lo que hace pensar que al suprimir los - episodios se debe absorber el amiloide. Para su dx se utiliza - la tinción de rojo congo, efectuando biopsia gingival, rectal - ó renal. Se ha visto que es mejor la técnica de inmunofluores -- cencia en el dx y diferenciación de amiloidosis secundaria a o - tras formas de amiloidosis. Haremos mención sobre algunos con - ceptos emitidos en un estudio (27) para una mejor comprensión: la desnaturalización de las fibras amiloides con dimetil-sulfo - xide (DMS) incrementa la excreción de fibras AA en orina, lo - que sugiere reversibilidad de la enfermedad. La colchicina pre - viene la secreción de SAA (proteína sérica amiloide A) del híg - do, resultando una acumulación de SAA dentro de los hepatocitos siendo el hígado el sitio mayor de síntesis de SAA, además - de otros lugares como neutrófilos y fibroblastos. La SAA es - distinta de la inmunoglobulina, de mayor tamaño, y circula unida a lipoproteína de alta densidad. Existe un pirógeno purifi -- cado endógeno activado por macrófagos que causa fiebre y por -

esto se estimula al hepatocito para la síntesis de SAA y activación de linfocitos.

Una alteración en la vía metabólica de la SAA en teoría predispone a la amiloidosis secundaria, encontrando que si se alteran las enzimas tipo elastasa de la membrana del monocito se produce la amiloidosis. (28)

Histológicamente encontramos una distribución perireticular de la amiloide, es decir a nivel de la íntima de las arteriolas y región subendotelial de vénulas. La forma difusa afecta órganos principalmente como: riñón, bazo, pulmón, toroides, testículo e intestino, produciendo síndrome de mala absorción. En hígado el depósito es escaso en arteriolas del espacio portal, limitándose a los vasos de la tríada portal respetando el lobulillo. Cuando afecta corteza suprarrenal (27) se vuelve hiperfuncionante por lo que se incrementa el cortisol y responde a la administración de ACTH. Es excepcional la afectación a SNC y poco frecuente a miocardio. La manifestación más común es a nivel renal y es la causa de muerte en el 100% de los casos, siendo su comienzo precoz; en el 90% se presenta antes de los 40 años; y aunque no existan síntomas renales el depósito de amiloide aparece varios años antes, pudiendo ser positiva la biopsia rectal. Hay al

gunos autores que reportan la enfermedad renal no amiloidea en la FMF, presentándose como proteinuria persistente y que no -- culmina en amiloidosis. En un 50% esta nefropatía cursa con HAS. En los casos de amiloidosis se presenta proteinuria que lleva al síndrome nefrótico y esto a la muerte con uremia. Se menciona que se puede presentar trombosis de la vena renal hasta en un 30% . El promedio de vida es de 7 años después del inicio de la proteinuria y de 3 años después del síndrome nefrótico. Es controversial la valoración de la concentración y dilución de la orina en la amiloidosis renal, ya que sabemos que afecta primariamente a la función glomerular y tubular, más sin embargo en un estudio realizado (30) se midió la capacidad de reabsorción de agua libre máxima con manitol e infusión de pitresín, encontrando preservada la capacidad de difusión de agua de los túbulos colectores, así como respuesta a la HAD.

PRONOSTICO.- dependerá de la presencia de amiloidosis, ya que la muerte es por insuficiencia renal. Se reportan casos de FMF, entre las edades de 70 y 90 años con o sin amiloidosis (31) y remisiones hasta en un 12%.

TRATAMIENTO.- Podríamos decir que no lo hay, ya que su etiología es desconocida, sin embargo, mencionaremos lo hasta ahora intentado en cuanto al tratamiento sintomático y de sostén,

así como de sus complicaciones.

Medidas generales.- evitar factores que precipitan los ataques, como ejercicios violentos, stress, exposición al frío, llevar una dieta baja en grasas, así como de leche y sus derivados.

Sintomático.- se menciona una innumerable cantidad de drogas que van desde los analgésicos, antiinflamatorios, aspirina (32) indometacina) y otros más potentes como la pentazocina y meperiⁱdina, en ocasiones sedantes menores como el clordiacepóxido, - entre otros, antihistamínicos, todos claro sin efecto importante, siendo tanta la necesidad de que se han llegado a utilizar inclusive vitaminas y sin dejar de mencionar los hormonales y los inmunosupresores y otras drogas como el clofibrato y coles^uteramina, todo sin éxito.

La COLCHICINA ha demostrado ser el único fármaco útil en este padecimiento, siendo profiláctico básicamente, como lo mencionan innumerables trabajos (3) (2 9) (33 - 43) de los cuales mencionaremos en forma resumida lo más demostrativo.

Desde 1955 fue utilizada por Mamou como tratamiento para la afección articular en la FMF, y en estudios posteriores se ve utilidad para prevención de ataques; y en 1972 Goldfinger propone

la dosis diaria, y posteriormente Eliakim y col., propone ya una dosis fija diaria de 0.5 a 1.5 mg., que hasta la fecha es vigente, salvo algunas modificaciones, reafirmando que su efecto es profiláctico y no terapéutico, así como se ha visto que se puede precipitar el ataque una vez que se suspende. El 15% no responde adecuadamente, quizá está en relación con la concentración plasmática adecuada, siendo esto corroborado mediante electroinmunoforesis ya que la concentración a las 24 hrs., es suficiente para disminuir la concentración de la quimiotaxis de PMN, y a las 48 hrs., es normal. La dosis efectiva establecida va de 0.5 a 1.5 mg. diario ó por períodos, de lo cual aún no está bien establecido; lo que si está bien claro es que previene la amiloidosis.

En uno de los estudios con mayor número de pacientes y por mayor tiempo de seguimiento (43) demuestra que la colchicina - - previene la amiloidosis en la población de alto riesgo, así como previene el desarrollo de un mayor deterioro de la función renal en pacientes con amiloidosis renal, con proteinuria pero no con síndrome nefrótico. Toma en cuenta la etnografía de los lugares como condición de alto riesgo. Otro hallazgo es que no se afecta la membrana basal y sustancia de tejido conectivo de células y órganos; inhibe la secreción de SAA sintetizada por los hepatocitos ya que la SAA se eleva dramáticamente durante

los ataques. No se encuentra que exista una relación entre el número de ataques, duración y severidad que preceden a la amiloidosis, y el desarrollo de ésta, lo que in vitro no es demostrable, de aquí que la patogénesis sea incierta. Entre sus acciones principales lo podríamos resumir así; interfiere con la migración celular y el proceso metabólico de la fagocitosis; interfiere en la unión de subunidades proteicas para la formación de microtúbulos, interfiere con los fagosomas y lisosomas; inhibe la degranulación de neutrófilos, altera la quimiotaxis y disminuye la capacidad para generar una respuesta inflamatoria normal.

Entre los efectos adversos encontramos: 1.- disminuye la tolerancia a la glucosa y liberación de insulina, 2.- el tratamiento prolongado produce depleción de médula ósea, agranulocitosis trombocitopenia y anemia aplásica, 3.- efecto antiespermatogénico, el cual no se ha demostrado completamente, 4.- disminución de la fertilidad femenina, que no se ha confirmado plenamente, 5.- teratogenicidad dudosa; sin embargo se debe suspender el tratamiento 6 meses antes del embarazo. 6.- No se ha encontrado trastornos en el crecimiento de los niños; sin embargo se necesitan estudios a largo plazo para determinar esto. 7.- otros como alopecia, diarrea severa, shock, depresión del

SNC son reversibles.

El tratamiento con DIALISIS tiene resultados aceptables en la insuficiencia renal crónica con amiloidosis; no se contra-indica la hemodiálisis, ya que mejora mucho el cuadro clínico; la utilización de heparina durante la hemodiálisis mejora el síndrome nefrótico como se ha visto en otros padecimientos como LES, AR, y psoriasis. Las complicaciones son las vasculitis y producción de leucopenia.

El trasplante renal ha sido exitoso, sin embargo; se ha visto presencia de amiloide en el trasplante a un plazo no mayor de dos años; encontrando que no hay una alteración en el metabolismo de los receptores del trasplante, sino un defecto en la degradación del precursor (es) del amiloide. Antes de iniciar la hemodiálisis y el trasplante se debe valorar la extensión de la amiloidosis a otros órganos, principalmente hígado y corazón. La utilidad de la colchicina a dosis de 1 mg. diario posterior al trasplante, evita el depósito de amiloide en el trasplante, hígado y suprarrenales principalmente. (44)

(45).

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron pacientes en los que se estableció el diagnóstico de Fiebre Mediterránea Familiar en base al siguiente criterio:

- A.- Antecedentes familiares de FMF ó de ancestros de origen mediterráneo.
- B.- Cualquiera de los siguientes síntomas autolimitados que hubiesen ocurrido en más de una ocasión:
- fiebre de corta duración sin causa evidente.
 - dolor abdominal intenso ("abdomen agudo") de corta duración sin causa evidente.
 - cirugía abdominal urgente sin hallazgos anormales.
 - pleuritis de corta duración.
 - artritis aguda de corta duración
- C.- Leucocitosis ó presencia de reactantes de fase aguda durante el ataque (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva).
- Se excluyeron a los pacientes con: artritis con hiperuricemia, dolor abdominal recurrente en el que se haya demostrado otra causa, por ejemplo: porfiria, epilepsia abdominal, pancreatitis crónica.

A todos los pacientes se les informó sobre el objetivo de la encuesta y se les interrogó la edad, lugar de nacimiento, historia familiar, tiempo de aparición de los síntomas hasta la recolección de los datos, duración del dolor abdominal, su intensidad y laparotomías realizadas; duración del dolor pleural, duración del dolor articular, así como las articulaciones afectadas; la fiebre, tipo y magnitud, aparición de las lesiones cutáneas y de qué tipo, proteinuria, intervalo de ataques antes de recibir el tratamiento, duración del tratamiento hasta el momento de la encuesta y el intervalo de ataques durante el tratamiento. Los datos se recolectaron en una tabla y se elaboró un esquema genético de cada familia.

RESULTADOS:TABLA 1. Distribución por familias de FMF.

Familia	Número de casos:	Historia familiar	Sexo	
			M	F
I	4	sí	3	1
II	1	sí	0	1
III	13	sí	10	3
IV	2	sí	0	2
V	7	sí	5	2
VI	7	sí	6	1
VII	1	sí	1	0
VIII	9	sí	7	2
IX	<u>3</u>	sí	<u>2</u>	<u>1</u>
	47		34	13

TABLA 2. Distribución de edad actual en FMF

A ñ o s	No. de pacientes	Porcentaje (%)
0 - 9	5	10.6
10 - 19	6	12.7
20 - 29	6	12.7
30 - 39	7	14.8
40 - 49	4	8.5
50 - 59	8	17.4
60 - 69	7	14.8
70 - 79	3	6.4
80 ó más	<u>1</u>	<u>2.1</u>
	47	100.0 %

TABLA 3. LUGAR DE NACIMIENTO EN PACIENTES CON FMF.

MEXICO	-	35
SIRIA	-	<u>12</u>
		47

TABLA 4. EDAD DE APARICION DE SINTOMAS DE FMF.

A ñ o s	No. de pacientes	Porcentaje (%)
0 - 9	19	40.4
10 - 19	8	17.1
20 - 29	10	21.3
30 - 39	6	12.8
40 - 49	3	6.3
50 ó más	<u>1</u>	<u>2.1</u>
	47	100.0 %

TABLA 5. DOLOR ABDOMINAL EN PACIENTES CON FMF.
INTERVALO EN CADA ATAQUE.

intervalo	No. de pacientes
1 - 3 meses	20
4 - 6 meses	11
7 - 9 meses	4
10 - 12 meses	10
13 ó más	1

TABLA 6. DURACION DEL DOLOR ABDOMINAL EN PACIENTES CON FMF

Duración	No. de pacientes
12 - 24 hrs.	31
25 - 48 hrs.	10
72 hrs. ó más	5

TABLA 7. DOLOR PLEURAL EN PACIENTES CON FMF

Duración	No. de pacientes
24 hrs.	4
48 hrs.	3
72 hrs.	7
	<hr/> 10

TABLA 8. DOLOR ARTICULAR EN PACIENTES CON FMF

Duración	No. de pacientes
24 hrs.	2
48 hrs.	3
72 hrs.	2
	<hr/> 8

TABLA 9. LAPAROTOMIAS PREVIAS EN PACIENTES CON FMF

No. laparotomías	No. de pacientes
1 - 2	30
3 - 4	9
5 - 6	3
6 ó más	-
	<hr/> 42

TABLA 10. DURACION DE LA FIEBRE EN PACIENTES CON FMF

Duración	No. de pacientes
0 - 24 hrs.	36
25 - 48 hrs.	7
72 hrs. ó más	<u>2</u>
	45

Ningún paciente presentó manifestaciones cutáneas.

Las articulaciones más afectadas fueron las metacarpogalángicas.

La duración del tratamiento con Colchicina varió de 6 meses a -
18 años.

Hasta el momento ningún paciente ha presentado proteinuria.

D I S C U S I O N:

Hasta el momento permanece la etiopatogenia de FMF desconocida y a pesar de las múltiples teorías, ninguna de ellas es integradora, que explique la enfermedad; lo que hace difícil el diagnóstico de certeza, quedando como base únicamente los -- criterios clínicos ya bien definidos y hasta la fecha vigentes.

En el presente estudio y de acuerdo a lo reportado en la literatura (2) los casos presentados tienen un inicio precoz, -- por lo general en la primera década de la vida, siendo la variación de los 3 a los 54 años, 34 en el sexo masculino y 13 en el sexo femenino, no siendo de importancia esta diferencia.

La asociación de fiebre y dolor abdominal estuvo presente en todos los casos, 45 la presentaron durante el ataque, de tipo continua de 38 a 40 °C, con una duración promedio de 24 a 72 hrs., solo un caso presentó únicamente fiebre de 48 hrs. de -- duración.

El dolor abdominal se presentó en 46 pacientes, indistinguible del "abdomen agudo", clínica y radiológicamente, interviniéndose quirúrgicamente en 42 casos ante la posibilidad de

una urgencia verdadera y a la falta de una prueba diagnóstica específica, inclusive varios pacientes tenían antecedentes de varias laparotomías innecesarias, ya sea porque no se había hecho diagnóstico ó porque se pasó por alto éste ó por el temor justificado de que el episodio abdominal agudo se debiera a una enfermedad cuya resolución era quirúrgica en pacientes con FMF conocida. Debido a lo anterior se recomienda en forma profiláctica apendicectomía y colecistectomía (10) ya que se ha visto una asociación entre litiasis vesicular y FMF; en tres casos se encontró litiasis vesicular.

El dolor torácico se presentó en 10 casos, siendo de tipo pleuritis aguda, remitiendo en pocos días, estando de acuerdo a reportes previos (2).

La artritis se presentó en 8 pacientes durante el ataque y las articulaciones más afectadas eran las metacarpofalángicas y muñecas, siendo estas localizaciones las menos habituales (10), desafortunadamente no se contó con estudios radiológicos, sobre todo para descartar afectación de la articulación sacro-iliaca como se ha descrito (10).

En ningún caso se encontraron manifestaciones cutáneas, lla-

mando la atención que de acuerdo al número de pacientes era de esperarse hasta en un 15 - 50% (12), lo cual nos hace pensar en que tal vez influye la etnogenicidad de los casos.

En ninguno de dichos casos hasta el momento han presentado - proteinuria, sugestivo de amiloidosis, tal y como se describe en la literatura (2) (25) siendo la mayor presentación en el área del mediterráneo. Cabe aclarar que no se -- han realizado biopsias ó estudios de otro tipo encaminados a buscar amiloidosis renal, ya que no han presentado proteinuria u otras manifestaciones que sugieran amiloidosis, además que están recibiendo colchicina.

Cuarenta de los pacientes han recibido 1 mg. diario de colchicina durante un período que va de 6 meses a 18 años. Por tratarse de una encuesta no es posible juzgar la efectividad del tratamiento, no obstante todos los pacientes que lo han recibido refieren beneficio, ya que han disminuído tanto la intensidad como la frecuencia de las crisis.

En nuestro país deben existir seguramente más casos, de los cuales no han sido diagnosticados, de ahí este trabajo que está encaminado a que sean diagnosticados con un seguimiento y estudio integral, quedando dicho trabajo sólo como un antecedente y no olvidar que muchas enfermedades han dejado

de ser raras a partir de que empezamos a pensar en ellas.

C O N C L U S I O N E S :

- En México existen pacientes con FMF.
- La edad en que se inician los síntomas varió de 3 a 54 años.
- Los síntomas que mayormente se presentaron fueron fiebre y dolor abdominal.
- El diagnóstico diferencial con abdomen agudo es indistinguible y sólo mediante el antecedente de FMF ó de ancestros con esta enfermedad es posible hacerlo.
- La colchicina es hasta ahora el único tratamiento efectivo para prevenir las crisis y la amiloidosis.
- La amiloidosis es menos frecuente fuera del área del mediterráneo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Siso C, Vineyes A, Badrinas F, Fernández F. FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR Rev Clin Esp 1977;144:243-50.
2. Meyerhoff J, FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: REPORT OF A LARGE FAMILY, REVIEW OF THE LITERATURE AND DISCUSSION OF THE FREQUENCY OF AMYLOIDOSIS Medicine 1980;59:66-77.
3. Reiman H, COLCHICINE FOR PERIODIC PERITONITIS Jama 1975;231:64-6.
4. Ilfeld D, Shulomit W, Kuperman O. CORRECTION OF SUPPRESSOR CELL DEFICIENCY AND AMELIORATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER BY HEMODIALYSIS Arthritis Rheum 1982;25:38-41.
5. Ilfeld D, Shulomit W, Kuperman O. CORRECTION OF NONSUPPRESSIBLE RESPONDER CELLS BY COLCHICINE IN FMF Arthritis Rheum 1982;4:471-2.
6. Bar-Eli M, Territo M, Peters R, Schwabe A. A NEUTROPHIL LYSOZYME LEAK IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Am J Haematol 1981;11:387-95.
7. Matzner Y, Partridge R, Levy M, Babior B. DIMINISHED ACTIVITY OF A CHEMOTACTIC INHIBITOR IN SINOVIAL FLUIDS FROM PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Blood 1984;63:629-33.
8. Matzner Y, Brzezinski A. C5a INHIBITOR DEFICIENCY IN PERITONEAL FLUIDS FROM PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER N Engl J Med 1984;311:287-90.
9. Friedlaender M, Popovtzer M, AMELIORATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DURING HEMODIALYSIS N Engl J Med 1979;301:142-4
10. Brodey P, Wolff S. RADIOGRAPHIC CHANGES IN THE SACROILIAC JOINTS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Radiology 1975;114:331-33.
11. Tovi F, Barmeir E, Peist M, Bar-Ziv J. PROTRACTED TEMPOROMANDIBULAR JOINT ARTHRITIS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER J Oral Maxillofac Surg 1985;43:466-8.
12. Azizi E, Fisher B. CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Arch Dermatol 1976;112:364-6.
13. Flatau E, Kohn D, Schiller D, et al SCHÖNLEIN-HENOCH SYNDROME IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Arthritis Rheum 1982;25:42-7.
14. Dabestain A, Noble L, Child J, et al A PERICARDIAL DISEASE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: An Echocardiographic Study. - Chest 1982;81:592-5.
15. Reimann H. MOLLARET MENINGITIS Jama 1977;237:960-1.
16. Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. PERIODIC MENINGITIS AND FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Arch Intern Med 1982;142:378
17. Yazici H, Pasarli H. EYE INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER J Rheumatol 1982;9:644.
18. Schrf J, Meyer E, Zonis S. EPISCLERITIS ASSOCIATED WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Am J Ophthalmol 1985;100:337-9.

19. Milano A. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ASSOCIATED WITH MESTRUATION *Am J Gastroenterol* 1931;76:363-4.
20. Reeves W, Mitchell J. HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA AND PERIODIC FEVER *Lancet* 1984;1:1153-4.
21. Savi M, Asinari G, Gaudio V, et al UNUSUAL IMMUNOLOGIC FINDINGS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Arch Intern Med* 1978;138 : 644-5 .
22. Alonso J, Iglesias A, Pérez P, Aldamiz H. FIEBRE FAMILIAR MEDITERRANEA CON AMILOIDOSIS *Rev Clin Esp* 1973;165-8.
23. Barakat M, Gumma K, El-Khawad, et al. METARAMINOL PROVOCATIVE TEST: A SPECIFIC DIAGNOSTIC TEST FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Lancet* 1984;1:656-7.
24. Cattan D, Dervichian M, Courillon A, Nurit Y. METARAMINOL PROVOCATION TEST FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Lancet* 1984; 1: 1130-1 .
25. Barakat M, El-Sobik N, El-Khawad A. DIAGNOSING FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Lancet* 1984;2:41-2.
26. Zemer D, Revach M, Pras M. A CONTROLLED TRIAL OF COLCHICINE IN PREVENTING ATTACKS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *N Engl J Med* 1974;291:934-7.
27. Madias N. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND AMYLOIDOSIS *Kidney - Int* 1981;20:676-85.
28. Knecht A, Beer F, Pras M. SERUM AMYLOID A PROTEIN IN FAMILIAL - MEDITERRANEAN FEVER *Ann Intern Med* 1985;102:71-2.
29. Ari J, Zlotnik M, Oren A, Berlyne G. DIALYSIS IN RENAL FAILURE CAUSED BY AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Arch - Intern Med* 1976;136:449-51.
30. Tuma S. MAXIMAL FREE WATER REABSORPTIVE CAPACITY IN RENAL AMYLOIDOSIS: Study of 4 patients with Familial Mediterranean fever *Nephron* 1982;30:333-5 .
31. Bakir F, PERIODIC PERITONITIS: Present Management and Future - Prospects *Arch Intern Med* 1979;139:781-3.
32. Eliakim M, Licht A. COLCHICINE-ASPIRIN FOR RECURRENT POLYSEROSITIS (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) *Lancet* 1973;2:1333.
33. Poffenbarger P, Brinkey B. COLCHICINE FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: POSSIBLE ADVERSE EFFECTS *N Engl J Med* 1974;290:56 .
34. Zemer D, Pras M, Sohar E, Gafni J. COLCHICINE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *N Engl J Med* 1976;294:170-1.
35. Dinarello C, Chusid M, Fauci A. EFFECT OF PROPHYLACTIC COLCHICINE THERAPY ON LEUKOCYTE FUNCTION IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Arthritis Rheum* 1976;19:618-22.
36. Wright D, Fauci A, Alling D. COLCHICINE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Lancet* 1977;1:1140-1.
37. Levy M, Eliakim M. LONG-TERM COLCHICINE PROPHYLAXIS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER *Br Med J* 1977;1:284.

38. Lehman T, Peters R, Schwabe A. LONG-TERM COLCHICINE THERAPY OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER J Pediatrics 1978;93:876-8;
39. Levy M, Yaffe Ch. TESTICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ON LONG-TERM COLCHICINE TREATMENT Fertility and Sterility 1978;667-8.
40. Katz E, Levy E, Eliakim M. PLASMA COLCHICINE CONCENTRATION - IN PATIENTS WITH RECURRENT POLYSEROSITIS (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) ON LONG-TERM PROPHYLAXIS Arthritis Rheum 1982 ; 25:227-31.
41. Peters R, Lehman T, Schwabe A. COLCHICINE USE FOR FAMILIAL - MEDITERRANEAN FEVER: Observations Associated with Long-Term Treatment West J Med 1983;138:43-6.
42. Storm T, Petersen B. REMISSION OF PROGRESSIVE RENAL FAILURE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DURING COLCHICINE TREATMENT Arch Dis Child 1985;60:447-9.
43. Zemer D, Pras M, Sohar E. COLCHICINE IN PREVENTION AND TREATMENT OF THE AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER N Engl J Med 1986;314:1001-5.
44. Jones M, Adams J, Passer J. AMYLOIDOSIS IN A RENAL ALLOGRAFT IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER Ann Intern Med 1977;87:579-80
45. Jacob E, Bar-Natham N, Shapira Z, Gafni J. RENAL TRANSPLANTATION IN THE AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: Experience in Ten Cases Arch Intern Med 1979;139:1135-8.