

*Universidad Nacional Autónoma de México*  
*Facultad de Medicina*

11227  
12a  
2e1

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA  
FAMILIAR**

**T E S I S**

Que para obtener la especialización en  
MEDICINA INTERNA  
presenta:

**Dra. Graciela Elia Castro Narro**

**ASESOR DE TESIS: Dr. José Halabe Cherem**  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN S.XXI. IMSS.

**México, D.F.; 1995**

**FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

*Healy* VoBo.

PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe del Servicio de Medicina Interna

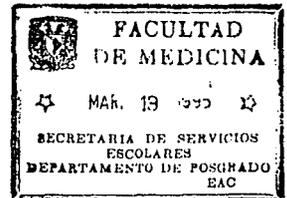
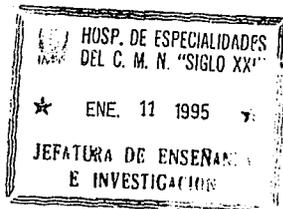
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional S. XXI. IMSS.

*Wach* VoBo.

DR. NIELS H. WACHER RODARTE

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Hospital de Especialidades, C.M.N. S. XXI. IMSS.



**SEDE:** HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Clave: 001

**ESPECIALIDAD:** MEDICINA INTERNA

Clave:327

## CONTENIDO

Antecedentes.....	I
Objetivos.....	III
Material y métodos.....	IV
Resultados: Manifestaciones clínicas de la Fiebre Mediterránea Familiar... <i>Fiebre.....</i>	IV
<i>Manifestaciones abdominales.....</i>	2
<i>Manifestaciones articulares.....</i>	3
<i>Otras manifestaciones reumatológicas.....</i>	8
<i>Manifestaciones dermatológicas.....</i>	9
<i>Manifestaciones neurológicas.....</i>	11
<i>Manifestaciones oculares.....</i>	13
<i>Manifestaciones renales.....</i>	13
<i>Manifestaciones genitales.....</i>	14
<i>Manifestaciones tiroideas.....</i>	15
<i>Manifestaciones pediátricas.....</i>	16
<i>La amiloidosis de la FMF.....</i>	17
Conclusiones.....	V
Referencias bibliográficas.....	VII

La Fiebre Mediterránea Familiar (**FMF**), (también conocida entre otras formas como Peritonitis Benigna Paroxística, Poliserositis Recurrente, Fiebre periódica) es una enfermedad heredada en forma autosómica recesiva con penetrancia incompleta y sin relación aparente con el HLA. Se presenta frecuentemente en poblaciones de la costa del Mediterráneo, sobre todo en Judíos Sefaraditas, Armenios y Arabes. También se han reportado casos de pacientes con FMF en nuestro país.

La FMF tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas sin embargo se caracteriza principalmente por la presencia de cuadros de fiebre, dolor abdominal, artritis, pleuritis y lesiones cutáneas. Estos cuadros clásicamente son autolimitados y recurrentes, con duración de dos a cuatro días y varían en frecuencia de semanas a sólo unos pocos al año. Se conoce bien su asociación con el desarrollo de amiloidosis AA.

La etiología de la enfermedad no se encuentra en la actualidad bien definida. Pero se han reportado patrones de herencia autosómica recesiva pero también datos que sugieren herencia autosómica dominante y casos aislados. Se ha encontrado evidencia que el gen causante de la FMF se localiza en la región subtelomérica del brazo corto del cromosoma 16 (3,4,5,6,7,8,9,10,11).

En la patogenia de la enfermedad se han involucrado recientemente múltiples mediadores. Dentro de estos tenemos a las integrinas, alteraciones genéticas en la familia de lipocortinas, el complemento, interleucinas 1,6,8, factor de necrosis tumoral, interferón

## II

gammaglobulinas A, D, M, oxirradicales, proteína amiloidótica AA, entre otros. También se han descrito alteraciones celulares en neutrófilos, monocitos y células supresoras T.

Una de las teorías que se ha propuesto más recientemente y basada en importantes descubrimientos acerca del origen de los ataques inflamatorios de esta enfermedad es la deficiencia de un inhibidor de los fragmentos del complemento C5a. Se ha propuesto que los síntomas agudos de FMF pueden encontrarse asociados con una deficiencia de éste regulador inflamatorio, y que los ataques inflamatorios que caracterizan a la FMF pueden ser debidos a una inadecuada supresión de la respuesta inflamatoria provocada por la liberación accidental del C5.

Como puede percatarse de lo anterior, al parecer se trata de una enfermedad con base genética, pero con un complicado mecanismo fisiopatogénico que involucra entre otros factores a citoquinas y células inflamatorias (2b,2c,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21, 22a,22b,23a,24,25,26,27,28).

Igualmente, el espectro clínico de esta enfermedad es amplio. Con una característica principal de ataques periódicos de poliserositis y fiebre y que en ciertos casos se asocia al desarrollo de amiloidosis. Sin embargo, la FMF es una enfermedad con múltiples manifestaciones a distintos niveles de órganos y sistemas las cuales pueden involucrar a distintos subespecialistas en su manejo; pero que es especialmente un reto para el médico internista en su contexto multisistémico.

Por lo anterior se revisó la literatura en los últimos 10 años con especial énfasis en los aspectos clínicos de la enfermedad para actualizar el panorama de la FMF.

### **OBJETIVOS**

- REVISAR LOS AVANCES RECIENTES SOBRE EL ESPECTRO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR, POR MEDIO DE UNA INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL.
  
- INTEGRAR LOS DATOS OBTENIDOS PARA REALIZAR UNA DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES ENCONTRADAS EN PACIENTES CON FMF POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRINCIPALMENTE ALTERADOS.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

SE REVISÓ LA LITERATURA EXISTENTE SOBRE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR DE 1984 A 1994 IDENTIFICÁNDOLA POR MEDIO DE UNA BÚSQUEDA EN EL BANCO DE DATOS DE **MEDLINE**.

DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA SE ESCOGIÓ PRINCIPALMENTE AQUELLA RELACIONADA CON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD Y SUS COMPLICACIONES.

LOS DATOS SE INTEGRARON POR AFECCIÓN A LOS PRINCIPALES ÓRGANOS Y SISTEMAS INVOLUCRADOS EN ESTA ENFERMEDAD.

## **RESULTADOS**

A continuación se expone la información seleccionada de las referencias revisadas:

# FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

## *MANIFESTACIONES CLÍNICAS.*

Las manifestaciones clínicas de la FMF incluyen episodios de fiebre y poliserositis, recurrentes y de corta duración, los cuales se presentan a intervalos variables.

Los ataques agudos típicos se caracterizan por la presencia de fiebre y una o más de las siguientes características:

- a) Peritonitis, manifestada por dolor abdominal intenso ("abdomen agudo").
- b) Artritis.
- c) Pleuritis.

A continuación hacemos una descripción de estas y otras manifestaciones menos comunes de la enfermedad.

### **FIEBRE.**

Esta suele presentarse en la mayoría de los episodios agudos de la enfermedad pero no en todos. La presencia de esta es una condición necesaria para establecer el diagnóstico de FMF aunque falte en algunos pocos ataques agudos. En el ataque agudo puede elevarse la temperatura hasta 40 °C y puede asociarse a escalofríos. Existe el caso reportado de un

hombre de 58 años nacido en la Ciudad de México en quien la fiebre persistente es al parecer la única manifestación de FMF, esto basado en la historia de ancestros de origen mediterráneo ( 31 ).

### **MANIFESTACIONES ABDOMINALES.**

El dolor abdominal es una de las manifestaciones mas frecuentes de esta enfermedad y representa un cuadro de peritonitis aguda ( " abdomen agudo " ). La frecuencia durante los ataques agudos va desde un 94 al 100 % de los mismos. La intensidad del mismo varia en cada episodio y en cada paciente. Puede iniciarse en forma leve y localizada para posteriormente intensificarse y generalizarse a todo el abdomen. Muchos de estos pacientes son sometidos a cirugias abdominales ante la sospecha de apendicitis aguda o peritonitis purulenta. En el pasado incluso solia realizarse apendicectomia profiláctica, práctica , actualmente no recomendada ante la eficacia del tratamiento preventivo con colchicina. Sin embargo no debe dejar de considerarse la posibilidad de que estos pacientes presenten un genuino cuadro de abdomen agudo u alguna otra patologia abdominal, como el caso de una mujer de 48 años en la cual la laparatomia mostró una estrangulación intestinal a causa de una brida ( 40 ). También existe el caso reportado de una mujer de 28 años de edad con FMF y anovulación, quien presentaba cuadros recurrentes de ascitis hemorrágica como resultado endometriosis difusa peritoneal y quien se encontraba en tratamiento hormonal para inducción de la ovulación.

Otras manifestaciones abdominales incluyen náusea y vómito así como constipación o diarrea. Esplenomegalia ha sido reportada hasta en un 57% de pacientes y linfadenopatía periférica pero también abdominal de 1 a 6 %. La linfadenopatía abdominal ha sido principalmente encontrada a nivel de mesenterio en laparatomías realizadas a pacientes con FMF durante los ataques agudos. Sin embargo existen reportes de linfadenopatía retroperitoneal encontrado en un caso de autopsia y un segundo caso encontrado en un paciente por estudios de ultrasonografía y tomografía computada ( 41 ). La biopsia de los ganglios de este paciente mostró hiperplasia no específica y después de un año libre de ataques las adenomegalias desaparecieron. En estos pacientes la presencia de linfadenopatía y esplenomegalia debe hacer, sin embargo, necesario descartar la posibilidad de linfoma maligno.

La afectación hepática en estos pacientes puede encontrarse asociada a la presencia de amiloidosis. Sin embargo, la afectación hepática no amiloidea en estos pacientes ha sido descrita raramente como hepatitis o degeneración grasa. También existe el reporte del caso de una paciente con FMF en el cual la biopsia hepática mostró la presencia de dilatación sinusoidal y debido a que no presentaba historia de ingesta de anticonceptivos orales ni obstrucción a la salida del flujo hepático se relacionó directamente a la FMF.

## **MANIFESTACIONES ARTICULARES.**

La artritis de la FMF consiste de ataques agudos de dolor e inflamación de una

articulación en algún momento, y algunas veces relacionado a un traumatismo menor y mejorando en los dos a tres días posteriores. También han sido descritos ataques articulares prolongados, especialmente de localización en rodilla y cadera. Una de las características clínicas de la enfermedad es de que a pesar de cursar con cuadros recurrentes a largo plazo los pacientes no evolucionan con secuelas permanentes.

Las modalidades de tratamiento incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante los ataques agudos y la colchicina como terapéutica preventiva. En otras ocasiones se ha recurrido a la sinovectomía para el control de la enfermedad articular, como en el caso de un paciente masculino de 25 años quien desarrolló inflamación periarticular y periostitis en varias articulaciones afectadas ( 61 ).

La artritis de la FMF se presenta en el 75% de los casos y es el signo de presentación en 26% de la población afectada. La afección articular habitualmente comienza a edad temprana y hasta la mitad de los casos tienen 10 o menos años de edad al momento del ataque inicial. El promedio de edad de presentación es de 4.9 años.

Se han descrito tres tipos clínicos de artritis: *aguda*, *crónica* y *el tipo abortivo*. El ataque agudo representa hasta un 95% de los casos reportados, y se caracteriza por episodios autolimitados de artritis que usualmente duran menos de una semana. La frecuencia de presentación es variable e impredecible. El paciente puede no presentar síntomas por periodos de meses o años y posteriormente recurrir. Han sido propuestos distintos factores presipitantes tales como ejercicio excesivo, ortostatismo prolongado, traumas menores, dietas ricas en grasa e incluso inyecciones de tuberculina. La artritis se presenta en forma aguda con dolor importante lo cual incapacita al paciente. En la mayoría

de los casos se presenta un importante derrame articular pero con ausencia de eritema y calor de la misma magnitud que el primero. Tanto la articulación como las estructuras vecinas se encuentran sumamente hipersensibles a la palpación. En forma temprana se presenta atrofia muscular la cual progresa rápidamente. Durante las primeras horas del ataque el paciente puede presentar fiebre ligera la cuál remite conforme la artritis evoluciona. Algunos casos se asocian con un exantema similar a la erisipela, el cual afecta a los miembros pélvicos y principalmente durante los primeros días de la artritis.

Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son las de los miembros pélvicos y en orden decreciente son la rodilla, tobillo y cadera. También pueden verse involucradas las articulaciones de miembros torácicos principalmente las grandes como hombro, codo y muñeca. También otras articulaciones como las interfalángicas proximales, sacroiliacas pueden afectarse durante los ataques agudos, pero estas son las que más se ven afectadas cuando la artritis evoluciona en forma crónica. La articulación temporomandibular raramente se afecta. El dolor, la hipersensibilidad y la inflamación periarticular con dolor al intentar abrir la boca son los rasgos clínicos principales de este último tipo de artritis, siendo el espasmo muscular el que más se relaciona con alteración en la función de esta articulación (56). La artritis de la articulación temporomandibular también se ha reportado puede evolucionar en forma crónica (55), o como única articulación afectada previo al diagnóstico de FMF como se ha descrito en dos pacientes (57). La afectación de la columna vertebral es extremadamente rara, pero existe el reporte de un paciente con FMF quién sufrió afectación de la columna cervical en la forma de fusión de las articulaciones apofisiarias (58).

En la evolución clínica de la artropatía es solo una articulación la que se afecta al mismo

tiempo, pero cuando la inflamación en esta primera articulación aún no ha cedido una segunda articulación puede comenzar a inflamarse. El ataque poliarticular se presenta en un 20% de los niños afectados, pudiendo confundirse con un ataque agudo de fiebre reumática, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante. La misma articulación se ve afectada en cada cuadro pero durante el curso a largo tiempo de la enfermedad no es raro que se afecten distintas articulaciones. Entre las crisis el paciente se encuentra completamente asintomático.

Como ya comentamos, la artritis puede evolucionar en forma crónica siendo esto en aproximadamente un 5% de los casos. La inflamación articular que dura más de un mes ha sido denominada *artritis prolongada*, y su promedio de duración es de 6 meses, aunque evoluciones más largas no son raras. Los ataques comienzan en forma similar a un episodio agudo, con la diferencia a que no existe resolución del cuadro y evolucionando como monoartritis crónica. La fiebre ya no se presenta una vez que la artritis se vuelva crónica. El importante derrame con dolor intenso llevan al paciente a la incapacidad funcional con atrofia periarticular. Las rodillas y las caderas representan hasta el 75% de las formas crónicas. Una característica importante de las artritis crónicas de la FMF es que a excepción de la articulación de la cadera hay completa remisión.

El último tipo se refiere a los ataques abortivos, cuya frecuencia es no bien conocida y cuya única manifestación es la artralgia.

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos en la forma aguda pero compatibles con una forma crónica en los ataques prolongados; aunque se ha reportado casos en pacientes con sacroilitis y FMF con gran variabilidad entre observadores al interpretar hallazgos

radiológicos en placas anteroposteriores (59). Lo más frecuente es encontrar inflamación de los tejidos blandos y osteoporosis transitoria, usualmente de mayor magnitud a lo esperado en comparación a otros tipos de monoartritis aguda. En la forma crónica, existe una relación entre los cambios radiológicos y un pobre pronóstico de la articulación. Una de las características más sobresalientes es la progresión de la osteoporosis no únicamente en la articulación afectada, sino también en el resto del miembro. En estos ataques prolongados pueden observarse cambios líticos intraarticulares en las articulaciones sacroiliacas y metatarsofalángicas. En la mayoría de los pacientes con artritis crónica se desarrollan cambios degenerativos tales como estrechamiento del espacio articular, osteofitos y esclerosis. En los casos de sacroilitis pueden haber cambios espondilíticos. Estos cambios radiológicos pueden ser reversibles si la enfermedad no ha causado aún cambios degenerativos. En la cadera no únicamente la incapacidad residual es más severa por los cambios degenerativos sino también por necrosis avascular.

El examen del líquido sinovial muestra datos de una severa inflamación aguda. La cuenta de células blancas puede ir desde 200 hasta 1,000,000 / mm<sup>3</sup> con un promedio de 140,000/mm<sup>3</sup>, con un importante predominancia de polimorfonucleares. También pueden encontrarse coágulos de mucina, una discreta elevación de las proteínas, niveles normales de glucosa. Los cultivos en la mayoría de las ocasiones son negativos. La presencia, sin embargo, de cuentas mayores de 1,00,000/mm<sup>3</sup> altamente sugestivas de infección llevan en ocasiones al paciente a múltiples tratamientos antibióticos a pesar de los cultivos negativos.

El examen histológico de la sinovial presenta cambios en relación con una inflamación aguda, dilatación vascular, infiltración con polimorfonucleares y proliferación de las células

mononucleares sinoviales. En los casos prolongados los hallazgos son los de una inflamación crónica, con agregados linfocíticos perivasculares y tejido de granulación. Estos cambios suelen ser reversibles entre las crisis incluso en la forma prolongada de la artritis.

### **OTRAS MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS.**

La FMF ha sido reportada en asociación con algunos síndromes de vasculitis, especialmente con la poliarteritis nodosa ( PAN ) (60,62). La frecuencia entre la asociación de estas dos enfermedades es significativamente mayor a la reportada en la población general. La mayoría de las manifestaciones clínicas de la PAN son similares a aquellas encontradas en otros pacientes con esta vasculitis y sin FMF, excepto por mialgia y nódulos subcutáneos que se presentan más frecuentemente en pacientes con FMF. Las dos manifestaciones clínicas más frecuentes de la PAN en estos pacientes son la fiebre y el dolor abdominal, las cuales como vemos son características de ambas enfermedades. Sin embargo la presencia de otras manifestaciones no características de los ataques de FMF como exantemas, mialgia, nódulos, nefritis, hipertensión sugieren el diagnóstico de PAN. Dentro de estas manifestaciones la incidencia de hematoma perirrenal (52) es de las mas sugerentes, ya que siendo rara en otros pacientes con PAN se presenta en más de la mitad de los casos que se asocian a FMF.

Ataques agudos de fiebre y mialgia con o sin afectación articular pueden presentarse en pacientes con FMF. El dolor muscular puede presentarse hasta en un 20% de estos

pacientes. Como ocurre en algunos casos de artritis de FMF, el dolor muscular parece aumentar con el trabajo y aparece usualmente durante las noches después de permanecer por largos periodos de tiempo de pie o caminando. El dolor tiende a ceder en pocas horas pero en ocasiones puede durar hasta unos pocos días. El dolor, hipersensibilidad y espasticidad se han encontrado en músculos cercanos a articulaciones inflamadas. La mialgia severa como única manifestación de la enfermedad, o como una de sus principales manifestaciones es rara pero ha sido encontrada. En los análisis histológicos de tejido muscular no han sido encontrados depósitos de amiloide AA como cabría esperar en estos pacientes, pero se han encontrado depósitos de fibrillas de colágena en mayor cantidad en los espacios perivasculares y en los espacios endomisiales y perimisiales del músculo estriado (64).

### **MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS.**

Dentro de estas se encuentran los eritemas similares a la erisipela, con lesiones eritematosas dolorosas y con áreas de calor e inflamación. Estas pueden presentarse en pequeñas o grandes áreas siendo más comunes sobre los tobillos, dorso del pie y sobre superficies extensoras de las piernas.

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) se presenta en los pacientes con FMF en una mayor frecuencia a lo esperado a la población general, siendo de un 3.6% para la población adulta.

Otras manifestaciones dermatológicas incluyen urticaria, edema angioneurótico, otras

púrpuras inespecíficas, nódulos subcutáneos, rubor, dermatografismo, equimosis, petequias, herpes simple labial y ulceraciones mucosas. También hay casos reportados de pacientes con FMF con dos tipos de lesiones dermatológicas, como el de una mujer de 79 años de edad quien presentaba además de FMF e insuficiencia renal crónica lesiones similares a la erisipela y paniculitis. La biopsia en este caso mostró paniculitis de tipo septal y lobular con vasculitis (34). Una lesión cutánea bulosa y dolorosa fue reportada en una mujer de 49 años como única manifestación inicial de FMF atribuyéndose esta relación causal a que únicamente respondió al tratamiento con colchicina (35).

### **MANIFESTACIONES CARDIO-PLEUROPULMONARES.**

Dentro de las manifestaciones de poliserositis recurrente de la enfermedad, existen algunos pocos casos reportados de pericarditis. El diagnóstico de estos pacientes ha sido establecido por datos clínicos y ecocardiográficos. Los pacientes pueden manifestar en ocasiones dolor torácico. La afectación pericardica parece aumentar con la duración de la enfermedad. En pacientes reportados con cuadros de pericarditis durante ataques agudos de FMF (45) se han encontrado frotos pericárdicos y datos ecocardiográficos compatibles con el diagnóstico. Como en otros órganos, el corazón puede verse afectado por el desarrollo de amiloidosis en estos pacientes.

Sin embargo, el dolor torácico puede representar pleuritis, la cual se presenta hasta un 75% de pacientes adultos con FMF. Los episodios de pleuritis habitualmente duran de uno a

tres días aunque en ocasiones pueden prolongarse un poco más, presentándose más frecuentemente precediendo o después de un ataque de peritonitis. El líquido pleural es estéril y rico en leucocitos polimorfonucleares. Las radiografías de tórax en los pacientes con FMF frecuentemente muestran elevación de diafragmas, inmovilidad de los mismos y puede acompañarse de un pequeño derrame pleural, con predilección del hemidiafragma derecho (43). Atelectasias pulmonares recurrentes también han sido reportadas como manifestación de FMF; como el caso de un paciente masculino de 34 años quién presentaba crisis repetidas de fiebre, artritis, dolor abdominal y atelectasias pulmonares. Otros casos similares han sido reportados(44,46). Existe también el caso descrito de hipertensión pulmonar en un paciente con FMF. Este último caso se refiere a una mujer de 48 años en quién la hipertensión pulmonar se debió a amiloidosis del pulmón. El examen postmortem mostró extensos depósitos de amiloide en los vasos pulmonares, paredes alveolocapilares y miocardio; y quién presentó durante su evolución hipoxia inexplicable, hipotensión y arritmias cardíacas como causa de muerte (47).

## **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS.**

La afectación neurológica en los pacientes con FMF es una condición rara, aunque la cefalea se presenta hasta un 15% de los pacientes. La afectación meníngea, también poco reportada, puede presentarse como irritación meníngea, meningismo o franca meningitis. La afectación meníngea puede por lo tanto presentarse sin los signos clásicos de rigidez de nuca o signos positivos de Kerning o Brudzinski. Se ha sugerido también que en estos pacientes

dicha afectación pueda ser debida a la ocurrencia concomitante de meningitis de Mollaret, una rara enfermedad caracterizada por cuadros regulares de fiebre, irritación meníngea, mal estado general, náusea, mialgia, hiperalgesia difusa y anomalías transitorias neurológicas. Se ha reportado también, que la meningitis de Mollaret puede responder al tratamiento con colchicina. Aunque hay algunas diferencias entre estos dos tipos de meningitis. Cerca de la mitad de los pacientes con meningitis de Mollaret se presentan con anomalías neurológicas transitorias, tales como epilepsia de gran mal, reflejos anormales, alteraciones visuales y del equilibrio, parálisis de nervios faciales y parestesias; la duración de los episodios en este tipo de meningitis va de dos a 28 días. Hasta en un 65% de pacientes el líquido cefalorraquídeo muestra numerosas células no identificables que se ha pensado sean células endoteliales. Por otro lado, en los pacientes con meningitis por FMF no existen otras manifestaciones neurológicas diferentes a las relacionadas con la irritación meníngea; todos los episodios terminan en uno a tres días, no suele existir historia de traumatismos, ni se encuentran anomalías en la celularidad del líquido cefalorraquídeo. Además, la mayoría de los pacientes muestran evidencia de alteración en otras membranas serosas, y presentan una historia familiar de ancestros de origen mediterráneo (38).

El pseudotumor cerebri (una condición más frecuentemente encontrada en mujeres y que se caracteriza por aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo, aumento de la presión intracraneal con ventrículos normales o disminuidos y contenido normal de este líquido), ha sido encontrado en asociación a FMF, tal es el caso de un paciente femenino de 22 años quién padecía de cefaleas, náusea y vómito; la paciente fue manejada con una combinación de esteroides y diuréticos por 10 días con mejoría de la sintomatología (39).

## **MANIFESTACIONES OCULARES.**

Las manifestaciones oftalmológicas en la FMF incluyen cambios similares a cuerpos coloides al examen oftalmoscópico hasta entre un 0 y 56% de las series reportadas. La afectación de las capas externas del ojo y del tracto uveal es una rara condición que sin embargo puede presentarse en los pacientes con FMF (36). Existen casos reportados de episcleritis nodular resistente al tratamiento con corticosteroide, en quienes la condición se atribuyó a la FMF per se. Los pacientes típicamente responden favorablemente al tratamiento preventivo con colchicina 0.5mg 2 veces al día. Otros casos incluyen el de un hombre de 19 años con FMF quién presentó panuveítis bilateral recurrente y desprendimiento rreghmatógeno de retina quién también presentó buena respuesta al tratamiento con colchicina.

## **MANIFESTACIONES RENALES.**

Las manifestaciones renales de la FMF incluyen cerca de un 12% con amiloidosis, un 22% con otras lesiones distintas a la amiloidosis y un 66% sin manifestaciones renales. Los pacientes con manifestaciones no amiloideas incluyen hematuria, proteinuria particularmente durante los ataques, y una gran variedad de glomerulonefropatías como la glomerulonefritis postestreptocócica y la angiitis por hipersensibilidad. Histopatológicamente un buen

número de estos pacientes muestran en especímenes de biopsia glomerulonefritis mesangial proliferativa. También existen casos reportados de glomerulonefritis rápidamente progresiva en pacientes con FMF (51). Como ya se comentó previamente la PHS puede presentarse en estos pacientes con alteración renal característica entre otras manifestaciones, y en algunos casos de estos pacientes los especímenes de biopsia han mostrado una glomerulonefritis mesangial proliferativa sin formación de medias lunas. También se han presentado casos de nefropatía por IgA y nefropatía por IgM (53). En este último caso, el hallazgo de depósitos mesangiales de IgM en pacientes con FMF parece representar más que otras posibilidades un mecanismo de reacción inmunológica.

La afectación renal por amiloidosis en estos pacientes se caracteriza por cuatro estadios: preclínico, proteinuria preexistente, síndrome nefrótico y uremia. Similarmente como ocurre en los pacientes con nefropatía diabética, la microalbuminuria en pacientes con FMF puede preceder a la proteinuria persistente y puede predecir, en el estadio preclínico, el daño renal causado por amiloidosis. Se ha encontrado (54), un importante aumento de la excreción urinaria de albúmina matutina a diferencia de la nocturna en muestras de pacientes con FMF, lo cual puede ser un indicador de daño glomerular inicial y debe alertar para un seguimiento posterior.

Fuera del área del Mediterráneo la amiloidosis renal es muy rara.

## **MANIFESTACIONES GENITALES.**

Los ataques de orquitis pueden presentarse en conjunto con los ataques abdominales o

independientemente de estos. Son autolimitados y duran de 24 a 72hrs con posterior recuperación espontanea y sin secuelas aparentes, según ha sido descrito en series de pacientes (48). La edad más temprana en la mayoría de estos pacientes sirve para diferenciar la orquitis de la FMF de otros tipos de orquitis aguda o epididimitis que ocurren más frecuentemente en hombres puberales o adultos. La orquitis parotidea (paperas), usualmente es bilateral, es precedida por parotiditis y generalmente dura más de 3 días. En los pacientes con FMF el curso suele ser agudo, unilateral y de corta duración. La orquitis de la FMF también debe ser diferenciada de la torsión testicular. La torsión también se presenta en forma aguda, algunas veces acompañada de náusea y vómito y fiebre ligera. El testículo se encuentra inflamado, el escroto enrojecido, edematoso e hipersensible. La historia familiar de FMF, antecedentes de cuadros previos de orquitis, la temperatura de alto grado y la recuperación en 24 a 72 hrs ayudan a diferenciar estas dos entidades. La presentación de orquitis tiene como característica subyacente una serositis de la túnica vaginalis. La enfermedad puede evolucionar de otras formas, como el caso reportado de un joven de 17 años con FMF en quién los ataques recurrentes escrotales se complicaron con necrosis testicular, necesitando manejo con orquitectomía (49).

### **ALTERACIONES TIROIDEAS.**

Las anomalías de la tiroides en pacientes con FMF son poco frecuentes. En un estudio realizado en 76 niños con FMF se encontraron anomalías en 19% de ellos, con signos clínicos en 8 de ellos. Cuatro niñas presentaron hipotiroidismo, y bocio en dos más de

ellas. Dos niños presentaron hipotiroidismo; uno de ellos con bocio nodular coloide y en quién los estudios histopatológicos mostraron depósito de amiloide en el tejido tiroideo. Diez de los pacientes de esta serie presentaron anticuerpos positivos anti tiroglobulina.

### **MANIFESTACIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Ya hemos comentado en algunos de los apartados anteriores algunas de las particularidades encontradas en pacientes de edad pediátrica. A continuación mencionamos las particularidades en este grupo de edad (63,65). A diferencia de los pacientes con FMF en la edad adulta, en quienes la relación hombre/ mujer es de 1.5/1.0, los reportes en niños muestran una discreta preponderancia en el sexo femenino. El promedio de edad de presentación es de 4 años con un rango de 0.5 a 13. Estos pacientes pueden presentar cuadros prolongados de fiebre de origen oscuro incluso cuadros convulsivos febriles. El dolor abdominal también es frecuente, hasta en un 90% de los casos, la afectación articular es más frecuente en los niños en relación a los adultos y tienden a una completa recuperación sin secuelas. El dolor torácico es menos frecuente en los niños que en los adultos. Los pacientes pediátricos presentan una mayor frecuencia de PHS y una frecuencia similar de eritema similares a la erisipela. Otras manifestaciones dermatológicas distintas no se presentan en pacientes pediátricos. Dentro de las manifestaciones neurológicas aparte de las crisis convulsivas febriles también se han reportado cefaleas. La amiloidosis es rara en niños.

## ***AMILOIDOSIS ASOCIADA A LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR***

El amiloide es una sustancia que aparece homogénea y amorfa a la microscopia de luz y que se tiñe de rosa con hematoxilina-eosina, y metacromáticamente con metil violeta o cristal violeta. Cuando se tiñe con rojo Congo produce una birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada. Su aspecto amorfo es engañoso, debido a que es una proteína fibrilar cuando se observa a la microscopia electrónica, la cual muestra agregados de fibrillas, rígidas, lineales y no ramificadas de 7.5 a 10 nm de ancho y longitud indefinida. Aunque las fibrillas amiloides consisten de varios elementos, incluyendo cadenas ligeras monoclonales, proteína A, transtiretina (prealbúmina),  $\beta$ 2- microglobulina, proteína  $\beta$ , hormonas polipeptídicas, todos aparecen similares a la microscopia de luz, rojo Congo o tinciones metacromáticas o bajo la microscopia electrónica. Con la técnica del permanganato potásico ( $MnO_4K$ ) se ha encontrado un método al parecer fácil y seguro de aplicar a biopsias, para determinar la proteína responsable del depósito de amiloide. Esta técnica sólo es capaz de discriminar entre el amiloide AA con patrón sensible al  $MNO_4K$ , del no-AA, de patrón resistente. En el caso de la FMF el 100% de las amiloidosis parecen ser sensibles a esta última técnica mientras que el 83% y 100% de las amiloidosis primarias y por mieloma, respectivamente, son resistentes (76a).

Los glucosaminoglicanos son cadenas de polisacáridos lineales se encuentran en todos

los tipos de amiloide. Su función específica no es bien conocida. El factor acrecentador amiloide acelera el depósito de amiloide. Y es el producto de células esplénicas inmunológicamente competentes. Así mismo, todos los tipos de amiloide contienen en componente P del amiloide, el cual es una glucoproteína no fibrilar que constituye el 15% del depósito amiloide. La participación del componente P en la patogénesis de la enfermedad no es conocida.

La base para la nomenclatura de la amiloidosis y su clasificación ha sido tomada de la proteína fibrilar de la que surgen los depósitos de amiloide. En muchos casos las proteínas fibrilares amiloides son idénticas a o derivadas de proteínas séricas intactas o sus fragmentos. La amiloidosis primaria (AL) se caracteriza por la presencia de fibrillas compuestas de la porción variable de una cadena ligera monoclonal. La amiloidosis secundaria (AA) se compone del amiloide A, de origen diferente a inmunoglobulina, el cual aumenta marcadamente con un estímulo inflamatorio. En Europa del oeste y en los Estados Unidos, las enfermedades reumáticas son la causa más común, pero en países del Tercer Mundo son las infecciones tales como la tuberculosis o la lepra. Este último tipo de amiloidosis es el que se asocia a la FMF. Existen muchas otras proteínas amiloides dependiendo del precursor proteico del que se originen, siendo algunos tipos de origen familiar (AF, Amiloidosis Familiar), por ejemplo: AH (IgG 1), ATTR (transtiretina), A $\beta$ 2M ( $\beta$ 2- microglobulina, ACal (pro Calcitonina), AANF (factor natriuretico atrial), AIAPP (polipéptido amiloide de islotes de Langerhans), etc. (76b, 76c). Aparte de la FMF la cual presenta paradójicamente amiloidosis hereditaria, pero con proteína tipo AA (secundaria), también se ha descrito este tipo de amiloide en un síndrome heredofamiliar con urticaria, sordera y nefropatía amiloide:

### Síndrome de Muckle-Wells (74).

Al contrario de lo que ocurre en otros tipos de amiloidosis reactiva-AA, el desarrollo de amiloidosis en la FMF no se correlaciona con la frecuencia y severidad de los ataques febriles, y la amiloidosis ha sido encontrada en algunos miembros de familias consanguíneas con FMF quienes nunca presentaron ataques febriles. Por lo anterior se ha pensado que existen factores genéticos los cuales no se encuentran relacionados con el proceso inflamatorio primario que son importantes en la amiloidogénesis en estos pacientes (68,70). Además de que los ataques febriles y la amiloidosis al parecer son dos expresiones fenotípicas de un solo gen pleiotrópico. Esto resultaría en dos fenotipos en la FMF: el fenotipo I, más frecuente, en el cual los ataques febriles preceden por tiempo variable, usualmente algunos años, el desarrollo de amiloidosis; y el fenotipo II, en el que la amiloidosis precede el desarrollo de los ataques febriles, o es la única manifestación de FMF; según mencionan Méry y Kenouch en una revisión hecha de amiloidosis en pacientes con FMF (79).

La proteína amiloide (AA) es un polipéptido de 8,500 Da con una secuencia de aminoácidos única. Es el constituyente más importante de las fibrillas amiloides que se depositan en varios tejidos en asociación con infección crónica o inflamación. La proteína SAA es un polipéptido de 12,500 Da, el cual, posterior a una separación del carboxi terminal forma la proteína amiloidótica AA. La SAA es sintetizada por los hepatocitos, similar a otras proteínas de fase aguda. Los genes humanos SAA se localizan en el cromosoma 11p. Aunque la función de la SAA no es bien conocida, su presencia es un útil monitor para el grado de inflamación y ajuste consecuente del tratamiento (76d, 76e). La

proteína amiloide A de la FMF parece ser diferente de la encontrada en las amiloidosis reactivas, donde la proteína AA deriva del SAA1 $\alpha$ . La secuencia de aminoácidos de esta variante asociada a la FMF SAA1 muestra una importante sustitución de aminoácidos en el residuo 69, involucrando cambios en todos los 3 nucleótidos (69).

La sobre producción de proteína SAA, ya sea disparada por mecanismos genéticos como en el caso de la FMF o por enfermedades predisponentes, puede sobrepasar los procesos normales de degradación y resultar en la polimerización de un exceso de proteína amiloide A hacia fibrillas amiloideas. La concentración de proteína SAA ha sido encontrada significativamente elevada en pacientes con FMF durante los periodos libres de la enfermedad; además de que dicha concentración se incrementa aún más durante los ataques febriles (72). Se ha encontrado que probablemente en la amiloidosis de la FMF, así como en otras amiloidosis reactivas, múltiples isotipos de SAA pudieran ser procesados para formar las fibrillas amiloides, y que la composición de los depósitos amiloides puede reflejar más el órgano o el tejido en el cual se forma que la naturaleza del precursor. La degradación y el depósito de fibrillas amiloideas AA al parecer son específicas de tejido (71). Por otro lado, los altos niveles de proteína SAA no parecen ser el único determinante en la amiloidosis de la FMF. Otras variables incluyen: penetrancia del rasgo genético, prevalencia de algún isotipo particularmente amiloidogénico, factores ambientales.

La afectación renal es la más temprana y más común localización de la amiloidosis en estos pacientes (reportada en un 25% de los casos); igualmente, esta es la complicación letal principal. Los depósitos amiloides también pueden encontrarse en bazo, septos alveolares, tracto gastrointestinal, adrenal y tiroideas. Las localizaciones extrarenales anteriormente

permanecían asintomáticas antes que la supervivencia de los pacientes fuera prolongada por la hemodiálisis. La proteinuria es la manifestación más temprana de amiloidosis renal, la cual progresa de acuerdo a un patrón más o menos predecible: sigue un curso decreciente con 4 estadios sucesivos, latente, proteinúrico, nefrótico, y por último, urémico. La duración del curso de la nefropatía hasta evolucionar a insuficiencia renal terminal es en promedio de 7 años desde el momento en que aparece la proteinuria, y de 3 años desde la insuficiencia renal. Se han encontrado datos que sugieren que la función renal en pacientes con nefropatía amiloide y FMF puede verse alterada durante el transcurso de el embarazo, pero que el deterioro se asoció con enfermedad renal más avanzada al momento de la concepción. El mecanismo por medio del cual el embarazo causa aún más deterioro de la función renal aún no se conoce bien (78). Actualmente se sabe que el tratamiento con colchicina previene el desarrollo de amiloidosis, aun cuando el mecanismo se encuentra aún no bien establecido (75).

Patológicamente, una forma primaria de amiloidosis se encuentra con depósitos en una forma perireticular. En los riñones la lesión es más marcada en los espacios que rodean a los vasos de pequeño calibre. Los pacientes con insuficiencia renal crónica característicamente tienen niveles séricos de potasio normales hasta que la oliguria se establece. Shemer y cols. (77) han descrito un hallazgo interesante tras encontrar hiperkalemia en ausencia de oliguria en estadios avanzados de insuficiencia renal. No encontraron diferencias en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona que explicaran estas variaciones del potasio sérico encontrado en algunos de los pacientes estudiados.

La prolongación de la vida en los pacientes con FMF en diálisis permitió a las

localizaciones extrarenales de la amiloidosis volverse sintomáticas. El bocio amiloideo, malabsorción debida a amiloidosis intestinal y la neuropatía amiloidea han sido reportadas en pacientes hemodializados. Sin embargo, la amiloidosis cardiaca representa el mayor riesgo para estos pacientes y compromete su vida posterior a pocos años de manejo en diálisis.

Los pacientes con FMF son especialmente buenos candidatos para el trasplante renal debido a que generalmente son jóvenes cuando llegan a la insuficiencia renal terminal y no tienen enfermedades infecciosas subyacentes que pudieran ser agravadas por tratamiento inmunosupresor. La recurrencia de amiloidosis en los riñones transplantados ha sido reportada desde un 10 a 20%. Sin embargo, se ha considerado que los índices de sobrevida de los pacientes transplantados con amiloidosis es muy similar a la de los pacientes transplantados por otras causas de insuficiencia renal (80).

Debido a la diversidad de los síntomas, los síndromes de amiloidosis cardiaca pertenecen a aquellas enfermedades que son diagnosticadas predominantemente postmortem. Deben ser diferenciadas de la pericarditis constrictiva, cardiomiopatía hipertrofica, enfermedades por depósitos y procesos infiltrativos miocárdicos. Habitualmente la biopsia miocárdica es indispensable para hacer posible el diagnóstico en vida. En la FMF, los depósitos amiloides cardiacos se han descrito como limitados a los vasos intramurales, como el de un caso reportado por Frenzel y cols. (73), y solo ocasionalmente la amiloidosis cardiaca puede presentarse como enfermedad de pequeños vasos. Los depósitos amiloides en los vasos intramurales pueden ser una causa de síntomas de angina de pecho o alteraciones electrocardiográficas similares a un infarto.

## **FMF Y AMILOIDOSIS EN NIÑOS.**

En un estudio realizado entre 1973 y 1991 en 295 pacientes pediátricos con FMF y 123 amiloidosis se encontró que en este grupo de edad la principal molestia a la presentación fue dolor abdominal en 82% de pacientes con FMF, y edema en los pacientes con amiloidosis. Sólo 6 de los 291 pacientes con FMF (2%) tratados con colchicina desarrollaron amiloidosis. Cuando estos 6 niños fueron comparados con otros pacientes con FMF tratados, la única diferencia importante fue sus historias familiares. Una vez que la amiloidosis se desarrollo, la insuficiencia renal ocurrió dentro de 6 meses a 5 años con un promedio de duración de 2.7 años (66).

## Conclusiones

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad con una gran variedad de manifestaciones clínicas, en la cual aunque existen cuadros característicos de la misma, se encuentran en un número no despreciable de pacientes manifestaciones sumamente variadas y "atípicas" del concepto clásico de la enfermedad.

El reconocimiento de los múltiples órganos y sistemas que se ven afectados por la propia enfermedad y sus complicaciones es esencial para un adecuado diagnóstico de la misma, así como de un tratamiento eficaz y, sobre todo, oportuno.

Siendo la FMF una enfermedad con afectación multisistémica no es difícil pensar que el contacto inicial del paciente pueda tenerse con distintos médicos generales y especialistas. Pero es quizá el Médico Internista quien por las características de su especialidad este mejor capacitado para dar un abordaje integral en estos pacientes y coordinar el manejo con la ayuda de los distintos subespecialistas.

**El estudio de nuevos casos de la enfermedad a futuro quizá aporte nuevos datos sobre la presentación de esta aún no bien entendida enfermedad.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bakir F: Periodic peritonitis (Recurrent polyserositis or familial Mediterranean fever) eight decades later. JAPI 1988;36(6):377-9.
- 2a.- Halabe-Cherem J, Lifshitz A, Mercado-Atri M et al: Fiebre Mediterránea familiar en la Ciudad de México. Rev Invest Clin (Méx) 1986;38:389-93.
- 2b.- Avila-Meljem R, Halabe-Cherem J, Lifshitz Guinzberg A: Patogenia de la fiebre Mediterránea familiar. Rev Méd IMSS (Méx) 1987; 25(5): 321-9.
- 2c.- Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI: Hypothesis: familial Mediterranean fever a genetic disorder of the lipocortin family?. Am J Med Genet 1989; 34(2): 163-7.
- 3.- Shohat T, Shohat M, Petersen M, et al: Genetic marker family studies in familial Mediterranean fever (FMF) in Armenians. Clin Genet 1990; 38(5): 332-9.
- 4.- Shohat T, Shohat M, Tyan DB, et al: Familial Mediterranean fever-linkage studies with genetic markers on chromosome 6. Tissue Antigens 1990; 36(3): 103-7.
- 5.- Sack GH, Talbot CC, Mc Carthy BG et al: Exclusion of linkage between familial Mediterranean fever and the human serum amyloid A (SAA) gene cluster. Hum Genet 1991; 87:506-8.
- 6.- 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 (23): 1509-13.
- 7.- Karenko L, Petterson T, Roberts P: Case report. Autosomal dominant "Mediterranean fever" in a Finnish family. J Intern Med 1992; 232:365-9.

- 8.- Shohat M, Bu X, Shohat T et al: The gene for familial Mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the  $\alpha$ -globin complex on 16p: evidence for locus homogeneity. Am J Hum Genet 1992; 51:1349-54.
- 9.- Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L et al: Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. Am J Hum Genet 1993; 53: 451-461.
- 10.- Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L et al: Familial Mediterranean fever (FMF) in Moroccan Jews: Demonstration of a founder effect by extended haplotype analysis. Am J Med Genet 1993; 53: 644-651.
- 11.- Fischel-Ghodsian N, Bu X, Prezant TR et al: Regional mapping of the gene for familial Mediterranean fever on human chromosome 16p13. Am J Med Genet 1993; 46: 689-693.
- 12.- Melamed I, Shemer Y, Zakuth V et al: The immune system in familial Mediterranean fever. Clin Exp Immunol 1983; 53: 659-662.
- 13.- Van Der Meer JWM, Vossen JM, Radl J et al: Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: A new syndrome. Lancet 1984; 8386: 1087-90.
- 14.- Matzner Y, Brezezinski A: C5a-Inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1984;311 (5): 287-90.
- 15.- Matzner Y, Partridge H, Levy M, Babior BM: Diminished Activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. Blood 1984; 63(3): 629-633.
- 16.- Courillon-Mallet A, Bevilacqua M, Wautier JL, Dervichian M, Cattan D, Caen J: Increased procoagulant response of monocytes from patients with familial Mediterranean fever. Thromb Haemostas 1986; 56 (2): 211-213.
- 17.- Anton PA, Targan SR, Vigna SR, et al: Enhanced Neutrophil Chemiluminescence in familial Mediterranean fever. J Clin Immunol 1988; 8 (2): 148-156.
- 18.- Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M: Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. Arch Intern Med 1990; 150:1289-91.

- 19.- Ayesh SK, Ferne M, Flechner F, Babior BM, Matzner Y: Partial characterization of a C5a-inhibitor in peritoneal fluid. J Immunol 1990; 144(8): 3066-70.
- 20.- Swissa M, Schul V, Korish S, et al: Determination of autoantibodies in patients with familial Mediterranean fever and their first degree relatives. J Rheumatol 1991;18:606-8.
- 21.- Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y: Inactivation of Interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. Blood 1993; 81(6):1424-27.
- 22a.- Schattner A, Lachmi M, Hahn T et al: Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. (Letter). Lancet 1989, 2(8670):1050.
- 22b.- Schattner A, Hahn T: A proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. (Letter). Arch Intern Med 1992; 152: 421.
- 23a.- Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T: Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. Am J Med 1991; 90:434-8.
- 23b.- Beutler B: Los factores de necrosis tumoral: caquectina y linfotoxina. Hospital Practice: 178-189.
- 23c.- Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor. Lancet 1989; I: 1.122.
- 24.- Ozyilkan E, Simsek H, Telatar H: Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. (Letter). Am J Med; 92:579-580.
- 25.- Dilsen N, Gul A, Mege JL, Sanguedolce MV: Tumor necrosis factor in pathogenesis of familial Mediterranean fever. Am J Med 1992; 93:587.
- 26.- Rozenbaum M, Katz R, Rozner I, Pollack S: Decreased interleukin 1 activity released from circulating monocytes of patients with familial Mediterranean fever during *in vitro* stimulation by lipopolysaccharide. J Rheumatol 1992;19: 416-8.
- 27.- Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V et al: Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. J Rheumatol 1993;20: 1544-9.

- 28.- Emerit I, Arutyunyan R, Sarkisian T et al: Oxyradical-mediated chromosome damage in patients with familial Mediterranean fever. Free Radic Biol Med 1993; 15:265-271.
- 29.- Passiu G, Perpignano G, La Nasa G, Carcassi U: La febbre familiare Mediterranea. Min Med 1984; 75: 1147-52.
- 30.- Gertz MA, Petitt RM, Perrault J, Kyle RA: Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome with amyloidosis. Mayo Clin Proc 1987; 62:1095-1100.
- 31.- Halabe-Cherem J, Islas-Andrade S, Lifshitz A, Nellen H: Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. Arch Intern Med 1990; 150:1347.
- 32.- Topaloglu R, Saatçi U: Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever mimicking familial Mediterranean fever in the Mediterranean. (Letter) Postgrad Med J 1991; 67(787): 490-1.
- 33.- Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N: Familial Mediterranean fever: a misnomer?(Letter) Lancet;343: 485.
- 34.- Danar DA, Kwan TH, Stern RS: Panniculitis in familial Mediterranean fever. Case report with histopathologic findings. Am J Med 1987; 82: 829-832.
- 35.- Ronnen M, Suster SM, Schewach-Millet M: Bullous skin lesion in familial Mediterranean fever. Cutis 1986; 37(4): 290-2.
- 36.- Scarf J, Meyer E, Zonis S: Episcleritis associated with familial Mediterranean fever. Am J Ophthalmol 1985; 100 (2): 337-9.
- 37.- Hirsh A, Huna R, Ashkenazi I, Bartov E, Blumenthal M: Recurrent bilateral panuveitis and rhegmatogenous retinal detachment in a patient with familial Mediterranean fever. Am J Ophthalmol 1990; 110 (6):702-3.
- 38.- Schwabe AD, Monroe JB: Meningitis in familial Mediterranean fever. Am J Med 1988; 85: 715-7.
- 39.- Gökalp HZ, Baskaya MK, Aydin V: Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94(3): 261-3.
- 40.- Feneyrou B, Courty P, Prioton JB: Abdomen aigu au cours d'une fièvre Méditerranéenne familiale. Faux ou vrai abdomen Chirurgical? Presse Med 1986; 15(30): 1422.

- 41.- Rimon D, Meir Y, Cohen L: Retroperitoneal lymphadenopathy in familial Mediterranean fever. Postgrad Med J 1989; 65: 776-8.
- 42.- Clotet B, Navas J, Grifol M, Rubiés-Prat J, Foz M: Liver sinusoidal dilatation in familial Mediterranean fever.(Letter) Arch Intern Med 1986;146: 1243.
- 43.- El-Kassimi FA: Acute peluritic chest pain with pleural effusion and plate atelectasis. Chest 1987; 91(2): 265-6.
- 44.- Brauman A, Gilboa Y: Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever. Arch Intern Med 1987;147: 378-9.
- 45.- Erol C, Sonel A, Candan I, Omurlu K,Akyol T: Pericardial involvement in familial Mediterranean fever. Postgrad Med J 1988;64: 453-4.
- 46.- Colebatch HJH: Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever.(Letter) Arch Intern Med 1989; 149(7):1698.
- 47.- Johnson WJ: Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: A previously unrecognized association. Mayo Clin Proc 1991; 66: 919-925.
- 48.- Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A: Acute orchitis in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1988; 109 (2): 164-5.
- 49.- Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D: Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. J Urol 1994; 151: 431-2.
- 50.- Feigin RD, Glikson M, Gur H, et al: Induction of ovulation causing bloody ascites in a woman with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1161-2.
- 51.- Said R, Hamzeh Y, Tarawneh M, et al: Rapid progressive glomerulonephritis in patients with familial Mediterranean fever. Am J Kidney Dis 1989; 14 (5): 412- 6.
- 52.- Schlesinger M, Oren S, fano M, Viskoper JR: Perirenal and renal subcapsular haematoma as presenting symptoms of polyarteritis nodosa. Postgrad Med J 1989; 65: 681-3.
- 53.- Said R, Hamzeh Y: IgM nephropathy associated with familial Mediterranean fever. Clin Nephrol 1990; 33(5): 227-31.

- 54.- Oren S, Viskoper JR, Ilan S, Schlesinger M: Urinary albumin excretion in patients with familial Mediterranean fever: a pilot Study. Am J Med Sci 1991; 301(6): 375-8.
- 55.- 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.
- 56.- Tovi F, Gatot A, Fliss D: Temporomandibular arthritis in familial Mediterranean fever. Head-Neck 1992; 14:492-5.
- 57.- Nukamel M, Mimouni M: Temporomandibular joint involvement in familial Mediterranean fever. Eur J Pediatr 1993; 152(10): 864-5.
- 58.- Sukenik S, Horowitz J, Boehm R, Bar-Ziv J: Cervical spine involvement in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1985; 12: 603-4.
- 59.- Yazici H, Turunç M, Ozdogan H, Yurdakul S, Akinci A, Barnes CG: Observer variation in grading sacroiliac radiographs might be a cause of "sacroiliitis" reported in certain disease states. Ann Rheum Dis 1987; 46: 139-145.
- 60.- Glikson M, Galun E, Schlesinger M et al: Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: A report of 2 cases and review of the literature. J Rheumatol 1989; 16: 536-539.
- 61.- Garcia-Gonzalez A, Weisman MH: The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Reum 1992; 22(3): 139-150.
- 62.- Ozen S, Saatci U, Balkanci F et al: Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. Scand J Rheumatol 1992; 21: 312-3.
- 63.- Moore PJ, Mansour A, Mc Donald JD et al: Familial Mediterranean fever in six Australian children. Med J Aus 1989; 151: 108-110.
- 64.- Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y: Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. Ann Rheum Dis 1988; 47: 80-83.
- 64b.- Majeed HA, Barakat M: Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. Eur J Pediatr 1989; 148: 636-641.

- 65.- Gedalia A, Adar A, Gorodischer R: Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol 1992; 19, suppl 35:1-9.
- 66.- Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N: Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. Acta Paediatr 1993; 81: 705-6.
- 67.- Koop HO, Holodny M, List AF: Fulminant Kaposi's sarcoma complicating long-term corticosteroid therapy. Am J Med 83; 787-789.
- 68.- Di Bartola SP, Benson MD, Dwulet FE, Cornacoff JB: Isolation and characterization of amyloid protein AA in the abyssinian cat. Lab Invest 1985; 52(5): 485-9.
- 69.- Woo P, Sipe J, Dinarello ChA, Colten HR: Structure of a human serum amyloid A gene and modulation of its expression in trnsfected L cells. J Biol Chem 1987; 262(32) 15790-5.
- 70.- Picken MM, Pelton K, Frangione B, Gallo G: Primary Amyloidosis A. Immunohistochemical and biochemical characterization. Am J Pathol 1987;129:536-542.
- 71.- Prelli F, Pras M, Frangione B: Degradation and deposition of amyloid AA fibrils are tissue specific. Biochemistry 1987;26: 8251-6.
- 72.- Knecht A, De Beer FC, Pras M: Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1985; 102(1): 71-72.
- 73.- Frenzel H, Schwartzkopff B, Kuhn H et al: Cardiac amyloid deposits in endomyocardial biopsies. Light micorscopic, ultrastructural and immunohistochemica studies. J Clin Pathol 1986; 85: 674-680.
- 74.- Schwarz RE, Dralle H, Linke KH, Nathrath WBJ, Neumann KH: Amyloid goiter and arthritides after kidney transplantation in a patient with systemic amyloidosis and Muckle-Wells syndrome. Am J Clin Pathol 1989; 82:1-5.
- 75.- Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. Medicine 1991; 70(4): 246-256.
- 76a.- Moran-Garcia JI, Cascante AB, Oliva-Aldamiz H: Amiloidosis sistémicas: estudio clínico - patológico de 69 casos. Rev Clín Esp 1992; 191: 181-6.
- 76b.- Kyle RA: Amyloidosis. J Intern Med 1992; 232:507-8.
- 76c.- Husby G: Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. J Intern Med 1992; 232: 511-2.

76d.- Skinner M: Protein AA/SAA. J Intern Med 1991; 232:513-4.

76e.- Gertz MA: Secondary amyloidosis (AA). J Intern Med 1992; 232:517-8.

77.- Shemer J, Royburt M, Cabili S et al: Normal renin-aldosterone-insulin and potassium interrelationship in FMF patients and amyloid nephropathy. Renal Fail 1991; 14 (4): 555-562.

78.- Livneh A, Cabili S, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M: Effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1993; 20: 1519-23.

79.- Méry JP, Kenouch S: Familial Mediterranean fever-associated amyloidosis. Renal Fail 1993; 15 (3):379-384.

80.- Kiliçturgay S, Haberal M: Transplantation for renal amyloidosis. Renal Fail 1993; 15 (5): 629-633.