

11227
7
zey

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CONCEPTOS RECIENTES SOBRE LA ETIOPATOGENIA
DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR**

T E S I S

Que para obtener la especialización en
MEDICINA INTERNA
presenta:

Dr. Ismael Ayala Hernández

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

FALLA DE ORIGEN

México, D.F.; 1995



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.

Halabe

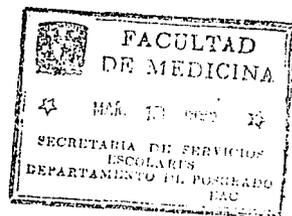
VoBo.

PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe del Servicio de Medicina Interna

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



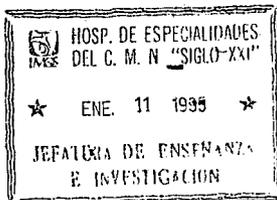
Wacher

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.....	IV
MATERIAL Y MÉTODOS.....	V
RESULTADOS.....	V (1- 16)
CONCLUSIONES.....	VI
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	VIII

Antecedentes

La causa de la fiebre mediterránea familiar (FMF) se consideró desconocida durante mucho tiempo. Denominada como "Enfermedad Periódica" por Hobart A. Reimann en un artículo publicado en la revista JAMA en 1949, este autor menciona desde entonces varias teorías para explicar el origen de la misma en base a probables agentes infecciosos, alteraciones de tipo alérgico, endocrinológico o influencias nerviosas o quizá por una conexión con ciclos intrínsecos o extrínsecos, ya sean conocidos o no.

La teoría infecciosa no parecía ser la apropiada para explicar la etiopatogenia de la enfermedad. Esto basado en que ningún agente infeccioso se conocía que causara recaídas recurrentes con tal regularidad y similar intensidad por varios años y sin presentar una evidencia que fuera patognomónica, ni se presentara recuperación o deterioro y muerte de la víctima.

Parecía posible, sin embargo que algún mecanismo oculto de hipersensibilidad específico hacia un agente desconocido pudiera participar, pero igualmente es poco probable que dicha hipersensibilidad pudiera causar episodios clínicos tan uniformes y con tanta regularidad por décadas.

La regularidad del ciclo menstrual sugirió a algunos observadores su asociación con algunas alteraciones periódicas. Pero en muchos casos la presentación de estas alteraciones se inician en la infancia, época de la vida en la cual los ciclos hormonales sexuales son muy poco probables que ocurran.

Una posible relación con la migraña y la epilepsia se sospechó bajo el contexto de que las manifestaciones de la enfermedad periódica pudiera tratarse de una epilepsia abdominal.

La atención también se centró en la posibilidad de que la duración de los ciclos que en algunos pacientes se presentaba con una regularidad de 7 días, tuviera alguna relación con la antiquísima semana de 7 días establecida por los astrólogos o con bases religiosas, o posiblemente en base a un ritmo natural de la vida humana.

Para Heller y cols. (1958) en vista de la incidencia étnica y familiar de la enfermedad, ninguna teoría podía ser aceptada la cual no incluyera estos hechos en su justo valor. Postularon que estos factores apuntaban claramente a un error genéticamente determinado bioquímico o estructural como causa de la enfermedad. De Vries y cols. (1957) propusieron un mecanismo autoinmune como factor patogénico en la FMF. Sin embargo para entonces todos los reportes de reacciones autoinmunes eran considerados del tipo adquirido, a diferencia de la FMF que se consideraba desde entonces una alteración genéticamente determinada. Dentro de este mismo contexto sorprendía el hecho de que la amiloidosis fuera secundaria a una enfermedad familiar congénita.

Posteriormente, algunas investigaciones se hicieron para detectar las anomalías bioquímicas específicas cualitativas o cuantitativas. Resultando todos los exámenes negativos excepto por un aumento del índice de sedimentación globular. En algunos pocos de los pacientes estudiados por Sohar (1967) se encontró anemia moderada no relacionada con enfermedad renal, así como deficiencia de hierro con una sobrecarga eritrocitaria levemente reducida. Se encontraron ciertos cambios cuantitativos en el perfil de proteínas plasmáticas como hallazgo constante. Este consistía en una disminución en la albúmina, gammaglobulinas normales o aumentadas y un considerable incremento en el fibrinógeno, proteína C-reactiva, alfa₂, beta₂, y alfa₂-M- globulinas, haptoglobinas y lipoproteínas. Este patrón se encontró usualmente acentuado transitoriamente durante y poco después de los ataques, y siendo más marcado aún con la progresión de la amiloidosis.

Posteriormente, y hasta la fecha han sido múltiples los estudios que se han hecho para poder dilucidar cuál es o cuáles son los mecanismos implicados en la génesis de la enfermedad y en la producción de los ataques agudos.

Mucho se ha escrito recientemente sobre estas cuestiones sin embargo no existe un consenso aun bien establecido sobre el tema.

En base a lo anterior decidimos investigar que es lo que hay recientemente publicado para tratar de encontrar una teoría que integre lo más posible los conocimientos que hasta hoy se tienen sobre la etiopatogenia de la FMF.

Objetivos

⇒ INVESTIGAR CUALES SON LOS AVANCES ENCONTRADOS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS REPORTADOS EN LA LITERATURA MEDICA EN RELACIÓN A LA ETIOLOGÍA Y LOS MECANISMOS PATOGENICOS DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

⇒ CON LOS CONOCIMIENTOS ENCONTRADOS INTEGRAR LOS DISTINTOS MECANISMOS PROPUESTOS EN RELACIÓN A FACTORES:

GENÉTICOS

INMUNOLÓGICOS Y ALÉRGICOS

METABÓLICOS

HORMONALES

AMILOIDOSIS DE LA FMF

Material y Métodos

SE REALIZO UNA INVESTIGACIÓN SOBRE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS DESDE 1984 HASTA 1994 ACERCA DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.

ESCOGIENDO AQUELLOS PRINCIPALMENTE ESCRITOS EN LOS IDIOMAS INGLÉS Y ESPAÑOL.

DE LOS ARTÍCULOS ENCONTRADOS SE SELECCIONARON LOS MAS ILUSTRATIVOS ACERCA DE LA ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGIA DE LA FMF.

LOS ARTÍCULOS REVISADOS FUERON IDENTIFICADOS POR UNA BÚSQUEDA UTILIZANDO EL BANCO DE DATOS *MEDLINE*.

EN BASE A LA INFORMACIÓN OBTENIDA SE RESUMIERON LOS PRINCIPALES AVANCES EN CUENTO A LOS ASPECTOS GENÉTICOS, INMUNOLÓGICOS, METABÓLICOS, HORMONALES Y LA AMILOIDOSIS DE LA FMF.

Resultados

A continuación se resumen los datos encontrados:

CONCEPTOS RECIENTES SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.

Introducción

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es una enfermedad cuyo primer caso fue descrito por Janeway y Mosenthaz en 1908 y denominada Peritonitis Benigna Paroxística; con una descripción completa hecha por Siegal en 1945. Ha sido denominada en distintas formas incluyendo: Poliserositis Recurrente, Fiebre Periódica, Maladie Périodique, Fiebre por Etiocolanolona, Peritonitis Periódica, Poliserositis Familiar Paroxística, Peritonitis Paroxística, Fiebre de Seis Días, Enfermedad de Armenia, entre otras (1). Sin embargo, es bien conocido que el nombre más aceptado para la misma es el de *Fiebre Mediterránea Familiar*. Este último término siendo no del todo adecuado, ya que no incluye dos de las características más simbólicas de la enfermedad como son la periodicidad y la presencia de peritonitis como rasgos constantes.

La FMF es una enfermedad heredada en forma autosómica recesiva con penetrancia incompleta y sin relación aparente con el HLA.

Se presenta frecuentemente en ciertas poblaciones de la costa del Mediterráneo, especialmente entre Judíos Sefaraditas, Armenios y Arabes; habiéndose descrito también en Judíos Ashkenazitas, Italianos, Irlandeses, Alemanes, Suizos, Belgas, Rusos, Daneses, Suecos, Japoneses y otros países como Estados Unidos, Persia, Iraq, Kuwait, La India y México (2a).

La FMF se caracteriza principalmente por la presencia de cuadros de fiebre, dolor abdominal, artritis, lesiones cutáneas y pleuritis, autolimitados y recurrentes. Con ataques que usualmente duran de dos a cuatro días y que varían en frecuencia de semanas a sólo unos pocos al año. En ciertos casos se asocia al desarrollo de amiloidosis.

La patogenia de esta enfermedad no se encuentra aún bien entendida, y se ha asociado a factores genéticos, alérgicos, inmunológicos, alteraciones del metabolismo de las catecolaminas, a los nucleótidos cíclicos, esteroides y otros (2b).

Es bien conocido que el único fármaco que ha sido utilizado con éxito en esta enfermedad es la colchicina, la cual se utiliza en forma profiláctica y como prueba terapéutica diagnóstica.

Etiología

El adjetivo *familiar* presente en el nombre de la FMF describe la incidencia en ciertas familias de esta enfermedad, con distinta variabilidad dependiendo del grupo étnico y del grado de consanguinidad.

La FMF se ha descrito como una enfermedad autosómica recesiva, aunque ya se han descrito probables casos de herencia dominante y casos aislados.

Gertz y cols. (30) describieron el pedigree de un síndrome similar a la FMF que ocurrió en cuatro miembros de una familia en tres generaciones sucesivas, todos los cuales presentaron amiloidosis sistémica. El patrón descrito de herencia en esta familia fue autosómico dominante. Además, la colchicina no tuvo influencia en los ataques ni previno el desarrollo de amiloidosis en los pacientes.

Existen otros estudios en los cuales también se ha reportado un síndrome similar a la FMF en familias sin ancestros conocidos y en países donde la enfermedad es prevalente, considerándose la herencia autosómica dominante. Más recientemente, Karenko y cols. (7), reportaron un caso similar en dos generaciones sucesivas en una familia finlandesa. Sin embargo, en este caso los ataques de fiebre y dolor no ocurrieron lo suficientemente frecuentes como para indicar tratamiento con colchicina, sino una respuesta positiva al uso de indometacina.

También en Armenios, se ha encontrado una transmisión vertical debido a la alta frecuencia del gen de la FMF en esta población; la cual se ha estimado sea del 8%, y como consecuencia los

matrimonios homocigotos-heterocigotos han llevado a una herencia pseudodominante (3) (Rogers et al, 1989).

Por lo anterior, podemos concluir que al menos los casos "clásicos" de FMF han mostrado un patrón de herencia autosómica recesiva.

Varios estudios se han realizado en búsqueda de marcadores genéticos de la FMF (3,4,6,8,9,10,11). Esto determinado de que a pesar de los muchos estudios que existen acerca de la etiopatogenia de la FMF, el defecto bioquímico en esta enfermedad no se encuentra aun bien caracterizado. Por lo anterior, la atención en la búsqueda de la etiología de la FMF se ha concentrado en encontrar el gen responsable.

Dado que la FMF se ha asociado a anomalías inmunológicas (en la función y número de linfocitos B, altos niveles de inmunoglobulinas, aumento de actividad de C3, elevación de otros reactantes de fase aguda, disminución del número de linfocitos T, alteraciones polimorfonucleares y monocíticas bactericidas y fagocíticas aumento del complemento total, etc.), se ha buscado en la región HLA del brazo corto del cromosoma 6 una posible asociación con esta enfermedad.

Varios estudios han fallado en encontrar asociación entre la FMF y el complejo de HLA. Shohat T. y cols. (4) han demostrado más recientemente falta de asociación entre la FMF y la región inmunogenética (complejo mayor de histocompatibilidad) en el cromosoma 6, incluyendo los locus DR y DQ, en un estudio realizado en 13 familias Armenias.

Sack y cols. (5) estudiaron la relación entre los genes del rasgo de herencia autosómico recesivo de la FMF y el amiloide sérico A (SAA) en familias israelíes, excluyendo a los genes del SAA como candidatos para la FMF.

Pras y cols.(6) en un estudio realizado en el DNA de 27 familias israelíes afectados de la enfermedad, encontraron evidencia que el gen causante de la FMF se localiza a la región subtelomérica del brazo corto del cromosoma 16. Datos adicionales localizaron al gen ligeramente centromérico al marcador D16S84. Mostrando además un fenómeno de homocigosidad del locus para descendencia consanguínea con enfermedad recesiva.

También se ha encontrado homogeneidad del locus entre familias de judíos no-Ashkenazi y Armenios y asociación entre el gen de la FMF y el locus alfa-globina en la región del cromosoma 16p 13.3-p13.1 (8).

Otros estudios han localizado el gen de susceptibilidad de la FMF (también denominado *MEF*) entre el intervalo D16S94 y D16S80 en familias de judíos no-Ashkenazi y Armenios (9), y en estas y de judíos marroquíes con alta asociación con marcadores microsatélites D16S283 y D16S291 (10,11).

Fisiopatología

Existen genes que se localizan además del *MEF* en la región del cromosoma 16p, algunos de los cuales codifican las subunidades alfa de tres receptores de leucocitos para adhesión celular de superficie (integrinas): antígeno asociado a la función de linfocitos tipo 1, antígeno leucocitario de superficie p150,95 y receptor del complemento tipo 3. Todas estas moléculas importantes en la adhesión leucocitaria e interacciones intercelulares. Por lo anterior, se ha pensado si la FMF puede

incluir otras integrinas (incluso no descubiertas) de la familia del cromosoma 16. Por otro lado, ya que el receptor de la interleucina-4 se localiza a esta área es posible que la FMF pueda ser una alteración de otros receptores de citoquinas.

También existen factores alérgicos propuestos en base al carácter inflamatorio de la enfermedad, a su desaparición súbita sin secuelas y a la falta de demostración de un agente infeccioso.

En base a observaciones acerca de que la infusión de noradrenalina en pacientes con FMF puede precipitar una crisis, con aumento en la excreción urinaria de ácido Vanililmandélico y que el uso de metaraminol (que es una amina no catecólica capaz de liberar noradrenalina endógena, que a su vez estimula los receptores alfa) reproduce los síntomas y signos del cuadro original, se han propuesto alteraciones del metabolismo de las catecolaminas en la patogenia de la FMF.

También el papel de los nucleótidos cíclicos ha sido tomado en cuenta, encontrándose el AMPc plasmático elevado durante las crisis y disminuyendo con la aplicación de colchicina. Debiéndose esta alteración posiblemente a un aumento de su producción. La adrenalina y noradrenalina activan la adenilciclasa acelerando la formación de AMPc, este último que estimula la esteroidogénesis y reacciones de segundo mensajero a nivel celular.

En relación a los esteroides también se ha encontrado aumento de la eticolanolona en plasma en una baja proporción de pacientes.

Todos estos mecanismos anteriores, sin haberse establecido aún su clara participación en la etiopatogenia de la FMF.

Más recientemente se ha encontrado evidencia que apoya alteraciones probablemente genéticas en la familia de lipocortinas localizada en el primer paso de la síntesis de prostaglandinas-leucotrienos en pacientes con FMF (2c).

También en forma reciente lo que ha tenido más interés en el estudio etiopatogénico de la enfermedad son los factores inmunológicos, esto evidenciado por los múltiples estudios que a este respecto han sido realizados.

Se han encontrado alteraciones en la quimiotaxis de leucocitos en estos pacientes. Un estudio (12) mostró que la quimiotaxis en pacientes no tratados con FMF y sin amiloidosis fue menor de lo normal, de la de pacientes tratados con colchicina. Ya que en pacientes con FMF y amiloidosis existe quimiotaxis aumentada, proponiendo a la proteína amiloide como estímulo quimiotáctico.

Otras alteraciones inespecíficas encontradas en la función inmunológica se han relacionado con una reacción inflamatoria aguda. Encontrando niveles de complemento desde disminuidos a aumentados, aumento de la liberación de lisozima de neutrófilos.

Pero dentro de lo que ha llamado aún más la atención, se encuentra una proteína (ó proteínas) encontradas en líquidos sinoviales que antagonizan la actividad quimiotáctica de los fragmentos del complemento C5a. El C5a se ha reconocido como un importante mediador de la respuesta inflamatoria cuya presencia en los tejidos desencadena una completa respuesta inflamatoria.

Cuando los neutrófilos que son atraídos por estímulos quimiotácticos llegan al sitio de la inflamación causan liberación adicional de factores quimiotácticos que atraen más neutrófilos, que liberan aún más factores quimiotácticos. Esta alteración espiral de neutrófilos por factores quimiotácticos causa una respuesta inflamatoria que muestra un carácter explosivo tal que la acción

libre de aun una pequeña cantidad de factor quimiotáctico posee el poder de iniciar una reacción inflamatoria completa.

Matzner y cols. (14,15,19) han descrito y caracterizado una deficiencia de un inhibidor C5a en líquidos sinovial y peritoneal en pacientes con FMF. Este inhibidor quimiotáctico sirve como regulador a nivel del factor quimiotáctico. Se piensa que esta proteína de 40-K Da y estable en calor (56 grados C) es un importante factor en los puntos mas iniciales de la cascada inflamatoria y que previene el desarrollo de reacciones inapropiadas en respuesta a liberaciones accidentales de pequeñas cantidades de C5a.

El inhibidor C5a en líquidos peritoneales es una proteasa que ataca de forma especifica al C5a para producir una molécula con falta de capacidad para interacción funcional con el receptor de neutrófilos apropiado, que por lo demás, permanece intacto.

En base a lo anterior, se ha propuesto que los síntomas agudos de FMF pueden encontrarse asociados con una deficiencia de este regulador inflamatorio (18), y que los ataques inflamatorios que caracterizan esta enfermedad pueden ser debidos a una inadecuada supresión de la respuesta inflamatoria provocada por una liberación accidental de C5a.

Sin embargo, el C5a es solo uno de varios péptidos quimiotácticos que participan en la respuesta inflamatoria. Los otros en su mayoría pertenecen a una única familia de péptidos homólogos los cuales incluyen al factor plaquetario 4, proteínas activadoras de neutrófilos derivadas de fibroblastos (FINAP), péptido activador de neutrófilos derivado de células epiteliales (ENA-78), péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2), factor estimulante de crecimiento del melanoma (moléculas GRO alfa, beta y gamma), y la interleucina-8 (IL-8, también conocida como péptido activador de neutrófilos 1 ó NAP-1).

La IL-8 es producida en muchos tipos de células en el sitio de inflamación. Actúa sobre los neutrófilos como quimiotaxina estimulando la producción de O₂- y degranulación de neutrófilos, y aumentando la expresión de integrinas y del receptor CRI del complemento en la superficie de neutrófilos. La IL-8 es capaz de mantener una reacción inflamatoria debido a la capacidad de ésta de resistir a la proteólisis y de factores como el pH y la temperatura, y permaneciendo activa; además de atraer a los neutrófilos al sitio de la inflamación por varias horas. Por lo tanto, la regulación de este factor quimioatráctico es importante ya que su actividad incontrolada puede llevar a un indeseable ataque inflamatorio prolongado.

Recientemente se ha encontrado que líquidos serosos, a semejanza de lo que ocurre con el C5a, puede también eliminar la actividad quimiotáctica de la IL-8 (21). Y que el agente responsable de la eliminación de la IL-8 parece ser la proteasa inactivadora del C5a, siendo además que el líquido peritoneal de pacientes con FMF no puede inactivar a la IL-8.

La secreción de ciertas citoquinas como la IL-1, IL-6 e IL-8; así como el factor de necrosis tumoral alfa (que en adelante denominaremos TNF) ha sido encontrada (27) normal en pacientes asintomáticos con FMF. Sin embargo, estudios *in vitro* (26) han encontrado alteración de la actividad de la IL-1 durante ataques agudos a diferencia de pacientes asintomáticos con FMF.

La IL-1 es producida por monocitos-macrófagos en respuesta a infecciones, lesiones, estrés fisiológico o contacto antigénico. La fiebre, aumento de niveles de proteínas de fase aguda y neutrofilia son algunos de los efectos de la IL-1 como importante mediador inflamatorio.

Se ha encontrado que la producción por monocitos de IL-1 derivados de pacientes con FMF durante los ataques se encuentra reducida. Esto se ha atribuido a que probablemente durante un

ataque agudo de FMF, los monocitos pueden ser activados in vivo y cuando se estimulan in vitro se encuentran ya parcialmente agotados y con limitada capacidad de respuesta.

También puede encontrarse implicado un inhibidor específico de IL-1 en pacientes con FMF. Y existe la posibilidad que durante un ataque agudo de FMF la secreción de IL-1 se encuentre alterada mientras que las reservas intracelulares de IL-1 estén intactas. La síntesis de IL-1 puede ser también afectada por otras citoquinas tales como el interferon (IFN) y el TNF.

Estudios realizados en pacientes asintomáticos con FMF (23a) demostraron sobreproducción de TNF, mientras que había una disminución en la secreción del TNF en pacientes con ataque agudo de la enfermedad.

El gen del TNF (TNF alfa, también llamado caquectina, o simplemente TNF) y el gen del TNF beta (TNF beta, también llamado linfotoxina) están situados en el cromosoma 6 humano. El TNF se sintetiza como respuesta a factores inespecíficos de provocación a través de diversos estímulos invasivos, de los cuales el más potente quizá lo constituyen los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas).

Se ha demostrado que el TNF es un pirógeno endógeno capaz de inducir la aparición de fiebre a través de una acción directa sobre el hipotálamo y mediante la estimulación de la síntesis de otro pirógeno endógeno, la IL-1. También estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, la resistencia inespecífica del huésped, la fagocitosis de los patógenos, el incremento en el gasto de energía y la liberación de diversos factores de crecimiento celular implicados en la cicatrización de heridas y en el remodelamiento histico.

MEDIADORES ESTIMULADOS POR EL TNF

<i>Péptidos reguladores</i>	Interleucina-1
	Interleucina-6
	Factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
	Factores transformadores de crecimiento
	Factor de crecimiento de fibroblastos
<i>Eicosanoides</i>	Factor de angiogénesis
	Prostaglandinas
	Leucotrienos
	Factor activador de plaquetas
<i>Hormonas</i>	Corticotropina
	Cortisol
	Epinefrina y norepinefrina
	Glucagón
<i>Otros</i>	Colagenasa
	Bradicinina

Adaptada de Tracey KJ, Valssara H, Cerami A, 1989, (23b).

Inicialmente no se pudo encontrar relación entre la participación del TNF y la patogénesis de la FMF (22a). Más recientemente (24,25) se ha considerado seriamente una posible asociación del TNF y la FMF.

Un posible mecanismo que integra varias de estas citoquinas en su participación en los ataques inflamatorios en la FMF ha sido propuesto más recientemente (22b). Según éste, la combinación de una excesiva liberación de TNF y la utilización del C5 en ausencia de una apropiada inhibición puede ser esencial en la patogénesis de un ataque de FMF. La base de estas características parece

ser genética y los genes que codifican tanto para TNF y el inhibidor C5a pueden ser pronosticados de localizarse en proximidad en el cromosoma 5. En relación a este punto de vista, ningún agente etiológico único es el responsable de iniciar los ataques agudos de FMF, sino que más bien, son el resultado de estímulos infecciosos comunes menores quizá u otros estímulos que se presentan en superficies serosas. Mientras que en un sujeto sano tales estímulos son abortados y subclínicos, en pacientes con FMF resultan en una excesiva liberación de TNF y una libre interacción con C5a y la aparición de un ataque típico. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estas afirmaciones.

Aunque el neutrófilo es la célula predominantemente involucrada en estos pacientes, no se conocen bien las anomalías celulares en ellos.

Utilizando quimioluminiscencia como una medida indirecta del estallido oxidativo metabólico en respuesta a la estimulación con péptidos quimiotácticos N-Formil-metionil, se ha evaluado (17) la función de neutrófilos en pacientes con FMF. Los resultados demostraron una función alterada de los neutrófilos en una población de pacientes libres de ataque de FMF, caracterizado por aumento de la respuesta celular que ocurren a un nivel post-receptor. Esta diferencia funcional puede representar actividad inflamatoria subclínica.

También los monocitos han sido encontrados alterados en su función en pacientes con FMF. Fibrina circulante puede ser detectada frecuentemente en pacientes con FMF aun durante periodos libres de ataques y en ausencia de aparente enfermedad tromboembólica. La fibrina circulante puede ser debida tanto a una producción directa de actividad procoagulante por células inflamatorias como los monocitos o a la generación de un mediador capaz de inducir actividad procoagulante de un segundo tipo celular. Tal mediador puede ser la IL-1, ya que esta es producida

por los monocitos durante el proceso inflamatorio y puede inducir la síntesis de tromboplastina en células endoteliales.

Se ha encontrado (16) evidencia de que durante los periodos libres de ataque de FMF los monocitos tienen una respuesta aumentada pero selectiva a los estímulos, favoreciendo con los menores estímulos la ocurrencia de ataques inflamatorios. Con una mayor actividad procoagulante de los monocitos de pacientes con FMF en comparación con los controles, la cual parece ser además semejante a la tromboplastina.

También se ha sugerido una etiología autoinmune de la FMF en base a las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad. Previamente ya se han encontrado aumento de los niveles de complejos inmunes circulantes en poco más de una cuarta parte de pacientes con FMF estudiados, así como defectos en función de células T supresoras de pacientes con FMF no tratados.

Flatay y cols. (1989), reportaron la presencia de títulos de autoanticuerpos contra DNA de cadena simple y doble en sueros de 168 pacientes con FMF. Mas recientemente (20), se estudiaron sueros de 168 pacientes con FMF y sus 184 familiares de primer grado en búsqueda de autoanticuerpos para ss DNA, ds DNA, poly (I), poly (G), cardiolipina, histonas, RNP y Ro (SSA), por método de ELISA. Sin poder encontrar aumento en la incidencia de estos autoanticuerpos en la población estudiada. Es posible que los "hallazgos autoinmunes" observados en pacientes con FMF sean más bien el resultado de cambios inespecíficos que ocurren por la inflamación y no por mecanismos autoinmunes.

También se ha encontrado hipergammaglobulinemia sérica M, A, D, en estos pacientes, sin que los hallazgos sean concluyentes (2b,13).

Aumento de ruptura cromosómica se ha observado regularmente en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas acompañadas por reacciones autoinmunes. También se ha encontrado daño cromosómico en pacientes con FMF (28), el cual parece ser mediado por membranas y relacionado a un aumento de producción de oxirradicales por células polimorfonucleares activadas, con formación de un factor clastogénico. Hallazgo que puede ser de valor diagnóstico y terapéutico. Es posible que los efectos clastogénicos sean prevenidos con el uso de superóxido dismutasa y al menos parcialmente con inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico.

En la amiloidosis asociada a la FMF también se ha encontrado asociación con ciertas sustancias como las citoquinas en su patogénesis. La amiloidosis de tipo AA (también denominada amiloidosis secundaria, a diferencia de otros tipos de amiloidosis como la amiloidosis AL o primaria, y la AF o familiar, entre otras) se desarrolla en cerca de una cuarta parte de pacientes con FMF. Puede desarrollarse insuficiencia renal del depósito de AA al rededor de la quinta década de la vida. Esta alteración más frecuentemente se presenta a Judíos Seferaditas, Arménios, Arabes y descendientes Turcos. Su modo de herencia es autosómico recesivo. La colchicina, que previene el desarrollo de los ataques de poliserositis, también se ha encontrado que previene el desarrollo de amiloidosis.

La proteína SAA es un polipéptido de 12,500 Da, el cual, posterior a una separación carboxi terminal forma la proteína amiloidótica AA. El mecanismo de separación se desconoce, pero la participación de enzimas lisosomales de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, particularmente la elastasa neutrofílica, ha sido reportada. La concentración de SAA en el suero normal es escasamente detectable, pero la estimulación inflamatoria puede incrementar sus niveles

varios cientos de veces, un cambio que indica su naturaleza de fase aguda en humanos y otras especies. El mecanismo de la producción de SAA por la estimulación inflamatoria parece requerir una citoquina intermediaria "inductor SAA", actualmente se sabe es la interleucina-1. Además, otras citoquinas incluyendo la IL-6 y el TNF se han encontrado implicados en la inducción de SAA. El SAA es sintetizado por los hepatocitos, así como lo son otras proteínas de fase aguda. La máxima producción del inductor de SAA ocurre 90 minutos después del estímulo inflamatorio. Subsecuentemente los hepatocitos sintetizan SAA durante 24 a 48 h. Por estudios de inmunocitoquímica, se estima que el 20% de los hepatocitos participan en la producción de SAA. Los genes humanos SAA se localizan en el cromosoma 11p.

El uso de modelos animales de amiloidosis AA ha permitido importantemente el entendimiento de la patogénesis de la amiloidosis AA. En el modelo murino, un estímulo inflamatorio tal como la caseína o endotoxina induce a los monocitos a la producción de IL-1 y otras monoquinas. La apoproteína SAA es sintetizada y secretada por el hígado en respuesta a las monoquinas y rápidamente se asocia con partículas circulantes HDL 3. Las "proteínas de fase aguda" plasmáticas, incluyendo la SAA, son depuradas de la circulación en 2 a 3 días. En algunos pocos individuos, la separación parcial de la SAA de 12,500 KDa a una AA de 8,500 KDa ocurre en los procesos inflamatorios crónicos. La proteína AA resultante forma grandes depósitos "amiloides" en varios órganos del cuerpo.

Es difícil juzgar la extraordinaria baja incidencia de amiloidosis AA en pacientes con alteraciones inflamatorias prolongadas severas, particularmente las enfermedades del tejido conectivo. La susceptibilidad a la amiloidosis AA puede estar relacionada a un factor actualmente no identificado asociada a la proteólisis de la proteína SAA (esto es, el factor acrecentador de amiloide

u otros factores del huesped. También, algunas secuencias de aminoácidos SAA son quizá "amiloidogénicas". (34,35). Sin embargo, hay que recalcar que a diferencia en lo encontrado en otras amiloidosis reactivas, el desarrollo de amiloidosis en la FMF no se correlaciona con la frecuencia y severidad de los ataques febriles. Esto ha hecho pensar que la amiloidosis asociada a FMF es genéticamente transmitida y que los ataques febriles, por un lado, y la amiloidosis por el otro son dos expresiones fenotípicas independientes de un gen único poliotrópico.

Conclusiones

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad que evidentemente tiene una base genética, localizándose el gen causante en el brazo corto del cromosoma 16.

La patogenia de la enfermedad aún no se encuentra bien entendida, aunque han habido importantes avances para entender los mecanismos productores de los ataques de FMF.

Entre las teorías mas aceptadas se encuentra aquella que propone que en estos pacientes existe una deficiencia del inhibidor del C5a. Esto basado en los siguientes hechos:

- El C5a es capaz de iniciar una respuesta inflamatoria completa,
- el inhibidor C5a es también capaz de eliminar la reacción inflamatoria producida por la IL-8.

Aunado a los hallazgos de que en los pacientes con FMF durante los ataques inflamatorios los niveles de TNF se encuentran aumentados en pacientes asintomáticos con FMF, mientras que disminuyen durante los ataques agudos, podemos concluir lo siguiente:

- La FMF tiene un fondo genético,
- la deficiencia de un inhibidor inflamatorio parece ser la base fisiopatológica,

-durante los ataques agudos de la enfermedad se "consumen" distintos mediadores inflamatorios, por lo que en esta fase pueden encontrarse en niveles disminuidos,

- existe una respuesta inflamatoria compleja que incluye distintos factores, citoquinas y otras sustancias, así como células inflamatorias que participan en la misma,

- quizá existan distintos estímulos aun no identificados e inespecíficos capaces de iniciar ataques inflamatorios que en otras condiciones serían "abortados".

La investigación a futuro sobre la patogénesis de la FMF aun promete dar nueva luz para un mejor entendimiento de esta 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 α -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 α , 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.

34a.- Kyle RA: Amyloidosis. J Intern Med 1992; 232:507-8.

34b.- Husby G: Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. J Intern Med 1992; 232: 511-2.

34c.- Skinner M: Protein AA/ SAA. J Intern Med 1991; 232:513-4.

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

36.- Reimann HA: Periodic Disease. Periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermitent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura and periodic paralysis. JAMA 1949;141 (3):175-83.

37.-Heller H, Sohar E, Sherf L: Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958; 102:50-71.

38.-Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H: Familial Mediterranean fever. A suvey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43: 227-252.