

## Cirugía y Cirujanos

Volumen **72**  
Volume

Número **2**  
Number

Marzo-Abril **2004**  
March-April

*Artículo:*

Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento durante 20 años

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Bedigraphic.com](http://Bedigraphic.com)

# Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento durante 20 años

Acad. Dr. José Halabe-Cherem,\* Dra. Carolina Pérez-Jiménez,\* Dr. Haiko Nellen-Hummel,\*  
Dr. Moisés Mercado-Atri,\*\* Dra. Carolina Sigala-Rodríguez,\* Acad. Dr. Jorge Castañón-González\*\*\*

## Resumen

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad inflamatoria, hereditaria, de carácter autonómico recesivo, que se presenta en personas originarias del Mediterráneo. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y pleuritis. La complicación más grave es la amiloidosis renal, que se presenta como síndrome nefrótico y evoluciona a insuficiencia renal terminal.

El presente estudio describe las características clínicas, la evolución y respuesta al tratamiento de 52 pacientes con diagnóstico de fiebre mediterránea familiar que radican en la Ciudad de México, en quienes se encontró como datos clínicos más frecuentes la fiebre y el dolor abdominal. Durante el seguimiento de 20 años, ninguno de los pacientes ha presentado manifestaciones de amiloidosis renal, dato que difiere de series previas de pacientes que radican en el área del Mediterráneo, lo que sugiere que el factor ambiental pudiera tener una influencia significativa en la aparición de amiloidosis renal.

**Palabras clave:** fiebre mediterránea familiar, amiloidosis renal, dolor abdominal, pleuritis, artritis.

## Summary

Familial Mediterranean fever (MFF) is an autosomic recessive, inherited inflammatory disease principally seen in persons from the Mediterranean area. Clinical findings include fever, abdominal pain, and pleuritis. The most severe complication of MFF is renal amyloidosis, manifested as nephrotic syndrome, which evolves into chronic renal failure.

In this study, we described clinical findings, evolution, and response to treatment in 52 patients diagnosed with MFF living in Mexico City in whom the most important clinical features were fever and abdominal pain. Differing from previous reported series of patients from the Mediterranean area, patient developed renal amyloidosis during the 20-year follow-up, which suggests that an environmental factor might have a significant influence in development of renal amyloidosis.

**Key words:** Familial Mediterranean fever, Renal amyloidosis, Abdominal pain, Pleuritis, Arthritis.

## Introducción

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo; se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre a intervalos variables, que se

suelen acompañar de dolor abdominal, torácico y articular, así como de lesiones cutáneas. Es muy frecuente en la costa del Mediterráneo, especialmente entre los judíos orientales y sefarditas, los armenios y los árabes. Se asocia con amiloidosis en una cierta proporción de los casos<sup>(1)</sup>.

La enfermedad predomina en varones, con una relación de 3 a 2 respecto a las mujeres; inicia casi siempre en la primera década de la vida, aunque el primer episodio puede ocurrir hasta los 60 años de edad. Los dolores abdominales por peritonitis provocan un síndrome abdominal agudo y es frecuente que estos pacientes se sometan a múltiples laparotomías; sin embargo, la gravedad y la frecuencia de las manifestaciones disminuyen con la edad y con la aparición de la amiloidosis.

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

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Endocrinología.

\*\*\* Director

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. José Halabe-Cherem

Av. Cuauhtémoc 330,

Col. Doctores,

06725 México, D.F.

Tel.: 5627 6900, extensión 21502

Recibido para publicación: 14-10-2003.

Aceptado para publicación: 19-02-2004.

ción patológica del ritmo periódico de la temperatura y los cambios ambientales o estacionales<sup>(2)</sup>.

En México existen familias con ancestros mediterráneos que han propagado la enfermedad a descendientes de segunda y tercera generación ya nacidos en México.

El tratamiento con colchicina ha demostrado ser importante en la prevención de los ataques, así como de la amiloidosis.

El objetivo de este trabajo es informar el seguimiento durante 20 años de una serie de pacientes con fiebre mediterránea familiar.

## Material y métodos

De los 52 pacientes se llevó el registro del número de ataques por año, el tipo de manifestación clínica en cada ataque, los eventos quirúrgicos y sus resultados, así como los resultados de las pruebas de función renal.

El diagnóstico se estableció con base en los siguientes criterios:

1. Antecedente familiar de fiebre mediterránea familiar o de ancestros de origen mediterráneo.
2. Cualquiera de los siguientes síntomas, autolimitados, que hubiesen ocurrido en más de una ocasión:
  - a) Fiebre de corta duración sin causa evidente.
  - b) Dolor abdominal intenso (“abdomen agudo”), de corta duración, sin causa evidente.
  - c) Cirugía abdominal urgente sin hallazgos anormales.
  - d) Pleuritis aguda de corta duración.
  - e) Artritis aguda de corta duración.
3. Leucocitosis u otros signos de laboratorios de respuesta de fase aguda (velocidad de sedimentación globular acelerada, proteína C reactiva) durante el ataque.

Se excluyeron los pacientes con artritis, hiperuricemia, colagenopatías, porfiria aguda intermitente y saturnismo.

## Resultados

Treinta y seis pacientes pertenecieron al sexo femenino; 39 nacieron en la Ciudad de México y 13 en Siria-Damasco. La edad media del grupo fue de 39 años, con rangos de 4 a 77 años. La edad promedio del inicio de los síntomas fue de  $17.5 \pm 12.5$  años.

Todos los pacientes presentaron fiebre durante las crisis<sup>(3)</sup>.

El síntoma más frecuente fue dolor abdominal ( $n = 52$ ), indistinguible de un “abdomen agudo”; seguido de pleuritis ( $n = 11$ ) y artritis ( $n = 9$ ).

Se realizaron 47 cirugías (laparotomía exploradora), a 24 pacientes se les realizó una cirugía, a 20 dos cirugías y a 3 tres cirugías. En doce pacientes programados para cirugía,

ésta fue suspendida debido a que durante la valoración preoperatoria se observó remisión de la sintomatología y evolución satisfactoria<sup>(1)</sup>.

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de urea, creatinina y examen general de orina al momento de ser diagnosticados y cada año durante todo el período de seguimiento, con la intención de identificar en forma temprana amiloidosis renal; ningún examen reveló falla renal o proteinuria.

Los pacientes recibieron 1 a 3 mg/día de colchicina; en promedio presentaron 1 a 6 ataques por año.

Durante el estudio un paciente suspendió en forma voluntaria la ingesta de colchicina, y presentó un incremento en los ataques por año (4 ataques por año), cuando que este paciente no tenía ninguno.

Durante el período analizado, cuatro mujeres se embarazaron, tres suspendieron el tratamiento y en una se reinició la colchicina debido a incremento de los ataques durante el embarazo, posterior a lo cual cursó con un embarazo satisfactorio y el producto nació sano.

Cuatro casos merecen una mención especial:

- Hombre de 67 años de edad, nacido en Siria y residente de la ciudad de México, con diagnóstico de fiebre mediterránea familiar desde los 10 años, sin datos de afección renal; su hermano mayor, nacido en Siria y residente en Israel, también con diagnóstico de fiebre mediterránea familiar, desarrolló insuficiencia renal terminal debido a nefropatía amiloide, se le realizó trasplante renal, desarrollando nuevamente nefropatía amiloide.
- Mujer de 20 años de edad que desarrolló síndrome de anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo, manifestado por tromboembolia pulmonar y plaquetopenia; su caso constituye el primero de asociación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con fiebre mediterránea familiar descrito en la literatura<sup>(4)</sup>.
- Hombre de 60 años que presentó pericarditis, requirió pericardiocentesis en tres ocasiones y finalmente ventana pericárdica debido a tamponade cardiaco en forma repetida. Aunque se le realizaron intencionadamente estudios para identificar proceso infeccioso, sin embargo, todos fueron negativos. Se inició tratamiento con colchicina y posterior a ello el paciente no presentó fiebre ni datos de pericarditis.
- Mujer joven en quien se documentó la asociación de síndrome de Sjögren y fiebre mediterránea familiar<sup>(5)</sup>.

Todos los pacientes menores de 18 años presentaron dolor abdominal como síntoma inicial. En las mujeres, la menstruación se identificó como principal factor desencadenante de los ataques.

## Discusión

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fiebre periódica, serositis, lesiones cutáneas y manifestaciones articulares. La complicación más grave de la enfermedad es la amiloidosis renal, manifestada como síndrome nefrótico que en ocasiones puede evolucionar a insuficiencia renal crónica<sup>(6)</sup>.

Según Siso y colaboradores, en 1945 Siegal fue el primero en describir la “peritonitis paroxística benigna”, en 1948 Rimann la llamó “enfermedad periódica”, Mammon y Cattan en 1952 describieron el primer caso con daño renal; hasta entonces se había tenido la idea de que se trataba de una enfermedad benigna. En 1958, Helle, Sohar y Sherf introdujeron el término “fiebre mediterránea familiar” y posteriormente se definieron los datos diagnósticos<sup>(1)</sup>.

La fiebre mediterránea familiar puede empezar precozmente, casi siempre en la primera década de la vida; en nuestros casos la edad promedio de inicio aparente fue 18 años.

La asociación de fiebre y dolor abdominal ocurrió prácticamente en todos los pacientes; la fiebre fue continua, de 38 a 40 °C, con duración de 24 a 72 horas.

El aspecto más dramático de la enfermedad es el dolor abdominal, indistinguible de un abdomen agudo. Sólo el antecedente de episodios similares permite suponer que se trata de un ataque de fiebre mediterránea familiar. Cuando la enfermedad se presenta por primera vez en forma de un síndrome abdominal agudo, sólo los antecedentes familiares o el lugar de origen de la familia pueden orientar al diagnóstico, sin embargo, ante la posibilidad de que se trate de una verdadera urgencia quirúrgica, la mayoría de los enfermos se someten a laparotomía, como se observó en nuestros casos. Más aún, muchos pacientes sufrieron varias intervenciones quirúrgicas, sea porque todavía no se diagnosticaba la enfermedad, porque se soslayó el diagnóstico o por el temor, justificado, de que ese episodio abdominal agudo se debiera a una enfermedad cuya resolución es quirúrgica (en un paciente con fiebre mediterránea familiar conocida).

Por estas razones, se recomienda que cuando sea intervenido quirúrgicamente un paciente con abdomen agudo y se sospeche que padece fiebre mediterránea familiar, se efectúen en forma profiláctica apendicectomía y colecistectomía, máxime que la litiasis vesicular se suele asociar con la enfermedad<sup>(7)</sup>.

El dolor torácico es menos común y tiene las características clínicas y radiográficas de una pleuritis aguda. Al igual que ocurre con el dolor abdominal y con la fiebre, la pleuritis desaparece en pocos días. La artritis puede ser de pequeñas, medianas o grandes articulaciones. Las manifestaciones cutáneas incluyen urticaria, angioedema, púrpura vascular, púrpura inespecífica, nódulos subcutáneos y her-

pes simple labial. Los casos que aquí se informan no tuvieron ninguna manifestación en piel.

La amiloidosis es la complicación más temida de la fiebre mediterránea familiar, ya que origina síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica que pueden llevar al paciente a la muerte. Curiosamente, en los casos que ocurren fuera del área del Mediterráneo esta complicación es menos frecuente. Ninguno de nuestros pacientes ha presentado proteinuria y las pruebas de función renal han sido normales.

Diversos tratamientos han sido utilizados para tratar la fiebre mediterránea familiar: dieta baja en purinas, aspirina, estrógenos, diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal (en caso de insuficiencia renal crónica por amiloidosis) y analgésicos y sedantes durante la crisis. Sin embargo, el único fármaco sometido a ensayos clínicos controlados es la colchicina, como profilaxis de las crisis y de la amiloidosis<sup>(8)</sup>. Todos nuestros pacientes han recibido tratamiento con colchicina, algunos en forma continua y otros únicamente durante las crisis, en estos últimos las crisis se han presentado con mayor frecuencia.

Este trabajo demuestra que la fiebre mediterránea familiar no es excepcional en la Ciudad de México, donde radican inmigrantes de diversas regiones. Aunque la importancia epidemiológica de esta enfermedad no debe ser significativa, es un diagnóstico diferencial obligado en los pacientes con fiebre de origen desconocido, síndrome abdominal agudo, pleuritis aguda y artritis, para lo cual deberá efectuarse interrogatorio sistemático del lugar de origen de los ancestros —que no suele formar parte de la historia clínica convencional—, la búsqueda de cierta periodicidad en los síntomas y de cuadros agudos de poliserositis aguda autolimitada.

En la literatura se menciona que la asociación de fiebre mediterránea familiar con patologías autoinmunes es poco frecuente; hay casos aislados de pacientes con enfermedad de Behçet y de pacientes con poliarteritis nodosa. En cuanto a nuestra paciente con síndrome de antifosfolípidos, consideramos que se trata de una asociación casual ya que el síndrome se presentó mucho tiempo después del diagnóstico de fiebre mediterránea familiar<sup>(4)</sup>.

Recientemente se han descrito mutaciones puntuales en el gen de la fiebre mediterránea familiar asociadas a la amiloidosis renal, lo que corrobora la sospecha de las diferencias genéticas asociadas a ésta, sin embargo, también se informa que existen factores ambientales que pueden influir en la expresión de esos genes, ya que pacientes fuera del Mediterráneo portadores de dichas mutaciones no han presentado amiloidosis renal durante su evolución<sup>(9)</sup>.

En el presente estudio existe disparidad en la frecuencia de amiloidosis renal informada en estudios previos, ya que ninguno de nuestros pacientes presentó esta complicación.

## Referencias

1. Halabe-Cherem J, Lifshitz A, Mercado M, Islas-Andrade S, Mougrabi MM, Lisker R. Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1986;38:389-393.
2. Ávila MR, Halabe-Cherem J, Lifshitz A. Patogenia de la fiebre mediterránea familiar. *Rev Med IMSS* 1987;25:321-325.
3. 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.
4. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Flores-Padilla G. Familial Mediterranean fever and primary antiphospholipid syndrome, a rare association. A case report. *J Vasc Dis* 1995;46(9):859-861.
5. Halabe-Cherem J, Nellen H, Flores G. Familial Mediterranean fever in Mexico City: 10-year follow-up. *Arch Int Med* 1994;154.
6. Ben-Chetrit E. Amyloidosis induced end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001;60:156-149.
7. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, et al. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18:139-141.
8. Zemer D, Livney A, Danon YL, Pras M, Modan M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-934.
9. Daniel LK. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Practice* 1998;24:135-137.

