

Abdomen agudo no quirúrgico como presentación clínica de Fiebre Mediterránea Familiar

José Halabe-Cherem,* Julia Rábago-Arredondo**

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.

** Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC, I.A.P.

CASO CLÍNICO

Hombre de 24 años de edad con los siguientes antecedentes heredofamiliares: Padres originarios de Damasco, Siria, y residentes en el Distrito Federal desde hace 50 años, abuela paterna y tío materno con diabetes mellitus tipo 2, madre hipertensa desde hace 10 años, hermano con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, prima con retraso mental secundaria a saturnismo. Convive con ella una vez por semana.

Su crecimiento y desarrollo fue normal. Su esquema de vacunación hasta este momento ha sido completo. Tuvo hepatitis tipo A a los cinco años, fuma desde hace cinco años una cajetilla al día. A los 19 años ante un cuadro clínico sugestivo de apendicitis se practica laparotomía exploradora realizando apendicectomía con reporte histopatológico de apéndice normal. Sin embargo, el paciente continúa con dolor abdominal y fiebre durante ocho días con deshiscencia de herida quirúrgica. Es manejado con antimicrobianos y antipiréticos siendo egresado en buenas condiciones generales.

Seis meses después presenta nuevamente un cuadro de "abdomen agudo" con fiebre, por lo que se realiza laparotomía exploradora con diagnóstico pre-quirúrgico de probables bridas posquirúrgicas. La laparotomía se reporta como "blanca". El dolor cede espontáneamente y es egresado tres días posterior a su ingreso. En los siguientes seis meses presentó dos nuevos cuadros que ameritaron cirugía laparoscópica en las cuales no hubo hallazgos patológicos. Durante y fuera de las crisis, al paciente se le ha

realizado BH, QS, PFH, PFT, EGO, coproporfirinas, determinación de plomo en sangre y en dentina, niveles de IgD, EEG, reactantes de fase aguda, los cuales han sido normales o negativos. Únicamente se ha encontrado leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda durante las crisis.

Debido al antecedente heredofamiliar de ancestros del Mediterráneo se pensó pudiera tratarse de fiebre mediterránea familiar, por lo que se inició colchicina 1 mg al día durante un año. Durante este periodo no presentó ningún nuevo evento. De forma voluntaria el paciente decide suspender el medicamento y tres semanas posterior a la suspensión del mismo presenta un nuevo cuadro de abdomen agudo con fiebre, el cual cede a la administración de colchicina. Ha suspendido el medicamento en tres ocasiones con recidivas del cuadro.

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo caracterizado por episodios de fiebre recurrentes autolimitadas a intervalos variables, que suelen acompañarse de dolor abdominal, torácico, articular y serositis, así como de lesiones cutáneas. Es muy frecuente en la costa del Mediterráneo, en especial entre los judíos orientales y sefaraditas, los armenios y los árabes. La edad de presentación suele ser antes de la segunda década de la vida y se relaciona con amiloidosis en una cierta proporción de los casos.¹

Siegal fue el primero en describir la "peritonitis paroxística benigna" en 1945 y Rimman la llamó "enfermedad periódica" en 1948. Mamón y Cattan describieron el primer caso con daño renal en 1952;

hasta entonces se creía que se trataba de una enfermedad benigna. Heller, Sohar y Sherft introdujeron el término "Fiebre Mediterránea Familiar" en 1958.

En México existen familias con ancestros mediterráneos que propagaron la enfermedad a sus descendientes de segunda y tercera generaciones que ya nacieron en este país.²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FMF se basa en gran parte en la sospecha de la misma tras un minucioso interrogatorio dirigido, estableciéndose el diagnóstico definitivo con base en los siguientes criterios:

1. Paciente con antecedentes familiares de FMF o de ancestros de origen mediterráneo.
2. El paciente presenta cualquiera de los siguientes síntomas autolimitados (en menos de 72 horas) y cuya presencia se observa en más de una ocasión:
 - a) Fiebre de corta duración sin causa evidente o comprobable.
 - b) Dolor abdominal intenso (abdomen agudo) de corta duración sin causa evidente.
 - c) Intervención quirúrgica abdominal urgente sin hallazgos anormales (laparotomía blanca).
 - d) Pleuritis aguda de corta duración.
 - e) Artritis aguda de corta duración con factor reumatoide negativo.
3. Leucocitosis u otros signos de laboratorio de reactantes de fase aguda (VSG, PCR) durante el ataque.
4. Amiloidosis renal manifestada por proteinuria.
5. Exclusión de cualquier otra causa orgánica.

La enfermedad, por lo regular, suele iniciar en el primer y segundo decenio de la vida, aunque el primer episodio puede ocurrir a edades avanzadas.^{3,4}

ETIOPATOGENIA

Aunque las causas se desconocen, se cuenta con argumentos para proponer diversas teorías, que pueden agruparse en una hipótesis que integra toda la información con que se cuenta hasta la fecha.⁵

Factores alérgicos

Estos factores se proponen con base en el carácter inflamatorio de la enfermedad, en su desaparición súbita sin secuelas y en la falta de demostración de

un agente infeccioso. Sin embargo, no se relaciona con eosinofilia ni con respuesta a los corticoesteroideos y antihistamínicos. En algunos casos se describe su vínculo con edema angioneurótico hereditario.⁶

Factores inmunológicos

Se informa una deficiencia en la inmunidad celular supresora que mejora con la hemodiálisis, similar a la que ocurre en el lupus eritematoso y en la psoriasis. La colchicina corrige esta respuesta alterada de las células supresoras. Se describen glomerulonefritis y angitis por hipersensibilidad relacionadas con FMF, así como aumento de las globulinas alfa-2 y de las inmunoglobulinas séricas IgM, IgA e IgD. Durante la crisis puede demostrarse criofibrinogenia. Los leucocitos polimorfonucleares de pacientes con FMF liberan más lisosíma en respuesta a cambios de temperatura y de osmolaridad en comparación con las células testigo. Durante las crisis también se demuestra deficiencia de un inhibidor de la quimiotaxis de neutrófilos que antagoniza el complemento derivado de la anafiletoxina quimiotáctica C5a. El efecto preventivo de la colchicina puede explicarse con base en esto ya que suprime la motilidad de los neutrófilos e impide la inflamación manifiesta. En casos aislados es posible observar incremento muy marcado de la IgD sérica hasta 10 veces su valor normal, el cual se acompaña de adenomegalia y elevación de IgA en suero. El aumento de IgD se relaciona con incapacidad para desarrollar tolerancia inmunológica, en particular a los antígenos dependientes del timo. En un solo caso se demostró incremento del factor reumatoide, de la IgG sérica y de los productos de degradación del fibrinógeno, así como disminución de los componentes del complemento durante el episodio febril, elementos que volvieron a la normalidad una vez finalizado el ataque.⁷

Se conoce un caso de FMF relacionada con síndrome antifosfolípidos primario en el que se descartaron otras enfermedades inmunológicas, la coexistencia puede ser fortuita u obedecer a factores inmunológicos que aún no se determinan.^{8,9}

Alteraciones del mecanismo de las catecolaminas

Desde 1976 se informó que la infusión de noradrenalina a los pacientes con FMF, podía desencadenar una crisis con aumento de la excreción urinaria de ácido vanillilmandélico y que la reserpina suprimía esta reacción. Después se empleó el metaraminol e incluso se propuso una prueba diagnóstica que de-

mostró sensibilidad y especificidad elevadas y que consiste en la infusión de 10 mg de metaraminol en 500 mL de solución salina isotónica que reproduce los síntomas y signos del cuadro original. No obstante, la prueba es riesgosa y aún tiene que someterse a evaluación en este sentido. El metaraminol es una amina capaz de liberar noradrenalina endógena, que a su vez estimula los receptores alfa.¹⁰

Función de los nucleótidos cílicos

El cAMP plasmático se incrementa durante la crisis y disminuye cuando se administra colchicina. Al parecer la elevación se debe a un aumento en su producción. La colchicina bloquea la entrada de reactantes inmunitarios a las células, afecta los niveles de cAMP en leucocitos humanos y liga y rompe las subunidades proteicas de los microtúbulos, lo que además inhibe la liberación de catecolaminas por las terminaciones nerviosas. La noradrenalina y la adrenalina estimulan o activan la ciclase de haldénol y aceleran la formación de cAMP, que a su vez estimula la esteroidogénesis y todas las reacciones de segundo mensajero a nivel celular.¹¹

Papel de los esteroides

El aumento de la etiocolanona en plasma en una pequeña proporción de pacientes condujo a postular una teoría de las causas patológicas. Sin embargo, esto parece ser un epifenómeno como consecuencia de la reacción de fase aguda más que el mecanismo causal del cuadro.¹²

Factores genéticos

La enfermedad ha sido descrita como autosómica recesiva, aunque algunas veces se comporta como dominante y en otras como caso aislado. En años recientes se ha identificado al gen MEFV como el causal de la FMF.¹³ Este último se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13) y codifica la proteína "pirina" cuya función precisa no se conoce con certeza. Algunas de las funciones fisiológicas de la pirina, expresada únicamente en los neutrófilos y monocitos, derivan de su involucro en distintas vías celulares: apoptosis, señalización citosquelética y secreción de citocinas.¹⁴ En la FMF el producto derivado del gen mutado de la pirina interactúa de manera nula con el sitio de reclutamiento de las caspasas produciendo la activación masiva de caspasa 1, lo cual resulta en la producción masiva de IL-1 β , IFN- κ B y de un estado proin-

flamatorio.¹⁴⁻¹⁶ La variación fenotípica puede atribuirse a la diferencia entre la mutación de Met694Val y Val726Ala.¹⁷ Esta última parece proteger contra la amiloidosis a los pacientes con FMF.¹³ Actualmente se utiliza el screening de la mutación del gen MEFV como estudio diagnóstico de la enfermedad.

Otros

Diversos factores se relacionan con el inicio de una crisis: estrés, actividad física forzada y exposición al frío. En algunos casos se supone su relación con la ingestión de alimentos grasos o lácteos, con una exacerbación patológica del ritmo periódico de la temperatura y con cambios ambientales o estacionales.¹⁸

HIPÓTESIS INTEGRADORA

Es evidente que los pacientes con FMF tienen una respuesta exagerada a los estímulos liberadores de catecolaminas y a la administración de sustancias con acción adrenérgica alfa. No obstante, la respuesta no parece ser cualitativamente diferente de la fisiológica. Esta respuesta excesiva podría deberse a un incremento de la liberación de catecolaminas por estímulos fisiológicos o a una amplificación de la respuesta fisiológica a cantidades normales de catecolaminas. El hecho de que la administración exógena de metaraminol desencadene una crisis está a favor de la segunda posibilidad; es decir, que la cantidad de catecolaminas que se libera sea normal, pero que la respuesta a ella sea exagerada. Es posible que esto ocurra porque el número de receptores adrenérgicos alfa de los pacientes con FMF es mayor o porque un número normal de estos receptores manifiesta una respuesta excesiva. Los siguientes puntos resumen una hipótesis integradora (Figura 1):

1. Los factores genéticos determinan una hipersensibilidad a las catecolaminas, endógenas o exógenas, y facilitan la liberación de enzimas lisosómicas por los polimorfonucleares.
2. Los factores precipitantes son estímulos liberadores de catecolaminas aun en individuos normales.
3. La participación de factores inmunológicos es inconstante; tal vez no contribuyan de manera sustancial a la ocurrencia de la enfermedad, salvo la deficiencia del inhibidor del C5a en serosas que explicaría la localización de la reacción inflamatoria y la duración e intensidad de los síntomas.

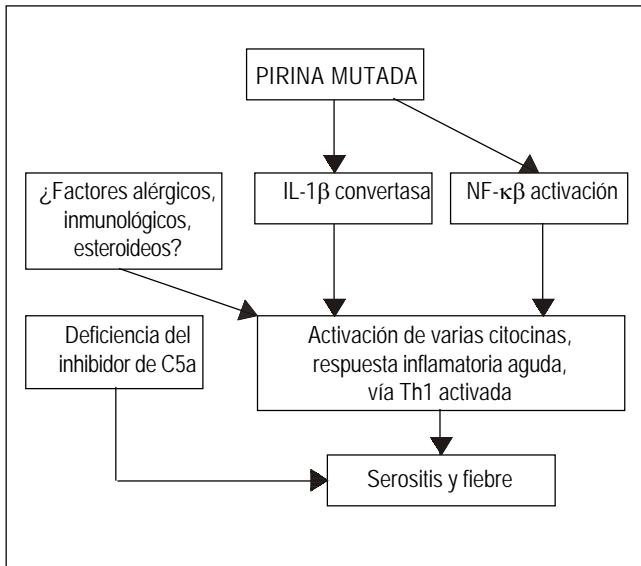


Figura 1.

4. La falta del inhibidor de la producción de cAMP es resultado de hiperactividad adrenérgica.
5. La consecuencia de este incremento en los nucleótidos cílicos ocasiona desgranulación lisosómica de los polimorfonucleares, facilitada por la predisposición genética.
6. Las hidrolasas liberadoras producen una respuesta de fase aguda; muchos de los mediadores que se describen en la enfermedad son sólo reactantes de fase aguda, incluso la etiocolanolona.⁵

Como muchas otras alteraciones de causas oscuras, la FMF constituye un ejemplo en el que muy diversos estímulos ambientales cotidianos interactúan en un individuo con predisposición genética; la participación de los factores ambientales en el curso de la enfermedad influye incluso en la presentación clínica (los pacientes con FMF que nacieron fuera del área del Mediterráneo no manifiestan amiloidosis).^{18,19}

CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico los pacientes con FMF se presentan con fiebre intermitente de duración breve (24 a 72 horas), que es el elemento más constante de la enfermedad junto con el dolor abdominal. Las manifestaciones atípicas pueden ser el principal componente del diagnóstico al igual que suele suceder en múltiples patologías.

El inicio de la FMF puede ser muy temprano, casi siempre en el primer decenio de la vida, y no se

informa predominancia en algún sexo. El aspecto más dramático de la enfermedad es el dolor abdominal indistinguible de abdomen agudo. Sólo el antecedente de episodios similares permite suponer que se trata de un ataque de FMF. Cuando la enfermedad se presenta por primera vez en forma de síndrome abdominal agudo, los antecedentes familiares o el lugar de origen de la familia son los únicos datos que podrían sugerir el diagnóstico; sin embargo, la mayoría de los enfermos se somete a laparotomía ante la falta de una prueba diagnóstica específica y la posibilidad de que se trate de una verdadera urgencia quirúrgica. Más aún, muchos pacientes sufren varias intervenciones quirúrgicas por falta de diagnóstico de la enfermedad o por un temor justificado de que ese episodio abdominal agudo se deba a una patología cuya resolución debe ser quirúrgica en un paciente ya diagnosticado con FMF. El dolor abdominal en pacientes con FMF suele presentarse en 95% de los pacientes,^{4,20} y es por esto que se recomienda efectuar en forma profiláctica apendicectomía y colecistectomía cuando se interviene a un paciente con abdomen agudo en quien se sospecha FMF, sobre todo porque la litiasis vesicular suele relacionarse con esta enfermedad.¹⁹

El dolor torácico es menos común y tiene las características clínicas y radiográficas de una pleuritis aguda. Como ocurre con el dolor abdominal y la fiebre, la pleuritis desaparece en pocos días.

La artritis presente en pacientes con FMF puede ser de pequeñas, medianas o grandes articulaciones con cuadros que se autolimitan y las manifestaciones cutáneas incluyen urticaria, púrpura vascular, púrpura inespecífica, nódulos subcutáneos y herpes simple labial generalmente durante los ataques agudos.

La amiloidosis es la complicación más temida de la FMF porque ocasiona síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica que pueden llevar a la muerte. Resulta curioso que esta complicación sea extremadamente rara en los casos que se presentan fuera del área del Mediterráneo.^{2,17,21} Se cree que la causa de esto es la variación haplotípica en las familias que habitan en la ciudad de México, lo cual crea una menor penetrancia de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El término abdomen agudo alude a las variables "localización" y "tiempo de evolución", aunque en realidad traduce un síndrome caracterizado por dolor abdominal, signos de irritación peritoneal y efecto sobre el estado general. Estas particularidades obligan a una

acción pronta y decidida, ya que su carácter, rápidamente evolutivo hacia el deterioro, implica que cualquier retraso en iniciar la acción signifique mayor riesgo de secuelas o muerte. El concepto operativo de síndrome se aplica a la perfección porque puede ser manifestación de distintas enfermedades y es objeto de un tratamiento genérico: la laparotomía exploradora. En cierto modo, basta la certeza de que un paciente tiene abdomen agudo para saber qué hacer. Por cierto, conviene avanzar un tanto en la precisión de la causa del abdomen agudo para orientar al cirujano, pero no resulta tan trascendente la exactitud en el diagnóstico nosológico como en el sindromático.

Bajo esta perspectiva, no cabría la idea de un abdomen agudo no quirúrgico, no obstante, existen muchos trastornos con todos los elementos sustanciales del diagnóstico sindromático de abdomen agudo que no requieren tratamiento quirúrgico. La distinción no suele ser fácil y aún es válida la máxima de ofrecer al paciente el mayor beneficio posible, prefiriendo la intervención quirúrgica innecesaria antes que correr el riesgo de que una enfermedad rápidamente evolutiva alcance una fase irreversible.

Conviene señalar que la sola existencia de una enfermedad capaz de producir estos signos no asegura ser su causa. En otras palabras, aunque la diabetes descompensada puede originar dolor abdominal agudo, la sola presencia de diabetes no excluye una enfermedad inflamatoria con compromiso peritoneal; lo mismo se puede decir de una neumonía y de otras enfermedades. La preocupación de considerar que todo paciente con un síndrome abdominal agudo necesita una intervención quirúrgica prevalece aún en presencia de enfermedades que pueden producir síntomas similares. El verdadero desafío para el clínico es descubrir los casos que no requieren cirugía. El reto es especialmente difícil y no hay fórmulas o recetas para resolverlo.

En el cuadro 1 se enlistan las enfermedades que pueden manifestarse como abdomen agudo y síndrome febril y cuya resolución no es quirúrgica.

TRATAMIENTO

Se emplean diversas terapéuticas para la FMF que incluyen dieta baja en purinas, ácido acetilsalicílico, colchicina, estrógenos, diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal en caso de insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis, así como analgésicos y sedantes durante las crisis. De estas últimas, la colchicina es el único fármaco que ha sido sometido a ensayos clínicos controlados como profilaxis tanto de las crisis como de la amiloidosis¹⁹

y en la actualidad es considerada como el tratamiento de elección.^{4,22} Sin embargo, debido a los múltiples efectos adversos que produce la colchicina y a casos aislados de resistencia a la misma, se encuentran en estudio múltiples estrategias terapéuticas tales como análogos de la colchicina o talidomida intravenosa sin mucho éxito hasta la fecha.

CONCLUSIONES

La Fiebre Mediterránea Familiar no es excepcional en la ciudad de México, puesto que se trata de una ciudad cosmopolita con inmigrantes de muy diversas regiones. Aunque su importancia epidemiológica no debe ser mucha, es un diagnóstico diferencial obligado en los pacientes con fiebre de origen oscuro, síndrome abdominal, pleuritis y artritis agudos, así como enfermedades dermatológicas. Esta orientación obliga al interrogatorio sistemático y dirigido de los antecedentes heredofamiliares, lugar de origen de los ancestros, así como a la búsqueda de cierta periodicidad en los síntomas y de poliserositis agudas autolimitadas, datos que nos pudieran hacer sospechar de FMF.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Hugo López-Gatell Ramírez (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna, INCMNSZ). En relación con la interacción genética y ambiental, los pacientes que tienen esta enfermedad y viven en el Mediterráneo presentan más frecuentemente complicaciones, ¿se conocen cuáles pueden ser las exposiciones que pueden hacer diferente esto y existe la posibilidad de que pueda ser un agente infeccioso o alimentario?
Dr. José Halabe-Cherem. En efecto, la complicación más temida de la FMF es la amiloidosis renal que evoluciona a una insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, en los pacientes que viven fuera del área del Mediterráneo esta complicación no se ha observado. Posiblemente interfieran, como comenta el Dr. López-Gatell, factores ambientales, infecciosos o alimentarios hasta ahora no conocidos. La variación fenotípica puede atribuirse a la diferencia entre la mutación de Met694Val y Val726Ala; esta última parece proteger a los pacientes con FMF de la amiloidosis. Actualmente se utiliza el "screening" de la mutación del gen MEFV como estudio diagnóstico de la enfermedad.
2. Dr. Hiram Terrazas Solís (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Cuál es la dosis de col-

Cuadro 1. Diagnósticos diferenciales de abdomen agudo y síndrome febril.

- Cetoacidosis diabética
- Pancreatitis aguda y crónica
- Isquemia mesentérica
- Vasculitis
- Endometriosis
- Saturnismo
- Infarto miocárdico
- Peritonitis primaria
- Epilepsia abdominal
- Síndrome de Munchausen
- Angioedema
- Enfermedad por arañazo de gato
- Porfirias agudas
- Otras

chicina que se puede dar en un episodio agudo de Fiebre Familiar del Mediterráneo?

Dr. José Halabe-Cherem. Se puede dar 1 mg cada ocho horas. Sin embargo, en algunas ocasiones se puede aumentar la dosis hasta 5 o 6 mg al día.

3. Dr. Hiram Terrazas Solís. ¿En cuánto tiempo aproximadamente se quitan los síntomas, como el dolor abdominal, cuando uno utiliza colchicina?

Dr. José Halabe-Cherem. En general los síntomas empiezan a mejorar entre dos y tres horas posterior a la administración de la primera dosis. En 24 horas el paciente tiene una mejoría de 90%.

4. Dr. Gerardo Gamba Ayala (Unidad de Fisiología Molecular, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, INCMNSZ e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM). ¿Se conoce cuál es el defecto genético en la Fiebre Familiar del Mediterráneo? ¿Es una enfermedad monogénica y se conoce el gen que está afectado? ¿En todos los casos que ustedes han estudiado han encontrado este defecto?

Dr. José Halabe-Cherem. La enfermedad ha sido descrita como autosómica recesiva en la que el gen MEFV se encuentra afectado. Éste se localiza en el cromosoma 16p13. En la mayoría de nuestros pacientes se ha encontrado esta alteración.

5. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿El gen afectado es el que codifica para la pirina?

Dr. José Halabe-Cherem. El gen MEFV codifica la "pirina", cuya función precisa no se conoce con certeza. Algunas de las funciones fisiológicas de esta última derivan de su involucro en la apop-

tosis, señalización citoesquelética y secreción de citocinas. En la FMF la pirina interactúa de manera nula con el sitio de reclutamiento de las caspasas, lo que resulta en la producción de un estado proinflamatorio.

6. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. ¿Estos pacientes son más susceptibles a infecciones?

Dr. José Halabe-Cherem. No.

7. Dr. Armando Villegas Jiménez (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿En su serie han encontrado algún patrón en la citología hemática?

Dr. José Halabe-Cherem. Sí, los pacientes durante la crisis presentan reactantes de fase aguda entre los que se incluyen la leucocitosis con neutrófilia, lo que hace más difícil el diagnóstico diferencial con un abdomen agudo.

8. Dr. Armando Villegas Jiménez. En los pacientes que han llegado a pericardiectomía, en la biopsia, ¿han encontrado algún patrón particular de inflamación?

Dr. José Halabe-Cherem. No, es una inflamación inespecífica.

9. Dr. Hiram Terrazas Solís. ¿Qué tan frecuente es aquí en México la Fiebre Familiar del Mediterráneo?

Dr. José Halabe-Cherem. México es una ciudad cosmopolita, por lo tanto en todos aquellos provenientes del área del Mediterráneo o sus descendientes nacidos en México ante un cuadro característico debe sospecharse esta enfermedad. Nuestra serie consiste de más de 50 casos seguidos durante cerca de 25 años.

10. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. ¿Existe alguna asociación entre la Fiebre Familiar del Mediterráneo y enfermedades autoinmunes del tracto digestivo, como enfermedad de Crohn?

Dr. José Halabe-Cherem. En nuestra serie no hemos visto ninguna asociación con enfermedad de Crohn, a pesar de que ésta se puede presentar en este grupo étnico. Tenemos un caso asociado con síndrome de antifosfolípidos primario y un segundo caso asociado a Sjögren.

REFERENCIAS

1. Cherem JH, Hummel HN, Padilla GF. Familial Mediterranean fever in Mexico City: 10-year follow-up. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154(12): 1411, 4.

2. Halabe J, Islas S, Mercado M. Fiebre Mediterránea familiar en la ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1986; 38: 389-93.
3. Ozdemir A. Familial mediterranean fever among the turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969(51): 311-6.
4. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Best Practice & Research* 2000; 14(3): 477-98.
5. Avila R, Halabe J, Lifshitz A. Patogenia de la fiebre mediterránea familiar. *Rev Med IMSS* 1987; (25): 321-9.
6. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; (17): 25-31.
7. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997; (17): 25-31.
8. Halabe J, Nellen H, Flores G. Familial mediterranean fever and primary antiphospholipid, a rare association. *Angiology* 1995; (46): 859-61.
9. Dissier P. Familial mediterranean fever crisis and lupus anti-coagulant. *Lancet* 1996; (348): 1321-2.
10. Cook G. Familial mediterranean fever: underlying defect clearer, but diagnosis problems persist. *Lancet* 1996; (1996): 1779-80.
11. Balow J. A high resolution genetic map of the familial mediterranean fever. *Genomics* 1997; (44): 280-91.
12. Rogers D. Familial mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1989; (34): 168-72.
13. Babior B, Matzner Y. The familial mediterranean fever gene-cloned at last. *N Engl J Med* 1997; (337): 1548-9.
14. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Current Drug Targets* 2005; 4(1): 67-76.
15. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, et al. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 303(1): 69-73.
16. Koklu S, Ozturk MA, Balci M, Yuksel O, Ertenli I, Kiraz S. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1): 38-40.
17. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(2): 145-9.
18. Halabe J, Islas S, Lifshitz A. Persistent fever as the only symptom of familial mediterranean fever. *Archives of Internal Medicine* 1990; (150): 1347.
19. Pras E. Familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13.
20. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43(2): 227-53.
21. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 26(3): 612-27.
22. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291(18): 932-4.

Reimpresos:

Dr. José Halabe-Cherem

Departamento de Medicina Interna,
Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.
Av. Cuauhtémoc No. 330
Col. Doctores
06720, México, D.F.
Tel.: 5627-6909

*Recibido el 27 de octubre de 2006.
Aceptado el 6 de febrero de 2007.*