



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS,
GENÉTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE FIEBRE
MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF) EN LAS ISLAS
BALEARES.**

José Antonio Zayas Gallardo

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, GENÉTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF) EN LAS ISLAS BALEARES.

José Antonio Zayas Gallardo

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Fiebre, gen MEFV, mutación, colchicina, inflamación, dolor abdominal, amiloidosis.

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: María Teresa Bosch Rovira

Nombre del Cotutor / la Cotutora (si procede): No procede

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente. Está asociada a alteraciones en el gen MEFV (**ME**diterranean **FeV**er) situadas en el cromosoma 16.

Los principales síntomas son ataques de inflamación aguda en las serosas que conducen a dolor abdominal febril recurrente en la mayoría de los casos.

Afecta principalmente a pacientes originarios de países del área Mediterránea. Se estima que a nivel mundial existirían aproximadamente 100.000 pacientes afectados de FMF.

La FMF suele debutar en la infancia (80% de los casos). En los estudios publicados se identificó una edad media de inicio de la clínica $9,6 \pm 8,6$ años y de diagnóstico de la enfermedad $16,4 \pm 11,6$.

Los pacientes con FMF presentan una inflamación subclínica continua. Esta situación puede predisponer al desarrollo de amiloidosis secundaria (AA) que es la complicación más severa de la enfermedad y principal causa de mortalidad en estos pacientes.

El diagnóstico de FMF se basa en una combinación de manifestaciones clínicas, analíticas y diagnóstico genético.

El motor principal del tratamiento es la colchicina (grado II de evidencia), que es eficaz para controlar los ataques y para prevenir la amiloidosis secundaria. Como objetivo principal, se busca mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Índice

1. Introducción	(pág. 5)
2. Objetivos.....	(pág. 12)
3. Justificación del tema	(pág. 13)
4. Metodología.....	(pág. 13)
5. Resultados	(pág. 13)
6. Conclusiones	(pág. 17)
7. Discusión.....	(pág. 18)
8. Referencias	(pág. 23)

1. INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

Las fiebres recurrentes se caracterizan por ataques recurrentes de inflamación sistémica manifestada por episodios repentinos de fiebre asociada con elevación de reactantes de fase aguda y varias manifestaciones clínicas que afectan principalmente a la piel y mucosas, músculos y articulaciones, y aparato digestivo. (1)

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por presentar manifestaciones inflamatorias de forma periódica o persistente, producidas por alteraciones adquiridas o hereditarias de la respuesta inmune innata. Son más frecuentes en la edad pediátrica (80%) pero también se han descrito casos en adultos. Estas enfermedades en los adultos tienen baja prevalencia e infradiagnóstico. (2)

Los síntomas más habituales son: fiebre, erupciones cutáneas erisipeloides, serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis, orquiepididimitis), artromialgias y linfadenopatías e incluso meningitis aséptica. Los brotes de enfermedad generalmente están separados por intervalos libres de síntomas de duración variable, caracterizada por un completo bienestar, normal crecimiento y normalización de biomarcadores inflamatorios. (1)

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente. Está asociada a alteraciones en el gen MEFV (**ME**diterranean **Fe**Ver) situadas en el cromosoma 16. Los principales síntomas son ataques de inflamación aguda en las serosas que conducen a dolor abdominal febril recurrente en la mayoría de los casos. La complicación tardía más grave de la FMF es el desarrollo de amiloidosis secundaria o también denominada AA. (1)

EPIDEMIOLOGÍA

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) pertenece al grupo de enfermedades autoinflamatorias de carácter hereditario (EAH), y es la más prevalente a nivel mundial (2). Afecta principalmente a pacientes originarios de países del área Mediterránea como poblaciones árabes, armenios, sefardíes, judíos, turcos, libaneses, italianos y griegos, incluyendo a la población de Islas Baleares. En judíos sefardíes y armenios, la prevalencia estimada en su población general de portadores heterocigotos de una mutación en el gen MEFV es de 1/400 a 1/600 personas. Se estima que a nivel mundial existirían aproximadamente 100.000 pacientes afectados de FMF. (1)

También se han reportado series de casos en el Este Asiático, como es el caso de Japón. Por el contrario, existen zonas donde no se ha registrado ningún caso de FMF, como es el caso de Escandinavia. (20)

En algunas series se ha descrito que hasta el 14% de los pacientes iniciaron la clínica en la edad adulta. La presentación clínica se asemeja a las formas infantiles con episodios recurrentes de síndrome febril, serositis con dolor abdominal y pleuropericarditis, artritis, eritema erisipeloides y en ocasiones meningitis aséptica y orquiepididimitis. Esta

presentación clínica es característica de la FMF tipo I. Es frecuente que la FMF se presente en edades más avanzadas en pacientes de etnia oriental, aunque también se han descrito casos en Europa Occidental y no resulta infrecuente en edades intermedias. (2)

Se ha observado en varios estudios que las formas adultas suelen ser más leves y sus tasas de respuesta al tratamiento con colchicina mejores que en la edad pediátrica. Otros fármacos utilizados son los inhibidores de la interleucina 1 como la anakinra y el canakinumab. Se cree que las variantes del adulto se deben a mutaciones de baja penetrancia que ocasionan formas más indolentes y de menor afectación articular y cutánea. (2)

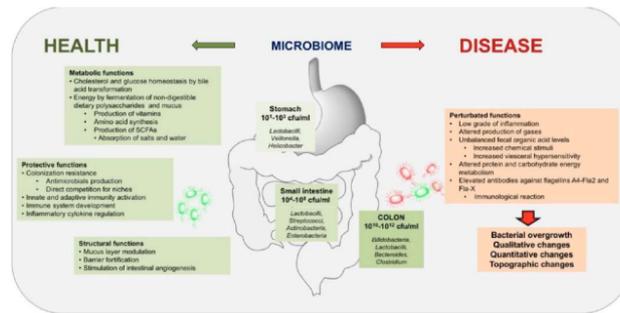
GENÉTICA Y ETIOPATOGENIA

La asociación entre el gen MEFV y FMF se descubrió en 1997; es un gen de tamaño medio, situado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3), que comprende 10 exones y codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (procedente de pyros, palabra griega que significa fiebre) o marenostrina (de Marenostrium, nombre latino del Mar Mediterráneo). La enfermedad se inicia en el 80-90% de los casos antes de los 20 años de edad y tiene una herencia autosómica recesiva (1). Se han descrito actualmente centenares de mutaciones (más allá de 300) en el gen *MEFV* responsable de los fenotipos de la enfermedad, aunque hay que destacar que recientemente también se han publicado casos de transmisión autosómica dominante (2). *MEFV* se expresa principalmente en neutrófilos circulantes y en menor grado en monocitos, eosinófilos, células dendríticas y fibroblastos localizados en serosas y tejido sinovial. Las mutaciones patogénicas más frecuentes de *MEFV* se localizan en los exones 2 y 10, especialmente citamos la M694V. (1) La existencia de diferentes mutaciones causantes de FMF se traduce en una variabilidad en sus formas de presentación con implicaciones pronósticas especialmente si existen mutaciones en homocigosis. (2)

La pirina representa un papel fundamental en el control de la inflamación a través de su interrelación con otras proteínas que forman parte del inflamasoma, como la proteína NOD-like receptor Pyrin domain containing (NLRP3), un receptor de reconocimiento de microorganismos y patógenos. Es una estructura intracelular cuya función principal es participar en la producción de interleucina-1 β (IL-1 β). Aún no se ha llegado a un consenso sobre si las mutaciones en el gen *MEFV* causan una pérdida o ganancia de la función. Se sugiere que la pirina se interrelaciona con la proteína adaptadora ASC del inflamasoma, produciendo un aumento de la actividad de caspasa-1 y producción de IL-1 β . Estudios recientes han demostrado que la pirina es un sensor de inmunidad específico para determinadas bacterias.

Un factor de gran importancia a tener presente en la etiología de la FMF es la participación de fenómenos y procesos de desregulación epigenética (modificación covalente del ADN y de las histonas, la metilación y micro-RNA pueden complementar las alteraciones genéticas). Otro fenómeno interesante es que determinados factores

externos como la dieta o la microbiota pueden influir en el perfil de modificaciones epigenéticas. Se ha podido concluir que pacientes con FMF que han migrado a Europa tienen una enfermedad menos grave. (20)



genes MDPI

Review
Gut Microbiota between Environment and Genetic Background in Familial Mediterranean Fever (FMF)

Agostino Di Ciaula ^{1,†}, Alessandro Stella ^{2,†}, Leonilde Bonfrate ¹, David Q. H. Wang ^{3,†} and Piero Portincasa ^{1,*,†}

Genes 2020, 11, 1041; doi:10.3390/genes11091041

> Clin Exp Rheumatol. 2021 Jul 5. Online ahead of print.

Microbiome is not linked to clinical disease severity of familial Mediterranean fever in an international cohort of children

Seza Ozen ¹, Holly L Lutz ², Vanessa M Rivera ³, Andreas Reiff ³, Ezgi Deniz Batu ⁴, Edwin Anderson ⁵, Mariana Salas Garcia ⁶, Grace Aldrovandi ³, Tayfun Hilmi Akkaba ⁷, İker Pazarbasi ⁸, Yelda Bilginer ⁴, Ayse Balat ⁹, Banu Balci-Peynircioglu ⁷, Jack A Gilbert ⁶, Fatma Dedeoglu ⁵, Jonathan S Hausmann ¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FMF suele realizar su debut en la etapa infantil (80% de los casos). En los estudios publicados se identificó una edad media de inicio de la clínica $9,6 \pm 8,6$ años y de diagnóstico de la enfermedad $16,4 \pm 11,6$.

Podemos hablar de 2 tipos de presentaciones en la FMF: la tipo 1, que es la forma de presentación más habitual comentada a continuación y la tipo 2, que presenta amiloidosis como la primera y única manifestación de la enfermedad. Es frecuente que la FMF se presente en edades más avanzadas en pacientes de etnia oriental, no obstante, también en Europa occidental se han descrito casos de comienzo en edades avanzadas y no resulta infrecuente su presentación en edades intermedias. En general, la presentación clínica se asemeja a la de las formas infantiles. Se ha observado en varios estudios que las formas adultas suelen ser más leves y sus tasas de respuesta al tratamiento con colchicina mejores que en la edad pediátrica. Se cree que las variantes del adulto se deben a mutaciones de baja penetrancia que ocasionan formas más indolentes y de forma característica, menor afectación articular y cutánea. (19)

Los episodios recurrentes son característicos de la enfermedad, y como indica su nombre, la fiebre es casi constante durante las crisis; rara vez se trata de un hallazgo aislado, y con frecuencia hay signos de inflamación aguda de serosas (poliserositis), en

orden decreciente de frecuencia: peritoneo (1), pleura (2), túnica vaginal del testículo simulando una torsión testicular (3), y pericardio (4).

Muchos pacientes sufren un cóctel de síntomas denominado pródromo previos al ataque (ansiedad, síndrome depresivo, dolor en alguna región corporal). Los ataques pueden ser provocados y desencadenados con la menstruación o el estrés, pero en muchas ocasiones no se asocia a ningún factor o situación precipitante.

La fiebre puede ser en ocasiones la única manifestación, especialmente en la infancia. Se trata de fiebre de inicio brusco que puede alcanzar los 40°C y suele perdurar durante todo el episodio de inflamación aguda (2-3 días).

Los síntomas abdominales suelen acompañar a la fiebre y se presentan en casi el 90% de los pacientes. Sus manifestaciones son desde dolor abdominal leve hasta simular un cuadro abdominal agudo por peritonitis generalizada que suele llevar a Cirugía, sobre todo si se localiza en fosa ilíaca derecha (simulando una apendicitis). El estreñimiento es más frecuente que la diarrea y puede aparecer un íleo paralítico.

Las manifestaciones articulares son frecuentes (70% pacientes) y pueden ser el síntoma principal de enfermedad, sobre todo si esta debuta en la infancia. Se trata de artralgiás de predominio en tobillos. También pueden aparecer artritis manifestándose como mono, oligo o poliarticular (caderas, tobillos y rodillas) y en ocasiones debe realizarse el diagnóstico diferencial con artritis idiopática juvenil. El dolor muscular es una manifestación clásica, sobre todo en los periodos de fiebre más elevada.

Otra serosa afectada frecuentemente (45% pacientes) es la pleura, produciendo dolor torácico y en ocasiones derrame pleural. Suele ser unilateral.

Las manifestaciones cutáneas son menos frecuentes, pudiendo aparecer placas erisipeloides localizadas en la zona pretibial y en el dorso del pie. Se ha reportado la frecuente asociación de FMF con algunas vasculitis, especialmente la vasculitis IgA y poliarteritis nodosa, también asociación con espondilitis anquilopoyética y síndrome de Behçet.

Otras manifestaciones menos frecuentes: meningitis aséptica y aftas orales.

Los ataques agudos duran desde unas pocas horas hasta 72 horas, generalmente de 2 a 3 días, y se resuelve espontáneamente, a veces dejando al paciente con gran astenia residual. Los ataques son recurrentes sin ninguna regularidad, y con una frecuencia muy variable de un sujeto a otro. Los pacientes no tienen signos clínicos cuando no están experimentando ataques.

Sin embargo, algunas manifestaciones de la enfermedad pueden extenderse más allá de las 72 horas habituales, como artritis aguda y mialgias prolongadas que pueden durar varias semanas.

La clínica de la inflamación o sus secuelas pueden tener una repercusión crónica, especialmente afectación articular como coxitis, mucho más raramente ocurre ascitis crónica por inflamación crónica peritoneal.

Los pacientes homocigotos para la mutación M694V del gen MEFV suelen presentar una forma clínica más grave. Algunas enfermedades se asocian con más frecuencia a la

FMF como: vasculitis IgA, hidrosadenitis supurativa y una espondiloartritis especial HLAB27 negativo, más a menudo axial. La clínica del ataque inflamatorio se acompaña de anomalías en sangre periférica: leucocitosis neutrofílica, elevación de reactantes de fase aguda, incluida la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y también proteína amiloide sérica (SAA). (1)

AMILOIDOSIS AA SECUNDARIA A FMF

Los pacientes con FMF presentan una inflamación subclínica continua. Esta situación puede predisponer al desarrollo de amiloidosis sistémica que es la complicación más severa de la enfermedad y causa de mortalidad en estos pacientes.

En la amiloidosis secundaria o también denominada AA, el riñón es el órgano principal involucrado; La nefropatía amiloide fue la principal causa letal en pacientes con FMF, antes de la era de la colchicina. Otros órganos afectados preferentemente son el tracto digestivo, hígado, bazo y tiroides. La afectación cardíaca es muy rara en este tipo de amiloidosis. Tanto la genética como los factores ambientales están involucrados en el desarrollo de la amiloidosis en FMF. Varios estudios sugieren que el desarrollo de la amiloidosis ocurre preferentemente en asociación con la mutación homocigota M694V en el gen MEFV. Entre los genes candidatos que desempeñan un papel en la modificación de la expresión de la enfermedad son los genes que codifican la SAA (proteína derivada de la proteína AA) que forma depósitos de amiloide en la amiloidosis inflamatoria (=amiloidosis AA). (1) Se recomiendan exámenes físicos anuales junto con una monitorización regular de la proteína amiloide A sérica (SAA) para prevenir la amiloidosis. En caso de evolucionar a amiloidosis renal pueden ser necesaria la hemodiálisis y valorar el trasplante renal. (2)

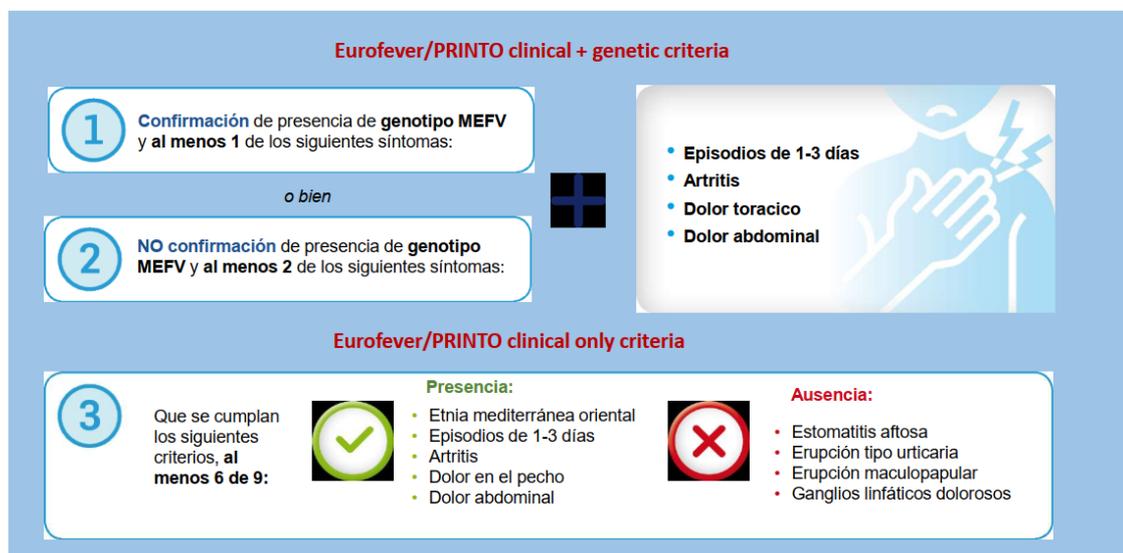
En humanos, se ha demostrado que algunos polimorfismos en la variante SAA1.1 aumentan significativamente el riesgo de amiloidosis en la FMF en comparación con otros genotipos en los loci SAA1. Rara vez algunos pacientes sin síntomas clínicos de la enfermedad pueden ser diagnosticados en la etapa de la amiloidosis AA, que se considera como un fenotipo FMF II, lo que podría explicarse por la existencia de inflamación subclínica durante la FMF, como lo revela la medición sistemática de marcadores de inflamación entre ataques agudos. (1)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza de FMF se realiza mediante una combinación de manifestaciones clínicas y diagnóstico genético. No hay ningún signo clínico específico de FMF ni marcador específico de inflamación disponibles en un diagnóstico de rutina. Por lo tanto, el diagnóstico de FMF puede ser un diagnóstico de exclusión de otras enfermedades, dependiendo de los signos clínicos observados, que sin embargo se

basa en elementos de certeza. Se han propuesto varios conjuntos de criterios para ayudar en el diagnóstico de la FMF. Casi todos se basan en una composición variable de los siguientes elementos:

- Presencia de los signos clínicos más comunes (fiebre, dolor abdominal, serositis...etc).
- Presencia de amiloidosis AA.
- Carácter familiar.
- Eficacia de la colchicina.
- Exclusión de otra enfermedad bien definida.



Gattorno M et al. AnnRheum Dis 2019;78:1025–32.

El descubrimiento del gen MEFV y de las mutaciones responsables de FMF proporciona una ayuda para el diagnóstico definitivo, con la dificultad preliminar de definir cuándo una variación de secuencia de ADN se vuelve una mutación patógena.

En presencia de signos clínicos sugestivos, la detección de 2 mutaciones en MEFV (homocigosis o heterocigosis compuesta) confirma el diagnóstico de FMF.

El diagnóstico de FMF también se puede realizar en sujetos pertenecientes a poblaciones en riesgo y que tienen signos recientes, con poco ataque inflamatorio, no siempre cumpliendo los criterios establecidos.

El análisis genético permite iniciar el tratamiento de forma precoz. En presencia de al menos una mutación, el diagnóstico no puede afirmarse ni excluirse ya que aún no se conocen todas las mutaciones responsables de FMF.

Está ahora establecido, al igual que con otras enfermedades recesivas, que algunos individuos que son heterocigotos para una mutación en el gen MEFV puede que tengan signos clínicos y requieran tratamiento con colchicina. Es posible que en este caso los signos clínicos puedan disminuir o incluso desaparecer en la edad adulta. Finalmente, y muy raramente, en alguna familia no mediterránea, ciertas variantes del gen MEFV se asocian con una enfermedad inflamatoria dominante. (1)

TRATAMIENTO

El tratamiento de FMF tiene como premisa principal prevenir las recurrencias de los ataques e incrementar los periodos entre crisis, disminuir la gravedad de los ataques y mantener el control de las posibles secuelas a largo plazo de la enfermedad como la amiloidosis. Esto se logra mediante el control de la inflamación que se monitoriza con los parámetros de laboratorio mencionados anteriormente.

El motor primordial del tratamiento es la colchicina (grado II de evidencia), que es eficaz para controlar los ataques y para prevenir la amiloidosis secundaria. Como objetivo principal, se busca mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La posología en adultos comienza en 1 mg/día que a menudo es suficiente para prevenir los ataques, pero a veces son requeridas dosis más altas, hasta alcanzar 3 mg/día (vigilar sobre todo la intolerancia digestiva, toxicidad hematológica y hepática). El tratamiento con colchicina puede continuarse durante el embarazo y la lactancia, ya que existen estudios que muestran seguridad y mayores beneficios que la interrupción del tratamiento.

Una vez que se establece el diagnóstico de amiloidosis, el tratamiento con colchicina puede estabilizar la insuficiencia renal, incluso cuando existe síndrome nefrótico.

Algunos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento con colchicina (se define como ≥ 1 ataque al mes en pacientes que cumplen la dosis máxima tolerada durante ≥ 6 meses) requiriendo a parte de los analgésicos y antitérmicos para el control del dolor y fiebre, el uso de otros fármacos indicados en estos casos.

En pacientes resistentes a la colchicina (5-10%), los inhibidores de la interleucina-1 han demostrado recientemente su eficacia (anakinra y canakinumab) siendo aprobados por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y por la FDA (Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos) para el tratamiento de la FMF, pero

deben prescribirse después del consejo de un experto, ya que son fármacos biológicos de gran impacto económico y deben usarse de forma razonada. (1)

Anakinra es un fármaco de origen biológico que neutraliza la actividad de la interleucina-1 α e interleucina-1 β . La dosis utilizada es de 1-2 mg/kg/24h subcutáneo.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β . La dosis usada es de 2 mg/kg cada 4 semanas subcutánea.

Los pacientes en tratamiento con estos fármacos biológicos suelen alcanzar una remisión clínica y analítica. Cabe recordar que el tratamiento con colchicina se debería mantener en todas las situaciones y su dosis se puede reducir cuando la respuesta clínica y de laboratorio es satisfactoria.

En pacientes que llevan sin ataques más de 5 años, sin elevación de reactantes de fase aguda (definición de paciente estable) se puede intentar la reducción progresiva del tratamiento hasta su retirada, siempre y cuando vaya acompañado de una monitorización exhaustiva.

El pronóstico actual de pacientes con FMF es maravilloso gracias a los progresos logrados en el tratamiento y que la amiloidosis secundaria es ahora bastante infrecuente. No obstante, hay pacientes que llegan a desarrollar insuficiencia renal con necesidad de diálisis o de trasplante renal. Podemos considerar que aquellos pacientes con FMF que cumplen correctamente el tratamiento, la remisión clínica con una buena calidad de vida es lo esperable en el momento actual.

2. OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes adultos diagnosticados de FMF en las Islas Baleares.
- Analizar las mutaciones en el gen *MEFV* más prevalentes en pacientes diagnosticados de FMF en las Islas Baleares.

3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Como bien se conoce, la FMF es una enfermedad endémica de las Islas Baleares, de la que aún se desconocen muchos aspectos. Debido al desconocimiento y al endemismo presente en Baleares, se realiza este estudio de pacientes reclutados en la comunidad autónoma y una revisión bibliográfica con el objetivo de aportar datos y resultados que, en comparación con lo publicado hasta hoy en la literatura científica, permitan un mayor conocimiento de la enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo retrospectivo en pacientes diagnosticados de FMF en las Islas Baleares, cuyos datos son recogidos a través de: códigos CMBD hospitalarios (hospitales públicos de las Islas Baleares), Registro Balear de Enfermedades Raras o Minoritarias proporcionado por la Conselleria de Salut i Consum, registro del estudio genético en el gen MEFV realizado por el servicio de Inmunología del Hospital Universitario Son Espases y registro de pacientes controlados en consultas externas de Enfermedades Minoritarias del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Son Espases. Se han recogido los datos de un total de 31 pacientes diagnosticados de FMF. Hemos excluido aquellos pacientes que tras revisión de su historia clínica y pruebas complementarias quedaban dudas del diagnóstico de certeza de FMF al no cumplir los criterios diagnósticos recomendados.

5. RESULTADOS

ESTUDIO FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF):

En nuestro estudio se han recogido los datos de un total de 31 pacientes diagnosticados de FMF (cumpliendo criterios diagnósticos). Estos datos se han recogido a través de: códigos CMBD hospitalarios (hospitales públicos de las Islas Baleares), Registro Balear de Enfermedades Raras o Minoritarias proporcionado por la Conselleria de Salut i Consum, registro del estudio genético en el gen MEFV realizado por el servicio de Inmunología del Hospital Universitario Son Espases y registro de pacientes controlados en consultas externas de Enfermedades Minoritarias del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Son Espases. Los pacientes aceptaron participar en el estudio tras la información pertinente ofrecida por nuestra parte y firmando el consentimiento informado.

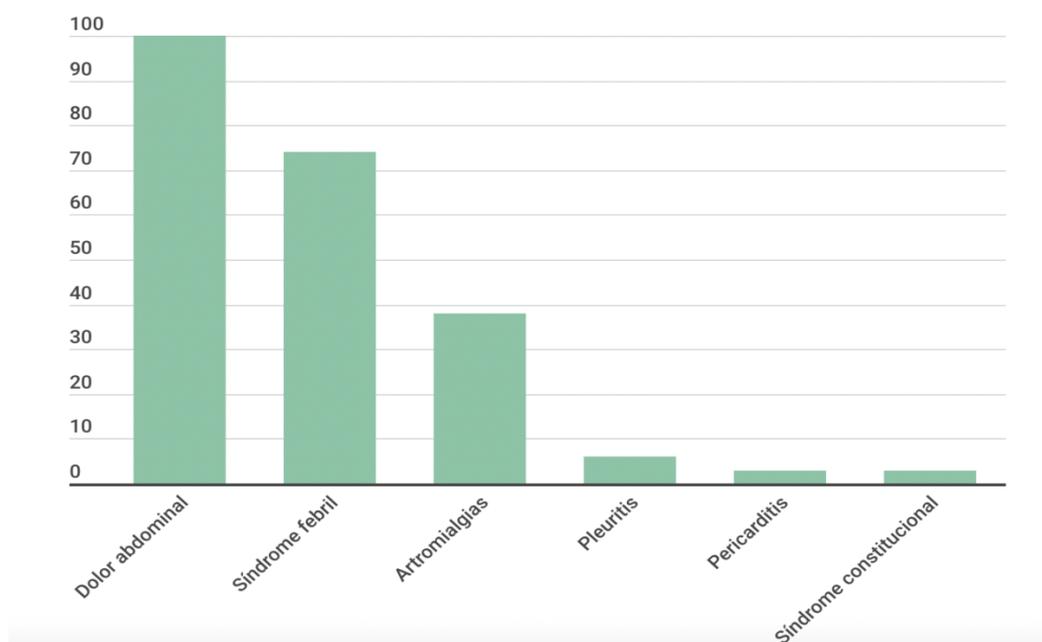
De los 31 pacientes reclutados, 27 son de sexo femenino (87,1%) y 4 son de sexo masculino (12,9%). La mediana de edad de los pacientes en la actualidad es de 52 años (el más joven tiene una edad de 25 años y el más longevo 79 años). La mediana de edad al diagnóstico de FMF fue de 31,5 años.

Del total de los 31 pacientes, 29 son de nacionalidad española (93,55%), todos ellos nacidos en las Islas Baleares: en Palma, Manacor, Felanitx y dos familias de Menorca zona de Mahón. Dos pacientes son de nacionalidad extranjera (6,45%): 1 natural de Argelia y otro natural de Cuba.

La clínica presentada fue la siguiente: dolor abdominal (100%: 31 pacientes), síndrome febril (74%: 23 pacientes), artromialgias (38,7%: 12 pacientes), pleuritis (6,45%: 2 pacientes), pericarditis (3,23%: 1 paciente).

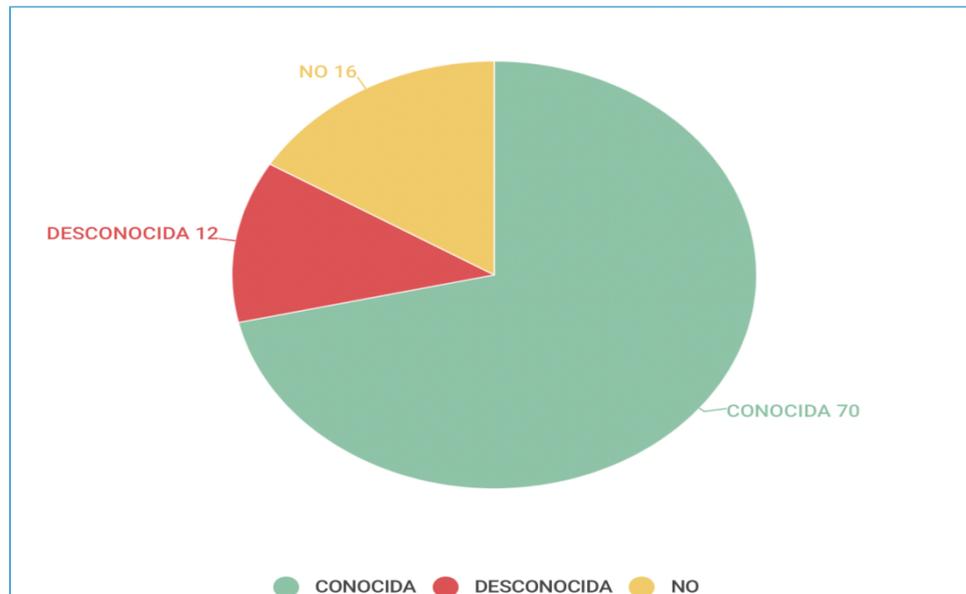
CLÍNICA	Nº PACIENTES	PORCENTAJE PACIENTES
<i>DOLOR ABDOMINAL</i>	31	100%
<i>SÍNDROME FEBRIL</i>	23	74%
<i>ARTROMIALGIAS</i>	12	38,7%
<i>PLEURITIS</i>	2	6,45%
<i>PERICARDITIS</i>	1	3,23%
<i>SÍNDROME CONSTITUCIONAL</i>	1	3,23%

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Respecto al estudio genético, los datos de las mutaciones objetivadas entre los pacientes han sido las siguientes (el gráfico de abajo representa porcentajes):

MUTACIÓN



- En 22 pacientes se encontraron mutaciones identificadas en el gen MEFV (70,97%):
 - **Mutación M694V** (mutación patogénica): se encontraron 9 pacientes (40,9%), **2 de ellos son 2 hermanas homocigotas para la mutación (una de ellas presentando la complicación más grave: AMILOIDOSIS RENAL).**
 - **Mutación E148Q** (mutación de significado incierto): se encontraron 6 pacientes (27,27%), todos ellos heterocigotos.
 - **Mutación P369S** (mutación de significado incierto): se encontraron 2 pacientes (9,1%), uno de ellos portador del polimorfismo **P369S/R408S.** todos ellos son heterocigotos.
 - **Mutación I591T** (mutación de significado incierto): se encontró 1 paciente (4,53%), heterocigoto.
 - **Mutación E319K:** se encontraron 2 pacientes (9,1%), heterocigotos.
 - **Mutación K695R:** se encontraron 2 pacientes (9,1%), heterocigotos.
- En 5 pacientes no se objetivaron mutaciones a pesar del estudio genético en el gen MEFV (16,13%) y clínica compatible con el diagnóstico de FMF.

- En 4 pacientes de la misma familia se encontró mutación, aunque desconocida en estos momentos por nosotros, pendiente que nos aporten informes (12,9%).

MUTACIÓN	TIPO MUTACIÓN	Nº PACIENTES	HETEROCIGOSIS/HOMOCIGOSIS
M694V	Patogénica	9	Heterocigosis (7). Homocigosis (2: hermanas).
E148Q	Significado incierto	6	Heterocigosis (6).
P369S	Significado incierto	2	Heterocigosis (2: 1 portador del polimorfismo P369S/R408S).
I591T	Significado incierto	1	Heterocigosis (1).
E319K		2	Heterocigosis (2).
K695R		2	Heterocigosis (2).

A destacar que 2 pacientes (2 hermanas) fueron homocigotas para la mutación M694V. Respecto al número de pacientes que presentan antecedentes familiares: 22 pacientes reflejan en su historia clínica antecedentes familiares (70,97%).

Existe un retraso diagnóstico (desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de certeza de FMF) muy variable, desde 6 meses hasta 30 años.

A nivel analítico, se observó un incremento de reactantes de fase aguda en la analítica (leucocitosis con neutrofilia, elevación de PCR, VSG) durante los episodios de crisis aguda en la totalidad de los 31 pacientes estudiados (100%).

Con respecto al número de episodios de crisis aguda en los últimos 12 meses, 22 pacientes (70,97%) presentaron episodios compatibles con crisis aguda de FMF en el último año oscilando entre 1 y 4 episodios.

El 100% de los pacientes (31 pacientes) recibió tratamiento con colchicina al inicio del diagnóstico de FMF. En la actualidad, sólo 21 pacientes (67,74%) continúan con el tratamiento a base de colchicina. El resto que no sigue en tratamiento con colchicina (32,26%: 10 pacientes) es debido a iniciativa propia o bien porque no presentan episodios de crisis aguda desde hace años o por intolerancia digestiva o hepática. La dosis diaria de colchicina que reciben oscila entre 0,5 a 2 mg cada 24h. Una de las pacientes debido a un mal control clínico y analítico de la enfermedad, actualmente está en tratamiento con colchicina y además Anakinra.

La complicación más grave de la FMF y también factor de mal pronóstico es la amiloidosis secundaria AA. En nuestro estudio una paciente de 62 años presenta amiloidosis renal (mutación M694V en homocigosis) actualmente con insuficiencia renal crónica estadio V en hemodiálisis y en lista de espera para trasplante renal.

Comentarios y reflexiones acerca del estudio realizado:

- 1) La obtención de datos se ha realizado a través: de códigos CMBD hospitalarios (hospitales públicos de las Islas Baleares), Registro Balear de Enfermedades Raras o Minoritarias proporcionado por la Conselleria de Salut i Consum, datos obtenidos del registro del estudio genético en el gen MEFV realizado por el servicio de Inmunología del Hospital Universitario Son Espases y registro de pacientes controlados en consultas externas de Enfermedades Minoritarias del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Son Espases.
- 2) Han surgido algunos problemas para la obtención de datos: algunos pacientes están diagnosticados y controlados en hospitales privados de las Islas Baleares y no hemos podido acceder a sus datos, por tanto, serían casos no identificados. No podemos hablar realmente de un estudio de prevalencia fiable como era nuestro objetivo inicial, debido a esta pérdida de pacientes controlados en el ámbito privado. Aunque con los datos obtenidos podríamos hablar de una prevalencia estimada de 1 caso/35.400 habitantes.
- 3) El estudio actual es una ampliación de un pequeño estudio que se había realizado en el servicio de Medicina Interna del HUSE (consultas externas de Enfermedades Minoritarias) sobre pacientes controlados en dichas consultas diagnosticados de FMF.
- 4) Consideramos que en un futuro este estudio hay que mejorarlo en múltiples aspectos: estudio familiar más exhaustivo, intentar obtener el estudio genético de los 4 pacientes de la misma familia (pendiente que nos aporten los informes en el momento actual), estudio y seguimiento de los pacientes mediante la determinación de la proteína amiloide sérica (SAA) en los periodos intercrisis como parámetro fiable para el correcto control de la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

- En el estudio realizado hemos detectado 31 pacientes adultos diagnosticados de FMF en las Islas Baleares objetivando predominio en mujeres (87%).
- El 93% de los pacientes son originarios de las Islas Baleares y la mediana de edad fue de 52 años.
- La mediana de edad al diagnóstico de FMF fue de 31,5 años.
- La prevalencia estimada sería de 1 caso /35.400 habitantes (teniendo presente que no hemos podido obtener datos de aquellos pacientes controlados en centros privados).
- La clínica más prevalente fue el dolor abdominal (100%) seguida de síndrome febril (74%) y artromialgias (38%).

- En el 70,9 % de pacientes encontramos mutaciones en el gen MEFV siendo la más prevalente la M694V (similar a lo descrito en la literatura), seguida de la E148Q y la P369S.
- En el 16% de pacientes no detectamos mutaciones a pesar de realizar el estudio genético, presentar clínica compatible con FMF y buena respuesta al tratamiento con colchicina.
- Todas las mutaciones detectadas fueron en heterocigosis únicamente 2 pacientes presentaron homocigosis para la mutación.
- Existen 2 hermanas con la mutación M694V en homocigosis una de ellas con amiloidosis AA actualmente en hemodiálisis y pendiente de trasplante renal.
- Un 70% de los pacientes tenían antecedentes familiares de primer grado.
- El retraso diagnóstico fue muy variable (de 6 meses a 30 años).
- El incremento de reactantes de fase aguda (leucocitosis con neutrofilia, incremento de PCR y VSG) se objetivó en el 100% de los pacientes durante el episodio de crisis aguda.
- El 100% de los pacientes recibió tratamiento con colchicina en el momento del diagnóstico. Actualmente un 67% de ellos continúan con colchicina. Una de las pacientes ha requerido tratamiento con anakinra por mal control clínico y analítico.

7. DISCUSIÓN

La FMF es una enfermedad perteneciente al grupo de enfermedades autoinflamatorias de carácter hereditario (EAH) monogénico más prevalente a nivel mundial, caracterizada por ataques inflamatorios recurrentes y autolimitados de fiebre y poliserositis, junto con aumento de reactantes de fase aguda. La enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo en el gen MEFV, gen que codifica la pirina. La pirina es un miembro del inflamasoma, lo que conduce a una respuesta inflamatoria excesiva a través de la producción incontrolada de interleucina 1. Todavía no se ha llegado a un consenso sobre si el efecto de la mutación pirina en FMF se debe a una pérdida de función o a una ganancia de función del gen.

El diagnóstico de certeza es principalmente clínico y los estudios genéticos están indicados para apoyarlo.

El gen MEFV tiene 10 exones que codifica la pirina y regula la actividad de varias proteínas diana implicadas en la apoptosis y la inflamación. Se ha encontrado más de 300 variaciones de secuencia en el gen *MEFV* que están asociadas con el fenotipo de FMF. Algunas de estas mutaciones son patógenas, pero la mayoría de ellas parecen ser unconfirmed nonpathogenic variants (variantes no patogénicas no confirmadas). Cinco

de las mutaciones más comunes; M680I, M694V, M694I y V726A, y E148Q representan el 65-95% de los casos a nivel global. (3)

La colchicina es el eje principal del tratamiento de la FMF. Reduce los ataques, mejora la calidad de vida y previene la amiloidosis. Los logros obtenidos en lo referente a las pruebas genéticas y estudios moleculares han conducido al desarrollo de nuevas terapias de inhibidores de la interleucina-1.

El pronóstico de la enfermedad es maravilloso en pacientes con buena adherencia terapéutica.

De acuerdo con la literatura científica y coincidiendo con nuestro estudio, la mutación más frecuente ha sido M694V en heterocigosis acompañada de los síntomas típicos de fiebre, dolor abdominal, artromialgias y artritis. No existe una diferencia significativa a nivel de estudios publicados entre hombres y mujeres, aunque ciertos estudios revelan una pequeña diferencia con predominio en mujeres diagnosticadas de FMF, como es nuestro caso (27 mujeres: 87,1%). (3)

Según la literatura, el dolor abdominal es mayor en pacientes portadores de la mutación M694V homocigotos o genotipos heterocigóticos y se encuentra que es un síntoma clínico común para casi todos los mutantes, por lo que siendo M694V la mutación más frecuente, cobra sentido que el 100% de los pacientes de nuestro estudio presente dolor abdominal. (3)

El dolor abdominal es menor en E148Q, siendo esta la segunda mutación más frecuente en nuestro estudio y una de las más frecuentes en lo publicado. Los estudios demuestran que no es probable que E148Q sea una mutación que cause una enfermedad, sino que E148Q sea un polimorfismo, no es una mutación causante de enfermedad y tiene baja penetrancia, pero aún no se ha llegado a un consenso. Podría ser una de las razones por las que E148Q tiene un fenotipo más leve. La alta tasa de polimorfismo observadas en FMF puede contribuir al desarrollo mediante un efecto aditivo. Defectos de regulación de genes o mutaciones en regiones no codificantes, así como efectos aditivos de variaciones silenciosas que aún no han sido investigadas, pueden causar el fenotipo de FMF. (3)

La tasa de dolor torácico es mayor en pacientes con alelo M680I seguido por M694V y P369S (del cual existe un portador en nuestro estudio). (3)

En resumen, M694V es el genotipo más común. E319K, P369S y K695R son genotipos severos y comparten síntomas relacionados con la FMF casi al mismo tiempo. Los pacientes que portan genotipos relacionados con E148Q o V726A tienen una forma más leve de la enfermedad. Estudios adicionales con más pacientes y secuenciación completa del exoma del gen *MEFV* que incluye las regiones no codificantes son necesarias para correlacionar los síntomas y los genotipos de FMF. (3)

Después de que se identificó el gen MEFV, se encontró que no todas las mutaciones en el gen MEFV causan un fenotipo de FMF de la misma severidad. Se observó que especialmente la mutación M694V en el exón 10 lleva a manifestaciones más severas; resistencia a la colchicina más frecuente; y complicaciones relacionadas con la FMF tales como amiloidosis, artritis, eritema tipo erisipela (EBE), sacroileítis, etc. (5) Las mutaciones de los exones 4 y 7 son bastante raras en pacientes con FMF. Por lo tanto, el polimorfismo R202Q, identificado en el exón 4, ha atraído la atención de la investigación en los últimos años. (4)

En general, el consenso obtenido de la literatura es que una mayor gravedad de la enfermedad, peores hallazgos clínicos, mayores tasas de artritis y sacroileítis, y mayor uso de colchicina se asocian con la mutación homocigota o de un alelo M694V. Los pacientes con mutaciones genéticas homocigotas presentaron una actividad de la enfermedad más grave, tasas más altas de afectación articular y amiloidosis. Nuestros hallazgos estuvieron de acuerdo con la literatura. La gravedad de la enfermedad, la artritis, el eritema similar a la erisipela y los niveles de PCR fueron todos más significativos en el grupo de mutación homocigótica, siendo el inicio más temprano de la enfermedad otra característica distintiva de este grupo. A pesar de la extensa investigación, no se pudo establecer una asociación clara entre la amiloidosis y las mutaciones. Mientras que Coşkun et al. no informaron asociación entre la amiloidosis y los análisis de genotipo, los estudios mostraron una alta incidencia de amiloidosis en pacientes con mutaciones M694V. Encontramos una mayor incidencia de amiloidosis en el grupo de mutación homocigota. El bajo porcentaje de pacientes en nuestro estudio con amiloidosis (3,23%) sugiere que las tasas de incidencia pueden disminuir con un tratamiento más regular. Nuestro estudio mostró que los pacientes de inicio temprano presentaban una mayor incidencia de peritonitis, pleuritis, artritis. Nuestro estudio está de acuerdo con los estudios previos que informaron una actividad de la enfermedad más grave y ataques en pacientes de inicio temprano. De acuerdo con nuestro estudio, el consenso es que el inicio temprano de la enfermedad es un factor de mal pronóstico con respecto a la gravedad de la enfermedad, la frecuencia de los ataques y la resistencia a los medicamentos. Aunque, al menos un estudio ha mostrado frecuencias más altas de artritis, eritema similar a la erisipela y artritis reumatoide concomitante en pacientes con FMF de inicio en adultos de 40 años. (4)

En cambio, todavía no hay consenso sobre el significado clínico de variantes que no sean M694V, M694I, M680I, y mutaciones V726A que constituyen las principales cargas de la etiopatogenia de la FMF. (5) El mayor conocimiento sobre la relación entre el gen MEFV y FMF tiene inevitables consecuencias para la clínica. (5)

Determinamos que la mayoría de los pacientes tenían inicio temprano de la enfermedad <20 años, aunque existiendo un retraso diagnóstico bastante variable (desde 6 meses hasta 30 años) aumentando la mediana de edad al diagnóstico a 31,5

años. Nuestros resultados sugieren que, si bien la FMF a menudo comienza en la niñez o la adolescencia, el diagnóstico ocurre significativamente más tarde. Estos datos son totalmente comparables y coincidentes con todo lo publicado hasta la actualidad. Los pacientes con FMF de inicio más joven indicaron una enfermedad más grave y una mayor resistencia a los medicamentos. (4)

La FMF puede estar acompañada de varios trastornos autoinmunitarios o autoinflamatorios. Un estudio ha mostrado frecuencias más altas de artritis, eritema similar a la erisipela y artritis reumatoide concomitante en pacientes con FMF de inicio en adultos de 40 años. Las presentaciones clínicas de la FMF también pueden variar según el origen étnico; sin embargo, se debe realizar un diagnóstico diferencial completo de otras artritis inflamatorias y enfermedades reumáticas subclínicas como la AR y la artritis inducida por cristales en pacientes diagnosticados con FMF después de los 40 años de edad. (4)

Un estudio realizado en Turquía reveló que, durante el embarazo, la incidencia de abortos, partos prematuros, anomalías fetales y muerte fetal fue similar entre las pacientes con FMF, independientemente del uso de colchicina. Este estudio sugiere que la interrupción del tratamiento durante el embarazo no es necesario y se trata de un fármaco con mayor beneficio que perjuicio durante este estado fisiológico. (4)

Dos grupos, simultánea e independientemente, llevaron a cabo los dos pasos más importantes en el estudio de la enfermedad de la FMF. El primero fue el uso de colchicina para el tratamiento de la FMF en 1972, y el segundo fue la identificación del gen MEFV responsable de la enfermedad en 1997. (6)

La colchicina sigue siendo el tratamiento principal para los pacientes con FMF. Tiene una gran variedad de mecanismos de acción, y una de sus importantes funciones es alterar el citoesqueleto. La colchicina tiene efectos antiinflamatorios al reorganizar el esqueleto de la célula de actina, y conduce a un descenso de la expresión del gen (MEFV) de la FMF. Todos los pacientes de nuestro estudio (100%: 31 pacientes) recibieron colchicina en el momento del diagnóstico (la dosis diaria oscilaba entre 0,5 y 2 mg cada 24 horas) al diagnóstico de la enfermedad y en la actualidad 21 de 31 pacientes (67,74%) la continúan tomando. El resto (32,26%: 10 pacientes), no toman colchicina por iniciativa propia, porque no presentan episodios de crisis agudas desde hace años o por intolerancia digestiva o hepática. (6)

La colchicina es un activador de RhoA y, por lo tanto, reduce la activación del inflammasoma pirina que inhibe la inducción de caspasa-1 e IL-1 β . La administración de colchicina (1-2 mg/día) es muy eficaz en el control de los ataques de inflamación de FMF. Reduce significativamente los ataques agudos en más del 90% de los pacientes. La respuesta completa al fármaco en el 5%-10% de los pacientes aún no se ha logrado. Esta es una de las limitaciones de colchicina en los pacientes. Debido a sus efectos

tóxicos, debe ser inferior a 7 ng/L en sangre; dosis por encima de 10 ng/L limita el uso de colchicina. Esta característica negativa también se asocia con intolerancia digestiva que limita aumentar la dosis diaria para lograr el efecto terapéutico completo en pacientes con fenotipos (inflamatorios) más severos. Efectos secundarios como aumento de las enzimas hepáticas o musculares, la citopenia y la neuromiopatía pueden, en raras ocasiones, requieren una reducción o incluso el cese de colchicina en pacientes con amiloidosis. Por estas razones, conduce al uso de nuevos agentes IL-1, especialmente en pacientes con FMF que son resistentes o intolerantes a dosis más altas de colchicina. (6)

Otro conjunto de criterios abordó una necesidad insatisfecha: Definición de resistencia a la colchicina. El panel de expertos sugirió definiciones tanto para la resistencia como para la intolerancia a la colchicina a través de una serie de ejercicios de Delphi, siguiendo una revisión sistemática de la literatura, y una reunión de consenso final. Este criterio define la resistencia a la colchicina como: para un paciente que recibe la dosis máxima tolerada de colchicina, actividad de la enfermedad en curso por ataques clínicos recurrentes (promedio de uno o más ataques por mes durante un período de 3 meses), o proteína C-reactiva persistentemente elevada o suero amiloide A entre ataques, en ausencia de cualquier otra explicación plausible. Estos criterios son importantes para la toma de decisiones en el uso del tratamiento anti-IL1. Nosotros también creemos que esto guiará a las autoridades de salud en definiendo la cobertura del tratamiento biológico. (7)

La secuenciación de Sanger sigue siendo la técnica inicial recomendada en lo referente a pruebas moleculares para FMF. Este método está bien adecuado para laboratorios de bajo rendimiento para los cuales un enfoque de secuenciación de próxima generación no es rentable. Un panel de expertos ha desarrollado recomendaciones actualizadas para la prueba de las enfermedades autoinflamatorias comunes incluyendo FMF. El panel de expertos se reunió cara a cara después de dos encuestas e incluyó miembros de European Molecular Genetics Quality Network y miembros de ISSAID con experiencia en las enfermedades relevantes. (7)

Para FMF, se recomienda evaluar mutaciones del exón 10 y las siguientes:

- p. (Leu110Pro)
- p. (Glu148Gln)
- p. (Pro369Ser)
- p. (Arg408Gln)
- p. (Ile591Thr)

Como la FMF es una enfermedad autosómica recesiva, el diagnóstico se confirma si hay dos mutaciones patógenas. Sin embargo, si un polimorfismo de un solo nucleótido es

una variante de significado desconocido, entonces el diagnóstico depende del juicio clínico y criterios (ISSAID/EMQN). Se recomienda la prueba de los padres para resolver el problema del alelo complejo (cis posición). Por el contrario, si sólo hay una mutación patógena o dos variantes de significado desconocido este genotipo no es concluyente; el diagnóstico volverá a basarse en el juicio y los criterios clínicos. (7)

Las variantes de significado desconocido (VUS) también se definen como: (7)

1. VUS es el primer reporte de una asociación de variantes genéticas con un fenómeno autoinflamatorio típico, pero sin datos de segregación familiar; por lo tanto, el papel patógeno no está garantizado.
2. Es una variante rara/novedosa en un gen asociado con SAID recesivo, reportado en un paciente con síndrome autoinflamatorio multifactorial (por ejemplo, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis cervical).
3. VUS son variantes genéticas frecuentes que a menudo se encuentran con varios fenotipos atípicos para los SAID asociados con segregación familiar incompleta.

Algunos muestran un efecto subpatógeno en un núcleo de actividad del gen patógeno. Estas variantes podrían ser factores de riesgo inflamatorios o específicos de la enfermedad cuya expresión clínica depende de la adición de factores genéticos/ambientales; por ejemplo p. (Glu148Gln) en el gen (MEFV) de la fiebre mediterránea. (7)

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707-13.
2. Tezcan ME, Avci M, Mercan R, Aliustaoglu M, Sargin M. MEFV gene testing may guide physicians for early diagnosis of familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(7):1452-7.
3. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: A single-centre experience. *Rheumatol (United Kingdom).* 2021;60(5):2327-32.
4. Ozen S. Update in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(5):398-402.
5. Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargin B, et al. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int.*

2020;40(1):29-40.

6. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1125-30.
7. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. Comparison of early versus late onset familial mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):880-4.
8. Stella A, Cortellessa F, Scaccianoce G, Pivetta B, Settimo E, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: Breaking all the (genetic) rules. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(3):463-7.
9. Sönmezgöz E, Özer S, Gül A, Yılmaz R, Kasap T, Takcı Ş, et al. Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Biochem Genet [Internet]*. 2019;57(2):289-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10528-018-9889-y> Özen AS, Sag E, Ben-chetrit E, Gattorno M, Hashkes PJ, Kone-paut I, et al.
10. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıclı ZS, Avcı E, Yeliz Akkaya-Ulum Z, Karadağ Ö, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: Analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(6):1372-80.
11. Salehzadeh F, Moghaddam AE. Coexisting diseases in patients with familial mediterranean fever. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2020;12:65-71.
12. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene [Internet]*. 2017;626:9-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.013>.
13. Bozgeyik E, Mercan R, Arslan A, Tozki H. Next-generation screening of a panel of genes associated with periodic fever syndromes in patients with Familial Mediterranean Fever and their clinical characteristics. *Genomics [Internet]*. 2020;112(4):2755-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.03.012>.
14. Sari A, Bodakçı E, Armağan B, Satiş H, Atas N, Yaşar Bilge NS, et al. Phenotypic characterization of familial mediterranean fever patients harboring variants of uncertain significance. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(4):1695-701.

15. Ricci P, Stella A, Settimo E, Passerini F, Minerva F, Belfiore A, et al. The grandfather's fever. 2019.
16. Yalcin Kehribar D, Ozgen M. The importance of Mediterranean fever gene in familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(4):173-6.
17. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1-12.
18. Berdeli A, Senol O, Talay G. Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(2):82-5.
19. González García A, Patier de la Peña J.L, Ortego Centeno N. Enfermedades autoinflamatorias en el adulto. Características clínicas e implicaciones pronósticas. *Rev Clin Esp*. 2017(2):108-116.
20. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:254-60.