

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.

Caso Clínico: Fiebre Mediterránea Familiar en una niña de 5 años.

MARÍA ANTOLÍN

Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Palabras clave: Fiebre Mediterránea Familiar, gen MEFV, enfermedades autoinflamatorias.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niña de 5 años, procedente de Armenia, con brotes recurrentes de fiebre y dolor abdominal desde hace un año, que acude a la consulta de Pediatría acompañada de sus padres. Presenta brotes que duran 24 horas y que comienzan con dolor abdominal intenso seguido de fiebre elevada. Los síntomas desaparecen de forma brusca hasta la siguiente crisis, que tiene lugar aproximadamente a las 4 semanas.

El resultado de la exploración física es normal. Se solicita hemograma, bioquímica general, proteína C reactiva (PCR), estudio de orina y heces y ecografía abdominal. Todos los resultados son normales excepto la PCR que se encuentra elevada en el brote.

INTRODUCCIÓN

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) (MIM 249100; ORPHA 342) es una enfermedad inflamatoria de origen genético. Se incluye dentro del grupo de fiebres periódicas hereditarias que a su vez forman parte del conjunto de enfermedades autoinflamatorias. Se caracteriza por episodios cortos y recurrentes de fiebre y serositis que causan dolor en el abdomen, pecho, articulaciones y músculos. Dentro de las fiebres periódicas hereditarias es la más prevalente, con más de 100.000 pacientes en todo el mundo.

La descripción clínica de la enfermedad se realiza al comienzo del siglo XX, momento en el que se le da el nombre de poliserositis recurrente, peritonitis periódica o poliserositis recurrente hereditaria. Desde la segunda mitad del siglo XX recibe el nombre de FMF en alusión a las características clave de la enfermedad: fiebre recurrente, alta incidencia en

la población de la cuenca mediterránea e historia familiar con patrón de herencia autosómica recesiva.

Las poblaciones que presentan una prevalencia alta de la enfermedad (1/200-1/1000) son los judíos sefardíes, turcos, armenios y árabes. También es frecuente en algunas zonas de España, Italia y Grecia.

Aunque es una enfermedad **autosómica recesiva**, es frecuente (entre un 5 y un 30 % según la serie) que el estudio molecular logre caracterizar sólo un alelo en pacientes que presentan clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

La FMF puede dividirse en 2 tipos.

El **tipo 1** se caracteriza por brotes de fiebre y serositis de 1 a 4 días de duración y de curación espontánea. Los síntomas son: fiebre que no responde a antibióticos, dolor abdominal difuso o localizado, estreñimiento (diarrea en niños), artralgia, artritis y a veces dolor en el pecho causado por un cuadro de pleuritis y/o pericarditis. En el 7-40 % de los pacientes se dan manifestaciones cutáneas. La amiloidosis tipo AA puede ser una complicación tardía de la enfermedad.

El estrés, la exposición al frío, comidas ricas en grasas, infecciones, ciertas drogas y los ciclos menstruales son posibles factores desencadenantes de los brotes.

Los síntomas leves (mialgia, dolor de cabeza, náusea, disnea, artralgia, dolor de espalda baja, astenia y ansiedad) pueden preceder al brote en al menos 17 horas.

El **tipo 2** presenta amiloidosis como la primera y única manifestación de la enfermedad. El desarrollo de amiloidosis en estos casos se explica por la persistencia subclínica de un estado inflamatorio.

En el tipo 1, el **dolor abdominal** está presente en el 95 % de los casos. La intensidad es variable, desde leve hasta poder simular cuadros de abdomen agudo, a menudo acompañado de vómitos y estreñimiento.

El **dolor torácico unilateral** aparece en el 45 % de los pacientes secundario a pleuritis con derrame y en el 1 % asociado a pericarditis.

La **monoartritis** de grandes articulaciones acompañada de derrame articular puede llegar a ser la única manifestación de la FMF hasta en el 15 % de los casos.

En relación a las **manifestaciones cutáneas**, es característica, en un 20 % de pacientes, la aparición de un exantema tipo erisipeloide a nivel de los tobillos y dorso de los pies, a menudo acompañado de artritis.

La **esplenomegalia palpable**, común a otras enfermedades con inflamación crónica, aparece en un 10-60 % de los casos y no es indicativa de amiloidosis.

Existen formas de presentación atípica de difícil diagnóstico, con una duración más prolongada de la crisis (hasta siete días), sin fiebre ni dolor abdominal, o con artritis que afecta a otras articulaciones distintas a la cadera, rodilla, tobillo y muñeca.

La edad de aparición de los síntomas es, en un 80 % de los casos, antes de los 20 años, aunque se describen casos en la lactancia y la niñez. En un 5 % de pacientes la enfermedad debuta en mayores de 30 años. Cuanto más temprana es su aparición, más grave suele ser su fenotipo. Los síntomas y su gravedad varían entre los individuos afectados, aunque pertenezcan a una misma familia. La variación afecta incluso a las distintas crisis de un mismo paciente.

No hay ninguna prueba de **laboratorio** que sea específica de esta enfermedad. En los episodios agudos aparece leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda, incluyendo la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la haptoglobina, el fibrinógeno, C3, C4 y amiloide sérico (AAS). Los reactantes de fase aguda suelen volver a la normalidad cuando remite la crisis, pero en algunos casos pueden permanecer elevados, especialmente en pacientes con un fenotipo grave o incontrolado. La inflamación crónica silente, que se manifiesta por AAS elevado entre brotes, puede encontrarse hasta en un 30 % de los pacientes. La proteinuria, como indicador de amiloidosis renal, se va desarrollando durante años si la enfermedad no se trata. Es por ello que se recomienda, en todos los pacientes el tratamiento de mantenimiento con colchicina y un análisis de orina anual para detectar proteinuria.

GENÉTICA DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

En la actualidad *MEFV* (acrónimo de Mediterranean Fever, OMIM 608107) es el único gen conocido cuyas mutaciones son causa de FMF. El gen *MEFV*, identificado por dos grupos independientes en 1997, se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13), consta de 10 exones y codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina (de *piros*, palabra griega que significa fiebre) o marenostrina (de *Marenostrum*, nombre latino del mar Mediterráneo) (Figura 1). Se expresa principalmente en células del sistema inmune implicadas en la inmunidad innata: granulocitos, monocitos y células dendríticas.

La proteína pirina consta de cinco dominios y su función parece estar relacionada con la regulación de los mecanismos de inflamación y apoptosis (Figura 2). El dominio N-terminal, llamado también Pirina, regula la activación de caspasa-1 y por tanto la producción de IL-1 β , a través de la interacción de este dominio con la proteína adaptadora ASC. Además, el dominio C-terminal B30.2, que contiene las mutaciones preponderantes Met680Ile y Met694Val, interacciona **directamente** con caspasa-1 inhibiendo su actividad, disminuyendo la producción de IL-1 β y limitando la inflamación. En cambio, la proteína mutada en

B30.2 provoca una mayor producción de IL-1 β que a su vez causa mayor activación y migración de neutrófilos, principalmente a serosas, desencadenando el brote autoinflamatorio.

Se han descubierto, hasta el momento, más de 80 **variantes patogénicas en el gen *MEFV***, la mayoría son de *cambio de sentido*, y se encuentran descritas en la base de datos INFEVERS (URL: <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>).

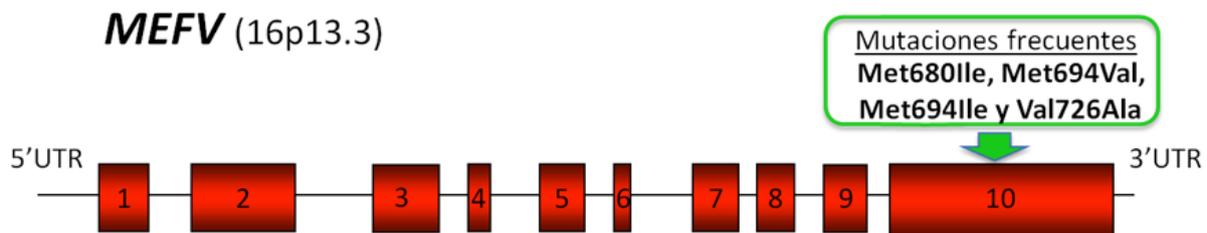


Figura 1: Estructura del gen *MEFV*. El gen *MEFV*, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16, consta de 3499 nucleótidos distribuidos en 10 exones e incluidos en 14,6 Kb de ADN genómico. El transcrito da lugar a una proteína de 781 aminoácidos. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en el exón 10 del gen.

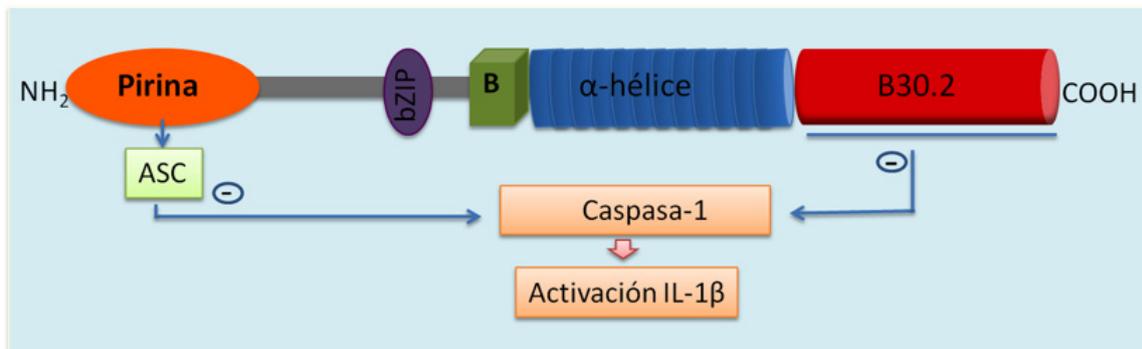


Figura 2: Estructura y función de la proteína pirina. Está compuesta por cinco dominios distintos: pirina (residuos 1-95), factor de transcripción bZIP (residuos 266-280), B-box “zinc finger domain” (residuos 375-407), α -hélice (residuos 408-594) y dominio B30.2 (residuos 598-774). Cada dominio es responsable de varias interacciones proteína-proteína. El dominio pirina inhibe la caspasa-1 a través de la proteína adaptadora ASC. El dominio B30.2, donde se encuentran las mutaciones preponderantes, Met680Ile y Met694Val, inhibe la activación de caspasa-1 y disminuye la síntesis de IL-1 β . La proteína mutada en este dominio provoca una mayor síntesis de IL-1 β .

Las mutaciones asociadas a la enfermedad pueden clasificarse como **mutaciones recurrentes**: aparecen en distintos individuos de poblaciones diferentes, se originaron hace cientos de años y se diseminaron gracias a los movimientos migratorios. Es posible que estas mutaciones hayan podido suponer una ventaja en la selección natural aportando un efecto protector frente a algún proceso infeccioso, hoy desconocido. Dentro de las mutaciones recurrentes se encuentran las **fundadoras**, que son las más frecuentemente identificadas a nivel mundial y que probablemente aparecieron en Babilonia hace unos 2000 años. Son

Met680Ile, Met694Val, Met694Ile y Val726Ala, todas ellas localizadas en el exón 10 del gen. Como contraposición, las **mutaciones no recurrentes** son las que aparecen de forma aislada y tienen un origen reciente.

El patrón de herencia es autosómico recesivo, por tanto, para que se manifieste la enfermedad es necesario que ambos alelos estén mutados. Sin embargo, el estudio genético de los pacientes con diagnóstico clínico de FMF pone de manifiesto que existe un alto porcentaje, hasta un 30 %, de portadores de mutación en un único alelo del gen *MEFV*. Además, se han descrito algunas familias que siguen un patrón de herencia dominante (OMIM 134610). Esta heterogeneidad genética puede deberse a la existencia de variantes patogénicas, hasta ahora desconocidas, en zonas intrónicas o reguladoras del gen *MEFV*, o bien a la existencia de otros genes, aún no identificados, que al mutar generan un fenotipo similar a FMF.

DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

El diagnóstico de FMF se basa en una combinación de signos y síntomas clínicos unidos al análisis molecular del gen.

Debe sospecharse FMF cuando se encuentran los siguientes hallazgos clínicos en un paciente:

- Episodios recurrentes de fiebre acompañados por peritonitis, sinovitis o pleuritis. La fiebre recurrente puede ser la única manifestación de FMF durante la infancia.
- Eritema recurrente tipo erisipeloides.
- Repetidas laparotomías por abdomen agudo sin hallazgos patológicos.
- Amiloidosis tipo AA que se desarrolla de forma característica después de los 15 años en pacientes no tratados, incluso en los que no tienen historia de brotes recurrentes inflamatorios.
- Respuesta favorable al tratamiento continuo con colchicina
- Pariente de primer grado con FMF
- Miembro de un grupo étnico de riesgo.

Existen diversos criterios para el diagnóstico de FMF, pero el más frecuentemente utilizado es el **criterio clínico de Tel-Hashomer**, en el que el diagnóstico se realiza cuando se cumplen al menos 2 signos mayores (fiebre y serositis, amiloidosis tipo AA, respuesta a la colchicina) o 1 mayor y 2 menores (ataques recurrentes de fiebre, eritema tipo erisipeloides, parientes afectados de FMF).

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

El **diagnóstico molecular de homocigosis o heterocigosis** compuesta confirma el diagnóstico de FMF permitiendo diferenciar esta entidad de otras enfermedades autoinflamatorias.

El análisis del gen *MEFV* se lleva a cabo mediante las siguientes estrategias:

- Secuenciación de las mutaciones más frecuentes: el test de las mutaciones más frecuentes: Met680Ile, Met694Val, Met694Ile, y Val726Ala en el exón 10 (variantes patogénicas) permite diagnosticar solamente un 70-80% de los pacientes.
- Secuenciación de todas las zonas exónicas e intrónicas adyacentes: el análisis mediante secuenciación de todo el gen permite detectar las mutaciones causantes de enfermedad descritas hasta el momento. Es importante destacar que la secuenciación de la zona exónica completa del gen no asegura la identificación de la mutación o mutaciones en pacientes que cumplen los criterios clínicos diagnósticos.

El análisis de grandes deleciones o duplicaciones no ha conseguido, hasta ahora, demostrar ser causa de FMF en ningún caso.

Correlación genotipo-fenotipo

El estudio genético ha demostrado tener **un valor pronóstico** en la FMF. La gravedad del curso de la enfermedad está relacionada con las mutaciones detectadas y si éstas afectan o no a ambos alelos. Así, las mutaciones que se encuentran dentro de la pequeña región definida entre los codones 680 y 694, en el exón 10, tienen alta penetrancia e influencia en el curso y presentación de la FMF. Concretamente, la mutación **Met694Val** se asocia a peor pronóstico, ya que se relaciona con inicio más temprano, mayor frecuencia de afectación articular y mayor riesgo de amiloidosis. La distinta prevalencia de esta mutación en los distintos grupos étnicos se correlaciona también con el riesgo de amiloidosis. En pacientes homocigotos para Met694Val se recomienda un tratamiento profiláctico temprano y de por vida con colchicina, para prevenir la amiloidosis, ya que se cree que está producida por una mayor concentración sérica de la proteína AAS, secundaria a una mayor severidad de las crisis.

Las mutaciones menos frecuentes se asocian a clínica atípica y además se han descrito en poblaciones donde la enfermedad es menos prevalente, lo que dificulta su diagnóstico. Las variantes encontradas en los exones 2 y 3 se asocian con manifestaciones inflamatorias inespecíficas y son de significado incierto. A pesar de que el cambio de aminoácido Glu-148Gln en el exón 2 se consideró previamente cómo patogénico, su alta frecuencia alélica en población caucásica (0,5-5 %) y en Japón (hasta 23 %) hace que en la actualidad se considere de significado incierto e incluso se haya sugerido como neutro.

En las poblaciones de mayor prevalencia de FMF, se han identificado individuos con mutaciones en ambos alelos que son asintomáticos. Esto plantea la cuestión de si el diagnóstico genético estaría indicado en estos grupos para prevenir el desarrollo de amiloidosis (FMF de tipo 2).

Posibles modificadores

Aunque la severidad de la enfermedad está claramente influenciada por las variantes patogénicas en sí mismas, las diferencias clínicas intra- e inter-familiares sugieren la intervención de otros genes o factores ambientales.

El efecto de factores medioambientales, hasta ahora desconocidos, se evidencia por la mayor prevalencia de amiloidosis entre pacientes armenios con FMF que viven en Armenia respecto a la población armenia residente en EE.UU.

El sexo masculino, la concentración sérica de AAS, algunos genes involucrados en la predisposición a artritis y el genotipo *SAA1-13T* han demostrado contribuir a un peor pronóstico de la enfermedad.

Es posible que en el futuro se descubran otras alteraciones del gen, o de otros genes, que pueden modificar el fenotipo favoreciendo o previniendo complicaciones crónicas.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial debe contemplar la exclusión de otras enfermedades que cursan con fiebre, como infecciones (bacterias, virus), neoplasias (cáncer de colon, linfoma, etc.) y enfermedades autoinmunes (Still del adulto, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn, etc.).

Además, el análisis molecular debe incluir otros genes causantes de enfermedades autoinflamatorias que cursan con fiebre recurrente. Para ello es posible utilizar paneles de diagnóstico multigénicos que incluyan los genes siguientes:

- **gen *MVK*** (OMIM 251170) causante del Síndrome de Hiper-Ig D y fiebre periódica (HIDS). Es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes en la proteína mevalonato kinasa. Los episodios recurrentes de fiebre, dolor abdominal y artralgias son frecuentemente indistinguibles de los que causan FMF. Es posible diferenciar estas dos entidades por la efectividad del tratamiento con colchicina y el diagnóstico molecular.

- **gen *TNFRSF1A*** (OMIM 191190) causante del Síndrome Periódico Asociado al Receptor del factor de necrosis tumoral (**TRAPS**). Es un síndrome con herencia autosómica dominante que cursa con niveles bajos en suero del receptor soluble del TNF, lo que provoca inflamación al no neutralizar la acción del TNF- α . La clínica en TRAPS puede ser similar a FMF, pero con episodios de inflamación muy prolongados, de hasta varias semanas. El modo de herencia y el diagnóstico genético permiten diferenciarla de la FMF.

- **gen *NLRP3/CIAS1*** (OMIM 606416) con herencia autosómica dominante, es el causante de los Síndromes Periódicos Asociados a criopirina o criopirinopatías (**CAPS**), también conocidos como síndromes urticariformes familiares. Los tres comparten un mismo mecanismo molecular y representan diferentes grados de severidad, en orden decreciente:

- Síndrome CINCA (de *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular*) o NOMID (de *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*), que es el más grave.
- Síndrome de Muckle-Wells, MWS, caracterizado por urticaria, sordera y amiloidosis renal.
- Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, FCAS, (*Familial Cold Auto-inflammatory Síndrome*): es el menos severo y se caracteriza por brotes inducidos por el frío que cursan con fiebre, *rash* y artralgia.

- gen **NOD2** (OMIM 605956) con herencia autosómica dominante. Variantes patogénicas de este gen, en el dominio NACHT de la proteína, causan el **Síndrome de Blau**. Es una enfermedad muy rara, que presenta una expresividad variable y que suele afectar a niños menores de 4 años. Se caracteriza por artritis, uveítis, rash cutáneo e inflamación granulomatosa.

- gen **PSTPIP1/CD2BP1** (OMIM 606347) con herencia autosómica dominante, es causante del Síndrome **PAPA** (de *Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*). Es una enfermedad rara, con ulceración no infecciosa de la piel, acompañada típicamente de infiltración neutrofilica.

Otras entidades a descartar son el síndrome de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía (PFAPA) que hasta el momento se desconoce al gen responsable, la amiloidosis relacionada con transtiretina (*TTR*) y la enfermedad de Behçet.

El correcto diagnóstico de cual es el síndrome autoinflamatorio que presenta el paciente es fundamental para instaurar un correcto tratamiento, así como para poder realizar un consejo genético adecuado en cada caso particular.

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

El tratamiento de la FMF está dirigido al control de las crisis y a la prevención de su aparición para disminuir así el riesgo de desarrollo de amiloidosis AA.

La mejora de los síntomas durante la crisis se consigue con el uso de antiinflamatorios sistémicos.

La administración mantenida de colchicina, a dosis de 1-1,5 mg/día, consigue una desaparición completa de las crisis en el 60% de los pacientes y una disminución de su frecuencia en el 30 %.

En los pacientes que ya presentan proteinuria, el tratamiento con colchicina a dosis más altas (2-2,5 mg/día) disminuye la excreción de proteínas y evita la progresión renal. La dosis de colchicina debe ajustarse en función de los niveles de proteína sérica AAS, responsable del depósito de amiloide. El objetivo es mantener una concentración inferior a 10 mg/L.

Si se ha instaurado ya una insuficiencia renal avanzada, la colchicina no es efectiva. En estos casos, pueden ser necesarias diálisis y trasplante renal. La amiloidosis sistémica no supone una contraindicación para el trasplante renal, debiéndose mantener la dosis diaria de colchicina para evitar la progresión del depósito en otros órganos y después en el riñón trasplantado.

La colchicina tiene buena tolerancia y seguridad a largo plazo, incluso durante el embarazo. Los principales efectos adversos, son la diarrea transitoria, la pancitopenia y la azoospermia reversible.

Otros tratamientos propuestos, para el 5-10 % de pacientes no respondedores, son la anakinra (inhibidor de la IL-1 β), el IFN- α , los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la adición de colchicina intravenosa al tratamiento oral, con el fin de aumentar los niveles plasmáticos del fármaco.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Ante los resultados de las exploraciones previas, se decide solicitar el estudio molecular de fiebre mediterránea familiar.

Se extrae ADN a partir de leucocitos de sangre periférica. Se realiza la amplificación mediante PCR con primers específicos de todas las zonas traducibles (en total 10 exones) y de las zonas intrónicas flanqueantes del gen *MEFV*. Posteriormente, se realiza la secuenciación por el método de Sanger. Además de diversas variantes no patogénicas, se detectan en heterocigosis las mutaciones c.2040G>C y c.2080A>G en el exón 10 del gen *MEFV* (Figura 3.A). Ambas mutaciones son frecuentes en el diagnóstico de FMF y pertenecen al grupo de mutaciones fundadoras. La variante c.2040G>C produce un cambio de aminoácido en el codón 680 de la proteína, apareciendo una Isoleucina en lugar de Metionina (p.Met680Ile); mientras que la variante c.2080A>G provoca la sustitución de Metionina por Valina en el codón 694 (p.Met694Val). Puesto que las mutaciones están en el mismo exón y en posiciones cercanas, separadas solamente por 40 pares de bases, se decide realizar una secuenciación por NGS (Next Generation Sequencing) o secuenciación masiva, en el secuenciador Miseq, que permite, con la ayuda de la plataforma bioinformática Integrative Genomics Viewer (IGV, Broad Institute), visualizar *in silico* fragmentos de las secuencias de los dos alelos (Figura 3.B). Se determina, de este modo, que cada mutación está en un alelo distinto (**heterocigosis compuesta**) y por tanto ambos alelos están afectados, lo que produce una síntesis de proteína defectuosa que es incapaz de inhibir a la caspasa-1, dando lugar a una síntesis aumentada de IL-1 β , responsable del proceso autoinflamatorio causante de la enfermedad.

Posteriormente, se realiza el estudio molecular del gen *MEFV* en los padres y se confirma el diagnóstico de heterocigosis compuesta, así como el patrón de herencia. El árbol familiar se encuentra representado en la Figura 4.

La confirmación de la sospecha clínica de Fiebre Mediterránea Familiar llevó al inicio de la pauta de administración de colchicina a dosis de 0,5 mg/día. Tras un seguimiento de 6 meses, el tratamiento ha sido efectivo y la niña no ha presentado más brotes de la enfermedad hasta la actualidad.

MEFV: ADN genómico



Figura 3: Secuenciación del gen *MEFV* por Sanger (A) se identifican en el exón 10 dos cambios en heterocigosis, c.2040G>C y c.2080A>G. (B) La secuenciación masiva (NGS) permite determinar que los cambios se encuentran en alelos diferentes, lo que lleva al diagnóstico de heterocigosis compuesta.

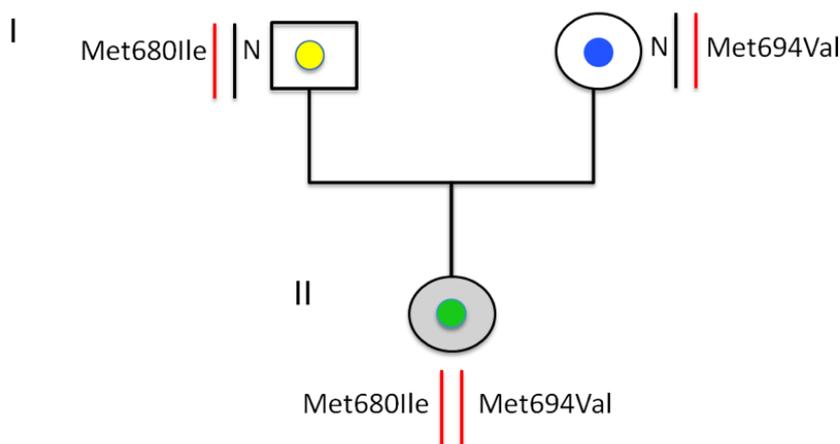


Figura 4: Árbol familiar de la paciente.

RESUMEN

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) (MIM 249100; ORPHA 342) es una enfermedad inflamatoria de origen genético, con herencia autosómica recesiva, propia de poblaciones de la cuenca del Mediterráneo. Se caracteriza por episodios cortos y recurrentes de fiebre y serositis que causan dolor en el abdomen, pecho, articulaciones y músculos. Dentro de las fiebres periódicas hereditarias es la más prevalente, con más de 100.000 pacientes en todo el mundo. Los síntomas aparecen en un 80 % de los pacientes antes de los 20 años y en un 5 % después de los 30 años. La FMF está causada por mutaciones en el gen *MEFV*, que se localiza en el cromosoma 16 (16p13), tiene 10 exones y codifica para la proteína pirina, compuesta por 781 aminoácidos. La pirina está implicada en la regulación de los mecanismos de inflamación y apoptosis y se expresa principalmente en monocitos y células dendríticas. En los pacientes con sospecha de FMF debe estudiarse todo el gen, aunque las mutaciones más frecuentes se hallan en el exón 10. La mutación Met694Val se ha asociado a una mayor severidad e inicio más temprano de la sintomatología. En pacientes diagnosticados, se recomienda el tratamiento mantenido con colchicina con el fin de prevenir la evolución natural de la enfermedad, que puede llevar a amiloidosis renal susceptible de trasplante. El estudio genético de familiares de pacientes afectados puede diagnosticar individuos no sintomáticos que debutan con amiloidosis renal debido a un proceso de inflamación subclínica prolongada (FMF de tipo 2). El diagnóstico molecular de la FMF debe incluir otros genes causantes de enfermedades autoinflamatorias que cursan también con fiebre recurrente: *MVK* (Síndrome de Hiper-Ig D y fiebre periódica), *TNFRSF1A* (Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF), *NLRP3* (Síndromes Periódicos Asociados a criopirina), *NOD2* (Síndrome de Blau) y *CD2BP1* (Síndrome PAPA).

BIBLIOGRAFÍA

The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.

French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17(1):25-31.

Isabelle Tuitou. The spectrum of Familial Mediterranean Fever mutations. *European J of Human Genetics* 2001; 473-483.

Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:577-609.

Chae JJ, Wood GI, Masters SL, Richard K, Park G, Smith B J, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. *PNAS* 2006;103:9982-9987.

Shinar, Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa J M, De Lee-ner A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn M E, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman H M, Touitou I. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals Rheum Diseases* 2012;71:1599-1605.

Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clinical Immunology* 2013;147:155 - 174.

Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:388–390.

LINKS A PÁGINAS WEB

- GeneTests: www.genetests.org- GeneReviewsTM: www.ncbi.nlm.nih.gov/books

- INFEVERS (URL: <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>).

GENÉTICA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Josep Oriola Ambrós (*presidente*), Ana M^a Sánchez de Abajo (*coordinadora*), Atocha Romero, Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, María Concepción Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñoz, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas, Raquel Rodríguez.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Febrero 2016 (recibido para publicación Octubre 2015).