

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR¹

DR. HORACIO JINICH²

Se da a conocer la existencia de la fiebre mediterránea familiar en México. Se presentan diez casos de esta enfermedad, correspondientes todos ellos a individuos de origen judío no askenazi. El padecimiento tiene carácter familiar y parece heredarse con carácter recesivo. Los síntomas principian en edades tempranas de la vida y se caracterizan por la aparición intermitente, pero sin periodicidad definida, de ataques de fiebre acompañada de uno o más de los siguientes síndromes: síndrome doloroso abdominal con peritonismo; síndrome pleural; síndrome artrítico; síndrome cutáneo eritematoso erisipeloide. Los accesos duran de uno a tres días y desaparecen sin dejar secuelas aunque a la larga, cierto número de casos desarrollan amiloidosis y mueren con un síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Se desconocen la etiología y patogénesis de la enfermedad, y no se cuenta, hasta la fecha, con ninguna terapéutica efectiva. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 1173, 1967).

EN 1951, REISMANN¹ agrupó bajo el nombre de "enfermedad periódica" a un conjunto de procesos patológicos cuyo común denominador es la tendencia a manifestarse periódicamente, a lo largo de los años, sin culminar eventualmente en alguna entidad patológica conocida. El autor reunió de esta manera, a la fiebre periódica, la parálisis periódica, la púrpura anafilactoide, etc., pero reconoció él mismo, que el reunir estas entidades tan distintas por el puro hecho de su periodicidad "ofen-

de a la tradición y perturba la complacencia".

Dentro de este abigarrado grupo hay un síndrome que ha recibido diversos nombres: "peritonitis paroxística benigna",^{2, 3} "abdominalgia periódica",¹ "poliserositis familiar recurrente"⁴ y "la maladie periodique".⁵ Heller, Kariv, Sherf y Sohar⁶ son probablemente, quienes mejor han estudiado esta enfermedad, a la que dieron el nombre de "fiebre mediterránea familiar" (F.M.F.).¹⁵

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los siguientes criterios:⁷

1. Ataques de fiebre, de corta du-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 15 de marzo de 1967.

² Académico numerario, Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

ración, que recidiva a intervalos variables en el curso de muchos años.

2. La fiebre se acompaña de manifestaciones dolorosas localizadas en una o más de las siguientes regiones: *a)* abdomen; *b)* tórax; *c)* articulaciones; *d)* piel.

3. Debe descartarse toda otra enfermedad conocida, capaz de dar lugar a los síntomas antes mencionados.

4. La enfermedad afecta, preferentemente, a individuos de origen judío; con menos frecuencia a armenios y, de manera excepcional, a otras personas de origen mediterráneo. En relación a los judíos, es conveniente hacer notar que, contrariamente a lo que suele creerse, no tienen una composición étnica uniforme; hay varios subgrupos étnicos, de los cuales los más importantes son los askenazis y los no askenazis. Los primeros proceden de Europa Central y Oriental. Los no askenazis comprenden a los sefaradíes y otros grupos como los iraquíes y los yemenitas. Los sefaradíes descienden de los judíos que salieron de España durante la Inquisición y se establecieron principalmente, en los países de la cuenca del Mediterráneo. La enfermedad que nos ocupa, afecta exclusivamente a judíos de origen no askenazi, y ha sido encontrada en Israel (de donde procede el mayor número de casos estudiados), Francia, Italia, Suiza, Túnez y Marruecos. En América, ha sido observada en los Estados Unidos de Norteamérica,⁸ Brasil,⁹ Argentina y México.^{10, 11}

MATERIAL

Nosotros hemos estudiado, en México, 10 casos, los cuales constituyen la

base de la presente comunicación. Todos ellos satisfacen los criterios establecidos por Heller y colaboradores.⁶ No incluimos en la serie algunos casos más, por estar en duda el diagnóstico o por no haber sido posible su estudio completo.

En la Tabla 1 se incluyen los datos principales recogidos en la serie de 10 pacientes.

Las historias clínicas, resumidas, son las siguientes:

Caso 1. A.Ch., paciente de sexo masculino de 19 años de edad, principia a experimentar, desde 3 años antes, ataques de dolor intenso, en el hemitórax izquierdo y cuadrante superior izquierdo del abdomen; acompañados de fiebre de 39°C. y con duración de 2 a 3 días. Cuatro meses antes de la consulta los ataques dolorosos comienzan a presentarse cada semana, acompañados siempre de fiebre elevada y durando 2 a 3 días. En ocasiones el dolor es abdominal, generalizado, constante, intenso, acompañado de distensión del abdomen, contractura de su pared, así como imposibilidad de expulsar gases o heces por el ano. Hay entonces contractura de los músculos abdominales y ausencia de ruidos peristálticos. En otras ocasiones el dolor es torácico, derecho o izquierdo, irradiado al hombro y exacerbado por los movimientos respiratorios. El paciente nació en la ciudad de Puebla, México, pero sus padres nacieron en Siria, y son de origen judío. Un hermano del paciente, su madre y su tía materna sufren síntomas similares. Los estudios radiológicos del tórax y aparato digestivo son normales. También son normales o negativos los datos de laboratorio: biometría, reacciones febriles, reacción de Mantoux, células L. E., anticuerpos antinucleares, reacción de Paul-Bunnell, química sanguínea, orina y electroforesis de las proteínas del suero.

Se estableció el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar y se instituyó una dieta

TABLA I
DATOS CLINICOS EN 10 PACIENTES CON FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR

Caso	Sexo	E d a d		País de origen	Clasif. étnica	Incid. famil.	Fiebre	D o l o r			
		actual	al principiar síntomas					abdo- minal	torá- cico	arti- cular	Erite- ma
1	M	19	16	Siria	JNA	+	+	+	—	—	—
2	F	45	?	Siria	JNA	+	+	+	—	+	—
3	M	30	25	Siria	JNA	+	+	+	+	—	+
4	M	20	18	Siria	JNA	+	+	+	—	—	—
5	F	25	20	Siria	INA	—	+	+	—	—	—
6	F	27	20	Turquía	JNA	+	+	+	+	—	—
7	F	51	?	Siria	JNA	+	+	+	—	+	—
8	M	70	20	Siria	JNA	+	+	+	—	—	—
9	M	32	29	Siria	JNA	+	+	+	+	+	—
10	M	2½	2	Israel	JNA	—	+	+	—	—	—

pobre en grasas, sin haberse observado ningún efecto benéfico de la misma.

Caso 2. R.Ch., paciente de sexo femenino, de 45 años, madre del caso 1. Padece "desde la juventud" ataques de dolor abdominal generalizado, muy intenso, acompañado de distensión abdominal y fiebre no cuantificada. Sufre además episodios de artralgias con fiebre. Ha visto numerosos médicos y se le han practicado incontables estudios de laboratorio y rayos X, con resultados siempre negativos.

Caso 3. J.H.,* paciente de sexo masculino de 30 años de edad cuando se le estudia por primera vez. A la edad de 25 años empieza a sufrir ataques de dolor y fiebre, de 2 a 3 días de duración. En ocasiones el dolor empieza en el flanco derecho para extenderse al resto del abdomen; es continuo, obliga al paciente a encorvarse y a limitar sus movimientos, ya que se exacerba con los cambios de posición; hay dificultad para defecar y arrojar gases; el vientre está distendido y duro. En otras ocasiones el dolor afecta el hemitórax derecho, aumenta con los movimientos respiratorios y la tos y se irradia al dorso. La fiebre que acompaña a los ataques de dolor llega a 40°C.

Los exámenes de laboratorio han sido siempre normales, con excepción de aumento en la velocidad de la sedimentación globular. También han sido normales los estudios radiológicos del tórax y de todo el aparato digestivo. En varias ocasiones los médicos que lo han atendido han diagnosticado "abdomen agudo" y han recomendado laparotomía exploradora, que el paciente ha rehusado, pues sabe por su experiencia anterior que el ataque desaparecerá espontáneamente en tres días. Sin embargo, durante una crisis dolorosa se le extirpó el apéndice. El paciente sufre, además, una dermatosis eritematosa crisipelode en las extremidades inferiores que suele coincidir con las crisis dolorosas. Tanto su padre como un hermano han sufrido crisis dolorosas abdominales recidivantes y febriles. Son judíos no askenazis, procedentes de Siria. La

aplicación de una dieta pobre en grasas no ha modificado el cuadro clínico pero se sospecha que el paciente no ha sido fiel a las recomendaciones dietéticas.

Caso 4. A.H., paciente de sexo masculino, de 20 años de edad, hermano del caso 3, quien desde dos años atrás sufre ataques de dolor abdominal muy intenso que duran dos o tres días y se acompañan de fiebre de 39°C., distensión abdominal, imposibilidad para defecar o arrojar gases, defensa muscular y dolor a la presión y a la descompresión en todo el abdomen. Los episodios terminan espontáneamente, al cabo de dos o tres días sin dejar secuelas, para reanudarse después de lapsos variables de semanas a meses. No ha presentado dolor torácico ni articular. Su padre y un hermano sufren síntomas similares. Los exámenes de laboratorio y los estudios radiológicos han sido negativos, salvo la sedimentación globular acelerada.

Caso 5. R. J. Z., paciente de sexo femenino, de 25 años de edad, que sufre, desde hace un número indefinido de años, ataques de dolor abdominal intenso de dos a tres días de duración, sin fiebre, separados por intervalos de semanas a meses. El 8-XI-65, aparece fortísimo dolor epigástrico exacerbado con los cambios de posición, la tos, la presión local y acompañado de fiebre de 39.5°C., vómitos, tos, leucocitosis de 28,800/mm³ con 87% de neutrófilos y sedimentación globular de 44 mm./hr. No responde al tratamiento médico encaminado a combatir una supuesta amibiasis hepática y ante la gravedad del cuadro es sometida, a las 48 horas, a laparotomía exploradora. Se encuentra congestión de la serosa que recubre al hígado y las vías biliares; las punciones a la glándula hepática no descubren absceso; la exploración del resto del abdomen es negativa. La biopsia de tejido hepático resulta normal. Dos meses después se reanudan los ataques de dolor abdominal y fiebre, siempre de 3 días de duración. En julio 1966, consulta a la Clínica Mayo donde practican los siguientes estudios: biometría hemática, sedimentación globular, reacciones serológicas para la sífilis, glucosa y urea

* Este caso fue previamente descrito (10).

sanguínea, investigación de células L.E. y de factor reumatoide, amilasa en suero y orina, electroforesis de las proteínas del suero y porfirinas urinarias. Todo resulta normal, así como los estudios radiológicos del tórax y aparato digestivo. Están de acuerdo con el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar. Los padres de la paciente son de origen judío, nacidos en Siria. Sin embargo, no existen otros casos similares entre los familiares.

Caso 6. R.D.S., paciente de sexo femenino de 27 años de edad nacida en México, de origen judío sefaradita; sus padres nacieron en Turquía. A la edad de 20 años sufre una crisis de dolor abdominal intenso, exacerbado con los cambios de posición y con la presión sobre la pared abdominal y acompañado de fiebre. Por este motivo se le extirpa el apéndice. Los ataques de dolor se siguen presentando, a intervalos variables. Otras veces el dolor es torácico pero siempre se acompaña de fiebre. En uno de tantos episodios dolorosos llega al consultorio encorvada por el dolor y la exploración física revela temperatura de 38°C., pulso de 140 por minuto, y signos abdominales típicos de peritonitis: defensa muscular, hiperestesia, silencio abdominal, dolor al menor intento de palpación y a la descompresión. Veinticuatro horas más tarde, sin terapéutica alguna, ha desaparecido todo signo de enfermedad. La biometría hemática, bilirrubinas en el suero, amilasa, análisis de orina, porfirinas urinarias, plomo en la orina, electroforesis de las proteínas del plasma y varios estudios radiológicos del tórax y de la totalidad del aparato digestivo son normales o negativos. Un tío materno sufre fiebre periódica y dolor torácico y la madre de la paciente ha sido víctima desde hace numerosos años, de episodios febriles cuya etiología nunca se ha llegado a esclarecer.

Caso 7. M.A., paciente de sexo femenino, de 51 años de edad de origen judío no askenazi, nacida en Siria. Una hermana y dos sobrinos sufren fiebre mediterránea familiar (casos 1 y 2). Hace un año empezó a sufrir ataques de dolor abdominal generalizado, sumamente intenso, acompañados

de náuseas, vómitos, fiebre y defensa muscular. Los cuadros no suelen durar más de un día y aparecen a intervalos variables de semanas a meses. Ante la negatividad de los estudios de laboratorio y rayos X y tomando en cuenta los antecedentes familiares positivos se establece el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar. Los ataques se siguen presentando y en julio de 1960, en el curso de uno de ellos un cirujano practica laparotomía, extirpa un apéndice inocente, y comprueba la normalidad de las vísceras abdominales. Los ataques continúan hasta la actualidad, y además, ha habido algunos brotes de fiebre con dolores articulares.

Caso 8. E.K., paciente de sexo masculino, de 70 años de edad, nacido en Siria, de origen judío no askenazi. Desde la edad de 20 años —o antes— ha sufrido ataques de dolor abdominal de moderada intensidad acompañado de fiebre elevada, distensión abdominal e imposibilidad de expulsar gases y heces. Los ataques duran 2 días y se presentan cada mes a mes y medio. Los exámenes de laboratorio y los estudios radiológicos de todo el aparato digestivo han sido persistentemente normales o negativos. Un hijo del enfermo sufre fiebre mediterránea familiar (caso 9).

Caso 9. J.K., paciente de sexo masculino de 32 años de edad, hijo del caso 8, y quien desde hace 3 años, sufre cada 2 o 3 meses, ataques de dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen, de gran intensidad, acompañados de fiebre de 38 a 39°C. y de dolores en las articulaciones de las rodillas, tobillos y nuca. Los ataques duran 24 horas y ceden mediante antibióticos o espontáneamente. Los estudios de laboratorio y gabinete han sido normales o negativos.

Caso 10. D.B.,* de dos y medio años de edad, se presentó en noviembre de 1963, con una historia de dolor abdominal, recidivante de 7 meses de evolución. Fue producto de un parto normal y pesó 3,675 kilogramos al nacer. El período neonatal fue normal: sus padres son israelitas sefaradi-

* Este caso fue publicado previamente (11).

tas; no hay historia familiar de ataques de dolor abdominal o de padecimientos renales. El niño tiene 2 hermanos mayores en buen estado de salud y él sólo ha padecido de varicela. Su desarrollo ha sido normal.

El problema empieza en febrero de 1963 con un episodio de fiebre y de dolor abdominal: no tiene otro ataque hasta 3 semanas más tarde y en los siguientes 4 meses se presentan cada 3 semanas. Los siguientes 6 ataques llegan justamente cada 2 semanas y el último mes antes de establecerse el diagnóstico ocurren cada semana. Por motivo de la fiebre se le somete a tonsilectomía en abril y en julio se hace corrección quirúrgica de hernia umbilical que es implicada como la causa del dolor abdominal.

El dolor abdominal es difuso, intenso, y dura menos de 2 horas; la fiebre, en cambio generalmente persiste por 24 horas. No ha habido ataques de pleuresía o de artritis, ni manifestaciones cutáneas; 17 horas después de un ataque de dolor se encontró leucocitosis de 17,000/mm.³.

En noviembre de 1963 se empieza un tratamiento a base de una dieta que incluye menos de 20 gramos de grasa al día. En los siguientes tres meses, el niño ha estado asintomático excepto por un episodio de fiebre y leve dolor abdominal a los 2 meses.

En un período asintomático se llevaron a cabo las siguientes pruebas de laboratorio: eritrocitos, 4.5 millones/mm.³ hemoglobina, 14.0 g. %; hematocrito, 43%; sedimentación globular, 11 mm./hora; leucocitos, 8,400/mm.³, con 4 monocitos, 63 linfocitos y 33 neutrófilos %; colesterol, 228; lípidos, 496; fibrinógeno, 293 mg.%; proteínas totales, 6.95 g.% con 3.62 g.% albúmina, 0.63 g.% alfa-1, 0.90 g.% alfa-2, 0.90 g.% beta, y 0.90 g.% de gama globulina. La amilasa en orina es de 80 U. por 100 ml. y en orina las coproporfirinas son de 14.76 mcg./litro y las uroporfirinas de 3.00 mcg./litro.

RESULTADOS

1. *Origen étnico.* Todos nuestros casos corresponden a personas de origen

mediterráneo; más aún, sin excepción nuestros pacientes son judíos no askenazis, lo que confirma la importancia de los factores étnicos en la etiología de la enfermedad.

2. *Incidencia familiar.* La enfermedad afectó a más de un miembro de la familia en 8 de nuestros 10 casos. De hecho, nuestra serie está constituida por 3 casos sin antecedentes familiares, y 3 familias: una constituida por 2 hermanos y el hijo de una de ellas, otra constituida por padre e hijo y la tercera formada por 2 hermanos. Puede deducirse, de nuestra experiencia, que la enfermedad se transmite directamente, de generación en generación, a partir de la madre o del padre, lo que excluye la posibilidad de que la transmisión esté ligada al sexo.

Todos los autores insisten en el carácter familiar de la enfermedad. En la serie de Heller, que comprende 74 casos, la enfermedad afectó a más de un miembro de la familia en el 60%. El estudio genético de dicha serie llevó a los autores a la conclusión de que la fiebre mediterránea familiar "es un ejemplo de penetración incompleta del gene responsable. En este caso, un gene dominante es transmitido a la descendencia, pero por una razón u otra, no siempre se manifiesta. Es de suponerse que la penetración de un gene dominante depende de factores ambientales, que pueden actuar ya desde el período fetal".⁶ Sin embargo, en un estudio ulterior, más elaborado¹² concluyen que se trata de una característica autosómica recesiva.

Edad de principio. Aquí también

nuestra experiencia es similar a la de los demás investigadores: la enfermedad principió en las primeras dos décadas de la vida en seis de nuestros casos, en dos más, principió en la tercera década y en los dos casos faltantes no fue posible precisar el dato. El paciente más joven de nuestra serie sólo tenía 2 años de edad cuando empezaron síntomas. En la revisión de los casos publicados se ve que la enfermedad principió antes de la edad de 10 años en 70% de los casos.

Cuadro clínico. Los síntomas cardinales de la enfermedad son: *fiebre* y *dolor*. Ambos coinciden, si bien el dolor suele preceder a la fiebre por unas cuantas horas. La fiebre es síntoma obligado y quizá único en ocasiones ("fiebre pseudo-palustre" de Mamou y Cattan), suele alcanzar cifras de 38 a 40°C y no dura más de 1 a 3 días.

La localización más frecuente del dolor es *abdominal* que nosotros observamos en 100% de nuestra serie de 10 casos, y Heller en 90% de la suya, de 74. Puede aparecer en cualquier segmento del abdomen, para generalizarse al poco tiempo e irradiarse al dorso, al tórax o a los hombros. Suele aumentar rápidamente de intensidad y revestir carácter peritoneal: el paciente procura mantenerse inmóvil, ya que todo cambio de posición exacerba el dolor. Aparecen vómitos, la exploración física revela un abdomen distendido, tenso, con defensa muscular, dolor a la presión y a la descompresión y ausencia de ruidos peristálticos. Es fácil comprender que se incurra en el error de diagnosticar estado de vientre agudo y

que se intervenga quirúrgicamente, como ocurrió en cuatro de nuestros casos y en 22 casos de la serie de Heller. Transcurridas 6 a 72 horas la temperatura descende, los vómitos cesan, el dolor disminuye, el tránsito intestinal se reanuda y en poco tiempo el paciente se restablece totalmente. Los ataques de dolor intenso pueden alternar con episodios de molestias menos intensas, caracterizados sólo por meteorismo doloroso y febrícula.

El *dolor torácico* es menos frecuente que el abdominal. Tres de nuestros enfermos lo sufrieron, pero en ninguno de ellos hubo exclusivamente dolor torácico: alternaba o se acompañaba de dolor abdominal. Tenemos dos casos de fiebre periódica con dolor torácico que no hemos incluido en este estudio, a pesar de que nos inclinamos por el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar, debido a que no hemos podido descartar otras posibilidades diagnósticas.

El dolor se localiza en la parte inferior del tórax y suele ser unilateral. A menudo se observa que el ataque doloroso puede localizarse en uno u otro lado en diferentes episodios. Se trata de un dolor punzante, exacerbado por los movimientos respiratorios que, por este motivo, se vuelven superficiales y rápidos. Puede irradiar a uno o ambos hombros o al abdomen superior, o desplazarse hacia esta cavidad al cabo de unas horas. Transcurridas, aquí también, 6 a 72 horas, el ataque desaparece tan misteriosamente como vino. La exploración física practicada durante un ataque de dolor torácico revela solamente disminución de los ruidos respiratorios. Los rayos X pueden ense-

ñar la aparición fugaz de un derrame que borra el seno costofrénico.

Según Heller, el ataque *articular* se presentó en 80% de su serie, y en 50% de los casos descritos en la literatura. El autor sólo lo observó en tres casos, quizá porque no prestó suficiente atención a este aspecto del cuadro clínico. Una o más articulaciones suelen doler y adquirir carácter inflamatorio: están rojas y tumefactas e inmovilizan al paciente durante 2 a 3 días, tiempo que dura el ataque, para recuperar después forma y función normales. En ocasiones, sin embargo, la artritis sigue una evolución crónica y se confunde con la artritis reumatoide. Nuestros tres casos correspondieron a artritis agudas fugaces.

Los autores han descrito la aparición de manchas eritematosas, que simulan erisipela, dolorosas, calientes y, a veces edematosas. Su área fluctúa entre la de una moneda pequeña y una tortilla y aparecen en zonas cercanas a las articulaciones de los tobillos o en el dorso del pie. Según Heller, estas lesiones son tan características que no titubea en tomarlas en cuenta para afirmar el diagnóstico en casos en que los demás síntomas son vagos. En esta serie hay un caso de estas características.

Datos de laboratorio y rayos X. Como es de suponerse, los pacientes con fiebre mediterránea familiar han sido sometidos a una extensísima serie de investigaciones de laboratorio y radiológicas en un esfuerzo por encontrar cambios específicos que permitan, por una parte, hacer más objetivo el diagnóstico y, por otra parte, que propor-

cionen pistas sobre la etiología y patogénesis de esta misteriosa enfermedad. Los resultados de la pesquisa han sido pobres: aumento de la velocidad de sedimentación globular, hallazgo constante; a veces esferocitosis; las cuentas leucocitarias pueden variar desde cifras normales hasta más de 20,000 mm;³ el fibrinógeno del plasma aumenta en una proporción elevada.¹³ No se han encontrado gérmenes ni virus ni se han demostrado células L.E. ni otras evidencias de enfermedad por autoinmunidad.

Los estudios del metabolismo de las porfirinas han resultado normales. Las únicas alteraciones radiológicas son los signos pleurales que ya hemos mencionado y que traducen el desarrollo súbito de exudado de carácter transitorio. Los investigadores han hecho notar que la albuminuria es frecuente, y en efecto, en muchos casos, tarde o temprano, se desarrolla síndrome nefrótico con insuficiencia renal debido a amiloidosis. Por fortuna, esta temible complicación no se ha presentado en ninguno de nuestros casos. Se trata de un ejemplo interesante y quizá único de amiloidosis secundaria a una enfermedad congénita familiar.

Anatomía patológica. Si se practica laparotomía exploradora en el curso de un ataque doloroso, no se descubren datos patológicos, a no ser cierto grado de hiperemia y edema, y exudado fibrinoso,³ como sucedió en uno de nuestros casos. Las biopsias de articulaciones, hígado, páncreas, ganglios linfáticos y músculos no han mostrado datos de valor. La muerte se ha debido siempre a insuficiencia renal y entonces la

autopsia ha mostrado extensa amiloidosis en la mayoría de los órganos internos.^{14, 15}

Tratamiento. No existe ningún tratamiento efectivo. Es muy larga la lista de los medicamentos que se han ensayado, sin éxito, desde antibióticos hasta hormonas y desde antihistamínicos hasta vitaminas, sin faltar, por supuesto, los corticosteroides.

En 1961, Mellinkoff informó buenos resultados obtenidos mediante dieta pobre en grasas.¹⁶ Nosotros la aplicamos a varios pacientes y en uno de ellos obtuvimos buenos resultados iniciales ya que se prolongaron los intervalos entre ataques.¹¹

Por desgracia hemos perdido de vista a este paciente. En los otros casos no hemos obtenido respuesta terapéutica favorable, pero es posible que los pacientes no se hayan apegado a la dieta indicada. Otros autores no han observado resultados favorables de este tratamiento dietético.¹⁷

Etiología y patogenesis. Poco se sabe al respecto. No ha sido posible aislar agentes bacterianos o virales, y se han descartado causas alérgicas, endocrinas y psicogénicas. Toda teoría debe tomar en cuenta las características étnicas y familiares de la enfermedad, las cuales apuntan hacia un error congénito, bioquímico, genéticamente determinado.

En algunos enfermos con fiebre mediterránea familiar se han encontrado, durante los ataques de fiebre, concentraciones plasmáticas anormalmente altas de etiocolanolona no conjugada, un catabolito de la testosterona con pro-

iedades pirogénicas bien estudiadas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con fiebre mediterránea familiar en quienes se ha medido la concentración plasmática de este esteroide, se han encontrado cifras normales. Este hecho, más la falta de respuesta terapéutica a los corticosteroides, que sí se observa en los casos de "fiebre por etiocolanolona", son argumentos poderosos en contra de la hipótesis de la relación etiológica entre la etiocolanolona y la fiebre mediterránea familiar.¹⁸ Nosotros no hemos realizado estudios de esta naturaleza en nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Reismann, H. A.: *Periodic disease*. *Medicine*, 30: 219, 1951.
2. Siegal, S.: *Benign paroxysmal peritonitis*. *Ann. Int. Med.* 23: 1945.
3. Siegal, S.: *Benign paroxysmal peritonitis: second series*. *Gastroenterology*. 12: 234, 1949.
4. Priest, R. J. y Nixon, R. K.: *Familial recurring polyserositis: a disease entity*. *Ann. Int. Med.* 51: 1253, 1959.
5. Mamou, H.: *Le maladie périodique*. Expansion Scientif. Franc. Paris, 1956, p. 169.
6. Heller, H. Kariv, I., Sherf, L. y Sohar, E.: *Familial mediterranean fever*. *Harefuah* 48: 91, 1955.
7. Heller, H., Sohar, E. y Sherf, L.: *Familial mediterranean fever*. *Arch. Int. Med.* 23: 1, 1945.
8. Mellinkoff, S. M.: *Familial mediterranean fever*. *Gastroenterology*. 40: 151, 1961.
9. Berardinelli, W., de Castro, A. y Teixeira, W.: *La maladie périodique au Brasil*. *Presse Méd.* 61: 1645, 1953.
10. Jinich, H.: *El falso abdomen agudo*. *Rev. Gastroent. Mex.* 25: 132, 1960.
11. Herskovic, T.; Jinich, H. y Szydlo, J.: *Dos casos de fiebre mediterránea familiar en México: tratamiento con dieta pobre en grasas*. *Rev. Gastroent. Mex.* 29: 129, 1964.
12. Shohar, E., Praes, M., Heller, J. y Heller, H.: *Genetics of familial medi-*

- terranean fever*. (FMF). Arch. Int. Med. 107: 529, 1961.
13. Frensdorff, A., Sohar, E. y Heller, H.: *Plasma fibrinogen in familial mediterranean fever*. Ann. Int. Med. 55: 448, 1961.
 14. Heller, H., Sohar, E. y Gafni, J.: *Amyloidosis in familial mediterranean fever*. Arch. Int. Med. 107: 539, 1961.
 15. Heller, H.: *Fiebre mediterránea familiar*. Rev. Invest. Clin. 13: 325, 1961.
 16. Mellinkoff, S. M., Schwabe, A. D. y Laurence, J. S.: *A dietary treatment for familial mediterranean fever*. Trans. Assoc. Amer. Physicians, 73: 197, 1960.
 17. Sohar, E., Gafni, J., Chaimow, M., Pross, M. y Heller, H.: *Low fat diet in familial mediterranean fever; a therapeutic trial*. Arch. Int. Med. 110: 150, 1962.
 18. Bandy, P. K., Cohn, G. L. y Gregory, P. B.: *Etiocolanalone fever*. Medicine 44: 249, 1965.

COMENTARIO OFICIAL

DR. RUBÉN LISKER¹

EL TRABAJO del Dr. Jinich es importante por varios motivos. En primer lugar, pone de manifiesto el hecho ya conocido pero con frecuencia olvidado de que ciertas enfermedades ocurren preferentemente en algunos grupos étnicos. Ello además de plantear importantes preguntas relativas a los motivos de dicha predilección, tiene implicaciones prácticas obvias que deben siempre tomarse en cuenta en el ejercicio de nuestra profesión.

De especial interés nos pareció el problema relativo al mecanismo de transmisión hereditaria de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Los enfermos del Dr. Jinich pertenecen a 6 familias cuyos árboles genealógicos parciales y contruidos a partir del texto de su trabajo se pueden observar en la figura 1. En dos de las familias los progenitores de los sujetos afectados eran sanos, mientras que en cuando menos dos de las familias, uno de los padres estaba también afectado. La transmisión directa de una generación a la siguiente de una enfermedad o característica, es propia de la herencia dominante, tal como lo implica en su trabajo el Dr. Jinich. Sin embargo, debe recordarse que en ciertas circunstancias las enfermedades recesivas pueden tener un patrón vertical de transmisión hereditaria. En la figura 2 presentamos dos árboles genealógicos de una misma familia descrita por Khachadurian y Abu Feisal en el Líbano,¹ en la que en 5 generaciones sucesivas hubo sujetos afectados de alcaptonuria. El árbol genealógico incompleto que se muestra en la parte superior de la figura es típico de la herencia dominante; sin embargo, si se ob-

serva con cuidado el árbol completo que aparece en la parte inferior de la misma figura, se puede ver que tanto en el lado paterno como en el materno hay individuos con alcaptonuria y que todos los sujetos afectados son hijos de matrimonios consanguíneos, lo que es compatible y aún sugestivo de que se trate de una enfermedad recesiva, como en efecto lo es la alcaptonuria.

Parece indispensable completar el estudio familiar de los sujetos con FMF presentados, a fin de descartar la existencia de consanguinidad. A este respecto conviene mencionar que debido a nuestro interés por otra enfermedad hereditaria, la deficiencia en la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa eritrocítica, hemos tenido oportunidad de estudiar alrededor de 15 familias del mismo grupo de población de donde proceden los casos de FMF, y la frecuencia de matrimonios consanguíneos nos ha parecido particularmente elevada.

La importancia de esclarecer lo anterior, radica en que la transmisión de la FMF con un patrón dominante, como lo parecen sugerir los presentes casos, se contraponen a los resultados obtenidos por Sohar y cols.² en un estudio de 123 familias en que uno o más miembros de cada familia tenían FMF y donde se concluye con toda razón, que se trata de una enfermedad con un patrón de transmisión familiar mendeliano recesivo. Esto, además de poder ser un ejemplo más de una enfermedad que fenotípicamente parece homogénea y debida a un sólo defecto genético, es en realidad heterogénea y debida a más de un tipo de anomalía hereditaria, tiene el interés de que la patogénesis de las enfermedades recesivas es diferente de las dominantes; en efecto, en las primeras, que constituyen los ejemplos clásicos

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

de los errores congénitos del metabolismo, casi siempre la enfermedad es consecuencia de las alteraciones metabólicas consecutivas a la deficiencia de una enzima específica. En cambio las enfermedades dominantes no son resultado de deficiencias de esta naturaleza y su patogénesis permanece habitualmente en el misterio.

No me resta más que felicitar al Dr. Jinich por su interesante trabajo, esperando que las sugerencias que me permití hacer sirvan para redondear la investigación y aumentar la utilidad, ya importante, de su excelente investigación.

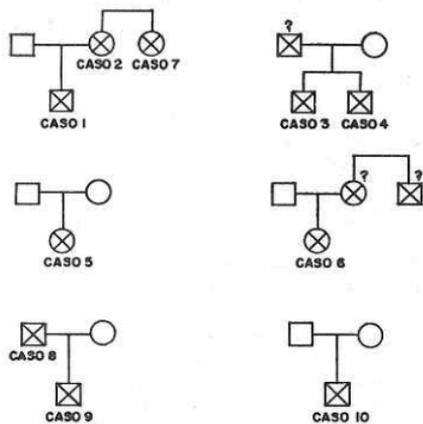


FIG. 1. Arboles genealógicos de los pacientes con fiebre mediterránea familiar descritos por Jinich. Los cuadros o círculos en blanco indican varones o mujeres sanos y los cuadros o círculos con una X indican sujetos afectados.

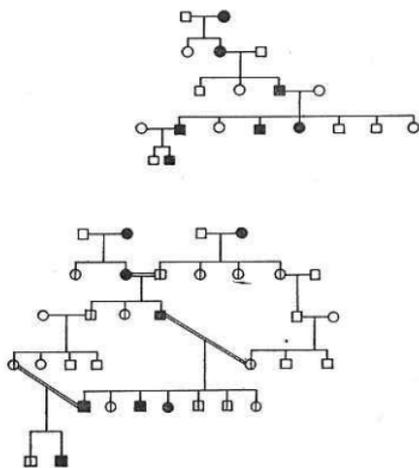


FIG. 2. Arboles genealógicos incompleto (parte superior) y completo (parte inferior) de una familia con alcaptonuria (tomado de referencia, 2). Los cuadros o círculos en blanco indican varones o mujeres normales, los cuadros o círculos en negro indican la existencia de alcaptonuria y los cuadros o círculos con una raya diagonal indican a los heterocigotos seguros o probables.

REFERENCIAS

1. Khachadurian, A. y Abu Feisal, K.: *Alkaptonuria: report of a family with seven cases appearing in four successive generations with metabolic studies in one patient*. J. Chron. Dis. 7: 455, 1958.
2. Sohar, E., Prass, M., Heller, J. y Heller, H.: *Genetics of familial mediterranean fever*. Arch. Inst. Med. 107: 529, 1961.