



## 1056 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR EN LAS ISLAS BALEARES

*José Antonio Zayas Gallardo<sup>1</sup>, Gemma Mut Ramon<sup>2</sup>, Lluís Planas Bibiloni<sup>2</sup>, Alexandre Pascual Olmos Torres<sup>2</sup>, Meritxell Gavalda Manso<sup>2</sup>, Catalina Maria Nadal Martí<sup>2</sup> y M<sup>a</sup> Teresa Bosch Rovira<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Universidad Illes Balears (UIB), Palma de Mallorca. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

### Resumen

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes adultos diagnosticados de fiebre mediterránea familiar (FMF) en las Islas Baleares. Analizar las mutaciones en el gen MEFV más prevalentes en pacientes diagnosticados de FMF en las Islas Baleares.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de 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. Hemos excluido pacientes que tras revisión de historia clínica y pruebas complementarias surgían dudas del diagnóstico de certeza de FMF por no cumplir los criterios diagnósticos recomendados.

**Resultados:** Recogimos datos de 31 pacientes diagnosticados de FMF. Un 87% fueron mujeres. La mediana de edad fue de 52 años (25-79 años). La mediana de edad al diagnóstico de FMF fue de 31,5 años. El 93,5% eran de nacionalidad española todos ellos originarios de las Islas Baleares. El 70,9% tenían antecedentes familiares. La clínica presentada: dolor abdominal (100%), síndrome febril (74%), artromialgias (38,7%) pleuritis (6,4%), pericarditis (3,2%). El 70,9% presentaron mutaciones en el gen MEFV: Mutación M694V: 40,9%, entre ellos 2 hermanas homocigotas para la mutación (una de ellas presentando como complicación amiloidosis renal). Mutación E148Q: 27,2%, heterocigotos. Mutación P369S: 9,1%, heterocigotos. Mutación I591T: 4,53%, heterocigotos. Mutación E319K: 9,1%, heterocigotos. Mutación K695R: 9,1% heterocigotos. En el 16,1% no detectamos mutaciones a pesar de clínica compatible con FMF. El retraso diagnóstico (desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de certeza fue muy variable, desde 6 meses hasta 30 años). A nivel analítico el 100% presentó incremento reactantes fase aguda durante las crisis. El 70% presentaron crisis en el último año (1-4 episodios). El 100% recibió tratamiento con colchicina al diagnóstico. Actualmente, el 67,7% sigue con el tratamiento. Una paciente ha requerido tratamiento con anakinra. Una paciente ha presentado amiloidosis renal pendiente de trasplante

renal.

*Discusión:* La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria (EAH) monogénica más prevalente en el mundo, caracterizada por ataques inflamatorios recurrentes y autolimitados de fiebre y serositis, 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 componente del inflammasoma, lo que conduce a una respuesta inflamatoria exagerada a través de la producción incontrolada de interleucina 1. Aún es controvertido si el efecto de la mutación pirina en FMF se debe a una pérdida de función o a una ganancia. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las pruebas genéticas están indicadas para apoyarlo. Constatamos que han surgido algunos problemas para la obtención de datos en este estudio: 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 considerar una prevalencia estimada de 1 caso/35.400 habitantes.

*Conclusiones:* En el estudio realizado hemos detectado 31 pacientes diagnosticados de FMF en las Islas Baleares, 87% mujeres. El 93% son originarios de las Islas Baleares, la mediana de edad fue de 52 años. Un 70% tenía antecedentes familiares. La mediana de edad al diagnóstico fue de 31,5 años. La prevalencia estimada sería de 1 caso/35.400 habitantes (aunque no hemos podido obtener datos de aquellos pacientes controlados en centros privados). La clínica más prevalente fue el dolor abdominal (100%). El 70,9% presentaron mutaciones en el gen MEFV siendo la más prevalente la M694V. Una paciente homocigota para dicha mutación presenta amiloidosis renal como complicación más grave de FMF. Existe un retraso diagnóstico muy variable. Es fundamental el tratamiento con colchicina para intentar evitar las crisis y la complicación más grave de la FMF como es la amiloidosis renal.

## **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, Yilmaz R, Kasap T, Takci S, *et al.* Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Biochem*

- Genet [Internet]. 2019;57(2):289-300.
10. Balci-Peynirciölu B, Kaya-Akça Ü, Arıclı ZS, Avcı E, Yeliz Akkaya-Ulum Z, Karadâ 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.
  13. Bozgeyik E, Mercan R, Arslan A, Tozkir 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.
  14. Sari A, Bodakçı E, Armáan B, Satı H, Atá N, Yáar 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):108-16.
  20. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:254-60.