

Fiebre mediterránea familiar

Violeta Bittermann⁽¹⁾, Jordi Antón López⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

⁽²⁾Profesor asociado. Universitat de Barcelona. Jefe sección Reumatología Pediátrica.

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Bittermann V, Antón López J. Fiebre mediterránea familiar. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:379-389.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria (EAH) más común en el mundo. Se caracteriza 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* (Mediterranean FeVer), 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 (IL-1). Aún es controvertido si el efecto de la mutación pirina en la FMF se debe a una pérdida de función o a una ganancia de función.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las pruebas genéticas están indicadas para apoyarlo.

La colchicina sigue siendo el pilar del tratamiento de la FMF. Disminuye los ataques, mejora la calidad de vida y previene la amiloidosis. Los recientes avances en pruebas genéticas y estudios moleculares han conducido al desarrollo de nuevas terapias de inhibidores de la interleucina-1. El pronóstico de la enfermedad es excelente en pacientes cumplidores.

Palabras clave: fiebre mediterránea familiar; revisión; etiología; manifestaciones clínicas; tratamiento.

Familial Mediterranean fever

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] is the most common hereditary autoinflammatory disease (HAID) in the world. It is characterized by recurrent and self-limiting inflammatory attacks manifesting with fever, serositis and elevation of acute-phase reactants.

The disease has an autosomal recessive inheritance pattern involving the *MEFV* gene (Mediterranean FeVer), a gene that encodes pyrine. Pyrine is a component of the inflammasome that induces an exaggerated inflammatory response through the uncontrolled production of interleukin 1 (IL-1). Whether the effect of the pyrine mutation in FMF is due to a loss of function or a gain of function remains under debate.

The diagnosis is mainly clinical, and genetic testing is indicated to support it.

Colchicine remains the mainstay of treatment of FMF. It reduces attacks, improves quality of life and prevents amyloidosis. Recent advances in genetic testing and molecular studies have led to the development of new therapies with interleukin-1 inhibitors. The prognosis of the disease is excellent in patients that adhere to treatment.

Key words: familial Mediterranean fever; review; aetiology; clinical symptoms; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria (EAH) más común en el mundo, con un patrón de herencia autosómica recesiva. Se presenta de forma habitual por episodios recurrentes de fiebre e inflamación de las serosas. La serositis puede presentarse como dolor abdominal, dolor torácico o artralgias y puede acompañarse de lesiones cutáneas erisipeloides, cefalea o inflamación testicular. Mutaciones en el gen *MEFV* (Mediterranean fever), localizadas en el cromosoma 16, pueden llevar a la aparición de FMF. El gen *MEFV* es responsable de la producción de una proteína llamada pirina, que tiene un papel controvertido en la etiopatogenia de la enfermedad y está implicada en la regulación de la apoptosis, la respuesta inflamatoria y producción de citoquinas. No se dispone en este momento de un test diagnóstico específico. Lo fundamental para diagnosticar la FMF es la sospecha clínica, mientras que la prueba gené-

tica sirve únicamente de apoyo. El tratamiento se dirige a tratar los ataques agudos, prevenir las recaídas y disminuir la inflamación crónica para prevenir complicaciones a largo plazo. Se emplea sobre todo la colchicina, pero los recientes avances en estudios moleculares han conducido al desarrollo de nuevas terapias de inhibidores de la interleucina-1. El pronóstico de la enfermedad ha cambiado en los últimos años, sobre todo debido al empleo de estos nuevos fármacos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Tras la identificación del gen *MEFV* se ha informado cada vez más de la presencia de fiebre mediterránea familiar (FMF) en todo el mundo. Las migraciones del signo XX han llevado a la propagación de la enfermedad. La FMF se produce principalmente en grupos étnicos de ascendencia mediterránea, sobre todo judíos, turcos, armenios y árabes. La prevalencia en estas poblaciones es de hasta 1/500 personas¹.

Sin embargo, la FMF puede ocurrir en otros grupos étnicos. También se han registrado series de casos en países como Japón. No obstante, hay países donde la FMF no ha sido encontrada o reportada, como los estados escandinavos².

3. GENÉTICA

La FMF es una enfermedad autosómica recesiva y, por lo tanto, se necesitan dos mutaciones patógenas para una confirmación genética de la enfermedad. El gen *MEFV* se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3). En el momento actual se han identificado más de 300 mutaciones en el gen *MEFV* (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>), la mayoría de ellas localizadas en los exones 2 y 10. Basándonos en el patrón de herencia de la enfermedad, un estudio genético confirmatorio debería detectar mutaciones en los dos alelos del gen *MEFV* y estas pueden ser: iguales (homocigosis) o diferentes (heterocigosis compuesta). Sin embargo, no todas las mutaciones patógenas se pueden procesar en todos los laboratorios. Además, puede no estar del todo claro si una mutación reportada es patógena, y en muchos casos, la segunda mutación puede ser de “significado incierto” (Tabla 1)².

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han revelado una relación muy compleja y variable³. La variante M694V, sin embargo, se

ha asociado con un fenotipo más grave de la enfermedad⁴.

4. ETIOPATOGENIA

El gen *MEFV* codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina (de *pyros*, palabra griega que significa fiebre) o marenostrina (de *Marenostrum*, nombre latino del Mar Mediterráneo). Se expresa principalmente en células del sistema inmune innato incluyendo neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos pertenecientes a serosas y tejido sinovial⁵.

La pirina tiene un papel clave en el control de la inflamación a través de su relación con otras proteínas que conforman el inflamasoma, como la proteína NOD-like receptor Pylrin domain containing (NLRP3), un receptor de reconocimiento de patógenos. Es una estructura intracelular requerida para la producción de IL-1 β . Todavía es controvertido si las mutaciones en el gen *MEFV* causan una pérdida o una ganancia de función. Se sugiere que la pirina interactúa con la proteína adaptadora ASC del inflamasoma, produciéndose un aumento de la activación de caspasa-1 y producción de IL-1 β . Otros estudios han mostrado que organismos genéticamente modificados para tener una expresión reducida de la pirina, presentaron un aumento de la activación de caspasa-1 e IL-1 β ⁶.

Tabla 1. Variantes testadas en el gen *MEFV*²

	Gen	Variantes patógenas	Variantes de significado incierto	Variantes sin significado clínico
Fiebre mediterránea familiar	MEFV	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

Estudios recientes han demostrado que la pirina es un sensor inmunitario específico para bacterias. Puede ser activada por *Francisella novicida* o *Burkholderia cenocepacia*, ambos patógenos oportunistas que causan inflamación en el huésped. También la pirina se activa por modificaciones en la GTPasa Rho (proteína de señalización con función reguladora de señales provenientes del exterior celular hacia efectores intracelulares). De esta forma, la pirina no reconoce directamente los productos microbianos, pero detecta la actividad patógena de las bacterias⁴.

Un aspecto de gran importancia a tener en cuenta en la etiología de la FMF es la participación de fenómenos de desregulación epigenética. Los mecanismos de desregulación epigenética como la modificación covalente del ADN y de las histonas, la metilación y micro-RNA pueden complementar las alteraciones genéticas⁶. Otro aspecto interesante es que determinados factores externos, como puede ser la dieta o la microbiota pueden influir en el perfil de modificaciones epigenéticas. Se ha observado que pacientes con FMF que han migrado a Europa tienen una enfermedad menos grave⁴.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FMF suele debutar en la infancia. En los estudios de prevalencia se reportó una edad media de inicio de los síntomas $9,6 \pm 8,6$ años y de diagnóstico $16,4 \pm 11,6$.

La forma habitual de presentación se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre, poliserositis y artritis que aparecen a intervalos irregulares, duran 0,5-3 días y resuelven de forma espontánea¹.

5.1. Pródromo

Muchos pacientes experimentan un pródromo antes del ataque (ansiedad, depresión, dolor en alguna región del cuerpo). Los ataques se pueden desencadenar con la menstruación o el estrés, pero muchas veces no se asocia ningún desencadenante.

5.2. Fiebre

La fiebre puede ser a veces la única manifestación, especialmente en niños pequeños. Se trata de una fiebre de aparición brusca, que alcanza los 40 °C y suele estar presente durante todo el episodio inflamatorio (2-3 días).

5.3. Manifestaciones digestivas

Los síntomas abdominales suelen acompañar a la fiebre y se presentan en casi 90% de los pacientes. Se manifiestan desde dolor abdominal leve, hasta simular un abdomen agudo por peritonitis generalizada que suele llevar a cirugía, sobre todo si se localiza en zona apendicular. El estreñimiento es más frecuente que la diarrea y puede aparecer un íleo paralítico. Los pacientes ya intervenidos previamente pueden desarrollar adherencias y presentar obstrucciones intestinales recurrentes.

5.4. Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones articulares son comunes (70% de los pacientes) y pueden ser el síntoma primordial de enfermedad, especialmente si la enfermedad debuta muy temprano. Se trata sobre todo de artralgias, especialmente a nivel de los tobillos. También puede aparecer artritis, manifestándose como mono, oligo- o poliarticular que puede llevar a la confusión

con una artritis idiopática juvenil (AIJ). El dolor muscular es una de las manifestaciones clásicas, sobre todo en los periodos de fiebre más elevada. Aparece después del esfuerzo físico y disminuye con el descanso o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La mialgia febril prolongada no es muy frecuente, pero cuando aparece, necesita uso de corticosteroides. Es importante diferenciar la miopatía inducida por colchicina, un efecto secundario infrecuente de la misma, que no suele acompañarse de fiebre ni aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG)⁵.

5.5. Pleuritis

Otra serosa afectada frecuentemente (hasta 45% de los pacientes) es la pleura, produciendo dolor torácico y derrame pleural radiológico. Suele ser unilateral y durar 12-48 horas.

5.6. Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son menos frecuentes, pudiendo aparecer placas erisipeloides localizadas en la zona pretibial y el dorso de pie. Se ha reportado la frecuente asociación de FMF con algunas vasculitis, especialmente vasculitis IgA (antes púrpura de Schönlein-Henoch) y poliarteritis nodosa⁴.

5.7. Amiloidosis

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

Menos frecuente se han descrito casos de dolor escrotal agudo, pericarditis, glomerulonefritis,

cefalea por meningitis aséptica y convulsiones febriles.

En la **Figura 1** están resumidas las manifestaciones clínicas según el órgano afectado.

Las manifestaciones clínicas de FMF y sus diferencias con otros síndromes autoinflamatorios se pueden encontrar en una tabla disponible en: <http://www.autoinflammatory-search.org/diseases>⁷.

6. LABORATORIO

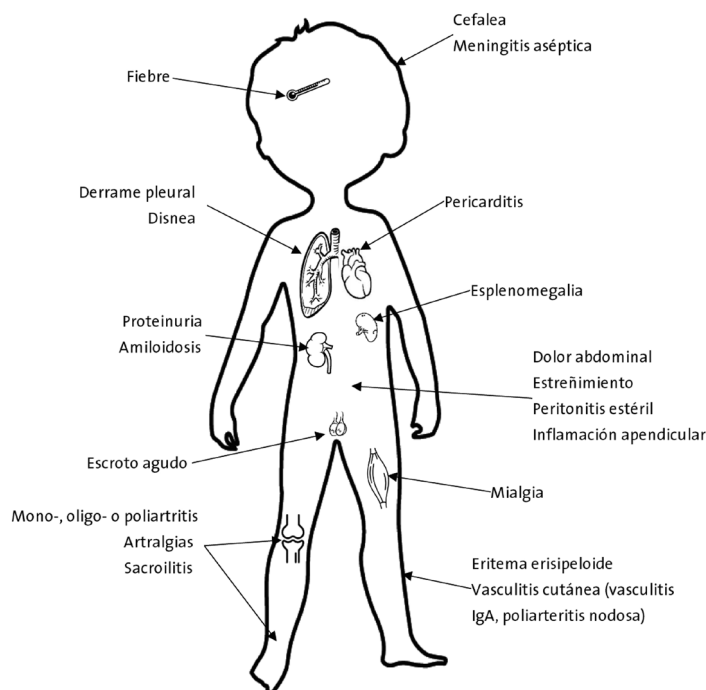
Durante los ataques se evidencia un aumento de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), VSG, amiloide A sérico (SAA) y complemento. También se observa leucocitosis con neutrofilia.

El aumento persistente de reactantes de fase aguda predispone a la aparición de amiloidosis, la secuela más importante de la FMF. El amiloide se puede depositar en cualquier órgano, incluyendo el tracto gastrointestinal, bazo, riñones, suprarrenales, tiroides y pulmón, pero no suele encontrarse en lengua, nervios periféricos o corazón⁵.

Los pacientes con mutación en *M694V* tienen mayor riesgo de síntomas más notables de FMF y predisposición para la aparición de la amiloidosis sistémica. Un indicador temprano de la afectación renal es la aparición de microalbuminuria. Tras la instauración de proteinuria, la amiloidosis se puede confirmar en una biopsia renal o de recto⁵.

En los pacientes con artritis, la artrocentesis pone de manifiesto un líquido articular de ca-

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la FMF



racterísticas inflamatorias, con recuento leucocitario de más de 100 000/mm³.

7. DIAGNÓSTICO

Recientemente se han propuesto unos criterios clasificatorios para la FMF para aquellos pacientes con un genotipo confirmatorio y unos criterios para aquellos pacientes con un genotipo no confirmatorio (Tabla 2). También se han propuesto unos criterios puramente clínicos para aquellos pacientes sin estudio genético (Tabla 3)⁸, si bien durante mucho tiempo los criterios más utilizados en niños han sido los de Yalcinkaya (Tabla 4)⁹. De acuerdo con estos criterios, un paciente puede ser clasificado como

Tabla 2. Nuevos criterios de clasificación Eurofever/PRINTO para FMF⁸

Presencia de *genotipo MEFV confirmatorio* y al menos uno de los siguientes:

- Duración de los episodios 1-3 días.
- Artritis.
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal

O

Presencia de *genotipo MEFV no confirmatorio* y al menos dos de los siguientes:

- Duración de los episodios 1-3 días.
- Artritis.
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.

FMF: fiebre mediterránea familiar. Versión adaptada.

Sensibilidad: 0,94. Especificidad: 0,95.

Tabla 3. Criterios clínicos de clasificación Eurofever/PRINTO para FMF⁸

Al menos seis de nueve:
Presencia de:
• Etnia mediterránea oriental
• Duración de los episodios, 1-3 días
• Dolor torácico
• Dolor abdominal
• Artritis
Ausencia de:
• Estomatitis aftosa
• Erupción urticarial
• Erupción maculopapular
• Adenopatías dolorosas

FMF: fiebre mediterránea familiar. Versión adaptada.
 Sensibilidad: 0,91. Especificidad: 0,92.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar en niños⁹

Criterio	Descripción
Fiebre	Temperatura axilar >38 °C 6-72 h de duración y ≥3 episodios
Dolor abdominal	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Dolor torácico	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Artritis	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Historia familiar de FMF	

Para el diagnóstico se necesitan al menos 2 de los 5 criterios.

FMF en la presencia del genotipo *MEFV* confirmatorio, especialmente si añade una de las siguientes condiciones:

- Duración de los episodios de 1-3 días.
- Etnicidad.
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de FMF es clínico, y si el fenotipo es compatible con el de FMF, aunque no haya una confirmación genética, el diagnóstico no debe excluirse⁶. En ocasiones el diagnóstico no es sencillo y el paciente requiere ser valorado por un equipo experto desde el punto de vista clínico y genético.

En la última década, aparte del desarrollo en la genética molecular, se han desarrollado herramientas clínicas para evaluar la actividad y las consecuencias de la enfermedad: el índice de actividad diaria de la enfermedad autoinflamatoria (AIDAI)¹⁰ (Tabla 5) y el score FMF50 (instrumento utilizado para medir las consecuencias de la enfermedad)⁴. Existen 13 ítems en el AIDAI: fiebre, síntomas generales, dolor abdominal, náuseas/vómitos, diarrea, cefalea, dolor torácico, adenopatías dolorosas, artralgias o mialgias, artritis, manifestaciones oculares, lesiones cutáneas y medicamentos utilizados para la fiebre o alivio del dolor.

Dado que las enfermedades autoinflamatorias producen una inflamación sistémica que puede causar daño a múltiples órganos, se ha desarrollado un instrumento validado para cuantificar el daño: índice de daño de enfermedad autoinflamatoria (Autoinflammatory Disease Damage Index [ADDI]) que contiene 18 ítems (incluyen sistema renal, reproductor, nervioso y musculoesquelético)¹¹.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FMF tiene como objetivo prevenir las recurrencias y prolongar los periodos intercrisis, reducir la gravedad de los ataques y controlar las secuelas a

Tabla 5. Índice de actividad diaria de la enfermedad autoinflamatoria (AIDA)¹⁰

Nombre:		Edad:			Mes:			Año:					
Síntomas asociados al síndrome autoinflamatorio en el día actual													
Día	Fiebre ≥38 °C	Síntomas generales	Dolor abdominal	Náuseas y vómitos	Diarrea	Dolor de cabeza	Dolor en el pecho	Ganglios dolorosos	Dolor articular o dolor muscular	Inflamación articular	Síntomas oculares	Lesiones cutáneas	Medicamentos para la fiebre o el dolor
Puntuación	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	
1													
2													
3													
...													
31													

Cada día representa un día en 1 mes. El diario se debe rellenar cada día mientras dure el ataque y la puntuación es 1 si hay síntomas, 0 si no hay síntomas.

Usar un diario diferente para cada mes del año.

Se deben apuntar únicamente los síntomas debido al síndrome autoinflamatorio.

largo plazo de la enfermedad, como la amiloidosis. Esto se logra controlando la inflamación que se monitoriza con los parámetros de laboratorio mencionados anteriormente.

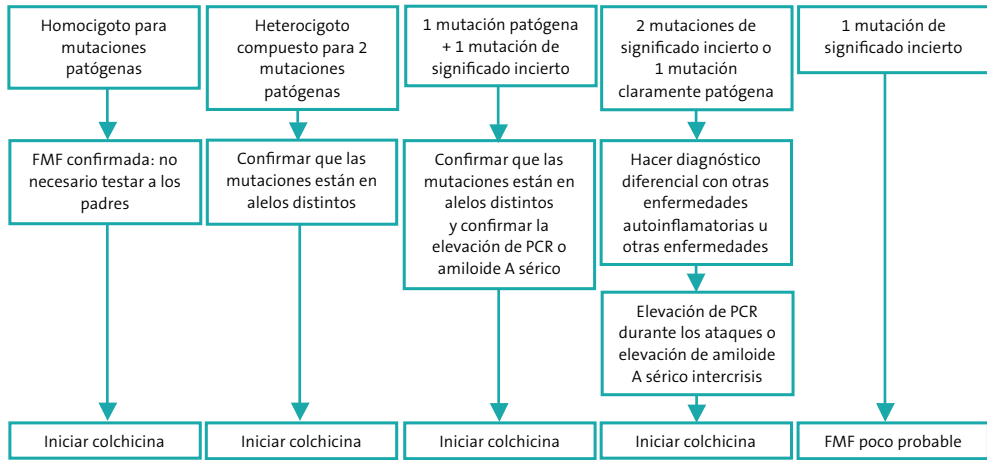
El pilar del tratamiento es la colchicina (grado II de evidencia), que es eficaz no solo para controlar los ataques sino también para prevenir la amiloidosis secundaria, por lo que tiene que ser diario.

Se ha propuesto un algoritmo¹ para guiar el diagnóstico y las decisiones de tratamiento en pacientes con clínica compatible con FMF, después de realizar el análisis del genotipo *MEFV*, que se detalla en la **Figura 2**. Sin embargo, un paciente que únicamente presenta genética positiva para FMF en ausencia de manifestaciones clínicas o inflamación subclínica no es necesario que reciba tratamiento, pero se aconseja un seguimiento clínico y analítico estricto para descartar la aparición de amiloidosis secundaria.

La colchicina tiene múltiples mecanismos de acción en la FMF. Están bien documentados los efectos sobre la expresión de moléculas de adhesión y sobre la migración de leucocitos⁵, junto a la inhibición de la expresión de la pirina en las células que expresan la pirina mutada.

La dosis recomendada de colchicina es: 0,5 mg/día en menores de 5 años, 0,5-1 mg/día en pacientes de 5 a 10 años y de 1-1,5 mg/día en mayores de 10 años y en adultos, siendo necesario su ajuste en función de la respuesta clínica y los niveles de PCR o SAA intercrisis. Se recomiendan dosis más altas en pacientes homocigotos para *M694V*, por el riesgo elevado de desarrollar amiloidosis secundaria¹². La dosis máxima recomendada en niños es de hasta 2 mg/día y en adultos de hasta 3 mg/día. El aumento de la dosis debe ser progresivo y monitorizar los efectos secundarios. La dosis se puede repartir en 2 tomas al día.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en fiebre mediterránea familiar¹



FMF: fiebre mediterránea familiar; **PCR:** proteína C reactiva.

La colchicina suele ser un fármaco seguro en niños, aunque los efectos secundarios son muy frecuentes y sobre todo implican al tracto gastrointestinal. Los pacientes pueden presentar diarrea o clínica de intolerancia a la lactosa. Para evitar estos efectos secundarios se recomienda la introducción gradual y ascendente del fármaco asociado a una dieta baja en lactosa. En muy pocas ocasiones pueden desarrollar miopatía con debilidad muscular proximal progresiva y mialgia generalizada. En caso de intoxicación aguda se han notificado alteraciones de la médula ósea (anemia hemolítica o aplásica, neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia). Cuando se administra junto con otros medicamentos que son metabolizados por citocromo CYP3A4 (macrólidos, ciclosporina, estatinas y verapamilo), aumenta el grado de toxicidad del fármaco¹².

La respuesta al tratamiento, el cumplimiento de este y el perfil de seguridad de la colchicina se deberían monitorizar como mínimo

cada 6 meses utilizando el AIDAI y exámenes de laboratorio (hemograma, función hepática, función renal, enzimas musculares, uroanálisis y reactantes de fase aguda, preferentemente PCR y SAA).

Aunque el principal problema de respuesta insuficiente al tratamiento con colchicina sea el mal cumplimiento terapéutico, se describen un 5-10% de resistencia a pesar de un tratamiento correcto¹³. La resistencia a la colchicina se define como ≥ 1 ataque por mes en pacientes que cumplen con la dosis máxima tolerada durante ≥ 6 meses. En estos pacientes, al ser la FMF una enfermedad autoinflamatoria mediada por IL-1 se ha mostrado que el tratamiento con fármacos inhibidores de IL-1 es eficaz, siendo aprobado tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de FMF. Estos fármacos también se tendrían que tener en cuenta en casos graves de FMF, con alto riesgo de padecer amiloidosis¹².

Anakinra (Kineret®) es un fármaco biológico que neutraliza la actividad de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL-1 β) al inhibir competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI). La dosis empleada es de 1-2 mg/kg/día subcutáneo, pero a veces se requieren dosis mayores para controlar la enfermedad¹⁴.

Canakinumab (Ilaris®) es un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β que se une a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios. La dosis empleada es de 2 mg/kg cada 4 semanas como dosis única por inyección subcutánea, aunque en ocasiones dosis más elevadas o disminución del intervalo de administración son necesarias para controlar la enfermedad¹⁵.

Los pacientes tratados con estos fármacos biológicos suelen alcanzar una remisión clínica y analítica. El tratamiento con colchicina se debería mantener en todos los casos y su dosis se puede disminuir cuando la respuesta clínica es satisfactoria.

La artritis de los pacientes con FMF se recomienda tratar con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como el metotrexato, infiltración intraarticular o tratamiento biológico, similar al tratamiento de la AIJ. La colchicina no suele ser efectiva para tratar la artritis en estos casos.

En pacientes estables (sin ataques durante más de 5 años y sin elevación de RFA), se puede considerar la disminución progresiva del tratamiento hasta su retirada con monitorización estricta.

9. PRONÓSTICO

Actualmente el pronóstico de los pacientes con FMF es excelente gracias a los avances en el tratamiento y la amiloidosis secundaria es ahora muy infrecuente. Aun así, algunos llegan a desarrollar insuficiencia renal con necesidad de diálisis o de trasplante renal. Por otra parte, varios estudios han mostrado una asociación entre el aumento de PCR y el riesgo de aterosclerosis⁶. En general, podemos decir que en los pacientes con FMF que cumplen con el tratamiento, la remisión clínica con una buena calidad de vida es lo esperable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Özen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:135-417.
2. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:254-60.
3. Procopio V, Manti S, Bianco G, *et al*. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? *Gene*. 2018;641:279-86.
4. Özen S, Badu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol*. 2015;37:363-9.
5. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. En: Petty R *et al*. (eds). *Textbook of pediatric rheumatology*. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2016. p. 609-26.

6. Sönmez H, Batu E, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2016;9:13-20.
7. Durrant K, Aróstegui J. Autoinflammatory Chart. En: *The Autoinflammatory Alliance* [en línea] [consultado el 06/07/2020]. Disponible en: <http://www.autoinflammatory-search.org/diseases>
8. Gattorno M, Hofer M, Federici S, *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, *et al.* A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48:395-398.
10. Piram M, Kone-Paut I, Lachmann HJ, *et al.* Validation of the autoinflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2168-73.
11. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, *et al.* Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):821-30.
12. Özen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, *et al.* EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:644-51.
13. Özen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:115-20.
14. Eroglu FK, Besbas N, Topaloglu R, Özen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* 2015;35:1733-7.
15. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, *et al.* Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378:1908-19.