

# Familiäres Mittelmeerfieber – auch in der Schweiz

## Fièvre méditerranéenne familiale – en Suisse aussi

Anita Gähler, Karin Jung, Wolfgang Korte

### Quintessenz

- Bei unklaren rezidivierenden Fieberschüben und/oder einer begleitenden Serositis und/oder Hautbeteiligung oder einer unklaren Amyloidose sollte an die Differentialdiagnose familiäres Mittelmeerfieber (FMF) gedacht werden.
- Das familiäre Mittelmeerfieber kommt auch in Mitteleuropa vor (selbst in den Bergregionen ...).
- Der molekulargenetische Nachweis von MEFV-Mutationen stützt die Verdachtsdiagnose eines familiären Mittelmeerfiebers; in klinisch atypischen Fällen führt oft erst der molekulargenetische Nachweis zur Diagnose.
- Wichtig ist, dass insbesondere die homozygote M694V-Mutation auch ohne typische Klinik mit einer renalen Amyloidose einhergehen kann.
- Das familiäre Mittelmeerfieber ist die einzige Erkrankung der periodisch auftretenden Fiebersyndrome, welche auf Kolchizin ein gutes Ansprechen zeigt; insbesondere kann die Inzidenz der sekundären renalen Amyloidose durch Anwendung von Kolchizin gesenkt werden.
- Eine bereits vorhandene Nierenfunktionsstörung infolge sekundärer Amyloidose kann durch eine Kolchizinstherapie stabilisiert oder sogar verbessert werden.
- Heterozygote Merkmalsträger können symptomatisch sein und können auf eine Therapie mit Kolchizin ansprechen.
- Bei fehlendem Nachweis einer MEFV-Mutation, aber dringendem klinischem Verdacht (gemäss Tel-Hashomer-Kriterien) auf ein familiäres Mittelmeerfieber, sollte ein Therapieversuch mit Kolchizin in Betracht gezogen werden.

### Quintessence

- *En présence de poussées fébriles récidivantes d'étiologie indéterminée et/ou de sérosité et/ou de dermatose ou d'une amyloidose de cause inconnue, il faut penser à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) dans le diagnostic différentiel.*
- *La fièvre méditerranéenne familiale se rencontre aussi en Europe centrale (et même dans les régions montagneuses ...).*
- *La preuve génétique moléculaire des mutations MEFV confirme le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale; dans les cas cliniquement atypiques, ce ne sont souvent que les examens génétiques moléculaires qui donneront le diagnostic.*
- *L'important est que la mutation M694V homozygote surtout peut s'accompagner d'une amyloidose rénale même en l'absence de clinique typique.*
- *Parmi les syndromes fébriles périodiques, la fièvre méditerranéenne familiale est la seule maladie à bien répondre à la colchicine; la colchicine peut notamment diminuer l'incidence de l'amyloidose rénale secondaire.*
- *L'insuffisance rénale déjà installée en raison d'une amyloidose secondaire peut être stabilisée, et même améliorée par un traitement de colchicine.*
- *Les porteurs hétérozygotes de ces mutations peuvent être symptomatiques et répondre à un traitement de colchicine.*
- *En l'absence de confirmation d'une mutation MEFV, mais si la suspicion clinique de fièvre méditerranéenne familiale est très forte (selon les critères de Tel-Hashomer), il faut penser à essayer un traitement de colchicine.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 570 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 572 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Fall A

Bei einer 18jährigen Patientin traten 2001 erstmals rezidivierende krampfartige Bauchbeschwerden ohne Fieber, Gelenk-, Haut- oder pleuritische Beschwerden auf. Die Anfälle in zweimonatlichen Abständen dauerten 2 bis 3 Tage, waren selbst limitierend und ohne Erhöhung der Leukozytenzahl oder des CRP. Die Mutter der Patientin litt unter ähnlichen periodisch auftretenden Bauch- (und auch Gelenk-) Beschwerden, jedoch in geringerem Ausmass. Die Patientin wurde wiederholt untersucht, ohne dass ein Grund für die Symptomatik gefunden werden konnte. In der Folge musste sie mehrfach mit Opioiden notfallmässig versorgt werden, wobei die Frage einer psychosomatischen Symptomatik aufkam. Schlussendlich wurde trotz atypischer Klinik für ein familiäres Mittelmeerfieber (FMF) eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst und es konnte eine heterozygote Mutation im MEFV-Gen (MEVF = mediterranean fever, M694V) nachgewiesen werden. Bei immer wiederkehrenden Anfällen wurde eine probatorische Therapie mit Kolchizin begonnen. Es traten unter dieser Behandlung keine weiteren Anfälle mehr auf. Nach Absetzen des Kolchizins wegen gastralen Nebenwirkungen erlitt die Patientin 10 Tage nach Absetzen der Medikation eine erneute Attacke. Seit Wiederbeginn der Kolchizin-Prophylaxe ist kein weiterer Schub mehr aufgetreten.

## Fall B

Ein 1987 geborener Junge wurde 1990 erstmals zur Abklärung rezidivierender Fieberschübe hospitalisiert. Die Fieberschübe dauerten 3 bis 4 Tage und traten ungefähr alle zwei Monate auf. Einige Stunden nach Beginn des Fiebers kam es meist zu Bauchbeschwerden. Bei ungefähr jedem zweiten Schub traten zudem Arthritiden an Knie und Schultern beidseits auf. Während den Episoden waren CRP und Leukozyten jeweils stark erhöht, im Intervall lagen normale Werte vor. Infektiologische Abklärungen während der Schübe fielen negativ aus. Bei einigen Episoden kam es seit 2001 zu pleuritischen Schmerzen. Bei Proteinurie und leichter Erythrozyturie während den Schüben wurde eine nephrologische Abklärung veranlasst, welche keine Hinweise für eine Amyloidose ergab, eine Biopsie wurde nicht durchgeführt. Eine Echokardiographie zeigte keine Hinweise für eine kardiale Amyloidose. Anhaltspunkte für ein Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom (HIDS) fanden sich nicht. Vom familiären Hintergrund ist lediglich bekannt, dass der Patient griechische Vorfahren hat. Das molekulargenetische Screening der häufigen MEFV-Mutationen fiel negativ aus. Es wurden schlussendlich die Exons

1–10 inklusive «splice-sites» des MEFV-Gens sequenziert, ohne dass eine Mutation gefunden wurde. Aufgrund der klassischen Klinik wurde jedoch eine Kolchizin-Therapie begonnen. Bis zu einem Auslassversuch des Kolchizins traten keine Schübe mehr auf. Im Auslassversuch trat eine Episode mit typischer Symptomatik mit Fieber und Bauchschmerzen auf. Unter erneuter kontinuierlicher Kolchizin-Therapie sind bisher keine Schübe mehr aufgetreten.

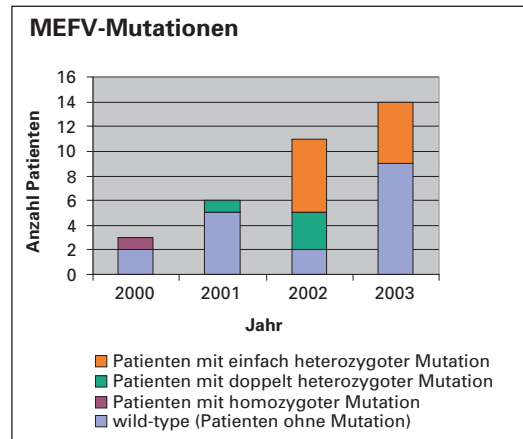
## Diskussion

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist charakterisiert durch kurze, rezidivierende Episoden von Fieber, Abdominal-, pleuritischen und Gelenksbeschwerden sowie dem Auftreten eines schmerzhaften, erysipeloidartigen Erythems meist im Bereich der unteren Extremitäten. Nicht alle Symptome müssen auftreten, Fieber ist das Leitsymptom. Die Krankheit manifestiert sich typischerweise im Alter von 5 von 15 Jahren, aber auch bei über 40jährigen kann eine erste Episode auftreten [1]. Die Schübe treten durchschnittlich alle 2 bis 4 Monate (zweimal wöchentlich bis zu einmal jährlich) mit völliger Symptomfreiheit im Intervall auf. Die Amyloidose ist eine lebensbedrohliche Komplikation des FMF. Die sekundäre renale Amyloidose mit Ablagerungen von AA-Amyloid kann unbehandelt zu Niereninsuffizienz und Tod führen. Seit der Anwendung von Kolchizin konnte die Inzidenz der Amyloidose wesentlich gesenkt werden [1].

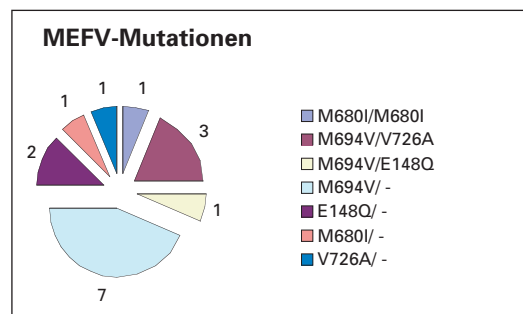
1997 konnte das MEFV-Gen auf dem Chromosom 16 identifiziert werden. Bis heute wurden nahezu 40 verschiedene Mutationen entdeckt, wobei die häufigsten Mutationen die *M694V*, *V726A*, *M680I*, *M694I*, *E148Q* sind. Das MEVF-Gen kodiert für ein aus 781 Aminosäuren bestehendes Protein (Pyrin), welches fast ausschliesslich in neutrophilen Granulozyten exprimiert wird. Normales Pyrin scheint eine wichtige Rolle bei der Down-Regulation der inflammatorischen Reaktion zu spielen und scheint einen Effekt im Sinne einer Modulation der Apoptose auf das Überleben der Zellen des Immunsystems zu haben [1]. Beim mutierten Pyrin scheint die chemotaktische Aktivität für neutrophile Granulozyten stark erhöht zu sein und es kommt zu einer massiven Einwanderung von Granulozyten in die betroffenen Gewebe.

Das familiäre Mittelmeerfieber kommt vor allem bei nordafrikanischen Bevölkerungsgruppen vor [1]. Die Erkrankung tritt aber auch in Europa auf, z.B. in Italien weit häufiger als bis anhin angenommen [2]. Es kann daher vermutet werden, dass unter der heutigen Migrationssituation Individuen mit MEFV-Mutationen auch in der Schweiz nicht selten sind. Unsere eigenen – seit Januar 2000 bis Ende September 2003 – er-

hobenen Daten zeigen, dass bei 33 untersuchten Patienten 16 mit MEFV-Mutationen gefunden werden konnten (Abb. 1 und 2). Wie die Fall-



**Abbildung 1.** FMF-Molekulargenetik am IKCH St. Gallen seit 2000. Bei total 33 Patienten wurden 16 Patienten mit MEFV-Mutationen gefunden. Davon sind 11 einfach heterozygot, 4 doppelt heterozygot und 1 Patient ist homozygot. Die Begriffe Homozygotie und Heterozygotie beziehen sich nur auf die untersuchten Mutationen.



**Abbildung 2.** Bei 16 Patienten wurden MEFV-Mutationen gefunden. Das Diagramm zeigt die Aufschlüsselung der verschiedenen, gefundenen Mutationen. Die Zahlen im Diagramm stehen für die Anzahl Patienten. Untersucht wurden folgende Mutationen: vor September 2002 (n = 9) die 3 häufigsten Mutationen M680I, M694V, V726A, seit September 2002 zusätzlich folgende Mutationen: E148Q, M694I, P369S, F479L, I692del, K695R, A744S und R761H.

beschreibungen zeigen, ist die klinische Heterogenität des FMF mit Symptomfreiheit über milde Erkrankungsformen bis zu schwerem Verlauf mit Komplikationen wie der Amyloidose sehr gross. Dies lässt sich teilweise durch die genetische Heterogenität erklären, die von einer Homozygotie ohne Klinik bis zum fehlenden genetischen Nachweis mit klassischem klinischem Bild reichen kann. Die meisten Daten zur Phänotyp/Genotyp-Korrelation finden sich für die M694V-Mutation, welche eine hohe Penetranz (99%) bei Homozygotie aufweist [2]. Dieser Genotyp korreliert mit einem schweren Verlauf der Erkrankung. Wichtig ist, dass eine homo-

zygote Mutation ohne typische Klinik jedoch mit einer AA-Amyloidose vergesellschaftet sein kann [2]. Patienten mit zwei MEFV-Mutationen ohne Klinik oder nur milder Erkrankung eines FMF wurden vor allem bei den Mutationen V726A und E148Q gefunden [2].

**Tabelle 1. Tel-Hashomer-Kriterien zur Diagnose eines familiären Mittelmeerfiebers (FMF).**

Majorkriterien	Minorkriterien
Rezidivierende Fieberepisoden	Rezidivierende Fieberepisoden begleitet von einer Peritonitis, Synovitis oder Pleuritis
Amyloidose vom AA-Typ ohne prädisponierende Erkrankung	Erysipelähnliches Erythem
Gutes Ansprechen auf kontinuierliche Kolchizinthherapie	FMF bei einem erstgradigen Verwandten
Definitive Diagnose	2 Major-, oder 1 Major- und 2 Minorkriterien
Wahrscheinliche Diagnose	1 Major- und 1 Minorkriterium (adaptiert nach [3]).

Die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers war bis vor kurzem eine alleinige klinische Diagnose. Die Tel-Hashomer-Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengestellt [3]. In die Differentialdiagnose des FMF müssen verschiedene Syndrome mit periodisch auftretendem Fieber und andere entzündliche Erkrankungen eingeschlossen werden, insbesondere das Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom (HIDS) und das «tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome» (TRAPS), das akute rheumatische Fieber, andere rheumatische Erkrankungen wie der Morbus Still und Autoimmunerkrankungen [1, 4]. Die Verdachtsdiagnose eines FMF wird in der Regel klinisch gestellt, die molekulargenetische Untersuchung dient zur Bestätigung. Bei atypischer klinischer Präsentation scheint das MEFV-Gen ebenfalls beteiligt zu sein und der molekulargenetische Nachweis von MEFV-Mutationen kann dann erst zur Diagnose führen (Fall A). Da FMF die einzige Erkrankung der periodischen Fiebersyndrome ist, welche auf Kolchizin ein gutes Ansprechen zeigt, wird die Diagnose durch einen Kolchizin-Therapieversuch untermauert [3]. Es finden sich aber auch Patienten ohne oder mit «nur» heterozygoter Mutation, aber typischer Klinik und klarem Ansprechen auf Kolchizin; ein Kolchizin-Therapieversuch sollte deshalb auch in solchen Fällen mit dringendem Verdacht durchgeführt werden (Fall B). Familienmitglieder von FMF-Patienten sind gelegentlich trotz Vorhandensein von zwei Mutationen asymptomatisch. Der Nachweis eines FMF-Genotyps muss nicht zwingend zu einer FMF-Erkrankung führen.

Diese Patienten bedürfen aber einer wiederholten Verlaufskontrolle, da einerseits ein «late onset»-FMF vorliegen kann, andererseits eine Amyloidose ohne sonstige Klinik eines FMF auftreten kann [5]. Zuletzt bleibt aufgrund der kom-

plexen Genetik und Diagnostik des familiären Mittelmeerfiebers die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einer/einem in der Diagnostik und Therapie des familiären Mittelmeerfiebers erfahrenen/m Kollegin/Kollegen zu empfehlen.

**Korrespondenz:**

Dr. Wolfgang Korte  
Institut für Klinische Chemie  
und Hämatologie  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen  
[wolfgang.korte@ikch.ch](mailto:wolfgang.korte@ikch.ch)

**Literatur**

- 1 Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–64.
- 2 Touitou I. The spectrum of familial mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473–83.
- 3 Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial mediterranean fever. *QJM*. 2000;93:223–9.
- 4 Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748–57.
- 5 Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10:786–9.