

# Familiäres-Mittelmeer-Fieber-Gen R761H: eine seltene Mutation

J. Lüthy Simonett<sup>a</sup>, W. Korte<sup>b</sup>, A. Tyndall<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Rheumatologische Universitätsklinik, Felix Platter Spital, Basel

<sup>b</sup>Institut für klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen

## Fallbeschreibung

Der Patient wurde uns von der Hausärztin zugewiesen wegen seit anderthalb Jahren monatlich spontan auftretender, sich über den ganzen Bauch verteilender und drei Tage dauernder Schmerzen im rechten Unterbauch. Während der Beschwerden bestanden weder Fieber, Kopf-, Gelenk- oder thorakale Schmerzen noch Dyspnoe oder ein Hautausschlag. Es trat keine Stuhlunregelmässigkeit (Diarrhoe oder Obstipation) auf. Vom Patienten wurden keine enorale Aphthen beschrieben. Ein eigentlicher Auslöser der Symptomatik durch Aufnahme von speziellen Nahrungsmitteln oder Verhaltensweisen war nicht zu eruieren.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) brachten keine Linderung der Schmerzen, die den Patienten vollständig immobilisierten. Aus diesem Grund suchte der Patient mehrfach Notfallärzte bzw. die chirurgische Notfallstation auf. Die wiederholt durchgeführten Sonographien und eine Computertomographie des Abdomens zeigten keine Pathologie. In den Laboruntersuchungen während der Schmerzattacken fanden sich lediglich eine leichte Leukozytose ohne Linksverschiebung und eine leichte Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP).

Die Familienanamnese hinsichtlich ähnlicher Bauchbeschwerden (FMF) oder Verwandten-ehen war unauffällig.

Zum Zeitpunkt der Konsultation in unserer Poliklinik berichtete der aktuell asymptomatische Patient, dass die letzte Schmerzattacke vor etwa einem Monat aufgetreten war. Klinisch fand sich ein 28jähriger Patient, kardiopulmonal kompensiert. Das Abdomen war weich, es bestand keine Organomegalie, es fanden sich normale Darmgeräusche, und die rektale Untersuchung war indolent bei leerer Ampulle. Die durchgeführten Laboruntersuchungen (CRP, Blutsenkungsreaktion [BSR], differenziertes Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Transaminasen, Fibrinogen, Beta-2-Mikroglobulin) waren normal. Es fand sich einzig in der Eiweisselektrophorese eine leicht erhöhte Gammaglobulinfraktion, bei negativem Leichtkettennachweis im Serum und Urin. Der Totalprotein-/Kreatininquotient im Urin lag im Normbereich. Im Urin fand sich ein normales Proteinmuster, und das Cystatin C war nicht erhöht.

Unter Berücksichtigung der Anamnese des aus der Türkei stammenden Patienten mit unklaren rezidivierenden Bauchschmerzen, unauffälliger Ultraschalluntersuchung und Computertomographie des Abdomens dachten wir trotz anamnestisch fehlendem Fieber und negativer Familienanamnese an das familiäre Mittelmeerfieber. Die FMF-Genanalyse zeigte eine homozygote Mutation des FMF-R761H. Diese Mutation kommt selten vor, und soweit wir dies beurteilen können, stellt diese Fallbeschreibung die erste Beschreibung einer Homozygotie für R761H mit «atypischer» Klinik dar. Aufgrund der Seltenheit der Mutation sind keine definitiven Aussagen bezüglich der klinischen Relevanz möglich. Die bisher vorliegende Literatur lässt jedoch vermuten, dass diese Mutation bei Compound-Heterozygotie klinische Bedeutung hat. Daher ist dies auch von einer Homozygotie zu erwarten. Aus diesem Grund entschieden wir uns für einen Therapieversuch mit Colchizin.

Bei gutem Ansprechen der Colchizin-Therapie wurde mit dem Patienten (bereits vor Therapiebeginn) vereinbart, nach mehreren Monaten einen Auslassversuch zu machen und bei erneutem Auftreten der Beschwerden den positiven Colchizin-Therapieversuch als zusätzlich beweisend für die Diagnose des FMF anzusehen.

## Allgemeiner Teil

Das familiäre Mittelmeerfieber ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch Mutationen im Gen für Marenostin (Pyrin) hervorgerufen wird (autosomal rezessiver Erbgang).

1997 konnte das Mittelmeerfiebergen (MEVF-Gen) auf dem Chromosom 16 identifiziert werden [1, 2]. Es wurden bis heute 40 verschiedene Mutationen nachgewiesen. Die häufigsten Mutationen sind M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q. Das MEVF-Gen kodiert für ein aus 781 Aminosäuren bestehendes Protein (Pyrin), welches praktisch ausschliesslich von neutrophilen Granulozyten exprimiert wird.

Charakteristisch für die Erkrankung sind rezidivierende Fieberschübe und Serositiden. Die Krankheit manifestiert sich in 65% vor dem 10. Lebensjahr, in 90% vor dem 20. Lebensjahr. Es können aber auch nach dem 20. Lebensjahr erste Episoden auftreten [3]. Die Schübe treten

alle zwei bis vier Monate auf mit Symptomfreiheit im Intervall. Das FMF tritt häufig bei Menschen aus dem Mittelmeerraum auf, so bei sephardischen Juden, Armeniern und Türken, aber auch bei Nordafrikanern, Griechen und Italienern. Vor Einführung der Colchizin-Therapie war die Amyloidose mit terminaler Niereninsuffizienz eine gefürchtete Komplikation.

Die erste effektive Colchizin-Therapie bei FMF wurde erstmals 1972 beschrieben. Die Colchizin-Therapie reduziert die Anzahl, die Schwere und die Dauer der Anfälle. Einzig die Arthritis des FMF spricht auf Colchizin weniger gut an. Die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers wurde bis zur Entdeckung des MEVF-Gens klinisch gestellt. Die Tel-Hashomer-Kriterien (Tab. 1 ↩) halfen dabei mit [4]. Auch heute wird die Diagnose des FMF in der Regel klinisch gestellt. Andere Krankheiten mit periodisch auftretendem Fieber (Tab. 2 ↩), besonders zu erwähnen das Hyperimmunoglobulin-D-Syndrom (HIDS) und das «tumor necrosis factor associated periodic fever syndrom» (TRAPS), müssen ausgeschlossen werden [5]. Die molekulargenetische Untersuchung (FMF-Genbestimmung) dient zur Bestätigung des FMF, und die Diagnose wird durch einen Colchizin-Therapieversuch untermauert.

Herzlichen Dank an Frau Dr. D. Aydin, FMH Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, für die wegweisende Differentialdiagnose und weitere Betreuung des Patienten.

#### Literatur

- 1 The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
- 2 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;90:797–807.
- 3 Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:277.

**Tabelle 1.**

#### Tel-Hashomer-Kriterien zur Diagnose des FMF.

Major-Kriterien
Rezidivierende Fieberepisoden begleitet von einer Peritonitis, Synovitis oder Pleuritis
Amyloidose vom AA-Typ ohne prädisponierende Krankheit
Minor-Kriterien
Rezidivierende Fieberepisoden
Erysipelähnliches Erythem
Gutes Ansprechen auf kontinuierliche Colchizin-Therapie
FMF bei erstgradigen Verwandten
Definitive Diagnose
2 Major- oder 1 Major- und 2 Minor-Kriterien
Wahrscheinliche Diagnose
1 Major- und 1 Minor-Kriterium

**Tabelle 2.**

#### Differentialdiagnosen.

Chirurgische Notfälle, z.B. Appendizitis, perforiertes Ulcus ventriculi/duodeni
Akute intermittierende Porphyrie, M. Behçet
Andere rezidivierende «Fieber»-Syndrome wie das HIDS (Hyperimmunoglobulin-D-Syndrom) und TRAPS (Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom)

Korrespondenz:  
Dr. med. Judith Lüthy Simonett  
Rheumatologische  
Universitätsklinik  
Felix Platter Spital  
CH-4012 Basel  
[judith.luethy@bluemail.ch](mailto:judith.luethy@bluemail.ch)

- 4 Gähler A, Jung K, Korte W. Familiäres Mittelmeerfieber auch in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2004;4:558–61.
- 5 Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748–57.