



## Familiäres Mittelmeerfieber

### Was ist das?

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine genetische Erkrankung. Die Patienten leiden unter rezidivierenden Episoden von Fieber, welche mit Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen und –schwellungen einhergehen. Die Erkrankung betrifft meist Personen aus dem Mittelmeerraum und mittleren Osten, wie Juden (v.a. Sephardische Juden), Türken, Araber und Armenier.

### Wie häufig tritt es auf?

Die Erkrankung tritt in Hochrisikopopulationen bei ca. einem bis drei von 1000 Personen auf. In anderen Teilen der Welt kommt die selten vor. Seit Entdeckung des Gendefekts wird es allerdings häufiger diagnostiziert, selbst in Bevölkerungen, in denen es bislang als selten vorkommend erachtet wird, wie Italiener, Griechen und Amerikaner.

Die FMF Schübe beginnen bei ca. 90% der Patienten vor dem 20. Lebensjahr. Bei mehr als der Hälfte der Patienten setzt die Erkrankung bereits in der ersten Lebensdekade ein. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (13:10).

### Welche Ursachen hat die Erkrankung?

FMF ist eine genetische Erkrankung. Das verantwortliche Gen wird nach dem Begriff Mediterranem Fieber MEFV genannt und betrifft ein Protein, welches bei der natürlichen Beendigung einer Entzündung eine Rolle spielt. Wenn dieses Gen, wie bei FMF, eine Veränderung (Mutation) trägt, ist diese Regulation beeinträchtigt und die Patienten bekommen Fieberschübe.

### Wird es vererbt?

FMF wird in einem so genannten autosomal rezessiven Erbgang vererbt. Das bedeutet, dass die Vererbung nicht geschlechtsgebunden erfolgt und dass keiner der Eltern Krankheitssymptome zeigen muss. Diese Art der Vererbung bedeutet, dass man zwei veränderte Gene haben muss - eines von der Mutter und eines vom Vater - um an FMF zu erkranken. Damit sind beide Eltern sogenannte Träger (ein Träger hat nur eine veränderte Genkopie, jedoch nicht die Erkrankung), aber keine Patienten. Die Erkrankung wird in der Verwandtschaft typischerweise bei einem Geschwister, Cousin, Onkel oder entfernten Verwandten diagnostiziert. Falls, wie es bei bei einem kleinen Teil der Fälle beobachtet

wird, ein Elternteil FMF hat und der andere Träger ist, besteht eine 50% Chance, dass das Kind die Erkrankung bekommt.

### **Warum hat gerade mein Kind diese Erkrankung? Kann man etwas dagegen tun?**

Ihr Kind hat diese Erkrankung wegen der Gene, die FMF verursachen. Bei etwa einem Viertel der Patienten, sind die Eltern Teil desselben Stammbaums (d.h. sie haben dieselben Vorfahren).

### **Ist es ansteckend?**

FMF ist nicht ansteckend.

### **Welches sind die charakteristischsten Symptome?**

Die Hauptsymptome dieser Erkrankung sind rezidivierendes Fieber, welches einhergeht mit Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen. Am häufigsten treten Bauchschmerzen bei etwa 90% der Patienten auf. Schübe mit Brustschmerzen kommen bei 20-40% der Patienten und Gelenkschmerzen bei 50-60% der Patienten vor.

Kinder klagen typischerweise ueber rezidivierende Bauchschmerzen und Fieber.

Die Schübe sind selbstlimitierend (d.h. sie hören ohne Therapie von selbst auf) und dauern einen bis vier Tage. Nach dem Ende einer Attacke erholen sich die Patienten vollstaendig und sind zwischen diesen Episoden völlig unauffällig. Manche der Schübe sind so schmerzhaft, dass der Patient oder die Familie medizinische Hilfe suchen. Schwere Bauchschmerzepisoden koennen sich wie eine akute Blinddarmentzündung präsentieren, so dass manche Patienten einem unnötigen chirurgischen Eingriff, wie einer Blinddarmentfernung unterzogen werden.

Manche Episoden wiederum können sogar beim selben Patienten so milde verlaufen, dass sie als Unwohlsein im Bauch fehlgedeutet werden können. Dies ist einer der Gründe, warum es schwer ist, diese Patienten zu identifizieren. Während der Bauchschmerzen ist das Kind in der Regel verstopft, aber sobald der Scherz nachlaesst, wird der Stuhl weich.

Das Kind kann während einer Attacke hohes Fieber haben, und nur eine leichte Erhöhung der Temperatur im Rahmen einer anderen Attacke. Die Brustschmerzen betreffen in der Regel nur eine Seite, aber sie können so stark sein, dass der Patient nicht tief genug einatmen kann. Sie hören innerhalb von Tagen auf. Gewöhnlich ist nur ein Gelenk im Rahmen einer Episode betroffen (Monarthritis), meist ein Fussknöchel oder ein Knie. Das Gelenk kann so geschwollen und schmerzhaft sein, dass das Kind nicht gehen kann. Bei einem Drittel der Patienten findet sich ein erythematöser Hautausschlag über dem betroffenen Gelenk. Schübe mit Gelenkschmerzen können etwas länger als die anderen Arten der Schübe dauern.

Es kann vier Tage bis zwei Wochen dauern, bis eine Attacke völlig aufgehört hat. Bei manchen Kindern können die einzigen Beschwerden während einer Attacke rezidivierende Gelenkschmerzen und –schwellung sein, welche dann als rheumatisches Fieber oder juvenile idiopathische Arthritis fehlgedeutet werden können.

Bei 5-10% der Fälle kann die Gelenkbeteiligung chronisch werden und zu irreversiblen Veränderungen führen. Es gibt einen charakteristischen Hautausschlag bei FMF, der Erysipel-artiges Erythem genannt wird, und gewöhnlich über den unteren Extremitäten und Gelenken auftritt. Manche Kinder klagen über Beinschmerzen.

Seltener manifestieren sich die Schübe mit einer wiederkehrenden Perikarditis (Entzündung der äusseren Hülle des Herzens), Myositis (Muskelentzündung), Meningitis (Entzündung der Membran, welche das Gehirn und Rückenmark umgibt) und Orchitis (Entzündung des Hodens).

Manche Erkrankungen, die durch eine Entzündung der Blutgefässe charakterisiert sind (Vaskulitis) werden bei Kindern mit FMF häufiger gesehen, wie Purpura Schönlein-Henoch und Polyarteritis nodosa.

Die schwerste Komplikation bei unbehandelten FMF Patienten ist die Entwicklung einer Amyloidose. Amyloid ist ein spezielles Eiweiss, das sich in bestimmten Organen, wie den Nieren, Magendarmtrakt, Haut und Herzen ablagert und zu einem langsamen Verlust der Organfunktion, insbesondere der Nieren führt. Es ist nicht spezifisch für FMF und kann andere chronisch-entzündliche Erkrankungen, die nicht gut therapiert sind, komplizieren. Wenn man aber Amyloid in der Niere oder im Magendarmtrakt findet, kann dies ein Hinweis für die Diagnose sein.

Kinder, die eine adäquate Dosis von Colchicin (siehe Therapie) erhalten sind vor der Entwicklung dieser lebensbedrohlichen Komplikation geschützt.

### **Sieht die Erkrankung bei jedem Kind gleich aus?**

Nein. Darüberhinaus können die Art, Dauer und Schwere der Schübe selbst beim selben Kind jedesmal unterschiedlich sein.

### **Sieht die Erkrankung bei Kindern anders aus als bei Erwachsenen?**

Im Allgemeinen ähnelt das FMF Krankheitsbild bei Kindern dem von Erwachsenen. Allerdings sind manche Beschwerden der Erkrankung wie Arthritis (Gelenkentzündung) und Myositis bei Kindern häufiger und nehmen mit zunehmendem Alter der Kinder ab. Orchitis wird bei kleinen Jungen häufiger diagnostiziert als bei erwachsenen Männern. Das Alter bei Beginn des FMF ist auch wichtig. Das Risiko für die Entwicklung einer Amyloidose ist bei unbehandelten Patienten mit frühem Krankheitsbeginn höher.

### **Wie stellt man die Diagnose?**

Es gibt keine spezifische Methode für die Diagnose von FMF. Im Allgemeinen wird das folgende Vorgehen verfolgt:

a) Klinische Verdachtsdiagnose: sollte ein Kind mindestens drei Schübe durchgemacht haben, kann man ein FMF in Erwägung ziehen. Eine genaue Erhebung der ethnischen Herkunft sollte erwogen werden, ebenso wie die Frage nach Verwandten mit ähnlichen Beschwerden oder Niereninsuffizienz. Ebenso sollten die Eltern um eine genaue Beschreibung der vorangegangenen Schübe gebeten werden.

b) Follow-up: ein Kind, bei dem der Verdacht auf FMF besteht sollte engmaschig beobachtet werden bevor eine definitive Diagnose gestellt wird. Während dieser Follow-up Periode sollte das Kind, falls möglich, während einer Attacke für eine genaue körperliche Untersuchung und für die Durchführung von Blutuntersuchungen beim Arzt vorgestellt werden, um eine Entzündung festzustellen.

Im Allgemeinen sind diese Tests während einer Attacke positiv und normalisieren sich komplett oder weitgehend, nachdem die Attacke beendet ist. Es gibt Klassifikationskriterien, die bei der Erkennung des FMF helfen sollen und in diesem Stadium der Diagnostik verwendet werden können.

Aus verschiedenen Gründen ist es nicht immer möglich, ein Kind während einer Episode zu sehen. In diesem Fall werden die Eltern gebeten, ein Tagebuch zu führen und zu beschreiben, was passiert ist. Sie können auch zu einem Labor vor Ort gehen, um die Bluttests bei ihrem Kind durchführen zu lassen.

c) Antwort auf eine Colchicin-Therapie: Kinder mit klinischen und laborchemischen Befunden, welche die Diagnose eines FMF wahrscheinlich machen, wird Colchicin für ca. 6 Monate verschrieben, um die Symptome zu evaluieren. Falls der Patient FMF hat, werden darunter die Symptome aufhören, oder die Anzahl und Schwere der Schübe wird deutlich gesenkt.

Nur nachdem die oben genannten Schritte eingehalten wurden, kann bei einem Patienten FMF diagnostiziert und Colchicin lebenslang verschrieben werden.

Da FMF unterschiedliche Organsysteme betrifft, sind zahlreiche Spezialisten im Rahmen der Diagnose und dem Management von FMF beteiligt. Dies sind generell Kinderärzte, Kinder- oder Erwachsenenrheumatologen, Nephrologen (Nierenspezialisten), und Gastroenterologen (Magendarmtrakt).

d) Genetische Analyse: in den letzten Jahren wurde es möglich, eine genetische Analyse der Patienten durchzuführen, um den Nachweis von Mutationen, die für die Entwicklung von FMF verantwortlich sind, zu sichern.

Die klinische Diagnose wird bestätigt, wenn der Patient zwei Mutationen trägt; eine von jedem Elternteil. Allerdings werden die Mutationen, die bislang beschrieben sind, bei 70-80% der Patienten mit FMF gefunden. Das bedeutet, dass es FMF Patienten ohne Mutationen gibt; daher hängt die Diagnose von FMF immer noch von der klinischen Beurteilung ab. Eine genetische Analyse steht ausserdem in manchen Behandlungszentren nicht zur Verfügung.

Fieber und Bauchschmerzen sind sehr häufige Beschwerden bei Kindern. Daher ist es nicht leicht, selbst in Hochrisiko-Populationen, FMF zu diagnostizieren. Es kann manchmal Jahre dauern, bis es erkannt wird. Diese Verzögerung bei der Diagnose ist sehr wichtig, aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung einer Amyloidose bei unbehandelten Patienten.

Es gibt eine Vielzahl von anderen Erkrankungen, die mit Fieberschüben, Bauch- und Gelenkschmerzen einhergehen. Die Mehrzahl dieser Erkrankungen wird ebenfalls vererbt und sie haben manche klinische Symptome gemeinsam, dennoch hat jede Erkrankung auch ihre eigenen klinischen und laborchemischen Charakteristika.

## **Welche Aussagekraft haben Laboruntersuchungen?**

a) Blutuntersuchungen: wie eingangs beschrieben, sind die Laboruntersuchungen für die Diagnose von FMF wichtig. Untersuchungen wie Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG oder BKS), C-reaktives Protein (CRP), Blutbild und Fibrinogen werden während einer Attacke durchgeführt, um das Ausmaß der Entzündung festzustellen.

Diese Untersuchungen werden wiederholt, nachdem das Kind symptomfrei geworden ist, um zu sehen, ob die Werte wieder ganz oder weitgehend normalisiert sind. Bei ca. einem Drittel der Patienten normalisieren sich die Werte wieder. Bei den übrigen zwei Drittel sind die Werte deutlich rückläufig, bleiben aber oberhalb des Normbereichs.

Eine geringe Menge Blut wird auch für die genetische Untersuchung benötigt. Kinder, die unter lebenslanger Colchicin-Therapie sind, müssen zur Verlaufsbeobachtung zweimal pro Jahr etwas Blut und Urin abgeben.

b) Urinuntersuchung: eine Urinprobe wird ebenfalls auf das Vorhandensein von Eiweiss und Blut untersucht. Während der Schübe kann es zu vorübergehenden Veränderungen kommen. Patienten mit einer Amyloidose haben dauerhaft Eiweiss im Urin. Dies alarmiert den Arzt, mehr Untersuchungen durchzuführen, um zu erkennen, ob dies durch eine Amyloidose bedingt ist.

c) Rektum- oder Nierenbiopsie: Rektumbiopsie bedeutet, dass ein ganz kleines Stück Gewebe aus dem Rektum entfernt wird, was leicht durchzuführen ist. Wenn die Rektumbiopsie keine Amyloidose zeigt, wird eine Nierenbiopsie erforderlich, um die Diagnose zu bestätigen. Zur Durchführung der Nierenbiopsie muss das Kind eine Nacht im Krankenhaus bleiben. Die entnommenen Gewebestücke werden gefärbt und dann auf die Ablagerung von Amyloid untersucht.

## **Kann man die Krankheit behandeln oder heilen?**

FMF ist nicht heilbar, es kann aber durch die lebenslange Einnahme von Colchicin behandelt werden. Damit können wiederkehrende Schübe und die Amyloidose verhindert werden. Sobald der Patient die Colchicin-Therapie beendet, treten die Schübe und das Amyloidoserisiko wieder auf.

## **Wie sieht die Behandlung aus?**

Die Therapie des FMF ist einfach, billig und ohne größere Nebenwirkungen. Heutzutage wird nur Colchicin für die Therapie des FMF verwendet. Nachdem die Diagnose gestellt wurde, muss das Kind das Medikament für den Rest seines Lebens einnehmen. Wenn es richtig eingenommen wird, verschwinden die Schübe bei ca. 60% der Patienten, bei 30% der Patienten wird ein teilweises Ansprechen der Schübe erreicht, bei 5-10% der Patienten ist es jedoch unwirksam.

Diese Behandlung kontrolliert nicht nur die Schübe, sondern eliminiert auch das Risiko einer Amyloidose. Daher ist es wichtig für den Arzt, den Eltern und dem Patienten immer

wieder zu erklären, wie wichtig es ist, dieses Medikament in der verschriebenen Dosis einzunehmen. Compliance ist sehr wichtig. Wenn dies erreicht wird, kann das Kind ein normales Leben mit einer normalen Lebenserwartung leben. Die Dosis sollte von den Eltern nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt geändert werden.

Die Colchicin-Dosis sollte während einer akuten Attacke nicht erhöht werden, da eine derartige Erhöhung unwirksam ist. Wichtig ist, den Schüben vorzubeugen.

### **Welche Medikamenten-Nebenwirkungen werden beobachtet?**

Es ist für die Eltern nicht leicht zu akzeptieren, dass deren Kind die Tabletten für immer nehmen muss. Sie sind gewöhnlich über mögliche Nebenwirkungen des Colchin beunruhigt. Es ist ein sicheres Medikament mit geringen Nebenwirkungen, welche in der Regel auf eine Dosisreduktion ansprechen. Die häufigste Nebenwirkung ist Durchfall.

Manche Kinder vertragen die verschriebene Dosis aufgrund von wässrigem Stuhl nicht. In diesem Fall sollte die Dosis bis zur Verträglichkeit reduziert werden und dann in kleinen Schritten langsam wieder bis zur Ausgangsdosis erhöht werden.

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfe. In seltenen Fällen kann es Muskelschwäche verursachen. Die Anzahl der Zellen im Blut (weisse Zellen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen) können gelegentlich absinken, erholen sich aber nach Reduktion der Dosis.

Eine Verminderung der Spermienanzahl ist unter Colchicin sehr selten. Weibliche Patienten müssen Colchicin während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht absetzen.

### **Wie lange soll behandelt werden?**

Es handelt sich um eine lebenslange, vorbeugende Behandlung.

### **Was nützen alternative oder komplementäre Therapieversuche?**

Es gibt keine derartigen Therapien.

### **Welche regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sind erforderlich?**

Bei Kindern, die behandelt werden, sollten zweimal pro Jahr Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt werden.

### **Wie lange wird die Erkrankung bestehen bleiben?**

Es handelt sich um eine lebenslange Erkrankung.

### **Wie sieht die Langzeit-Prognose (vorhersehbarer Ausgang und Verlauf) aus?**

Wenn die Kinder lebenslang und adäquat mit Colchicin therapiert werden, können diese ein normales Leben führen. Bei einer verspäteten Diagnose oder mangelnder Compliance bezüglich der Therapie nimmt das Risiko einer Amyloidose zu, was mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Kinder, die eine Amyloidose entwickeln, bedürfen möglicherweise einer Nierentransplantation.

Wachstumsretardierung ist bei FMF kein grösseres Problem. Bei manchen Kindern kommt es erst nach Beginn der Colchicin Therapie zu einem Aufholwachstum.

### **Ist es möglich völlig zu genesen?**

Nein, da es sich um eine Erbkrankheit handelt. Aber die lebenslange Therapie mit Colchicin gibt dem Patienten die Möglichkeit, ein normales Leben zu leben, ohne Einschränkungen und ohne Risiko einer Amyloidoseentwicklung.

### **Tägliches Leben**

#### **Wie kann die Erkrankung das Kind und das tägliche Familienleben beeinflussen?**

Das Kind und die Familie haben die meisten Probleme vor Diagnosestellung. Sie müssen das Kind häufig wegen schwerer Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen ins Krankenhaus bringen. Bei manchen Kindern wird aufgrund einer Fehldiagnose ein unnötiger chirurgischer Eingriff vorgenommen. Nach der Diagnosestellung führen das Kind und die Eltern ein weitgehend normales Leben. Manche vergessen sogar, dass das Kind FMF hat. Dies kann gefährlich sein, da es hinsichtlich der Einnahme von Colchicin zu Gleichgültigkeit führen kann.

Das einzige Problem kann die psychologische Belastung der täglichen Einnahme von Colchicin sein. Dies kann durch Patienten-Eltern Schulungsprogramme überwunden werden.

#### **Was bewirkt die Erkrankung im schulischen Umfeld?**

Häufige Schübe führen zu Fehlzeiten in der Schule. Nach Beginn der Colchicin-Therapie ist dies kein Problem mehr.

Die Lehrer sollten über die Erkrankung informiert werden, ebenso wie darüber, was zu tun ist, wenn es zu einer Episode in der Schule kommt.

#### **Was bedeutet die Erkrankung für sportliche Aktivitäten?**

Patienten mit FMF, die lebenslang Colchicin einnehmen können jeglichen Sport treiben, den sie möchten. Das einzige Problem kann eine langwierige Gelenkentzündung sein, welche zu einer eingeschränkten Beweglichkeit der betroffenen Gelenke führt.

#### **Was bedeutet die Erkrankung für die Ernährung?**

Es muss keine spezielle Diät eingehalten werden.

**Kann das Klima die Erkrankung beeinflussen?**

Nein.

**Kann das Kind geimpft werden?**

Ja.

**Was bedeutet die Erkrankung für das Sexualleben, Schwangerschaft und Verhütung?**

Patienten mit FMF haben Fruchtbarkeitsprobleme vor der Therapie mit Colchicin, aber nach Verschreibung von Colchicin bestehen diese nicht mehr. Das Medikament muss während der Schwangerschaft genommen werden.