



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER (FMF)

Was ist das?

Das familiäre Mittelmeerfieber ist eine ererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch wiederkehrende Anfälle von Fieber, Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen und Gelenkschwellung. Meist sind Menschen betroffen, die aus dem Mittelmeerraum oder dem mittleren Osten stammen, in Deutschland überwiegend Türken, aber auch Araber, Armenier, Juden und selten Griechen, Italiener und Spanier.

Wie häufig ist sie?

Die Häufigkeit der Erkrankung ist hoch in Bevölkerungsgruppen mit besonderem Risiko und kann dort bis zu 3 auf 1000 betragen. In den meisten anderen Teilen der Welt ist die Erkrankung sehr selten. Nachdem jedoch das verantwortliche Gen entdeckt worden ist, ist die Erkrankung häufiger auch bei Menschen gefunden worden, bei denen sie zunächst nicht vermutet worden war, insbesondere bei Italienern, Griechen und Amerikanern. Im Allgemeinen beginnen die Krankheitsanfälle vor dem 20. Lebensjahr, meist bei 90% der Patienten. In mehr als der Hälfte der Fälle beginnt die Erkrankung in den ersten 10 Lebensjahren. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen.

Was sind die Ursachen der Erkrankung?

FMF ist eine genetische Erkrankung. Das verantwortliche Gen heißt MEFV-Gen, mediterranes Fieber (Mediterranean fever)-Gen und gibt die Bauanleitung für ein Protein wieder, das eine wichtige Rolle bei der begrenzenden Regulation der Entzündung spielt. Wenn dieses Gen eine Veränderung (Mutation) trägt, wie beim FMF, kann diese Herunterregulation der Entzündung nicht gut durchgeführt werden und der Patient bekommt Fieberattacken. Zurzeit wird nach weiteren Genen geforscht, die die Erkrankungsprägung möglicherweise modifizieren könnten.

Ist die Erkrankung ererbt?

Die Erkrankung ist vererbt als eine autosomal rezessive Erkrankung, d. h. Jungen und Mädchen sind genetisch gleich häufig betroffen und dies bedeutet auch, dass FMF nur ausbricht, wenn beide Genkopien verändert sind, wenn also die Erkrankung sowohl von der Mutter als auch vom Vater ererbt worden sind. Beide Eltern sind also Träger. Ein Träger ist jemand, der nur eine veränderte Kopie hat, während die andere Kopie gesund ist, so dass keine Krankheit entsteht. In der erweiterten Familie finden sich nicht selten weitere Fälle von FMF, z. B. bei einem Geschwisterkind, einem Cousin, einem Onkel oder einem entfernten Verwandten. Wenn jedoch, wie das selten möglich ist, einer der Elternteile FMF hat und der andere Elternteil Krankheitsträger ist, dann gibt es ein 50-prozentiges Risiko, dass ein Kind ebenfalls FMF bekommt.

Warum hat mein Kind diese Erkrankung bekommen?

Kann es verhütet werden?

Das Kind hat diese Erkrankung, weil die entsprechend veränderten Gene FMF hervorrufen. Es ist wichtig zu wissen, dass Heirat von nahen Blutsverwandten das Risiko, FMF-betroffene Kinder zu haben, vergrößert. Bei etwa einem Viertel der Patienten stammen die Eltern aus dem gleichen Familienstammbaum, sind also Nachfahren der gleichen Ahnen. Besonders die Individuen, die aus Gegenden mit einer großen Häufigkeit von FMF stammen, sollten ermuntert werden, Heiraten mit

nahen Blutsverwandten zu vermeiden.

Ist die Erkrankung ansteckend?

Sie ist nicht ansteckend.

Was sind die wichtigsten Krankheitserscheinungen?

Die wichtigsten Krankheitserscheinungen sind wiederkehrendes Fieber, Bauchschmerzen, Brustschmerzen und Gelenkschmerzen. Die Anfälle von Bauchschmerzen sind am häufigsten und finden sich bei etwa 90% der Patienten. Brustschmerzen treten bei 20 bis 40% auf, Gelenkschmerzen bei 50 bis 60% der Patienten. Gewöhnlich klagen Kinder über eine ihnen eigene Art eines Anfalls, z. B. wiederkehrende Bauchschmerzen und Fieber. Nur wenige Patienten haben unterschiedliche Arten von Anfällen, nur eine Krankheitserscheinung zurzeit oder unterschiedliche Kombinationen von Krankheitserscheinungen. Diese Anfälle sind selbstbegrenzt, dauern zwischen 1 und 4 Tagen. Die Patienten sind vollständig am Ende des Anfalls und sind zwischen den Anfällen völlig gesund. Einige der Anfälle können so schmerzhaft sein, dass der Patient oder die Eltern medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Besonders die schweren Anfälle von Bauchschmerzen können wie eine akute Blinddarmentzündung aussehen, weshalb einige Patienten unnötigerweise am Blinddarm operiert werden.

Andere Anfälle, sogar beim gleichen Patienten, können so leicht sein, dass sie mit harmlosen Bauchschmerzen verwechselt werden. Dies ist der Grund, weshalb Patienten mit FMF nicht leicht zu erkennen sind. Während der Bauchschmerzen ist das Kind häufig verstopft, wenn die Schmerzen besser werden, können jedoch dünnere Stühle erscheinen. Das Kind hat gelegentlich sehr hohes Fieber während eines Anfalls, oder aber auch nur eine leicht erhöhte Temperatur bei anderen Anfällen. Der Brustschmerz ist häufig einseitig. Er kann so schwer sein, dass der Patient nicht tief einatmen kann. Der Brustschmerz verschwindet innerhalb von wenigen Tagen ohne bleibende Schäden. Gewöhnlich ist nur ein Gelenk zurzeit betroffen, man spricht von Monarthritis. Dies ist gewöhnlich ein Sprunggelenk oder ein Kniegelenk. Das Gelenk kann so stark geschwollen und schmerzhaft sein, dass das Kind nicht laufen kann. In einem Drittel der Fälle haben die Patienten einen rötlichen Ausschlag über dem betroffenen Gelenk. Die Gelenkentzündung kann länger als die anderen Zeichen des Anfalls dauern. Diese Dauer der Gelenkentzündung kann bis zu 2 Wochen betragen. Bei einigen Kindern ist die einzige Krankheitserscheinung die wiederkehrende Gelenkschwellung, was zur Fehldiagnose eines akuten rheumatischen Fiebers oder des kindlichen Rheumas führen kann.

Bei etwa 5 bis 10% der Fälle kann die Gelenkbeteiligung sogar chronisch werden und dann zu bleibenden Schäden führen.

Der typische Hautausschlag des FMF ist eine Rötung der Haut, die wie ein Erysipel aussieht, meist in der Haut der Beine und über den Gelenken anzutreffen. Einige

Kinder klagen über Beinschmerzen, die sehr ausgeprägt sein können.

Zu den seltensten Krankheitserscheinungen gehören wiederkehrende Entzündungen des Herzfells (Pericarditis, Entzündung der äußeren Schicht des Herzens, des Herzbeutels), Muskelentzündung (Myositis), Hirnhautentzündung (Meningitis) und Entzündung der Hoden (Orchitis).

Einige Patienten zeigen auch eine Entzündung der Gefäße (Vasculitis), und Erkrankungen wie die Purpura Schönlein-Henoch oder die Polyarteritis nodosa sind häufiger bei Kindern mit FMF.

Die wichtigste Komplikation von FMF ist die Entwicklung einer Amyloidose bei unbehandelten Fällen. Amyloid ist ein besonderes Eiweiß, das in einzelnen Organen wie den Nieren, dem Darm, der Haut, dem Herzen abgelagert wird und einen allmählichen Verlust der Funktion dieser Organe bewirkt, besonders der Nieren. Amyloid ist nicht spezifisch für FMF und kann auch bei anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen auftreten, die nicht gut behandelbar sind, wie z. B. dem Rheuma, dem kindlichen Rheuma oder der Tuberkulose. Wenn man bereits Amyloid im Darm oder in der Niere findet, ist dies ein sicheres Spätzeichen der Erkrankung.

Kinder die eine ausreichende Dosis von Colchicin erhalten, sind sicher vor dem Risiko, eine lebensbedrohliche Komplikation wie die Amyloidose zu entwickeln.

Ist die Erkrankung die selbe bei jedem Kind?

Die Erkrankung ist nicht die gleiche bei jedem Kind. Der Typ, die Dauer und die Schwere der Anfälle können bei verschiedenen Kindern unterschiedlich sein, aber auch beim gleichen Kind können die einzelnen Anfälle unterschiedlich sein.

Ist die Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich?

Im Allgemeinen ähnelt FMF bei Kindern und Erwachsenen sich. Jedoch sind einige Krankheitserscheinungen wie Gelenkentzündung und Muskelentzündungen häufiger bei Kindern und deren Häufigkeit sinkt wenn der Patient älter wird. Eine Entzündung des Hodens findet sich besonders bei Jungen, nur selten bei männlichen Erwachsenen. Auch das Alter bei Beginn von FMF ist bedeutsam. Das Risiko einer Amyloidose ist höher bei unbehandelten Patienten mit frühem Krankheitsbeginn.

Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Es gibt keinen spezifischen Labortest für die Diagnose von FMF. Gewöhnlich wird die Diagnose wie folgt gestellt:

a) Klinischer Verdacht: Man kann die Diagnose FMF nur vermuten, wenn das Kind mindestens 3 Anfälle hatte. Eine genaue Untersuchung der familiären Herkunft sollte erfolgen und Verwandte mit ähnlichen Beschwerden oder Niereninsuffizienz sollten gesucht werden. Die Eltern sollten die vorangehenden Attacken genau beschreiben.

b) Weitere Untersuchungen: Ein Kind mit der Verdachtsdiagnose FMF sollte genau weiter verfolgt werden, bevor die richtige Diagnose festgestellt wird. Der Patient

sollte während eines Anfalls genau untersucht werden, körperlicher Befund und Blutuntersuchungen zum Nachweis der Entzündung. Normalerweise werden diese Blutteste während der Entzündung positiv und normalisieren sich danach, wenn der Anfall verschwindet. Es gibt Klassifikationskriterien, die helfen sollen, FMF in diesem Stadium der Diagnostik zu erkennen. Es ist aus unterschiedlichen Gründen nicht immer möglich, das Kind während eines Anfalles zu untersuchen. Dann sollten die Eltern ein Tagebuch führen und die Anfälle genau beschreiben.

c) Reaktion auf die Colchicin-Behandlung: Kinder mit Befunden der Untersuchung und des Labors, die auf die Diagnose FMF stark hinweisen, sollten für etwa 6 Monate Colchicin erhalten, um den Therapieerfolg zu untersuchen. Wenn der Patient FMF hat, bleiben die Anfälle unter dieser Behandlung entweder aus, oder die Anzahl, die Schwere und die Dauer der Anfälle wird deutlich geringer als vorher sein. Erst nachdem alle diese Diagnostikstufen vollständig durchlaufen sind, wird man die Diagnose FMF akzeptieren und eine lebenslange Therapie mit Colchicin durchführen.

Weil FMF eine Reihe unterschiedlicher Systeme des Körpers betrifft, sind auch unterschiedliche Spezialisten in der Versorgung des Kindes beteiligt. Zu diesen gehören der Kinderarzt, der Kinderrheumatologe, der Kinder-Nephrologe (Nierenspezialist) und der Kinder-Gastroenterologe (Magen-Darm-Spezialist).

d) Genanalyse: Während der letzten Jahre ist es möglich geworden, den genetischen Defekt bei Patienten mit FMF oder solchen bei denen dies vermutet wird, direkt darzustellen. Die Diagnose FMF wird bei der Genanalyse bestätigt, wenn der Patient zwei Veränderungen trägt, eine Veränderung von jedem Elternteil. Die bisher beschriebenen Veränderungen des Gens finden sich bei etwa 70 bis 80% der Patienten mit FMF. Dies bedeutet, dass es Patienten mit FMF gibt, bei denen nicht zwei Genveränderungen (Mutationen) gefunden werden. Deshalb hängt die Diagnose FMF weiterhin von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab. Zudem sind Genanalysen möglicherweise nicht überall auf der Welt verfügbar.

Fieber und Bauchschmerzen sind sehr häufige Beschwerden des Kindesalters. Deshalb kann es manchmal nicht leicht sein, auch bei Hochrisikopatienten die Diagnose FMF zu stellen. Manchmal dauert es mehrere Jahre, bevor die richtige Diagnose gestellt wird. Diese Verzögerung der Diagnose kann wichtig sein, weil das Risiko einer Amyloidose bei unbehandelten Patienten ansteigt. Es gibt eine Reihe anderer Erkrankungen mit wiederkehrenden Anfällen von Fieber, Bauchschmerzen und Gelenkschmerzen. Die Mehrzahl dieser Erkrankungen ist ebenfalls genetisch bedingt. Dazu gehören das Hyper-IgD-Syndrom, das TNF-Rezeptor verbundene periodische Fiebersyndrom, das periodische Fiebersyndrom mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Adenitis, das Behçet-Syndrom, die Muckle-Wells-Erkrankung, das CINCA-Syndrom. Die weitere Abgrenzung erfolgt durch die Untersuchung des Patienten, der Laborwerte und den Verlauf.

Worin liegt die Bedeutung von Labortesten?

a) Blutteste: Die Laborteste sind bedeutsam bei der Diagnostik von FMF, weil sie, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das CRP und das Blutbild sowie das Fibrinogen das

Ausmaß der Entzündung während eines Fieberanfalles anzeigen. Diese Tests werden wiederholt, nachdem das Kind frei von allen Krankheitserscheinungen ist, um zu bestätigen, dass sich die Befunde normalisiert haben. Bei einem 1/3 der Patienten normalisieren sich die Werte vollständig, während sie bei den anderen 2/3 zwar deutlich zurückgehen, jedoch weiterhin am oberen Rande der Norm oder sogar darüber sind. Auch die Genanalyse erfolgt aus dem Blut. Wenn die Kinder mit Colchicin behandelt werden, sollten Blut und Urin etwa 2 x im Jahr untersucht werden.

b) Urinteste: Der Urin wird untersucht auf Eiweiß und rote Blutzellen. Es kann während der Fieberanfälle zu vorübergehenden Veränderungen kommen. Jedoch findet sich bei Patienten mit Amyloidose dauerhaft Eiweiß im Urin. Wenn dies der Fall ist, muss mit weiteren Untersuchungen nach einer Amyloidose geforscht werden. Dazu gehört die Bestimmung des Eiweißes im 24-Stundenurin und eine Biopsie mit Gewebegewinnung aus dem Enddarm oder der Niere, worin die Einlagerung von Amyloid nachgewiesen werden kann.

c) Die Gewebeentnahme aus Niere oder Enddarm bedeutet die Entfernung eines kleinen Gewebestückchens. Dies ist im Falle des Enddarmes leicht zu machen. Falls die Biopsie des Enddarms kein Amyloid zeigt, muss eine Nierenbiopsie vorgenommen werden, um die Diagnose Amyloidose zu bestätigen. Für die Durchführung einer Nierenbiopsie muss das Kind stationär aufgenommen werden. Die entnommenen Gewebe werden gefärbt und dann unter dem Mikroskop nach abgelagertem Amyloid untersucht.

Kann die Erkrankung behandelt/geheilt werden?

Die Erkrankung kann durch die lebenslange Gabe von Colchicin behandelt werden, jedoch nicht geheilt werden. Die Therapie verhindert das Auftreten der wiederkehrenden Anfälle und die Entwicklung einer Amyloidose. Jedoch kommen die Anfälle wieder, sobald der Patient das Medikament absetzt, und das Risiko der Amyloidose erscheint erneut.

Worin besteht die Behandlung?

Die Behandlung des FMF ist einfach, billig und ohne wesentliche Therapienebenwirkungen. Colchicin ist das einzige Medikament, das in der Behandlung von FMF verwandt wird. Nachdem die Diagnose feststeht, muss das Kind lebenslang behandelt werden. Wenn das Medikament richtig eingenommen wird, verschwinden die Erscheinungen vollständig in etwa 60% der Fälle, eine teilweise Besserung erreicht man in 30%, nur bei 5-10% ist die Therapie wirkungslos. Da die Behandlung nicht nur die Anfälle vermindert, sondern auch das Risiko der Amyloidose, müssen Ärzte

und andere Vertrauenspersonen der Patienten den Eltern und den Patienten immer wieder erklären, wie wichtig die tägliche Einnahme des Medikamentes in der angegebenen Dosis ist. Das genaue Einhalten der Therapieanweisung ist sehr wichtig. Wenn dies durchgeführt wird, kann das Kind ein normales Leben führen mit einer normalen Lebenserwartung. Die gegebene Dosis des Medikamentes sollte nicht von den Eltern selbstständig verändert werden, ohne dies mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Die Dosis von Colchicin sollte während eines Anfalles nicht gesteigert werden, da dies wirkungslos ist. Die Wirksamkeit des Colchicin liegt in der Verhinderung eines Anfalles. Es gibt keine Interaktionen von Colchicin mit anderen Medikamenten.

Es gibt einige Versuche mit anderen Behandlungsarten wie Interferon-gamma, TNF-Blockern und Thalidomid. Bisher gibt es keine guten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamente.

Was sind die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie?

Es ist nicht einfach für die Eltern, akzeptieren zu müssen, dass ihr Kind diese Tabletten immer nehmen muss. Die Eltern sind häufig sehr besorgt wegen der Colchicin-Nebenwirkungen des Colchicins. Es handelt sich um ein sicheres Medikament mit geringen Nebenwirkungen, die gewöhnlich gut auf eine Dosisverminderung reagieren. Die häufigste Nebenwirkung ist Durchfall. Einige wenige Kinder können die gegebene Dosis nicht ertragen, weil sie häufig flüssige Stühle haben. Bei diesen Kindern sollte die Dosis so lange vermindert werden, bis die Kinder dies gut vertragen können und dann kann die Dosis allmählich in kleinen Schritten erhöht werden bis die normale Dosis erreicht ist.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Bei einigen wenigen Patienten kann es zu Muskelschwäche kommen. Die Anzahl der weißen und roten Zellen und der Blutplättchen im Blut kann manchmal vermindert sein, es kommt jedoch zu einer Normalisierung nach Verminderung der Dosis. Eine Verminderung der Anzahl von Spermien tritt nur sehr selten in der normalen Dosierung auf. Weibliche Patienten brauchen keine Therapiepause während der Schwangerschaft oder dem Stillen eines Kindes einzulegen.

Wie lange sollte die Behandlung dauern?

Es handelt sich um eine lebenslange vorbeugende Behandlung.

Was ist mit unkonventionellen ergänzenden Therapien?

Es gibt keine entsprechende Therapie.

Welche regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sind notwendig?

Kinder unter Colchicin-Therapie sollten 2 x im Jahr Blut- und Urinuntersuchungen haben.

Wie lange wird die Erkrankung dauern?

Es handelt sich um eine lebenslange Erkrankung.

Wie sieht die langfristige Entwicklung der Erkrankung aus (Prognose)?

Wenn die Erkrankung richtig behandelt ist, wenn also lebenslang Colchicin gegeben wird, können Kinder mit FMF ein normales Leben führen. Wenn jedoch eine Verzögerung in der Diagnosestellung auftritt oder die Behandlung nicht richtig durchgeführt wird, steigt das Risiko, eine Amyloidose zu entwickeln, die mit einer ungünstigen Krankheitserwartung verbunden ist. Kinder, die eine Amyloidose entwickeln, müssen eventuell eine Nierentransplantation haben.

Verzögerte Entwicklung ist meist kein wesentliches Problem bei FMF. Bei einigen Kindern kann jedoch der Wachstumsspur zurzeit der Pubertät verzögert sein und sich unter einer Colchicin-Therapie verbessern.

Kann man vollständig gesund werden?

Nein, denn es handelt sich um eine genetische Erkrankung. Unter einer lebenslangen Therapie mit Colchicin hat der Patient jedoch die Gelegenheit, ein völlig normales Leben zu führen ohne Einschränkungen und ohne die Gefahr, eine Amyloidose zu entwickeln.

Wie könnte die Erkrankung des täglichen Leben der Familie und des Kindes beeinträchtigen?

Kind und Familie haben bereits größere Probleme gehabt, bevor die Erkrankung festgestellt wurde. Sie haben das Kind möglicherweise bei Ärzten und Krankenhäuser häufig vorgestellt wegen Anfällen von Bauchschmerzen, Brustschmerzen oder Gelenkschmerzen. Einige Kinder sind operiert worden. Nachdem die Diagnose gestellt worden ist, können Kind und Eltern ein normales Leben führen, wenn sie Colchicin nehmen. Dabei kann man sogar vergessen, dass das Kind FMF hat. Dies kann jedoch gefährlich sein, weil dann möglicherweise die regelmäßige Medikamenteneinnahme leidet. Das einzige verbleibende Problem ist die seelische Last einer lebenslangen Behandlung. Dies kann verbessert werden durch entsprechende Aufklärungsprogramme für Patienten und Eltern.

Was ist mit der Schule?

Häufige Anfälle von Fieber stellen ein Problem für den Schulbesuch dar. Nach Einführung der Colchicin-Therapie sollte dies kein Problem mehr sein.

Die Lehrer sollten über die Erkrankung informiert sein und wissen, was zu tun ist, falls ein Anfall während der Schulzeit beginnt.

Was ist mit Sport?

Der Patient mit FMF, der eine lebenslange Therapie mit Colchicin erhält, kann an jedem Sport teilnehmen, den er bevorzugt. Das einzige Problem könnte eine lang dauernde Gelenkentzündung sein, die eine Bewegungseinschränkung hervorruft.

Was ist mit einer Diät?

Es gibt keine spezifische Diät.

Kann das Klima den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

Nein das Klima beeinflusst die Erkrankung nicht.

Kann das Kind geimpft werden?

Ja das Kind kann normal geimpft werden.

Was ist mit dem Sexualleben, Schwangerschaft und Schwangerschaftsverhütung?

Der Patient mit FMF hatte Probleme mit der Fruchtbarkeit, bevor die Colchicin-Therapie eingeführt wurde. Seit der Einführung von Colchicin ist dieses Problem nicht mehr

vorhanden. Das Medikament muss auch während der Schwangerschaft eingenommen werden.