

## **Middellandse-Zeekoorts (Familial Mediterranean fever, FMF)**

### **Wat is het?**

Middellandse-Zeekoorts is een genetische aandoening. Patiënten hebben herhaalde koortsaanvallen die gepaard kunnen gaan met buikpijn, borstpijn, gewrichtspijn en -zwellen. De ziekte treft vooral mensen van met een Mediterrane of Midden-Oosterse achtergrond: Oriëntaalse Joden, Turken, Arabieren en Armeniërs.

### **Hoe vaak komt het voor?**

Binnen de genoemde bevolkingsgroepen komt de ziekte bij één tot drie op de 1000 mensen voor. Bij andere volkeren is de aandoening heel zeldzaam. Toch is met genonderzoek gevonden dat FMF bij bijvoorbeeld Grieken, Italianen en Amerikanen vaker voorkomt dan vroeger werd gedacht. De aanvallen van FMF beginnen bij 90% van de patiënten vóór het 20<sup>e</sup> levensjaar. Jongens zijn iets (1,3 x) vaker aangedaan dan meisjes

### **Wat is de oorzaak van de ziekte?**

Middellandse-Zeekoorts is een genetische ziekte. Het verantwoordelijke gen heet *MEFV* (van het Engelse *ME*diterranean *FE*ver). Het gen produceert een eiwit, Pyrine. Pyrine speelt een rol bij het beheersen van ontstekingsreacties. Wanneer het gen gemuteerd (beschadigd) is, zoals bij FMF, dan mislukt de controle over ontstekingsreacties, met als gevolg koortsaanvallen.

### **Is het erfelijk?**

Middellandse-Zeekoorts erft meestal over als een autosomaal recessieve ziekte. Dat houdt in dat er twee gemuteerde (beschadigde) genen nodig zijn om de ziekte te ontwikkelen. Eén gen van de vader en één van de moeder. Beide ouders zijn dragers. Een drager heeft maar één gemuteerd gen en is dus niet ziek. Voor zo'n ouderpaar is het risico op nog een kind met FMF 1:4 (25%). Wanneer één van de ouders FMF heeft en de ander drager is dan zijn bij de één beide kopieën van het *MEFV*-gen gemuteerd en de ander maar één van de twee. In dat geval is de kans op een kind met FMF 1:2 (50%) en zullen alle andere kinderen drager van FMF zijn. De kans een partner te treffen die ook drager van FMF is, is onder Turken, Armeniërs, Arabieren en Joden ongeveer 10%. Is de partner bloedverwant (neef/nicht, achterneef/achternicht) dan is die kans veel groter.

### **Waarom heeft mijn kind deze ziekte? Kan het voorkomen worden?**

Het kind heeft de ziekte doordat het mutaties heeft in beide exemplaren van het *MEFV*-gen. Ongeveer een kwart van de patiënten hebben ouders die bloedverwant zijn: afstammelingen van dezelfde voorouders. De ziekte kan niet voorkomen worden.

### **Is het besmettelijk?**

Nee, het is niet besmettelijk.

### **Wat zijn de belangrijkste verschijnselen?**

De belangrijkste klachten zijn herhaalde koortsaanvallen die gepaard gaan met buikpijn, borstpijn of gewrichtspijn. Aanvallen met buikpijn komen het meeste

voor: bij 90% van de patiënten. Aanvallen met borstpijn komen bij 20-40% van de patiënten voor, aanvallen met gewrichtspijn bij 50-60%. Een kind heeft vaak aanvallen van eenzelfde soort, bijvoorbeeld buikpijn en koorts, maar er zijn kinderen die andere klachten hebben per aanval of die verscheidene klachten tegelijk hebben.

De aanvallen duren één tot vier dagen en gaan vanzelf voorbij. Patiënten herstellen volledig na een aanval en zijn in de periode tussen aanvallen helemaal goed. Sommige aanvallen zijn zo pijnlijk dat de hulp van een dokter wordt ingeroepen. Ernstige buikaanvallen kunnen op een blindedarmontsteking (appendicitis) lijken, wat dikwijls tot onnodige operaties leidt. Anderzijds kunnen buikaanvallen, ook bij dezelfde patiënt, heel mild zijn en alleen maar de indruk wekken dat de darmen van streek zijn. Dat is één van de oorzaken waardoor het zo lastig is de ziekte te herkennen. Gedurende de aanval heeft het kind vaak verstopping, maar bij het herstel wordt de ontlasting dunner. De patiënt kan zeer hoge koorts hebben bij de ene aanval en alleen maar wat verhoging bij de andere. Borstpijn is meestal éenzijdig, maar kan zo heftig zijn dat goed doorzuchten niet mogelijk is. Het gaat meestal in een paar dagen voorbij.

Gewrichtsontsteking is meestal beperkt tot één gewricht ("monoartritis"). Meestal gaat het om de knie of de enkel. De zwelling en pijn kunnen zo hevig zijn dat het kind niet kan lopen. Bij ongeveer één derde van de kinderen met gewrichtsontsteking is er een rode huiduitslag over het aangedane gewricht. Gewrichtsaanvallen kunnen wat langer aanhouden dan de andere aanvalstypen. Het kan tot wel twee weken duren tot het helemaal over is. Bij sommige kinderen is het enige verschijnsel van FMF dat zij herhaalde gewrichtspijn en -zwelling hebben, waardoor ten onrechte aan acuut reuma of aan Juvenile Idiopathische Artritis (JIA, "jeugdreuma") wordt gedacht.

Bij ongeveer 5-10% van de gewrichtsontstekingen bij FMF kan het beloop chronisch worden, waarbij gewrichten ook bijvend beschadigd kunnen raken. Er is een typische huiduitslag bij FMF: Belroos-gelijkende roodheid (erysipelas-like erythema). Dit treedt meestal rond de enkels op. Sommige kinderen klagen over pijn aan de benen. Zeldzamere aanvalsvormen zijn herhaalde pericarditis (ontsteking van het hartzakje), myositis (spierontsteking), steriele hersenvliesontsteking en bij jongens ontsteking van het vlies rond de teelbal. Sommige zeldzame ziekten zoals bloedvatontsteking (vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, polyarteritis nodosa) komen iets vaker bij kinderen met FMF. De ernstigste complicatie van onbehandelde Middellandse-Zeekoorts is amyloïdose. Amyloid is een ontstekings-eiwit dat neerslaat in bepaalde organen, zoals nieren, huid, darmen en hart. Door de neerslag ontstaat een geleidelijk, maar onherstelbaar functieverlies van de getroffen organen. De nieren zijn hier heel gevoelig voor. Amyloïdose kan ook na andere ontstekingsziekten optreden. Als amyloïdose optreedt kan dat de eerste aanwijzing zijn van een niet eerder ontdekte FMF. Hoe langer de ziekte onbehandeld is geweest, hoe groter de kans op amyloïdose.

Kinderen die de juiste dosis colchicine slikken zijn beschermd tegen deze levensbedreigende complicatie.

### **Is de ziekte gelijk in elk kind**

Het verschilt van kind tot kind. Bovendien kunnen de aanvallen bij eenzelfde kind van keer tot keer verschillen wat betreft klachten, ernst en duur.

### **Is de ziekte bij kinderen anders dan bij volwassenen?**

In het algemeen lijkt de ziekte bij kinderen op die bij volwassenen. Naarmate kinderen opgroeien, komen aanvallen met gewrichtsontsteking of spierontsteking wat minder vaak voor. Orchitis (ontsteking van het teelbalvlies) komt meer bij jongetjes dan bij volwassen mannen voor.

Sommige volwassenen, die tevoren niet (genoeg) met colchicine zijn behandeld, ontwikkelen amyloïdose, een vorm van abnormale eiwitneerslag die organen beschadigt. De kans hierop is hoger als de ziekte jong begint.

### **Hoe wordt de diagnose gesteld?**

Er is geen absoluut zekere manier om de diagnose te stellen. Gewoonlijk wordt de volgende benadering gevolgd:

- a) klinische verdenking: FMF moet worden overwogen als een kind drie of meer koortsaanvallen heeft doorgemaakt en de ouders een passende etnische achtergrond hebben. Zeker als er ook nog andere gezins- of familieleden zijn met soortgelijke verschijnselen of met nierfalen.
- b) Voordat de diagnose kan worden gesteld, moet een kind dat van FMF wordt verdacht een tijd onder controle van de kinderarts blijven. Treedt weer een aanval op, dan moet het kind goed worden nagekeken en het bloed worden gecontroleerd op tekenen van ontsteking. Bij FMF worden deze bepalingen afwijkend tijdens een aanval en normaliseren ze tussen aanvallen geheel of gedeeltelijk. Er bestaan criteria die in deze fase kunnen helpen de diagnose FMF te stellen. Wanneer het niet praktisch haalbaar is om naar de kinderarts te komen, kan de ouders worden gevraagd een klachtendagboek bij te houden en het bloedonderzoek door een plaatselijk laboratorium te laten doen.
- c) Reactie op colchicine-behandeling. Als de ziekteverschijnselen en het laboratoriumonderzoek bij FMF passen, krijgen kinderen een half jaar colchicinebehandeling, om het effect op de klachten te beoordelen. Als de patiënt FMF heeft, zullen de aanvallen duidelijk minder vaak komen, minder heftig zijn of zelfs helemaal uitblijven. Alleen als bovenstaande stappen zijn doorlopen, kan de diagnose FMF worden gesteld en is levenslange behandeling met colchicine aangewezen.
- d) Genetisch onderzoek (DNA-analyse) van het MEFV-gen kan in Nederland en België worden uitgevoerd. Als een patiënt klachten van Middellandse-Zeekoorts heeft en beide exemplaren van het MEFV-gen bevatten fouten ("mutaties") dan is de diagnose helder. Soms vindt men bij DNA-onderzoek echter geen afwijkingen in één of zelfs in beide exemplaren van het gen. Dit is bij 20-30% van de patiënten het geval. Dan zijn de ziekteverschijnselen en de reactie op colchicine belangrijker dan de DNA-test.

Buikpijn en koorts komen veel voor bij kinderen. Daardoor is het lastig de diagnoses FMF te stellen. Toch is het belangrijk, omdat uitstel van de juiste behandeling de kans op amyloïdose verhoogt. Er zijn enkele zeldzame ziekten met spontane koortsaanvallen net als bij FMF. Deze aandoeningen zijn meestal

ook erfelijk, maar hebben niet iets andere ziekteverschijnselen.

### **Wat is het belang van onderzoeken?**

a) Bloedonderzoeken: De laboratoriumbepalingen zijn, als gezegd, belangrijk om de diagnose Middellandse-Zeekoorts te stellen.

Bepalingen als de bloedbezinkingssnelheid ("bezinking", BSE), CRP, serum Amyloid-A-eiwit (SAA), volledig bloedbeeld en fibrinogeen kunnen tijdens een aanval de mate van ontsteking vastleggen.

Deze worden herhaald als de klachten voorbij zijn om te zien of de ontsteking wel geheel tot rust komt. Bij een belangrijk deel van de patiënten worden de tests wel bijna normaal, maar niet helemaal. Voor genetisch onderzoek is ook een bloedafname nodig. Kinderen die met colchicine worden behandeld moeten 1-2 x per jaar bloed en urine laten controleren.

b) Urineonderzoek: een urinemonster wordt onderzocht op de aanwezigheid van eiwit of rode bloedcellen. Er kunnen voorbijgaande afwijkingen zijn tijdens koortsaanvallen. Patiënten met amyloïdose houden een verhoogd eiwitgehalte in de urine, wat aanleiding zal zijn tot nader onderzoek.

### **Kan het behandeld en genezen worden?**

FMF kan niet genezen worden. Er is wel effectieve therapie: met levenslange colchicinebehandeling kan de ziekte onder controle worden gebracht en gehouden. Op die manier verminderen aanvallen sterk en kan amyloïdose worden voorkomen. Wanneer colchicine wordt gestopt komen niet alleen de aanvallen terug, maar ook het risico op amyloïdose.

### **Wat zijn de behandelingen?**

De behandeling voor FMF is simpel, goedkoop en zonder ernstige bijwerkingen. Colchicine is het enige geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van FMF. Als de diagnose eenmaal is gesteld moet het de patiënt het geneesmiddel de rest van zijn leven blijven innemen. Als het goed wordt ingenomen verwijderen de aanvallen bij 60% van de patiënten. Bij nog eens 30% is er een duidelijke verbetering, maar bij 5-10% blijven de aanvallen onverminderd komen. De behandeling helpt niet alleen tegen de aanvallen, maar voorkomt ook amyloïdose. Het daarom is van cruciaal belang dat dokters goed uitleggen aan patiënten en families dat het van levensbelang is het geneesmiddel in de voorgeschreven dosis te blijven innemen. Op die manier kan het kind een normaal leven leiden met een normale levensverwachting. De dosis mag nooit veranderd worden zonder overleg met de arts. Het heeft geen enkele zin om de colchicinedosis tijdens een aanval te verhogen. Het nut van colchicine is om aanvallen te voorkomen.

### **Wat zijn de bijwerkingen van de behandeling?**

Het is voor ouders moeilijk dat hun kind levenslang pillen moet slikken. De meeste ouders zijn bezorgd over schadelijke bijwerkingen van colchicine. In de voorgeschreven dosering is colchicine een veilig geneesmiddel met milde bijwerkingen, die meestal verdwijnen bij verlaging van de dosis. De meest voorkomende bijwerking is diarree. Wanneer kinderen frequente waterdunne ontlasting hebben, moet de arts de dosis verlagen. Als de klachten voorbij zijn kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot de gewenste hoeveelheid. Andere

bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en buikkrampen. Zeldzame bijwerkingen zijn spierkrampen, een doof gevoel of haaruitval. Het aantal bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) kan tijdelijk dalen, maar normaliseert meestal zonder dat de dosis hoeft te worden verlaagd. Het aantal zaadcellen blijft meestal volstrekt normaal bij de voorgeschreven colchicinedosis. Vrouwen hoeven niet te stoppen met colchicine als ze zwanger zijn of borstvoeding geven.

### **Hoe lang moet de behandeling worden voortgezet?**

Het is een levenslange preventieve behandeling

### **Hoe zit het met alternatieve of complementaire therapieën?**

Er zijn geen gepubliceerde onderzoeken over effectieve complementaire behandelingen.

### **Wat voor controles zijn er nodig?**

Patiënten moeten, ook als de ziekte onder behandeling geheel tot rust is gekomen, ten minste twee keer per jaar hun bloed en urine laten controleren.

### **Hoe lang duurt de ziekte?**

Het is een levenslange ziekte.

### **Wat is de lange-termijn prognose long term prognosis (voorspeld beloop en uitkomst) van de ziekte?**

Wanneer FMF-patiënten goed met colchicine worden behandeld, kunnen zij een normaal leven leiden. Als de diagnose te laat wordt gesteld of de medicijnen niet zorgvuldig worden ingenomen kan amyloïdose optreden. Amyloïdose leidt tot een kortere levensverwachting. Patiënten met amyloïdose hebben op den duur meestal niertransplantatie of dialyse nodig. De lengtegroei is bij goede behandelde FMF goed. Kinderen bij wie in de puberteit de diagnose FMF wordt gesteld, gaan vaak pas goed groeien als behandeling met colchicine is begonnen.

### **Is het mogelijk geheel te herstellen?**

Nee, want het is een aangeboren erfelijke ziekte .

### **Het dagelijks leven**

#### **Wat voor invloed heeft de ziekte op het dagelijks leven van het kind en het gezin?**

Voor de diagnose is gesteld ontwrichten frequente aanvallen het gezinsleven. Ouders moeten herhaaldelijk met het kind naar de dokter vanwege heftige, buik- borst- of gewrichtspijnen. Sommige kinderen ondergaan onnodige operaties omdat de ziekte voor iets anders wordt aangezien. De aanvallen kunnen het werk van ouders of van de patiënt zelf belemmeren. Als de diagnose eenmaal bekend is en behandeling met colchicine is begonnen kunnen kind en ouders een vrijwel normaal leven leiden. Sommigen vergeten helemaal dat het kind FMF heeft. Dat is gevaarlijk, want het kan leiden tot laksheid bij de colchicinebehandeling. De last van de levenslange colchicinebehandeling kan psychisch zwaar zijn. Dit kan ondervangen worden door goede voorlichting en lotgenotencontact.

#### **Hoe zit het met school?**

Frequente aanvallen kunnen tot veel schoolverzuim leiden. Dit probleem is met colchicine meestal heel goed in de hand te houden. Leraren meten op de hoogte worden gebracht van de ziekte en weten wat te doen als een aanval op school begint.

#### **Hoe zit het met sport?**

Er zijn geen beperkingen wat betreft sport voor FMF-patiënten die colchicine

gebruiken. Het enige wat soms een probleem is , is wanneer er hardnekkige gewrichtsontsteking bestaat, die de bewegelijkheid van de aangedane gewrichten beperkt.

**Hoe zit het met dieet?**

Er is geen specifiek dieet.

**Kan klimaat het ziektebeloop beïnvloeden?**

Nee dat kan niet.

**Kan het kind worden ingeënt?**

Ja, het kind kan en moet gewoon worden ingeënt.

**Hoe zit het met sexualiteit, anticonceptie en zwangerschap?**

Patiënten met FMF kunnen normaal seks hebben en kinderen krijgen. Vrouwen met FMF die geen colchicine slikken zijn verminderd vruchtbaar, maar als zij colchicine gebruiken is de vruchtbaarheid volstrekt normaal. de behandeling moet gedurende de zwangerschap worden voortgezet. Er is geen bezwaar tegen orale anticonceptie ("de pil").