

Familiární středozezemní horečka v České republice

Anna Šedivá¹, Viktor Maňásek², Andrea Gřegořová³, Pavlína Plevová³, Nataša Toplak⁴, Maruša Debeljak⁴

¹ Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednostka prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

² Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín a.s., vedoucí doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

³ oddělení lékařské genetiky FN Ostrava, primářka MUDr. Eva Šilhánová

⁴ Laboratorij za genetiko, Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija, prof. dr. Tadej Avčin, dr. med

Souhrn

Familiární středozezemní horečka (Familiar Mediterranean Fever – FMF) je dobře popsáným monogenním autozomálně recesivním onemocněním s predilekčním výskytem v oblastech kolem Středozezemního moře. V tomto sdělení předkládáme zkušenosti z jednoho centra v České republice, kde sledujeme 4 rodiny s pacienty s geneticky prokázanou FMF, bez doložitelné vazby na uvedené lokality. Dále diskutujeme možnosti klinických projevů u heterozygotních pacientů, které se u naší kohorty projevily v několika případech. Klinické projevy u heterozygotů jsou v souladu se světovou literaturou, která v těchto případech připouští dominantní typ dědičnosti, stejně tak pak diskutuje možnosti epigenetického či environmentálního ovlivnění klinických projevů.

Klíčová slova: environmentální ovlivnění klinických projevů – epigenetické ovlivnění klinických projevů – familiární středozezemní horečka – klinické projevy – heterozygotní pacienti

Familiar Mediterranean fever in Czech Republic

Summary

Familiar Mediterranean fever (FMF) is a well defined autosomal recessive disease occurring mostly in Mediterranean regions. Here we present the experience from one center from Czech Republic, where we follow 4 families with patients with genetically proven FMF. Three out of these 4 families cluster to one limited region in Moravia, in the heart of Europe, without any linkage to Mediterranean origin. Furthermore, majority of these patients are heterozygotes presenting with well defined typical clinical symptoms. Potential pseudodominant inheritance and/or epigenetic and environmental factors might influence clinical presentation of the disease.

Key words: clinical presentation – epigenetic environmental influence on clinical presentation – epigenetic influence on clinical presentation – heterozygous patients – familiar mediterranean fever

Úvod

Familiární středozezemní horečka (FMF) je nejdéle popsanou a nejlépe dokumentovanou jednotkou z celé skupiny periodických horeček, sr. přehledový článek Dallos et al, Vnitř Lék 2014; 60(1): s. 30–37 [5]. Jedná se o monogenní onemocnění, s vysokým výskytem v jasně definovaných populacích, s predilekcí výskytu v oblasti Středomoří. Výskyt v ostatních oblastech je velmi vzácný, i když se zlepšením informovanosti a diagnostických možností, zvláště stanovení kauzálních mutací, se začínají popisy FMF objevovat i mimo typické oblasti [1].

V České republice jsou historicky známy kazuistické případy FMF u pacientů geneticky pocházejících z predilekčních oblastí ve Středomoří, kteří se do České republiky přistěhovali. Hlavně v poslední době je však diagnóza FMF stanovována i u pacientů pocházejících a žijících v České republice bez dohledatelné vazby na

oblasti Středomoří. V této práci předkládáme naše zkušenosti z jednoho centra, v němž ve spolupráci s ošetřujícími lékaři pacientů postupně registrujeme 4 rodiny, v nichž byli identifikováni pacienti s FMF, a to jak homozygoti, tak heterozygoti pro FMF asociované mutace.

Pacienti a metody

Pacienti

Přehled rodin a jejich příslušníků uvádí [schéma](#) a [tab.](#), popis jednotlivých kazuistik následuje v dalším odstavci.

Metody

U všech pacientů byla provedena diagnostika na základě klinických kritérií a rodinné anamnézy. V průběhu sledování byla pravidelně prováděna laboratorní vyšetření rutinními certifikovanými metodami – krevní obraz s diferenciálním rozpočtem ke sledování neutrofilie, FW,

CRP, sérový amyloid A (SAA), základní imunologické vyšetření včetně hladin IgD, vyšetření monoklonální komponenty, vyšetření autoprotilátek a základního panelu buněčné imunity včetně aktivace T-lymfocytů.

Genetické vyšetření bylo provedeno v genetické laboratoři Univerzitní dětské nemocnice v Ljubljani (University Children's Hospital, Ljubljana). Všechny 10 exonů a exon/intron regionů *MEFV* genu bylo sekvenováno na ABI Prism 310 Genetic analyzer.

Kazuistiky

Rodina 1

Jedná se o velmi rozvětvenou rodinu s kořeny na severní Moravě (schéma). Otec rodiny, který již zemřel, trpěl dle rodinné anamnézy dlouhodobými klinickými příznaky typickými pro FMF. Po celou dobu jeho života mu nebyla stanovena diagnóza FMF.

Pacientka 1

Tato pacientka je v rodině 1 probandem. Jedná se o 47letou ženu, která má obtíže přibližně od 17 let věku. Klinické příznaky jsou typické pro FMF, jedná se o ataky teplot provázené bolestmi břicha, celkovými příznaky zánětlivého onemocnění, bolestmi kloubů a zduřením v okolí kloubů, která jsou zarudlá a bolestivá. V anamnéze jsou dále opakované hospitalizace pro výše uvedené příznaky a opakované abdominální operace. Po operaci pro mimoděložní těhotenství následovaly opakované zákroky pro srůsty v dutině břišní. V laboratorním vyšetření při atakách vysoké zánětlivé parametry, CRP kolem 160 mg/l, přítomny i další známky zánětu. Pacientka byla vždy léčena komplexně k potlačení zánětu, nicméně cílená léčba byla nasazena až v posledním roce po stanovení diagnózy. Odezva na podávání kolchicinu je pouze částečná, k potlačení příznaků jsou potřeba vyšší dávky.

Pacientka 2

Tato pacientka je sestra pacientky 1 i pacientky 3. Jedná se o 53letou ženu, u níž se projevy vyskytují přibližně

od 28 let věku. Do té doby byla v pořádku, proběhla i 2 těhotenství, která byla bez obtíží, stejně tak i porody. Poté se začaly objevovat nejdříve opakované angíny, které posléze přešly v typické ataky, slučitelné s diagnózou FMF. Ataky jsou provázeny teplotou, únavou, vzdušností a silnými bolestmi břicha. Ataky jsou kratší, silné příznaky trvají kolem 24 hod, celá ataka ustupuje přibližně do 4 dnů, s opakováním až 2krát do měsíce. Laboratorní vyšetření prokazuje vysoké zánětlivé parametry. Léčena byla dosud symptomaticky, dodržuje na empirické bázi zavedený režimová opatření, dietu s vyloučením mléka a lepku a s omezením cukru pro zjištěný mírný diabetes. Specifickou léčbu na FMF dosud nemá.

Pacientka 2a

Tato pacientka je dcera pacientky 2. Jedná se o 32letou ženu s normální anamnézou v období dětství. V předškolním období měla opakované záněty horních cest dýchacích, posléze nakupení zánětů a opakované tonzilitidy, které vyústily na střední škole v tonzilektomii. Mívá občasné velmi výrazné bolesti břicha, je dokonce po apendektomii bez následně prokázané apendicitidy. Tyto obtíže se objevují v nepravidelných intervalech, většinou odezní spontánně nebo na symptomatické protizánětlivé terapii. Mívá též migrény, je sledována pro rozvíjející se autoimunitní tyreoiditidu. Léčena pro FMF není.

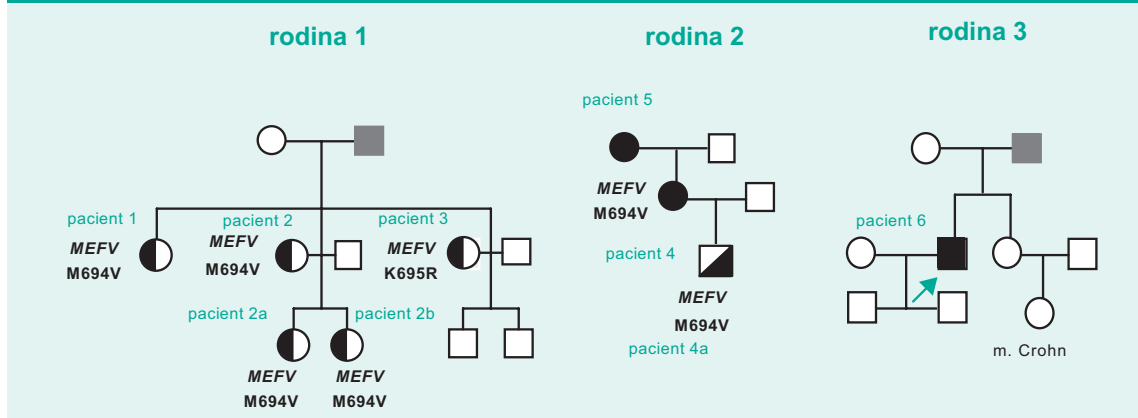
Pacientka 2b

Tato pacientka je rovněž dcerou pacientky 2. Jedná se o 30letou ženu, nosičku mutace M684V v *MEFV* genu. Její obtíže jsou mírné, v dětství měla ekzém, nyní mívá zduření v retroaurikulární rýze, jinak je v pořádku. Typické ataky nemoci nemá. V roce 2008 prodělala trombózu, pro kterou je léčena a sledována. Laboratorní vyšetření jsou klidná, ale má zvýšené IgD.

Pacientka 3

Tato pacientka je sestrou výše popsaných pacientek 1 a 2. Je sice nosičkou mutace v *MEFV* genu (schéma),

Schéma. Zachycení FMF na Moravě



Tab. Přehled rodin a jejich příslušníků

	pacient 1	pacient 2	pacient 2a	pacient 2b	pacient 3	pacient 4	pacient 4a	pacient 5	pacient 6	pacient 7
demografické údaje										
pohlaví	žena	žena	žena	žena	žena	žena	muž	žena	muž	muž
věk: při zařazení	47	53	32	30	?	57	36	?	36	61
při prvních příznacích	17	28	předškolní věk	neměla typické ataky	neměla typické ataky	20	historicky sporadicky dokumentované ataky	?	18	12
při diagnóze	47	53	32			55	33	?	?	61
zpoždění diagnózy	30	25	26–29 let			35	33	?	?	49
rodinná anamnéza FMF	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	negativní
klinická charakteristika epizod										
frekvence	variabilní, přibližně 1krát do měsíce	variabilní – až 2krát do měsíce	nepravidelná			variabilní – až několikrát do měsíce	nepravidelná	?	2krát do roka	2 týdny – 12 měs.
délka	2–3 dny	variabilní – 24 hodin – 4 dny	variabilní			několik dní	variabilní	?	2 dny	variabilní – dny až měsíce
klinické projevy										
febrilie	ano	ano	?	ne	?	ano	?	?	ano	variabilní, spíše ne
jiné	bolesti břicha, artralgie, zarudnutí a zduření v oblasti kloubů, opakované abdominální operace	bolesti břicha, meteorismus	abdominalgie	zduření v retroaurikulární rýze	klinicky diskrétní projevy	bolesti břicha, pleuritidy, pruritus kůže	abdominalgie	?	abdominalgie	myalgie pletenců, eryzipeloidní exantém
amyloidóza	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ano
laboratorní vyšetření										
CRP (mg/l)	0–160	?	?	v normě	?	10–250		?	145	50–200
leukocytóza	?	?	?	ne	?	ne		?	ne	ano
genotyp	M694V	M694V	M694V	M694V	K695R	M694V homozygot	M694V	probíhá vyšetření	probíhá vyšetření	K695R + polymorfizmy
léčba										
kolchicin	ano	ne	ne	ne	ne	ano	ne	ne	ano	
dávka kolchicinu	1,2 – 1,8 mg/den					1,2 – 1,8 mg/den			0,5 – 1 mg/den	1 mg/den
odezva na léčbu	částečná					insuficientní			ústup obtíží	částečná
nežádoucí účinky	ne					ne			ne	možná kardiotoxická
biologická terapie	ne	ne	ne	ne	ne	ano	ne	ne	ne	anakinra
odezva na léčbu						ústup klinických obtíží, normalizace laboratorních výsledků				úplný ústup obtíží, normalizace laboratorních výsledků
nežádoucí účinky						lokální reakce				žádné

jedná se nicméně o mírnější mutaci K694R a má klinicky minimální obtíže.

Rodina 2 (schéma)

Pacientka 4

Tato pacientka je v rodině 2 probandem. Jedná se o 57letou ženu s dlouhodobou a složitou anamnézou, která začíná přibližně okolo 20 let věku opakovanými bolestmi břicha. Stav byl po relativně dlouhou dobu zvládnutelný, nicméně přibližně od 40 let věku dospěl do stadia opakovaných a závažných atak bolestí břicha, přidaly se opakované pleuritidy s mírným výpotkem, ataky posléze provázeny vysokými horečkami s třesavkou, které trvají 1–2 dny. Určité horečnaté příznaky jsou pozorovatelné i před tímto obdobím typických atak. V posledních letech je onemocnění dále komplikováno velmi úporným svěděním a celkovou únavou. Od roku 2011 užívala kolchicin, klinické projevy však na tuto léčbu prakticky nereagují. Od roku 2012 je léčena bloádou IL1. Efekt na klinické projevy je výrazný, dochází k zmírnění atak a jejich menší frekvenci. Efekt však není úplný, navíc jsou aplikace provázeny lokálními reakcemi. V laboratoři došlo na této terapii ke zklidnění zánětlivých parametrů a ke snížení původně mírně vyššího sérového amyloidu A.

Pacient 4a

Tento pacient je synem pacientky 4. Jedná se o 36letého muže s celkově klidnou anamnézou, má však dokumentováno několik atak břišních bolestí. V jeho imunologickém vyšetření je mírně vyšší hladina IgD, jinak jsou výsledky klidné. Při genetickém vyšetření byl prokázán heterozygotní stav a nosičství M694V mutace *MEFV* genu.

Pacientka 5

Tato pacientka je matkou pacientky 4. Zatím u nás nebyla vyšetřena, dle údajů své dcery však má obdobné obtíže. V současné chvíli probíhá její genetické vyšetření.

Rodina 3

Pacient 6

Pacient, 35letý muž, je v této rodině probandem. V dětství byl zdravý až na opakované bronchitidy v časném školním věku, které však posléze ustaly. Přibližně v 18 letech se začaly objevovat ataky spojené s výraznými bolestmi v levém podbřišku, které se postupně šířily na celé břicho. Stav je provázen horečkou, posléze zvracením. Ataky jsou krátké, kolem 2 dnů, zpočátku i zřídka s výskytem 1krát za půl roku. Postupně se frekvence atak zvyšuje. Jeho vyšetření ukazují extrémně zvýšené parametry zánětu, dokonce i v době mimo ataku. Hladiny sérového amyloidu A jsou velmi vysoké. V rodině se vyskytovaly stejné obtíže i u otce probanda, který již zemřel. Sestra probanda má jenom

necharakteristické obtíže, její dcera má morbus Crohn. Tato rodina je nyní vyšetřována geneticky.

Shrnutí

Stejně jako rodina 1, rodina 2 a 3 má kořeny a někteří jejich členové stále žijí na severní Moravě. Pozoruhodně všechny tyto rodiny žijí v okruhu 20 km, i když žádné příbuzenské vztahy mezi rodinami se nepodařilo vystopovat. Možné sdílení mutace historicky zavlečené na Moravu v dobách expanze osmanské říše je pouze hypotetické.

Bez rodinné anamnézy

Pacient 7

Tento pacient nepochází z oblasti Moravy. Jedná se o pacienta s nejzávažnějšími problémy, které vyústily až do život ohrožujících komplikací kardiálního a renálního selhání pro amyloidózu těchto orgánů. Nyní již 61letý pacient trpěl od 12 let věku rekurentními myalgemi pletenců horních a dolních končetin s výsevy erytematoidního exantému a bolestmi břicha. Ataky měly nepravidelnou frekvenci, délku trvání a byly doprovázené výraznou elevací zánětlivých ukazatelů. Febrilie nepatřily k doprovodným klinickým symptomům a v delším časovém horizontu byly spíše méně dominantním příznakem. Pacient byl v dětství opakovaně hospitalizován a vyšetřován řadou specialistů bez jednoznačného nálezu. Pod pracovní diagnózou „suspektní kolagenózy“ byl krátkodobě léčen perorálními glukokortikoidy, které měly efekt na laboratorní parametry zánětu, nicméně neovlivňovaly klinické symptomy, a proto byla léčba postupně ukončena. Postupně pacient přerušil pravidelnou dispenzarizaci, a to pro celkovou frustraci. Intenzita a frekvence atak se postupem času sice snížila, ale v podstatě přetrvávala dlouhodobě. Od roku 2009 pacienta sledoval hematolog pro mikrocytární anémii a suspektní monoklonální gamapati, malignita byla v té době vyloučena. V roce 2011 došlo k rapidní progresi zhoršení renálních funkcí s nálezem proteinurie, a proto byl pacient odeslán k diagnostické hospitalizaci. Provedená renální biopsie potvrdila diagnózu sekundární amyloidózy. Po pečlivé analýze anamnézy, klinických projevů a výsledků dalších vyšetření bylo vysloveno podezření na možnost syndromu periodických horeček. Genetická analýza potvrdila mutaci genu *MEFV* genu K695R v heterozygotní konstituci s přítomností řady polymorfizmů v kódující oblasti *MEFV* genu. Byla zahájena standardní terapie kolchicinem, která vedla ke zlepšení klinických příznaků, poklesu zánětlivých parametrů (FW, CRP, SAA), ale ne k jejich úplné normalizaci. V časové souvislosti se zahájením léčby však došlo k manifestaci těžké kardiorennální insuficience s nutností hemodialyzační podpory. Myokardiální biopsie prokázala přítomnost tkáňového amyloidu. Rekurence nových atak vedla k iniciaci léčby na základě bloády IL1, která měla výrazný efekt na klinické i laboratorní projevy s normalizací hodnot zánětlivých parametrů, a k absolutnímu

vymizení klinických projevů nemoci. Konzervativní postupy také vedly k úpravě kardiálních funkcí, závislost na hemodialyzační podpoře však přetrvává.

Diskuse

Familiární středomední horečka je v České republice, v srdci Evropy, v zemi bez příbuzenských sňatků a bez patrných etnických kořenů směřujících ke Středomoří, onemocněním raritním a dosud prakticky pouze popisovaným u jedinců pocházejících z endemických oblastí.

V tomto sdělení předkládáme doložené případy z jednotlivých rodin, které ukazují, že toto onemocnění zřejmě nebude takovou zcela neobvyklou situací. Naše kazuistiky dále ukazují na výrazné vyjádření příznaků u heterozygotních nosičů mutací v *MEFV* genu. Nejméně 2 z našich pacientek s heterozygotním nosičstvím mutace mají plně vyjádřený obraz FMF. Obdobná situace je diskutována i ve světové literatuře [2,3]. Zatím nebyly plně odhaleny faktory, které u AR dědičné choroby vedou k jasným klinickým příznakům u heterozygotů v signifikantním počtu případů. Jedním z diskutovaných bodů je možnost přítomnosti dalších ovlivňujících mutací či polymorfizmů genů účastných v mechanismech zánětu. Další možností je ovlivnění vnějšími vlivy a způsobem života. Tyto skutečnosti jsou nyní již jasně doloženy, např. na skupinách pacientů s FMF tureckého etnika žijícího jak v Turecku, tak v Německu, kde mají průběh mírnější. Obdobná srovnání proběhla mezi Armény žijícími v Arménii a v USA [4]. Co přesné však z vnějších faktorů přispívá k této diferencí, známo není. I v naší kohortě je zajímavá kazuistika pacientek 1 a 2, které jsou sestry se stejnou mutací. Pacientka 2 má průběh nemoci o poznání mírnější, nicméně sama dodržuje empiricky u ní potvrzená režimová a dietní opatření. Je nemožné posoudit, zda tato opatření opravdu zmírňují klinické projevy, jedná se však o zajímavé pozorování.

Zajímavé jsou i anamnestické a laboratorní údaje dalších pacientů. Pacientka 2 a její dcera 2a měly opakované angíny, další pacienti s mírnější formou nemoci nebo velmi mírnými příznaky (pacienti 2b a 4a) mají vyšší IgD. Vše mohou ovlivnit geny a proteiny zasahující do mechanismů zánětu.

Dalším pozoruhodným faktem je nahromadění 3 z našich rodin na severní Moravě (obr). Vzhledem k jasné provázanosti výskytu FMF s etnickými skupinami (sefardští Židé 1 : 250, zatímco aškenázští Židé 1 : 73 000, Armény 1 : 500, Turci 1 : 1 000, u ostatní populace je výskyt vzácný), je takové nahromadění velmi zajímavé, i když v současné chvíli nemáme žádné důkazy o jeho kauzálnosti. V úvahu také připadá možnost vyšší informovanosti lékařů v daném regionu, která vyplývá z výskytu již diagnostikovaných a geneticky potvrzených případů.

Obr. Výskyt FMF na Moravě



Závěr

Cílem našeho sdělení je šíření povědomí o FMF, který by mohlo přispět i k časnější diagnóze u dalších postižených, kteří jistě v České republice jsou. Zpoždění diagnózy od prvních příznaků bylo u našeho pacienta 7 téměř 50 let, během kterých se vyvinula amyloidóza životně důležitých orgánů. Zvláště v této době, v níž je k dispozici velmi účinná léčba kolchicinem, ale hlavně blokádou IL1, je nutností zachytit a léčit tyto pacienty včas.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

1. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162(7–8): 449–454.
2. Booty MG et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1851–1861.
3. Hentgen V et al. Familial mediterranean Fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum* 2013; 65(6): 1654–1662.
4. Ozen S et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]
5. Dallos T, Ilencíková D, Kovács L. Familiární středomední horečka – klinický obraz, diagnóza a léčba. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 30–37.

prof. MUDr. Anna Šedivá, DrSc.

✉ Anna.Sediva@fnmotol.cz

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce: 21. 6. 2013

Přijato po recenzi: 1. 8. 2013