



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/DK/intro>

## **Familiær middelhavsfeber**

Version af 2016

### **1. HVAD ER FMF**

#### **1.1 Hvad er det?**

Familiær middelhavsfeber (FMF) er en arvelig genetisk sygdom, som viser sig ved tilbagevendende anfald af feber, mavesmerter og/eller brystmerter og/eller hævede og smertefulde led. Sygdommen ses specielt hos folkeslag fra middelhavsområdet og Mellemøsten, dvs. hos jøder (sefardiske), tyrkere, arabere og armenere.

#### **1.2 Hvor hyppig er sygdommen?**

Hyppigheden af denne sygdom i folkeslag med høj risiko er omkring 1-3 ud af 1000. Den er sjælden i andre etniske grupper, men efter at genfejlen er blevet identificeret, finder man den nu også hyppigere blandt folkeslag, hvor man før kun sjældent fandt den, såsom blandt italienere, grækere og amerikanere.

Hos omkring 90% af alle patienter starter FMF anfaldene før 20-års alderen. Hos mere end halvdelen starter den før 10-årsalderen.

#### **1.3 Hvad skyldes sygdommen?**

FMF er en genetisk sygdom. Det ansvarlige gen har fået navnet MEFV-genet. Dette gen koder for et protein der spiller en rolle i nedreguleringen af inflammation. Hvis dette gen har en mutation, som ved FMF, vil reguleringen af immunsystemet (inflammationen) være påvirket og patienter vil få feberanfald.

---

### **1.3 Er det arveligt?**

Der er oftest tale om en arvelig autosomal recessiv sygdom, hvilket betyder at forældrene oftest ikke har tegn på sygdommen. Det betyder at man for at få FMF skal arve et muteret MEFV gen fra både faderen og moderen, dvs. have to muterede kopier. Således er begge forældre bærere (en bærer har kun én muteret kopi men ikke sygdommen). I en stor familie vil man ofte kunne se at der kan være en andre søskende eller en fjernere slægtning, der har FMF. Hvis den ene forælder har FMF og den anden er bærer vil der derimod være 50% risiko for at et barn får sygdommen. I et fåtal af patienter finder man dog, at enten én eller begge kopier fremtræder normale.

### **1.5 Hvorfor har mit barn fået denne sygdom? Kan den forebygges?**

Dit barn har sygdommen fordi det har de muterede gener som udløser FMF.

### **1.6 Er det smitsomt?**

Nej, det er det ikke.

### **1.7 Hvad er symptomerne?**

Symptomerne på sygdommen er tilbagevendende feber ledsaget af mavesmerter, bryst smerter eller ledsmerter. Mavesmerterne er de mest almindelige og ses hos 90% af patienterne. Anfald med bryst smerter ses hos 20-40%, mens ledsmerter ses hos 50-60% af patienterne. Børn klager oftest over en bestemt type anfald, f.eks. i form af tilbagevendende mavesmerter og feber. Nogle patienter oplever andre anfaldstyper, enten enkeltstående eller i kombination med andre. Anfaldene går i ro af sig selv (hvilket betyder at de går over af sig selv uden behandling), og varer sædvanligvis mellem 1-4 døgn. Patienterne kommer sig helt efter anfaldene og har det godt imellem anfaldene. Under anfaldene kan smerterne være så pinefulde, at patienten eller familien søger lægehjælp. Nogle gange vil voldsomme mavesmerter kunne ligne blindtarmsbetændelse, hvorfor patienten helt unødvendigt kan få fjernet blindtarmen. Andre gange kan anfaldene, selv hos den samme patient, være så

---

milde at de mest af alt minder om et almindeligt maveonde. Netop derfor kan diagnosen FMF i nogle tilfælde være svær at stille. Under mavesmerterne vil barnet ofte være forstoppet, men det svinder når smerterne forsvinder.

Temperaturen kan hos det samme barn svinge fra at være meget høj ved et anfald til at være kun let forhøjet ved et andet. Brystsmerter er oftest kun i den ene side. De kan være så voldsomme at patienten næsten ikke kan få vejret, og svinder oftest i løbet af nogle dage. Ledsmerterne ses oftest kun i et enkelt led (monoartrit) ad gangen, hyppigst i et ankel- eller et knæled. Leddene kan være så hævede og smertefulde, at barnet ikke kan gå. Hos omkring 1/3 af patienter kan der komme et rødt udslæt over det påvirkede led. Ledsmerterne kan vare længere end de andre anfald og først forsvinde efter fire dage til to uger. Hos nogle børn er tilbagevendende ledsmerter og ledhævelser det eneste symptom på sygdommen, hvilket kan give anledning til fejlagtige diagnoser såsom gigtfieber eller børneleddegigt. Hos omkring 5-10% af patienterne bliver ledsmerterne kroniske og kan resultere i ledbeskadigelse.

I nogle tilfælde vil der kunne ses et karakteristisk udslæt ved FMF som kaldes erysipelas-lignende erythem. Det ses specielt på ben og over led. Nogle børn kan desuden klage over bensmerter.

Sjældnere former for anfald præsenterer sig med tilbagevendende pericarditis (inflammation af hjertehinden), myositis (muskelinflammation), meningitis (inflammation af hjernehinder) og orchitis (inflammation af testikler).

### **1.8 Hvad er de mulige komplikationer?**

Sygdomme der påvirker blodkar (vaskulitis) ses hyppigere blandt børn med FMF, fx. Henoch-Schönlein's purpura og polyarteritis nodosa. Den alvorligste komplikation ved FMF er, at den ubehandlet fører til udvikling af amyloidose. Amyloid er et specielt protein, der aflejres i visse organer såsom nyrer, tarme, hud og hjerte, og derigennem medfører et langsomt tab af deres funktion, specielt af nyrenes. Det ses ikke kun ved FMF, men også som en komplikation til andre kroniske bindevævssygdomme, som ikke er velbehandlede. Protein i urinen kan lede til diagnosen, og fundet af amyloid i nyrer og tarme er diagnostisk for denne livstruende komplikation. Udvikling af amyloidose undgås ved korrekt behandling med colchicin (se behandling).

---

### **1.9 Er sygdommen den samme hos alle børn?**

Den er ikke det samme hos alle børn, og anfaldstyperne, deres varighed og sværhedsgrad kan også være forskellig fra det ene anfald til det næste hos det samme barn.

### **1.10 Er sygdommen hos børn forskellig fra sygdommen hos voksne?**

Generelt vil FMF hos børn ligne det, man ser hos voksne. Der er dog en tendens til at børn hyppigere har led- og muskelsymptomer.

Hyppigheden af anfald aftager typisk også i takt med stigende alder.

Orchitis ses hyppigere hos unge drenge end hos voksne mænd.

Risikoen for amyloidose er højere blandt ubehandlede patienter med tidlig sygdomsdebut.

## **2. DIAGNOSE OG BEHANDLING**

### **2.1 Hvordan diagnosticeres det?**

Overordnet set anvendes følgende tilgang:

**Klinisk mistanke:** Kun efter minimum tre anfald er det relevant at mistænke et barn for FMF. En detaljeret gennemgang af etnisk baggrund og oplysning om andre familiemedlemmer med samme symptomklager eller nyrepåvirkning er vigtig.

Forældrene spørges ind til en detaljeret beskrivelse af tidligere anfald.

**Opfølgning:** Et barn mistænkt for FMF skal følges tæt før en endelig diagnose kan stilles. Under denne periode skal barnet, hvis det er muligt, ses til undersøgelser og blodprøver under anfald for at kunne registrere omfanget og tilstedeværelsen af inflammation. Oftest bliver sådanne blodprøver positive under et anfald for derefter igen at blive normale efter anfaldet. Klassifikations kriterier for FMF er blevet designet til at skærpe opmærksomheden på sygdommen. Af forskellige grunde er det ikke altid muligt at se børnene under anfald. Det er derfor vigtig at man som forælder holder dagbog og beskriver hændelsesforløbene og symptomer. Desuden er det muligt at arrangere

---

blodprøver ved lokale laboratorier.

**Effekt af colchicin behandling** Børn med typiske symptomer og blodprøver tydende på FMF tilbydes colchicin i ca. 6 måneder, hvorefter der gøres status. Ved FMF vil anfaldene enten stoppe helt eller mindskes i antal, eller mildnes i sværhedsgrad og varighed. Kun efter at ovennævnte punkter er gennemgået kan en patient blive diagnosticeret med FMF og modtage livslang colchicin behandling. Da FMF involverer mange forskellige kropsfunktioner kan den også kræve at man ses af forskellige specialister i forhold til diagnose og behandling. Disse inkluderer bl.a børnelæger, børne- eller voksenreumatologer, nefrologer (nyrelæger) og gastroenterologer (mave-tarm-læger).

**Genetisk analyse:** Det er de senere år blevet muligt ved genetisk analyse at undersøge for de sygdomsfremkaldende mutationer ved FMF.

Den kliniske diagnose FMF bekræftes ved tilstedeværelsen af to mutationer, én fra hver forælder. De mutationer der hidtil er beskrevet ved FMF ses imidlertid hos 70-80% af alle patienter. Det betyder, at der er FMF patienter med kun én eller endda ingen mutationer, men hvor diagnosen FMF alene afhænger af det kliniske (lægelige) skøn. Det er ikke alle behandlingscentre der kan tilbyde genetisk analyse.

Feber og mavesmerter er hyppige fænomener hos alle børn. Det kan derfor til tider være svært at stille diagnosen FMF, selv i høj-risiko befolkningsgrupper. Denne forsinkelse i diagnosticering er dog vigtig at få nedbragt på grund af den øgede risiko for amyloidose hos ubehandlede patienter.

Der findes et antal andre sygdomme som også karakteriseres ved tilbagevendende feberepisoder, mave- og ledsmerter. Nogle af disse er også genetiske og deler fælles kliniske træk, men skiller sig også ud fra FMF på både klinik og blodprøver.

## 2.2 Hvad betyder testene?

Laboratorieprøver er vigtige i diagnosticeringen af FMF. Blodprøver som sænkning (SR), CRP, antal blodlegemer og fibrinogen er vigtige under et anfald (ihvert fald 24-48 timer efter anfaldsstart) og giver et billede af omfanget af inflammationen. Disse prøver gentages når barnet igen

---

bliver symptomfrit for at undersøge om de bliver næsten eller helt normale igen. Hos en 1/3 af patienterne vil der være fuldstændig normale blodprøver ind imellem anfaldene, mens de hos 2/3 vil falde betydeligt men være vedvarende let forhøjede.

Der kræves også en mindre mængde blod til den genetiske analyse. Børn som er på livslang colchicin behandling skal afgive blod- og urinprøver to gange årligt for at følge sygdommen.

En urinprøve testes også for tilstedeværelsen af blod eller æggehvite. Der kan ofte være midlertidige ændringer under anfald, men vedvarende udskillelse af æggehvite i urinen kan være et tegn på begyndende amyloidose. Det kan derfor være nødvendigt med en vævsprøve fra endetarmen eller nyren. Ved en vævsprøve fra endetarmen fjernes let et lille stykke væv. Hvis ikke denne prøve viser amyloidose er det nødvendigt med en vævsprøve fra nyren. Ved denne undersøgelse er det nødvendigt at overnatte på hospitalet. Vævet fra prøven farves og derefter undersøgt for aflejringer af amyloid.

### **2.3 Kan FMF blive behandlet eller kureret?**

FMF kan ikke kureres, men det kan behandles livslangt med colchicin. På den måde kan tilbagevendende anfald forhindres eller antallet nedsættes og udviklingen af amyloidose forhindres. Hvis man ophører med medicinen vil anfaldene komme igen og der være risiko for udvikling af amyloidose.

### **2.4 Hvad er behandlingen?**

Behandlingen af FMF er enkel, billig og uden større bivirkninger så længe den tages i den anbefalede dosering. Colchicin, som er et naturligt lægemiddel, er førstevalget til behandlingen af FMF. Når diagnosen er stillet, skal barnet fremover have livslang, medicinsk behandling. Hos behandlede patienter vil sygdomsanfaldene ophøre hos 60%, reduceres væsentligt hos 30% men ikke helt svinde. Hos mellem 5-10% er colchicin fundet at være uden effekt.

Behandlingen mindsker ikke kun feberanfaldene, men fjerner i særdeleshed risikoen for udvikling af amyloidose. Det er derfor meget vigtigt at tage den ordinerede medicin hver dag. I dette tilfælde vil barnet kunne leve et normalt liv med normal livslængde. Dosis må ikke ændres uden kontakt med læger.

---

Det hjælper ikke at øge dosis under et feberanfald. Colchicinbehandlingen er den forebyggende behandling mod anfald. Biologiske præparater anvendes til patienter som ikke har effekt af colchicin behandling.

### **2.5 Hvad er bivirkningerne til behandlingen?**

Det er ikke nemt hverken for barnet eller forældrene at skulle acceptere medicinsk behandling resten af livet. Der kan opstå bekymringer omkring mulige bivirkninger til colchicin. Sædvanligvis vil de bivirkninger der optræder svinde på dosisreduktion. De mest almindelige bivirkninger er diare.

Nogle børn må have reduceret dosis pga. hyppige vandige afføringer. Hos disse børn kan der være behov for at dosis reduceres indtil afføringen er normal igen, og så langsomt øge dosis til det nødvendige. Kostens indhold af laktose bør også reduceres i ca. 3 uger, hvorefter maveproblemerne sædvanligvis forsvinder.

Andre bivirkninger er kvalme, opkastninger og mavekramper. I sjældne tilfælde ses muskelsvaghed. Der kan også ses påvirkning af knoglemarven med fald i de røde og hvide blodlegemer og blodplader, som kan nødvendiggøre en dosisreduktion.

### **2.6 Hvor lang tid skal behandlingen vare?**

Det er en livslang forebyggende behandling.

### **2.7 Hvad med alternativ behandling?**

Der findes ingen alternativ behandling af FMF.

### **2.8 Hvilken slags kontroller er nødvendige?**

Behandlede børn skal have foretaget blod- og urinprøver mindst to gange om året.

### **2.9 Hvor lang tid varer sygdommen?**

Det er en livslang sygdom.

---

## **2.10 Hvad er prognosen for sygdommen?**

Ved korrekt livslang colchicin behandling vil børn med FMF leve et helt normalt liv. Derimod, hvis diagnosen stilles sent eller der er behandlingssvigt, er der risiko for udvikling af amyloidose, en komplikation der forbundet med en dårlig prognose. Børn, der udvikler amyloidose kan risikere svær nyrepåvirkning som kan nødvendiggøre nyretransplantation.

Der er sædvanligvis ingen vækstproblemer med FMF.

## **2.11 Er det muligt at blive fuldstændig rask?**

Nej, det er en arvelig sygdom, men med livslang behandling med colchicin kan patienter leve et helt normalt liv uden restriktioner og uden risiko for at udvikle amyloidose

## **3. DAGLIGDAGEN**

### **3.1 Hvordan vil sygdommen påvirke barnet og dets familie?**

Barn og familie vil ofte have oplevet meget stress og bekymring op til at diagnosen stilles. De har ofte haft barnet på sygehuset og til lægen pga. mave-, bryst, eller ledsmerter mange gange. Nogle børn opereres endda fejlagtigt for sygdomme de ikke har. Målet med behandlingen er, at både barn og forældre skal leve et så normalt liv som muligt. FMF patienter har behov for livslang medicinsk behandling. Hos nogle glemmes behandlingen med tiden, og derved udsættes patienten for risikoen for at udvikle amyloidose.

Den psykologiske byrde ved at være afhængig af livslang behandling kan for nogle være stor. Det må man prøve at imødekomme ved undervisning og vejledning af patient og forældre.

### **3.2 Hvad med skole?**

Barnet med mange feberanfald vil have mange skoleforsømmelser, men colchicin behandling vil ændre dette.

Skolen bør informeres om sygdommen, og specielt hvordan man skal forholde sig til eventuelle anfald i skoletiden.



---

### **3.3 Hvad med sport?**

Patienter med FMF som modtager colchicin behandling kan dyrke en hvilken som helst sport de ønsker. Det eneste problem kan være at anfald med ledpåvirkning i perioder kan besværliggøre bevægelsen i de pågældende led.

### **3.4 Hvad med diæt?**

Der er ikke nogen forslag til en særlig diæt.

### **3.5 Kan klima påvirke sygdomsforløbet?**

Nej, det kan det ikke.

### **3.6 Kan barnet blive vaccineret?**

Ja, barnet kan følge normalt vaccinationsprogram.

### **3.7 Hvad med seksualliv, graviditet og fødsel?**

Ubehandlede patienter med FMF kan have fertilitetsproblemer. Behandlede sjældent. En nedsat sædkvalitet er en meget sjælden bivirkning til behandlingen. Behandlingen skal ikke ophøre under graviditet eller amning.