

# FEBBRE FAMILIARE MEDITERRANEA

## Descrizione di un caso clinico

FULVIO SELLITTO, ELZIARIO VARRICCHIO

Reparto di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli di Benevento

**MEDITERRANEAN FEVER**  
(M&B 4, 241-244, 1997)

### Key words

Mediterranean fever, Polyserositis

### Summary

*Mediterranean fever is a rare genetic disorder characterized by recurrent fever, polyserositis, abdominal pain and marked alteration of inflammatory serum indexes. The Authors describe a case with a long story of recurrent fever and abdominal pain who underwent many hospitalizations, diagnostic procedures and surgical interventions before the diagnosis of mediterranean fever was made. The genetic determinants of the disease, the possible pathogenetic mechanisms and the problems related to differential diagnosis are briefly discussed.*

La Febbre Familiare Mediterranea (FMF, polisierosite familiare parossistica, febbre periodica) è una malattia ereditaria, con trasmissione autosomica recessiva, abbastanza strettamente limitata ad alcune popolazioni del bacino mediterraneo: ebrei sefarditi, ebrei marocchini, arabi, armeni, turchi dell'Anatolia. Si manifesta nella maggioranza dei casi in età pediatrica; nel 90% dei casi prima dei 20 anni<sup>1,4</sup>.

La FMF è caratterizzata da crisi a insorgenza brusca con febbre elevata e dolori per lo più addominali (pseudoperitonite); più propriamente, con segni infiammatori a carico delle sierose (peritoneo, 90%; sinovia, 75%; pleura, 40%), della durata di pochi giorni, di solito un paio, più raramente 7-10 giorni.

Gli attacchi si ripetono con una frequenza massima di una volta alla settimana e con una frequenza minima di una volta all'anno, e sono caratterizzati da importante movimento degli indici di flogosi, che si normalizzano nelle fasi intercritiche.

La FMF è una malattia assai rara, alla quale è però inevitabile pensare di fronte a una febbre ricorrente di origine sconosciuta. È ritornata di attualità quando, nel 1992, il gene che codifica per la malattia è stato mappato nel cromosoma 16<sup>5</sup>. In quella stessa regione del cromosoma 16 si trovano altri geni (come quello che codifica per il rene policistico di tipo adulto) che non sembrano avere nulla a che fare con la malattia. C'è tuttavia, in stretta prossimità col gene della FMF, un cluster di geni che codifica per la subunità alfa di 3 recettori di superficie dei leucociti, le in-

tegrine, cruciali per l'adesione leucocitaria e per l'interazione tra cellule flogistiche. Anche il recettore per l'interleukina 4 (IL-4R) mappa da quelle parti; e il gene della FMF potrebbe codificare per un recettore delle citochine. Una larga letteratura recente su gemelli ha confermato che si tratta di una malattia legata a un singolo gene recessivo<sup>6</sup> a espressività variabile<sup>7,8</sup> e ha consentito di mappare in maniera sempre più stretta il gene<sup>9</sup>, che è in *linkage disequilibrium*. Un secondo locus (suggerimento debole) potrebbe essere localizzato nel cromosoma 17<sup>10</sup>. Sul cromosoma 17 (e/o sul cromosoma 14) sembra invece localizzata un'altra sindrome molto simile alla FMF, la sindrome di iper-IgD<sup>11</sup>, caratterizzata anch'essa da attacchi febbrili ricorrenti con dolori addominali, artralgia/artrite, cefalea, manifestazioni cutanee, e da un'iperimmunoglobulinemia D (>100 U/ml).

Queste novità, e l'interesse didattico più che la rarità del caso, ci hanno convinto a presentare un'osservazione tipica anche se non recente.

### Caso clinico

Alessandro M. si ricovera per la prima volta presso il reparto di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento nell'ottobre 1983, all'età di 14 anni e 9/12. La storia clinica della famiglia, originaria del Sannio, non offre spunti degni di rilievo. Il paziente, secondo figlio di genitori non consanguinei, ha presentato un accrescimento regolare ed è stato bene fino all'età di 2 anni e mezzo, allorché è insorta una febbre elevata, pre-

#### ACRONIMI

**FMF:** Febbre Familiare Mediterranea  
**HANE:** Hereditary Angio Neurotic Edema  
**ALA:** Amino Levulinic Acid

ceduta da violenti brividi e accompagnata da dolori addominali e diarrea lieve. La febbre, ad andamento tipicamente intermittente e insensibile alla terapia antibiotica, si è protratta per oltre una settimana con dolori addominali, mentre la diarrea si è risolta spontaneamente in un paio di giorni. In seguito il paziente ha sofferto di episodi analoghi, con caratteristiche sintomatologiche del tutto sovrapponibili, presentatisi a distanza di circa un anno fino al 1976 (età 7 anni); successivamente a insorgenza più ravvicinata, con una frequenza media di un episodio ogni 5 mesi.

I dolori addominali sono stati spesso particolarmente violenti con prostrazione e pallore, avvertiti dal paziente come una sensazione di stiramento diffuso a tutto l'addome, con sede di maggiore intensità variabile (più spesso all'epigastrio e all'ipocondrio destro), e hanno invariabilmente accompagnato o preceduto di qualche ora la febbre. In coincidenza delle crisi sono state lamentate di sovente artralgie quasi sempre con localizzazione alle spalle e alla nuca.

Nei periodi intercritici Alessandro sta completamente bene, mangia con buon appetito, frequenta le scuole superiori con profitto, svolge una normale vita di relazione. La storia clinica riferita, costellata dalle manifestazioni critiche sopradescritte, ha inevitabilmente comportato un estenuante "doctor shopping" e un lungo peregrinare tra diversi ospedali dell'Italia centro-meridionale (i ricoveri accertati, dei quali siamo in possesso di sicura documentazione, sono stati dodici, sino al momento della nostra osservazione, con 238 giornate di degenza complessive).

Come accade di sovente in questi casi, sono stati praticati alcuni interventi chirurgici: avulsioni dentarie multiple, tonsillectomia e appendicectomia; quest'ultima circa venti giorni prima del ricovero nel nostro ospedale. Durante il ricovero non è stata notata alcuna alterazione evidenziabile all'esame obiettivo a carico dei vari organi e apparati, anche da parte dei vari colleghi interpellati per consulenze specialistiche (chirurgo, neurologo, oculista, ortopedico, otorino).

Numerose indagini colturali praticate su vario materiale e secreti organici, compresa una mielocultura, sono risultate negative, come pure le non meno numerose indagini sierologiche. Gli accertamenti radiografici praticati ai vari organi e apparati, anche con mezzi contrastografici e numerose indagini strumentali, non hanno fornito alcun ausilio diagnostico.

Svariate indagini biochimiche sono risultate nella norma, ove si eccettuati:

una netta elevazione della VES con valori alla prima ora oscillanti fra 70 e 90 mm in concomitanza dell'attacco e valori normali nei periodi intercritici;

una discreta leucocitosi fra 12.000 e 20.000, sempre con spiccata neutrofilia, riscontrata durante l'attacco e con valori del tutto normali nei periodi intervallari.

L'attenta disamina del voluminoso incartamento accumulato nel corso dei numerosi ricoveri ci ha consentito di riscontrare identiche alterazioni. Nel sospetto diagnostico di una forma sporadica di FMF, abbiamo praticato biopsia della mucosa rettale, per l'eventuale presenza di sostanza amiloide, risultata negativa. Come è noto, la deposizione di amiloide, più frequente nel rene, ma possibile anche in altri organi, si verifica approssimativamente nel 20% dei casi e quasi sempre nel III-IV decennio di vita<sup>12,16</sup>. La completa assenza di segni denunciatori una compromissione renale, nonché motivi etici, ci hanno indotto a non eseguire una biopsia renale, preferendo quella della mucosa rettale di minore rischio e invasività.

Nei primi giorni di settembre '85 ritorna nuovamente a ricovero Alessandro, del quale non avevamo più notizie da circa due anni. I genitori riferiscono che il paziente, ormai adolescente, "gestisce" in proprio la sua malattia, tenta di tenere all'oscuro i familiari dei suoi malanni e cerca di attenuare le crisi, divenute frattanto molto più frequenti, talora quasi subentranti, assumendo farmaci (aspirina e cortisone).

Maggiormente convinti del nostro precedente orientamento diagnostico, abbiamo provveduto alla determinazione plasmatica della proteina anomala SAA e di altre proteine marker di infiammazione cronica (che non era stato possibile praticare nel precedente ricovero). I risultati, positivi, sono riportati nella *Tabella I*. Abbiamo anche praticato il test di stimolazione con metaraminolo, ritenuto diagnostico dal marzo '84<sup>13,16</sup>, sulla base di una comunicazione apparsa su *Lancet*, risultato positivo (*Tabella II*).

Dal settembre '85 il nostro paziente pratica terapia "discontinua" con colchicina, alla dose di 1,5 mg/die in 3 somministrazioni per 5 giorni consecutivi nel periodo prodromico o all'insorgenza dei sintomi.

Ormai da allora, o per lo meno nei 5 anni durante i quali abbiamo mantenuto un follow-up attivo, i problemi del nostro Alessandro sono risultati perfettamente sotto controllo.

### PROTEINE SPECIFICHE

<b>Aptoglobina</b>	5,74 g/l	vn 0,6-1,6
<b>Orosomucoide</b>	1,56 g/l	vn 0,55-1
<b>CRP</b>	50 mg/l	vn <10 mg/l
<b>SAA</b>	40 mg/l	vn <10 mg/l

Tabella I

### TEST DI STIMOLAZIONE CON METARAMINOLO

Dopo l'infusione endovenosa di metaraminolo (10 mg in 500 ml di fisiologica in 3-4 ore) si possono osservare i seguenti sintomi e segni:

- Dolore addominale spontaneo
- Dolore alla palpazione addominale
- Pleurodinia
- Febbre
- Artralgie
- Positività al segno di Blumberg
- Sfregamenti pleurici

Tabella II

## Discussione

Non abbiamo preso in considerazione, tra le diagnosi differenziali, le cause di autentico addome chirurgico, perché la ripetitività stessa degli episodi, oltre alla mancanza di segni diretti o indiretti di occlusione, e la variabilità di sede e di caratteristica del dolore, non consentono di considerare verosimile nessuna di queste situazioni (anche se, a 12 anni dall'esordio, il paziente è stato anche operato per sospetta appendicite, con un reperto laparoscopico risultato poi negativo).

Consideriamo invece assieme, in rapida analisi, le cause più comuni di "falso addome chirurgico", esposte nella *Tabella III*, anche se la maggior parte di queste possono essere facilmente escluse a priori. Ciascuna di queste cause, d'altronde, è stata presa in considerazione nel non breve iter diagnostico. Per ciascuna di queste cause abbiamo compiuto gli opportuni accertamenti che vengono menzionati in seguito, malattia per malattia.

Diciamo anzi subito che un elemento clinico molto forte caratterizza positivamente il nostro caso, elemento che, da solo, esclude con ragionevole certezza quasi tutte le condizioni elencate tra le diagnosi differenziali delle cause di pseudoaddome chirurgico: l'importante alterazione dei reattanti della fase acuta (VES, CRP, neutrofilii) durante la crisi (fenomeno che fa difetto in tutte le patologie di tipo "funzionale"), e la loro completa normalizzazione nel periodo intercritico (che non si verifica, invece, nelle "connettiviti"). Altro carattere abbastanza distintivo, anche se non esclusivo, la risposta al trattamento ex-adjuvantibus con colchicina.

*Iperlipoproteinemia di tipo I:* mancano

VALUTAZIONE  
DIAGNOSTICO-DIFFERENZIALE

- Addome acuto chirurgico
- Iperlipoproteinemia di tipo I
- Porpora anafilattoide
- Edema angioneurotico ereditario
- Pancreatiti croniche
- Avvelenamento da piombo
- Porfiria acuta intermittente
- Anemia drepanocitica
- Malattie dell'apparato urinario
- Colecistite - Colelitiasi
- Enteropatie infiammatorie croniche
- Morbo di Whipple
- Infezioni e infestazioni gastrointestinali
- Diverticolite
- Batteriemia da focolaio endoaddominale
- Malattia di Fabry
- Carcinoide intestinale
- Feocromocitoma
- DAR (di tipo funzionale)
  - febbre fittizia
- Epilessia addominale
- Artrite reumatoide giovanile sistemica
  - altre connettiviti

Tabella III

gli xantomi eruttivi e cutanei e la lipemia retinalis; d'altronde, il dosaggio ematico dei trigliceridi e del colesterolo risulta normale, e manca il reperto tipico di siero lattescente.

*Porpora anafilattoide, vasculite:* è fuori causa per l'assenza di porpora; si potrebbe comunque pensare a una vasculite profonda con crisi vaso-occlusive; mancano nella storia fenomeni emorragici e tanto meno fenomeni infartuali; la normalità intercritica dei reattanti della fase acuta costituisce una testimonianza contro questa improbabile ipotesi.

*Edema angioneurotico ereditario (HANE):* mancano sia l'angioedema che la familiarità (che nello HANE è autosomica dominante); l'effetto scatenante dei piccoli interventi chirurgici; infine manca l'ipocomplementemia (specie a carico del C4) che caratterizza il laboratorio dello HANE, mentre nella FMF il complemento è semmai aumentato<sup>17</sup>.

*Avvelenamento da piombo (coliche saturnine):* mancano l'anemia, le emazie punteggiate, le strie opache metafisarie, la piombemia, la piomburia, e l'aumentata eliminazione urinaria dell'acido D-

aminolevulinico (ALA).

*Porfiria intermittente:* la normale escrezione urinaria di porfobilinogeno e di ALA esclude anche questa patologia.

*Anemia drepanocitica:* esclusa sia dall'esame ematologico diretto che dal tracciato elettroforetico dell'emoglobina.

*Malattie dell'apparato urinario (idronefrosi, pielonefrite):* naturalmente indagate ed escluse (esame urine, ecografia, contrastografia).

*Colecistite, colelitiasi:* negativa l'ecografia, normali fosfatasi e gamma-GT.

*Enteropatie infiammatorie croniche:* negativo ripetutamente l'esame coprologico, normali gli indici di flogosi fuori acuzie; più volte normale la radiologia del tubo digerente (clisma del tenue, clisma del colon a doppio contrasto) e l'ecografia addominale.

*Infezioni o infestazioni gastrointestinali:* ricerche parassitologiche, con arricchimento e su feci freschissime, negative, esami coproculturali non contributivi, sierodiagnosi ripetutamente negative, emoagglutinazione indiretta per idatidosi negativa.

*Batteriemia da focolaio addominale:*

emoculture sempre negative, TAC total body negativa.

**Diverticolite a carico del Meckel:** storia non congruente, assenza di enterorragie o di anemizzazione, mancato riscontro alla laparoscopia.

**Malattia di Fabry:** esordio troppo precoce; assenza di edemi, ipoalbuminemia, lesioni vascolari cutanee.

**Carcinoide intestinale:** i sintomi (diarrea, fenomeni vasomotori) non sono congruenti alla storia del nostro paziente; il dosaggio dell'acido 5-idrossilacetico nelle urine è risultato normale.

**Feocromocitoma:** anche qui, i sintomi tipici (crisi ipertensive, sudorazione, dimagrimento, ipoglicemia, glicosuria) fanno difetto; il dosaggio delle catecolamine e dell'acido vinilmandelico sono risultati normali.

**Dolori addominali ricorrenti (DAR funzionali); febbre fittizia; emicrania addominale, epilessia addominale:** l'inizio è troppo precoce (2 anni) per pensare a una patologia da inganno; in ogni modo, il costante movimento degli indici di flogosi in occasione degli episodi esclude una patologia "funzionale".

**Artrite reumatoide giovanile; altre connettiviti:** all'inverso (e complementariamente) rispetto a quanto detto nel paragrafo precedente, la rapida normalizzazione degli indici di flogosi nei periodi intercritici sembra escludere qualunque connettivite. La remissione clinica in trattamento con colchicina, la determinazione della proteina anomala SAA, la risposta al test di stimolazione con metaraminolo, sono peraltro criteri sufficientemente espliciti.

### Conclusioni

A nostro modo di vedere è opportuno tenere presente, soprattutto in caso di attacchi ripetuti di febbre e dolori addominali, anche la FMF, della quale sono stati già descritti diversi casi in Italia<sup>18-21</sup>. Le complicanze di questa malattia sono la tossicomania e l'amiloido-

si, con frequenza variabile nei diversi gruppi etnici. La prognosi è buona, al di fuori degli attacchi acuti, nei pazienti che non presentano amiloidosi. La colchicina introdotta in terapia da Goldfinger nel 1972 ha radicalmente migliorato la prognosi; tra i suoi meccanismi di azione differenti e non ben conosciuti, certamente vi è quello di prevenire la normale risposta cellulare all'infiammazione<sup>22,23</sup>. La dose efficace di colchicina varia da 1 a 1,5 mg/die, divisa in 2-3 somministrazioni. La colchicina attualmente rappresenta il trattamento di scelta nella FMF con risultati favorevoli fin nel 95% dei casi. La sua efficacia è massima nel periodo prodromico o all'insorgenza dei primi sintomi. La terapia continua con colchicina sembra prevenire l'amiloidosi e migliorare l'evoluzione nei casi di amiloidosi conclamata.

### Bibliografia

1. Sohar et al: Familiar Mediterranean Fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43, 227, 1967.
2. Cook GC: Periodic disease, recurrent polyserositis, familiar mediterranean fever, or simply "FMF". *Quarterly J Med* 223, 819, 1986.
3. Pras M et al: La fièvre méditerranéenne familiale. *Ann Med Interne* 132, No 7, 461, 1981.
4. Harpey JP: La maladie périodique chez l'enfant. *Ann Med Interne* 132, No 7, 490, 1981.
5. Pras E, Askentijevich I, Gruberger L et al: Mapping of a gene causing familiar mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med* 326, 1509, 1992.
6. Shohat M, Livneh A, Zemer D et al: Twin studies in familiar mediterranean fever. *Am J Med Genet* 44, 179, 1992.
7. Aksentijevich I, Pras E, Gruberger L et al: Refined mapping of the gene causing familiar mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am J Hum Genet* 53, 451, 1993.
8. Shohat M, Bu X, Shohat T et al: The gene for familiar mediterranean fever in both armenians and non-ashkenazi Jews is linked to the alpha-globin complex on 16p; evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet* 51, 1349, 1992.
9. Levy EN, Shen Y, Kupelian A et al: Linka-

ge disequilibrium mapping places the gene causing familiar mediterranean fever close to DD16S246. *Am J Hum Genet* 58, 523, 1996.

10. Aksentijevich I, Gruberger L, Pras E et al: Evidence for linkage of the gene causing familiar mediterranean fever to chromosome 17q in non-ashkenazy Jewish families: second locus or type I error? *Hum Genet* 91, 527, 1993.

11. Drenth JP, Mariman EC, Van der Velde-Visser SD et al: Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familiar mediterranean fever. *Hum Genet* 94, 616, 1994.

12. Glenner GG: Amyloid depositis and amyloidosis. *New Engl J Med* Vol 32, 23, 1283, 1980.

13. Lagrue G et al: Colchicine et amylose rénale de la maladie périodique. *Ann Med Interne* 132, No 7, 496, 1981.

14. Barakat MH et al: Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familiar mediterranean fever. *Lancet* March 24, 656, 1984.

15. Cattani D et al: Metaraminol provocation test for familiar mediterranean fever. *Lancet* May 19, 1984.

16. Barakat MH et al: Diagnosis familiar mediterranean fever. *Lancet* July 7, 41, 1984.

17. Ollier-Hartmann MP et al: Le système du complément dans la maladie périodique. *Ann Med Interne* 132, No 7, 476, 1981.

18. Chilovi F, Dobrilla C: Familiar mediterranean fever: first report from Italy. *Ital J Gastroenterol* 17, 275, 1985.

19. Rottoli A et al: Febbre familiare mediterranea. *Min Ped* 38, 483, 1986.

20. Bartoli E, Branca GF, Satta A: Caso clinico. *Federazione medica XXXV*, 1, 90, 1982.

21. Locatelli J et al: Due casi di febbre mediterranea familiare in soggetti originari dell'entroterra marchigiano. *Min Med* 73, 1407, 1982.

22. Zemer D et al: A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familiar mediterranean fever. *New Engl J Med* Oct, 31, 932, 1974.

23. Zemer D et al: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familiar mediterranean fever. *New Engl J Med* 314, No 16, 1001, 1986.

24. Charles A, Dinarello et al: Colchicine therapy for familiar mediterranean fever. *New Engl J Med* Oct, 31, 934, 1974.

25. Eliakim M, Light A: Colchicine-aspirin for recurrent polyserositis (familiar mediterranean fever). *Lancet* Dec, 8, 1333, 1973.

