

## Febbre Mediterranea Familiare (FMF) \*

Dr. Ezra Sohar, Dr. Mordechai Pras, Dr. Joram Heller  
Dr. Joseph Gafni, Prof. Harry Heller

### I. Introduzione

La Febbre Mediterranea Familiare (FMF) è una malattia che colpisce quasi esclusivamente persone di origine mediterranea (1, 2, 3). È trasmessa come completo carattere recessivo autosomalo (4). La malattia inizia di norma nell'infanzia o nell'adolescenza, ed è caratterizzata da brevi, ricorrenti episodi febbrili accompagnati da dolori addominali o toracici mono o pluriarticolari, che possono presentarsi singolarmente o in varie combinazioni.

L'amiloidosi, un altro carattere geneticamente determinato della FMF, provoca la morte, in molti casi, ad un'età relativamente precoce (2, 5, 6).

I primi casi furono riportati da Siegel nel 1945 (7) come « peritonite parossimale benigna » (benign paroxysmal peritonitis). Altri casi si possono individuare nelle numerose condizioni, tra loro non connesse, che Reiman ha denominato « malattia periodica » (periodic disease) (8-12). Mamou e Cattan (13), Siguiet (14-16), Benhamou e coll. (17-18), altri autori francesi (19-22) hanno dato dettagliate ed accurate descrizioni cliniche dei loro casi, che derivano in gran parte dal Nord-Africa.

La maggior parte degli Autori francesi non condivide il termine « malattia periodica » ed usualmente si riferisce a questo stato come la « cosiddetta » malattia periodica. Mamou suggerì il termine « Epanalepsie Méditerranéenne » (23). Abbiamo ritenuto opportuno denominare questa malattia — dalla patogenesi ancora sconosciuta — per la sua più saliente espressione clinica, « Febbre Mediterranea Familiare » (FMF). Essa emerge come una definita entità, che esige un posto ed una propria denominazione in nosografia clinica (1). Considerata la distribuzione della malattia nell'area mediterranea, abbiamo ritenuto opportuno presentare ai medici degli altri paesi mediterranei un sommario rapporto delle nostre osservazioni (1-6).

### II. Materiale

I criteri diagnostici della malattia, che sono già stati descritti in dettaglio in un lavoro precedente (2), sono i seguenti:

\* Questo lavoro è stato in parte sovvenzionato dal Research Grant A-2857 del U. S. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

1. Brevi attacchi febbrili, ricorrenti a vari intervalli, sono condizioni « sine qua non » per la diagnosi.

2. La febbre deve essere accompagnata — non di norma in ogni attacco — da manifestazioni dolorose localizzate in una o più delle seguenti regioni: addome, torace, articolazioni, cute.

3. Non deve esservi evidenza alcuna di un fattore causativo noto.

Impiegando questi criteri abbiamo raccolto nell'Ospedale « Tel Hashomer » 141 casi di FMF a partire dal 1950. In una recente ispezione di tutti gli ospedali pubblici di Israele sono stati individuati altri 121 casi. Questi due gruppi, per un totale di 262, formano la base di questo rapporto.

Dopo aver revisionato tutti i lavori elencati nella « Current List of medical literature » sotto i differenti nomi dati alla malattia, abbiamo individuato 258 casi che si adeguano ad i nostri criteri diagnostici (7-55). Non tutti i casi sono stati descritti con sufficiente dettaglio, perciò i termini comparativi variano nei differenti capitoli.

### III. Distribuzione etnica

Tutti i 262 pazienti ed i membri delle loro famiglie sono stati intervistati allo scopo di determinare il loro paese di origine (3). È importante ricordare che la popolazione giudea in Israele è composta principalmente di immigranti che provengono da parecchi gruppi etnici, ciascuno con una propria storia e distribuzione geografica. Questi gruppi etnici, per molti secoli, furono isolati l'uno dall'altro, e soltanto nell'ultima generazione le barriere geografiche sono state superate più agevolmente. Tenendo conto di ciò nel determinare il ceppo etnico del paziente, si deve individuare il paese d'origine piuttosto che quello di nascita. Si elencano qui sotto i principali gruppi etnici giudei ed il loro rapporto alla popolazione generale in Israele:

1. Giudei Aschenazi — derivanti dal Centro-Est dell'Europa e dal Nord America (960.000 abitanti).

2. Giudei Iemeniti — dall'estremità sud dell'Arabia (75.000).

3. Giudei Persiani — dalla Persia (40.000).

4. Giudei Sefardi (Giudei Spagnoli) — dall'area mediterranea (500.000).

5. Giudei Iracheni — dall'Iraq (180.000).

Dei 262 casi da noi esaminati, 250 derivano dai gruppi Sefardi ed Iracheni (che sono etnicamente in rapporto l'un l'altro). I paesi di origine di questi pazienti si identificano con l'intera area mediterranea in senso lato (Fig. 1). Sei pazienti furono Aschenazi. Non sono stati individuati casi tra Giudei Persiani o Iemeniti. Sei pazienti furono Arabi.

I 680.000 Giudei Sefardi e Iracheni costituiscono, evidentemente, la « popolazione in rischio ». La frequenza di affetti da FMF in questo gruppo è 1/2720 in rapporto a 1/180.000 del resto della popolazione. La differenza è altamente significativa. Analizzando i 258 casi raccolti dall'esame della letteratura (7-55), abbiamo rinvenuto il paese di origine stabilito in 237 pazienti. Con l'eccezione di un Giudeo

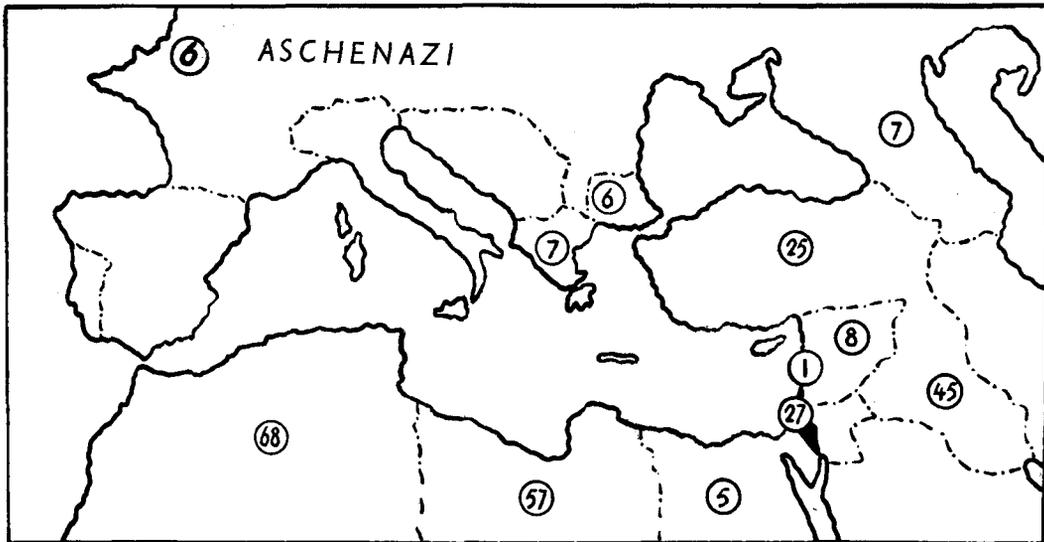


Fig. 1. Carta dell'area mediterranea. Paesi di origine dei nostri pazienti (I numeri nel cerchio rappresentano il numero di pazienti originari da ogni paese)

proveniente dall'Ungheria, tutti derivano dall'area mediterranea (Tav. 1). Circa il 50% sono Giudei, 30% Armeni, il resto Arabi e Gentili Italiani, Spagnoli e Turchi.

La prevalenza etnica della malattia implica l'esistenza di un *fattore genetico*. È ovvio che, in favorevoli condizioni di matrimoni tra famiglie, ogni disordine gene-

Tavola 1. Paese di origine dei pazienti con FMF. Dalla letteratura

Nord Africa	102
Armenia	76
Libano	24
Siria	9
Turchia	7
Spagna	6
Italia	4
Russia Asiatica	2
Iraq	2
Bulgaria	1
Israele	1
Egitto	1
Grecia	1
Ungheria	1
Mediterraneo in Totale	237
Non stabilito	21
TOTALE	258

ticamente recessivo ed originariamente ristretto ad un gruppo etnico farà la sua apparizione in altri gruppi come un'evenienza sporadica. Questo sembra essere il caso dei Giudei Aschenazi. In accordo a ciò si possono prevedere casi sporadici in altre parti del mondo, senza in alcun modo essere in contraddizione con il fatto che la FMF è quasi esclusivamente una condizione patologica di popoli di origine mediterranea; e che la denominazione « mediterranea » è uno dei suoi più importanti caratteri clinici.

#### IV. Trasmissione genetica

Dei 262 pazienti con FMF in Israele, si poterono utilizzare 232 per analisi genetica. Questa ricerca incluse l'incidenza familiare, la consanguineità, e la determinazione genealogica in tutte le famiglie colpite. I risultati, riportati in dettaglio in un'altro lavoro (4), non lasciano dubbio che la FMF è dovuta ad un completo gene autosomalo, ereditato recessivamente.

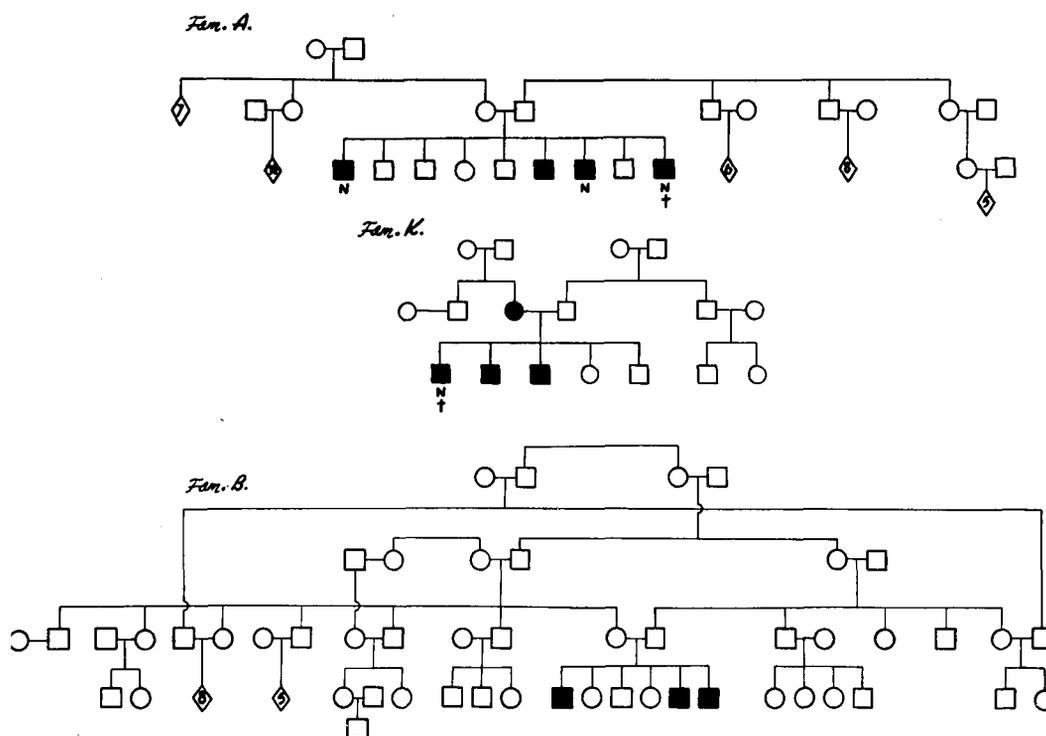


Fig. 2. Alberi genealogici delle famiglie affette. La famiglia A mostra il tipo prevalente, soltanto i fratelli sono colpiti. La famiglia K evidenzia la rara evenienza dove due generazioni sono affette. La famiglia B dimostra plurime relazioni consanguinee, dato riscontrato in molte famiglie con FMF

La malattia è frequente tra fratelli (Famiglia A, fig. 2) e rara nei loro antecedenti (Famiglia K., fig. 2). La consanguineità nei genitori dei pazienti di FMF è molto più alta che nella generale popolazione dei rispettivi gruppi etnici («Popolazione in rischio»). (Nella Famiglia B., fig. 2, si mostrano tre alberi genealogici, che evidenziano plurali consanguinee relazioni in molte delle famiglie affette da FMF). È stata calcolata la frequenza dell'allele recessivo nella «popolazione sotto rischio» in Israele. (Gruppi Sefardi ed Iracheni), tra 1 : 14 1 : 52, e la frequenza dei portatori eterozigoti tra 1 : 7 1 : 26.

I dati che riguardano le famiglie del paziente, riportati nella letteratura, sono in gran parte frammentari e non si prestano ad una analisi genetica.

Sembra, tuttavia, che nella maggioranza delle famiglie i fratelli solamente sono effetti e raramente anche uno dei genitori. Questo fatto può essere considerato come una ulteriore evidenza della trasmissione recessiva della FMF. Vi è, d'altro canto, un pedigree nel nostro materiale e tre pedigrees nella letteratura (33, 38, 43) che non sono propriamente compatibili con l'assunzione che la FMF è dovuta ad un carattere recessivo. Si deve però considerare la possibilità che il *quadro clinico fenotipico* della FMF, nella stragrande maggioranza dei casi dovuto ad un gene recessivo, può raramente essere attribuito ad un differente carattere, ereditato come dominante. Tale è il caso in albinismo, cistinuria, metemoglobinuria, alcaptonuria (56, 57).

#### V. Attacchi clinici

Gli attacchi clinici sono una delle due caratteristiche manifestazioni di questo stato morboso. Essi sono stati descritti in dettaglio in un precedente lavoro (2). Si presentano in età precoce, in più del 50% prima dei 10 anni, ed in circa il 90% prima dei 20 (Tav. 2). La febbre è una manifestazione obbligatoria della crisi; può pre-

Tavola 2. Età di insorgenza della FMF nei nostri 141 pazienti

Età	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	Sconosciuto
No.	43	29	30	21	8	2	1	3	4
%	30.5	20.6	21.3	14.9	5.6	1.4	0.7	2.1	2.8

sentarsi a volte sola («attaque pseudopallustre») di Mamou e Cattan (13) ma, di solito, è preceduta da alcune ore di dolore in sede addominale o toracica od articolare, oppure alla cute. La temperatura sale rapidamente a 38-40°C, e, raggiunto questo massimo, si risolve rapidamente. La maggioranza degli attacchi dura da 12 a 24 ore; quelli che durano più a lungo sono di solito associati ad artralgia.

È importante sottolineare che non si può attribuire ad alcun paziente uno schema fisso di attacchi. Molti pazienti esibiscono tutte le forme degli attacchi in differenti periodi, e, molto spesso, un attacco addominale può essere seguito da un attacco di artralgia, dolori toracici e viceversa.

*La crisi addominale* costituisce la più comune forma degli attacchi. Il dolore inizia nell'addome, senza una sede di elezione, e rapidamente si propaga all'intero addome, spesso irradiandosi ad una od ambedue le spalle. Diviene rapidamente più intenso e severo. La temperatura sale. Il vomito è frequente. All'esame semeiologico l'addome è gonfio, dapprima pastoso, più tardi teso con aspetto di tavola. Si sviluppano altri sintomi di irritazione peritoneale. Ascoltariamente la peristalsi non è percepibile e l'esame radiologico svela livelli fluidi nell'intestino tenue.

Il quadro è quello di un « addome acuto chirurgico ». In pazienti che si sottoposero, a questo stadio, a laparotomia, gli unici reperti furono un liquido fibrinoso ed iperemia della sierosa. Il miglioramento inizia, 6-12 ore dall'inizio degli attacchi, e dopo parecchie ore, il paziente, sebbene provato, appare completamente normale.

Attacchi di febbre accompagnati da dolori toracici sono meno comuni di quelli con dolori addominali e possono comparire sia soli o insieme ad addominalgia. Dolore severo, puntorio, acuito alla respirazione profonda, è localizzato su uno degli emitoraci nella parte basale. Il lato colpito può mutare da una crisi all'altra. L'attacco dura da 12 a 48 ore. L'esame fisico rivela, come unico reperto, un diminuita respirazione in una delle basi. L'esame radiologico ha evidenziato l'improvvisa apparizione di essudato pleurico in un sinus costofrenico, risoltosi dopo pochi giorni.

In contrasto con la costanza del quadro clinico nelle precedenti due forme di attacchi, gli attacchi di artralgia differiscono ampiamente l'uno dall'altro in forma, durata, intensità, e sede di elezione. Talvolta, non si riscontrano segni obiettivi perfino in presenza di intensi dolori articolari.

Di solito, però, arrossamento e tumefazione accompagnano il dolore. In alcuni pazienti molte articolazioni furono compromesse, simultaneamente o durante differenti crisi, laddove in altri la sintomatologia risultò a carico delle estremità inferiori. Gli attacchi durano da uno a tre giorni. Dopo l'attacco la temperatura può non ritornare normale ma persistere per settimane, in un livello subfebbrile, insieme con moderata artralgia.

Durante questo periodo possono comparire tipici, brevi, attacchi addominali. A volte l'attacco prende un corso cronico e severo, a carattere di artrite cronica, di solito monoarticolare.

Dopo prelievo sinoviale il fluido si presentò sterile, ma ricco in linfociti. L'esame radiologico mostrò una rarefazione focale nelle ossa adiacenti, e dilatazione dello spazio articolare. Prelievi biopsici sinoviali, ottenuti in diversi pazienti, mostrarono solamente un'inflammazione cronica aspecifica.

Tale attacco cronico può perdurare per parecchi mesi, e, sebbene durante questo periodo l'estremità compromessa è completamente immobilizzata, ordinariamente si ristabilisce la funzionalità dell'articolazione affetta. Solamente in uno dei nostri pazienti (membro di una famiglia nella quale sette componenti erano colpiti) soffre ora, dopo svariati attacchi, di limitati movimenti in un membro.

In molti pazienti apparve, variante in grandezza, da quella di una piccola moneta ad un'area di una-due mani, — un eritema rassomigliante erisipela, alle estremità inferiori, in vicinanza dell'articolazione della caviglia, sul dorso dei piedi, o sul pol-

paccio. La pelle alla superficie di queste regioni è arrossata, calda, sensibile e tumefatta. Spesso questa è l'unica manifestazione di un attacco febbrile, ma può anche presentarsi insieme ad un tipico attacco di artralgia. Sovente l'eritema è provocato da prolungata deambulazione.

Altre manifestazioni cutanee sono state riportate da parecchi Autori (13, 14, 20, 21, 25, 28), senza peraltro aver avuto riscontro nei nostri pazienti.

È importante sottolineare l'irregolare occorrenza degli attacchi. Un'attento esame dei nostri dati ci dimostra quasi definitivamente la assenza di ogni ordine o « periodicità » nella sequenza degli attacchi. Gli intervalli non sono mai gli stessi, possono intercorrere giorni o settimane, mesi, perfino anni di remissione complete.

Quasi tutti i nostri pazienti presentarono attacchi addominali o toracici. Circa i 2/3 soffrirono di attacchi di artralgia, e circa il 40% manifestò l'eritema, rassomigliante erisipela. D'altro canto, il tentativo di classificare i nostri pazienti in gruppi, in relazione alla forma degli attacchi, si è dimostrato futile. In ognuno di loro la forma cambia, sia da attacco ad attacco, o dopo un periodo durante il quale una sintomatologia si è dimostrata predominante.

Ad eccezione dei reperti riportati sopra, l'esame semeiologico si è rivelato molto scarso di risultati. In metà dei nostri pazienti fu evidenziata una moderata splenomegalia. Molti casi sono di conformazione astenica, spesso di aspetto più giovanile in rapporto alla loro età reale.

#### ESAMI DI LABORATORIO

La velocità di sedimentazione eritrocitaria è sempre moderatamente elevata, ed aumenta — durante gli attacchi — a valori molto rilevanti. Noi abbiamo potuto provare che ciò è dovuto ad un aumento del fibrinogeno ematico, che può raggiungere, durante gli attacchi, livelli fino a 1000-1500mg%. L'esame elettroforetico del siero dimostrò un aumento della frazione  $\alpha_2$ -globulinica. L'Hb. elettroforeticamente normale, è usualmente al limite inferiore della normalità dal punto di vista quantitativo. Non si è mai riscontrata emolisi. Molti ricercatori hanno riportato leucocitosi durante gli attacchi.

De Vries e Coll. riscontrarono la presenza di sferocitosi insieme ad un'anormalità della « ghost » membrana eritrocitaria all'esame con microscopio elettronico (58).

Non si riscontrarono anormalità nei meccanismi della coagulazione. La prova indiretta di Coombs fu riportata come positiva de Benhamou (18) in parecchi dei suoi pazienti, un reperto che noi non potemmo confermare. Altri esami di laboratorio, sia batteriologici che biochimici, dettero risultati entro la normalità.

Non esiste un trattamento affettivo. Ogni tentativo terapeutico è risultato vano. Steroidi corticali non sono di aiuto, e possono spesso provocare un attacco. È importante evitare l'uso degli oppiati in una malattia cronica quale la FMF, e limitarsi all'uso di analgesici in varie combinazioni.

## VI. Amiloidosi con compromissione renale

La forma renale con amiloidosi è la seconda, caratteristica manifestazione della FMF. Segni di compromissione renale sono stati riscontrati in 47 dei nostri 141 pazienti (5). Nella letteratura, tra 166 casi di FMF presentati con sufficiente accuratezza sono menzionati 49 esempi di malattia renale (7-54). Dall'esame della distribuzione dell'età nei nostri 47 pazienti, con manifestazioni renali — presentata in tav. 3 — risulta evidente che la compromissione renale interessa principalmente i gruppi di più giovane età; dei 35 pazienti ancora viventi, 25 sono sotto i 30 anni, mentre solamente 5 hanno superato i 35 anni. Dodici decedettero prima, dell'età dei 25.

Tavola 3. Distribuzione dell'età dei nostri 47 pazienti affetti da FMF con compromissione renale

Età	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	Total
Viventi	2	2	1	10	10	5	2	2	2	1	37
Deceduti		1	3	8							12

Tavola 4. Distribuzione dell'età nei nostri FMF pazienti

Gruppo	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Total	
Senza compromissione renale		16	25	39	5	5	3	1	94
Viventi con compromissione renale		2	3	20	7	3			35
Deceduti per uremia			4		8				12

La distribuzione dell'età dei nostri 141 pazienti è presentata alla tavola 4. È evidente un'imponente diminuzione nel numero dei pazienti di FMF dai 40 anni in su.

Poiché sino ad ora non un singolo paziente è guarito, è ovvio che la peculiare distribuzione dell'età, in FMF, è risultato di decesso dovuto ad amiloidosi.

Ventinueve pazienti delle nostre serie furono esaminati per la detenzione della amiloide, ed in 14 si riscontrò amiloide, usualmente colorando i tessuti ottenuti da biopsia rettale. Questo metodo si è dimostrato conveniente e degno di fiducia per la diagnosi di amiloidosi (59). L'esame post mortem di sette dei nostri pazienti, ed anche di cinque casi riportati da altri AA (38, 48, 51), ha evidenziato, come unici significativi reperti, depositi amiloidotici nei reni (fig. 3), milza, adrenali, e nelle pareti arteriali di tutto il corpo. Non vi è caso di FMF citato, nel quale, dopo autopsia, non si sia riscontrata amiloidosi.

Il decorso della malattia è convenientemente descritto in accordo alle seguenti quattro fasi.

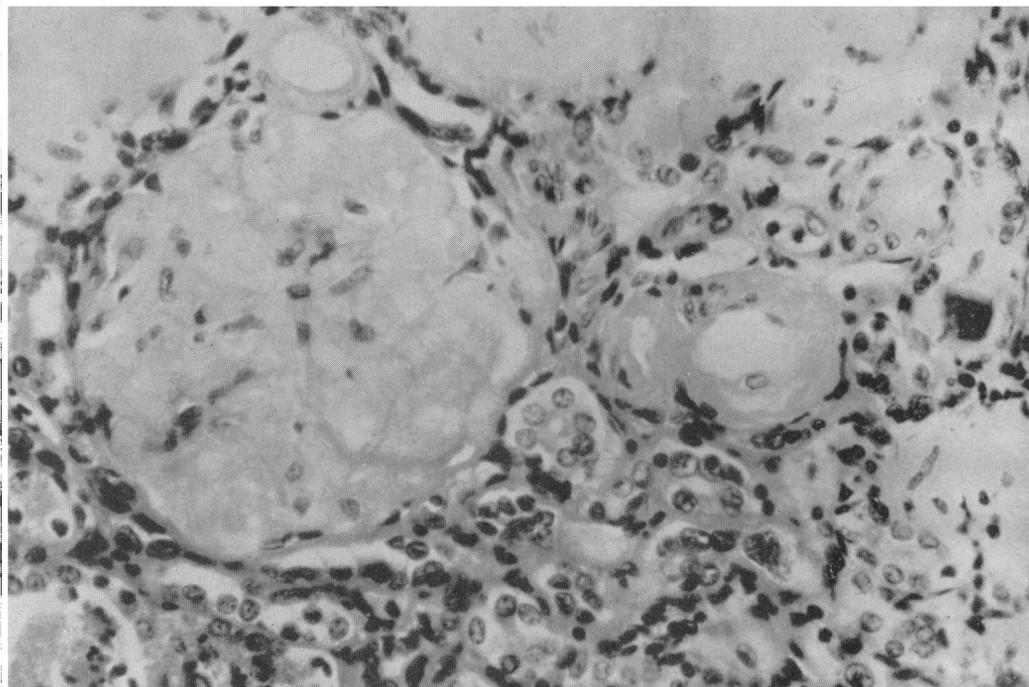


Fig. 3. Estesi depositi di amiloide nei reni (esame post-mortem)

#### I. FASE PRE-CLINICA

In uno dei nostri pazienti, che non presentava alcun segno di compromissione renale, si eseguì biopsia renale, e si riscontrò amiloidosi. Questa osservazione è di fondamentale importanza nel provare che l'amiloidosi è la causa, in FMF, dei sintomi renali che si sviluppano più tardi.

Durante la *fase di proteinuria* (2), che può essere dapprima intermittente, non si presentano nuovi sistemi, ad eccezione dei tipici attacchi della FMF.

Si è riscontrata la presenza dell'amiloide in questa fase e nelle seguenti. Dopo un periodo di parecchi anni, un cambiamento del quadro proteico ematico introduce la fase di *sindrome nefrotica* (3) che rapidamente progredisce fino alla completa sintomatologia clinica, e poi alla *fase uremica* (4).

Il fatto renale è accompagnato dalle usuali alterazioni elettrolitiche, da anemia, con le loro manifestazioni cliniche. Assenti, di solito, ipertensione e retinopatia.

La durata della compromissione renale — clinicamente manifesta — è variabile. Può protrarsi per dieci anni, dall'inizio della proteinuria, frequentemente è più breve, in casi eccezionali di più lunga durata.

Gli attacchi della FMF continuano immutati lungo il corso della malattia renale,

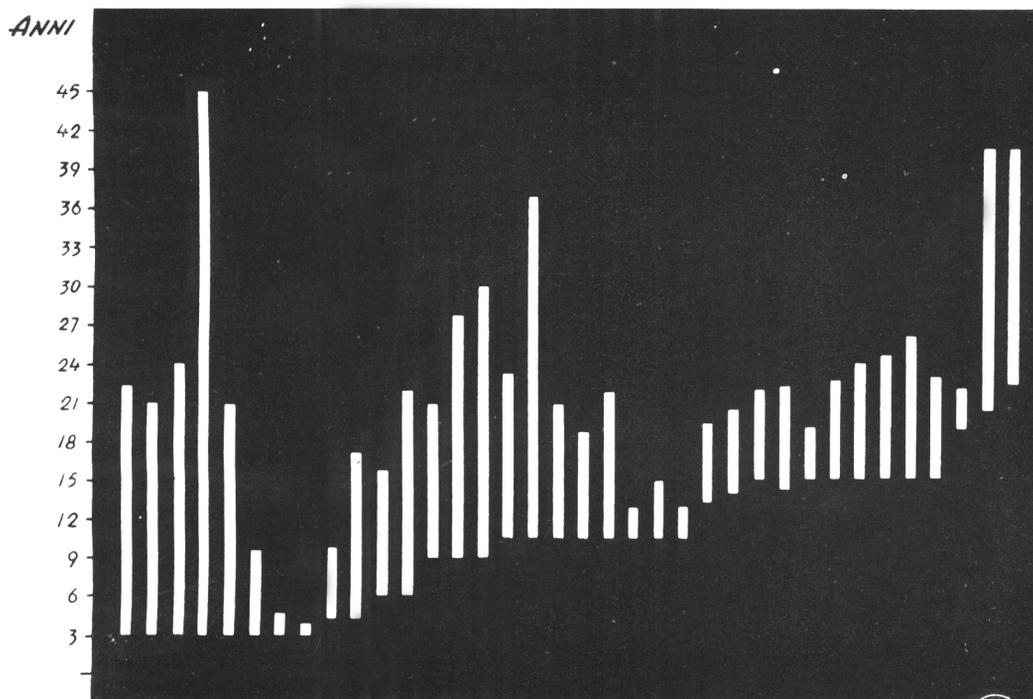


Fig. 4. Et  di emergenza degli attacchi da FMF ed et  di emergenza della sindrome renale in 36 pazienti. La linea verticale rappresenta per ogni paziente l'intervallo di tempo tra l'emergenza degli attacchi e la dimostrazione clinica della compromissione renale

fino alla fine.   fatto di grande importanza il notare che non esiste rapporto tra la durata degli attacchi da FMF prima della malattia renale e l'occorrenza della nefropatia.   evidente dalla fig. 4 che la compromissione si pu  presentare dopo una malattia di breve, spesso brevissima, durata, come anche dopo una malattia del corso di molti anni.

Si osserva lo stesso fenomeno anche in rapporto alla severit  degli attacchi. In alcuni pazienti le manifestazioni della FMF, sebbene abbastanza ovvie all'esaminatore esperto, sembrano insignificanti in confronto a quelle della compromissione renale, ed esse possono essere completamente ignorate o falsamente interpretate.

L'assenza di ogni consistente relazione tra la malattia renale, da un lato, e l'inizio, la durata e la severit  della FMF dall'altro, porta alla conclusione che *l'amiloidosi   una manifestazione indipendente della FMF.*

Questa osservazione respinge l'opinione che l'amiloidosi   semplicemente conseguenza di processi infiammatori, come in osteomielite cronica, tubercolosi, ecc. Prendendo in considerazione anche la distribuzione anatomica dei depositi di amiloide e l'assenza di altre lesioni all'esame post mortem,   logico assumere l'amiloidosi

della FMF come una categoria a sè stante. Giudicata la FMF come un disordine genetico, con il fenotipico carattere degli attacchi, si deve concludere che l'amiloidosi è un altro carattere fenotipico della malattia, geneticamente determinato. Questi caratteri sono in rapporto tra loro, ma l'uno non è la causa dell'altro, come in altri disordini genetici, gotta e fenilchetonuria. Essi sono indipendenti, paralleli effetti di uno e dello stesso gene anormale.

L'assunzione che entrambe le manifestazioni cliniche e l'amiloidosi della FMF sono la conseguenza di un *basico congenito errore metabolico*, sembra spiegare in una via più ragionevole ed « economica » tutti i fatti sopra descritti.

È interessante esaminare il rapporto in tempo della penetranza di questi caratteri, che non sono presenti alla nascita. Vi sono quattro combinazioni possibili:

1. Gli attacchi clinici si presentano per primi, senza comparsa dell'amiloidosi, perchè penetranza è troppo tarda.
2. Gli attacchi clinici si presentano prima, l'amiloidosi più tardi.
3. L'amiloidosi compare prima, gli attacchi clinici più tardi.
4. L'amiloidosi appare prima, gli attacchi clinici sono « saltati », perchè penetranza è troppo tarda.

In tutti i pazienti diagnosticati sino ad ora, si sono riscontrate le combinazioni 1 e 2. Non sono state riscontrate le combinazioni 3 e 4. Noi abbiamo iniziato una sistematica ricerca di tali pazienti. La presenza di amiloide nefrotica, da FMF, senza attacchi clinici, in un fratello di un tipico FMF paziente, incoraggia la ricerca in tale direzione.

## VII. Conclusione e sommario

Ci siamo proposti, in questo lavoro, di presentare le nostre osservazioni sulla Febbre Mediterranea Familiare, sulla base delle quali si è definita una nuova entità in nosografia clinica. Attraverso l'applicazione di definiti criteri diagnostici: (a) ricorrenti episodi febbrili accompagnati da (b) dolori addominali o toracici od articolari, con (c) l'esclusione di ogni fattore causativo noto — abbiamo diagnosticato FMF in 141 pazienti all'Ospedale Tel Hashomer, a partire dal 1950. 121 casi addizionali sono stati raccolti in una recente indagine effettuata negli altri ospedali, in Israele. Questi 262 casi formano il materiale per il nostro rapporto. 258 casi riscontrati in letteratura, e che si adeguano ai nostri criteri clinici diagnostici, sono discussi come gruppo complementare ai nostri casi. In Israele, la FMF è quasi esclusivamente ristretta ai Giudei Sefardi ed Iracheni, cioè ai gruppi che si sono originati in paesi dell'area mediterranea. Tra i pazienti descritti in letteratura tutti, eccetto uno, derivano da paesi mediterranei, la maggioranza composta di Giudei Sefardi, ed Armeni. Si è performata in 232 pazienti una completa indagine genetica, con determinazione dei pedigrees, e investigazione della consanguineità. La malattia occorre frequentemente tra i fratelli, ed interessa solo raramente i loro genitori. I matrimoni tra consanguinei furono molto più frequenti tra genitori di FMF pazienti che nella popolazione generale. L'analisi genetica dei dati in nostro possesso dimostra che la

FMF è dovuta ad un gene, trasmesso ereditariamente come completo carattere recessivo autosomalo.

Una delle due caratteristiche della malattia (per mezzo della quale — al presente — essa è diagnosticata), gli attacchi clinici, sono descritti in dettaglio. Si riscontrano brevi attacchi di febbre, di solito accompagnati, ma non di norma, da severi dolori toracici o addominali, od articolari, o da un eritema rassomigliante erisipela. Si è riscontrata un'alta velocità di sedimentazione eritrocitaria, dovuta ad alti livelli del fibrinogeno ematico. Gli attacchi iniziano nell'infanzia o nell'adolescenza, e ricorrono, ad irregolari intervalli, lungo l'intera vita.

La seconda manifestazione caratteristica è l'amiloidosi con compromissione renale.

In 47 dei nostri 141 pazienti si sono riscontrate manifestazioni renali. Dodici pazienti sono deceduti. In tutti i nostri casi, ed in quelli riportati dalla letteratura, nei quali l'autopsia fu effettuata, l'unico reperto patologico fu amiloide nei reni, nella milza, adrenali, e nelle pareti arteriali, in tutto il corpo. Si è descritto il corso clinico della malattia renale con amiloidosi in FMF. Si è riscontrato che la peculiare distribuzione dell'età nei FMF pazienti, nei quali i gruppi sopra i 40 anni sono molto esigui, è dovuta a decesso per amiloidosi ad un'età relativamente precoce.

Non esiste correlazione tra la comparsa degli attacchi clinici della FMF e l'amiloidosi.

Si è concluso che l'amiloidosi da FMF non è secondaria ai frequenti attacchi febbrili, ma un carattere indipendente, geneticamente determinato, della malattia. È uno dei rarissimi esempi di amiloidosi geneticamente determinata. Alla luce delle osservazioni di cui sopra, la Febbre Mediterranea Familiare emerge come un'entità nosologica, di frequente occorrenza, con un ben definito quadro clinico, ristretta ai gruppi etnici « mediterranei » ed ereditata come un carattere recessivo autosomalo.

Si assume causa della malattia un errore congenito del metabolismo.

Appreziamo l'aiuto prestato dal biochimico Sergio Lamprecht nella preparazione di questa pubblicazione.

### Riassunto

Nell'articolo vengono espone le nostre osservazioni a proposito della FMF in base alle quali abbiamo inquadrato una nuova entità nosologica.

Applicando dei criteri diagnostici definiti (*a* - attacchi febbrili ricorrenti accompagnati da *b* - dolori addominali, toracici o articolari) escludendo fattori causali noti, abbiamo diagnosticato la malattia dal 1950 ad oggi nei riguardi di 141 ammalati ricoverati nell'ospedale di Tel-Hashomer. Inoltre 121 casi sono stati recentemente collezionati in altri ospedali d'Israele.

L'insieme di questi 262 casi ha servito come materiale per il presente articolo.

Altri 258 casi raccolti dalla letteratura si trovano in accordo con i nostri criteri diagnostici e sono stati presentati e discussi come gruppo separato.

In Israele la FMF è ristretta quasi esclusivamente ai giudei sephardi e ai giudei dell'Iraq, cioè a delle popolazioni originarie dei Paesi rivieraschi del Mediterraneo. Quanto ai casi descritti nella letteratura tutti meno uno erano originari dagli stessi Paesi essendo la maggioranza composta di giudei sephardi e di armeni.

Un'analisi genetica completa, con ricostruzione degli alberi genealogici e ricerca della consanguineità, è stata praticata su 232 ammalati. Si è constatato che la malattia riguarda frequentemente dei fratelli e delle sorelle e solo raramente i genitori. I matrimoni consanguinei erano molto più frequenti nelle famiglie degli ammalati che nella popolazione generale. L'analisi genetica dei risultati ha dimostrato che la FMF è dovuta ad un gene trasmesso per eredità recessiva e completamente autosomica.

Una delle manifestazioni caratteristiche della malattia, quella che serve attualmente alla diagnosi (gli attacchi clinici), viene descritta in dettaglio. Si tratta di brevi accessi febbrili accompagnati spesso, ma non sempre, da dolori addominali, toracici, o articolari piuttosto gravi, oppure da eritemi pseudo-erisipelatosi. La velocità di sedimentazione è aumentata ed è dovuta ad un tasso elevato di fibrinogeno. Gli attacchi cominciano nell'infanzia o nell'adolescenza e si ripetono ad intervalli irregolari durante tutta la vita.

La seconda manifestazione caratteristica è l'amiloidosi renale. In 47 dei nostri 141 ammalati erano presenti delle manifestazioni renali e 12 ammalati sono morti. In tutti i casi nei quali fu praticata l'autopsia e in tutte le autopsie citate dalla letteratura, la sola patologia dimostrabile era l'amiloidosi dei reni, delle surrenali, della milza e delle pareti arteriose in ogni parte del corpo. Viene descritta l'evoluzione della nefropatia amiloidotica nella FMF.

La morte in età relativamente giovane dovuta all'amiloidosi è la sola causa della caratteristica distribuzione dell'età dei malati, in quanto i gruppi d'età al di sopra di 40 anni sono molto pochi.

Non esiste alcun rapporto fra la comparsa degli attacchi clinici della FMF e l'amiloidosi. Si è potuto concludere che l'amiloidosi della FMF non è secondaria agli attacchi febbrili frequenti, ma rappresenta un carattere indipendente, determinato geneticamente, dalla malattia. Da quanto detto la FMF rappresenta un'entità nosologica piuttosto frequente con quadro clinico determinato, circoscritta al gruppo etnico mediterraneo e dotata di un'eredità recessiva e autosomica. Si suppone che la malattia sia dovuta ad un errore congenito del metabolismo.

### Bibliografia

1. HELLER, H., KARIV, I., SHERF, L. and SOHAR, E.: Familial Mediterranean Fever, Harefuah, 48: 91, 1955.
2. HELLER, H., SOHAR, E. and SHERF, L.: Familial Mediterranean Fever, A. M. A. Arch. Int. Med., 102: 50, 1958.
3. SOHAR, E., PRASS, M., HELLER, J. and HELLER, H.: Ethnic distribution of Familial Mediterranean Fever (FMF) in Israel, in press.
4. SOHAR, E., HELLER, J. and HELLER, H.: Familial Mediterranean Fever, a genetic disorder with recessive inheritance, in press.

5. HELLER, H., SOHAR, E., GAFNI, J. and HELLER, J.: Amyloidosis with renal involvement - an independent genetically determined character in Familial Mediterranean Fever (FMF), in press. *A. M. A. Arch. Int. Med.*
  6. SHAHIN, N., SOHAR, E. and DALITH, F.: Radiological Findings in Familial Mediterranean Fever, *Am. J. Roentg.*, in press.
  7. SIEGAL, S.: Benign paroxysmal peritonitis, *Ann. Int. Med.*, 23: 1, 1945.
  8. SIEGAL, S.: Benign paroxysmal peritonitis, *Gastroenterology*, 12: 234, 1949.
  9. REIMANN, H. A.: Periodic disease: Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia, *J.A.M.A.*, 136: 239, 1948.
  10. REIMANN, H. A.: Periodic disease: Periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura and periodic paralysis. *J. A. M. A.*, 141: 175, 1949.
  11. REIMANN, H. A.: Periodic disease: Observation on old cases and report of new cases and of therapeutic trials. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 92: 494, 1953.
  12. REIMANN, H. A., MOACDIE, J., SEMERDJIAN, S. and SAHYOUN, P. F.: Periodic peritonitis, heredity and pathology, 72 cases (in Armenians and Arabs), *J. A. M. A.*, 154: 1254, 1954.
  13. MAMOU, H. and CATTAN, R.: La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies), *Semaine hop. Paris*, 28: 1062, 1952.
  14. SIGUIER, F., WELTI, J. J., ZARA, M. and FUNCK-BRENTANO, J. L.: Maladie périodique à manifestations particulièrement aberrantes, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 69: 422, 1953.
  15. SIGUIER, F., ZARA, M., FUNCK-BRENTANO, J. L. and LAGRUE, G.: Maladie périodique à forme rhumatismale pure, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 69: 427, 1953.
  16. SIGUIER, F., ZARA, M., FUNCK-BRENTANO, J. L. and LAGRUE, G.: Maladies périodiques à formes dégradées évoluant chez plusieurs membres d'une même famille, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 69: 679, 1953.
  17. BENHAMOU, E., ALBOU, A., DESTAIN, F., FERRAND, B. and BOINEAU, N.: Périartérie noueuse et maladie périodique, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 70: 247, 1954.
  18. BENHAMOU, E., ALBOU, A. and SAYAG, P.: La maladie périodique à propos de 38 cas personnels, *Algérie méd.*, 59: 203, 1955.
  19. GAMMATTE, G., ROUGUETTE, M. and RUIZ, M.: Un cas de maladie périodique, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 69: 60, 1953.
  20. CATTAN, R.: Maladie périodique: Dix observations et deux hypothèses, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 70: 43, 1954.
  21. BONAN, H.: Périartérite noueuse et maladie périodique, *Tunisie méd.*, 43: 79, 1955.
  22. BENDELAC, J.: Une curieuse affection: La maladie périodique. *Maroc méd.*, 31: 808, 1952.
  23. MAMOU, H.: Nouveaux cas de maladie périodique: Remarques biologiques et pathogéniques, *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 70: 520, 1954.
  24. ALT, H. L. and BARKER, M. H.: Fever of unknown origin. *J. A. M. A.*, 94: 1457, 1930.
  25. ALTHAUSEN, T. L., DEAMER, W. C. and KERR, W. J.: The false « acute abdomen », *Ann. Surg.*, 106: 242, 1937.
  26. WILLIS, W. H.: Treatment of benign paroxysmal peritonitis with para-aminobenzoic acid. *J. A. M. A.*, 147: 654, 1951.
  27. BRICK, I. B. and CAJIGAS, M.: Benign paroxysmal peritonitis: Surgical and histological findings, *New England J. Med.*, 244: 786, 1951.
  28. TCHETCHICK, M.: Periodic disease. *Harefuah*, 32: 141, 1951.
  29. MAMOU, H. and BERNARD, A.: Deux nouveaux cas de maladie périodique. *Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris*, 69: 60, 1953.
  30. BERARDINELLI, W., DE CASTROM, A., TEIXEIRA, W. and DE CASTRO, A.: La maladie périodique au Brésil, *Presse méd.*, 61: 1645, 1953.
  31. SHAPIRO, J. and TREININ, N.: Benign paroxysmal peritonitis. *Dapim Refuim.*, 12: 233, 1953.
  32. CALLIGARIS, G.: Due casi familiari di « malattia periodica », *Minerva pediat.*, 5: 781, 1953.
  33. CATTAN, R.: Les néphropathies de la maladie périodique, *Presse méd.*, 63: 237, 1955.
  34. HITZIG, W. H. and FANCONI, C.: Das « periodische Fieber » und seine Differentialdiagnose, *Helvet. paediat. acta*, 8: 326, 1953.
-

35. SIGUIER, F. and SEBAOUN, J.: Maladie périodique avec crises de sialorrhée et neutropénie cycliques, Bull. et mém. Soc. méd. hop. Paris, 70: 27, 1954.
36. SHWAYRI, E. and TUTUNJI, N.: Periodic disease, report of a case of recurrent abdominal and thoracic pain with synchronous gross hematuria, Arch. Int. Med., 95: 337, 1955.
37. MONNET, M. P.: Première observation Lyonnaise autochtone (publiée) de la maladie périodique, Lyon Méd. 88: 291, 1956.
38. ALKALAY, I., SHENFIELD, M. and LEVY, E.: Familial periodic disease with renal damage, J. A. M. A., 170: 653, 1959.
39. ARTUNKAL, S. and SEYAH, V.: 5 cases of periodic disease, Turk. tip. cemiyeti mecmuosi, 21: 282, 1955.
40. BERARDINELLI, W.: Pathothermia périodique chez un enfant d'un an, Presse Méd., 62: 1145, 1954.
41. BICKEL, C. and LASSERNE, R.: La maladie de Siegal-Cattan-Mamou. Schweiz. Med. Wchschr., 87: 5, 1957.
42. BILLIOTTET, J., RENNER, R., ZITTOUN, R. and GANDIN, J.: Sur un cas de maladie dite périodique, Bull. Soc. méd. hop. Paris, 74: 377, 1958.
43. BLOEDE, G.: Maladie périodique et rythmes biologiques, Maroc. Med., 33: 7, 1954.
44. CAPDEVILLE, J. and CHARLES, R.: A propos de la maladie périodique. Maroc. Med. 37: 1031, 1958.
45. FERRAND, M. and WIDLOCHER, D.: Maladie périodique, Algérie méd., 58: 19, 1954.
46. FRANK, P.: A case of periodic disease. Nederl. Tydoschrift Geneesk., 31: 2199, 1956.
47. LISTA, G. A. and MULLER, A. O.: Periodic disease concerning an observation of periodic peritonitis, Pren. Med. Arg., 42: 3110, 1955.
48. MAMOU, H.: La maladie périodique, Expansion scientifique française, Paris, pp. 169, 1956.
49. NEIMANN, N., PIERSON, M., LASCOMBEN, G. and DUCAS, J.: Deux cas de maladie périodique, Rev. Méd. Nancy, 83: 806, 1958.
50. SARLES, H. and BERNARD, P.: Maladie périodique. Verification by laparoscopy of intense peritoneal vasodilation during crises, effect of pentamethonium and of dehydroengotamine, Marseille. Med., 93: 231, 1956.
51. TUQAN, N. A.: Periodic disease, a clinical-pathological study, Ann. Int. Med., 49: 885, 1958.
52. YARKIN, C. and BANKMAN, N.: La maladie périodique en Turquie. Presse Méd., 65: 1633, 1957.
53. AMERIO, A. and SALONNA, L.: Considerazioni su di un caso di malattia periodica, Policlinico, 65: 216, 1958.
54. MARALI, A.: A curious abdominal syndrome: Turk. Tip. Cemiyeti Mecmuasi, 7: 12, 1946.
55. PRIEST, R. J. and NIXON, R. K.: Familial recurring polyserositis, Ann. Int. Med. 51: 1253, 1959.
56. STERN, C.: Principles of Human Genetics, W. H. Freeman & Co., San-Francisco, 1950.
57. HARRIS, H.: An introduction to human biochemical genetics; Cambridge University Press, London, 1953.
58. DE VRIES, A., DANON, D., NELKEN, D. and HENIG, E.: Red cell abnormality and auto-immune antibody in periodic disease, Harefuah, 52: 1, 1957.
59. GAFNI, J. and SOHAR, E.: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis, in press. Am. J. Lab. Med.

## RÉSUMÉ

Dans l'article que voici nous venons d'exposer nos observations à propos de la FMF, observations sur lesquelles nous avons établi une nouvelle entité nosologique.

En appliquant des critères diagnostiques définis — a) attaques fébriles récurrentes, accompagnées de b) douleurs abdominales, thoraciques et articulaires à l'exclusion de facteurs causatifs connus, nous avons diagnostiqué la maladie, depuis 1950, dans 141 malades à l'hôpital de Tel-Hashomer. 121 cas additionnels

ont été collectionnés récemment du matériel des autres hôpitaux en Israël.

L'ensemble de ces 262 cas a servi comme matériel pour l'article présent. 258 cas collectionnés de la littérature, se trouvant en accord avec nos critères diagnostiques ont été présentés et discutés comme groupe séparé.

En Israël, la FMF a été restreinte presque exclusivement aux juifs sépharades et aux juifs d'Iraq, c'est-à-dire à des gens originaires des pays autour de la Méditerranée. Des cas dé-

crits dans la littérature, tous, sauf un, étaient originaires de ces mêmes pays, la majorité étant composée des juifs séphardes et d'Arméniens. Une analyse génétique complète avec établissement d'arbres généalogiques et investigation de la consanguinité a été faite sur 232 malades. Il a été trouvé que la maladie affecte fréquemment des frères et des sœurs et ne touche que rarement les parents. Les mariages consanguins étaient beaucoup plus fréquents parmi les familles des malades que dans la population générale. L'analyse génétique des données a prouvé que la FMF est due à un gène qui est transmis par hérédité récessive et complètement autosomale.

L'une des deux manifestations caractéristiques de la maladie, celle qui sert actuellement au diagnostique, — les attaques cliniques, a été décrite en détail. Il s'agit de brèves bouts de fièvre, accompagnés le plus souvent, mais pas toujours par des douleurs abdominales, thoraciques ou articulaires sévères, ou par des « érythèmes pseudo-erysipèles ». Une vitesse de sédimentation élevée, due à un taux élevé de fibrinogène est présente. Les attaques commencent lors de l'enfance ou dans l'adolescence, et reviennent à des intervalles irréguliers, pendant toute la vie.

La deuxième manifestation caractéristique est l'amyloïdose qui touche les reins. Dans 47

de nos 141 malades, des manifestations d'ordre rénal étaient présentes. 12 malades sont décédés.

Dans tous nos cas, où une nécropsie a été pratiquée, et dans toutes les nécropsies citées dans la littérature, la seule pathologie démontrable était l'amyloïdose des reins, des surrénales, de la rate et des parois artérielles partout dans le corps. L'évolution de la néphropathie amyloïdotique dans la FMF a été décrite.

La mort à un âge relativement jeune — due à l'amyloïdose — est la seule cause de la distribution particulière de l'âge des malades — les groupes d'âge au-dessus de 40 étant très petites.

Aucun rapport n'existe entre l'apparition des attaques cliniques de la FMF et entre l'amyloïdose. Il a été conclu que l'amyloïdose de la FMF n'est pas secondaire aux attaques fébriles fréquentes mais qu'elle représente un caractère indépendant, déterminé génétiquement, de la maladie.

La FMF ressort de ce qui vient d'être dit, comme une entité nosologique plutôt fréquente, avec un tableau clinique net, limité au groupe ethnique méditerranéen, et douée d'une hérédité récessive et autosomale.

La maladie est supposée être due à une erreur innée du métabolisme.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der vorhergehenden Arbeit wird ueber Beobachtungen berichtet, die die Grundlage fuer die Abgrenzung eines neuen Krankheitsbildes, Familial Mediterranean Fever (FMF) darstellt. Die im klinischen Bild und im Verlauf hoechst charakteristische Erkrankung beginnt in der Mehrzahl der Faelle in der Jugend und setzt sich durch das ganze Leben hindurch fort. Sie ist gekennzeichnet durch ploetzliche, kurzfristige, in unregelmassigen Zwischenraeumen auftretenden Fieberschuebe, begleitet von heftigen Schmerzenfaellen im

Abdomen, Thorax, mono- oder polyarthritischen Erscheinungen oder einem Erysipelasaehnlichen Erythem. Die Senkung ist auch in den freien Intervallen beschleunigt, der Fibrinogenspiegel ist, manchmal erheblich, erhoeht. 141 typische Faelle kamen im Tel-Hashomer Hospital zur Beobachtung. 121 weitere Faelle wurden aus dem Material anderer Krankenhaeuser zur Verfuegung gestellt. Die Gesamtgruppe von 262 Faellen stellt das Material dar, auf das sich die vorliegende Untersuchung stuetzt. Bei Durchsicht der Literatur wurden

258 charakteristische Faelle, die unter verschiedenen Namen beschrieben wurden, gefunden und zusaetzlich fuer die Untersuchung benutzt.

Es ergab sich, dass in Israel FMF praktisch nur (250 von 262) in den Sefardischen und irakischen, d. h. aus den Mittelmeerlaendern im weiteren Sinne stammenden Bevoelkerungsgruppen auftritt. Das gleiche gilt prinzipiell fuer die in der Literatur beschriebenen Patienten, die ebenfalls praktisch ausschliesslich aus den Mittelmeerlaendern stammen. Die beiden groessten Gruppen stellen sefardische und irakische uden (57%) und christliche Armeenier (26%) dar. 232 Patienten konnten einer vollstaendigen genetischen Analyse unterzogen werden. Stammbaueume wurden aufgezeichnet und Verwandtschaftsverhaeltnisse der Eltern geklaert. Es ergab sich, dass in der ueberwiegenden Mehrzahl der Faelle Geschwister von der Krankheit befallen werden, waehrend Vater oder Mutter nur in 10% der Faelle ebenfalls betroffen wurden. Alle FMF Faelle wurden in einer Gesamtgruppe zusammengefasst und das Verhaeltnis zwischen erkrankten und gesunden Geschwistern mit Hilfe der entsprechenden statistisch genetischen Methoden untersucht. Es ergab sich, in enger Uebereinstimmung mit der Erwartung, ein Quotient von 1:2,9. In 18% der Faelle waren die Eltern Vettern ersten Grades, das ist 2-4 mal so oft als normalerweise in den betroffenen Bevoelkerungsgruppen. Das Resultat der genetischen Untersuchung spricht demnach ueberzeugend dafuer, dass FMF eine genetisch bedingte, autosomale, rezessiv vererbliche Krankheit ist. Die minimale Frequenz der homozygoten Kranken in den befallenen Bevoelkerungsgruppen in Israel ist 1:2720, des pathologischen FMF Gens 1:526, und der heterozygotischen Gen Traeger 1:26.

Ein weiteres Ergebnis war die Feststellung,

dass in einem hohen Prozentsatz der Faelle Amyloidose mit Nierenbeteiligung auftritt. Ueber 30% unserer Faelle zeigen bereits Zeichen der Nierenerkrankung oder sind an ihr zugrunde gegangen. Die Fruehdiagnose der Amyloidose in unseren Faellen muss durch Biopsie Methoden gesichert werden. Wir bevorzugen die Biopsie der Mastdarmschleimhaut, die in unseren Haenden in sicheren Amyloidose Faellen ein positives Resultat in 90% der Faelle ergab. Klinisch ist die Amyloidose in FMF gekennzeichnet durch das Fehlen einer klaren Abhaengigkeit von den charakteristischen, oben beschriebenen Krankheitserscheinungen. Es besteht keine Beziehung zwischen dem Auftreten der Amyloidose und dem Alter, in dem FMF beginnt, oder der Dauer von FMF. Haeufigkeit und Schwere der Anfaelle zeigen ebenfalls keinerlei Beziehung zum Auftreten der Amyloidose. Gewisse bisher vereinzelte Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, dass die Amyloidose sogar den klinischen Erscheinungen von FMF vorhergehen kann. Pathologisch findet sich das Amyloid in den Blutgefassen und in Nieren, Milz und Nebennieren, waehrend die Leber nicht oder ganz unbedeutend befallen ist. Die bei der sogenannten primaeren Amyloidose vorwiegend befallenen Organe: Herz, Zunge, periphere Nerven gehen bei FMF frei aus.

Bei allen Autopsien ist bisher ausser der oben beschriebenen Amyloidose kein anderer pathologischer Befund erhoben worden. Die Amyloidose bei FMF ist ein genetisch bestimmter Charakter der Erkrankung, der nicht durch die klinischen Erscheinungen verursacht wird, sondern diesen gleichgestellt, koordiniert ist. In Analogie mit anderen genetisch bestimmten Erkrankungen koennen wir annehmen, dass auch FMF durch einen «inborn error of metabolism» verursacht wird.