

Febriler Herzschmerz

**Claudia Meloni, dipl. Ärztin^{a,b}; Jacqueline Dülgeroglu, dipl. Ärztin^c;
Dr. med. Marcus Kühn^c; KD Dr. med. Thomas Herren^{a,d}**

^a Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^b Institut für Notfallmedizin, Spital Limmattal, Schlieren;

^c Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich; ^d Klinischer Dozent, Universität Zürich

Fallbeschreibung

Ein 43-jähriger Patient stellte sich mit seit einer Woche bestehenden retrosternalen, stechenden Thoraxschmerzen sowie produktivem Husten mit dunkelbraunem Auswurf auf unserer Notfallstation vor. Die Schmerzen waren atem- und lageabhängig. Begleitend bestanden Fieberepisoden bis 39 °C, zum Teil mit Schüttelfrost, sowie eine Appetitminderung.

Am Vortag hatte der Hausarzt wegen Verdachts auf Pneumonie eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure gestartet. Anamnestisch war beim aus dem Libanon stammenden Patienten ein familiäres Mittelmeerfieber (FMF) mit intermittierenden, fast monatlichen Entzündungsschüben mit Fieber und Kniegelenkbeteiligung bekannt.

Klinisch fand sich ein tachykarder, febriler Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand (Blutdruck 139/79 mm Hg, Puls 105/min, 99% Sauerstoffsättigung bei Raumluft, Atemfrequenz 18/min, Temperatur 38,1 °C). Der pulmonale Auskultationsbefund war normal. Der Patient, der schmerzbedingt fast nicht liegend untersucht werden konnte, war kardial kompensiert und es fanden sich weder ein Pulsus paradoxus noch ein Perikardreiben.

Das bei Eintritt angefertigte 12-Kanal-Elektrokardiogramm ist in Abbildung 1A dargestellt. Der echokardiographisch gefundene Perikarderguss war hämodynamisch nicht relevant (Abb. 1C), und Hinweise auf eine kardiale Amyloidose fehlten. Der Patient berichtete, das als Dauertherapie verordnete Colchicin (1 mg/Tag p.o.) nur unregelmässig eingenommen zu haben.

In Zusammenschau der Befunde interpretierten wir die akut aufgetretene Perikarditis im Rahmen eines durch Medikamenten-Malcompliance verursachten Schubs des bekannten FMF.

Diskussion

Das FMF ist die häufigste Entität unter den autoinflammatorischen Syndromen («autoinflammatory disease» [AID]). Es wird autosomal rezessiv vererbt und präsentiert sich mit rezidivierend auftretenden

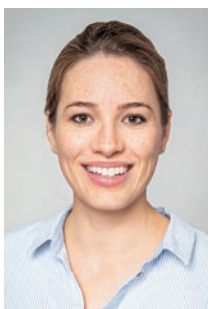
Episoden von Fieberschüben, die 1–4 Tage dauern und begleitet sind von Serositiden wie Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis [1] oder Arthritis [2].

Mutationen im *MEFV*-Gen auf Chromosom 16p13, das für das Protein Marenostriin/Pyrin kodiert und in neutrophilen Granulozyten exprimiert wird, führen zu einer unkontrollierten Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und zu deren Migration ins Gewebe unter Ausbildung einer Entzündungsreaktion inklusive Produktion proinflammatorischer Zytokine [3].

Die Diagnose wird klinisch anhand der Tel-Hashomer-Kriterien gestellt, wobei zwei Majorkriterien oder ein Major- und zwei Minorkriterien erfüllt sein müssen (Tab. 1, [2]).

Die Diagnose kann durch molekulargenetische Untersuchungen bestätigt, nicht aber ausgeschlossen werden. Bei typischer Klinik und passendem ethnischen Hintergrund (türkisch-, armenisch-, arabischstämmige Personen, nicht-aschenasische Juden) mit positiver Familienanamnese und Ansprechen auf die Colchicinthherapie ist die Diagnose FMF gesichert. Differentialdiagnosen des FMF sind andere seltene autoinflammatorische Syndrome [3] sowie autoimmune Erkrankungen wie der Morbus Still oder das rheumatische Fieber [4]. Breiter gefasst ist differentialdiagnostisch an infektiöse Ursachen wie beispielsweise das durch Borrelien übertragene Rückfallfieber sowie Malignome zu denken.

Die molekulargenetische Untersuchung zeigte beim Patienten eine kombiniert-heterozygote Konstellation im *MEFV*-Gen (c.20804A>G (p.(Met694Val)) und c.2177T>C (p.(Val726Ala))), die das FMF bestätigte. Die Therapie des FMF muss sofort nach Diagnose begonnen werden. Die Therapie der Wahl ist das Alkaloid Colchicin in einer Dosierung, bei der eine komplette Symptombefreiheit erreicht und die Entzündung kontrolliert werden kann. Bei Erwachsenen entspricht die empfohlene Startdosis 1,0–1,5 mg Colchicin pro Tag. Sie kann bis 3 mg pro Tag erhöht werden. Wenn bei Einnahme der maximal tolerierten Dosis über sechs Monate mehr als ein Schub auftritt und auch im Labor die Entzündung nicht kontrolliert ist, muss von einem Nichtansprechen ausgegangen werden. In diesem Fall kommen



Claudia Meloni

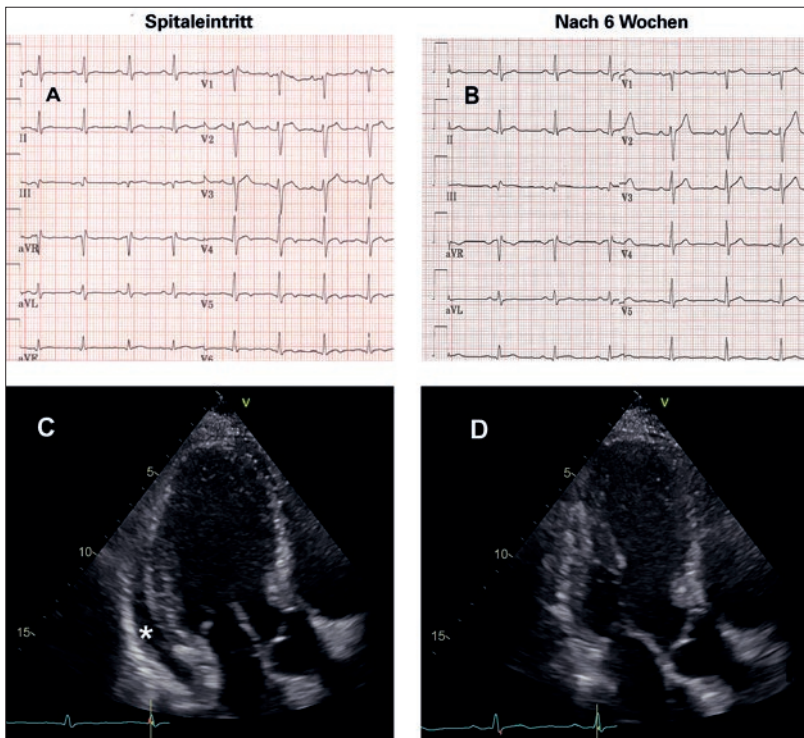


Abbildung 1: A) Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (-EKG) bei Eintritt zeigte eine Sinustachykardie von 104/min und einen partiellen Rechtsschenkelblock. Die ST-Strecke in den Brustwandableitungen war leicht gehoben und die T-Wellen in den Ableitungen V4–V6 präterminal negativ. In der Ableitung I war die PR-Strecke im Vergleich zum vorangehenden TP-Intervall diskret gesenkt. Die Befunde waren mit einer Perikarditis vereinbar. C) Im echokardiographischen apikalen Längsschnitt war ein hämodynamisch nicht relevanter Perikarderguss (*) erkennbar. Nach sechs Wochen Therapie waren die EKG-Befunde regredient, die Herzfrequenz betrug 73/min (B) und der Perikarderguss war echokardiographisch nicht mehr nachweisbar (D). Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

Korrespondenz:
Claudia Meloni, dipl. Ärztin
Klinik Innere Medizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
claudia.meloni[at]usb.ch

Zweitlinientherapien wie Interleukin-(IL)-1-Antagonisten in Betracht [5]. Zu diesen gehören der IL-1-Rezeptor-antagonist Anakinra (in der Schweiz nicht offiziell erhältlich) und der humane IL-1 β -Antikörper Canakinumab. Das Erreichen einer Symptombefreiheit ist von grosser Bedeutung, denn eine persistierende Entzündung kann zur sekundären Amyloidose durch Ablagerung von AA-Amy-

loid und hierdurch zu Nierenversagen oder Herzinsuffizienz führen. Die Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten mit FMF ist normal, wenn das Auftreten einer Amyloidose verhindert werden kann [3].

Bei unserem Patienten wurde therapeutisch neben der fixen Einnahme von Colchicin 1 mg täglich ein nicht-steroidales Antirheumatikum (Ibuprofen) eingesetzt. Während der Hospitalisation berichtete der Patient rezidivierend über Palpitationen, elektrokardiographisch einem typischen Vorhofflattern entsprechend. Eine Frequenzkontrolle mit Bisoprolol und eine orale Antikoagulation mit Rivaroxaban wurde begonnen. Die im Rahmen der Perikarditis aufgetretene Rhythmusstörung sistierte bei Abklingen der Entzündung spontan. Der Patient konnte mit 1 mg Colchicin täglich beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Im Verlauf musste wegen eines erneuten Krankheitschubs die Colchicindosis auf 2 mg täglich erhöht und vorübergehend gar Prednison eingesetzt werden. Nach Erhalt der Kostengutsprache durch die Krankenkasse wurde die Behandlung um 2-wöchentliche Injektionen von Canakinumab ergänzt. Bei gutem klinischem Verlauf mit regredienten thorakalen Beschwerden und zunehmender Kontrolle der humoralen Entzündungsaktivität (C-reaktives Protein und Serumamyloid A) konnten der Abstand zwischen den Canakinumabinjektionen vergrössert und die systemischen Steroide ausgeschlichen werden. Bei einer kardiologischen Verlaufskontrolle sechs Wochen nach Erstvorstellung hatten sich die elektro- und echokardiographischen Befunde weitgehend normalisiert (Abb. 1B und 1D).

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur:

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921–64.
- Sonmez HE, Batu ED, Ozen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J Inflamm Res. 2016;9:13–20.
- Lamprecht P. Autoinflammatorische Syndrome (Fiebersyndrome). In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U, editors. Klinische Immunologie. 3rd ed. München, D: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. p. 299–305.
- Gähler A, Jung K, Korte W, editors. Familiäres Mittelmeerfieber-auch in der Schweiz. Swiss Med Forum. 2004;04(21):558–61.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644–51.

Tabelle 1: Tel-Hashomer-Kriterien [2].

Major-Kriterien	Rezidivierende Fieberepisoden + Serositis (Peritonitis, Synovitis, Pleuritis)
	Amyloidose vom AA-Typ ohne prädisponierende Erkrankung
	Gutes Ansprechen auf kontinuierliche Colchicintherapie
Minor-Kriterien	Rezidivierende Fieberepisoden
	Erysipelähnliches Erythem
	Familiäres Mittelmeerfieber bei einem erstgradigen Verwandten

Diagnostisch: 2 Major-Kriterien / 1 Major + 2 Minor-Kriterien