

Mittelmeerfieber: Indikationen für den Gentest

- Periodische Fiebersyndrome, oftmals in Zusammenhang mit Bauch-, Muskel- sowie Brustschmerzen
- Arthralgien
- Fieber verbunden mit erysipelartigen Hautläsionen
- V.a. systemische Amyloidose unklarer Genese (meist bei Nierenbeteiligung)
- Zumeist bei Patienten mit Herkunft aus dem Mittelmeer-Raum



MVZ Aschaffenburg

PD Dr. Rau & Kollegen



FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER (FMF)

Wissenschaftlicher Hintergrund

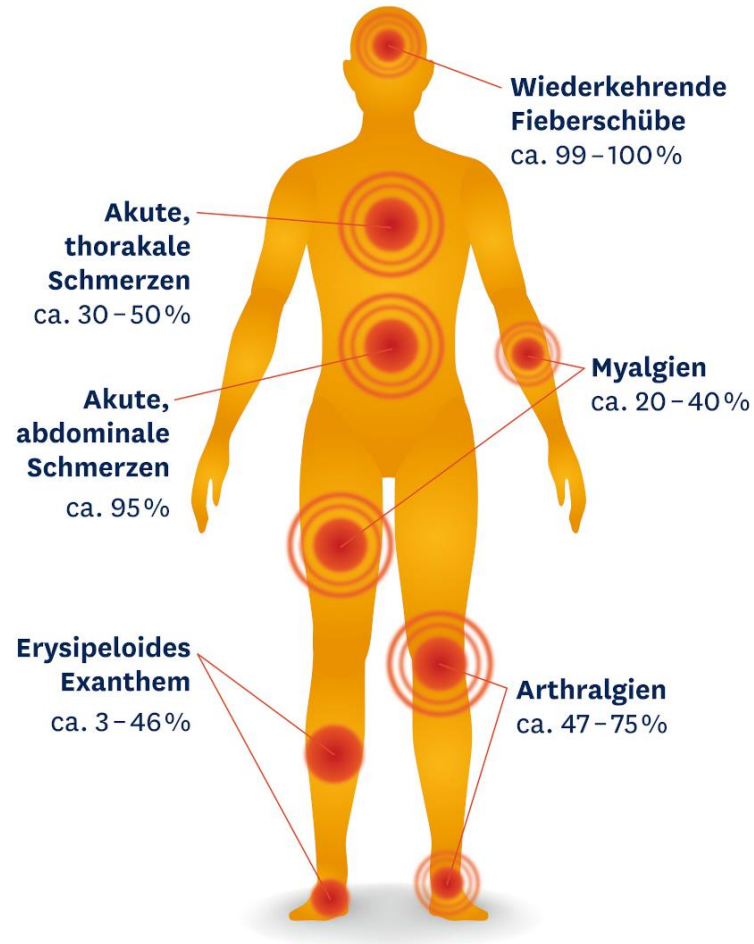
- autoinflammatorisches Syndrom mit periodischem Fieber und Erhöhung von Entzündungsparametern
- Inflammation der Haut, der Gelenke sowie Serositiden
- Erstmanifestation zu 90% vor dem 20. Lebensjahr, zu 75% vor dem 10. Lebensjahr
- monogenetisch autosomal rezessiv vererbt
- Mutation im MEFV-Gen (Chromosom 16, Genlokus 16p13.3), welches das Protein Pyrin kodiert
- Mutationen sind in allen Exons zu finden
 - am Häufigsten in Exon 10, gefolgt von Exon 2
 - Fast ausschließlich Missense-Mutationen

Epidemiologie und Verbreitung

- Bei Menschen mit Abstammung aus dem Mittelmeerraum oder aus dem nahen Osten mit arabischer, armenischer, jüdischer, türkischer oder italienischer Herkunft
 - Häufigkeit in der Türkei 1:100
 - Häufigkeit bei nordafrikanischen Juden 1:80
 - Häufigkeit in Armenien 1:50



Diagnosekriterien für FMF



Drei Verlaufsformen:

Typ I: Die klassische Form mit den links beschriebenen Symptomen

Typ II: Eine Amyloidose (v.a. an Nieren) wird als „Erstmanifestation“ der Erkrankung festgestellt. Die typischen Fieberattacken treten zeitlich nach Auftreten der Amyloidose auf oder die Amyloidose bleibt einziges Symptom der Erkrankung.

Typ III: Trotz Vorhandensein von zwei Mutationen im MEVF-Gen treten keine für das FMF typischen Symptome auf.

Diagnosekriterien für FMF

- **Major-Kriterien: Typische Attacke**

- 1. Generalisierte Peritonitis
- 2. Pleuritis (unilateral) / Perikarditis
- 3. Monarthrit (Hüfte, Knie, Sprunggelenk)
- 4. Fieber alleine

- **Minor-Kriterien: Inkomplette Attacke**

- 1.-3. Wiederholte schmerzhafte Episoden mit Temperatur teils $<38^{\circ}\text{C}$, kürzer oder länger dauernde Episoden, keine Peritonitiszeichen bei Abdominalschmerzen
- 4. Belastungsabhängige Beinschmerzen

- **Supportive Kriterien:**

- 1. Positive Familienanamnese für FMF
- 2. Passende Ethnizität
- 3. <20 . Lebensjahr
- 4.-7. Merkmale der Attacken: schwer (Bettruhe fordernd), spontane Remission, symptomfreies Intervall, inflammatorische Antwort
- 8. Episodische Hämaturie/Proteinurie
- 9. Blande Laparotomie

Die FMF-Diagnose wird erfüllt bei
 ≥ 1 Major-Kriterium oder
 ≥ 2 Minor-Kriterien oder
1 Minor Kriterium plus ≥ 5 supportiven Kriterien

Diagnosekriterien für FMF

- Um die Diagnose sicherzustellen, können während eines Fieberschubes folgende Testmethoden durchgeführt werden:
 - Bestimmung von CRP und BSG während des Schubes und im Nachgang
 - Urinuntersuchung auf Proteinurie (Amyloid?)
 - Nierenbiopsie für Amyloidose-Nachweis
- MEFV-Genanalyse zur Absicherung der Diagnose

Wichtig bei Diagnosestellung:

- Ausführliche Anamnese der Fieberschübe
 - Beginn, Dauer, Begleitsymptomatik, Symptombefreiheit zwischen den Episoden
 - Mögliche Trigger (kleinere Infektionen, Menstruation bei Frauen, Stress, Bewegung, Kälte)
 - Bisherige Therapien und deren Ansprechen
 - Familienanamnese und Ethnizität
 - Differentialdiagnose: Infektiöse, maligne oder autoimmune Genese der Beschwerden, Vaskulitiden, Immundefizienz oder medikamentöse Ursache
- Richtige Diagnose ist entscheidend für die Behandlung !

Andere monogenetische autoinflammatorische Syndrome mit periodischem Fieber

CAPS (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom), **FCAS** (familial cold autoinflammatory syndrome), **MWS** (Muckle-Wells-Syndrom), **CINCA / NO-MID** (chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome /neonatal onset multisystem inflammatory disease)

- Genetik: Mutation im NLRP3-Gen
- Vererbung: Autosomal-dominant
- Diagnosekriterien: Erhöhte Inflammationsmarker (CRP/SAA) und >2 der folgenden 6 Kriterien:
urtikariaähnliches Exanthem, kälte-/stressgetriggert (FCAS), sensorineuraler Hörverlust, muskuloskelettale Symptome (Arthralgien, Arthritis, Myalgien), chronische aseptische Meningitis (NOMID), skelettale Deformitäten (NOMID)
- Therapie: Anakinra, Canakinumab

Andere monogenetische autoinflammatorische Syndrome mit periodischem Fieber

TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom)

- Genetik: Mutation im TNFRSF1A-Gen
- Vererbung: Autosomal-dominant
- Diagnosekriterien: Migrierende Exantheme, periorbitale Ödeme, Abdominalschmerzen, positive FA, Myalgien
- Therapie: Kortikosteroide, Canakinumab

Andere monogenetische autoinflammatorische Syndrome mit periodischem Fieber

HIDS / MKD (Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom / Mevalonatkinase-Defizienz)

- **Genetik:** Mutation im MKV-Gen
- **Vererbung:** Autosomal-rezessiv
- **Diagnosekriterien:** Aphthöse Stomatitis, makulopapulöses Exanthem, gastrointestinale Beschwerden, zervikale Lymphadenitis
- **Therapie:** NSAR, Kortikosteroide, Canakinumab

Nur bei FMF ist eine Behandlung mit Colchicin wirksam!

Als Zellgift hemmt es die Inflammation, beugt den Fieberschüben sowie der Entwicklung einer Amyloidose vor und kann bereits entstandene, leichte Einschränkungen der Nierenfunktion stabilisieren.

Bei regelmäßiger Einnahme von Colchicin können die Fieberschübe bei knapp zwei Drittel der Patienten vollständig verhindert werden.

Zusammenfassung: Mittelmeerfieber

- Periodische Fiebersyndrome, oftmals in Zusammenhang mit Bauch-, Muskel- sowie Brustschmerzen
- Zumeist bei Patienten mit Herkunft aus dem Mittelmeer-Raum
- Autosomal-rezessiver Erbgang, keine vollständige Penetranz (siehe FMF Typ III)
- Behandlung mit Colchizin, bei Unwirksamkeit kann eine Therapie mit Anakinra oder anderen gegen Interleukin-1 gerichteten Medikamenten erfolgen
- Andere Fiebersyndrome wie TRAPS, CAPS und HIDS müssen abgegrenzt werden, **da eine Therapie mit Colchizin bei diesen Erkrankungen unwirksam ist**
- **Zur Absicherung der Diagnose: Genetische Untersuchung des MEFV-Gens**
- **Erweiterung der Genetik zur Abklärung von TRAPS, CAPS und HIDS möglich**

Angebot des MVZ Aschaffenburg

Knochenstoffwechsel

- Osteoporose
(*ALPL, BMP1, CALCR, COL1A1, COL1A2, CRTAP, IFITM5, LRP5, PDLIM4, PLS3, SOST, TNFRSF11, VDR, WTN1*)
Einzelgen-Diagnostik
 - Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-Polymorphismus

Onkogenetik

- Mamma-Ovar-Prostata-Pankreas-Karzinom
(*ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C, TP53*)
Einzelgen-Diagnostik
 - vor medikamentöser Behandlung (*BRCA1, BRCA2*)
- Kolon-Karzinom / FAP
(*APC, MUTYH, NTHL1, MSH3, POLD1, POLE*)
- Kolon-Karzinom / HNPCC
(*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)
- DPYD*-Genanalyse vor 5-Fluoruracil (5-FU)-haltigen Therapien
(c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3)

Neurogenetik

Unerfüllter Kinderwunsch (Infertilität)

- beim Mann
 - Chromosomenanalyse (Heparin-Blut)
 - CFTR*-Gen
 - Azoospermiefaktor (AZFa, AZFb, AZFc)
- bei der Frau
 - Chromosomenanalyse (Heparin-Blut)
 - Adrenogenitales Syndrom (*CYP21A2, CYP11B1, HSD17B4*)
 - Gerinnungsfaktoren (FV, FII, PAI, MTHFR)

Einzelgen-Diagnostik

- Alpha-1-Antitrypsin (*SERPINA1* (PI)-Gen)
- Fructose-Intoleranz (*ALDOB*-Gen)
- HLA-B27 Genotypisierung
- Lactose-Intoleranz (*MCM6*-Gen)
- Mittelmeerfieber, familiäres (*MEFV*-Gen)
- Morbus Crohn (*CARD15*-Gen: *SNR 8, 12 und 13*)
- Morbus Fabry (*GLA*-Gen)
- Morbus Meulengracht (*UGT1A1-Repeatexpansion*)
- Porphyrie, akute intermittierende (*PBGD*)
- β -Thalassämie (*HBB*)
- IL28B-Polymorphismus Prognosemarker zur HCV-Therapie

✓ Aktueller Anforderungsschein auf der Website mvz-aschaffenburg.de

✓ Versandmaterial wird zur Verfügung gestellt

✓ Benötigt: 2-3ml EDTA Blut (rotes Röhrchen)

✓ Dauer: 2 bis 4 Wochen

Quellen

Bildquelle Titelblatt: https://marineforum.online/wp-content/uploads/2020/11/01-Mittelmeer-Google_Earth.jpg, Stand: 09.11.2022

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879–85

Kallinich T, Neues zum familiären Mittelmeerfieber, arthritis + rheuma 6/2013

<https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2021.08791>, Stand: 10.11.2022

Bildquelle MEFV map:

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.tandfonline.com%2Fdoi%2Fpdf%2F10.3810%2Fhp.1998.04.90&psig=AOvVaw3OB4tLpKHLpBC4lxtOt72q&ust=1668095420603000&source=images&cd=vfe&ved=0CAoQjRxqFwoTCMDS7-u5ofsCFQAAAAAdAAAAABAD>, Stand: 09.11.2022

https://www.gkjr.de/wp-content/uploads/2019/11/FMF_Pat-info_deutsch.pdf, Stand: 12.11.2022