



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Familiäres Mittelmeerfieber**

Das wahrscheinlich autosomal kodominant vererbte familiäre Mittelmeerfieber ist das häufigste der hereditären periodischen Fiebersyndrome. Vorrangig betroffen sind Türken, Armenier, Iraker, Juden, Araber und Nordafrikaner. Aber auch in Spanien und Italien finden sich gehäuft Mutationsträger. Die Heterozygotenrate kann bis 1:3 betragen.

Das klinische Bild ist durch eine schmerzhafte Polyserositis charakterisiert, die das Peritoneum (peritonitische Bauchschmerzen, Aszites, Orchitis), die Pleura (meist unilateral) und/oder die Synovia als Monarthritis (rund 70 %), Oligoarthritis (ca. 25 %) oder Polyarthritis (etwa 5 %) betreffen kann. Die Patienten klagen dementsprechend in abnehmender Häufigkeit über Magenschmerzen, Thoraxschmerzen, Gelenksbeschwerden (Kniegelenk → Sprunggelenk → Hüfte; selten Sacroiliitis), Myalgien und eine Schwellung des Skrotums. Daneben kann ein flüchtiges, z. B. morbilliformes Exanthem (zumeist im Bereich der unteren Extremität) auftreten.

Die Fieberschübe sind im Vergleich zu den anderen periodischen Fiebersyndromen mit etwa ein bis drei Tagen Dauer kurz, treten dafür aber öfter auf. Das fieberfreie Intervall kann zwischen einer Woche und drei bis vier Monaten variieren. Die Erkrankung beginnt in etwa 80 % der Fälle vor dem 20. Lebensjahr. Die Familienanamnese ist oft positiv. Die Prognose der Erkrankung wird bestimmt durch die Entzündungsaktivität und damit die Höhe der SAA-Spiegel insbesondere auch im fieberfreien Intervall. Manche Betroffene können deshalb auch ohne Fieberattacken eine Amyloidose entwickeln, wenn sie erhöhte SAA-Werte haben, die zu einer Amyloidose prädisponieren.

Charakteristischerweise sind die älteren Patienten auf Grund ihrer „Peritonitis“ oft schon mehrfach operiert worden (typischerweise fehlt die Appendix), ohne dass eine Ursache für die Beschwerden gefunden werden konnte. Auch bei deutschen Patienten, die beispielsweise an rezidivierenden Bauch- oder Gelenkschmerzen leiden, lassen sich MEFV-Mutationen in heterozygoter Form nachweisen. Diese sind deutlich häufiger als bislang angenommen.

Das MEFV-Gen liegt auf Chromosom 16p und besteht aus zehn proteinkodierenden Exons. Am häufigsten finden sich Mutationen in den Exons 10, 2, 3 und 9. Etwa die Hälfte der von uns diagnostizierten FMF-Patienten trägt zwei (identische oder unterschiedliche) Mutationen, während bei der anderen Hälfte trotz Sequenzierung aller zehn Exons nur eine einzige Mutation nachweisbar ist.

2011 publizierte Studien an homozygoten "knock in"- und MEFV-defizienten Mäusen legen den Schluss nahe, dass es sich bei den Pyrin-Mutationen um Funktionsgewinn- und nicht, wie früher angenommen, um Funktionsverlust-Mutationen handeln. Sie führen wahrscheinlich zu einer ASC ("apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain")-abhängigen, aber NLRP3-Inflammasom-unabhängigen konstitutiven Aktivierung der Caspase 1, die Pro-Interleukin-1 $\beta$  in inflammatorisch wirksames Interleukin-1 $\beta$  umwandelt (Chae et al. 2011. Immunity 34: 755-768).

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** DNA des Patienten wird aus seiner EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden in einer Stufendiagnostik die Exons 2, 3, 9 und 10 des MEFV-Gens sequenziert. Ist der Patient heterozygot, werden in einem zweiten Schritt die Exons 1, 4, 5, 6, 7 und 8 analysiert. Ist dagegen in den Exons 2, 3, 9 und 10 keine Mutation nachweisbar, so erfolgt eine weitergehende Sequenzierung erst nach telefonischer Rücksprache.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen