

# LaborInfo

## Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das familiäre Mittelmeerfieber ist ein periodisch auftretendes Fiebersyndrom und tritt häufiger bei Personen auf, deren ethnische Herkunft im östlichen Mittelmeerraum gelegen ist. Die Hauptsymptome umfassen plötzlich auftretende, 1-3 Tage andauernde Fieberschübe oftmals begleitet von Schmerzen im Abdomen (Peritonitis), Thorax (Pleuritis, Perikarditis) und Gelenken (Arthritis). Zwischenzeitlich treten symptomfreie Intervalle von unterschiedlicher Dauer auf. Ohne Behandlung besteht zudem das Risiko eine Amyloidose mit lebensbedrohlicher Niereninsuffizienz zu entwickeln. Die Erkrankung manifestiert sich meist vor dem 20. Lebensjahr. Eine frühzeitige Diagnose und entsprechende Therapie kann die Fieberschübe als auch die Komplikationen dieser autoinflammatorischen Erkrankung ganz oder zumindest teilweise verhindern.

### Genetik

FMF ist eine meist autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und wird durch Mutationen im **Mediterranean Fever (MEFV)-Gen** verursacht. Das MEFV-Gen befindet sich auf Chromosom 16, umfasst zehn proteinkodierende Exons und kodiert das Protein Pyrin. MEFV-Mutationen verursachen in der Regel den Austausch von Aminosäuren im Pyrin, wodurch dessen Funktion beeinträchtigt und eine übermäßige entzündungsfördernde Reaktion ausgelöst wird. Bisher wurden ca. 400 genetische Varianten im MEFV-Gen dokumentiert (Stand 2021). Anhand der Pathogenitäts-Einstufung sowie der genetischen Konstellation der Mutationen lassen sich zudem prognostische Aussagen treffen.

### Diagnose

Die Diagnose von FMF wird auf Grundlage der klinischen Symptomatik (z. B. anhand der Tel-Hashomer-Kriterien), der ethnischen Zugehörigkeit einschließlich der Familienanamnese und des Ansprechens auf eine probatorische Therapie mit Colchicin gestellt. Während eines Fieberschubs können zudem unspezifische Entzündungszeichen, wie erhöhtes CRP sowie Serum-Amyloid-A (SAA), eine Leukozytose (Neutrophilie) und ein Anstieg der BSG nachgewiesen werden. Bei Verdacht auf ein FMF bzw. bei unklaren Fällen mit atypischer oder unvollständiger Symptomatik, kann eine **genetische Untersuchung** bei Vorliegen einer Homozygotie für eine pathogene bzw. einer Compound-Heterozygotie für zwei pathogene Mutationen die Verdachtsdiagnose bestätigen. Nach derzeitiger Kenntnis werden sämtliche pathogenen Sequenzvariationen innerhalb der codierenden DNA-Abschnitte des MEFV-Gens überprüft. Falls nur eine oder gar keine pathogenen Sequenz-Varianten im MEFV-Gen nachgewiesen werden, kann eine FMF-Erkrankung nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da weitere modifizierende Gene bzw. Umweltfaktoren zur Manifestation des FMF-Phänotyps beitragen können. Differenzialdiagnostisch sollten andere hereditäre periodische Fiebersyndrome abgegrenzt werden, wie das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), das TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) oder das PFAPA-Syndrom.

### Literatur:

- Kallinich T. et al. Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber, Z Rheumatol 2017;76:303-312
- Papa R. et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry." Orphanet Journal of Rare Diseases 2017;12:167
- Shinar Y. et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the NEXT-generation Sequencing Era. Clin Chem. 2020;66(4):525-536
- Gattorno M et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025-1032

### **Genetische Untersuchung**

PCR und Sequenzierung des MEFV-Gens

**Dauer der Laboranalyse**  
1-2 Wochen

**Materialanforderung**  
2,7 ml EDTA Vollblut  
(normaler Postversand)

**Patientenvorbereitung**  
Aufklärung und unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) sind erforderlich.