

Kurzinformation

zur humangenetischen Untersuchung

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF; MIM ID #249100) infolge von Mutationen im MEFV-Gen (MIM ID #608107)

Das **wahrscheinlich autosomal kodominant vererbte** familiäre Mittelmeerfieber ist das häufigste der hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen. Vorrangig betroffen sind Türken (vor allem aus Ostanatolien), 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 (peritonische 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. Seltener werden eine Perikarditis oder Vaskulitis beobachtet.

Die Fieberschübe sind im Vergleich zu den anderen periodischen Fiebersyndromen (vor allem dem TRAPS) mit etwa ein bis drei Tagen Dauer eher 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 häufig 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 (FMF-Phänotyp II).

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. Um die Betroffenen vor einer solchen „Patientenkarriere“ zu schützen, sollte zumindest bei Patienten aus dem Hauptverbreitungsgebiet des FMF an diese Diagnose gedacht werden. **Allerdings lassen sich auch bei deutschen Patienten, die beispielsweise an rezidivierenden Bauch- oder Gelenkschmerzen leiden, MEFV-Mutationen in heterozygoter Form nachweisen. Diese sind wahrscheinlich deutlich häufiger als bislang angenommen. So waren unter 400 deutschen Kontrollen neun (2,25 %) bzw. acht Individuen (2 %) heterozygote Träger der von Exon 2 bzw. 10 des MEFV-Gens kodierte Niedrig-Penetranz-Mutationen p.Glu148Gln und p.Lys695Arg (Kümpfel et al. 2012. Mult. Scler. 18: 1229-1238).**

Das MEFV-Gen liegt auf Chromosom 16p und besteht aus zehn Protein-kodierenden Exons. Am häufigsten finden sich Mutationen in den Exons 10 (p.Met680Ile, p.Met694Val, p.Val726Ala), 2 (p.Glu148Gln) und 3 (Doppelmutation p.Pro369Ser/p.Arg408Gln). Alterationen außerhalb dieser Exons sind selten und betreffen nach unserer Erfahrung dann vor allem das Exon 9 (p.Ile591Thr). 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 handelt. 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 β in inflammatorisch wirksames Interleukin-1 β umwandelt (Chae et al. 2011. Immunity 34: 755-768).

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

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

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen
