

## Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

### Definition-Klinik

Das familiäre Mittelmeerfieber ist eines der häufigsten familiären Fiebersyndrome in Deutschland. Es ist eine autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbare autoinflammatorische Erkrankung und tritt überwiegend bei Patienten auf, deren ethnische Herkunft im Mittelmeerraum bzw. im Nahen Osten liegt. Es handelt sich um ein periodisch auftretendes Fiebersyndrom, welches sich meist vor dem Erreichen des 20. Lebensjahres manifestiert. Plötzlich auftretende, 1-3 Tage andauernde Fieberattacken gehen meist mit Schmerzen im Abdomen (Peritonitis), Thorax (Pleuritis, Perikarditis) und Gelenken (Monoarthritis) einher. Im Verlauf kann es bei unbehandeltem FMF zu einer potenziell tödlichen Amyloidose mit Niereninsuffizienz kommen. Durch eine frühzeitige Colchicin-Medikation können entzündliche Fieberattacken und insbesondere renale Komplikationen des FMF, im Gegensatz zu anderen periodischen Fiebererkrankungen, verhindert werden.

### Genetik

Häufige Ursache für das familiäre Mittelmeerfieber sind **Mutationen im Mediterranean Fever (MEFV)-Gen**. Das MEFV-Gen liegt auf Chromosom 16. Das kodierte Protein Pyrin (Marenostrin) ist nachweislich an der Regulation von Entzündungsprozessen und Abläufen des Immunsystems beteiligt. Mittlerweile sind weit über 200 Mutationen des MEFV-Gens bekannt. Die unterschiedlichen Mutationen bestimmen den Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung.

### Diagnose

Die Diagnose des FMF basiert auf der klinischen Präsentation unter Einbezug der ethnischen Zugehörigkeit, der Familienanamnese und des Ansprechens auf eine probatorische Therapie mit Colchicin. Während den Fieberschüben können unspezifische Entzündungszeichen gefunden werden, wie erhöhtes CRP, Fibrinogen und Amyloid-A im Serum, Leukozytose und Anstieg des BSG.

Die Sicherung der Diagnose durch eine genetische Untersuchung kann in vielen unklaren Fällen die Verdachtsdiagnose bestätigen. Zusätzlich lassen sich anhand der genetischen Konstellation prognostische Aussagen treffen. Allerdings kann man eine FMF-Erkrankung nicht ausschließen, falls keine Mutation im MEFV-Gen nachgewiesen werden kann.

Neben dem FMF gibt es noch weitere erbliche Erkrankungen mit periodischen Fieberschüben, an die differentialdiagnostisch gedacht werden sollte, wie das Hyper-IgD-Syndrom (**HIDS**), das TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Fiebersyndrom (**TRAPS**) und die Cryopyrin-assoziierten Syndrome (Familiäre Kälteurtikaria, das Chronisch-infantile neurokutaneoartikuläre (**CINCA**) Syndrom, Muckle-Wells-Syndrom).

Das zumeist transiente **PFAPA**-Syndrom (Periodische Fieberepisoden, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis) hat nach heutigem Kenntnisstand keine genetische Ursache.

### Literatur

- Kallinich T. et al. Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber, Z Rheumatol 2017;76:303-312
- Schumacher J, Timmann C. Hereditäre Fiebersyndrome medgen 2012;24:211-222
- Kümmerle-Deschner JB. Autoinflammatorische Syndrome. Praktisches Vorgehen in Diagnose und Therapie Z Rheumatol 2016;75:542-555

### Untersuchungsmethode:

PCR und Gesamt-Sequenzierung des MEFV-Gens

### Befunddauer:

1-2 Wochen

### Material:

2,7 ml EDTA Vollblut (normaler Postversand)

### Patientenvorbereitung:

Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) sind erforderlich.