

## Fiebersyndrom Panel

<b>Untersuchungsmaterial</b>	EDTA-Blut	Alternatives Material: entfällt
<b>Mindestabnahmemenge bzw. Größe der Monovette</b>	1 ml	
<b>Auftragsformular IXSERV</b>	entfällt	Fiebersyndrom Panel: (MEFV, MVK, NLRP3 und TNFRSF1A)
<b>Anforderungsformular</b>	Molekulardiagnostik 6	
<b>Untersuchungsverfahren</b>	Molekularbiologische Untersuchung	
<b>Untersuchungstechnik</b>	Next generation Sequencing der Gene: MEFV: Mediterranean Fever Gen (Chr. 16p13.3, OMIM 608107) MVK: Mevalonatkinase Gen (Chr. 12q24.11, OMIM 251170) NLRP3: NLR Family, Pyrin domain containing 3 Gen (Chr. 1q44, OMIM 606416) TNFRSF1A: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Gen (OMIM 191190)	
<b>Einheit</b>	-	
<b>Ergebnisverfügbarkeit nach Probeneingang</b>	2-6 Wochen nach Probeneingang	
<b>Indikation</b>	Verdacht auf Hereditäre Fiebersyndrome <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEFV: Familiäres Mittelmeerfieber (FMF, OMIM 249100)</li> <li>• MVK: Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) (OMIM 260920)</li> <li>• NLRP3: Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome (CAPS):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Familiäres Kälte assoziiertes Syndrom (FCAS, OMIM 120100)</li> <li>- Muckle-Wells-Syndrom (MWS, OMIM 191900),</li> <li>- Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome/Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (CINCA, syn. NOMID, OMIM 607115).</li> </ul> </li> <li>• TNFRSF1A: TNF-Rezeptor-assoziierte autoinflammatorische Syndrom (TRAPS, OMIM 142680)</li> </ul>	
<b>Präanalytik</b>	-	
<b>Hinweis</b>	Für die Durchführung genetischer Untersuchungen ist nach dem Gendiagnostikgesetz (2010) die schriftliche Einwilligung des Patienten nach vorheriger Aufklärung durch den Arzt verpflichtend. Hintergrundinformation: <b>MEFV:</b> Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) zählt zu den seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen. Häufig betroffen sind jedoch ethnische Gruppen, die aus dem östlichen Mittelmeerraum stammen (Türken, Armenier, Araber und sephardische Juden). FMF ist gekennzeichnet durch rezidivierende, etwa 1 bis 3 Tage andauernde Fieberschübe, die häufig von einer Pleuritis, Peritonitis, beinbetonten erysipelähnlichen Hauteffloreszenzen und Arthritis begleitet werden. Die symptomfreien Intervalle zwischen den Schüben dauern Wochen bis Monate. Die Krankheit manifestiert sich bei 90 % der Betroffenen vor dem 20. Lebensjahr.	

Unbehandelt besteht die Gefahr einer sekundären Amyloidose durch Gewebeablagerung von Serum Amyloid A, insbesondere in der Niere mit der Folge einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Behandlung erfolgt mit Colchizin oder IL1-Antagonisten, wodurch die Symptome gemildert und das Amyloidoserisiko gesenkt werden. Ursache des FMF sind Mutationen im MEFV-Gen, dessen Genprodukt das Protein Pyrin (Marenostrin) ist. Pyrin wird in Blutzellen exprimiert und scheint die Aktivierung des Inflammasoms zu hemmen. Die physiologische negativ regulierende Wirkung kann durch mutiertes Pyrin verlorengehen (loss-of-function), so dass eine langandauernde, überschießende Interleukin-1 Sekretion resultiert.

Die Vererbung des FMF erfolgt in der Regel autosomal rezessiv, in einigen Fällen auch autosomal dominant. Es besteht in Abhängigkeit der jeweiligen Mutation eine ausgeprägte variable Penetranz, zum Teil treten auch bei Personen mit homozygoten und kombiniert heterozygoten Mutationen keine Krankheitszeichen auf. Bei ca. 30% aller an FMF-Erkrankten werden keine Mutationen im MEFV-Gen gefunden.

**MVK:** Die Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) zählt zu den seltenen monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen und tritt weltweit auf. Mutationen im Mevalonatkinase (MVK)-Gen führen zu einer verminderten Enzymaktivität. Dadurch wird nach gegenwärtigem Verständnis die Biosynthese regulatorisch wirksamer Isoprenoide gestört mit der Folge einer erhöhten Produktion von proinflammatorischem Interleukin 1 beta. Die Vererbung der MKD folgt einem autosomal rezessiven Erbgang. Die lebenslange Erkrankung beginnt bereits im ersten Lebensjahr mit monatlich rezidivierenden, 4 bis 7 Tage andauernden hohen Fieberschüben, bei denen eine erhöhte Ausscheidung von Mevalonat im Urin auftritt. Typische Begleitsymptome sind schwere gastrointestinale Beschwerden, Splenomegalie, zervikale Lymphadenopathie, verschiedene Hautveränderungen und Gelenkschmerzen. Die Symptomatik kann durch Impfungen oder Allgemeininfektionen getriggert werden. Charakteristisch ist eine dauerhaft erhöhte Immunglobulin D-Konzentration im Serum (Hyper-IgD-Syndrom), die jedoch bei einem Teil der Betroffenen nicht nachweisbar ist. Nach der Kindheit wird die Symptomatik meist milder. Selten kommt es infolge einer sekundären Amyloidose durch Gewebeablagerung von Serum-Amyloid A zu einer Niereninsuffizienz.

Von der MKD ist die Mevalonazidurie (OMIM 610377) abzugrenzen, die bei vollständigem Aktivitätsverlust der MVK neben Fieberattacken zu schwerer psychomotorischer Retardierung, Gedeihstörung, Katarakten, Ataxien und Myopathien führt.

**NLRP3:** Mutationen im NLRP3 Gen sind ursächlich für unter der Bezeichnung Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome (CAPS) zusammengefasste seltene autoinflammatorische Erkrankungen wie FCAS, MWS und CINCA. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, wobei bei MWS manchmal und bei CINCA überwiegend de novo Mutationen auftreten. Von CAPS können alle ethnischen Gruppen betroffen sein.

Cryopyrin ist Bestandteil des Inflammasom-Proteinkomplexes und aktiviert über Caspase-1 die Bildung von proinflammatorisch wirksamem IL-1-beta. Die CAPS-verursachenden Mutationen führen zu einer gesteigerten Inflammasom-Aktivierung (gain of function). Ein Teil der Mutationen ist spezifisch für einen Krankheitstyp, andere Mutationen können bei verschiedenen Syndromen auftreten, was auf die Beteiligung weiterer Gene oder Umweltfaktoren in diesen Fällen hindeutet. FCAS, MWS und CINCA sind Manifestationen des CAPS mit Zeichen der systemischen Inflammation und zunehmender klinischer Symptomatik. Charakteristisch sind die Erstmanifestation direkt nach der Geburt oder in der frühen Kindheit sowie ein chronisch-rezidivierender Verlauf. Die mildeste Form stellt das FCAS dar, auch bekannt als familiäre Kälte-Urtikaria. Durch Kälte induziert treten neben einem pseudourtikariellen Hautausschlag wiederkehrende Fieberschübe von weniger als 24 Stunden sowie Gelenkschmerzen auf. Amyloidosen sind sehr selten. Bei dem MWS dauern die Fieberschübe 1-3 Tage an und können auch ohne Kälteprovokation auftreten. Es kommt häufig bereits in der Jugend zu einer Arthritis sowie neurosensorischen Ausfallerscheinungen (wie z.B. Schwerhörigkeit). Als schwerwiegende Spätfolgen sind Taubheit und Amyloidose zu nennen. Die schwersten Verläufe finden sich bei CINCA/NOMID, die zu einer Amyloidose, Gedeihstörung, deformierenden Arthropathien, mentaler Retardierung, Erblindung und Taubheit führen kann.

**TNFRSF1A:** TRAPS zählt zu den sehr seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen mit weltweiter Verbreitung (Prävalenz 1:1.000.000). Das typische Krankheitsbild ist ein chronisch rezidivierendes, wechselhaftes Fieber, das spontan auftritt und über Tage bis Wochen anhält. Es wird häufig begleitet durch Myalgien, Hautausschläge und Konjunktivitis mit periorbitalem Ödem sowie starke gastrointestinale Beschwerden. Die Erkrankung beginnt zumeist im Kindesalter (im Median um das 5. Lebensjahr), kann sich aber auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Unbehandelt besteht die Gefahr einer sekundären Amyloidose durch Gewebeablagerung von Serum Amyloid A, insbesondere in der Niere mit der Folge einer chronischen Niereninsuffizienz. Eine Behandlung der Symptome erfolgt mit Steroiden, TNF-Rezeptor-Antagonisten (Etanercept) und IL1-Inhibitoren.

	<p>Ursache von TRAPS sind Mutationen des TNFRSF1A-Gens, das für den p55 TNF-Rezeptor kodiert. Das mutierte Rezeptorprotein wird fehlerhaft gefaltet. Daraus resultiert ein gestörter intrazellulärer Transport zur Zellmembran mit der Folge der Akkumulation des Rezeptors im endoplasmatischen Retikulum und einer verminderten Rezeptorfreisetzung. Entsprechend ist in aktiven Krankheitsphasen der lösliche TNF-Rezeptor im Serum vermindert, was diagnostisch genutzt werden kann.</p> <p>Bisher ungeklärt ist die pathogenetische Verbindung zwischen dem mutierten TNF-Rezeptor und der nachweisbaren überschießenden Aktivierung des proinflammatorischen Interleukin-1. Die Vererbung von TRAPS erfolgt autosomal dominant. Die Penetranz und der klinische Phänotyp variieren in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Mutation.</p> <p>Literatur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuisset, L. et al. (2001): Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. <i>European J. of Human Genetics</i> 9: 260-266.</li> <li>• French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. <i>Nat Genet.</i> 1997 Sep;17(1):25-31. doi: 10.1038/ng0997-25. PMID: 9288094.</li> <li>• Kilic, A. et al. (2015): Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. <i>Pediatric Rheumatology</i> 13: 59.</li> <li>• Kümmerle-Deschner, J.B. and Lohse P. (2017): Zur Genetik der Cryopyrin assoziierten periodischen Syndrome. <i>Z Rheumatol</i> 76:313–321.</li> <li>• Richards et al, <i>Genet Med.</i> 2015 May;17(5): 405-424.</li> <li>• Rigante, D. et al. (2016): A comprehensive overview of the Hereditary Periodic Fever Syndromes. <i>Clinic Rev Allerg Immunol</i> DOI 10.1007/s12016-016-8537-8.</li> <li>• Samuels, J., et al. (2006): Familial Mediterranean fever and other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 18: 108-117.</li> <li>• Timmann, C. et al. (2004): Genetisch bedingte Fiebersyndrome. <i>Deutsches Ärzteblatt</i>, Jg. 101, Heft 48: A3262.</li> </ul>	
<b>Stör- und Einflussfaktoren</b>	Probenmaterial hämolytisch, lipämisch, ikterisch	
<b>Berechnungsformel</b>	-	
<b>Umrechnungsformel</b>	-	
<b>Akkreditierungsstatus</b>	akkreditiert	
<b>Leistung</b>	UKM Labor, EBM auf Anfrage, Privatpatienten: Kostenübernahmeerklärung erforderlich	
<b>Ansprechperson</b>	Dr. Hartmut Schmidt	Telefon: +49 (0) 251-83-47226 E-Mail: Hartmut.Schmidt@ukmuenster.de