

## ÄRZTLICHE FACHINFORMATION

### PANEL-ANALYSE BEI AUTOINFLAMMATORISCHEN SYNDROMEN

#### Hintergrundinformation

Die klassischen autoinflammatorischen Syndrome (systemic autoinflammatory diseases; SAID) sind durch eine Inflammation-Überaktivierung bedingt. Hauptmerkmale dieser Erkrankungen sind rezidivierende Fieber-Episoden sowie Entzündungszeichen in multiplen Organsystemen (z.B. Haut, Schleimhäute, Gelenke). Die SAID können nur zu einem kleinen Teil einer der mehr als 50 vermuteten monogenen Ursachen zugeordnet werden. Nach aktuellen Klassifikationskriterien (Eurofever Registry, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation 2019) werden vier wichtige hereditäre Fiebersyndrome (hereditary recurrent fevers, HRF, Tab.) unterschieden<sup>1</sup>. Während das Familiäre Mittelmeerfieber eine Häufigkeit von 1 zu 1.000 in den stark betroffenen Ländern aufweist, sind andere monogene Ursachen mit einer Prävalenz von 1 zu 1.000.000 sehr selten<sup>2</sup>. Häufiger sind polygene oder multifaktorielle Ursachen, die klinisch ähnliche Bilder wie HRF verursachen und als periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis, aphthöse Stomatitis (PFAPA) oder Syndrom des undefinierten rekurrenten Fiebers (SURF) bezeichnet werden<sup>3</sup>.

Die molekulargenetische Abklärung in unserem Labor erfasst primär die vier Gene, welche spezifische Krankheitsbilder verursachen und für die Handlungsempfehlungen<sup>2</sup> benannt sind (s.u.); für diese Gene werden auch Varianten unklarer Signifikanz (Klasse 3-5) berichtet. Für andere Gene, welche in einschlägigen Datenbanken (Panel-App UK und Australien [<https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/1075/v1.0>] bzw. <https://panelapp.gha.umccr.org/panels/>], Infevers) als relevant gelistet sind, werden lediglich wahrscheinlich oder sicher pathogene Mutationen (Klasse 4 und 5) berichtet; für eine darüber hinaus gehende Auswertung von unklaren Varianten kann eine Auflistung nicht-klassifizierter Varianten in diesen Genen angefordert werden. Bei besonderen Familienkonstellationen oder spezifischen Fragestellungen ist ggf. eine individuelle molekulargenetische Abklärung möglich.

Hereditäres Fiebersyndrom	Erbgang	Gen (Chromosom)
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	AR (AD)	<i>MEFV (16p13.3)</i>
Hyper-IgD Syndrom (HIDS)	AR	<i>MVK (12q24.11)</i>
Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS) Familiäres Kälte-assoziiertes Autoinflammationssyndrom (FCAS) Muckle-Wells Syndrom (MWS) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) Chronisch infantiles neurologisch-kutan-arthritäres (CINCA) Syndrom	AD	<i>NLRP3 (1q44)</i>
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	AD	<i>TNFRSF1A (12p13.3)</i>

AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv

#### Literatur

1 Gattorno M, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78:1025-1032, PMID: 31018962; 2 Hansmann S, et al. Pediatric Rheumatol 2020;18:17, PMID: 32066461; 3 Dingulu G et al. Rheumatology 2020; 59:2947-2952, PMID: 32125423

#### Technische Daten

Methode: Exomsequenzierung: Anreicherung aller exonischer DNA-Fragmente mittels Twist Comprehensive Exome + Mitochondrial Panel (Twist Bioscience). Kodierende Sequenzen (>95%) werden mit  $\geq 20$ -facher Lesetiefe (Coverage), intronische Sequenzen (-15/+5) mit  $\geq 10$ -facher Coverage erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt. Klassifikation der Varianten nach Plon et al. (Hum Mutat 2008; 29:1282-91, PMID:18951446).

#### Voraussetzungen (Formblätter auf [www.humgen.at](http://www.humgen.at))

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (2 - 8 ml)
- ✓ Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung
- ✓ Zuweisungsschein mit
  - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
  - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

#### Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck; [www.humgen.at](http://www.humgen.at)

Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: [humgendiag@i-med.ac.at](mailto:humgendiag@i-med.ac.at)

Direktor: Prof. Dr.med. Johannes Zschocke, Ph.D.

Ansprechpartnerin SAID: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Martina Witsch-Baumgartner und Prof. Dr. Sabine Rudnik