|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Opstelling | | | |
| Naam  J.C.Giltay | Functie  Klinisch geneticus | Datum | Handtekening |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Verificatie | | | |
| Naam | Functie  Klinisch geneticus | Datum | Handtekening |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Bekrachtiging | | | |
| Naam (proceseigenaar) | Functie  Hoofd sectie Klinische Genetica | Datum | **Handtekening** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Verzendlijst | | | |
| Naam | Locatie digitaal | Aantal | Datum |

|  |
| --- |
| Inhoudsopgave |

1. Voorwoord 3

2. Informatie over het ziektebeeld 3

3. Termen en afkortingen 3

4. Etiologie 3

5. Taken van de klinisch geneticus 4

6. Lichamelijk onderzoek 5

7. Aanvullend onderzoek 5

8. DNA-onderzoek 5

9. Stroomschema 5

10. Herhalingsrisico 5

11. Prenatale diagnostiek 5

12. Aanbevolen follow-up 5

13. Referenties en relevante literatuur 5

14. Bijlagen 6

# Voorwoord

Deze richtlijn is geschreven als een hulpmiddel bij de diagnostiek en counseling van (familieleden van) patiënten met FMF.

Het is uitdrukkelijk niet de bedoeling deze richtlijn te beschouwen als een protocol dat stap voor stap afgewerkt moet worden. Welke aanwijzingen worden opgevolgd is afhankelijk van de vraagstelling, de klinische presentatie, de wens van de (aanstaande) ouders, de urgentie, etc.. Bij gebruik van deze richtlijn is een eigen afweging vereist waarbij het belang van de patiënt en van de patiëntenzorg in het algemeen in het oog gehouden moet worden.

Deze richtlijn is opgesteld volgens de huidige inzichten. Het is mogelijk dat nieuwe inzichten een aanpassing van de in de richtlijn beschreven handelingsopties wenselijk maken.

Doel van dit protocol is om af te spreken welke adviezen worden gegeven in de volgende situaties.

Indien bij een patient (index) de diagnose FMF wordt gesteld op grond van klinische verschijnselen en DNA onderzoek, bij welke familieleden moet dan DNA onderzoek plaatsvinden?

Indien vervolgens bij een of meer familieleden hetzelfde genotype wordt vastgesteld als bij de index,welke preventieve controles cq behandeling worden dan geadviseerd?

Voor uitgebreide informatie over het ziektebeeld wordt verwezen naar diverse reviews, bijv Shohat et al, Genet Med 2011, 487-98 of Gene reviews

Er is bij het ontbreken van evidence based beleid uitdrukkelijk gebruik gemaakt van de expert opinion van de interuniversitaire werkgroep voor autoinflammatie.

# Informatie over het ziektebeeld

FMF is een periodieke koortssyndroom en behoort tot de autoinflammatoire aandoeningen.  
 **Wat zijn de symptomen?**De belangrijkste klachten zijn herhaalde aanvallen van buikpijn, borstpijn of artritis, die meestal gepaard gaan met koorts. Aanvallen met buikpijn komen het meeste voor: bij 90% van de patiënten. Aanvallen met borstpijn komen bij 20-40% van de patiënten voor, aanvallen met artritis bij 50-60%. Een patient heeft vaak aanvallen van eenzelfde soort, bijvoorbeeld buikpijn en koorts, maar er zijn patienten die andere klachten hebben per aanval of die verscheidene klachten tegelijk hebben.

De aanvallen duren een halve dag tot vier dagen en gaan vanzelf voorbij. Ernstige buikaanvallen kunnen op een blindedarmontsteking (appendicitis) lijken, wat dikwijls tot onnodige operaties leidt. Anderzijds kunnen buikaanvallen, ook bij dezelfde patiënt, heel mild zijn en alleen maar de indruk wekken dat de darmen van streek zijn. Dat is één van de oorzaken waardoor het zo lastig is de ziekte te herkennen. Gedurende de aanval heeft de patiënt vaak verstopping, maar bij het herstel wordt de ontlasting dunner. De patiënt kan zeer hoge koorts hebben bij de ene aanval en alleen maar wat verhoging bij de andere. Borstpijn is meestal éénzijdig, maar kan zo heftig zijn dat goed doorzuchten niet mogelijk is. Het gaat meestal in een paar dagen voorbij.

Gewrichtsontsteking is meestal beperkt tot één gewricht (“monoartritis”). Meestal gaat het om de knie of de enkel. De zwelling en pijn kunnen zo hevig zijn dat de patient niet kan lopen. Bij ongeveer één derde van de patienten met gewrichtsontsteking is er een rode huiduitslag over het aangedane gewricht. Gewrichtsaanvallen kunnen wat langer aanhouden dan de andere aanvalstypen. Het kan tot wel twee weken duren tot het helemaal over is. Bij sommige patienten is het enige verschijnsel van FMF dat zij herhaalde gewrichtspijn en -zwelling hebben, waardoor ten onrechte aan acuut reuma of aan Juveniele Idiopathische Artritis (JIA, “jeugdreuma”) wordt gedacht.

Bij ongeveer 5-10% van de gewrichtsontstekingen bij FMF kan het beloop chronisch worden, waarbij gewrichten ook bijvend beschadigd kunnen raken.

Er is een typische huiduitslag bij FMF: Belroos-gelijkende roodheid (erysipelas-like erythema). Dit treedt meestal rond de enkels op. Sommige patienten klagen over pijn aan de benen. Zeldzamere aanvalsvormen zijn herhaalde pericarditis, myositis, steriele hersenvliesontsteking en bij jongens ontsteking van het vlies rond de teelbal.

Sommige zeldzame ziekten zoals bloedvatontsteking (vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, polyarteritis nodosa) komen iets vaker bij patienten met FMF.

**Complicaties**

De ernstigste complicatie van onbehandelde FMF is amyloïdose. Amyloid is een ontstekingseiwit dat neerslaat in bepaalde organen, zoals nieren, huid, darmen en hart. Door de neerslag ontstaat een geleidelijk, maar onherstelbaar functieverlies van de getroffen organen. De nieren zijn hier heel gevoelig voor. Amyloïdose kan ook na andere ontstekingsziekten optreden. Als amyloïdose optreedt kan dat de eerste aanwijzing zijn van een niet eerder ontdekte FMF. Hoe langer de ziekte onbehandeld is geweest, hoe groter de kans op amyloïdose.

Patienten die de juiste dosis colchicine slikken zijn in principe beschermd tegen deze levensbedreigende complicatie.

**Wanneer beginnen de symptomen?**FMF-aanvallen beginnen voor het twintigste levensjaar bij tenminste 90% van de patiënten. Bij ongeveer de helft van de patiënten beginnen deze aanvallen in de eerste tien levensjaren. Echter de klachten kunnen ook na het twintigste tot wel het vijftigste jaar beginnen.

Er zijn twee typen FMF. Bij type I krijgt de patient klachten en heeft hij kans op amyloidvorming. Bij type II krijgt de patient amyloidvorming zonder dat voorafgaand klachten zijn opgemerkt. Verder is FMF een aandoening met wisselende expressie en onvolledige penetrantie. Mogelijk is de aandoening wel volledig penetrant, met name bij homozygotie Met694Val, en zijn er bij patienten die als non-penetrant werden beschouwd klachten (geweest) die niet zijn geduid als passend bij FMF. Door sommigen wordt daarom betwijfeld of type 2 wel echt bestaat.

**Diagnose**

De diagnose wordt gesteld op grond van de klinische verschijnselen in combinatie met de ethnische achtergrond, afwijkende ontstekingsparameters tijdens een aanval (BSE,CRP,bloedbeeld, serum Amyloid-A eiwit (SAA) en fibrinogeen), reactie op colchicinebehandeling en de resultaten van DNA onderzoek in het MEFV gen.

Voor het beoordelen van de klinische verschijnselen bij het stellen van de diagnose worden door sommigen de Tel Hashomer klinische criteria gebruikt (gene reviews).

**Behandeling**

Levenslange colchicinetherapie ter voorkoming van nierschade en ter preventie van de FMF aanvallen.

Levenslange preventieve behandeling wordt als voldoende veilig gezien. Er zijn weinig bijwerkingen, al hebben veel patiënten aanvankelijk wat buikpijn of diarrhee.

Tijdens aanvallen kunnen eventueel aanvullend NSAID’s worden voorgeschreven.

Colchicine behandeling tijdens de zwangerschap lijkt veilig te zijn (Ben Chetrit et al 2010).

**Erfelijkheid.**

FMF is een autosomaal recessief overervende aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het MEFV gen.

# Termen en afkortingen

FMF= familial mediterranean fever

MEFV= mediterranean fever

**Prevalentie**

FMF komt vooral voor in de bevolking rond de Middellandse zee zoals Noord Afrikaanse Joden, Armeniers, Turken en Arabieren (1/200-1/1000).

# Etiologie

Het *MEFV* gen behoort tot de familie van nucleaire factoren homoloog aan het Ro52 autoantigen. Het codeert een 3.7-kb transcript dat uitsluitend in fagocyten voorkomt. Het genproduct wordt pyrine genoemd door het International FMF Consortium. Het bevat 781 aminozuren en de normale functie is waarschijnlijk het controleren van inflammatie door de immune response te deactiveren.

Mutatiedetectie bij patiënten die voldoen aan de klinische Tel Hashomer criteria [gene reviews] bedraagt 70-95%, afhankelijk van de bevolkingsgroep.

Er dient met het oog op de klinische verschijnselen en het familieonderzoek (zie verder) onderscheid te worden gemaakt tussen FMF patienten met homozygotie Met694Val en patienten met andere genotypes.Bij dit laatste genotype zijn de klinische verschijnselen ernstiger en de kans op amyloidose groter (Kasiflogu et al Rheumatology 2014)

Er is sprake van wisselende expressie en onvolledige penetrantie. Er zijn dus personen met twee mutante allelen zonder klachten.Andersom zijn er personen met slechts één mutant allel of zonder mutant allel maar met de klinische diagnose FMF. Daarnaast zijn er families beschreven met een autosomaal dominante vorm van een koortssyndroom met een MEFV mutatie.

# Taken van de klinisch geneticus

Uitleg over ziektebeeld met wisselende expressie en onvolledige penetrantie. Familieonderzoek bespreken.

Familieonderzoek.

In het algemeen is familieonderzoek er op gericht om actief homozygoten Met694Val te identificeren. Omdat in de risicopopulaties met FMF vaker consanguiniteit voorkomt is er een verhoogde kans dat ouders van patienten met FMF eveneens een genotype hebben passend bij FMF (pseudodominantie).

*Index homozygoot Met694Val.*

Bij alle volwassen eerstegraads verwanten DNA onderzoek aanbieden. Alle nieuw gediagnosticeerde homozygoten jaarlijks preventief controleren. Er is geen consensus over de vraag of bij die personen altijd levenslange colchicine therapie is geindiceerd.

Als er geen klachten zijn kan jaarlijkse preventieve controle van urine op eiwit worden geadviseerd en evt ontstekingsparameters in bloed. Bij afwijkingen of bij klachten starten met colchicine. Bij kinderen geen DNA onderzoek verrichten als er geen klachten zijn omdat nierschade waarschijnlijk slechts zelden al ontstaat op de kinderleeftijd.

*Index compound heterozygoot Met694Val.*

Geen DNA onderzoek aan sibs of evt alle eerstegraads verwanten aanbieden aangezien het aantonen van hetzelfde genotype geen consequenties m.b.t. preventief beleid heeft. Advies om alert te zijn op klachten en dan pas onderzoek en evt behandeling starten. De kans dat er bij dit genotype nierschade ontstaat zonder dat er klinische verschijnselen zijn wordt gering geacht.

*Index: alle andere genotypes*

Niet standaard DNA onderzoek bij familieleden aanbieden. Afhankelijk van genotype bij index evt DNA onderzoek bij klachten.

N.B. Elders in de literatuur (gene reviews) wordt geadviseerd om alle Met694Val homozygoten en compound heterozygoten altijd met colchicine te behandelen, ook als ze nog geen klachten hebben. In dit protocol wordt een terughoudender beleid geadviseerd (zie boven).

# Lichamelijk onderzoek

Niet van toepassing

# Aanvullend onderzoek

Niet van toepassing

# DNA onderzoek

Sequentie analyse van het MEFV gen bij nieuwe index patient. Gericht mutatieonderzoek bij familieleden van een patient met bekende mutaties (zie onder 5).

# Stroomschema

Zie bijlage

# Herhalingsrisico

Conform autosomaal recessieve overving met onvolledige penetrantie en wisselende expressie.

# Prenatale diagnostiek

Niet van toepassing.

# Aanbevolen follow-up

Zie onder ‘familieonderzoek’. Patienten worden verwezen naar kinderarts, volwassenen naar internist. Zonodig kan een collega die gespecialiseerd is op dit onderwerp worden geconsulteerd. Dr Frenkel, kinderarts WKZ, dr A. Simon internist Radboudumc.

# Referenties en relevante literatuur

Gene reviews

Ben Chetrit et al Arthritis Care Res (Hoboken). **2010** Feb;62(2):143-8

Kasifoglu et al Rheumatology 2014 741-5

Shohat et al, Genet Med 2011, 487-98

# Bijlagen

Informatiebrief FMF (Dr J Frenkel)

##### \*\*\*Einde\*\*\*