

Fiatal felnőtt korban diagnosztizált familiáris mediterrán láz

Poset Henrietta^{1,*}, Kárteszi Judit², Kalmár Tibor³, Maróti Zoltán³,
Fekete Julianna⁴, Egyed Miklós¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár

²Zala megyei Szent Rafael Kórház, Genetikai Tanácsadás, Zalaegerszeg

³SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai központ,

Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ,

Genetikai Diagnosztikai Laboratórium, Szeged

⁴9. sz. Felnőtt Háziorvosi Szolgálat, Kaposvár

A familiáris mediterrán láz a hereditár autoinflammatorikus betegségek közé tartozik. Klinikai tüneteit döntően a savós hártályak akut gyulladása (serositis: peritonitis, pleuritis, synovitis, ritkán pericarditis, meningitis) határozza meg. A betegség hátterében a pyrin fehérjét kódoló MEFV-gén többségében autoszómális recesszív módon öröklődő mutációi állnak. Legfontosabb szövődménye az amyloidosis, amely veseelégtelenséghez vezethet. Kezelésében első vonalbeli terápiaként a colchicin szerepel.

Fiatal nőbetegünket 12 éves kora óta több intézetben vizsgálták intenzív hasi fájdalommal és lázzal járó attackok miatt. A tünettan részeként hányás, hasmenés és mellkasi fájdalom jelentkezett. A gyulladással járó epizódok 5–14 napig tartottak, a köztes időszakokban viszont teljesen jól volt. A rohamok alatt készült laboratóriumi vizsgálatok során leukocitózis, valamint emelkedett süllyedés és CRP mutatkozott. Intravazális hemolízisre utalt az anémia, retikulocitózis, magas Sebi, szérumban szabad hemoglobin és LDH együttes megjelenése. Az EKG-n inferior és az anteroseptalis elvezetésekben átmenetileg negatív T-hullámok jelentek meg, ami pericarditis lehetőségét vetette fel. Fizikális státuszából kiemelendő a diszkrét, de progrediáló splenomegalia. Kizártuk a porphyriát, glucose-6-phosphat dehydrogenase-hiányt, PNH-t és C1-inhibitorhiányt. Az autoinflammatorikus betegség miatt elvégzett molekuláris genetikai vizsgálat az MEFV-génmutáció homozigóta formáját, a Familiáris mediterrán láz diagnózisát igazolta.

Kulcsszavak: autoinflammatorikus, serositis, MEFV-gén, hasi fájdalom, láz, amyloidosis, intravazális hemolízis

Familial Mediterranean fever diagnosed in early adulthood

The familial Mediterranean fever is one of the hereditary autoinflammatory diseases. Its clinical symptoms are mainly determined by acute inflammation of the serous membranes (serositis: peritonitis, pleurisy, synovitis, rarely, pericarditis, meningitis). The background of the disease is mostly represented by autosomal recessively inherited mutations in the MEFV gene encoding the pyrine protein. Its most important complication is amyloidosis, which can lead to renal failure. Colchicine is included in its treatment, as a first-line therapy.

Our young female patient has been examined in several institutions since the age of 12 for attacks of intense abdominal pain and fever. The symptoms included vomiting, diarrhea, and chest pain. The inflammatory episodes lasted 5–14 days, but in the intervening periods she was free of symptoms. Laboratory tests performed during the inflammatory periods showed leukocytosis as well as increased ESR and CRP. Intravascular hemolysis was indicated by anemia, reticulocytosis, co-occurrence of high Sebi, serum free hemoglobin and LDH. On the ECG, transiently negative T waves appeared in the inferior and anteroseptal leads, raising the possibility of pericarditis. Of her clinical status, discrete but progressive splenomegaly should be highlighted. Porphyria, glucose-6-phosphat dehydrogenase deficiency, PNH, and C1 inhibitor deficiency were excluded during our examinations. Molecular genetic testing urged by autoinflammatory disease confirmed a homozygous form of the MEFV gene mutation and established the diagnosis of familial Mediterranean fever.

Keywords: autoinflammatory, serositis, MEFV gene, abdominal pain, fever, amyloidosis, intravascular hemolysis

(Beérkezett: 2020. október 1.; elfogadva: 2020. november 25.)

* *Levelezési cím:* Dr. Póset Henrietta, Kaposvár 7400, Tallián Gyula u. 20–32.,
E-mail: possethenriett@yahoo.com, Tel.: +36-82/501-300

Rövidítések

IVF – *in vitro* fertilizáció; LDH – laktát dehidrogenáz; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCV – mean corpuscular volumen; MEFV – Mediterranean fever gene; PNH – paroxysmalis nocturnal hemoglobinuria

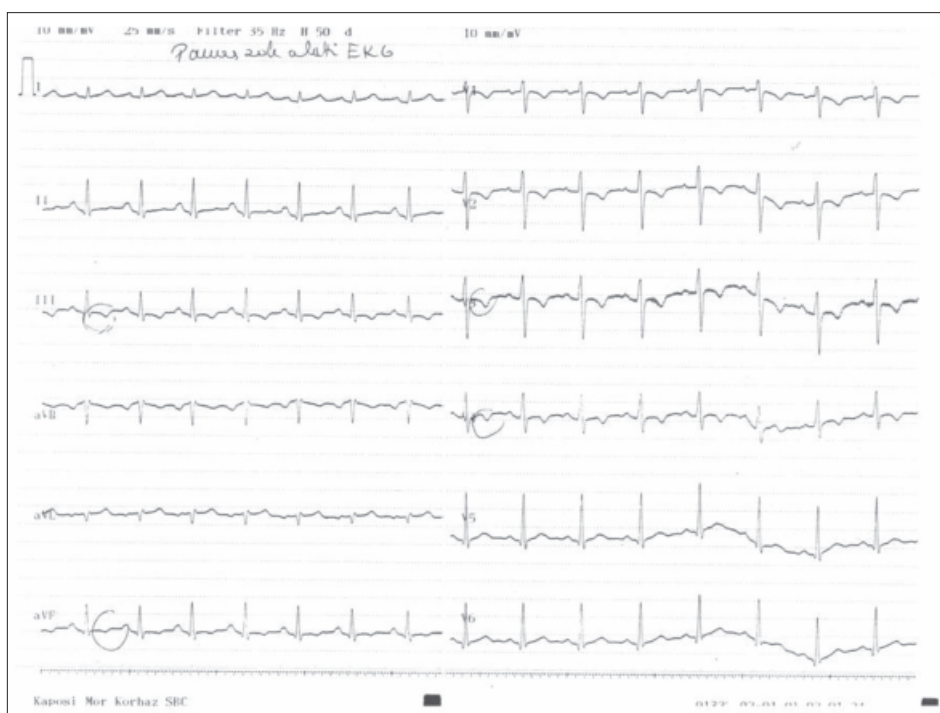
Esetismertetés

Huszonyolc éves mediterrán lázas nőbeteg kórtörténetét ismertetjük. A 19–28 éves kora közötti 10 évben több intézetben végzett klinikai vizsgálatokat kronológiai sorrendben mutatjuk be.

Családi anamnéziséből kiemeljük, hogy édesanyját kappa könnyűlánc myeloma multiplex miatt kezeljük. Betegünk IVF várandósságból (spermium donáció) született. Tizenkét éves kora óta jelentkeztek időszakosan rohamszerű nagyon erős, görcsös hasi panaszai, melyet láz, hányás és hasmenés kísért. Az 5–14 napig tartó rohamok alatt, vizelete sötétebb lett és bokái körül hideg környezetben apró vöröses hólyagok jelentek meg. Ízületi panaszja nem volt. Egy kifejezett jobb oldali hasi görcsös fájdalma miatt appendectomián is átesett. Gyógyszert rendszeresen nem szedett, alkoholt és drogokat egyáltalán nem fogyasztott, és nem is dohányzott.

1. táblázat. Hematológiai kivizsgálása során észlelt laboratóriumi eredmények

Analízis	Egység	Referenciatartomány	2018.04.20.	2018.04.23.
Abszolút neutrofilszám	G/l	2,00–8,50	13,86	4,00
Abszolút limfocitaszám	G/l	1,00–5,00	1,21	1,28
Abszolút monocitaszám	G/l	0,01–1,00	1,08	0,58
Abszolút eozinofilszám	G/l	0,00–0,50	0,01	0,03
Abszolút bazofilszám	G/l	0,00–0,50	0,02	0,03
Trombocitaszám	G/l	100–450	243	231
Hemoglobin	g/l	125–155	147	126
Vörösvérsejtszám	T/l	4,10–5,10	5,03	4,31
MCV	fl	80,0–96,0	84,1	84,9
MCH	pg	28–35	29	29
LDH	U/l	240–480	903	444
Serum bilirubin	umol/l	5–20	46	11
Direkt bilirubin	umol/l		9,9	
Retikulocita	G/l	30–100	38	180



1. ábra. EKG roham alatt. Az inferior és az anetroseptalis elvezetésekben átmenetileg negatív T-hullámok jelentek meg

19 évesen: egyiptomi nyaralást követően jelentkező alhasi görcsös fájdalmak, hasmenés és hányás miatt, infektológiai, nőgyógyászati és gasztroenterológiai vizsgálata is negatív eredményt igazolt, parazitás fertőzést kizártak. Laboreredményeiből emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (fvs: 19000 G/l, CRP: 42 mg/l) emelhető ki. A negatív vizeletvizsgálat és leoltás ellenére akut cystitist vélemeztek és antibiotikum-kezelést kaptak. Panaszai megszűntek, majd 3 hónap múlva ismételt jelentkezők, ekkor vizsgálata során mérsékelt splenomegáliát is észleltek. (A lép alsó pólusa 3 cm-rel meghaladta a bal bordaívét. Laboratóriumi vizsgálata ismételt magas gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket mutattak. A képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi-UH) a mérsékelt splenomegálián kívül lényeges eltérést nem igazoltak. Széklet és vizelet mikrobiológiai vizsgálata során kórokozó nem tenyésztett ki.

21 évesen: palpációs panaszok miatt echocardiographia készült, kóros eltérést nem találtak. Panaszait vegetatív eredetűnek vélemeztek.

23 évesen: visszatérő hasi panaszai miatt ismételt gasztroenterológiai kivizsgálás (oesophago-gastro-bulboscopia és colonoscopia) történt, negatív eredménnyel. Laboratóriumi leleteiből a magas We: 58 mm/h, CRP: 186 mg/l, SeBi: 33 umol/l és lymphocytopenia 0,8 G/l emelhető ki. A hasi-CT mérsékelt hepato-splenomegáliát igazolt.

24 évesen: vizsgáltuk először hematológiai ambulanciánkon intravazális haemolízis gyanúja miatt. Laboratóriumi eredményeit az 1. táblázatban mutatjuk be. A kezdeti leukocytosis magas LDH és SeBi értéke gyorsan normalizálódott, a csökkenő hemoglobin és szérumban szabad hemoglobin mellett kifejezett reticulocytosis észleltünk. IgA-hiány is igazolódott és a vércsoport szerológiai viz-

sgálata során ellenanyagot nem mutattunk ki. Porphyriát és PNH-t kizártunk. Hasi UH-on a lép hilusi átmérője 50 mm, hossza 150 mm volt. A gyulladáshoz kapcsolódó mellkasi fájdalom miatt készült EKG-n, pericarditisre jellegzetes elváltozások voltak detektálhatók (1., 2. ábra).

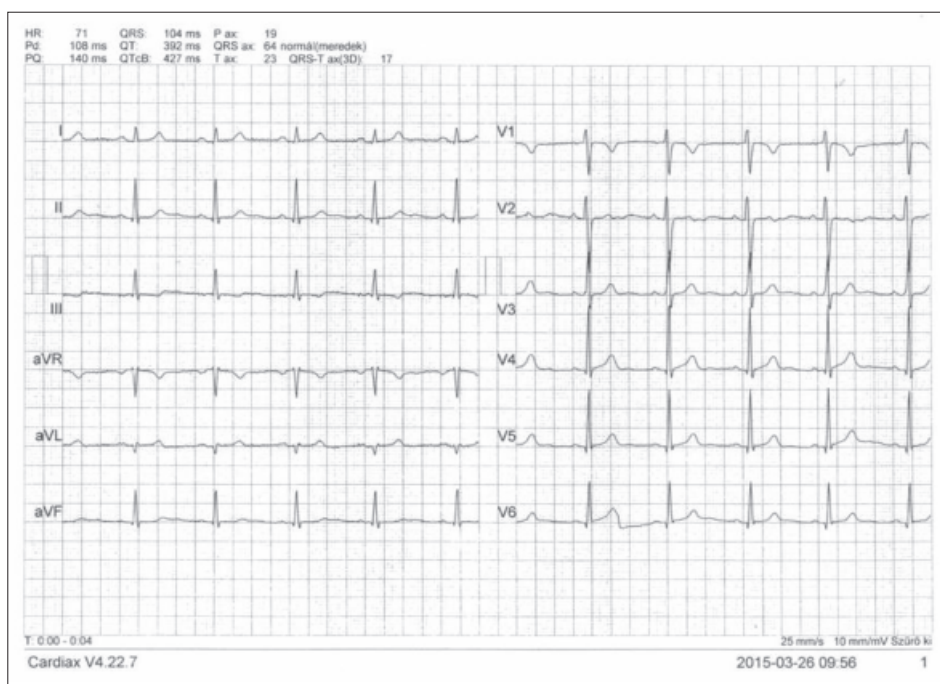
26 évesen: immunológiai és reumatológiai vizsgálatai IgA-hiányon kívül egyéb patológiás eltérést nem találtak.

27 évesen: HIV 1-2, hepatitis B, C, EBV, CMV és SLE irányú immun szerológiai vizsgálatai negatívak voltak és kizártuk a C1-inhibitor-hiányt is. Bár transzfúzióban nem részesült, vércsoport szerológiai vizsgálata során pozitív ellenanyagszűrés mutatkozott. Vércsoport: 0 Rh D poz. vvt antigén: C+E+ c+e+K, direct Coombs-pozitív, enzimreaktív antitest. Duodenumbiopszia coeliakiát nem igazolt.

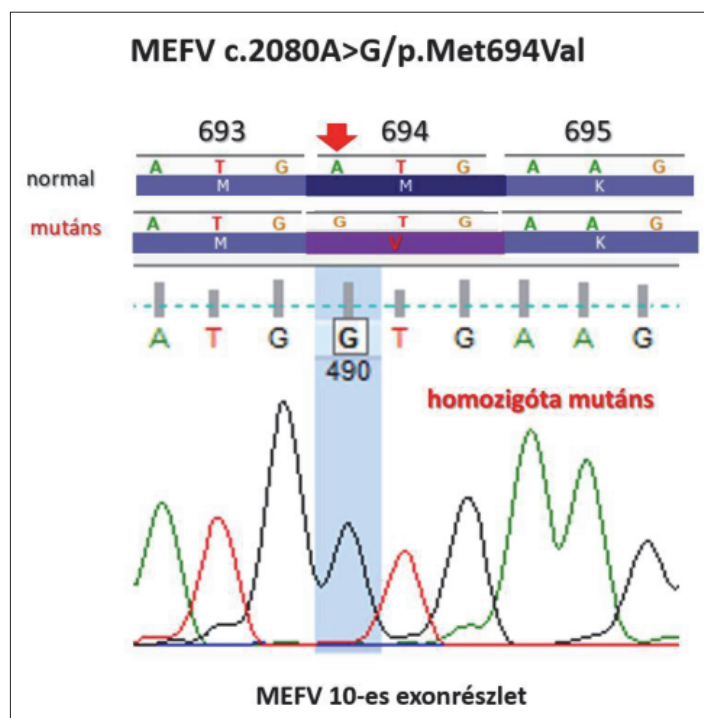
28 évesen: az esetleges favizmus gyanúját a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz-aktivitás mértéke kizárta. Az autoinflammatorikus gének NGS-vizsgálata 31 gént analizálva az MEFV-gén homozigótamutációját igazolta: c.2080A > G (p.Met694Val), amely a familiáris mediterrán láz klinikai diagnózisát támasztotta alá (3. ábra).

Megbeszélés

Esetismertetésünkkel a ma már hazánkban is elérhető széles körű genetikai vizsgálatokra szeretnénk felhívni a figyelmet. Az új generációs szekvenálás (NGS: „new generation sequencing”) egyszerre több gén vizsgálatát lehetővé téve megreformálta a genetikai diagnosztikát. A vizsgálat különösen nagy jelentőségű klinikailag hasonló körképek elkülönítésében, ahol több gén mutációja állhat a háttérben (genetikai heterogenitás). Hosszas, eredménytelen (vagy nem informatív) kivizsgálásokat tud kiváltani



2. ábra. A rohamot követő EKG. Az EKG-n észlelt eltérés a pericarditis gyanúját vetette fel



3. ábra. Genetikai vizsgálat: a megvizsgált 31 gén közül 30 génben (ACP5, ADAR, CARD14, DDX58, ELANE, IFIH1, IL1RN, IL36RN, ISG15, LPIN2, MVK, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, PLCG2, PSENEN, PSMB8, PSTPIP1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SLC29A3, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF1A, TREX1, TRNT1) nem azonosítottunk (potenciálisan kóroki) mutációt. Az MEFV-génben azonosítottuk egy ismert patogén aminosavcsere okozó mutációt homozigóta formában, mely felveti a családi mediterrán láz diagnózisát

egy jó indikációval megválasztott genetikai vizsgálat, amely feltehetően költséghatékonyabb is. Úgynevezett génpanelvizsgálatot érdemes kérni, amely az adott fenotípus háttérében álló gének mutációanalízisére alkalmas. Különösen fontosnak tartjuk a genetikai vizsgálatot azokban az esetekben, amikor ma már lehetőségünk nyílik a diagnosztizált kórkép kezelésére. A klinikai genetika sok szakterület munkáját segíti, legfontosabb talán a gyermekgyógyászat és neurológia, de a belgyógyászati szakrendeléstől a szemészetten át a bőrgyógyászati osztályig mindenhol megjelenhet ritka betegségben szenvedő páciens.

Betegünk esetének bemutatása jó példa arra, hogy egy ritka betegség triviálisnak tűnő tünetei alapján általában

fertőzésre, pszichoszomatikus okra vagy autoimmun betegségekre gondolunk. A beteg gyulladásra utaló laboratóriumi eltérései és a splenomegalia szomatikus betegség lehetőségét támogatták, azonban jelentős ellentmondás mutatkozott a teljesen jó állapotú betegnél a fájdalom és a rosszullét intenzitása. A diagnózis ismeretében – utólag értékelve – ez a jel terelhetette a gyanúkat a mediterrán láz irányába. A betegség kezdetének ideje is típusos volt, az inflammatoros periódusok gyermekkorban kezdődtek, a kórtörténetben appendectomia is szerepel.

Az autoinflammatorikus kórképek [1] a ritka monogén betegségek közé tartoznak, amelyekben immun-diszreguláció révén túlzott gyulladás alakul ki bizonyos triggererek hatására aktivizálva a természetes immunitásban

2. táblázat. Autoinflammatorikus gének (a teljesség igénye nélkül) és a hozzájuk kapcsolódó kórképek

Gén	Lokusz	Fenotípus	Öröklődés
CARD14	17q25.3	Pityriasis rubra pilaris/ Psoriasis 2	AD
IL1RN	2q14.1	Interleukin 1 receptor antagonist deficiency	AR
IL36RN	2q14.1	Psoriasis 14, pustular	AR
LPIN2	18p11.31	Majeed syndrome	
MEFV	16p13.3	Familial Mediterranean fever	AD, AR
MVK	12q24.11	Hyper-IgD syndrome / Mevalonic aciduria	AR
NLRC4	2p22.3	Autoinflammation with infantile enterocolitis / Familial cold autoinflammatory syndrome 4	AD

2. táblázat. (folyt.)

Gén	Lokusz	Fenotípus	Öröklődés
NLRP12	19q13.42	Familial cold autoinflammatory syndrome 2	AD
NLRP3	1q44	CINCA syndrome/ Familial cold-induced inflammatory syndrome 1 / Muckle-Wells syndrome	AD
NOD2	16q12.1	Blau syndrome	AD
PLCG2	16q23.3	Autoinflammation, antibody deficiency, and immune dysregulation syndrome / Familial cold autoinflammatory syndrome 3	AD
PSMB8	6p21.32	Autoinflammation, lipodystrophy, and dermatosis syndrome	AR
PSTPIP1	15q24.3	Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne	AD
TNFRSF1A	12p13.31	Periodic fever, familial	AD

résztevő sejteket és molekulákat (2. táblázat). A természetes immunitás a külső és belső veszélyek elleni válaszreakció, amely a citoszolban található úgynevezett „pattern recognition receptor”-okon alapul. Az első ilyen felfedezett receptor az NLRP3 inflammaszoma volt, amelynek mutációi a CAPS (criopyrinasszociált periodikus szindróma) nevű kórképet okozzák. A válasz a kaszpáz-1 mediált IL-1- és IL-18-aktivációval lép fel. Az NLRP3 a criopyrint kódolja, amely más adaptor fehérjékkel (pl. ASC-adaptor) az inflammaszomát alkotja. A pyrin éppen ehhez az ASC-adapterhez kötődve tudja gátolni az inflammaszomát, mutációja esetén viszont aktiválódáshoz vezet, és kialakítja az FMF („Familial Mediterranean Fever”) kórképet.

Az FMF a leggyakoribb monogénes autoinflammatorikus betegség [2]. Leginkább a mediterrán országokban fordul elő, de bármely populációban megjelenhet. Klinikai tüneteit a savós hátrtyákon kialakuló periodikusan recidiváló non-infektív gyulladásos folyamatok okozzák (serositis: peritonitis, pleuritis, synovitis, ritkán pericarditis, meningitis). A kórképet először 1945-ben írták le „benignus paroxysmalis peritonitis” néven [3, 4]. Az akutan fellépő peritoneális izgalmi tünetek miatt a betegek laparoscopos műtéteken esnek át [5]. Pericarditisre jellemző EKG-eltérések jelenhetnek meg. Hosszú távú szövődeményként amyloidosis alakulhat ki, amely leginkább a vesét veszélyezteti. A betegséget a MEFV-gén mutációi okozzák. A gén a pyrin nevű fehérjét kódolja, amely a komplement 5-ös faktor inhibitora, hiányában komplementaktiváció és komplement mediálta szövetkárosodás alakul ki [6, 7]. A mutáció miatt az interleukin 1- β (IL-1 β) szintje is megemelkedik. Az FMF leginkább autoszomális recesszív módon öröklődik, de autoszomális domináns öröklésment is ismert. A betegség kezelésében a colchicin jelenti az első vonalbeli terápiát. A kezelés célja, hogy megelőzzük az akut gyulladásos epizódokat, csökkentjük a krónikus gyulladást, megelőzzük az amyloidosis kialakulását és javítsuk a beteg életminőségét. A colchicinrezisztens vagy -intoleráns beteg esetében szóba jöhet az anti-IL-1-terápia. Irodalmi adat, hogy a heterozygotahordozókban gyakoribb a myeloma multiplex kialakulása [8]. A szakirodalomban nem találtunk említést intravazá-

lis haemolízisről e kórképpel kapcsolatban. Érdekes az IgA-hiány társulása is, bár utóbbi a leggyakoribb immunhiányos betegség, amelynek nincs súlyos következménye. Véletlen társulásnak gondoljuk ezt az elváltozást.

A genetikai eredetű betegségek többségében még nem rendelkezünk terápiával, de azoknál a kórképeknél, mint a familiáris mediterrán láz, ahol van elérhető gyógyszer, a genetikai diagnosztika még inkább felértékelődik.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban még nem jelent meg, és máshova elküldésre nem került. Levelező szerző a szerzői útmutatót elolvasta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: PH, EM, FJ: Az eset feldolgozása, a cikk megírása. KJ: Az eset felismerése, a cikk lektorálása. KT, MZ: A molekuláris genetikai vizsgálat elvégzése, diagnózis felvetése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Montealegre Sanchez GA, De Jesus AA, Goldbach-Mansky R.: Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39: 701–734.
- [2] De Jesus AA, Goldbach-Mansky R.: Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013; 147: 155–174.
- [3] Ali Riza O, Ramazan C, Yilmaz S, et al.: Familial Mediterranean fever. *South Med J* 2002; 95: 1400–1403.
- [4] Neda Z, Terri G, Wayne WG, et al.: Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in Medicine* 2011; 13: 263–269.
- [5] Hafize ES, Ezgi DB, Seza Ö: Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res* 2016; 9: 13–20.
- [6] Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, et al.: Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96:727–31.
- [7] French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genet* 1997; 17: 25–31.
- [8] Celik S, Erikci AA, Tunca Y, et al.: The rate of MEFV gene mutations in hematolymphoid neoplasms. *Int J Immunogenet* 2010; 37: 387–391.