

Fiebersyndrome / Autoinflammation beim Kind

Kristina Rücklová

Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart
(ZEPRAS)

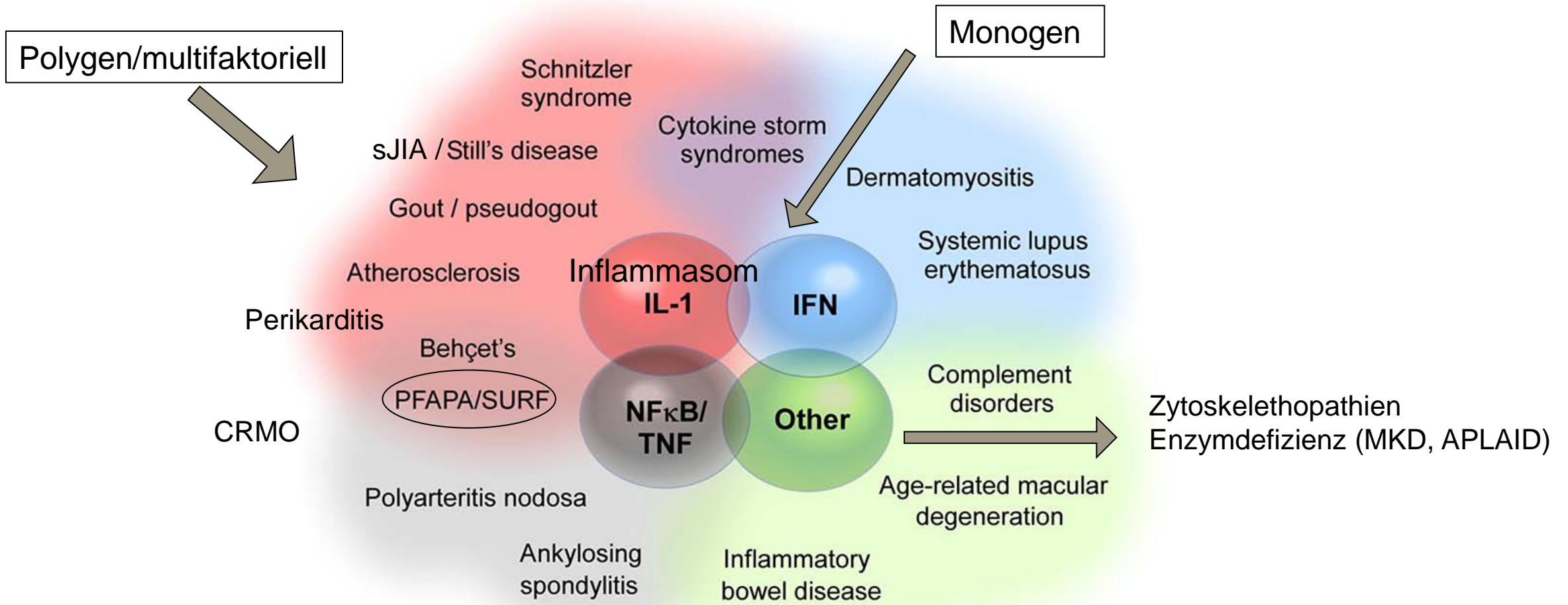
Ziele

- Definition und Charakteristik
- Pathophysiologie und Klassifizierung
- Klinische Vorgehensweise generell
- PFAPA und SURF (PFAPA – like Syndrom)
- Monogene autoinflammatorische Erkrankungen – Fallvorstellungen
- Take-home message

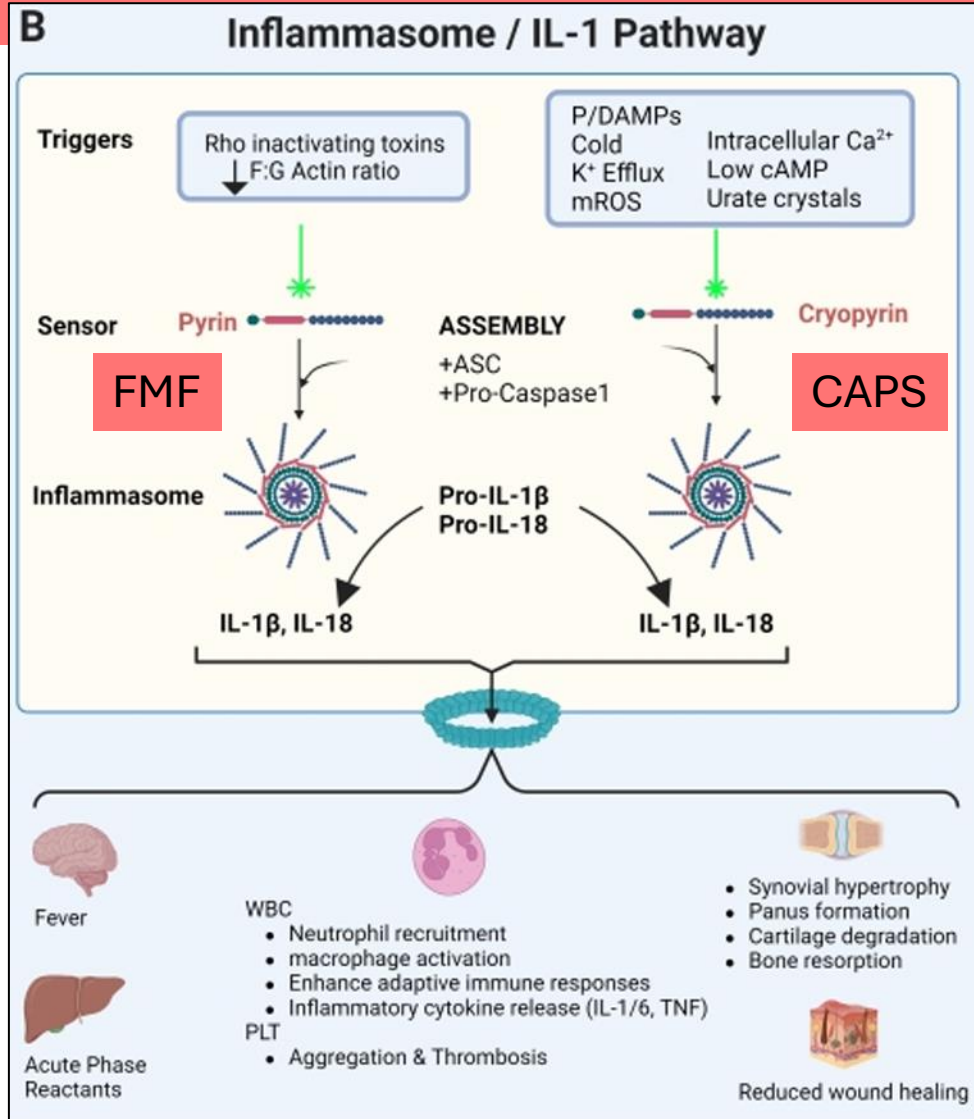
Definition und Charakteristik - Autoinflammation

- Überschießende Aktivierung einer oder multiplen Inflammationswegen des angeborenen Immunsystems
- Multisystemische Entzündungsprozesse meistens mit rekurrierenden Fieberattacken
- Autoantikörper oder Autoantigenspezifische T-Zellen nicht nachweisbar
- Risiko von Organschaden (Amyloidose)

Pathophysiologie und Klassifizierung



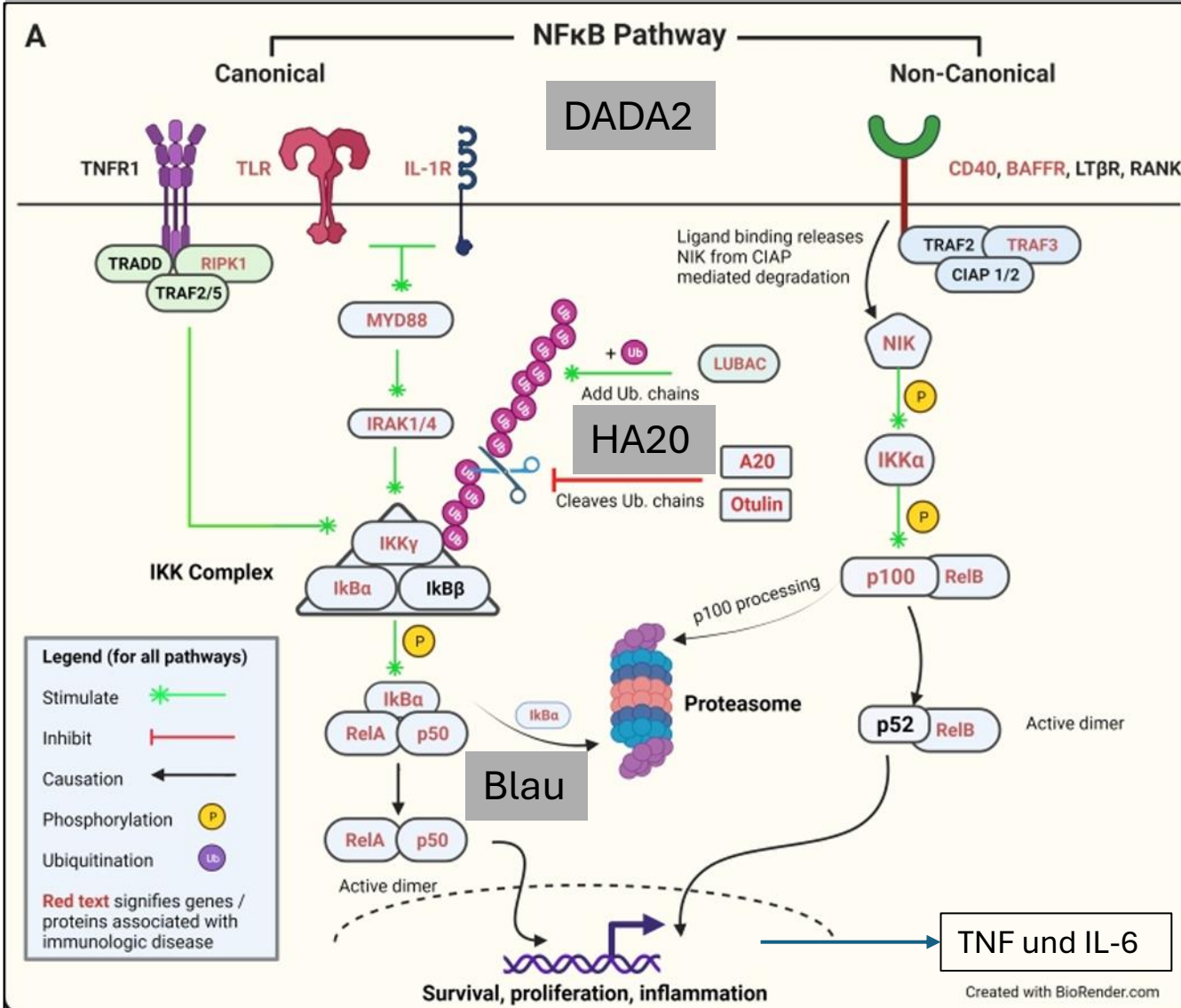
Inflammasomopathien / IL-1 Signalweg



Therapie - IL-1 Blockade

Name	Colchizin	Anti IL-1
Mechanismus	Mikrotubulen Destabilisierung ↓ Inflammasomformation ↓ Neutrophilenmobilität ↓ Neutrophilenfunktion	Anakinra: IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1α, β) ZNS Erreichbarkeit Rilonacept: IL-1α und IL-1β löslicher Rezeptor Canakinumab: IL-1β Ak
Nebenwirkungen	MDT Zytopenien Myopathie/Myalgie Interaktionen Erythromycin Cimetidin	Lokale Reaktion Infektionen - selten Hepathopathie Acne (Canakinumab)
Zulassung	FMF	CAPS, DIRA, FMF, TRAPS, MKD

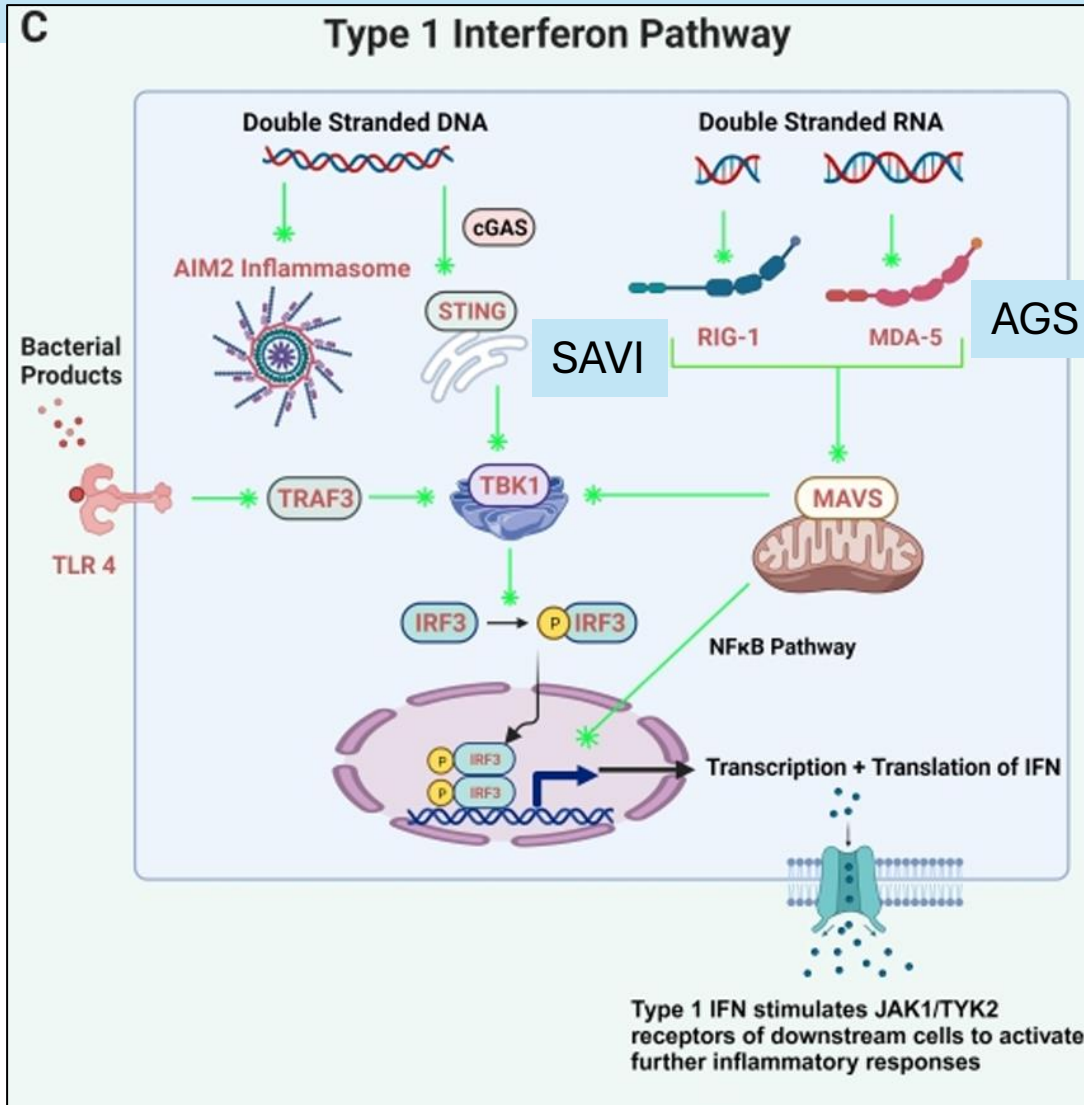
NF-κB / TNF Signalweg



Therapie – TNF Blockade

Name	Infliximab	Adalimumab Golimumab	Etanercept
Mechanismus	Chimäre TNF - Ak	TNF - Ak	Löslicher TNF-Rezeptor-Ig-fusions-Protein
Nebenwirkung	Lokale Reaktion, Zytopenien, Infektion (TB Reaktivierung), CAVE intrinsische ID, Hautmalignität, Autoimmunität, Psoriasis , neutralisierende Ak (MTX)		
Zulassung (nur off-label)	PAPA DITRA HA20 Blau TRAPS DADA2	HIDS PAAND Behçet	TRAPS MKD

Typ I Interferonopathien



Therapie – JAK Inhibition

Name	Tofacitinib	Baricitinib	Ruxolitinib
Mechanismus	JAK1/JAK3	JAK1/JAK2 Inhibitor	JAK1/JAK2 Inhibitor
Nebenwirkung	Infektion – Herpes zoster , transiente Hepatopathie, erhöhter Cholesterin KV Komplikationen, Malignität – Erwachsene BK Virämie Screening Abruptes Absetzen -> Zytokin Sturm		
Zulassung (nur off-label)	Interferonopathien Blau Syndrom		

IFN Signatur - Expression der IFN regulierten Genen
Konventionelle Entzündungsparameter nicht erhöht

Klinische Vorgehensweise - Fiebersyndrom

1	Klinischer Verdacht	Ausschluss Infektion, Malignität, autoimmune Erkrankungen Multisystem Entzündung: Haut, Augen, Lunge, Darm, Gelenke, Gefäße, ZNS Rekurrierendes Fieber, nicht Ansprechen an AB Frühe Manifestation, Familienanamnese, Konsanguinität, Ethnizität
2	Muster Erkennung	Dauer der Episoden/ Intervalle, typische Symptome AIDAI (Fieber Kalender) Stammbaum

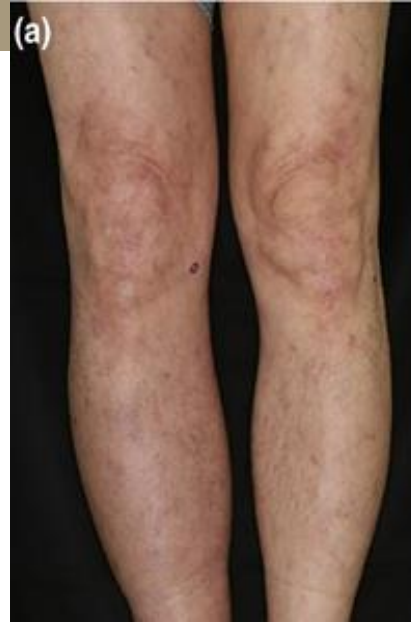
Days	Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	Overall symptoms	Abdominal pain	Nausea/vomiting	Diarrhoea	Head-aches	Chest pain	Painful nodes	Arthralgia or Myalgia	Swelling of the joints	Eyes manifestations	Skin rash	Pain relief drugs taken
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	
Scored as:	0/1	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	
1													
2													
3													
...													
31													

https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever
https://www.printo.it/eurofever/score_criteria

Muster Erkennung

FMF

Fieber
Bauchschmerzen
Thoraxschmerzen
Arthritis
Positive FA, Ost Mittelmeer
Dauer <72 Std



DADA2

Schlaganfall im Kind
Livedo
Vasculitis

MKD

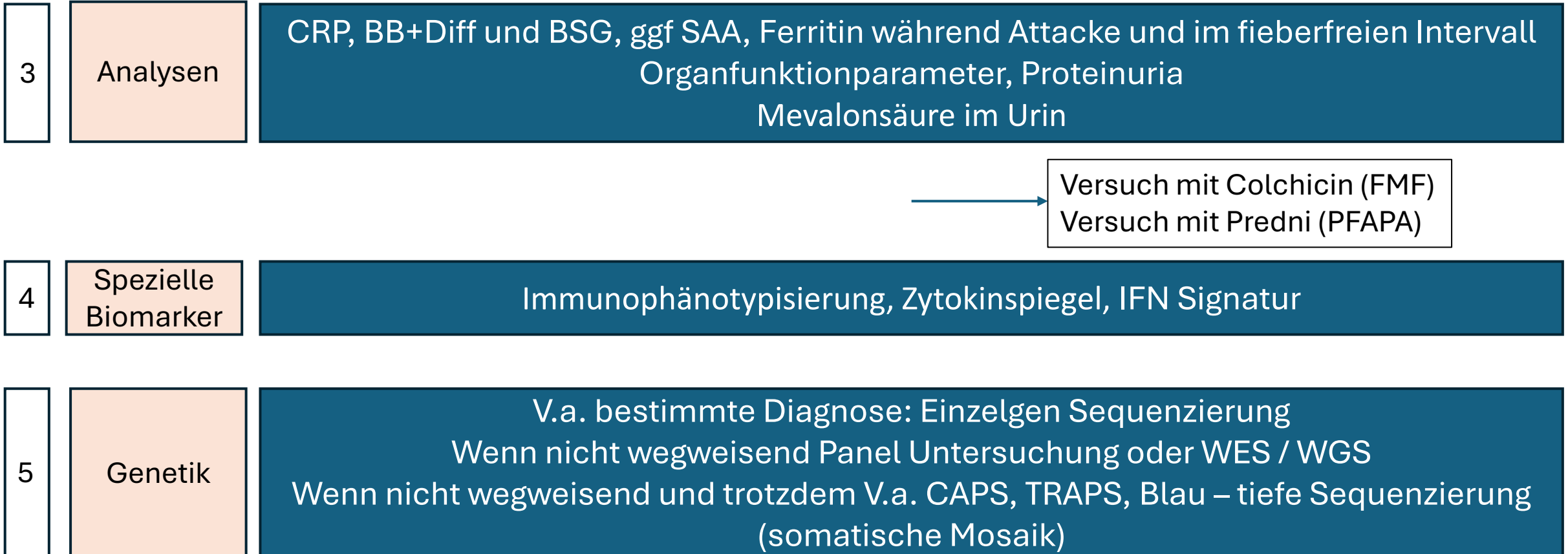
Fieber
Zervikale Lymphadenitis
Aphthöse Stomatitis
Magendarm Symptomatik
Makulo-papulöses Exanthem
Beginn < 1 Jahr
Auslöser
Niederlande

Interferonopathien

Progredientes neurologisches Defizit
Akrale Vasculitis
Verkalkungen in BG
Pseudo-TORCH Phänotyp



Klinische Vorgehensweise



Polygene/ multifaktorielle Autoinflammation

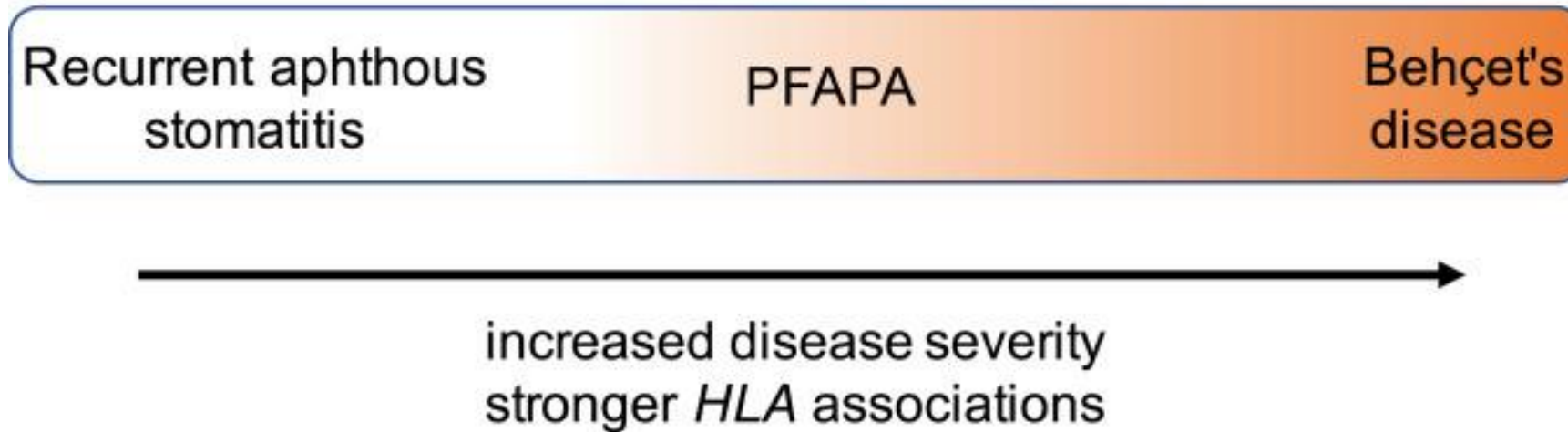
PFAPA

(periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis)

- Inzidenz 2,3/10 000
- Fieber 3-7 Tage mit Intervall von 2-8 Wochen
- Spontane Remission in Adoleszenz
- Rezidiv/ Beginn in Erwachsenen beschrieben

Genetischer Hintergrund in PFAPA

Behçet's spectrum disorders (BSDs)



IL12A, IL10, STAT4, und CCR1-CCR3 Varianten

Heterozygous P369S und R408Q Varianten im MEFV Gen bei PFAPA (Ryan et al)

PFAPA Diagnostische Kriterien (N=257)

Obligate Kriterien

Rekurrierendes Fieber $>38-39^{\circ}\text{C}$ < 8 Tage minimal 4-6 x mit **Regelmäßigkeit**

Unterstützende Kriterien

1. Beginn im Alter < 5 Jahren (?)

2. Tonsillitis oder Pharyngitis mit Belegen

3. ≥ 1 : a) Aphthen b) Zervikale Lymphadenitis c) Halsschmerzen d) Erbrechen e) Kopfschmerzen

4. Kein Husten, Thoraxschmerzen, Exanthem, Diarrhoe, Arthritis

5. Familienanamnese (positiv in 62%)

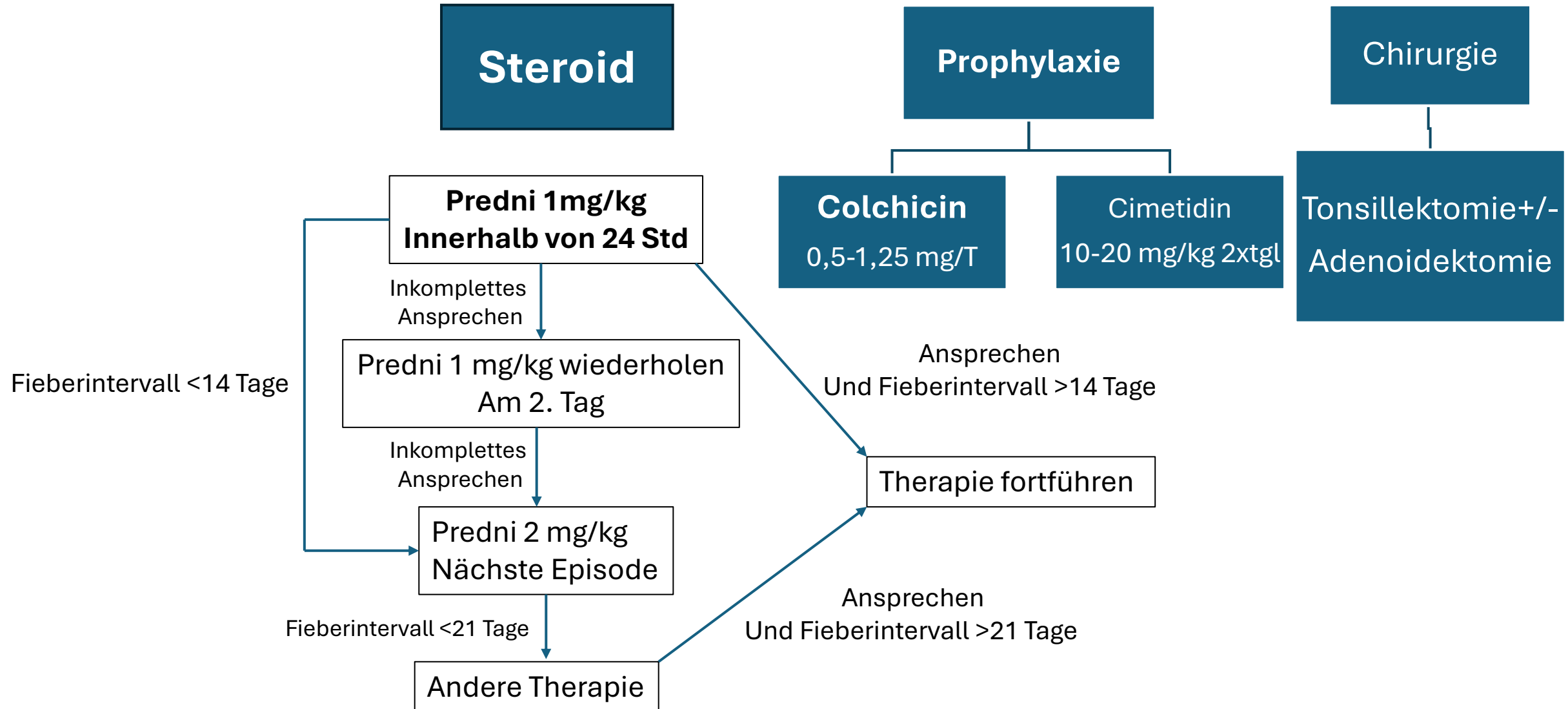
6. **CRP und SAA deutlich erhöht während Fieber aber normwertig im fieberfreien Intervall**

7. Gutes Ansprechen auf Steroiden

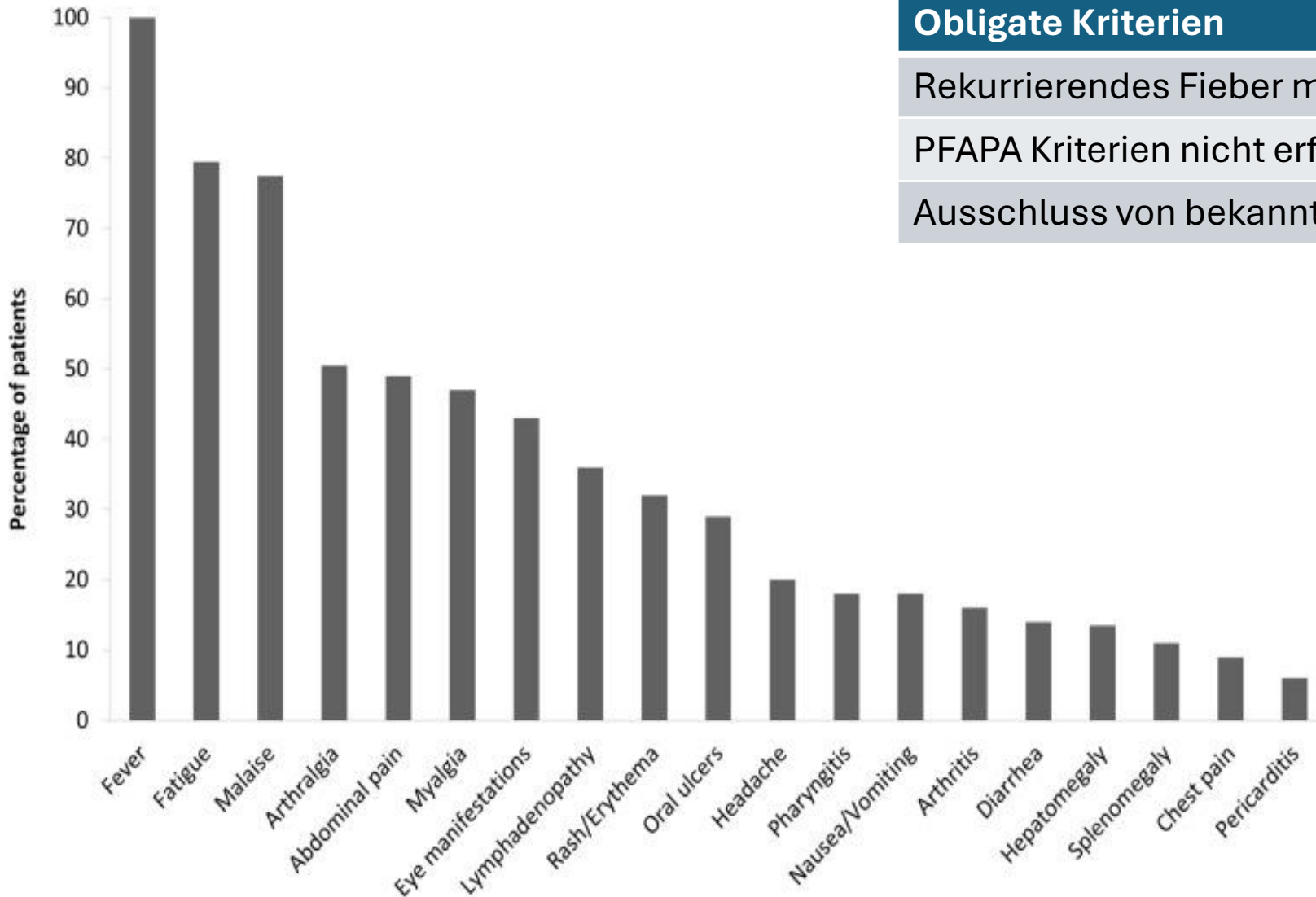
Gutes Wachstum und Gedeihen

Ausschluss Infektionen/ Malignität/ Immundefekt- zyklische Neutropenie/ andere autoimmune/ autoinflammatorische Erkrankungen (MKD)

PFAPA Therapie Möglichkeiten (CARRA)



Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF)



Obligate Kriterien

Rekurrierendes Fieber mit erhöhten Entzündungsparametern

PFAPA Kriterien nicht erfüllt

Ausschluss von bekannten Fiebersyndromen (negative Genetik)

Unterstützende Kriterien

Episoden monatlich

Dauer von 3-5 Tage

Fatigue/ Unwohlsein

Arthralgien/ Myalgien

Bauchschmerzen

Augenbeteiligung

Ansprechen an Colchicin / anti IL-1

Schlechtes Ansprechen an TE

Monogene Autoinflammation Weg der Patienten

Marin, 13 Jahre

- Im Alter von 2 Jahren: rekurrendes Fieber, Urtikaria, Fatigue
- Im Verlauf: Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Hochfrequenz Hörverlust, Arthritis, kognitives Defizit
- Im Alter von 6 Jahren: NLRP3 – assoziierte autoinflammatorische Erkrankung (CAPS) festgestellt mit heterozygoter pathogener Variante im NLRP3 Gen c.1991T>C



Konjunktivitis

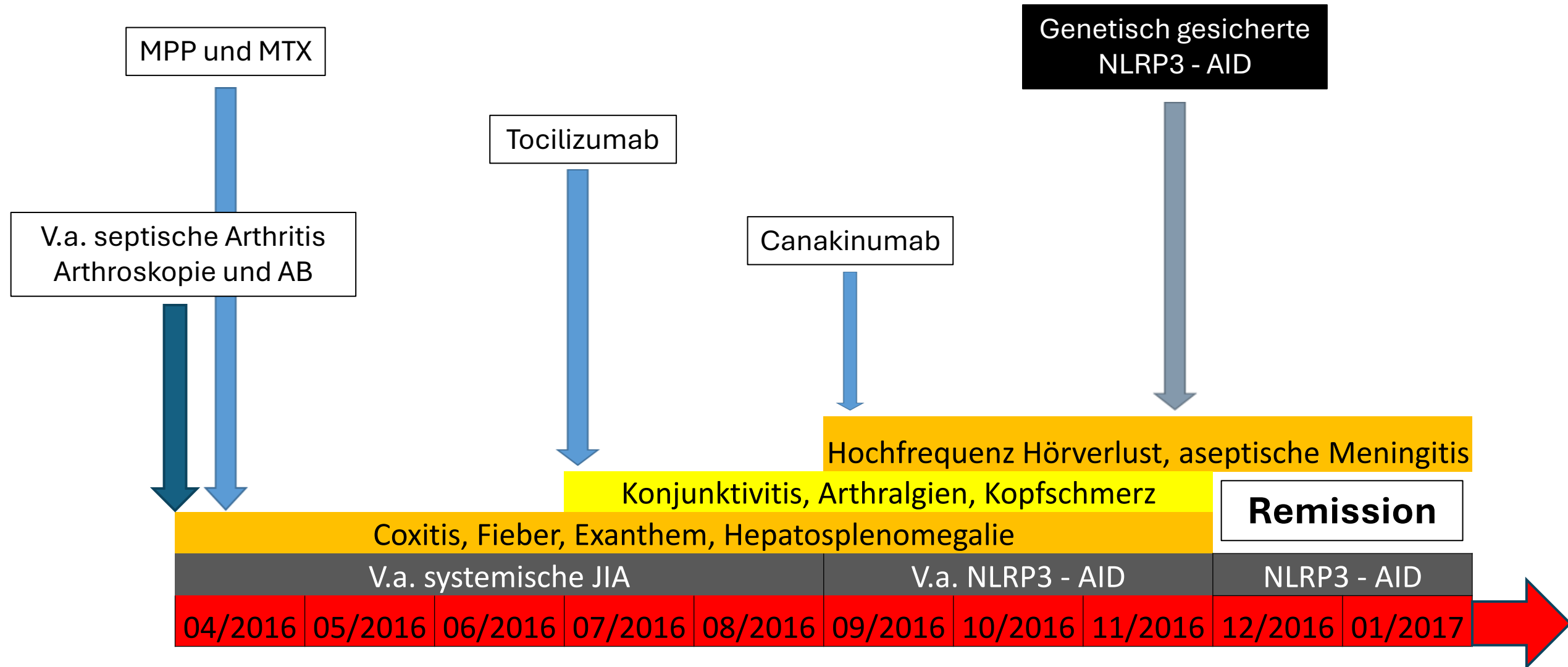


Exanthem

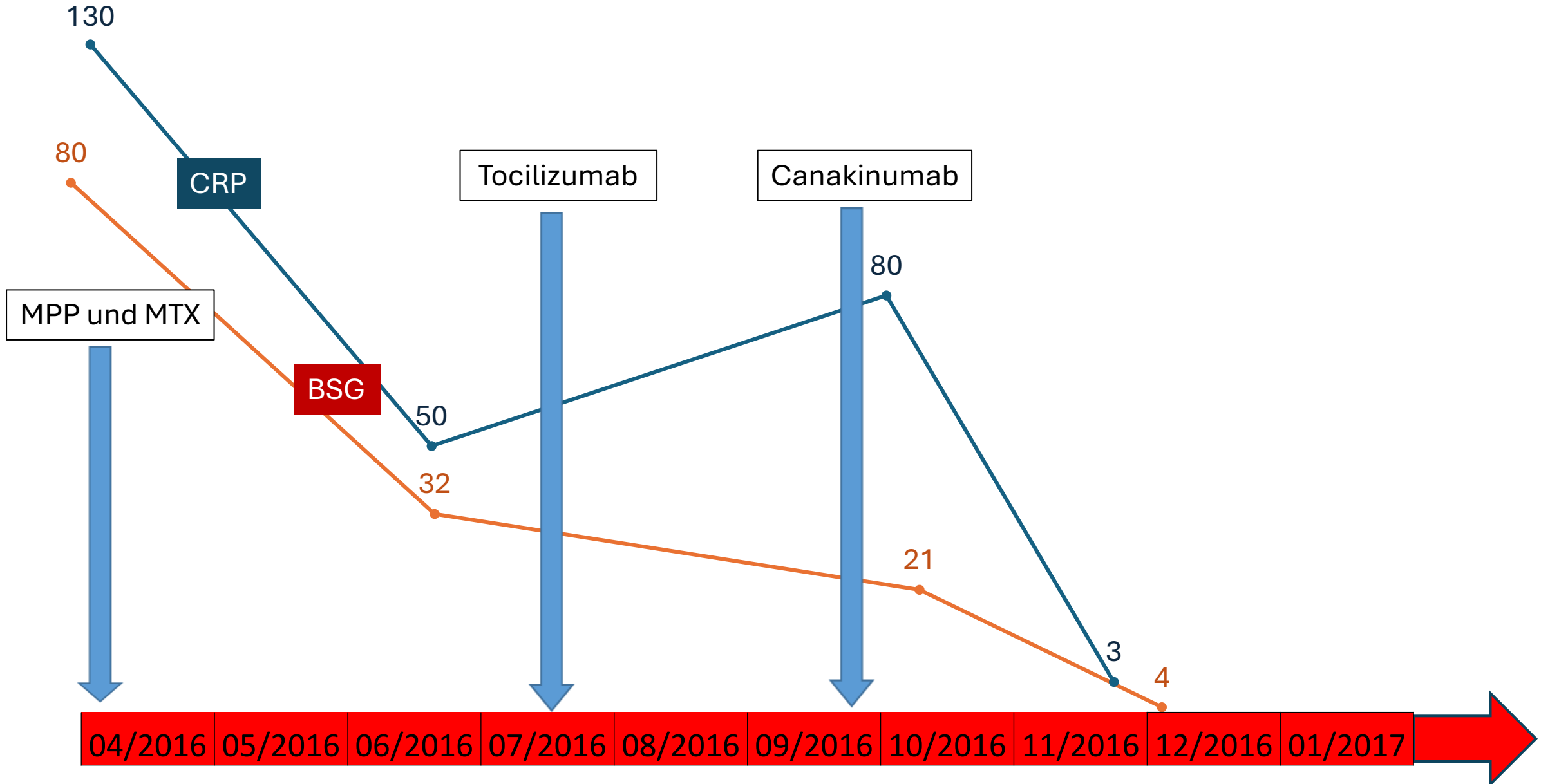


Balkonstirn

Verlauf und Therapie



Labor



Junge, 9 Jahre

- Seit dem 2. LJ Fieber Episoden
- Halsschmerzen, Beinschmerzen, Aphthen, zervikale Lymphadenitis
Bauchschmerzen
- Episodendauer 3-5 Tage
- Intervall eher unregelmäßig
- Suboptimale Gewichtszunahme (P 6)
- Streptest negativ
- CRP 180 mg/l



Differential Diagnosen

Symptome	PFAPA	MKD	FMF
Fieber	+	+	+
Tonsillo/Pharyngitis	++	+/-	-
Aphthöse Stomatitis	+	+	-
Zervikale Lymphadenopathie	+	+	-
Bauchschmerzen	+/-	++	++
Exanthem	-	+	+
Regelmäßigkeit	++	-	-
Normales Wachstum	+	+/-	+

V.a. PFAPA

- Empfehlung Fieber Kalender
- Prednisolon 1mg/kg bei typischer Episode
- Auf Anraten HNO Tonsillektomie
- Nach 4 Monaten erneute Fieber Episoden
- Gewichtsperzentile <3 nach 4 Jahren
- Entfernte Konsanguinität
- Genetik

Mevalonat Kinase Mangel (MKD/HIDS)

- Pathogene Variante im *MVK* c.1129G>A homozygot

Therapie

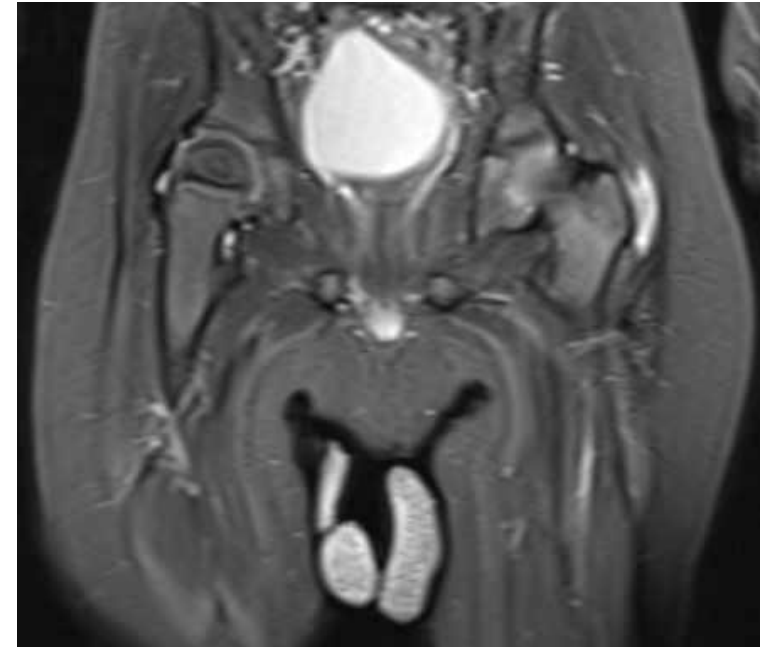
Canakinumab 2-4 mg/kg alle 4 Wochen
CAVE Pneumokokken und Staphylokokken
Impfungen vor dem Beginn der Therapie

Monitoring

AIDAI und ADDI
Fehltage in der Schule, PGA, QoL
Wachstum und Entwicklung
Entzündungsparameter
Proteinurie
Therapie-assoziierte Komplikationen
(Infektionen, LW, Nieren, Urin, BB+Diff)

Junge, 18 Monate

- Fieberschübe 1-3 Tage
- Transiente Arthritis
- Staksiges Gangbild
- Nächtliche Schmerzen
- Berührungsempfindlichkeit
- Bauchschmerzen
- Gehweigerung auch in symptomfreien Intervallen
- Gewicht und Größe < P3
- Leukozytose mit Neutrophilie, CRP 32 mg/l



Enthesitis- Bild

V.a. Autoinflammation

- FA: Cousine mütterlicherseits rezidivierende Fieberschübe und Bauchschmerzen
- Gezielte Genetik auf FMF negativ
- Erhöhte Typ I Interferonsignatur
- WES: heterozygote pathogene Variante Arg822Gln im *IFIH1*
- Aicardi – Goutieres Syndrom Typ 7
- Therapie mit JAK Inhibitoren
- Besserung innerhalb von 2 Wochen

Take-home message

- Rezidivierendes Fieber mit einem bestimmten Symptommuster
- Ethnizität
- Familienanamnese
- Frühe Manifestation
- Erhöhte Entzündungswerte in der Episode
- Gezielte, Pathogenese - basierte Therapie möglich

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

