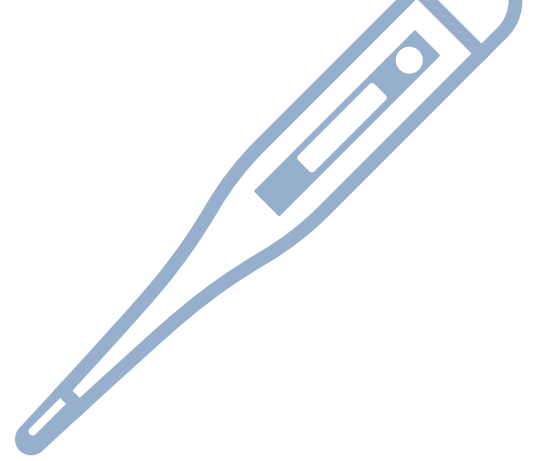


# Fiebersyndrome

AUTOR  
PD DR. MED. DIRK HOLZINGER



## *Fieber ohne Infektion*

Fieber ist für Kinderärzte ein alltägliches Symptom und ein häufiger Grund einer Patientenvorstellung. Dabei liegt in den meisten Fällen eine infektiöse Erkrankung vor, häufig ein viraler Infekt. Somit stehen Kinderärzte vor der schwierigen Aufgabe, unter den zahlreichen Kindern, die mit Verdacht auf eine Infektion zu ihm kommen, diejenigen zu identifizieren, die an einer entzündlichen Erkrankung oder einem Immundefekt leiden. Das Erstellen einer Diagnose bei Auftreten eines nicht infektiös bedingten Fiebers ist häufig schwierig, weil eine ganze Reihe seltener Krankheiten mit Fieber einhergehen. Da für diese Krankheiten meist keine einfachen diagnostischen Tests zur Verfügung stehen, erfolgt die Diagnose mithilfe bestimmter Kriterien, welche in der Regel auf klinischen Befunden beruhen, die mit bestimmten Laborresultaten verbunden sind. Aus diesem Grund stützt sich die diagnostische Abklärung größtenteils zunächst auf den Ausschluss einer Reihe entzündlicher, infektiöser und hämatologisch/onkologischer Erkrankungen. Dabei können dann Krankheiten vorliegen, die heute zu den autoinflammatorischen Erkrankungen gezählt werden („autoinflammatory diseases“, AID) und eine heterogene Gruppe an Erkrankungen umfassen <sup>(1)</sup>.

## *Autoinflammatorische Erkrankungen*

Bei entzündlichen Erkrankungen spielen autoimmunologische sowie autoinflammatorische Krankheitsmechanismen eine Rolle. Bei Autoimmunerkrankungen ist die erworbene Immunantwort beeinträchtigt und es kommt zu einer Aktivierung von Lymphozyten und der Produktion von Antikörpern, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Bei der Autoinflammation besteht eine Entzündungsreaktion (Inflammation), die scheinbar „von selbst“ (auto) auftritt und durch die Aktivierung der angeborenen Immunantwort – Monozyten/Makrophagen sowie Neutrophilen –

verursacht wird <sup>(2)</sup>. Bei den meisten autoinflammatorischen Erkrankungen spielt die gesteigerte Freisetzung von Interleukin-1-beta (IL-1b) eine wichtige Rolle für den entzündlichen Schub. Die Sekretion dieses Entzündungseiweißes, dessen Freisetzung den Fieberschub verursacht, wird durch einen Molekülkomplex, das sogenannte „Inflammasom“, kontrolliert <sup>(3)</sup>.

## *Angeborene Fiebersyndrome*

Zu den AID gehören die hereditären periodischen Fiebersyndrome (HPF). Diesen Erkrankungen liegt eine Mutation des Inflammasoms zugrunde, beziehungsweise Mutationen anderer Moleküle, die das Inflammasom regulieren. Jede dieser Erkrankungen weist sowohl einige spezifische Charakteristika als auch zahlreiche Symptome auf, die auch bei anderen autoinflammatorischen sowie bei den infektiösen Erkrankungen auftreten (z. B. Fieber, Ausschlag, Gelenk-, Bauch- oder Kopfschmerzen) (Tab. 1). Um unter den vielen Patienten mit Fieber die herauszufiltern, die eine entsprechende Erkrankung haben könnten, sind Entscheidungsalgorithmen erarbeitet worden <sup>(4-6)</sup>. TRAPS (Tumornekrosefaktorrezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) und CAPS (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom) werden dominant vererbt, so dass weitere Fälle in der Familie typisch sind für diese beiden Syndrome <sup>(7)</sup>. Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) kommt hauptsächlich bei bestimmten Bevölkerungsgruppen im östlichen Mittelmeerraum und im mittleren Osten vor <sup>(8)</sup>. Bei Beginn der Symptome im ersten Lebensjahr und einer Impfung als Verursacher eines entzündlichen Schubs muss man an ein Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom (HIDS) denken <sup>(9)</sup>. Diese Erkrankungen treten klassischerweise mit rezidivierenden Fieberschüben auf, die mitunter in regelmäßigen Perioden erscheinen. Die Fieberschübe dauern zwischen 2 und 3 Tage bei FMF, 3 bis

7 Tage bei HIDS und länger als eine Woche bei TRAPS. Bei CAPS ist die Dauer der Fieberschübe variabel, auch persistierendes Fieber kommt vor (Tab 1.). CAPS beruht auf einer Mutation des Inflammasoms und umfasst 3 Syndrome: die familiäre Kälteurtikaria (FCU), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und CINCA. Die Symptome der FCU sind mittelschwere, rezidivierende Fieberschübe mit Urtikaria und Ge-

lenkschmerzen nach Kälteexposition. Das MWS ist durch mittelschweres Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Konjunktivitis, Arthritis, aseptische Meningitis und Taubheitsgefühl charakterisiert. CINCA/NOMID beginnt in den ersten Lebenswochen mit Urtikaria, mittelschwerem Fieber, Leber- und Milzvergrößerung sowie artikulären, neurologischen und sensorischen Beeinträchtigungen <sup>(10, 11)</sup>.

	FMF	TRAPS	HIDS	CINCA	MWS	FCU	PFAPA
<b>Gen</b>	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	-
<b>Erbgang</b>	Rezessiv	Dominant	Rezessiv	Dominant	Dominant	Dominant	Unbekannt/ Nicht hereditär
<b>Beginn (Alter in Jahren)</b>	< 20	Alle Lebensalter	1 (bis 10)	Neonatal	Variabel	< 1	< 5
<b>Fieberdauer</b>	1-3 Tage	> 1 Woche	3-7 Tage	Variabel	Tage bis Wochen	Tage bis Wochen	3-5 Tage
<b>Hauptsymptome</b>	Polyserositis	Konjunktivitis; Myalgien; Bauchschmerz; Periorbitale Ödeme	Abdominal- symptome; Lymphaden- opathie	Optikusatrophy; Krampfanfälle; aseptische Meningitis; mentale Retardierung; akzeleriertes Epiphysen- wachstum; Taubheit, Blindheit; Minderwuchs, Dystrophie	Innenohr- schwerhörigkeit; Taubheit	Konjunktivitis; Kälteintoleranz	Pharyngitis; tonsilläre Plaques; aphthöse Stomatitis; zervikale Lymphaden- opathie
<b>Gelenkbeteiligung</b>	Oligo-/ Monarthritis	Oligoarthritis	Polyarthralgie	Destruktive Arthropathie	Arthralgien; transiente Arthritis	Arthralgien nach Kälte	Keine
<b>Hautbeteiligung</b>	Erysipelartig (beinbetont)	Migratorisch; erythematös; schmerzhaft	Erythematös; makulopapulös	Wanderndes Exanthem; Urtikaria	Urtikaria	Exanthem nach Kälte; Urtikaria	Keine
<b>Therapie</b>	Colchicin; ggf. Biologika	NSAR, Steroide; TNF-Blockade; IL-1-Blockade	NSAR, Steroide; IL-1-Blockade	NSAR, IL-1-Blockade	NSAR, IL-1-Blockade	Kälte meiden; IL-1-Blockade	Steroide (bei Schubbeginn)

CINCA „Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome“; DIRA „deficiency of interleukin 1 receptor antagonist“; FCU familiäre Kälteurtikaria; FMF fa-miliäres Mittelmeerfieber; HIDS Hyper-IgD-Syndrom; IL Interleukin; MWS Muckle-Wells-Syndrom; NSAR nichtsteroidale Antirheumatika; PFAPA periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis; TRAPS TNF-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom.

## PFAPA-Syndrom

Bei Kindern gehört das PFAPA-Syndrom (Periodisches Fieber, aphtöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis) zu den häufigsten Ursachen rezidivierenden, nicht infektiösen Fiebers<sup>(12)</sup>. Die Fieberschübe beginnen im Kleinkindalter, meist vor dem fünften Lebensjahr. Typisch sind 3- bis 7-tägige Fieberschübe, die alle drei bis acht Wochen auftreten sowie mindestens eines der folgenden Hauptsymptome: Pharyngitis (exsudativ oder nicht exsudativ), zervikale Lymphadenitis und Stomatitis mit Aphthen. Der Rhythmus der Fieberschübe ist bei einem Teil der Patienten

sehr regelmäßig, sodass die Abklärung einer zyklischen Neutropenie wichtig ist. Das Kommen und Gehen der Fieberschübe mit mehrwöchigen Intervallen völliger Symptomfreiheit sowie eine unbeeinträchtigte Entwicklung sind notwendige Diagnosekriterien. Bei der Differenzialdiagnose sind rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege ebenso zu bedenken wie die oben genannten HPF. In der Regel zeigt sich im Verlauf der Erkrankung, ob sich die Diagnose PFAPA bestätigt oder ob doch eine genetische Abklärung für ein HPF zu veranlassen ist.

## FAZIT

HPF sind seltene aber relevante Diagnosen des nicht infektiösen Fiebers und sollten durch einen erfahrenen Spezialisten – meist ein Kinderrheumatologe – behandelt werden. Eine umfassende Anamnese, das Führen eines Fieber- und Beschwerdetagebuchs und diagnostische Algorithmen können zusammen mit entsprechenden Laborparametern den Verdacht erhärten. Die gezielte genetische Untersuchung kann die Diagnose bestätigen. Bei einigen Erkrankungen ist eine Symptomkontrolle mit NSAR, Steroiden oder Colchicin ausreichend, während andere eine gezielte IL-1b Blockade benötigen.



PD Dr. med. Dirk Holzinger

Klinik für Kinderheilkunde III, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

### Literatur:

1. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.
2. Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol.* 2009;144(3):279-302.
3. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):3-14.
4. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, Jorgensen C, Rodiere M, Le Quellec A, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1427-32.
5. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-32.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
7. Ryan JG, Aksentijevich I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: toward a molecular understanding of the systemic autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):8-11.
8. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017;8:253.
9. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):419-23.
10. Kone-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(10):1083-92.
11. Sarrabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):827-35.
12. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):38.