

# Unklares Fieber und Autoinflammation

---

Johannes-Peter Haas

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

## *Wann spricht man von Fieber?*

Fieber bezeichnet üblicherweise einen Anstieg der Körpertemperatur auf 38,5°C und darüber. Die Ursachen können endogen (Heraufsetzen der Körpertemperatur bei Entzündung, Dehydratation, Stoffwechsellage, Temperaturstau bei Muskelarbeit) oder exogen (Insolation, zu hohe Umgebungstemperatur) sein. Bei einigen Kindern können bereits Temperaturen zwischen 38,0 und 38,5°C auf eine Erkrankung hinweisen. Idealerweise wird die Körpertemperatur rektal oder zumindest im Gehörgang bestimmt. Tageszeitliche Schwankungen müssen berücksichtigt werden: Morgens ist die Temperatur meist 0,5°C niedriger als abends. Bei einer Körpertemperatur von mehr als 41°C, sprechen wir von Hyperthermie. Die Temperaturaufzeichnung im Tagesverlauf (Fieberkurve) kann, insbesondere bei der Abklärung von Fieber unklarer Ursache, wegweisend sein.

## *Unklares Fieber*

Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin = FUO) wurde 1991 durch Durack und Street neu definiert. Dabei muss: (i) der Patient mindestens drei Wochen krank sein, (ii) die Körpertemperatur in dieser Zeit mehrfach 38,3°C übersteigen und (iii) während eines dreitägigen stationären Krankenhausaufenthaltes oder dreier ambulanter Besuche keine ausreichende Diagnose zu finden sein [9]. FUO wird in vier Klassen eingeteilt: (i) klassisches FUO (Unterkategorien: Infektionen, Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Manipulationen (vorgetäushtes Fieber, Medikamentenfieber), sowie ungeklärte Ursachen), (ii) nosokomiales FUO, (iii) FUO bei Neutropenie und Immunsuppression und (iv) FUO bei HIV-Patienten. FUO ist eine Ausschlussdiagnose, denn Studien zeigen, dass bei intensivierter Diagnostik ca. 50% der Fälle letztlich an einer Infektion leiden. Autoimmune-, autoinflammatorische- und maligne Erkrankungen sind ebenfalls häufig. Weniger als 15% der Fälle mit FUO bleiben nach eingehender Diagnostik unklar [5, 6]. Die Ursachen für anhaltendes bzw. rekurrendes Fieber sind vielfältig (siehe Tabelle 1). Die resultierende Diagnostik und der damit verbundene Aufwand können erheblich und für den Patienten belastend sein. Einige Differentialdiagnosen sind sehr selten und erfordern daher seitens der betreuenden Ärzte spezielle Erfahrung und Kenntnisse. Wie rasch und in welchem Umfang die Diagnostik erfolgen muss, ob eine stationäre Abklärung sinnvoll ist und ob ggf. eine Therapie „ex juvantibus“ eingeleitet werden sollte richtet sich vor allem nach dem Zustand des Patienten, der leicht beeinträchtigt bis lebensbedroht sein kann [15].

Wichtig sind:

1. eine nochmalige, intensivierete Anamnese (siehe Tab. 2), ggf. mit Überprüfung vorangegangener Befunde und einer Befragung des erweiterten Umfeldes.
2. genaue Aufzeichnungen des Fieberverlaufes
3. wiederholte körperliche Untersuchungen (ggf. mehrmals am Tag) während Fieber und in Fieberpausen

4. ggf. eine repetitive Basisdiagnostik (z.B. Blutbild, Senkung, Urin-Status, Blutkultur...)

Invasive (z.B. Endoskopie, Biopsien), strahlenintensive (z.B. Dünnschicht-CT) und besonders aufwändige diagnostische Verfahren (z.B. PET) sollten entweder mit präziser Indikation, oder bei Patienten mit bedrohlichem Verlauf erfolgen.

Die Abklärung eines FUO ist zumeist eine interdisziplinäre Aufgabe die Infektologen, Hämato-Onkologen, Immunologen und Rheumatologen miteinbeziehen sollte. Erforderlichenfalls müssen weitere pädiatrische Spezialgebiete (z.B. Nephrologie, Gastroenterologie, Endokrinologie...) hinzugezogen werden.

### ***Behandlung von Fieber unklarer Genese***

Die Therapie des FUO ist initial symptomatisch und beinhaltet vor allem fieber- und schmerzsenkende Maßnahmen. Die spezifische Therapie richtet sich nach der zugrunde liegenden Erkrankung, sobald diese identifiziert wurde.

### ***Was sind autoinflammatorische Erkrankungen?***

Wiederkehrendes Fieber ohne erkennbare Ursache sollte zur Abklärung eines periodischen Fiebersyndroms führen. Historisch wurden viele der periodischen Fiebersyndrome, die wir heute als „autoinflammatorische“ Erkrankungen (autoinflammatory disease = AID) des Kindes- und Jugendalters kennen der Gruppe der Autoimmunerkrankungen zugeordnet. Aber auch andere Erkrankungen, die mit einer massiven Entzündungsreaktion einhergehen z.B. die systemisch Juvenile idiopathische Arthritis (S-JIA, Morbus Still) werden heute aufgrund neuer pathogenetischer Erkenntnisse [13, 19, 26] den AID zugeordnet. Während Autoimmunerkrankungen durch spezifische Reaktionen des adaptiven Immunsystems mit Bildung von Autoantikörpern und/oder autoaggressiven T-Zellen, die entweder direkt am Erkrankungsgeschehen beteiligt sind, oder als Marker für die autoimmunologische Aktivität gelten können, entstehen, finden sich bei AID initial nur ausnahmsweise Hinweise für spezifische Autoimmunreaktionen mit Bildung von Autoantikörpern [20]. AID sind Folge von Fehlfunktionen des angeborenen Immunsystems (siehe Pathogenese). Viele AID haben monogenetische Ursachen, d.h. ihnen liegen Mutationen eines der Gene zugrunde, die Proteine oder Regulationsfaktoren in proinflammatorischen Signalübertragungswegen des angeborenen Immunsystems kodieren (siehe Tabelle 3). Viele AID sind extrem selten und spielen daher in der kinderärztlichen Versorgung nur eine untergeordnete Rolle. Daher sollte der Verdacht auf das Vorliegen einer AID durch spezialisierte Kinderärzte, in aller Regel Kinderreumatologen und Kinderimmunologen abgeklärt werden. Im Folgenden wird exemplarisch auf zwei AID eingegangen: (i) das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), der häufigsten AID mit zunehmender Prävalenz auch in Mitteleuropa und (ii) die Cryopyrin assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) als Prototypen zum Verständnis der Pathogenese und Therapie von AID.

### ***Pathogenese autoinflammatorischer Erkrankungen***

Bei AID entstehen überschießende proinflammatorische Prozesse, die durch Makrophagen, Mastzellen und neutrophile Granulozyten, also Zellen des angeborenen (innate) Immunsystems unterhalten werden und körpereigene Gewebe schädigen können. Die „danger-signal theory“ [22]

postuliert eine gegen eigene Gewebe gerichtete Inflammation, bei der exogene molekulare Strukturen (Pathogen associated molecular patterns - PAMPs), oder endogene molekulare Strukturen (Damage associated molecular patterns – DAMPs) das angeborene Immunsystem aktivieren. Modellerkrankung für eine PAMP-getriggerte Erkrankung ist der Morbus Crohn. Eine DAMP-getriggerte Aktivierung findet sich bei vielen AID (z.B. Störung der Regulation des IL-1 Signalweges), aber auch Stoffwechselerkrankungen wie der Gicht (Harnsäure als DAMP) [23]. DAMPs und PAMPs binden an sogenannte „pattern recognition receptors“ (PRRs) zu denen z.B. auch die Toll-like receptors (TLR) gehören. Die Aktivierung über PRRs führt in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zur Formation eines intrazellulären proinflammatorischen Proteinkomplexes des sogenannten Inflammasoms (NLRP3). Einer der Bestandteil des Inflammasoms ist Pyrin, welches bei FMF-Patienten infolge von Mutationen im MEV1-Gen eine überschießende Pyrin-Inflammasom Interaktion bewirkt. Das NLRP3 Inflammasom wiederum rekrutiert das Enzym Caspase 1 was zur Aktivierung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) führt [30]. Bei CAPS betreffen die erkrankungsauslösenden Mutationen Gene die für Proteinbestandteile des NLRP3 Inflammasoms kodieren und führen zu einer vermehrten Aktivität des Proteinkomplexes. Auch andere der bislang aufgeklärten AID basieren auf Mutationen die Elemente der IL-1 $\beta$  Aktivierungskaskade betreffen [21]. Viele AID entstehen also aufgrund von Regulationsstörungen, die bei einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems zu einer vermehrten Freisetzung des hochpotenten Zytokins IL-1 $\beta$  führen.

Die Erkrankungsaktivität lässt sich bei einigen AID mittels sog. Biomarker, d.h. die Messung von Proteinen, die mit einer Aktivierung von Granulozyten, Monozyten und Makrophagen einhergehen im Serum bestimmen. Hier haben sich die kalzium-bindenden „Myeloid-related proteins“ (MRP) 8 (S100A8) und 14 (S100A9) und S100A12 etabliert, die in aktiven Erkrankungsstadien häufig massiv erhöht sind [10] [29]. Ein weiterer wichtiger Laborparameter ist das Serum-Amyloid A, insbesondere da einige autoinflammatorische Erkrankungen wie z.B. das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) un- oder nicht ausreichend behandelt mit der Entwicklung einer Amyloidose einhergehen können [1].

## **Beispiele autoinflammatorischer Erkrankungen**

### **Familiäres Mittelmeerfieber (FMF):**

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) zeichnet sich klinisch durch periodisch auftretende Fieberattacken von 1-3 Tagen Dauer aus. Während der Attacken werden Bauchschmerzen (Peritonitis, >90%), Pleuritis (40%), Arthralgien bzw. Arthritis (20-70%) und unspezifische Erytheme (15-70%) beobachtet. Nur etwa 50% aller Fälle manifestieren innerhalb der ersten 5 Lebensjahre. Langfristig ist das FMF mit einem hohen Risiko für die Entstehung einer systemischen Amyloidose, mit entsprechenden Organfunktionsstörungen v.a. an Niere, Herz und Darm vergesellschaftet.

Ursache des FMF sind Mutationen im *Mediterranean Fever-Gen* (MEFV), die sich gehäuft in Ethnien des Mittelmeerraumes (Türken, Juden, Armenier, Araber) finden und autosomal rezessiv vererbt werden. Die in einigen Kulturkreisen noch übliche Verwandtenehe steigert das Transmissionsrisiko. Die Mutationen verursachen eine Überaktivierung des Pyrin-Inflammasoms, was eine unverhältnismäßige proinflammatorische Reaktion auslöst. Viele FMF-Patienten tragen zwei identische pathogene Mutationen (homozygote Merkmalsträger), jedoch ist auch ein kombiniert

heterozygoter Mutationsstatus und das Vorliegen einer klinisch manifesten Erkrankung bei nur einer Mutation in Einzelfällen auch ohne Nachweis von Mutationen möglich [16]. Das FMF folgt daher keinem klassischen autosomal-rezessiven Erbgang, vielmehr liegt eine Gendosis- Wirkungsbeziehung vor. Der Phänotyp wird darüber hinaus auch von weiteren bislang nur teilweise verstandenen Einflüssen geprägt. Bestimmte andere autoimmune bzw. –inflammatorische Erkrankungen, wie die Purpura-Shoenlein Hennoch treten bei FMF-Patienten gehäuft auf [25].

Die Diagnose des FMF basiert auf der klinischen Präsentation. Die verfügbaren klinischen Scores zeigten bei Evaluierungsstudien bei pädiatrischen Patienten eine nur mäßige Sensitivität und Spezifität. Laborparameter wie das Serumamyloid A und die S100 Proteine (siehe oben) können zur Aktivitätsabschätzung hilfreich sein, sind jedoch nicht als diagnostische Marker verwendbar. Die molekulargenetische Untersuchung kann daher im Verdachtsfall sehr hilfreich sein. Die Therapie besteht in der lebenslangen täglichen Gabe von Colchizin. Sie sollte bei Patienten mit: (i) Homozygotie für eine pathogene Mutation, (ii) heterozygoter Kombination zweier pathogener Mutationen, sowie (iii) Nachweis einer Mutation und eindeutigen klinischen Zeichen begonnen werden [16]. Bei Patienten, die trotz korrekter prophylaktischer Colchizintherapie eine hohe Attackenfrequenz beibehalten, oder Colchizin nicht vertragen, bzw. bei trotz Therapie persistierenden Organmanifestationen können zusätzlich IL1-blockierende Biologika (zugelassen in Deutschland Canakinumab) eingesetzt werden [14].

#### *Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS):*

Mutationen im *CIAS1*-Gen (Cold-induced-autoinflammatory-syndrome-1) führen zu drei verschiedenen Phänotypen einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung mit unterschiedlicher Penetranz und Ausprägung: (i) der familiären Kälteurtikaria (familial cold associated syndrome FCAS [12]), dem Muckle-Wells-Syndrom (MWS [18]) und dem Chronic-infantile- neurological-cutaneous-articular (CINCA [27]) bzw. Neonatal-onset-of-multisystemic-inflammatory-disease (NOMID [8]) Syndrom. Bei etwa 50% der Patienten handelt es sich um Neumutationen. *CIAS1* kodiert das Protein Cryopyrin einem Modulator der IL-1 $\beta$  Synthese. Es kommt zu einer Enthemmung der IL-1 $\beta$  Synthese und damit zu einer Autoaktivierung des Inflammasoms in Monozyten und Makrophagen was zu Symptomen einer Inflammation auch ohne exogene Stimuli [7] führt. Beim FCAS kommt es nach Kälteexposition zu Fieberepisoden mit Urtikaria, Arthralgien, Konjunktivitis und Leukozytose. Patienten mit MWS leiden an unregelmäßig auftretenden Fieberschüben, mit urtikariellem Exanthem, Konjunktivitis, Müdigkeit und muskuloskelettalen Schmerzen. Im Verlauf der Erkrankung tritt durch Innenohrbeteiligung eine progressive senso-neuronale Taubheit auf. Außerdem ist die Entwicklung einer sekundären Amyloidose mit entsprechenden Organschäden möglich [28].

Das CINCA/NOMID manifestiert bereits im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter mit einem persistierenden urtikariellen, nicht juckenden Exanthem, hochfieberhaften Episoden, Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie und neurologischen Auffälligkeiten (Kopfschmerzen, chronischer aseptischer Meningitis, zerebralen Krampfanfällen, spastischer Diplegie und mentaler Retardierung). Etwa die Hälfte der Kinder hat ein zu geringes Geburtsgewicht (small for gestational age), was auf bereits pränatal bestehende Störungen hinweist. Im Verlauf treten Knochenveränderungen mit prädominanter Lokalisation im Bereich der Knie (inkl. distaler Femur und proximale Tibia) mit z.T. massiven Hyperostosen im Bereich der Epiphysen, metaphysären Dysplasien und einer Osteoporose auf. Betroffen können auch Ellbogen, Hand-, Sprung- und Schultergelenke sein. Zusätzlich kann eine nicht-rheumatische Synovialisproliferation mit Arthritis auftreten. Als Folge

kommt es durch die Gelenkdestruktion zum Funktionsverlust. Neurologische Komplikationen im Verlauf eines CINCA sind senso-neuronale Taub- und Blindheit (bei Neuritis nervi optici mit Papillenödem) und eine progrediente mentale Retardierung.

Beim FCAS besteht die Therapie im Vermeiden von Kälteexposition und ggf. einer symptomatischen Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Ursachenorientiert und erfolgreich behandeln lassen sich Patienten mit CAPS mittels IL-1beta Antagonisten (z.B. Canakinumab (Ilaris<sup>®</sup>) [17] und Anakinra (Kineret<sup>®</sup>) [11], beide für die Indikation zugelassen). Dies ist in jedem Fall aufgrund der schlechten Prognose bei CINCA-Patienten und aufgrund der drohenden Dauerschäden (Taubheit, Amyloidose) auch bei MWS Patienten indiziert [3]. Bei Patienten mit CINCA kann durch eine anti-IL1 Therapie die Progression der Erkrankung durch Reduktion der inflammatorischen Aktivität zumindest verlangsamt bzw. sogar gestoppt werden. Stattgehabte neurologische und skelettale Schäden bilden sich jedoch unter Therapie nicht zurück [24]. Beim MWS ist die Situation ähnlich, wobei hier signifikante Besserungen der Innenohrschwerhörigkeit unter anti- IL1 Therapie beobachtet wurden [28]. Die Prognose für das CINCA ist ernst und abhängig von der Penetranz des Phänotypen und damit der Schwere der klinischen Symptome. Die Lebenserwartung ist verkürzt, da unbehandelt viele Patienten an den Folgen von Vaskulitis, sekundärer Amyloidose oder Infektionen vorzeitig versterben.

### *Fazit für die Praxis*

1. Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO) benötigen oft eine umfassende Diagnostik. Dabei richten sich Ausmaß und Geschwindigkeit der Diagnostik vor allem nach dem klinischen Zustand des Patienten.
2. Wiederholung und Intensivierung von Anamnese und körperlicher Untersuchung bilden die Basis der erweiterten Abklärung.
3. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist bei Patienten mit FUO oft der Schlüssel zum Erfolg
4. Findet sich bei FUO keine Diagnose, bzw. besteht rekurrendes Fieber so sollte auch an das Vorliegen einer autoimmunen, bzw. autoinflammatorischen Erkrankung (AID) gedacht werden. Die in Frage kommenden Erkrankungen sind mit Ausnahme des familiären Mittelmeerfiebers sehr selten, so dass unbedingt Kontakt zu Zentren mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von AID aufgenommen werden sollte.

**Table 1: Ursachen für Fieber unklarer Genese im Kindesalter (modifiziert nach [2, 4])**

Infektiöse Ursachen		Nichtinfektiöse Ursachen	
<b>Bakteriell</b>		<b>Hämato-onkologisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abzeß</li> <li>- Bartonellose</li> <li>- Borreliose</li> <li>- Brucellose</li> <li>- Endokarditis</li> <li>- Leptospirose</li> <li>- Kingella kingae</li> <li>- Mastoiditis</li> <li>- Mycoplasmeninfektion</li> <li>- Osteomyelitis</li> <li>- Pyelonephritis</li> <li>- Rattenbißfieber</li> <li>- Salmonellose</li> <li>- Sinusitis</li> <li>- Tuberkulose</li> <li>- Atypische Mykobakterien</li> <li>- Tularämie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukämie</li> <li>- Lymphom</li> <li>- Langerhanszell Histiozytose</li> <li>- Neuroblastom</li> <li>- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)</li> <li>- Sichelzellanämie</li> <li>- Tumorfieber</li> </ul>	
<b>Viral</b>		<b>Autoimmunität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytomegalie Virus</li> <li>- Epstein-Barr Virus</li> <li>- Humanes Immundefizienz Virus</li> <li>- Parvo B19 Virus</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiphospholipid Antikörpersyndrom (APS)</li> <li>- Morbus Behcet</li> <li>- Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)</li> <li>- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)</li> <li>- Hashimoto Thyreoiditis</li> <li>- Juvenile Dermatomyositis (JDM)</li> <li>- Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</li> <li>- Juveniles Sjögren Syndrom (jSS)</li> <li>- Kawasaki Syndrom</li> <li>- Polyarteriitis nodosa (PAN)</li> <li>- Rheumatisches Fieber</li> <li>- Sarkoidose</li> <li>- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)</li> </ul>	
<b>Fungal</b>		<b>Autoinflammation (inkl. periodische Fieber)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastomyose</li> <li>- Histoplasmose</li> <li>- Cryptosporidien</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodisches Fieber, aphtöse stomatitis, pharyngitis, cervicale adenitis (PFAPA)</li> <li>- Pyogene Arthritis, Pyoderma gangränosum, Akne (PAPA)</li> <li>- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)</li> <li>- Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)</li> <li>- Cryopurin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)</li> <li>- Systemische Juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)</li> <li>- Hyper-IgD Syndrom (HIDS)</li> <li>- Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)</li> <li>- Andere: Defizienz des IL-1 Rezeptors (DIRA), Majeed Syndrom, Blau Syndrom, Interferonopathien ...</li> </ul>	
<b>Andere</b>		<b>Andere</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leishmaniose</li> <li>- Lymphogranuloma venerum</li> <li>- Malaria</li> <li>- Psittacose</li> <li>- Q-Fieber</li> <li>- Toxoplasmose</li> <li>- Toxocara (Larva migrans)</li> <li>- Pneumocystis carinii</li> <li>- Besiedeltes Fremdmaterial (Katheter, Shunt etc.)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anhydrotische ektodermale Dysplasie</li> <li>- Diabetes insipidus</li> <li>- Drug fever</li> <li>- Familiäre Dysautonomie</li> <li>- Hyperthyreose</li> <li>- Münchhausen-Syndrome-by-proxy</li> <li>- Serumkrankheit</li> <li>- Sweet Syndrom</li> </ul>	

**Tabelle 2: Basisinstrumentarium zur Abklärung FUO (mod. nach [15])**

<p>Anamnese</p>	<p>Vorerkrankungen und Operationen</p> <p>Fieberverlauf, Fieberkalender</p> <p>Gewichtsverlust, Stuhlauffälligkeiten, Nachtschweiß</p> <p>Haarausfall, trockene Augen, Schluckbeschwerden</p> <p>Hautsymptome</p> <p>Anzahl, Schwere und Art von Infektionen</p> <p>Familienanamnese, Ethnizität</p> <p>Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten</p> <p>Tierkontakte, Insektenbisse (-stiche)</p> <p>Medikamente, Drogenkonsum</p> <p>Ernährungsgewohnheiten, Genuss von roher Milch bzw. rohem Fleisch</p> <p>Umgebungserkrankungen (z.B. Keimausscheider)</p> <p>Reisen, bzw. Wohnaufenthalte in Endemiegebieten</p>
<p>Begleitsymptome</p>	<p>Gedeihstörungen: Körperlänge, Gewicht, Proportionen</p> <p>Exanthem, Erythema nodosum, Urtikaria</p> <p>Aphthen, orale Ulzerationen, Pharyngitis</p> <p>Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie</p> <p>Konjunktivitis, Uveitis</p> <p>Arthritis, Knochenschmerzen, Muskelschmerz</p> <p>Neu aufgetretenes Herzgeräusch</p> <p>Fehlendes oder vermehrtes Schwitzen</p> <p>Kapillarbett-/Nagelbettveränderungen</p> <p>Serositis</p> <p>Neurologische Auffälligkeiten (z. B. Kopfschmerz), Fatigue</p> <p>Pulmonale Beschwerden</p> <p>Bauchschmerz, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö (v. a. nachts), gastrointestinaler Blutverlust, perianale Inspektion, rektale Untersuchung</p>

**Tabelle 3: Auswahl autoinflammatorische Syndrome**

	CAPS			FMF	HIDS	TRAPS	PFAPA	PAPA	Blau-Syndrom	SJIA
	FCAS	MWS	CINCA (NOMID)							
<b>Vererbungsmodus</b>	AD			ar	ar	AD	unklar	AD	AD	unklar
<b>Gen</b>	NLRP3			MEFV	MVK	TNFRSF1A		CD2BP1/PSTPIP	CARD15/NOD2	
<b>Chromosom</b>	1q44	1q44	1q44	16p13	12q24	12p13	unklar	15q24	16q12	unklar
<b>Protein</b>	NALP3 (Cryopyrin)			Pyrin	Mevalonate kinase	TNF-Rezeptor	unklar	CD2BP1/PSTPIP1	CARD15	unklar
<b>Beginnalter</b>	Kindheit	Kindheit	Neonatal	Kindheit, Adoleszenz	Kindheit	Kindheit, Adoleszenz	Kindheit	Kindheit	Kindheit	Kindheit
<b>Fieberschübe</b>	häufig	variabel		Häufig	häufig	variabel	häufig	selten	selten	Nur initial
<b>Haut</b>	Urtikariaartig			Erysipelartig	Makulös-papulös	Migratorisches Erythem	unspezifisch	Pyoderma, gangraenousum, Akne	Makulös-papulös	Makulös-papulös
<b>Muskuloskelettal</b>	Arthralgie, Arthritis, Myalgie		Arthralgie, Epiphysäre Hyperostosen	Monarthritis	Arthralgie, Arthritis, Myalgie	Myalgie, Monarthritis	selten	Pyogene sterile Arthritis	Granulomatöse Arthritis	Arthritis
<b>Abdomen</b>	keine	Gelegentliche Bauchschmerzen		Schmerzattacken, Peritonitis	Bauchschmerzen	unspezifisch	unspezifisch	keine	keine	unspezifisch
<b>Auge</b>	Konjunktivitis	Konjunktivitis, Uveitis	Uveitis, Papillenödem, Neuritis	selten	selten	Konjunktivitis, periorbitale Ödeme	selten	keine	Uveitis, lidocyclitis	keine
<b>Serositis</b>	keine	Selten		Peritonitis, Pleuritis	selten	Peritonitis	keine	keine	keine	Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis
<b>Amyloidoes</b>	selten	Häufig		häufig	selten	häufig	unklar	unklar	unklar	selten
<b>Besonderheiten</b>	Trigger: Kälteexposition	Senso-neurale Schwerhörigkeit (70%), Amyloidose	Chron. aseptische Meningitis, senso-neurale Schwerhörigkeit, Hepatosplenomegalie	Amyloidose	Lymphadenopathie, IgD im Schub erhöht, Mevalonsäure im Urin erhöht	Lymphödem	Lymphadenopathie, Pharyngitis, Aphtöse Stomatitis, Kopfschmerzen			Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, MAS, Amyloidose



**Legende Tabelle 2:** Cryopurin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS), Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Hyper-IgD Syndrom (HIDS), Periodisches Fieber, aphtöse stomatitis, pharyngitis, cervicale adenitis (PFAPA), Pyogene Arthritis, Pyoderma gangränosum, Akne (PAPA), Systemische Juvenile idiopathische Arthritis (SJIA), Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

### *Literatur:*

1. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S et al. (2004) Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes and immunity* 5:289-293
2. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA (2015) Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatrics in review* 36:380-390; quiz 391
3. Caorsi R, Lepore L, Zulian F et al. (2013) The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis research & therapy* 15:R33
4. Chusid MJ (2017) Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatric clinics of North America* 64:205-230
5. Ciftci E, Ince E, Dogru U (2003) Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Annals of tropical paediatrics* 23:259-263
6. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z et al. (2003) Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 45:564-569
7. De Jesus AA, Canna SW, Liu Y et al. (2015) Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annual review of immunology* 33:823-874
8. Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM et al. (2000) Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Archives of ophthalmology* 118:1386-1392
9. Durack DT, Street AC (1991) Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Current clinical topics in infectious diseases* 11:35-51
10. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T et al. (2009) The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 60:883-891
11. Goldbach-Mansky R (2009) Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1182:111-123
12. Hedrich CM, Bruck N, Paul D et al. (2012) "Mutation negative" familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatology international* 32:2629-2636
13. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E et al. (2018) Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatric rheumatology online journal* 16:7
14. Jesenak M, Hrubiskova K, Kapustova L et al. (2018) Canakinumab as monotherapy for treatment of familial Mediterranean fever - first report in Central and Eastern Europe region. *Bratislavske lekarske listy* 119:198-200
15. Kallinich T (2014) Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Fieber unklarer Genese“. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:644-648

16. Kallinich T, Orak B, H. W (2017) Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber. *Zeitschrift für Rheumatologie* 76:303-312
17. Kummerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N et al. (2011) Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis research & therapy* 13:R34
18. Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F et al. (2010) Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis and rheumatism* 62:3783-3791
19. Lainka E, Haas JP, Horneff G et al. (2013) Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – New Aspects of Clinical Features, Diagnostic Tools and Treatment Strategies. *Ann Paediatr Rheumatol*:3-13
20. Lainka E, Haas JP, Horneff G et al. (2013) Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – New Aspects of Clinical Features, Diagnostic Tools and Treatment Strategies. *Ann Paediatr Rheum* 2:3-13
21. Martin Del Valle F, Calvo C, Martinez-Rienda I et al. (2018) [Epidemiological and clinical characteristics of infants admitted to hospital due to human parechovirus infections: A prospective study in Spain]. *Anales de pediatria* 88:82-88
22. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Annual review of immunology* 12:991-1045
23. Mcgonagle D, McDermott MF (2006) A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS medicine* 3:e297
24. Neven B, Marvillet I, Terrada C et al. (2010) Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis and rheumatism* 62:258-267
25. Oezcakar ZB, Cakar N, Uncu N et al. (2017) Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM: An International Journal of Medicine*:287–290
26. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF et al. (2017) Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Annals of the rheumatic diseases* 76:906-913
27. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. (1987) A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement* 66:57-68
28. Stew BT, Fishpool SJ, Owens D et al. (2013) Muckle-Wells syndrome: a treatable cause of congenital sensorineural hearing loss. *B-Ent* 9:161-163
29. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N et al. (2008) S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis and rheumatism* 58:3924-3931
30. Zhang K, Biroshak J, Glass DN et al. (2008) Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis and rheumatism* 58:2892-2896