

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

**Epidemiologische Studie zu Klinik, Immunologie und Genetik bei
Periodischen Fiebersyndromen im Kindesalter.
Analyse von 394 Einzelbeobachtungen.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephanie Zellerer
aus München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. von Sonnenburg
Prof. Dr. F.-D. Goebel

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. S. Stojanov

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1	Einleitung zu Periodischem Fieber	1
1.2	Fragestellungen	2
2	PERIODISCHE FIEBERSYNDROME	3
2.1	Nicht-hereditäre Periodische Fiebersyndrome	3
2.1.1	PFAPA-Syndrom.....	3
2.2	Hereditäre Periodische Fiebersyndrome	4
2.2.1	Zyklische Neutropenie (ZN).....	4
2.2.2	Familiäres Mittelmeerfieber (FMF).....	4
2.2.3	Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)	5
2.2.4	Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	6
2.2.5	Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS) und Muckle-Wells-Syndrom (MWS)	7
2.2.6	Weitere Periodische Fiebersyndrome	8
3	PATIENTEN UND METHODEN	11
3.1	Patienten	11
3.2	Methoden	15
3.3	Datenverarbeitung	19
4	ERGEBNISSE	20
4.1	PFAPA-Syndrom	20
4.1.1	Demographische Daten.....	20
4.1.2	Allgemeine Angaben	20
4.1.2.1	Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung	20
4.1.2.2	Familienanamnese	20

4.1.2.3	Infektionsanfälligkeit und Allergien.....	21
4.1.3	Charakteristika der Fieberschübe (FS)	21
4.1.4	Begleitsymptome der Fieberschübe (FS).....	22
4.1.5	Labordaten.....	24
4.1.5.1	Allgemein	24
4.1.5.2	Immunologie	24
4.1.5.3	Infektiologie.....	25
4.1.5.4	Endokrinologie	26
4.1.5.5	Sonstige (Labor-) Untersuchungen.....	28
4.1.6	Therapie	28
4.2	Hyper – IgD – Syndrom (HIDS).....	30
4.2.1	Demographische Daten.....	30
4.2.2	Allgemeine Angaben	30
4.2.2.1	Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung	30
4.2.2.2	Familienanamnese	30
4.2.2.3	Infektionsanfälligkeit und Allergien.....	30
4.2.3	Charakteristika der Fieberschübe (FS)	31
4.2.4	Begleitsymptome der Fieberschübe (FS).....	31
4.2.5	Genetik.....	35
4.2.6	Labordaten.....	36
4.2.6.1	Allgemein	36
4.2.6.2	Immunologie	36
4.2.6.3	Infektiologie.....	37
4.2.6.4	Endokrinologie	39
4.2.6.5	Sonstige (Labor-) Untersuchungen.....	39
4.2.7	Therapie	40
4.3	FMF, TRAPS, ZN und CINCA	41
4.4	PF – Gruppe	41

5	DISKUSSION	42
5.1	Patienten und Methoden.....	42
5.2	PFAPA – Syndrom	43
5.2.1	Demographische Daten.....	43
5.2.2	Allgemeine Anamnese	43
5.2.3	Charakteristika der Fieberschübe	44
5.2.4	Klinische Befunde	45
5.2.5	Laborbefunde	48
5.2.6	Therapieoptionen.....	50
5.3	Hyper – IgD – Syndrom (HIDS).....	52
5.3.1	Demographische Daten.....	52
5.3.2	Allgemeine Anamnese	52
5.3.3	Charakteristika der Fieberschübe	53
5.3.4	Klinische Befunde	54
5.3.5	Genetik.....	56
5.3.6	Laborbefunde	57
5.3.7	Therapie	59
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	65

ANHANG

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung zu Periodischem Fieber

„Periodic Syndromes frequently confuse, but remembering their existence may avoid extensive investigations.“ (Lewis A. Barnes, M.D. [1])

Fieber ist eine der häufigsten Krankheitsmanifestationen bei Kindern. Wenn für das zunächst ungeklärte Fieber keine Diagnose gefunden werden kann, sind Infektionen, rheumatische, autoimmune oder Tumorerkrankungen die häufigsten Ursachen.

Wird bei wiederholtem Auftreten des Fiebers keine Ursache gefunden, spricht man von einem „Fieber unklarer Ursache“ (FUO, **F**ever of **U**nknown **O**ri**G**in). Das FUO ist durch die folgenden drei klassischen Kriterien definiert als (1) täglich auftretendes Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$) (2) über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen (3) ohne Diagnosestellung innerhalb eines einwöchigen Krankenhausaufenthalts [4][60].

Eine Untergruppe des FUO bildet das Fieber im Rahmen eines Periodischen Fiebersyndroms. Periodische Fiebersyndrome sind gekennzeichnet durch regelmäßig wiederkehrende, selbstlimitierte Fieberepisoden von konstanter Dauer (durchschnittlich zwei bis acht Tage) mit inflammatorischen Laborveränderungen (Leukozytose, Linksverschiebung, CRP- Anstieg, beschleunigte Blutkörperchengeschwindigkeit) und stets negativen mikrobiologischen Befunden. Die Fieberdauer der Periodischen Fiebersyndrome ist in der Regel kürzer als beim FUO. Die Fieberschübe können von vegetativen Symptomen und Entzündungsreaktionen der Gelenke sowie der Haut begleitet sein. Die Erstmanifestation liegt meist im Säuglings- oder Kleinkindesalter [1][78].

Es existieren unterschiedliche Therapieansätze zu den einzelnen Periodischen Fiebersyndromen, häufig ist jedoch nur eine symptomatische Behandlung möglich. Antibiotika zeigen in der Regel keine Wirkung. Die meisten Periodischen Fiebersyndrome haben eine gute Prognose und ihre Symptome scheinen mit zunehmendem Alter abzunehmen [11][53][78]. Heute ist aufgrund von molekulargenetischen Nachweisen bekannt, daß die Großzahl der Periodischen Fiebersyndrome vererbt wird [21][53].

Unter Punkt 2 dieser Arbeit werden die verschiedenen PFS vorgestellt.

1.2 Fragestellungen

Bei den periodischen Fiebersyndromen liegen sowohl diagnostisch (aufgrund der relativ unspezifischen Begleitsymptome des Fiebers) als auch therapeutisch (aufgrund der Unwirksamkeit der meisten Medikamente) schwierige Bedingungen vor. Im Rahmen dieser Arbeit sollen zum einen Übereinstimmungen und Unterschiede in der klinischen Symptomatik und bei Laborbefunden herausgearbeitet werden und zum anderen Möglichkeiten des therapeutischen Vorgehens aufgezeigt werden.

Hierfür wurden aus dem Patientenkollektiv des immunologischen und infektiologischen Labors des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München 394 Patienten mit der Ausgangsdiagnose „Fieber unklarer Ursache“ (FUO) oder („Verdacht auf) Periodisches Fiebersyndrom“ (PFS) im Rahmen einer retrospektiven Studie (Ausarbeitung der Akten, erneute Kontaktaufnahme zu den Eltern bzw. Kinderärzten und weiterführender Diagnostik) ausgewertet. Es ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

- ① Gesicherte Diagnose eines PFS
- ② Verdacht auf ein PFS bleibt bestehen, kann jedoch nicht gesichert werden
- ③ Fieber bleibt unklar
- ④ Fieberursache liegt in einem auto-immunologischen/ rheumatischen, malignen, infektiösen, sonstigem Prozeß.

Aus Gruppe ① wurden im Rahmen dieser Arbeit exemplarisch zwei Krankheitsbilder der Periodischen Fiebersyndrome analysiert: das PFAPA-Syndrom und das Hyper-IgD-Syndrom. Die detaillierte Bearbeitung der restlichen Periodischen Fiebersyndrome sind nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden in einer Folgearbeit abgehandelt.

Ziel dieser Arbeit ist die Diskussion und Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Welche Kriterien lassen den Verdacht auf ein Periodisches Fiebersyndrom äußern?
- Wie läßt sich die Diagnose eines Periodischen Fiebersyndroms sichern?
- Wie können die verschiedenen Periodischen Fiebersyndrome differenziert werden?
- Läßt sich ein standardisiertes Vorgehen bis zur Sicherung der Diagnose entwickeln?
- Welche Therapieoptionen gibt es und welche Therapieeffekte können erzielt werden?
- Wie sehen die Prognosen eines Periodischen Fiebersyndroms aus?
- Wie ist die Prävalenz der Periodischen Fiebersyndrome?

2 Periodische Fiebersyndrome

Es läßt sich bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen, daß Krankheiten als „periodisch, rezidivierend oder immer wiederkehrend“ bezeichnet wurden [1]. 1948 definierte Reimann erstmals den Begriff „Periodische Erkrankung“, wobei das dabei auftretende Fieber für ihn einen so wichtigen Stellenwert einnahm, daß er den Begriff **Periodisches Fieber** prägte [11][65].

Fortschritte in der Diagnostik führten zu einer Differenzierung der Periodischen Fiebersyndrome, so daß sich im Laufe der Zeit mehrere unterschiedliche Krankheitsbilder herauskristallisierten.

Als Gemeinsamkeit aller Periodischen Fiebersyndrome seien folgende Charakteristika genannt:

- Beginn im Kindesalter,
- regelmäßige Wiederkehr meist über Jahre hinweg,
- vegetative Begleitsymptomatik,
- inflammatorische Laborveränderungen und
- generell benigner Verlauf

Zu einem Durchbruch im Verständnis der molekularbiologischen Hintergründe kam es erst in den vergangenen Jahren durch die Identifikation der unterschiedlichen Genorte von den meisten **Periodischen Fiebersyndromen (PFS)**. So ist nun die Möglichkeit gegeben, die PFS in hereditär und nicht-hereditär zu klassifizieren.

2.1 Nicht-hereditäre Periodische Fiebersyndrome

2.1.1 PFAPA-Syndrom

Das PFAPA- Syndrom wurde erstmals 1987 von Marshall [49] als klinische Entität beschrieben; es zeichnet sich durch die klinischen Symptome **Periodisches Fieber**, **aphthöse Stomatitis**, **Pharyngitis** und cervikale **Adenitis** aus. Diese Leitsymptome haben als Akronym zu der Bezeichnung PFAPA-Syndrom geführt. [49][50][71]

Der Beginn der Erkrankung liegt meist vor dem fünften Lebensjahr. Es kommt alle drei bis acht Wochen zu einem abrupten Auftreten des Fiebers für drei bis sechs Tage mit oben genannten Hauptsymptomen und weiteren unspezifischen Symptomen wie Kopf- und/ oder Bauchschmerzen, Schüttelfrost und allgemeinem Unwohlsein. Leichte Leukozytose und BSG-Beschleunigung werden als wesentliche Laborveränderungen registriert. Das PFAPA-Syndrom ist eine häufige und benigne Erkrankung (normales Wachstum, keine

gesteigerte Infektionsanfälligkeit, bislang keine bekannten Langzeitfolgen). Bei 30% der Patienten erfolgt eine Spontanremission, weitere 30% können mit Cimetidin über sechs bis zwölf Monate oder bei therapierefraktärem Verlauf durch Adenotonsillektomie (70%) dauerhaft geheilt werden [23][83]. Zur vorübergehenden Fiebersenkung werden Paracetamol und Ibuprofen eingesetzt. Eine abrupte Unterbrechung der Fieberschübe kann mit Prednison zu Beginn der Symptomatik erzielt werden. Neue Fieberschübe werden dadurch jedoch nicht verhindert, häufig verkürzt sich das fieberfreie Intervall. Bisher liegen keine Hinweise auf eine genetische Ursache des PFAPA-Syndroms vor, so daß es das einzige, aktuell bekannte, nicht-hereditäre periodische Fiebersyndrom ist.

2.2 Hereditäre periodische Fiebersyndrome

2.2.1 Zyklische Neutropenie (ZN)

Synonym: Zyklische Hämatopoese

Die Zyklische Neutropenie (ZN) ist eine seltene hämatopoetische Erkrankung der weißen Blutzellreihe. Es kommt regelmäßig, alle 21 Tage, zu einer Neutropenie ($<500/\text{mm}^3$), durch die Fieber und verschiedene Infektionen ausgelöst werden.

Die Erkrankung beginnt im ersten Lebensjahr oder Kleinkindesalter und zeigt folgendes klinische Bild: Fieber für vier bis acht Tage mit Infektionen der Haut (u.a. Furunkel, Abszesse) und der Schleimhaut (orale Ulcera, Pharyngitis, Gingivitis, Periodontitis) sowie cervikale Lymphadenopathie. Unbehandelt sterben 10% der Patienten mit ZN an infektiösen Komplikationen. Die Diagnose der ZN erfolgt durch Bestimmung der neutrophilen Granulozyten zweimal pro Woche über sechs bis acht Wochen [9][58].

Kausale aber nicht kurative Therapie der Wahl ist der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF. Infektionshäufigkeit und -ausprägung werden dadurch signifikant gesenkt [31][47][58]. Ansonsten wird symptomatisch mit Antibiotika, lokalen und antiinflammatorischen Maßnahmen behandelt.

Die äußerst seltene Krankheit (1-2 : 1 Mio. Population) wird bei 25% der Fälle autosomal-dominant (Chromosom 19p13.3) vererbt und geht mit einer defekten Neutrophilen-Elastase einher [38].

2.2.2 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), erstmals 1945 als „benigne paroxysmale Peritonitis“ beschrieben [73], ist eine autoinflammatorische Erkrankung, charakterisiert durch kurze, rezidivierende Fieberschübe mit Begleitserositis.

Der Beginn der Erkrankung liegt bei 80% der Patienten vor dem 10. Lebensjahr und bei 90% vor dem 20. Lebensjahr; bei 60% der Patienten zeigt sich eine positive Familienanamnese. Betroffen sind hauptsächlich Familien aus dem Mittelmeerraum (sephardische Juden, Armenier, Türken, Araber).

Das FMF ist eine Multisystemerkrankung mit etwa monatlichen, selbstlimitierten Fieberschüben und folgenden Begleitsymptomen für einen Zeitraum von 6-96 Stunden: extrem schmerzhafte Polyserositis (Peritoneum, Pericard, Pleura, Synovia, Skrotum) und unterschiedlich ausgeprägtes Exanthem. Während der Fieberschübe kommt es zu einer unspezifischen Akute-Phase-Reaktion (Anstieg von BKS, CRP und Fibrinogen, keine Leukozytose) sowie zu einem Anstieg zahlreicher Entzündungsmediatoren (sICAM-1, TNF p55 und p75, IL-8, IL-6) [29][44][45].

Therapie der Wahl ist Colchicin [68][90][91]. Hierunter hat das FMF eine günstige Prognose, da so Amyloidablagerungen, v.a. in den Nieren, verhindert werden. Außerdem lassen sich durch Colchicin die Fieberschübe günstig beeinflussen [48][68]. Gegen die Schmerzen im Schub wird bevorzugt Diclofenac gegeben.

Mit mehr als 10.000 Fällen weltweit ist das FMF das häufigste hereditäre PFS. Das autosomal-rezessiv vererbte Gen (MEFV) liegt auf Chromosom 16 und kodiert für das Protein Pyrin bzw. Marenostrin [81][82].

2.2.3 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)

Das **Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)**, erstmals 1984 von van der Meer et al [88] beschrieben, ist eine seltene inflammatorische Multisystemerkrankung mit rezidivierenden FS, Lymphknoten-, Visceral-, Gelenk- und Hautbeteiligung sowie konstant erhöhten IgD-Spiegeln.

Die Erkrankung beginnt meist im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter. Alle vier bis acht Wochen zeigt sich für drei bis zehn Tage folgendes variable klinische Bild: Schüttelfrost, dann steiler Fieberanstieg mit cervikaler Lymphadenopathie, Kopfschmerzen, starke Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, (Hepato)splenomegalie, makulopapulöses Exanthem, Arthritis und Arthralgien [7][11][78][79]. Die Fieberfrequenz und der –anstieg nehmen mit dem Alter ab. Diagnostisch wegweisend ist eine Erhöhung des Serum-Immunglobulins D, im Abstand von mindestens einem Monat zweimal gemessen. Bei über 80% der Patienten findet sich zusätzlich eine IgA-Erhöhung, während ein assoziierter IgA-Mangel bisher einmalig beschrieben wurde [77]. Wesentlich für die Diagnosebestätigung ist der Nachweis einer verminderten Mevalonatkinaseaktivität. Die Mevalonatkinase ist im Zytosol und den Peroxisomen lokalisiert und ist an der Isopren- und

Cholesterolsynthese beteiligt (Abbildung 1). Das HIDS wird autosomal-rezessiv vererbt. Der Gendefekt (MVK) wurde auf Chromosom 12 (12p24) lokalisiert, dem Genort der Mevalonatkinase [21][53]. Simon et al, 2003 [74] beschrieben den sogenannten „Founder Effect“ des HIDS, d.h. die Niederlande als Ursprungsland des Gendefekts, der sich mit der Zeit über Europa ausgebreitet hat. Im März 2004 waren weltweit im Nijmegen International HIDS Register¹ 202 Patienten mit dieser Krankheit registriert [76]. Bisher ist keine effektive Therapie bekannt. Die Prognose ist nach derzeitigem Stand des Wissens günstig.

Anmerkung: Mutationen auf dem selben Gen (MVK), jedoch an anderen Positionen als beim HIDS, sind für das Krankheitsbild der Mevalonatazidurie verantwortlich, eine Multisystemerkrankung mit dem HIDS entsprechender Klinik und zusätzlich progressiver neurologischer Dysfunktion [34]. Bei diesem Krankheitsbild steht jedoch nicht das Fieber im Vordergrund.

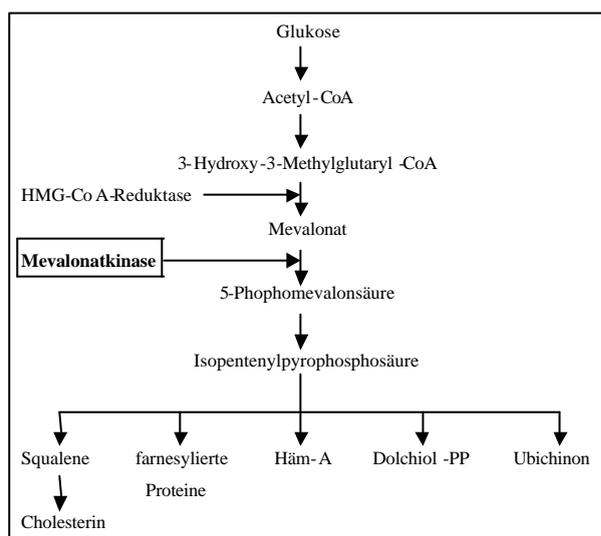


Abbildung 1 Cholesterin- und Isoprenoidstoffwechsel

2.2.4 Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Synonym: **Familial Hibernian Fever (FHF)**

Das Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) - gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberschübe (> 5 Tage) mit begleitenden lokalen

¹ 1992 wurde die „International Hyper-IgD Study Group“ gegründet, durch die in einem Register (verfügbar unter <http://www.hids.net>) weltweit alle HIDS-Patienten erfaßt werden, um die Diagnostik zu verbessern, auf das Krankheitsbild aufmerksam zu machen sowie neue Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen.

Entzündungsreaktionen- wurde erstmals 1982 bei einer großen irisch-schottischen Familie beschrieben und als „familiäres hibernisches Fieber“ bezeichnet [89].

Die Krankheit beginnt in der Regel vor dem 20. Lebensjahr. Die Fieberepisoden, welche hauptsächlich in der Kindheit auftreten, dauern ein bis vier Wochen und können sich auch erst im späteren Verlauf der Krankheit manifestieren. Das klinische Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch starke Bauchschmerzen, schmerzhaftes Erythema, seltener Kopfschmerzen und Arthralgien. Zusätzlich finden sich lokalisierte Myalgien, Konjunktividen mit oft einseitigen periorbitalen Ödemen [51][85]. Neben allgemeinen Entzündungszeichen ist typischerweise ein niedriger Serumspiegel an löslichem Typ 1 TNF Rezeptor während der Fieberschübe nachweisbar. Die Prognose ist von der Entwicklung einer Amyloidose abhängig, welche sich in 25% der Fälle manifestiert. Mit einer Steroidtherapie lassen sich gute Erfolge erzielen, die jedoch durch den Gewöhnungseffekt und die daraus folgende Dosissteigerung limitiert werden. Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Behandlung mit Etanercept, einem rekombinanten löslichen TNF Rezeptor [22]. Dem selten vorkommenden TRAPS liegt ein autosomal-dominanter Gendefekt (TNFRSF1A) auf Chromosom 12 zugrunde [52][56].

2.2.5 Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS) und Muckle-Wells-Syndrom (MWS)

Das FCAS (**F**amilial **c**old **a**utoinflammatory syndrome) äußert sich durch ca. 24 Stunden anhaltende, kälteinduzierte Fieberattacken mit Schüttelfrost, Juckreiz, Arthralgien und Konjunktivitis. Diese Art des Fiebers war früher bekannt unter dem Namen FCU (**F**amilial **c**old **u**rticaria) [35][36].

Phänotypisch entspricht das **M**uckle-**W**ells-Syndrom (MWS) dem FCAS, allerdings wird es nicht durch Kälte induziert. Häufig entwickelt sich zusätzlich eine progressive sensorineurale Taubheit und ein sekundäres Nierenversagen infolge einer Amyloidose [5][37].

Beide Gendefekte kommen selten vor und liegen auf dem selben Genort des ersten Chromosoms: CIAS1 (cold-induced autoinflammatory syndrome 1), auch „cryopyrin“-Protein genannt [37]. Dieses wird hauptsächlich in den Leukozyten im peripheren Blut exprimiert und spielt eine Rolle in der Regulation von Inflammation und Apoptose.

2.2.6 Weitere Periodische Fiebersyndrome

An dieser Stelle seien ergänzend noch weitere Krankheitsbilder erwähnt, die nur im weiteren Sinne zu den PFS gehören. Die Fieberschübe rezidivieren unregelmäßig, täglich intermittierend und über mindestens zwei Wochen. Hauptvertreter ist das **CINCA-Syndrom** (**C**hronic **i**nfantile **n**eurological **c**utaneous and **a**rticular syndrome) [63][64], auch als **NOMID** bezeichnet (**n**eonatal **o**nset **m**ultisystem **i**nflammatory **d**isease). Dabei handelt es sich ebenfalls um ein PFS, das mit hohem Fieber und milden bis stark ausgeprägten Begleiterscheinungen der angegebenen Akronymbegriffe einhergeht. Neuerdings konnte auch hier ein Gendefekt, nämlich im CIAS1-Gen, identifiziert werden [25], der mit dem Gendefekt des MWS und des FCAS identisch ist.

Den PFS können weitere inflammatorische Erkrankungen zugeordnet werden, wie zum Beispiel der *Morbus Behçet*, eine bei Kindern sehr seltene Autoimmunerkrankung, oder der *Morbus Still*, eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, auch bekannt unter systemischer juveniler rheumatoider Arthritis. Die Abgrenzung oder Zuordnung unterschiedlicher autoimmunologischer oder rheumatologischer Krankheitsbilder ist in Bewegung geraten.

Eine weitere Möglichkeit die PFS einzuteilen besteht darin, zu unterscheiden wie regelmäßig die Fieberschübe auftreten [78]. Tritt das Fieber so regelmäßig auf, daß es beinahe auf den Tag genau vorhersagbar ist, so spricht man von **PFS mit fixierten Intervallen**. Bei **PFS mit variablen Intervallen** treten die Fieberschübe regelmäßig innerhalb eines bestimmten Zeitraums auf. **PFS ohne Intervalle** treten immer wieder, aber ohne fixierten zeitlichen Zusammenhang auf.

- **PFS mit fixierten Intervallen:**
 - Zyklische Neutropenie
 - PFAPA-Syndrom

- **PFS mit variablen Intervallen:**
 - Familiäres Mittelmeerfieber
 - Hyper-IgD-Syndrom
 - Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 assoziiertes periodisches Syndrom
 - Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom
 - Muckle-Wells-Syndrom

- **PFS ohne Intervalle:**
 - Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome

In Tabelle 1 sind alle beschriebenen PFS tabellarisch zusammengefaßt und im Vergleich dargestellt (nach Stojanov et al [78] und ESPED².; verfügbar unter http://www.esped.uni-duesseldorf.de/HPF_Tabelle.htm)

² ESPED steht für „Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“, wurde im Juli 1992 gegründet und hat ihren Sitz an der Universitäts-Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Beginn der Studie bzgl. Hereditärer Periodischer Fiebersyndrome im Juli 2003, unter Einschluß der Arbeitsgruppe des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München.

	FMF	HIDS	TRAPS	MWS	FCAS	ZN	PFAPA	CINCA
Alter bei Beginn	< 10 Jahre	< 1 Jahr	< 20 Jahre	variabel	variabel	< 5 Jahre	< 5 Jahre	< 1 Monat
Fieberdauer	1 – 3 Tage	3 – 7 Tage	> 7 Tage	Tage (- Wochen)	Tage (- Wochen)	4 – 5 Tage	3 – 5 Tage	variabel
Symptomfreies Intervall	Wochen – Monate	4 – 8 Wochen	Monate	variabel	expositionsbedingt (Kälte)	20 – 22 Tage	3 – 6 Wochen	variabel
Periodizität	(keine)	(keine)	keine	keine	keine	fixiert	(fixiert)	keine
Häufigste Befunde	Polyserositis: Peritonitis Arthritis Pleuritis Pericarditis Scrotitis	Lymphadenopathie (cervikal) Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhoe (Splenomagalie) Arthralgie Arthritis	periorbitale Ödeme Konjunktivitis Myalgien (lokalisiert)	Taubheit	Kälteintoleranz Konjunktivitis	aphthöse Stomatitis Pharyngitis Lymphadenopathie Abszesse	cervikale Lymphadenopathie Pharyngitis weiße tonsilläre Plaques aphthöse Stomatitis (Splenomegalie)	variable ZNS- Beteiligung Arthralgie Arthropathie
Gelenkbeteiligung	Monarthritis der großen Gelenke, nicht- destruktiv	meist Polyarthritis der großen Gelenke, nicht- destruktiv	keine/ selten	keine	keine	keine	keine	destruktive Arthropathie der großen Gelenke
Hautbefunde	erysipelähnlich (beinbetont)	makulopapulös	schmerzhafte, erythematöse Plaques	Urtikaria	Urtikaria	kutane und subkutane Infektionen (Furunkulose)	keine	Urtikaria
Spezifische Laborveränderungen	C5a Inhibitor ↓ in serösen Flüssigkeiten	IgD ↑, MVK ↓	Typ 1 TNF- Rezeptor ↓ (im Serum)	keine	keine	Neutropenie	keine	keine
Komplikationen	Amyloidose	nicht bekannt	Amyloidose	Amyloidose	keine	Sepsis (Clostridien) Kolitis Intestinale Perforation	keine	Optikusatrophie Taubheit mentale Retardierung Minderwuchs
Erbgang	ar	ar	ad	ad	ad	ad	unbekannt	unbekannt
Genort	16p13	12q24	12p13	1q44	1q44	19p13.3		
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	CIAS1	ELA2		
Protein	Pyrin/Marenostrin	Mevalonatkinase	Typ 1 TNF- Rezeptor	Cryopyrin	Cryopyrin	Neutrophilen- Elastase		
Therapie	Colchicin	keine	Corticosteroide Etanercept	keine	keine Kälte- exposition	G-CSF Mundhygiene	Corticosteroide Cimetidin ATE	keine

Tabelle 1 Klinische und genetische Befunde, Laborveränderungen und Therapieoptionen bei Periodischen Fiebersyndromen

FMF *Familiäres Mittelmeerfieber*; HIDS *Hyper-IgD-Syndrom*; TRAPS *Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertes periodisches Syndrom*; MWS *Muckle-Wells-Syndrom*; FCAS *Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom*; PFAPA *Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*; ZN *Zyklische Neutropenie*; CINCA *Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*; ar: *autosomal-rezessiv*, ad: *autosomal-dominant*; ATE *Adenotonsillektomie*

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

394 Patienten wurden von Juli 1993 bis Februar 2003 in der Abteilung für Immunologie und Infektiologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) mit folgenden (Verdachts-) Diagnosen betreut:

- FUO (**F**ever of **u**nknown **o**rig**i**n), Fieber unklarer Ursache
- Rezidivierendes oder Periodisches Fieber
- PFAPA- bzw. FAPA- Syndrom (**P**eriodisches **F**ieber, **a**phthöse **S**tomatitis, **P**haryngitis, **A**denitis)
- HIDS (**H**yper-**I**g**D**-Syndrom)
- FMF (**F**amiliäres **M**ittelmeer**f**ieber)
- ZN (**Z**yklische **N**eutropenie)
- TRAPS (**T**umor **N**ekrose Faktor **R**ezeptor1 **a**ssoziiertes **p**eriodisches **S**yndrom)
- CINCA (**C**hronic **i**nfantile **n**eurological **c**utaneous and **a**rticular)- Syndrom

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden sie unter klinischen, laborchemischen und therapeutischen Aspekten erfaßt und ausgewertet. Alle genannten Diagnosen gehören zu den Periodischen Fiebersyndromen.

Die Patienten wurden nach folgenden *Kriterien des Periodischen Fiebers* ausgewählt:

Rezidivierende Fieberschübe:

- mit Beginn des Fiebers vor dem fünften Lebensjahr
- über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten
- mit mindestens 24 Stunden Dauer der einzelnen Fieberepisoden
- mit vegetativen Begleiterscheinungen
- mit akuten Inflammationszeichen im Blut
- ohne klinisch erkennbaren Infektionsfokus
- mit Selbstlimitierung der einzelnen Fieberepisoden
- mit Beschwerdefreiheit und
- normalen Entzündungsparametern im fieberfreien Intervall
- mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung

Ausgeschlossen wurden Patienten, die unbekannt verzogen waren, zu denen aufgrund von Desinteresse keine Kontaktaufnahme möglich war und die bei ihrem erstem „Klinikkontakt“ älter als 18 Jahre alt waren.

Abbildung 2 zeigt eine Aufgliederung von 394 Patienten mit den Ausgangsdiagnosen V.a. Periodisches Fiebersyndrom (V.a. PFS) bzw. Fieber unklarer Ursache (FUO).

Die Ausgangszahl von 394 Patienten teilt sich dann in 203 Patienten mit der Diagnose PFS und 191 Patienten mit der Diagnose FUO bzw. bestätigten anderen Diagnosen, welche in Tabelle 2 weiter aufgeschlüsselt werden.

Von den 203 PFS- Patienten konnten bei 85 Patienten sechs verschiedene PFS- Diagnosen, z.T. molekulargenetisch, bestätigt werden. Bei den restlichen 118 Patienten wurde 82 mal der Verdacht auf eine PFS- Diagnose geäußert, aber nicht bestätigt.

Bei 36 Patienten blieb aufgrund der diffusen klinischen Symptomatik die Diagnose „Periodisches Fieber“ (PF) bestehen.

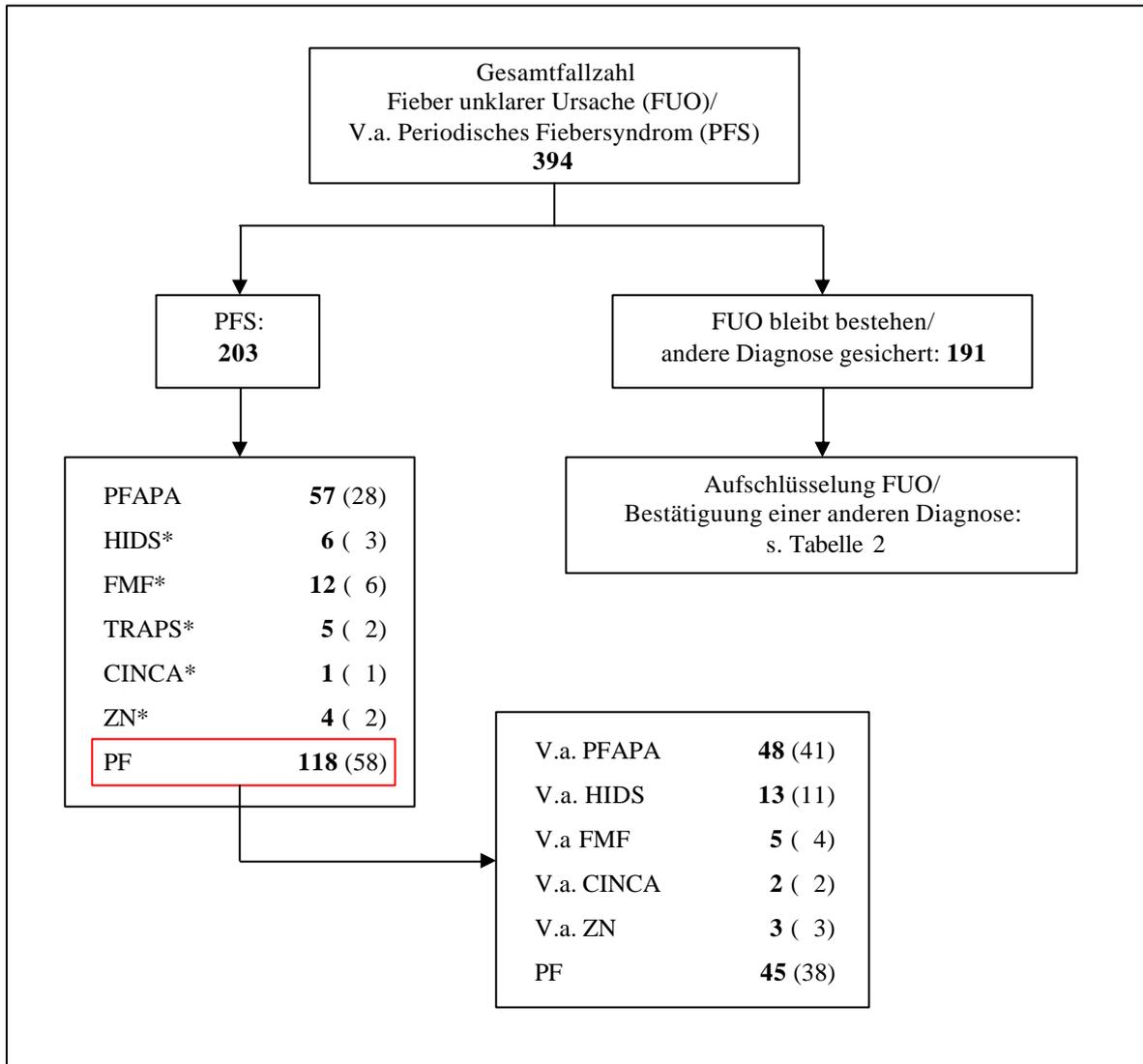


Abbildung 2 Aufteilung von 394 Kindern, die wegen „Fieber unklarer Ursache“ bzw. zur Abklärung eines Periodischen Fiebersyndroms in der Klinik im Zeitraum von Juli 1993 bis Februar 2003 vorgestellt wurden.

FUO (Fever of unknown origin, Fieber unklarer Ursache), *PFAPA* (Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis), *HIDS* (Hyper-IgD-Syndrom), *FMF* (Familiäres Mittelmeerfieber), *ZN* (Zyklische Neutropenie), *TRAPS* (Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertes periodisches Syndrom), *CINCA* (Chronic infantile neurological cutaneous and articular - Syndrom), *PF* (Periodisches Fieber)

* In die weitere Unterteilung der periodischen Fiebersyndrome gehen z.T. molekulargenetische Befunde ein.

% - Angaben in Klammern.

Fiebergenese (Anzahl)	Diagnosen	Häufigkeit	Gesamt
Fieber bleibt unklar	FUO	126	
			126
Autoimmunologisch/ rheumatisch	M. Behçet	1	
	V.a. M. Behçet	3	
	M. Still	6	
	rheumatischer Formenkreis, keine weitere Klassifizierung möglich	7	
			17
Maligne	undifferenziertes Sarkom	1	
	Retikuloendotheliose	1	
	akute lymphatische Leukämie	1	
			3
Infektiös	Otitis media	2	
	viszerale Leishmaniose	2	
	Mykoplasmen-Infektion	2	
	bronchiale Hiluslymphknotentuberkulose	1	
	Lambliasis	2	
	Systemische Candidainfektion	1	
	Harnwegsinfektion	5	
	Gastroenteritis	2	
	sonstige bakterielle Ursache*	15	
			32
Sonstiges	Kawasaki- Syndrom	4	
	M. Crohn	1	
	Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)	1	
	IgA-Mangel mit IgD-Erhöhung	2	
	IgG3-Subklassendefekt	1	
	V.a. variablen Immundefekt	1	
	Toxisch-allergische Reaktion	2	
	Asthma bronchiale	1	
			13
Gesamtzahl		191	191

Tabelle 2 Diagnostische Aufteilung von 191 Patienten mit der Anfangsdiagnose Fieber unklarer Ursache in FUO (Fieber bleibt unklar), autoimmunologische/rheumatische, maligne, infektiöse, sonstige Ursache

*kein Erregernachweis möglich, aber Sistieren des Fiebers über Tage bis wenige Wochen

3.2 Methoden

Nachdem die unter Punkt 3.1. genannten *Kriterien des Periodischen Fiebers* festgelegt worden waren, wurde die Studie im April 2000 mit der Durchsicht von Krankenakten aller in Frage kommenden Patienten begonnen. Bei unklaren Fällen wurden ergänzende Informationen durch Korrespondenz mit anderen Krankenhäusern, Haus- bzw. Kinderärzten gewonnen.

Gleichzeitig wurden alle Patienten, zu denen länger als sechs Monate kein Kontakt bestanden hatte, mit einem ersten Fragebogen (Fragebogen 1, s. Anhang 1) angeschrieben. Über diesen Fragebogen erfolgte eine Aktualisierung hinsichtlich des momentanen Auftretens der Fieberschübe (FS):

- Regelmäßiges Persistieren der Fieberschübe: 13 Patienten (16%)
- Fieberschübe haben sistiert: 67 Patienten (84%)
- Fragebogen 1 (an 95 Patienten verschickt)
ausgefüllt zurückgeschickt: 80 Patienten (83%)

Nach Entwicklung eines standardisierten zweiten Fragebogens (Fragebogen 2, s. Anhang 2) wurden nun **60 Patienten**, bei denen die **FS** über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten **sistierten**, davor aber eine klassische PFS- Symptomatik über mindestens sechs Monate bestanden hatte, angeschrieben und einheitlich erfaßt (Rücklauf: 47 Patienten; 78%). Hierdurch erfolgte eine retrospektive Aktualisierung der bis dato gewonnenen klinischen Angaben bzgl. Anamnese, klinische Symptomatik und Therapieversuchen.

Die Datenerhebung bei Patienten mit einem **persistierenden PFS** erfolgte entweder während eines stationären Aufenthalts (26 Patienten) oder durch Zuschicken des Fragebogens 2 (33 Patienten; Rücklauf 28 Patienten, 84,8%).

Der **Inhalt von Fragebogen 2** sowie die **Anamnese** bei stationären Patienten wurden nach folgendem Schema aufgebaut:

1. Allgemeine Anamnese:

- Alter
- Geschlecht
- Nationalität
- Schwangerschaftsverlauf
- Geburtsverlauf
- Entwicklungsverlauf
- Vitamin-D-Prophylaxe
- bekannte Allergien
- Häufigkeit von Infektionen im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern
- periodische (Fieber-) Erkrankungen in der Familie

2. Anamnese zu den FS:

- Alter beim ersten FS
- Dauer und Frequenz der FS
- Länge des fieberfreien Intervalls
- maximale Körpertemperatur im FS
- präzipitierende Faktoren eines FS
- stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund der FS
- Appendektomie oder Laparoskopie aufgrund der FS
- Biopsie

3. Begleitsymptome und körperliche Befunde während der FS:

Begleitsymptome:

- Kopfschmerzen
- Schüttelfrost
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Diarrhoe
- Arthralgien

körperliche Befunde:

- Aphthen
- Lymphadenopathie
- Pharyngitis
- Angina tonsillaris
- (Hepato-) splenomegalie
- Exanthem
- Arthritis

4. Therapieversuche während der FS mit Effektangaben:

Therapieversuche:	Effektangaben:
- Paracetamol	- kein Effekt
- Ibuprofen	- Fiebersenkung weniger als sechs Stunden
- Colchicin	- zwischen sechs und zwölf Stunden
- Cimetidin	- anhaltende Entfieberung bis zum nächsten FS
- Immunglobuline	- komplettes Sistieren der FS
- Steroide/ Cortison	
- Antibiotika	
- Adeno-/ tonsillektomie	
- Homöopathika/ Akupunktur/ sonstiges	

Zum Teil wurden diese klinischen und therapeutischen Angaben durch bereits in der Klinik vorhandene Labordaten sowie ggf. Labordaten der niedergelassenen Kinderärzte und Labordaten während aktueller stationärer Aufenthalte ergänzt.

Bei der **Erhebung der Labordaten** wurden folgende Bereiche eingeschlossen:

A. Hämatologie:

- | | |
|--|---|
| - Blutbild, Differentialblutbild | - Gerinnung (Quick, PTT, Fibrinogen, AT III) |
| - Blutausstrich | - Elektrophorese |
| - CRP, BKS, Procalcitonin | - Fettstoffwechsel (Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Lipoprotein a) |
| - Elektrolyte | - Glukose |
| - Leberwerte (GOT, GPT, AP, ?GT, Bilirubin gesamt) | - Rheumafaktor |
| - Amylase, Lipase | - C3 und C4 |
| - LDH, CK | - Serumeisen |
| - Harnsäure | - Serumkupfer |
| - Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin) | |
| - Eiweiß, Albumin | |

B. Immunologie:

- T- und B- Zelldifferenzierung
- Stimulation der Lymphozyten mit Mitogenen und Antigenen
- Granulozytenfunktion
- IgG- Subklassen
- Immunglobuline (A, D, E, G, M)
- sekretorisches IgA im Speichel
- Antikörperbestimmung gegen Diphtherie, Tetanus, Haemophilus influenzae B und Pneumokokken
- zirkulierende Immunkomplexe
- IL-2-Rezeptor

C. Infektiologie:

- Screening auf virale Infektionen (CMV, EBV, Parvo B19, HHV6, HSV, HIV, Hepatitis A, B, C)
- Screening auf bakterielle Infektionen (Toxoplasmose, Lues, Borreliose, Leptospirose, Bartonellose, Mycoplasmen, Chlamydien, Brucellose, Tularämie, Listeriose, Typhus, Paratyphus, Yersinien)
- ASL, Anti-DNase
- Rachenabstrich
- Blutkultur (aerob und anaerob)
- Urinkultur, Urinstatus
- Stuhlkultur, Haemocult

D. Endokrinologie:

- Hypophyse: TSH, LH, FSH, ACTH, ADH, Prolaktin
- Schilddrüse: fT₄, fT₃
- Nebennierenrinde u.a.: Cortisol, IGF-1, Progesteron

E. Sonstiges Labor:

- ds-DNA
- ANA
- ANCA
- ASMA
- AMA
- Cardiolipin- Autoantikörper
- ACE
- Fibronectin
- Lysozym
- Neopterin
- Mevalonsäure im Urin
- Katecholamine im Urin
- Mevalonatkinase- Aktivität in den Leukozyten
- Liquoruntersuchung
- GT 10

Bei einem Teil der stationären Patienten wurden zum Ausschluß anderer Ursachen des rezidivierenden Fiebers **verschiedene Konsile** durchgeführt:

I. Kardiologie und Bildgebung:

- EKG
- Herzecho
- Sonographie des Abdomens
- Röntgen des Thorax

II. Neurologie:

- EEG

III. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

IV. Augenheilkunde

Zusätzlich wurden alle Eltern gebeten ein sog. **Fiebertagebuch** zu führen, um die Fieberschübe im Verlauf nach folgenden Kriterien zu dokumentieren: Häufigkeit, Dauer, täglich maximale Körpertemperaturen, Länge des fieberfreien Intervalls.

Da im Verlauf der Studie die verschiedenen Gendefekte der hereditären PFS lokalisiert wurden, stand am Ende der Diagnostik die **molekulargenetische Sicherung**. Dazu wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät ein entsprechendes Studienprotokoll vorgelegt, gegen welches kein Einspruch erhoben worden war.

Aus sämtlichen gewonnenen Daten (Befragung Kinderärzte, Eltern, Fragebögen und weiterführende Diagnostik) ergab sich die in Abbildung 2 dargestellte Patientenverteilung (s. Seite 13).

Alle Daten wurden in einer selbst programmierten Access- Datenbank standardisiert eingegeben und verwaltet.

3.3 Datenverarbeitung

Sämtliche Daten (Anamnese, Klinikbefunde, Labordaten, Therapieoptionen) wurden zunächst mit Hilfe von Microsoft Access erfaßt und anschließend in SPSS (Version 11.0 und 11.5 für Windows NT TM) exportiert, womit die statistische Auswertung erfolgte. Abbildungen, Graphiken und Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Word, Excel, Powerpoint und SPSS for Windows erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 PFAPA-Syndrom

4.1.1 Demographische Daten

Bei insgesamt 57 Patienten (16 weiblich/ 41 männlich) konnte die Diagnose PFAPA gestellt werden. Da ein Teil der zurückgeschickten Fragebögen nicht komplett ausgefüllt wurde, variiert die Bezugsfallzahl (n) bei den einzelnen Auswertungen.

Bei 50 Patienten konnten Daten bezüglich der Ethnie erhoben werden; alle Patienten sind Kaukasier.

4.1.2 Allgemeine Angaben

4.1.2.1 Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung

Während der Schwangerschaft konnten keine konstanten oder seltenen Auffälligkeiten gehäuft beobachtet werden. Bei einer Mutter war eine in-vitro-Fertilisation durchgeführt worden, zwei Mütter berichteten über Blutungen (Zwischenblutung in der achten SSW und leichte Blutung zu Beginn der Schwangerschaft), zwei über Hyperemesis gravidarum, zwei über Infektionen mit jeweils Abortus imminens (Rötelninfektion in der neunten SSW und Nierenbeckenentzündung in der ersten SSW) und eine über eine Gestationsintoxikation.

Die Geburt verlief bei der Mehrzahl der Patienten unauffällig; zwei Patienten waren Frühgeburten (33. SSW wegen Gestose und spontane FG in der 31. SSW), acht wurden per Sectio (u.a. zu enger Geburtskanal, Muttermund nicht geöffnet, Beckenendlage, Geburtsstillstand, zu großer Kopfumfang) und zwei per Vakuumentextraction (Geburtsstillstand) geboren.

Während der Entwicklungsphase zeigten sich nach Angaben der Eltern selten Verzögerungen bei der Sprachentwicklung (sechs Patienten), der Psychomotorik (zwei Patienten) oder der konstitutionellen Entwicklung (ein Patient).

Gedeihstörungen konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

4.1.2.2 Familienanamnese

Bei der Familienanamnese wurden die Eltern der Patienten vor allem nach dem Auftreten von Erkrankungen mit rezidivierendem Charakter, wie periodische Fieberschübe (FS), Angina tonsillaris, Bauchschmerzen oder Migräne in ihrer eigenen Kindheit bzw. in der Kindheit weiterer Familienmitglieder befragt. Zu rezidivierenden FS war es bei verschiedenen Familienmitgliedern von acht Patienten gekommen. Dabei war bei zwei

Patienten die Schwester, bei einem der Bruder, bei einem die Mutter, bei zwei der Vater, bei einem die Tante und bei einem der Cousin betroffen. Die jeweiligen Familienmitglieder konnten sich nur an ein spontanes Sistieren der FS erinnern.

Rezidivierende Tonsillitiden waren bei zwei Patienten beim Vater und bei einem beim Großvater aufgetreten.

Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang im Hinblick auf einen möglichen Vererbungsmodus.

4.1.2.3 Infektionsanfälligkeit und Allergien

Im Vergleich zu Gleichaltrigen wurde bei den PFAPA- Patienten in 51,2% der Fälle eine verminderte, bei 39% eine gesteigerte und bei 9,8% eine vergleichbare Infektanfälligkeit festgestellt (n=41). Die meisten Patienten wiesen eine negative Allergiediagnose auf, bei zehn Patienten zeigte sich eine allergische Diathese (u.a. Pollen, Tierhaare, Hausstaub, Nahrungsmittel (Erdbeeren, Tomaten), Insektengift (Bienen, Wespen)) und bei fünf Patienten eine atopische Dermatitis (n=48).

4.1.3 Charakteristika der Fieberschübe (FS)

Der Ausprägungsgrad der FS ist in Tabelle 3 dargestellt. Der erste FS trat durchschnittlich im Alter von 14 Monaten auf, hielt für durchschnittlich vier Tage an und kehrte durchschnittlich alle viereinhalb Wochen wieder. Sieben männliche Patienten bekamen den ersten FS vor ihrem sechsten Lebensmonat. Trat der FS nach dem sechsten Lebensmonat auf, ließ sich keine Verschiebung in der Geschlechtsverteilung feststellen.

Symptom	Ergebnis [Median (Min. – Max.)]		Bezugs- fallzahl n
Alter bei Beginn der FS (Monate)	14	(2 – 70)	52
Dauer der FS (Tage)	4	(1 – 10)	52
Fieberfreies Intervall (Wochen)	4,5	(1 – 35)	52
Max. Körpertemperatur (°C)	40,6	(39,0 – 41,6)	48
Frequenz der FS (pro Jahr)	12	(4 – 52)	49
Fieber sistiert (Monate)	36	(12 – 104)	27/50

Tabelle 3 FS-Charakteristika bei einem Patientenkollektiv von 57 PFAPA-Patienten

Im Zeitverlauf nahm bei neun Patienten die Frequenz der FS ab (19,6%) und bei 15 Patienten zu (32,6%), bei zehn Patienten traten die FS gleich häufig auf (21,7%) und 12 Patienten (26,1%) konnten keine Tendenz angeben (n=46).

Präzipitierende Faktoren, die nach Angaben der Eltern mit einem FS in Zusammenhang gebracht wurden, waren bei 18 Patienten (50%) Impfungen, bei vier Patienten (11,1%) psychogene, bei einem Patienten (2,8%) stressbedingte, bei einem Patienten (2,8%) infektbedingte und bei einem (2,8%) Patienten psychogene oder infektbedingte Gründe. 11 Patienten (30,5%) konnten keine präzipitierenden Faktoren angeben (n=36).

Bei 39 Patienten (79,6%) gaben die Eltern an, im Rahmen der FS (sehr hohe Fiebertemperatur, Fieber konnte nicht gesenkt werden, ...) schon ein- oder mehrmals ein Krankenhaus aufgesucht zu haben (n=49). Dort wurde aufgrund der bis dato nicht erklärbaren FS bei drei Patienten (6,1%) eine Appendektomie und bei einem Patienten (2,8%) eine Laparotomie durchgeführt. Dabei ließ sich jedoch kein Infektionsfokus lokalisieren.

Bei 27 Patienten (54%) sistierten die FS nach durchschnittlich drei Jahren, wobei bei 12 Patienten (44,4%) das Fieber spontan sistierte. Die Ursachen für das Sistieren der Fieberschübe bei den verbliebenen 15 Patienten werden unter dem Punkt 4.1.6 (Therapie, Seite 28) erläutert.

4.1.4 Begleitsymptome der Fieberschübe (FS)

Die Begleitsymptome bei den FS lassen sich in klinische Symptome (wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Arthralgien, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen) und körperliche Befunde (wie Aphthen, Pharyngitis, Angina tonsillaris, weiße Plaques* auf den Tonsillen, Lymphadenopathie, (Hepato-) Splenomegalie, Hautläsionen, Arthritis) einteilen. Bei einem Teil der Patienten traten Begleitsymptome auch schon als sog. „Vorboten“ der FS auf. In Tabelle 4 sind die Häufigkeiten der einzelnen Symptome dargestellt.

Arthralgien lagen dann vor, wenn die Patienten über Gelenkschmerzen klagten, die jedoch nicht von einer Entzündung des Gelenks begleitet waren. Bei sieben Patienten (14,6%) waren diese Arthralgien primär in den großen Gelenken der Extremitäten, bei einem (2,1%) in allen Gelenken und bei vier Patienten (8,3%) diffus lokalisiert. Fünf Patienten (10,4%) gaben zusätzlich ein symmetrisches Auftreten der Arthralgien an. Im Gegensatz dazu wurde eine Arthritis dann als positiver Befund gewertet, wenn ein überwärmtes,

* weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge

gerötetes, geschwollenes, schmerzendes und in der Funktion eingeschränktes Gelenk vorlag. Diese Kriterien trafen bei einem Patienten (1,4%) an beiden Handgelenken zu.

Die Hautveränderungen lassen sich weiter differenzieren in stammbetontes Erythem (ein Patient, 2%), erythematöse Makulae an den Extremitäten (drei Patienten, 6,1%), stammbetontes Exanthem- ohne weitere Spezifizierung (ein Patient, 2%), atopieähnliche Veränderungen an den Extremitäten (ein Patient, 2%), Petechien (zwei Patienten, 4,1%) einmal in der Wangenschleimhaut und einmal an den Extremitäten, Purpura an den Extremitäten (ein Patient, 2%) und stammbetonte Vesikel (ein Patient, 2%). Bei einem Patienten (2%) trat am gesamten Körper ein Exanthem sowohl während der FS, als auch im fieberfreien Intervall auf, so daß hier eine Hautbiopsie durchgeführt wurde, von der jedoch kein Ergebnis vorliegt. Ein Patient berichtete über eine gelegentlich auftretende leichte Gingivitis.

Klinische/ körperliche Symptome	Betroffene Patienten *	Bezugsfallzahl n
Schüttelfrost	19 (44,2)	43
Kopfschmerzen	22 (46,8)	47
Bauchschmerzen	29 (55,8)	52
Erbrechen	19 (38,8)	49
Diarrhoe	12 (24,5)	49
Arthralgien	12 (25,0)	48
Aphthen oral	25 (52,1)	48
Pharyngitis	41 (80,4)	51
Angina tonsillaris	29 (60,4)	48
Weißer Plaques** auf den Tonsillen	17 (51,5)	33
Lymphadenopathie cervical	45 (83,3)	54
Lymphadenopathie axillär	5 (10,6)	47
Lymphadenopathie inguinal	4 (8,5)	47
Splenomegalie	11 (23,4)	47
Hepatomegalie	3 (6,4)	47
Hautveränderungen***	11 (22,4)	49
Arthritis	1 (2,1)	47

Tabelle 4 Klinische und körperliche Befunde bei einem Patientenkollektiv von 57 PFAPA-Patienten im Fieberschub

* %- Angaben in Klammern

** weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge

*** z.B.: Erythem, erythematöse Makulae, Exanthem- ohne weitere Spezifizierung, atopieähnliche Veränderungen, Petechien, Purpura, Vesikel

4.1.5 Labordaten

4.1.5.1 Allgemein

Im FS konnte bei sieben von 26 Patienten (26,9%) eine Leukozytose ($>15,5 \times 10^3$ Leukozyten/ μl) beobachtet werden. Zu einem Anstieg des CRPs ($>0,5 \text{ mg/dl}$) kam es bei 100%. Ebenso war die BKS nach einer und nach zwei Stunden bei 21 von 22 Patienten (95,5%) stark beschleunigt. Procalcitonin war bei einem Patienten (14,3%) positiv ($n=7$). Bei der Elektrophorese war der α - Anteil tendenziell leicht erhöht. Im Rahmen der Gerinnungsdiagnostik wurden Quick-, PTT-, ATIII- und Fibrinogenwerte bestimmt ($n=19$). Dabei fielen bei 13 Patienten (68,4%) erhöhte Fibrinogenwerte auf. Das Blutbild stellte sich ansonsten unauffällig dar (Tabelle 5). Ebenso lagen die Elektrolyte, GOT, GPT, γ GT, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Bilirubin, Amylase, Lipase, CK, LDH, C3 und C4 im Normbereich.

Laborparameter	Durchschnittswert (Median)	Minimum	Maximum	Bezugsfallzahl n
Hämatokrit (%)	35,3 (35)	30,5	40,9	24
Leukozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	13,9 (12,7)	5,8	32,9	26
Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	294,9 (292)	148	450	25
BKS1 (mm/1h)	44,2 (45,7)	3	78	22
BKS2 (mm/2h)	77,1 (79,8)	7	120	22
CRP (mg/dl)	10,1 (8,1)	0,9	30,2	26

Tabelle 5 Allgemeine Laborparameter im FS bei einem Patientenkollektiv von 57 PFAPA-Patienten

4.1.5.2 Immunologie

Bei 49 Patienten wurde mindestens einmal das IgD (Immunglobulin D) bestimmt, dabei lag das IgD durchschnittlich bei 71,5 IU/ml [Median 50; Min. 0; Max. 384]. Bei 38 Patienten (77,6%) lagen die Werte im Normbereich, bei 11 Patienten (22,4%) zeigte sich allerdings mindestens einmal ein pathologischer IgD-Wert ($>100 \text{ IU/ml}$), mit einem IgD-Durchschnittswert von 180 IU/ml (Median 161; Min. 107; Max. 384). Bei sieben Patienten war dieser einmal, bei zwei zweimal, bei drei dreimal erhöht.

Die übrigen Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) wurden bei 28 Patienten, IgE bei 26 Patienten, z.T. mehrfach bestimmt. Bei je zwei Patienten konnten erhöhte IgA-Spiegel bzw. IgM-Spiegel und bei acht Patienten (30,8%) konnten erhöhte IgE-Spiegel nachgewiesen werden.

Bei den IgG-Subklassenbestimmungen (n=22) wurden folgende Auffälligkeiten beobachtet: einmal IgG₁ erhöht, einmal IgG₂ leicht erhöht, zweimal IgG₃ leicht erhöht, einmal IgG₁ und IgG₂ erhöht, einmal IgG₂ und IgG₃ vermindert, sonst normale Werte.

Der Nachweis von sekretorischem IgA im Speichel (n=21) fiel immer positiv aus.

Die quantitativen Lymphozytenbestimmungen (n=41) ergaben immer Normalwerte. Bei der Testung der in-vitro-Lymphozytenstimulation (n=33) sowie der Granulozytenfunktion (n=12) konnten keine Auffälligkeiten beobachtet werden.

4.1.5.3 Infektiologie

Blutkulturen, die im FS abgenommen wurden (Bezugsfallzahl n=14) waren meistens negativ; einmal wurde *Streptococcus sanguis* nachgewiesen und somit das Fieber im Rahmen einer bakteriellen Infektion gewertet; einmal wurden koagulasenegative Staphylokokken nachgewiesen, die eher in Zusammenhang mit einer Verunreinigung gebracht wurden. Blutkulturen im fieberfreien Intervall (n=11) waren stets steril.

Der ASL- (Antistreptolysin)-Titer wurde bei 17 Patienten und der Anti-DNase- Titer bei acht Patienten im FS abgenommen. Im fieberfreien Intervall wurde bei 20 Patienten der ASL- Titer und bei 14 Patienten der Anti-DNase- Titer bestimmt.

Bei zwei Patienten zeigten sich sowohl im FS als auch im fieberfreien Intervall positive ASL- Titer (>400 IE/ml) und einmal ein grenzwertiger (200–399 IE/ml) sowie einmal ein positiver (>400 IE/ml) Anti-DNase- Titer. Ein weiterer Patient zeigte einen grenzwertigen ASL-Titer im FS; zwei Patienten grenzwertige Anti-DNase-Titer im fieberfreien Intervall. Ein Patient zeigte im fieberfreien Intervall einen grenzwertigen (200–399 IE/ml) ASL- und einen positiven Anti-DNase-Titer. Die übrigen ASL- (19 im FS, 22 im fieberfreien Intervall) und Anti-DNase-Titer (sieben im FS, neun im fieberfreien Intervall) waren negativ (<200 IE/ml).

Bei einigen Patienten waren u.a. Rachenabstrich, Urinkultur, Urinstatus, Stuhlkultur und Haemocult durchgeführt worden, bei denen sich jedoch keine signifikanten Auffälligkeiten zeigten.

In den Serologien auf Infektionserreger³ konnten –weder während des FS noch im fieberfreien Intervall- signifikante Veränderungen der IgG- oder IgM-Titer festgestellt werden. Gelegentlich aufgetretene positive IgG-Werte waren vereinbar mit Durchseuchungstitern.

³ CMV, EBV, Parvo B19, HHV6, HSV, HIV, Hepatitis A, B, C, Toxoplasmose, Lues, Borreliose, Leptospirose, Bartonella, Mycoplasmen, Chlamydien, Brucellose, Tularämie, Listeriose, Typhus, Paratyphus, Yersinien

4.1.5.4 Endokrinologie

Im Rahmen der endokrinologischen Untersuchungen wurden die in Tabelle 6 dargestellten Hormone im FS und im fieberfreien Intervall bestimmt. Die Schilddrüsendiagnostik zeigte keine Auffälligkeiten. Auffälligkeiten, speziell bei Cortisol, Progesteron und Prolaktin sind, wenn möglich, im Vergleich FS versus fieberfreies Intervall, in Tabelle 7 dargestellt. Für die übrigen Bestimmungen ergaben sich Normalwerte.

Hormone	FS	Im Normbereich*	FI	Im Normbereich*
ACTH	6	3 (50)	15	15 (100)
Cortisol	9	4 (44,4)	16	12 (75)
Progesteron	8	3 (37,5)	15	7 (46,7)
Prolaktin	8	6 (75)	15	8 (53,3)
LH	8	7 (87,5)	16	3 (18,8)
FSH	8	7 (87,5)	16	12 (75)
IGF1	7	7 (100)	15	14 (93,3)
ADH	6	4 (66,7)	7	4 (57,1)
TSH	13	13 (100)	18	18 (100)
fT4	12	12 (100)	16	16 (100)
fT3	11	11 (100)	15	15 (100)

Tabelle 6 Hormonbestimmungen und Anteil der im Normbereich liegenden Werte im Fieberschub (FS) und im fieberfreien Intervall (FI) bei einem Patientenkollektiv von 57 PFAPA-Patienten

* in Klammern Prozentangaben

Patient	Geschlecht	ACTH	Cortisol	Progesteron	Prolaktin	LH	FSH	IGF-1	ADH
22 FS	M	N	?	N	N	N	N	N	N
FI		N	N	?	N	N	N	N	N
146 FS	W	k.A.	N	?	N	?	?	N	k.A.
FI		N	N	?	N	?	(?)	N	k.A.
194 FS	W	N	N	?	N	N	N	N	?
FI		N	N	?	N	N	N	N	k.A.
204 FS	M	?	?	?	?	N	N	N	N
FI		N	N	(?)	?	N	N	N	N
223 FS	M	?	N	N	?	N	N	k.A.	N
FI		N	N	N	?	N	N	N	?
25 FS	M	k.A.	?	?	N	N	N	N	k.A.
FI		N	?	N	?	N	N	N	N
193 FS	W	k.A.	N	?	N	N	N	N	k.A.
213 FS	M	?	?	N	N	k.A.	k.A.	k.A.	?
238 FS	M	N	?	k.A.	k.A.	N	N	N	N
8 FI	M	N	?	?	N	?	?	N	k.A.
26 FI	M	N	?	?	N	N	N	N	?
50 FI	M	N	N	N	?	N	N	N	k.A.
94 FI	M	N	?	?	?	N	N	N	k.A.
173 FI	M	N	N	N	N	?	?	?	k.A.
209 FI	M	N	N	?	?	N	N	N	?

Tabelle 7 Endokrinologische Befunde bei 15 PFAPA-Patienten im Fieberschub (FS) bzw. fieberfreien Intervall (FI)

M=männlich, W=weiblich, k.A.=keine Angabe, N=Normalwert, ?/?/() erhöhter/ erniedrigter/ grenzwertiger Wert; alle Angaben sind alters- und geschlechtsspezifisch ausgewertet.

4.1.5.5 Sonstige (Labor-) Untersuchungen

Von 30 Patienten war der Rheumafaktor bei 28 Patienten (93,3%) negativ (<10 IU/ ml) und bei zweien positiv (je 13 IU/ ml). Auch bei der Bestimmung weiterer Parameter im Rahmen der „Rheumaserologie“ (ds-DNA-, ANA-, ANCA-, ASMA-, AMA- und Cardiolipin-Antikörper) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

Die ACE- Bestimmungen (Angiotensin Converting Enzyme) wurden bei 21 Patienten durchgeführt und ergaben jeweils Normalwerte. Lysozym war bei sechs von acht Patienten erhöht (75%). IL2- Rezeptor (Interleukin2) und Neopterin wurde jeweils bei neun Patienten bestimmt. IL2- Rezeptor war dreimal erhöht (33,3%), Neopterin zweimal (22,2%). Mevalonatkinase (MVK) im Serum wurde bei 32 Patienten bestimmt, wobei ein Patient mit einer verminderten MVK-Aktivität auffiel.

Durch eine Sonographie des Abdomens konnte bei zwei Patienten eine Hepatosplenomegalie und bei sechs Patienten (n=25) eine Splenomegalie gesichert werden.

In den HNO- ärztlichen Konsilen wurde bei vier Patienten eine Tonsillektomie empfohlen (n=20). Ansonsten durchgeführte Untersuchungen (EKG, Echokardiographie, EEG, Liquorpunktion, GT 10) und Augenärztliche Konsile waren unauffällig bzw. nicht signifikant auffällig.

4.1.6 Therapie

Paracetamol (Acetaminophen) wirkte meist kurzzeitig fiebersenkend (<6 Stunden bei 76,3%). Ähnlich verhielt sich Ibuprofen: Bei 72,7% der Fälle konnte eine Fiebersenkung für weniger als sechs Stunden erzielt werden. Analog zur Abnahme der pharmakologischen Wirkung kehrte das Fieber jedoch mit gleicher Intensität und ohne Verkürzung des Fieberschubes zurück.

Durch Gabe von Colchicin oder Immunglobulinen konnte keine anhaltende Wirkung erzielt werden. Einmal berichteten Eltern, daß der Fieberschub unter Colchicin etwas milder verlaufen sei als sonst, einmal sistierte das Fieber bis zum nächsten FS.

Die meisten Patienten hatten ein- oder mehrmals zu Beginn des Fieberschubs oder prophylaktisch ein Antibiotikum erhalten. Einige Eltern empfanden dann die Dauer des FS als kürzer, die meisten (66,6%) konnten jedoch keine Veränderung beobachten.

Weitere Medikamente, wie Azathioprin, Diazepam, Methotrexat und Novalgin wurden bei einzelnen Patienten ausprobiert, zeigten aber keinerlei Wirkung.

Bei den meisten Patienten führte die Gabe von Kortikosteroiden (Methylprednisolon oder Prednison) zu einem drastischen Rückgang des Fiebers. Hierfür war eine variable

Einmaldosis (1 bis 2 mg/kg Körpergewicht/d) zu Beginn des Fiebers ausreichend. Für das Ergebnis spielte die Applikationsform des Steroids (oral oder rektal) keine Rolle.

Zusätzlich kam es zu einem Rückgang der meisten Begleitsymptome; die aphthöse Stomatitis sprach am langsamsten auf diese Therapieform an.

Durch die Kortikosteroide kam es nicht zu einem endgültigen Sistieren des Fiebers, aber bei jedem neuen Fieberschub zu einem äquivalenten Ansprechen. Als negatives Phänomen wurde bei fünf Patienten (35,7%) eine Zunahme der Fieberfrequenz nach erfolgreicher Steroidtherapie beobachtet.

Zwei Therapieformen führten bei einigen Patienten zu einem vollständigen Sistieren des Fiebers. So bekamen zwei der acht mit Cimetidin behandelten Patienten keine Fieberschübe mehr und zwei Patienten berichteten über eine Abnahme der Fieberfrequenz bzw. -intensität.

Die Tonsillektomie ohne (100%) oder auch mit Adenotomie (83,3%) erzielte die höchste Heilungsrate im Sinne eines vollständigen Sistierens der Fieberschübe. Mit einer alleinigen Adenotomie konnte keinerlei Veränderung erzielt werden.

17 Patienten haben homöopathische Medikamente ausprobiert, wobei zusammenfassend eher keine Wirkung (64,7%) und selten eine mildere Verlaufsform der Fieberschübe erzielt werden konnte (35,3%). Zusammenfassend ist die Wirksamkeit der untersuchten therapeutischen Maßnahmen in Tabelle 8 dargestellt.

Behandlungsmethode	Keine ¹ Wirkung (%)	Kaum ² Wirkung (%)	Gute ³ Wirkung (%)	Sehr gute ⁴ Wirkung (%)	Bezugsfallzahl n
Paracetamol	5 (31,2)	29 (76,3)	3 (7,9)	1 (2,6)	38
Ibuprofen	0 (0)	8 (72,7)	3 (27,3)	0 (0)	11
Colchicin	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	3
Immunglobuline	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	3
Antibiotika	22 (66,6)	2 (6,1)	2 (6,1)	7 (21,2)	33
Kortikosteroide	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	13 (92,9)	14
Cimetidin	2 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)*	6
Adenotomie	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2
Tonsillektomie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)*	3
Kombinierte ATE	1 (8,3)	0 (0)	1 (8,3)	10 (83,3)*	12

Tabelle 8 Effektivität verschiedener Behandlungsmethoden bei einem Patientenkollektiv von 57 Patienten mit PFAPA-Syndrom

¹ Kein Effekt

² Fiebersenkung < 6 Stunden

³ Fiebersenkung 6 - 12 Stunden

⁴ Anhaltende Entfieberung bis zum nächsten Fieberschub oder * komplettes Sistieren der Fieberschübe

4.2 Hyper – IgD – Syndrom (HIDS)

4.2.1 Demographische Daten

Bei sechs Patienten (drei weiblich/ drei männlich) konnte die Diagnose HIDS molekulargenetisch gesichert werden. Von allen Patienten konnten die Daten vollständig erhoben werden, so daß die Bezugsfallzahl bei sechs liegt. Die Patienten sind alle Kaukasier.

Zwei der weiblichen Patienten sind Schwestern (Patient 4 und 5). Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Datenbank war der jüngste Patient 8 und der älteste Patient 20 Jahre alt.

4.2.2 Allgemeine Angaben

4.2.2.1 Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung

Während der Schwangerschaft, der Geburt und der Entwicklung der Patienten wurden keine signifikanten Auffälligkeiten beobachtet. Eine Mutter berichtet über mehrmalige Blutungen während der Schwangerschaft, eine andere über eine antibiotisch behandelte Pyelonephritis im 4. SSM. Ein Kind wurde per Vakuumentextraktion geboren und zwei per Sectio, wobei sich bei einem später eine Sprachentwicklungsverzögerung zeigte.

Gedeihstörungen konnten anhand der Perzentilenkurvenverläufe nicht nachgewiesen werden.

4.2.2.2 Familienanamnese

Bei der Familienanamnese wurden die Eltern der Patienten vor allem nach dem Auftreten von periodischen und/ oder chronischen Erkrankungen wie z.B. rezidivierende FS, Bauchschmerzen, Migräne oder Tumoren in ihrer eigenen Kindheit bzw. in der Kindheit weiterer Familienmitglieder befragt. Auffälligkeiten in der Familienanamnese stellt Tabelle 9 dar.

4.2.2.3 Infektionsanfälligkeit und Allergien

Vier der sechs Patienten bekamen, im Vergleich zu Gleichaltrigen, eher weniger Infekte, ein Patient etwa genau so oft und einer häufiger. Allergianamnestisch neigten zwei Patienten zur Pollinosis, bei einem anderen wurde eine Kuhmilchweißunverträglichkeit nachgewiesen.

Patient	Verwandtschaftsverhältnis	Erkrankung
1	Mutter	rezidivierende FS, Allergien
2	1. Schwester 2. Schwester Großmutter väterlicherseits	Ullrich-Turner-Syndrom rezidivierende Bauchschmerzen Migräne
3	Großmutter mütterlicherseits Großvater väterlicherseits	Knochtumor Magencarcinom
4 & 5	jeweilige Schwester Mutter Großvater väterlicherseits Onkel	HIDS Arthritis M. Crohn Allergien

Tabelle 9 Auffälligkeiten in der Familienanamnese bei 5 HIDS-Patienten

4.2.3 Charakteristika der Fieberschübe (FS)

Der erste FS trat durchschnittlich mit 2,4 Monaten [Median (Min. – Max.): 2 (1 – 6)] auf. Jeder FS dauerte durchschnittlich 6,7 Tage [6,5 (2 – 14)] und kehrte alle 4,2 Wochen [4,5 (1 – 10)] wieder. So kam es durchschnittlich 17,3 mal im Jahr [22 (4 – 25)] zu den FS. Die maximale Körpertemperatur betrug dabei durchschnittlich 41,3°C [41,5°C (40°C – 42°C)]. Bei vier Patienten (1, 2, 3, 6) war der erste FS (meist mit hohem Fieber und starken Begleiterscheinungen) nach einer Impfung [DTP] aufgetreten. Von den Eltern der Patienten wurde berichtet, daß durch Impfungen ausgelöste oder zum Teil auch durch Infekte getriggerte FS intensiver und länger abliefen als sonst aufgetretene FS. In Tabelle 10 werden die Charakteristika der FS bei jedem der HIDS-Patienten dargestellt.

Alle Eltern haben mit ihren Kindern im Rahmen der FS mindestens einmal ein Krankenhaus aufgesucht. Dort war bei Patient 2 eine Appendektomie und bei Patient 6 einmal eine Appendektomie und ein anderes Mal eine Laparotomie durchgeführt worden.

4.2.4 Begleitsymptome der Fieberschübe (FS)

An klinischen Symptomen (Tabelle 11) standen Arthralgien und Schüttelfrost (jeweils 83,3%) im Vordergrund, gefolgt von Diarrhoe und Erbrechen (jeweils 66,7%). Über Kopf- und Bauchschmerzen klagte jeweils die Hälfte der Patienten. Bei den Arthralgien waren primär die großen Gelenke betroffen (z.B. Knie- oder Ellbogengelenk).

Die häufigsten körperlichen Befunde (Tabelle 12) waren Hautveränderungen und cervikale Lymphadenopathien (jeweils 83,3%), gefolgt von Hepatosplenomegalien, Pharyngitiden und Arthritiden mit jeweils 66,7%. Etwas seltener zeigten sich orale Aphthen, eine Angina

tonsillaris, axilläre oder inguinale Lymphadenopathien und weiße Plaques auf den Tonsillen*. Folgende Besonderheiten wurden berichtet:

Patient 2 klagte zu Beginn der FS häufig über leichte Halsschmerzen. Bei Patient 3 trat die Diarrhoe (z.T. schleimig-blutig) meist ab dem dritten oder vierten Tag der FS auf, zu Gelenkschwellungen kam es ca. einmal pro Jahr, wohingegen Fieberkrämpfe bis zu fünfmal pro Jahr auftraten. Patient 4 neigte zu bronchialen Infekten und zur Pollakisurie unabhängig vom FS. Bei Patient 5 begannen die Arthralgien meist am dritten oder vierten Fiebertag, zum Teil traten blutig tingierte Stühle (unabhängig von FS) auf. Patient 6 hatte eine hypochrome Anämie und Leukozytopenie. Desweiteren kam es zu rezidivierenden Pneumonien, Bronchitiden und Pleuritiden.

* weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge

Patient	Geschlecht	Alter bei Beginn der FS (Monate)	Jetziges Alter (Jahre)	Dauer der FS: Min. - Max. (Tage)	Fieberfreies Intervall: Min. - Max. (Wochen)	Max. Körpertemperatur (°C)	Häufigkeitstrend der FS	FS sistiert	Impfung ²	Präzipitieren -de Faktoren
1	M	6	9	2 - 7	3 - 8	41,9	wechselnd	nein	ja	nein
2	M	3	13	3 - 4	1 - 3	42,0	gleichbleibend	nein	ja	Impfung
3	M	1	8	5 - 6	2 - 6	41,0	wechselnd	nein	ja	Infekt
4*	W	1	14	7 - 14	2 - 10	41,0	gleichbleibend	nein	nein	Stress/ Infekt
5*	W	1	20	5 - 10	2 - 8	42,0	abnehmend	nein	nein	Stress/ Infekt
6	W	3	15	4 - 14	1,5 - 4	40,0	abnehmend	nein	ja	Impfung

Tabelle 10 Charakteristika der Fieberschübe bei 6 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Hyper-IgD-Syndrom

*Patienten 4 und 5 sind Schwestern; M = männlich, W = weiblich, Min. = Minimum, Max. = Maximum, ² Impfung hat laut Eltern den ersten FS ausgelöst.

Patient	Schüttelfrost	Kopfschmerzen	Bauchschmerzen	Erbrechen	Diarrhoe	Arthralgien Lokalisation/	symmetrisch
1	ja	ja	ja	ja	ja	Knie, Füße, Nacken	nein
2	ja	ja	nein	ja	nein	Knie	ja
3	ja	nein	ja	ja	ja	mehrere Gelenke, wechselnd	nein
4	ja	nein	nein	nein	nein	rechtes Knie, Ellenbogen	nein
5	ja	ja	nein	nein	ja	mehrere Gelenke, wechselnd	nein
6	nein	nein	ja	ja	ja	keine	entfällt

Tabelle 11 Klinische Befunde (I) bei 6 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Hyper-IgD-Syndrom im Fieberschub

Patient	Aphthen oral	Pharyngitis	Angina tonsillaris	Weißer Plaques*	Lymphadenopathie cervikal/axillär/inguinal	Hepato-/ Splenomegalie	Hautläsionen (Lokalisation)	Arthritis: Lokalisation/ symmetrisch
1	ja	ja	ja	?	ja nein nein	nein/ nein	Weißer Makulae (Wange)	nein
2	nein	nein	nein	ja	nein nein nein	ja/ ja	Erythema annulare	nein
3	nein	ja	nein	nein	ja nein nein	ja/ ja	Makulo-papulöses Exanthem (Stamm)	Kniegelenk/ ja
4	ja	ja	ja	ja	ja ja ja	ja/ ja	nein	Polyarthrit
5	ja	ja	ja	nein	ja nein ja	ja/ ja	Exanthem – ohne weitere Spezifizierung (Extremitäten)	Polyarthrit
6	nein	nein	nein	nein	ja ja ja	ja/ ja	Erythematöse Makulae/ Hautschuppung (Extremitäten)	Kniegelenk/ ja

Tabelle 12 Klinische Befunde (II) bei 6 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Hyper-IgD-Syndrom im Fieberschub

*weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge.

4.2.5 Genetik

Zur Diagnosesicherung wurde bei allen Patienten eine genetische Analyse des Gens, welches die Mevalonatkinase kodiert (Chromosom 12q24) durchgeführt. Bei fünf der sechs Patienten zeigten sich spezifische Veränderungen, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

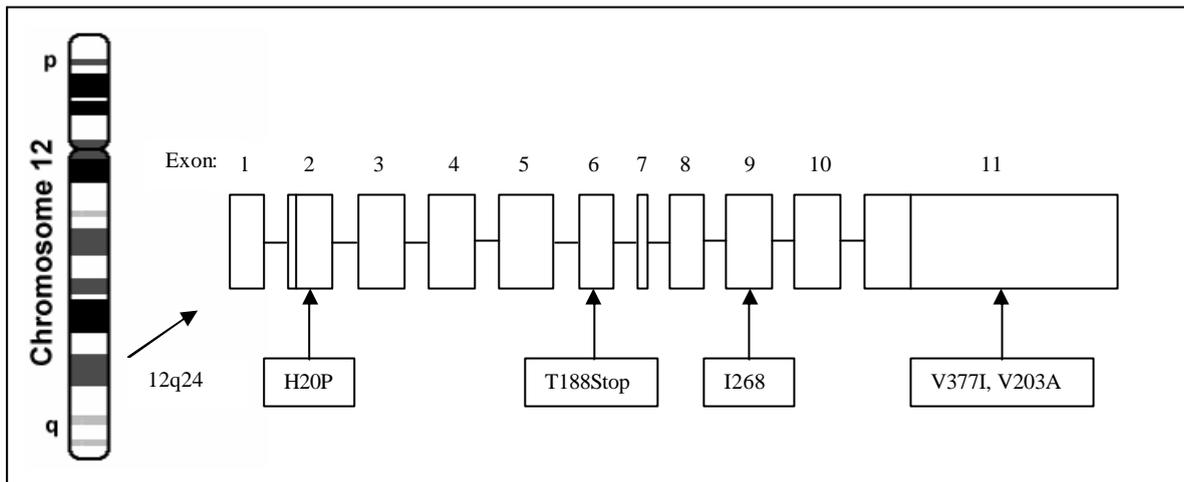


Abbildung 3 Genstruktur des Mevalonatkinase-Gens mit Darstellung der Exone 1 bis 11, auf denen die Genmutationen der HIDS-Patienten markiert sind

Patient 1: Aufgrund der klassischen klinischen Symptomatik und der mehrfach pathologisch erhöhten IgD-Werte wurde Patient 1 mit der Diagnose eines Hyper-IgD-Syndroms geführt. Die Suche nach einer Mutation des MVK-Gens war jedoch negativ.

Patient 2: **Homozygoter** Merkmalsträger einer **Val₃₇₇ ® Ile-** Substitution, die von Exon 11 des MVK-Gens kodiert wird.

Patient 3: **Heterozygoter** Merkmalsträger einer **Val₃₇₇ ® Ile-** Substitution, welche von Exon 11 und einer **Try₁₈₈ ® Stop-** Substitution, die von Exon 6 des MVK-Gens kodiert wird.

Patient 4: **Heterozygoter** Merkmalsträger einer **Val₂₀₃ ® Ala-** Substitution, die von Exon 11 und einer **Ile₂₆₈ ® Thr-** Substitution, die von Exon 9 des MVK-Gens kodiert wird.

Patient 5: **Heterozygoter** Merkmalsträger einer **Val₂₀₃ ® Ala-** Substitution, die von Exon 11 und einer **Ile₂₆₈ ® Thr-** Substitution, die von Exon 9 des MVK-Gens kodiert wird.

Patient 6: **Heterozygoter** Merkmalsträger einer **Val₃₇₇ ® Ile** Substitution, die von Exon 11 des MVK-Gens kodiert wird. Keine zweite Mutation, keine Mutation des TNFRSF1A-Gens.

4.2.6 Labordaten

4.2.6.1 Allgemein

Bei allen Patienten (100%) war während der FS eine stark beschleunigte BKS und ein hohes CRP nachweisbar (Tabelle 13). Procalcitonin wurde bei zwei Patienten bestimmt und lag im Normbereich. Bei vier Patienten (66,7%) wurde eine Leukozytose beobachtet. Kupfer und LDH wurde jeweils bei fünf Patienten bestimmt und war bei allen (100%) erhöht.

Bei der Elektrophorese waren Albumin leicht erniedrigt und der α_1 - und α_2 -Anteil tendenziell leicht erhöht. Im Rahmen der Gerinnungsdiagnostik wurden Quick-, PTT-, ATIII- und Fibrinogenwerte bestimmt. Dabei fielen bei allen Patienten (100%) erhöhte Fibrinogenwerte auf. Das Blutbild stellte sich unauffällig dar. Ebenso lagen die Elektrolyte, GOT, GPT, γ GT, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Bilirubin, Amylase, Lipase, CK, C3 und C4 im Normbereich.

Laborparameter	Bezugsfallzahl n	Durchschnittswert (Median)	Minimum	Maximum
Hämatokrit (%)	5	32,1 (32,5)	28,6	35
Leukozyten (x 10 ³ / μ l)	5	17,6 (17,9)	12,4	23,1
Thrombozyten (x 10 ³ / μ l)	5	429 (469,1)	300,1	505,8
BKS (mm/1h)	5	59,7 (56,3)	50	73
BKS (mm/2h)	5	88,7 (88,3)	86,6	91,2
CRP (mg/dl)	5	13,8 (14,2)	9,3	18,3

Tabelle 13 Laborwerte bei 5 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem HIDS im FS; von Patient 6 lagen keine Laborwerte im FS vor

4.2.6.2 Immunologie

Bei jedem Patienten wurde mindestens zweimal, im Abstand von mindestens einem Monat, ein pathologischer IgD (Immunglobulin D)- Wert (>100 IU/ml) gemessen, im Durchschnitt 844 IU/ml (Median 909,8; Min. 252; Max. 1393). In Abbildung 4 sind die Werte für jeden Patienten im Zeitverlauf angegeben. Auch die übrigen Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) wurden bei jedem Patienten mehrfach bestimmt. Bei allen Patienten konnten mehrfach erhöhte IgA-Spiegel, zum Teil vorübergehend (1, 2, 3, 4, 6), zum Teil konstant (5), nachgewiesen werden. Bei den Patienten 4 und 5 lagen die IgA-Werte zum Teil drei- bis vierfach über dem Normbereich (maximal bis zu achtfach). Patient 2 hatte

zusätzlich konstant erhöhte IgE- und vorübergehend erhöhte IgM-Werte. Die Patienten 4 und 5 hatten vorübergehend und Patient 7 konstant erhöhte IgM-Werte.

Bei den IgG- Subklassenbestimmungen (n=6) wurden folgende Auffälligkeiten beobachtet: Zweimal (Patienten 1 und 2) IgG₁ erhöht, einmal (Patient 3) IgG₄ erhöht, einmal (Patient 4) IgG₄ erniedrigt; die restlichen Subklassenbestimmungen lagen im Normbereich. Weitere Subklassenbestimmungen bei den gleichen Patienten ergaben Normalwerte. Bei Patient 5 veränderten sich die Werte im Laufe der Zeit folgendermaßen: erst IgG₁ und IgG₃ erhöht, dann IgG₂ erhöht und IgG₄ erniedrigt, zuletzt zweimal IgG₂ und IgG₄ erniedrigt.

Der Nachweis von sekretorischem IgA im Speichel (Patienten 2, 3, 4, 5 und 6) fiel immer positiv aus.

Eine quantitative Lymphozytenbestimmung wurde im Schnitt zweimal durchgeführt und ergab bei jedem Patienten jeweils Normalwerte. Ebenso lagen alle Lymphozytenstimulations- (Patienten 1, 3, 4, 5 und 6) und Granulozytenfunktionstests (n=6) im Normbereich.

4.2.6.3 Infektiologie

Bei allen Patienten wurden ASL- und Anti-DNase-Titer, diverse Serologien sowie Blutkulturen (alle negativ) im FS und fieberfreien Intervall bestimmt. Dabei zeigten sich folgende Auffälligkeiten (Tabelle 14):

Patient 1:	Jede (4x) ASL- und Anti-DNase- Titer- Bestimmung war positiv (> 400 IU/ml), FS- unabhängig ASL: 711 - 1280 IU/ml (Min.–Max) Anti-DNase: 800 - 931 IU/ml (Min. - Max.)	Mykoplasmen-Titer war 2x grenzwertig .
Patient 2:	Der ASL-Titer war 5x unauffällig, der Anti-DNase-Titer 2x unauffällig und 2x grenzwertig (200–399 IU/ml): 237 und 270 IU/ml, FS- unabhängig	Mykoplasmen-Titer war 1x grenzwertig .
Patient 3:	Der ASL-Titer war erst 1x grenzwertig (277 IU/ml), dann 2x positiv (719, 731 IU/ml), der Anti-DNase- Titer war 2x positiv (788, 544 IU/ml), FS- unabhängig	Mykoplasmen-Titer war 1x positiv .

Tabelle 14 Infektiologische Besonderheiten bei drei von fünf Patienten mit molekulargenetisch gesichertem HIDS

Die übrigen infektiologischen Serologien dieser drei Patienten sowie alle infektiologischen Serologien der zwei anderen Patienten zeigten keine signifikanten Veränderungen. Gelegentliche IgG-Titer-Anstiege waren mit Durchseuchungstitern vereinbar.

Rachenabstriche zeigten viermal positive Befunde, waren jedoch im Verlauf nicht konstant und mit der natürlichen Rachenflora vereinbar: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. Bei einigen Patienten waren u.a. Rachenabstrich, Urinkultur, Urinstatus, Stuhlkultur und Haemocult durchgeführt worden, bei denen sich jedoch keine signifikanten Auffälligkeiten zeigten.

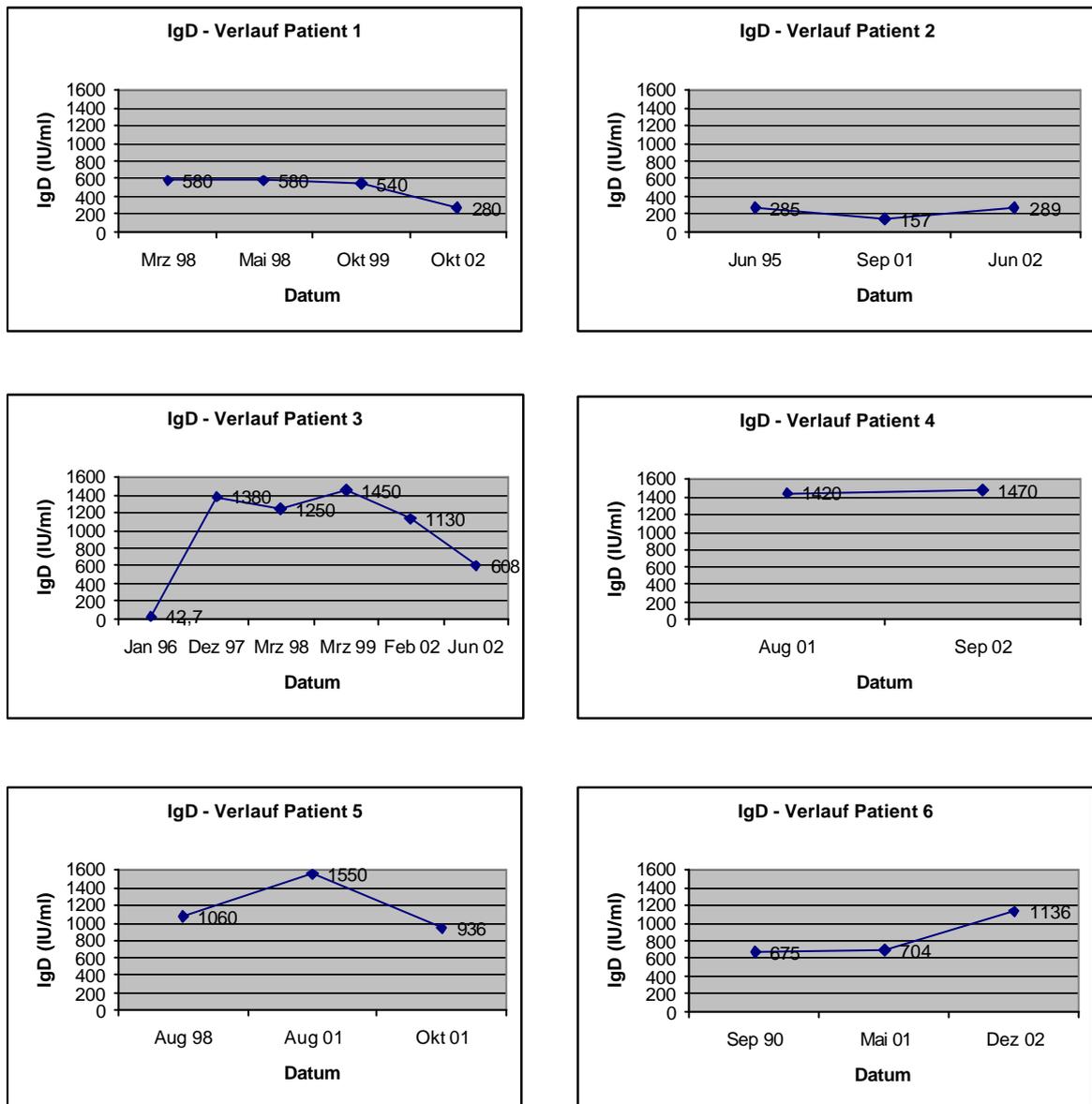


Abbildung 4 IgD-Werte im chronologischen Verlauf bei 6 Patienten mit Hyper-IgD-Syndrom (pathologisch ab >100 IU/ml)

4.2.6.4 Endokrinologie

Endokrinologische Labordaten liegen teilweise bei 4 Patienten vor (Patienten 2, 3, 5 und 6; Tabelle 15). Die Schilddrüsenwerte lagen im Normalbereich.

Patient	ACTH	Cortisol	Progesteron	Pro-laktin	LH	FSH	IGF-1	ADH
2/ FS	k.A.	?	?	N	?	?	N	k.A.
2/ FI	k.A.	?	N	?	?	N	N	k.A.
3/ FS	N	N	N	N	N	N	?	N
3/ FI	k.A.	k.A.	N	N	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4/ FS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4/ FI	N	?	?	N	?	N	?	?
5/ FS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
5/ FI	?	?	?	N	?	N	?	?

Tabelle 15 Endokrinologische Labordaten bei 4 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem HIDS

FS = im Fieberschub, FI = im fieberfreien Intervall, k.A. = keine Angabe, N = Normalwert, ?/? erhöhter/ erniedrigter Wert; alle Angaben sind alters- und geschlechtsspezifisch ausgewertet

4.2.6.5 Sonstige (Labor-) Untersuchungen

In der „Rheumaserologie“ konnten 3x ein positiver Rheumafaktor (>10 IU/ ml), zweimal ANAs und einmal ANCAs nachgewiesen werden (Tabelle 16).

Die Suche nach ds-DNA-, ASMA-, AMA- und Cardiolipin – Antikörpern (IgG und IgM) war jeweils negativ.

Patient	RF	ANA	ANCA
1	negativ	negativ	negativ
2	negativ	negativ	negativ
3	negativ	negativ	negativ
4	positiv	positiv	positiv
5	positiv	positiv	negativ
6	positiv	k.A.*	negativ

Tabelle 16 Rheuma- und Autoimmunerologie bei 6 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem HIDS

*k.A. = keine Angabe

Bei der Bestimmung von ACE (Angiotensin Converting Enzyme) (n=6) lagen die Werte im Normbereich (< 100 U/ml).

Fibronectin war einmal erhöht, Lysozym war zweimal erhöht. IL2- Rezeptor (Interleukin2-Rezeptor) und Neopterin waren je einmal erhöht, MVK (Mevalonatkinase) im Serum war bei fünf Patienten erhöht (Tabelle 17).

Patient	Fibronectin (150–300 µg/ml)*	Lysozym (5–17 mg/l)*	IL2-Rezeptor (<900 KU/l)*	Neopterin (<2,5µg/l)*	MVK im Serum (0,4-1,0 nmol/min/mg Protein)* ²
1	433	16	855	1,5	0,83
2	k.A.	19	1346	k.A.	0,05/ 0,02
3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,02
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,002/ 0
5	k.A.	25	468	3,3	0/ 0
6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,01

Tabelle 17 Spezifische Laborparameter bei 6 Patienten mit gesichertem HIDS

k.A.=keine Angabe, *Normbereiche in Klammern; ² z.T. Angabe von mehreren Werten im Verlauf

Durch eine Sonographie des Abdomens konnte bei fünf Patienten (2, 3, 4, 5, 6) eine Hepatosplenomegalie gesichert werden.

Ansonsten durchgeführte Untersuchungen (EKG, Echokardiographie, EEG, Liquorpunktion, GT 10) und Augen- bzw. HNO-ärztliche Konsile waren unauffällig bzw. nicht signifikant auffällig.

4.2.7 Therapie

Zur Fiebersenkung wurde von allen Patienten Paracetamol genommen. Bei drei Patienten (1, 2, 3) wirkte diese Maßnahme nur kurzzeitig fiebersenkend (< 6 h), bei zwei Patienten hielt die Fiebersenkung für 6-12 Stunden an. Colchicin, von einem Patienten (2) getestet, zeigte keinerlei Wirkung. Steroide zeigten bei drei Patienten (4, 5, 6) eine anhaltende Entfieberung bis zum nächsten FS und bei einem (1) eine Fiebersenkung für weniger als 6 Stunden. Antibiotikagaben zeigten bei fünf Patienten (1, 2, 3, 4, 5) keinerlei Auswirkungen, ein Patient (6) berichtete über „mildere“ Fieberverläufe. Weder eine Adenotonsillektomie (1, 2, 5, 6) noch eine alleinige Adenotomie (3) brachten das Fieber zum Sistieren. Auch weitere Medikamente, die von einzelnen Patienten eingenommen wurden, erzielten keinen positiven Effekt: Indometacin (4, 5), Azathioprin (4, 5),

Azulfidine (4), Cimetidin (6). Durch Aspiringabe (2) konnte das Fieber, ähnlich Paracetamol kurzzeitig gesenkt werden. Methotrexat ließ bei einem Patienten die FS etwas „milder“ verlaufen.

Homöopathische Mittel (1, 3, 4, 5) erzielten keinen Effekt.

4.3 FMF, TRAPS, ZN und CINCA

Da sich im Rahmen der PFS-Abklärung auch Patienten mit weiteren PFS-Diagnosen vorstellten, sei an dieser Stelle die Verteilung der molekulargenetisch gesicherten Diagnosen erwähnt (vgl. Abbildung 2, Seite 13):

- 12 **Patienten** mit Familiärem Mittelmeerfieber (FMF)
- 5 **Patienten** mit Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertem periodischem Syndrom (TRAPS)
- 4 **Patienten** mit Zyklischer Neutropenie (ZN)
- 1 **Patient** mit Chronic infantile neurological cutaneous and articular- Syndrom (CINCA)

Die ausführliche Erläuterung der Ergebnisse dieser Patienten ist Gegenstand einer Folgearbeit.

4.4 PF – Gruppe

In Abbildung 2, Seite 13, sind 118 Patienten mit der Diagnose Periodisches Fieber (PF) aufgeführt. Alle Patienten entsprachen den *Kriterien des Periodischen Fiebers* (vgl. Kapitel 3.1 , Seite 11). In 45 Fällen konnten wir aufgrund von fehlenden klinischen Angaben, Verlaufskontrollen und molekulargenetischen Untersuchungen auf keine exakte Verdachtsdiagnose bzgl. der Periodischen Fiebersyndrome festlegen. Bei den verbliebenen 73 Patienten konnte klinisch 13 mal der V.a. Hyper-IgD-Syndrom, fünfmal der V.a. Familiäres Mittelmeerfieber, dreimal der V.a. Zyklische Neutropenie und 49 mal der V.a. PFAPA geäußert werden, ohne aber zu einer molekulargenetischen Definition zu kommen. Es ist weiteren molekulargenetischen Untersuchungen vorbehalten, diese Patienten einer endgültigen Diagnose zuzuführen. Diese Untersuchungen sind jedoch nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

5 Diskussion

In einer retrospektiven Studie wurden, nach der Auswertung von Krankenakten, ergänzender Datenerhebung -durch Befragen von Kinderärzten und Eltern anhand standardisierter Fragebögen- sowie weiterführender Diagnostik, 394 Patienten erfaßt. Diese waren zwischen Juli 1993 und Februar 2003 von der immunologischen und infektiologischen Abteilung des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der LMU München betreut worden. Ziele der vorliegenden Studie sind: klinische Symptomatik, laborchemische Veränderungen, Therapieoptionen, Verlauf, Häufigkeit und Vorgehensweisen zur Abklärung bis hin zur Diagnosesicherung von Periodischen Fiebersyndromen im Kindesalter, beispielhaft anhand zweier ausgewählter Krankheitsbilder, zu erläutern.

5.1 Patienten und Methoden

Eine vollständige Datenerhebung war aufgrund der retrospektiven Datenlage nicht möglich. Bei dem Versuch die Daten der einzelnen Patienten zu komplettieren, stellte sich heraus, daß ein Teil der Patienten unbekannt verzogen war oder bei den Eltern der Patienten kein Interesse bestand, weitere Auskünfte über ihre Kinder zu geben.

Ein weiterer Grund war, daß Fragebögen zum Teil nur unvollständig ausgefüllt wurden, u.a. mit der Begründung, daß die Kinder zu jung seien um ihre Symptome den Eltern zu beschreiben und sich die Eltern nicht sicher waren, ob von uns gefragte Symptome wirklich vorlagen.

Fehlten noch einzelne körperliche, laborchemische oder apparative Befunde, war es einigen Eltern nicht möglich ihre Kinder für ergänzende Untersuchungen stationär oder ambulant vorzustellen. So kommt es im Ergebnisteil immer wieder zu Schwankungen bei den Bezugsfallzahlen, die jedoch trotzdem zu einem aussagekräftigen Ergebnis geführt haben.

5.2 PFAPA – Syndrom

Das PFAPA-Syndrom, erstmals 1987 von Marshall et al [49] anhand von 12 Patienten beschrieben, ist das derzeit häufigste nicht-hereditäre periodische Fiebersyndrom. Bisher sind annähernd 200 Patienten weltweit beschrieben [78]. Die größte prospektive Studie wurde von Thomas et al 1999 [83] mit 94 Patienten durchgeführt. Im Rahmen unserer Studie wurden 57 Patienten mit dem PFAPA-Syndrom diagnostiziert. Vieles spricht dafür, daß dieses Krankheitsbild noch sehr viel häufiger auftritt, aber aufgrund des noch geringen Bekanntheitsgrades selten erkannt wird.

Auch wenn die Pathogenese bis heute unklar ist und keine Hinweise auf geographische, ethnische oder infektiologische Zusammenhänge bestehen, werden verschiedene Hypothesen diskutiert. So vermuten Padeh et al [57] unbekannte Infektionserkrankungen, bei Thomas et al [83] werden Immunregulationsstörungen auf der Basis von verschiedenen Zytokinen diskutiert.

5.2.1 Demographische Daten

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei einem Verhältnis von 16 weiblichen (28%) zu 41 männlichen (72%) Patienten eine deutlich Gewichtung zur Seite des männlichen Geschlechts. Vergleicht man diese Geschlechterverteilung mit den Studien von Marshall et al [49] (5 weibliche und 7 männliche Patienten) und Thomas et al [83] (42 weibliche und 52 männliche Patienten), läßt sich der gleiche Trend erkennen. Diskutieren könnte man hier, ob sich dahinter evtl. doch ein bislang unbekannter hereditärer Faktor verbirgt oder ob es sich um eine zufällige Häufung handelt.

5.2.2 Allgemeine Anamnese

In dieser Studie zeigten alle Patienten klinisch eine unauffällige statomotorische und psychomentele Entwicklung. Nach Angaben der Eltern kam es bei zwei Patienten zu einer psychomotorischen und bei sechs Patienten zu einer Sprachentwicklungsverzögerung. Diese Prävalenz unterscheidet sich jedoch nicht von der Gesamtbevölkerung, so daß man hier von einer Auffälligkeit absehen muß.

51,2% der Eltern berichten, daß ihrer Kinder eher seltener krank seien als ihre Spielkameraden. Entsprechendes berichten auch Thomas et al [83]. So kann man davon ausgehen, daß das Immunsystem für sich gesehen intakt ist. Eine Immunregulationsstörung (siehe Kapitel 5.2) läßt sich dadurch jedoch nicht ausschließen.

Bisher sind keine Langzeitkomplikationen im Rahmen des PFAPA-Syndroms beschrieben worden, so daß man von einer benignen Erkrankung sprechen kann.

In den Familienanamnesen konnten keine signifikanten Häufungen von periodischen (Fieber-) erkrankungen festgestellt werden, so daß darüber spekuliert werden darf, ob sich pathogenetisch ein Vererbungsmodus ausschließen läßt.

5.2.3 Charakteristika der Fieberschübe

Bisher wurden die Fieberschübe (FS) bei dem PFAPA-Syndrom als vor dem fünften Lebensjahr beginnend, alle 3-8 Wochen rezidivierend, für 3-6 Tage andauernd und mit Temperaturen größer als 39°C beschrieben [83].

In diesem Kapitel werden Fieberbeginn, durchschnittliche Dauer der Fieberschübe und des fieberfreien Intervalls, maximale Körpertemperatur und durchschnittliche Dauer bis zum Sistieren der Fieberepisoden beim PFAPA-Syndrom erörtert.

Wie schon erwähnt, gibt es in der Weltliteratur noch zwei weitere Studien [50][83], die sich in statistisch sinnvollem Umfang mit dem Krankheitsbild von PFAPA-Patienten befassen. In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 18, Tabelle 19, Tabelle 20) werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie denen der beiden anderen Studien gegenübergestellt.

Es zeigt sich, daß die Ergebnisse aller drei Studien in der gleichen Größenordnung liegen. Die oben genannte Beschreibung der Fieberschübe konnte somit durch die vorliegende Studie bestätigt werden. Unter Zusammenschau der Temperaturmaxima aller drei Studien könnte man jedoch die auftretenden Temperaturen besser mit größer als 40° C beschreiben. Weiterhin fiel in der vorliegenden Studie auf, daß ausschließlich männliche Patienten ihren ersten Fieberschub vor dem sechsten Lebensmonat bekamen.

	Marshall et al [49] 1987; (n=12)	Thomas et al [83] 1999; (n=94)	Aktuelle Studie 2003; (n=57)
Fieberbeginn	<5 Jahre	2,8 Jahre (2,4-3,3)	1,2 Jahre (0,2-5,8)
FS sistieren nach durchschnittlich	3,9 Jahren (1-15)	4,5 Jahren	3 Jahren (1-9)
Fieberfreies Intervall	4,5 Wochen (2-9)	4 Wochen (3,7-4,3)	4,5 Wochen (1-35)
Temperaturmax.	40-41°C	40,5°C (40,4-40,6)	40,6°C (39-41,6)
Durchschnittl. Dauer	5 Tage	4,8 Tage (4,5-5,1)	4 Tage (1-10)
Fieberschübe/ Jahr	9,6 (5,8- 26)	11,5 (10,5-12,5)	12 (4-52)

Tabelle 18 Vergleich der Fiebercharakteristika bei Patienten mit PFAPA-Syndrom in zwei Studien der Literatur mit eigenen Daten

Ein Patient war bei Krankheitsbeginn mit 70 Monaten älter als 5 Jahre, zeigte jedoch die klassische PFAPA-Symptomatik, so daß er in die Studie mit aufgenommen wurde.

Daß das Fieber bei unseren PFAPA-Patienten durchschnittlich schon nach 3 Jahren sistierte, könnte daran liegen, daß sowohl das spontane Sistieren der Fieberschübe als auch das Sistieren durch Intervention zusammengefaßt sind. Durch die interventionellen kurativen Therapieversuche (Cimetidin oder Tonsillektomie) bei 40,7% der Patienten sistierte das Fieber früher als spontan ohne Therapie. Auch die vorausgegangene Dauer der FS bei Aufnahme in die Datenbank variierte stark, so daß bei einigen Patienten der Beobachtungszeitraum zu kurz war, um bei Abschluß der Studie schon wieder ein Sistieren der FS erwarten zu können.

Viele Eltern berichteten, daß die Fieberschübe ihrer Kinder mit einer so exakten Periodizität auftraten, daß sie „die Uhr danach stellen können“. Ein weiteres Periodisches Fiebersyndrom, das ebenfalls sehr regelmäßig rezidiert, ist die Zyklische Neutropenie (ZN). Aufgrund einer sehr ähnlichen klinischen Manifestation- allerdings kommt es bei der ZN oft zu schweren Infektionen- wird in der Literatur immer wieder eine Parallele zwischen dem PFAPA-Syndrom und diesem Krankheitsbild gezogen [50][83]. So sollte die ZN durch Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahlen zweimal pro Woche über sechs bis acht Wochen ausgeschlossen werden.

Die von Thomas et al [83] durchgeführte Längsschnittstudie zeigte, daß die Fieberschübe im Zeitverlauf seltener und kürzer auftraten. In der vorliegenden Studie ließe sich durch dieses Phänomen der Maximalwert von 35 Wochen Pause zwischen den Fieberepisoden erklären.

5.2.4 Klinische Befunde

Das periodisch auftretende Fieber stellt den Hauptbefund des PFAPA-Syndroms dar. Begleitet wird es von mindestens einem der folgenden klassischen Symptome: Aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und/oder cervikale Lymphadenopathie. Weitere Begleitsymptome können Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Arthralgien, Erbrechen, Diarrhoe, Angina tonsillaris, (Hepato-)Splénomegalie sowie verschiedene Hautveränderungen sein. Die Prävalenz dieser Symptome wird in Tabelle 19 - ebenfalls im Vergleich zu den beiden anderen Studien - dargestellt.

	Marshall et al [49] 1987; (n=12)	Thomas et al [83] 1999; (n=94)	Aktuelle Studie 2003; (n=57)
Stomatitis aphthosa	75	67	52
Pharyngitis	75	65	80
Cervikale Lymphadenopathie	67	77	83
Schüttelfrost	83	80	44
Kopfschmerzen	75	65	47
Bauchschmerzen	50	45	56
Erbrechen	50	k.A.	39
Diarrhoe	k.A.	30	25
Splenomegalie	42	k.A.	23
Hautveränderungen	8 ¹	15 ²	22 ³
Klassischer Symptomenkomplex*	100	97	98

Tabelle 19 Vergleich der Häufigkeit (in %) des Auftretens von Begleitsymptomen bei PFAPA-Patienten in 2 Studien der Literatur mit eigenen Daten

* bezieht sich auf die Anwesenheit von mindestens einem der folgenden 3 Symptome bei jedem Patienten: Stomatitis aphthosa, Pharyngitis oder cervikale Adenopathie

¹ 1 Patient bekam ein generalisiertes papulöses Erythem, sonst k.A.

² bei Thomas et al beschrieben als Rash (Hautausschlag)

³ Erythem, Makulae, Exanthem, Petechien, Purpura, Vesikel, atopieähnliche Hautveränderung

Vergleicht man nun die Ergebnisse der drei Studien miteinander, so liegen diese in der gleichen Größenordnung. Die Häufigkeit der aphthösen Stomatitis liegt bei etwa 70%, verglichen mit unserer Studie bei etwa 50%. Die Differenz ließe sich dadurch erklären, daß bei einigen Patienten die Diagnose PFAPA-Syndrom erst zu einem Zeitpunkt gestellt worden war, zu dem die Fieberschübe schon sistiert waren, zuvor jedoch eine klassische PFAPA-Symptomatik bestanden hatte. Es ließ sich also nicht mehr nachvollziehen, ob die Aphthen zu Zeiten des Auftretens der Krankheitsepisoden übersehen worden waren. Ein Fehler, auf den wiederholt hingewiesen wurde [28][46].

Bei den Hautveränderungen haben wir folgende Erscheinungsbilder unterschieden: stammbetontes Erythem (einmal; 2%), erythematöse Makulae an den Extremitäten (dreimal; 6,1%), stammbetontes Exanthem ohne weitere Spezifizierung (einmal; 2%), atopieähnliche Veränderungen an den Extremitäten (einmal; 2%), Petechien (zweimal; 4,1%) einmal in der Wangenschleimhaut und einmal an den Extremitäten, Purpura an den Extremitäten (einmal; 2%), stammbetonte Vesikel (einmal; 2%) sowie einmal (2%) ein generalisiertes Exanthem. Eine genaue Differenzierung, wie gezeigt, war bisher in keiner

anderen veröffentlichten Studie erfolgt. So traten bei knapp einem Viertel der Patienten „Hautveränderungen“ auf, es ließ sich jedoch keine homogenes Muster erkennen.

Zusätzlich konnten wir bei 25% der Patienten Arthralgien, bei 60% Angina tonsillaris, bei 11% axilläre und bei 9% inguinale Lymphadenopathien, bei 6,4% Hepatomegalien und bei 2,1% eine Arthritis beobachten; viele dieser Begleitsymptome wurden in den bisherigen Veröffentlichungen nicht erwähnt. Miller et al [55] beobachteten die klinischen Symptome und den Verlauf bei 40 Kindern, die alle 21,6 Tage für durchschnittlich 4,6 Tage Fieber mit maximalen Temperaturen bis etwa 40°C bekamen. 18% hatten Pharyngitis, 14% orale Aphthen, 7% Lymphadenopathien und 48% Arthralgien. Die Autoren hatten sich bei diesen Kindern gegen ein PFAPA-Syndrom entschieden, da die klassischen Begleitsymptome des Fiebers relativ selten, die Arthralgien hingegen häufig auftraten. Die Fieberperiodizität scheint jedoch ziemlich gut in das oben vorgestellte Muster des PFAPA-Syndroms zu passen. Die Arthralgien konnten auch bei einem Viertel unserer Patienten nachgewiesen werden, so daß man an diesem Beispiel erkennen kann, daß sich aufgrund der Manigfaltigkeit der klinischen Manifestation des PFAPA-Syndroms die Diagnosestellung oft schwierig gestaltet.

Weiße Plaques (weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge) auf den Tonsillen, in der bisherigen Literatur ebenfalls nicht beschrieben, wurden in der vorliegenden Studie bei 52% der Patienten beobachtet. Eine Erklärung ließ sich dafür nicht finden.

Zusammenfassend konnten die von Marshall und Edwards 1989 [49] aufgestellten modifizierten diagnostischen Kriterien für das PFAPA-Syndrom durch die vorliegende Studie bestätigt werden:

1. Beginn der Krankheit im Säuglings- oder Kleinkindesalter; < 5. Lebensjahr
2. Regelmäßig auftretende Episoden mit Fieber von durchschnittlich 4 Tagen
3. Mindestens eines der Begleitsymptome während der Episoden: aphthöse Stomatitis, zervikale Lymphadenitis, Pharyngitis
4. Komplette asymptomatische Intervalle zwischen den Episoden
5. Normales Gedeihen und keine Folgeschäden bedingt durch die Krankheitsepisoden
6. Ausschluß einer zyklischen Neutropenie
7. Ausschluß anderer periodischer Fiebersyndrome (Hyper-IgD-Syndrom, Familiäres Mittelmeerfieber, TRAPS)
8. Ausschluß eines Immundefekts, einer Autoimmun- oder malignen Erkrankung oder einer chronischen Infektion

5.2.5 Laborbefunde

Trotz der eindrucklichen, hoch akuten Fieberepisoden finden sich keine pathognomonischen Laborbefunde. Im Fieberschub werden, neben einer deutlich beschleunigten BSG und einem erhöhten CRP, Leukozytosen unterschiedlicher Ausprägung gefunden [83]. Dies war auch bei unseren Patienten der Fall. Thomas et al [83] modifizierten 1999 die von Marshall 1989 [50] aufgestellten diagnostischen Kriterien dahingehend, daß eine erhöhte BSG und Leukozytose nicht notwendige Bedingung für ein PFAPA-Syndrom seien, da sie häufig bei fiebernden Kindern auftreten und daher keine besondere Spezifität für die Diagnose bedeuten.

Alle weiteren Laborwerte des allgemeinen Labors (Elektrolyte, GOT, GPT, ?GT, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Bilirubin, Amylase, Lipase, CK, LDH, C3 und C4) lagen im Normbereich.

	Marshall et al [50] 1987; (n=12)	Thomas et al [83] 1999; (n=94)	Aktuelle Studie 2003; (n=57)
CRP (mg/dl)	k.A.	↑	10,1
BKS mm/1h	↑	41	44
Leukozyten x10 ³ /µl	↑	13 (2-37)	14 (6-33)

Tabelle 20 Vergleich der Laborparameter bei PFAPA-Patienten in 2 Studien der Literatur mit eigenen Daten

Auch bei den serologischen und immunologischen Untersuchungen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Bakteriologische und virologische Untersuchungen auf diverse Infektionserreger⁴ fielen immer negativ aus, allenfalls wurden gegen wenige Infektionserreger Durchsuchungstiter gefunden. Durch abgenommene Blut- und Urinkulturen sowie Rachenabstriche ließen sich ebenfalls keine Erreger isolieren. ASL- und Anti-DNase-Titer zeigten ebenfalls keine signifikant pathologischen Werte. So ließe sich an dieser Stelle spekulieren ob es, sollte die Hypothese der unbekanntenen Infektionserkrankungen zutreffen, einen bisher unbekanntenen Erreger gibt, der ausschließlich eine Entzündungsreaktion hervorruft.

Auch die Immunglobuline, einschließlich der Subklassen lagen –mit einer Ausnahme- bei allen untersuchten Patienten mit PFAPA-Syndrom im Normbereich. Zum Ausschluß eines

⁴ CMV, EBV, Parvo B19, HHV6, HSV, HIV, Hepatitis A, B, C, Toxoplasmosis, Lues, Borreliose, Leptospirose, Bartonella, Mycoplasmen, Chlamydien, Brucellose, Tularämie, Listeriose, Typhus, Paratyphus, Yersinien

Hyper-IgD-Syndroms war bei allen Patienten der IgD-Wert bestimmt worden. Die Ausnahme bildeten hier nun die erhöhten IgD-Werte bei knapp einem Viertel der Patienten. Erstmals hatten Padeh et al [57] darauf hingewiesen, daß bei Zweidrittel der getesteten Kinder der Serumimmunglobulinspiegel $\text{IgD} > 100 \text{ U/ml}$ betrug. Besteht also in einer bislang unbekannt Form eine Verbindung zwischen dem PFAPA- und dem Hyper-IgD-Syndrom? Dagegen spricht jedoch die durchgehend normale Aktivität der Mevalonatkinase sowie die Abwesenheit von HIDS-spezifischen Begleitsymptomen wie Erbrechen, Diarrhoe und Gelenksbeschwerden. Es stellt sich also die Frage, ob es nicht gerechtfertigt wäre, die Grenze des bisherigen Normalwerts für IgD heraufzusetzen auf z.B. 200 IU/ml und bei Werten größer 100 IU/ml und kleiner 200 IU/ml von einer sogenannten Grauzone zu sprechen. Die Werte bei dem Hyper-IgD-Syndrom liegen ab einem bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung deutlich höher als 200 IU/ml .

Eine weitere Möglichkeit wäre, alle Patienten mit erhöhtem IgD und normaler MK-Aktivität ohne Mutation des MVK-Gens einer sog. Varianten Form des HIDS zuzuordnen [siehe Kapitel 5.2, Diskussion HIDS-Syndrom].

Die quantitative Lymphozytenbestimmung sowie die in-vitro-Lymphozytenstimulation und Granulozytenfunktionstests lagen allesamt im Normbereich und bieten somit keinen Ansatzpunkt für eine neue Hypothese.

Erwähnt seien an dieser Stelle die teilweise erhöhten IgE-Werte. So lagen diese bei knapp einem Drittel unserer Patienten über dem Normbereich, Thomas et al [83] beobachteten dies bei der Hälfte ihrer Patienten.

Ergebnisse der rheumatologischen Tests und Marker für autoimmune Erkrankungen (ds-DNA, ANA, ANCA, ASMA, AMA, Cardiolipin-AK, RF, C3, ACE) waren unauffällig bzw. negativ.

Bei den endokrinologischen Labordaten zeigten sich Veränderungen, die keinen signifikanten Trend erkennen ließen. Zum einen waren zu wenig Patientendaten erfaßt worden, zum anderen sind bei den vorhandenen Patienten die Daten teilweise sehr lückenhaft.

Die weitere apparative Diagnostik wie EKG, Herzecho, EEG und Röntgen des Thorax erbrachte keine auffälligen Befunde. Lediglich bei der Sonographie des Abdomens konnte bei einem Drittel der Kinder eine Splenomegalie verifiziert werden, bei zwei Patienten eine Hepatomegalie. Thomas et al [83] hatten zur Fokussuche noch Computertomographien des Schädels sowie des Abdomens durchgeführt, aber auch hier keinen pathologischen Befund beschrieben, so daß die Pathogenese des PFAPA-Syndroms weiterhin ein Rätsel bleibt. Zum Ausschluß eines Neuroblastoms als Ursache der Fieberschübe waren, v.a. bei Kindern

unter fünf Jahren, Katecholaminbestimmungen im Urin mit negativem Befund durchgeführt worden.

5.2.6 Therapieoptionen

Zur allgemeinen, kurzzeitigen Fiebersenkung (weniger als sechs Stunden) konnten, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, **Paracetamol oder Ibuprofen** eingesetzt werden [50].

Eine nicht selten assoziierte Tonsillitis, begleitet von einer meist ausgeprägten regionären Lymphadenitis, verleitet leicht zur Verdachtsdiagnose rezidivierender bakterieller Infektionen. Jedoch werden die Symptome durch eine Antibiotikatherapie nicht beeinflusst. Durch die Gabe von **Antibiotika** war weder in der vorliegenden Studie noch in anderen Studien [50][55][83] ein wesentlicher Effekt erzielt worden, so daß eine akute bakterielle Infektion als Ursache eher ausgeschlossen werden kann.

Die Wirkung von **Colchicin** (primär beim Familiären Mittelmeerfieber eingesetzt) und **Immunglobulinen**, bei uns erstmals eingesetzte Therapeutika bei drei Patienten, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Unter Colchicin kam es zu mildereren Fieberverläufen und Immunglobuline verkürzten die Fieberschübe. Obwohl dadurch kein bahnbrechender Erfolg erzielt wurde, erscheint es dennoch sinnvoll in einer neuen Studie die Wirkung dieser Therapieoptionen an einer größeren Zahl von Patienten zu beobachten.

Bei den meisten Patienten kam es nach einer ein- bzw. zweimaligen Gabe von **Kortikosteroiden** zu einem dramatischen Rückgang des Fiebers [24][46][49][57][83] und könnte somit in Zukunft als weiteres diagnostisches Kriterium gelten [57]. In der vorliegenden Studie wurde Prednison in einer Dosis von 1-2 mg/kg Körpergewicht/d als einmaliger Bolus (rektal) zu Beginn des Fiebers verabreicht und führte so bei 93% der Patienten zu einer anhaltenden Entfieberung bis zum nächsten Fieberschub. Die Entzündungszeichen im Nasen-Rachenraum gingen ebenfalls zurück. Das Befürworten dieses therapeutischen Vorgehens wird allerdings dadurch eingeschränkt, daß weitere Fieberschübe nicht verhindert werden und sich bei 36% unserer Patienten die symptomfreien Intervalle verkürzten [57][83].

Eltern und Ärzte, die mit der Art und der Regelmäßigkeit der Fieberepisoden beim PFAPA-Syndrom vertraut sind, haben meist keine Schwierigkeiten, dieses von einer interkurrenten fieberhaften Erkrankung anderer Ursache zu unterscheiden [83]. Auch unsere Erfahrungen stimmen damit überein. Kommt Prednison erst zwei oder drei Tage nach Fieberbeginn zum Einsatz, so geht der Effekt dieser Therapie für diesen Fieberschub verloren.

Die durch **Cimetidingabe** über sechs bis acht Monate erzielte Immunmodulation wird seit ihrer Einführung 1992 als potentielle Behandlungsmethode kontrovers diskutiert [23][70][83]. Thomas und Edwards [84] registrierten 1999 bei knapp einem Drittel der so behandelten Kinder einen Erfolg. Diese Quote konnten wir in der vorliegenden Studie bestätigen. Beim Abwägen für oder gegen Cimetidin über einen so langen Zeitraum sind vor allem die Nebenwirkungen auf Leber, Pankreas und ZNS zu berücksichtigen [70].

Die Chance einer dauerhafte Heilung des PFAPA-Syndroms durch **Tonsillektomie** ist sehr groß. So kam es in der vorliegenden Studie bei alleiniger Tonsillektomie (drei Patienten) bei allen Patienten zu einer dauerhaften Remission, bei einer **Adenotonsillektomie** (12 Patienten) bei 83,3%. Die alleinige **Adenotomie** (2 Patienten) zeigte keinen Effekt. Ähnliches berichten Thomas et al [83]: eine Tonsillektomie erbrachte bei 64% Remission, bei 18% eine Abnahme der Fieberepisoden, bei 18% keine Veränderung. Eine alleinige Adenotomie brachte ebenfalls keinen Erfolg.

Berücksichtigt man den insgesamt benignen Verlauf und die hohen Quoten an Spontanremission, wie in der vorliegenden Studie gezeigt bei 40,7% der Patienten, bei Thomas bei 23% und bei Padeh bei 32%, so ist der Vorteil einer vorzeitigen Remission durch **Tonsillektomie** streng gegen die Nachteile des allgemeinen Operationsrisikos und des Verlusts der lokalen Abwehrfunktion der Tonsillen abzuwägen.

In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ist eine wachsende Beachtung des PFAPA-Syndroms im Rahmen der dort durchgeführten Tonsillektomien zu beobachten [8][28]. So berichten Berlucchi et al [3] über fünf Patienten, die alle erfolgreich durch Tonsillektomie behandelt wurden und nach zehnmonatiger Kontrolle fieberfrei geblieben waren. Parikh et al [59] dagegen tonsillektomierten zwei Patienten mit den klassischen PFAPA-Symptomen, bei denen die PFAPA-Symptome auch danach mit gleichbleibender Regelmäßigkeit auftraten. Ein in der aktuellen Literatur einmaliger Fall [67] beschreibt das Wiederauftreten eines PFAPA-Syndroms nach zehn Jahren. Die PFAPA-Symptomatik hatte erstmals vom achten Lebensmonat bis zum fünften Lebensjahr bestanden, hatte dann nach Tonsillektomie sistiert und trat erneut im 15. Lebensjahr auf. Bisher wurde die Manifestation des PFAPA-Syndroms ausschließlich im Kindesalter beschrieben, wobei eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter nicht ausgeschlossen wird [46].

Beide Beobachtungen –erneutes Wiederauftreten nach Jahren und erstmalige Manifestation im Erwachsenenalter– könnten in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Insgesamt handelt es sich bei dem PFAPA-Syndrom um eine benigne inflammatorische Erkrankung, die häufig auftritt, meist spontan sistiert und deren Ursache bis heute unbekannt ist.

5.3 Hyper – IgD – Syndrom (HIDS)

Das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) ist eine seltene Erscheinungsform der Periodischen Fiebersyndrome, welches erstmals 1984 von van der Meer und Mitarbeitern [88] beschrieben wurde. Die bisher größte Studie veröffentlichten Drenth und Mitarbeiter 1994 [11]. Sie beschrieben klinische Symptome und Laborveränderungen bei 50 HIDS-Patienten. 1992 wurde die Gründung einer International-Hyper-IgD Study beschlossen, um die Diagnostik zu verbessern, auf das Krankheitsbild aufmerksam zu machen, sowie neue Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen [11]. Dort werden die weltweit aufgetretenen Fälle im International HIDS Register erfaßt; im März 2004 waren 202 Patienten registriert [76].

5.3.1 Demographische Daten

Die bisher beschriebenen Fälle eines HIDS in Deutschland sind rar [7][79]. Auch in der vorliegenden Studie blieb die Fallzahl mit sechs Patienten relativ klein. Im Gegensatz dazu sind in den Niederlanden bisher über 130 HIDS-Patienten holländischen Ursprungs beschrieben worden. Dazu lassen sich drei Hypothesen aufstellen: Erstens wurde das HIDS in den Niederlanden „entdeckt“ und dort das Bewußtsein für die Existenz dieser Erkrankung geschärft. Zweitens wurde dort 1992 als Basisuntersuchung bei jedem Verdacht auf ein Periodisches Fiebersyndrom die wiederholte Bestimmung von IgD eingeführt. Drittens wurden von Simon und Mitarbeitern [75] in ihrer im Februar 2003 erschienenen Veröffentlichung die Niederlande als sogenanntes Ursprungsland der genetischen Mutation beschrieben. Das vereinzelte Auftauchen von HIDS-Patienten in den übrigen Teilen Europas ließe sich durch Migration von HIDS-Gen-Trägern erklären. Bei unseren Patienten ließen sich durch eine einfache Stammbaumanalyse jedoch keine holländischen Vorfahren eruieren.

Das Verhältnis von drei weiblichen zu drei männlichen Patienten in der vorliegenden Studie entsprach den Beobachtungen der bisherigen Veröffentlichungen, in denen ein äquivalentes Verhältnis von weiblichen zu männlichen HIDS-Patienten beschrieben wird [1][11][78].

5.3.2 Allgemeine Anamnese

Bei der Anamneseerhebung zu Schwangerschaft, Geburt, physischer und psychischer Entwicklung zeigten sich keine Auffälligkeiten. Bei der Hälfte der HIDS-Patienten waren

auch die Geschwister betroffen [13]. Eine diesbezüglich positive Familienanamnese ließ sich bei zwei Schwestern feststellen, die beide an HIDS erkrankt waren. Bei den übrigen vier Patienten war die Anamnese bzgl. Periodischer Fiebersyndrome über drei Generationen negativ.

Generell schien das Immunsystem bei den HIDS-Patienten intakt zu sein, da sie sich in den episodischen Intervallen stets gesund, mit einer eher geringeren Infektionsanfälligkeit, als gesunde Vergleichspersonen präsentierten. Auch allergieanamnestisch zeigten sich weder Auffälligkeiten bei unseren Patienten, noch gibt es darüber Berichte in der bisher erschienenen Literatur.

5.3.3 Charakteristika der Fieberschübe

In Tabelle 21 werden Fieberbeginn, durchschnittliche Dauer der Fieberschübe und des fieberfreien Intervalls und maximale Körpertemperatur beim HIDS dargestellt. Die oben erwähnte Studie von Drenth et al [11] liefert in der aktuellen Literatur die Referenzwerte, so daß sie an dieser Stelle dem Vergleich mit der vorliegenden Studie dienen soll .

	Drenth et al [11]; 1994 (n=50)	Aktuelle Studie; 2003 (n=6)
Fieberbeginn	6 Monate (wenige Wochen-53 Jahre)	2 Monate (1-6)
Fieberfreies Intervall	4-8 Wochen	4,5 Wochen (1-10)
Temperaturmax.	38,5°C -41,3°C	41,5°C (40-42)
Durchschnittl. Dauer	3-7 Tage	6,5 Tage (2-14)
Fieberschübe/ Jahr		22 (4-25)

Tabelle 21 Vergleich der Fiebercharakteristika bei Patienten mit HIDS der Studie von Drenth et al mit eigenen Daten

In der von uns durchgeführten Studie konnten die bisher gültigen Fieberschubcharakteristika bestätigt werden. Die Fieberschübe traten das erste Mal vor dem 12. Lebensmonat, meist schon innerhalb der ersten Lebensmonate auf. Danach rezidierten sie ein- bis zweimal im Monat und persistierten für drei bis sieben Tage. Dabei ließ sich das nächste Fieberereignis, im Gegensatz zum PFAPA-Syndrom, nicht genau vorhersagen, da keine fixierte Periodizität der Fieberschübe bestand. Bei jedem neuen Fieberschub kam es innerhalb kürzester Zeit zu einem steilen Temperaturanstieg, teilweise bis 42°C.

In der Zeit vor der Diagnosestellung stellten sich die meisten Eltern unserer Kinder aufgrund der hohen Körpertemperaturen, häufig von starken Bauchschmerzen begleitet, im

Krankenhaus vor. Dort wurden, nach einem Infektionsherd suchend, Laparotomien und Appendektomien durchgeführt, die jedoch, wie rückblickend zu erwarten, keinen pathologischen Befund brachten. Die operativen Eingriffe verdeutlichen eindrucksvoll das Ausmaß der jeweiligen Krankheitsepisoden.

Ein Sistieren der FS bei HIDS wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben und wäre nach einem Beobachtungszeitraum von knapp 20 Jahren als Gegenkriterium bei einem HIDS zu werten. Mit zunehmendem Alter der Patienten nahm jedoch die Frequenz und auch die Intensität der Fieberschübe ab, wie auch unsere beiden ältesten Patienten (5 und 6) angaben [11]. Die in mehreren Veröffentlichungen beschriebene Triggerung der FS durch banale Infektionen, physischen oder psychischen Stress und Impfungen [11][21][42], wurde auch von den Eltern unserer Patienten berichtet. Dieser Zusammenhang sollte jedoch kritisch bewertet werden, da –wie bei unseren Patienten zu erkennen– die Eltern auf der eine Seite angaben, der erste FS sei im ersten Lebensmonat aufgetreten, auf der anderen Seite eine Impfung in Zusammenhang mit dem ersten FS brachten.

5.3.4 Klinische Befunde

In Tabelle 22 werden klinischen und körperlichen Begleitsymptome unserer Patienten der Studie von Drenth et al gegenübergestellt.

Die Fieberepisoden wurden zumeist von gastrointestinalen Beschwerden (starke Bauchschmerzen, Diarrhoe und Erbrechen), Schüttelfrost und Hautsymptomen, wie erythematöse Makulae, ähnlich dem Masernexanthem, seltener auch Urtikaria, Petechien oder Aphthen begleitet [12]. Bei den Makulae handelt es sich histologisch um eine Entzündung der Gefäßwand mit Infiltration mononukleärer Zellen im Bereich dermalen Kapillaren [18]. Auch bei fünf unserer Patienten kam es zu solchen Hautveränderungen.

Die Lymphadenopathie war ebenfalls pathognomonisch für das HIDS, meist sind die cervicalen Lymphknoten stark vergrößert, aber auch die axillären und inguinalen Lymphknoten waren betroffen. Eine Hypothese für die starken Bauchschmerzen ist die ausgeprägte Inflammationsreaktion des GALT⁵ [11]. Im Gegensatz dazu sind die starken Bauchschmerzen bei FMF auf eine Peritonitis zurückzuführen, welche bei HIDS-Patienten nicht auftritt. Eine Vergrößerung der Milz beschrieben Drenth et al [11] als charakteristisch bei Kindern. Bei allen unserer sechs Patienten konnte sowohl eine Spleno- als auch eine Hepatomegalie nachgewiesen werden.

⁵ gut associated lymphoid tissue

	Drenth et al [11]; 1994 (n=50)	Aktuelle Studie; 2003 (n=6)
Bauchschmerzen	++	++
Erbrechen	++	+++
Diarrhoe	+++	+++
Schüttelfrost	+++	+++
Hautbeteiligung	+++	+++
(Cervikale) Lymphadenopathie	+++	+++
Arthralgien	+++	+++
Arthritis	++, oft symmetrisch	+++
Hepatosplenomegalie	++ Splenomegalie	+++
Kopfschmerzen	++	++
Stomatitis aphthosa	k.A.	++
Pharyngitis	k.A.	+++
Angina tonsillaris	k.A.	++
Weißer Plaques	k.A.	+

Tabelle 22 Vergleich der Begleitsymptome bei Patienten mit AIDS der Studie von Drenth et al mit eigenen Daten

Beschwerden treten selten auf (<50%): +
 Beschwerden treten häufig auf (≥50% und <75%): ++
 Beschwerden treten fast immer auf (≥75%): +++

Über Schmerzen und Schwellungen, hauptsächlich der großen Gelenke, klagten bis zu 80% der Patienten. Dabei gibt es keinen Hinweis auf Destruktion [10][11].

Wenige Patienten klagten über sehr schmerzhaftes Aphthen [21], wobei diese Begleitsymptomatik eher pathognomonisch für PFAPA-Patienten ist.

Schnupfen, Pharyngitis und Kopfschmerzen werden meist als sog. Vorboten beschrieben [1][11] und konnten auch bei unseren Patienten beobachtet werden. Ebenfalls konnten wir gelegentlich eine Angina tonsillaris und ganz selten weiße Plaques⁶ auf den Tonsillen beobachten. Die Genese der weißen Plaques ist jedoch unklar.

Zwischen den Fieberepisoden sind die Patienten frei von allen beschriebenen Symptomen, obwohl die Entzündungsparameter persistieren können [15].

⁶ weiß-graue, zähe, nicht wegwischbare Beläge

5.3.5 Genetik

Die Identifikation der kausalen Gendefekte auf dem langen Arm von Chromosom 12 gelang 1999 durch zwei verschiedene Arbeitsgruppen [19][39]. Der betroffene Genabschnitt (12q24) kodiert die Mevalonatkinase. *Drenth et al* [19] führten eine Kopplungsanalyse bei betroffenen HIDS-Patienten durch, sequenzierten die Genregion der Mevalonatkinase und bewiesen damit die molekulare Ursache des Krankheitsbildes. *Houten et al* [39] analysierten in einer anderen zeitgleichen Studie Serum und Harn von HIDS-Patienten auf Veränderungen der Konzentration organischer Säuren. Dabei wurden erhöhte Mevalonsäurekonzentrationen im Harn während, aber nicht zwischen den Fieberschüben festgestellt. Da die Mevalonsäure das Substrat der Mevalonatkinase ist, wurden auch hier Sequenzierungen des Mevalonatkinase-Gens durchgeführt. Bei allen betroffenen Individuen wies man wiederum Mutationen und damit die ursächliche Beteiligung der Mevalonatkinase nach. Die Mevalonatkinase spielt eine Schlüsselrolle in der Cholesterinbiosynthese (siehe Abbildung 1, Seite 6). Eine verminderte Mevalonatkinaseaktivität mit der gleichen genetischen Mutation (12q24), jedoch an anderen Positionen, findet sich bei der Mevalonatazidurie. Im Gegensatz zum HIDS präsentieren sich bei der Mevalonatazidurie zusätzlich zu der HIDS-Symptomatik Myotonie, Hypotonie, Ataxie, faziale Dysmorphie und Katarakt [19][39][40][62].

Die häufigste gemeinsame Mutation liegt in einer Substitution von Isoleuzin durch Valin an Position 377 (V377I) [6][27][41]. Die Veränderung wurde entweder homozygot oder heterozygot beobachtet; bei den heterozygoten Patienten führte eine weitere Mutation auf einem anderen Allel (z.B. I268T) zum Funktionsverlust (compound heterozygot). Wahrscheinlich hat einer von fünf Patienten einen homozygoten Genotyp, während die übrigen compound heterozygot für diese Mutation sind [6][40]. Bei unseren Patienten lag einmal ein homozygoter Genotyp (V377I) vor, die restlichen vier Patienten waren compound heterozygote Merkmalsträger.

Houten et al [42] fanden im Jahr 2002 eine Temperaturabhängigkeit der Mevalonatkinase heraus: Je höher die Temperatur, desto niedriger ist die Mevalonatkinaseaktivität. Mit dieser Erkenntnis stellten sie folgende Hypothese auf: Geringe Temperaturanstiege führen zu einem starken Absinken der MK-Aktivität und somit zu einem zeitweiligen Verlust der Isoprenoidendprodukte, die eine Entzündung und Fieber hervorrufen.

Wenige Patienten leiden an einer varianten Form des HIDS. Sowohl Klinik als auch die pathologischen IgD-Werten sprechen für ein HIDS, allerdings ist keine MVK-Mutation bei diesen Patienten nachweisbar [27][43][74]. Da auf einen unserer Patienten genau diese Konstellation zutrifft, liegt vermutlich diese variante Form des HIDS vor.

5.3.6 Laborbefunde

Die Fieberschübe gehen mit einer heftigen inflammatorischen Reaktion einher [11]. So fanden sich bei allen Patienten eine deutlich beschleunigte BSG und ein erhöhtes CRP sowie Leukozytosen unterschiedlicher Ausprägung (siehe Tabelle 23). Sowohl inflammatorische Mediatoren (TNF- α , IL-6, INF- γ und LTE₄) als auch antiinflammatorische Komponenten (IL-1 ra, sTNFr p55 und sTNFr p75) können erhöht sein [15][17][74]. Der Begriff *autoinflammatorisch* wird daher dem *autoimmunen* vorgezogen, da weder Autoantikörper noch antigenspezifische T-Zellen eine charakteristische Begleiterscheinung sind [53]. Auch bei unseren Patienten war die Suche nach Autoantikörpern größtenteils negativ.

	Drenth et al 1994; (n=50)	Aktuelle Studie 2003; (n=6)
CRP (mg/dl)	k.A.	14 (9-18)
BKS mm/1h	90 (20-150)	60 (50-73)
Leukozyten x10 ³ / μ l	19 (5-42)	14 (6-33)

Tabelle 23 Vergleich der Laborparameter bei HIDS-Patienten der Studie von Drenth et al mit eigenen Daten

Alle weiteren Laborwerte des allgemeinen Labors (Elektrolyte, GOT, GPT, γ GT, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, Triglyceride, Bilirubin, Amylase, Lipase, CK, LDH, C3 und C4) lagen im Normbereich. Auch Cholesterin, LDL und HDL zeigten Werte im Normbereich, so daß der Cholesterinspiegel von der verminderten MK-Aktivität offensichtlich unbeeinflusst bleibt. McDermott et al [54] vermuteten, daß der Krankheitsmechanismus mit einer defekten Isoprenylierung von Schlüsselproteinen zusammenhängen. Isoprenoide sind wichtige Mediatoren bei der Herstellung von mehreren Verbindungen wie Steroide, Dolichol, Ubichinon und prenylierten Proteinen (dadurch entsteht Zellwachstum und -differenzierung, Glycosylierung, Signaltransduktion, Elektronentransport) [30]. Es bleibt jedoch unklar welcher bzw. ob überhaupt irgendeiner dieser Vorgänge mit der Pathogenese des HIDS oder eines anderen PFS zusammenhängt. Da mehrfach erhöhte IgD-Spiegel ein unabdingbares Kriterium zur Sicherung des HIDS sind [11], wurde bei allen Patienten das IgD mehrfach bestimmt und mindestens zweimal, im Abstand von 2 Monaten ein pathologischer IgD-Wert gemessen (>100IU/ml). Erhöhte IgD-Spiegel werden auch bei M. Hodgkin, Sarkoidose, Tuberkulose, Aspergillose, Teleangiectasien, AIDS und nach Chemotherapie beobachtet [1]. Die Rolle des erhöhten

IgD in der Pathogenese des HIDS ist unklar. Es besteht z.B. kein Zusammenhang zwischen Höhe des IgD-Spiegels und Ausprägungsgrad der Erkrankung [11]. Ein pathologisch erhöhter IgD-Wert muss nicht notwendigerweise zu Beginn der HIDS-Symptomatik vorliegen. So berichten Haraldsson et al [32] von einem Konzentrationsanstieg des IgD über 100 IU/ml nach einem Zeitraum von 26-41 Monaten. Diese Auffälligkeit konnten wir auch bei einem unserer Patienten beobachten. Die erste IgD-Bestimmung hatte einen Wert von 43 IU/ml ergeben und erst knapp zwei Jahre später konnte ein massiv erhöhter Wert von 1380 IU/ml festgestellt werden, durch den dann der V.a. ein HIDS gesichert werden konnte. Auf der anderen Seite stimuliert IgD wiederum die Monozyten, die ihrerseits die inflammatorischen Zytokine produzieren [32], so daß fraglich bleibt, was die Inflammationsreaktion bei Patienten mit HIDS und vorerst niedrigen IgD-Werten auslöst. Neuerdings wird vermutet, daß ein Zusammenhang zwischen den erhöhten IgD-Spiegel und der verminderten MVK-Aktivität und somit der veränderten Stoffwechsellage der Isoprenoidbiosynthese besteht [43].

Auch die Konzentrationen anderer Immunglobuline können erhöht sein, so haben etwa 80% der Patienten ein erhöhtes IgA [11]. Die erhöhten IgA-Spiegel setzen sich vor allem aus erhöhten IgA₁-Anteilen zusammen, die vor allem aus dem Knochenmark stammen. Dies würde bedeuten, daß eine kontinuierliche, vermutlich systemische Stimulierung von IgA vorliegt [43]. Bei allen unseren Patienten zeigten sich erhöhte IgA-Spiegel. Einmalig wurde in der Literatur ein HIDS-Patient mit IgA-Mangel beschrieben [77]. Einige Patienten wiesen auch erhöhte IgE- und IgM-Werte auf. Die IgG-Subklassenbestimmungen, die quantitative Lymphozytenbestimmung sowie die in-vitro-Lymphozytenstimulation und Granulozytenfunktionstests lagen allesamt im Normbereich oder waren nicht signifikant verändert und bieten somit keinen Ansatzpunkt für eine neue Hypothese.

Auch bei den serologischen Untersuchungen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Bakteriologische und virologische Untersuchungen auf diverse Infektionserreger⁷ fielen immer negativ aus, allenfalls wurden gegen wenige Infektionserreger Durchsuchungstiter gefunden. In Blut- und Urinkulturen sowie Rachenabstrichen ließen sich ebenfalls keine Erreger isolieren. ASL- und Anti-DNase-Titer zeigten ebenfalls keine signifikant pathologischen Werte.

⁷ CMV, EBV, Parvo B19, HHV6, HSV, HIV, Hepatitis A, B, C, Toxoplasmose, Lues, Borreliose, Leptospirose, Bartonella, Mycoplasmen, Chlamydien, Brucellose, Tularämie, Listeriose, Typhus, Paratyphus, Yersinien

Bei den endokrinologischen Untersuchungen liegen für eine Diskussion zu wenig Daten vor. Es läßt sich ein Trend hinsichtlich Cortisolspiegelerhöhungen, sowohl im FS als auch im fieberfreien Intervall, feststellen, welche im Sinne einer konstanten Streßreaktion des Körpers gedeutet werden könnten.

Ein wichtiger Nachweis bei HIDS-Patienten ist die verminderte Mevalonatkinaseaktivität bzw. die vermehrte Mevalonsäureausscheidung (siehe Kapitel 5.3.5). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich bei allen Patienten mit nachgewiesener Genmutation eine stark verminderte Mevalonatkinaseaktivität.

Zusatzbestimmungen, wie ACE (Angiotensin Converting Enzyme), Fibronectin, Lysozym und IL2-Rezeptor lagen im Normbereich oder wurden bei zu wenigen Patienten bestimmt, um eine allgemeingültige Aussage zu treffen.

Neopterin wird aus Monozyten freigesetzt, wenn diese durch INF- γ stimuliert werden. INF- γ ist ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin, das in der Pathogenese des HIDS eine Rolle spielen könnte. Drenth et al [14] haben 1995 einen Zusammenhang zwischen einem INF- γ -Anstieg im Serum korrelierend zum Neopterin-Anstieg im Urin hergestellt und somit eine nicht-invasive Methode gefunden die Krankheitsaktivität zu messen. Der Anstieg beider Marker könnte auf eine Aktivierung der zellulären Immunität während der FS zurückzuführen sein. Diese Aktivierung persistiert für mehrere Tage nach dem FS. Neopterin ist demnach ein guter qualitativer und quantitativer Marker zum Monitoring der Krankheitsaktivität. Auch bei uns gemessene Neopterinkonzentrationen ergaben pathologische Werte.

5.3.7 Therapie

Die Fieberschübe mit dem oben beschriebenen Symptomenkomplex waren stets selbstlimitiert. Verschiedenste medikamentöse Therapieansätze erbrachten bisher keinen überzeugenden Erfolg. Die Therapie des HIDS während der hochfieberhaften Attacken beschränkte sich auf supportive Maßnahmen, wie Paracetamol oder Aspirin zur vorübergehenden Fiebersenkung. Keiner der seit der Entdeckung des HIDS durchgeführten Therapieversuche mit Colchicin, Cyclosporin, Prostaglandinsyntheseinhibitoren, oralen Kortikosteroiden oder anderen inflammatorischen Substanzen sowie die i.v.-Gabe von Immunglobulinen hat sich bisher als signifikant wirksam erwiesen, die Fieberattacken zu verhindern oder zu unterbrechen. Die meisten Medikamente führten allerdings bei einzelnen Patienten zur Abmilderung der Symptomatik [11][20][61][78]. So erzielten Steroide bei der Hälfte unserer Patienten eine anhaltende Entfieberung bis zum nächsten FS, bei einem Patienten kam es zu einer vorübergehenden Fiebersenkung. Eine

Frequenzzunahme, wie beim PFAPA-Syndrom beschrieben, konnte nicht beobachtet werden. Operative Eingriffe, bei vier von sechs Patienten eine Adenotonsillektomie, beim einen eine Adenotomie, erzielten keinerlei Wirkung. Auch hier muss vergleichend das PFAPA-Syndrom genannt werden, da dort eine Adenotonsillektomie in über 80% der Fälle zum Sistieren der FS geführt hatte.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei sechs erwachsenen HIDS-Patienten mit Thalidomid, einem TNF-a-Inhibitor, konnte ebenfalls keine Beeinflussung der Fieberschübe erzielt werden [20]. Die Behandlung bleibt also eine Herausforderung. Ein neuer Ansatz für die Therapie ist die Beeinflussung der HMG-CoA-Reduktase mit Inhibitoren, den sog. Statinen (z.B. Simvastatin). Dadurch lassen sich der Cholesterinspiegel und die Mevalonsäurekonzentration reduzieren. Eine Studie dazu wurde Ende 2002 in den Niederlanden begonnen.

Takada et al (2003) [80] erkannten in den erhöhten TNFa- Spiegeln während der FS bei HIDS-Patienten einen neuen Therapieansatz. Sie setzten Etanercept, das zu einer TNF-Rezeptorblockade führt, bei zwei Patienten ein und konnten damit sowohl die Frequenz als auch den Ausprägungsgrad der FS senken. Es handelt sich hierbei um die erste erfolgverprechende Therapieoption, die weiterführender Studien bedarf.

Das HIDS ist eine seltene Erkrankung, die eine starke Belastung für die Patienten und ihre Familienangehörigen bedeutet. Sie kann mittlerweile durch molekulargenetischen Nachweis sehr schnell gesichert werden. Die Therapieoptionen bestehen, trotz unterschiedlicher Ansätze lediglich in einem supportiven Verhalten.

Unter Zusammenschau aller Ergebnisse läßt sich folgendes Flußdiagramm (nach McDermott and Frenkel [53] und Stojanov et al [78]) entwickeln:

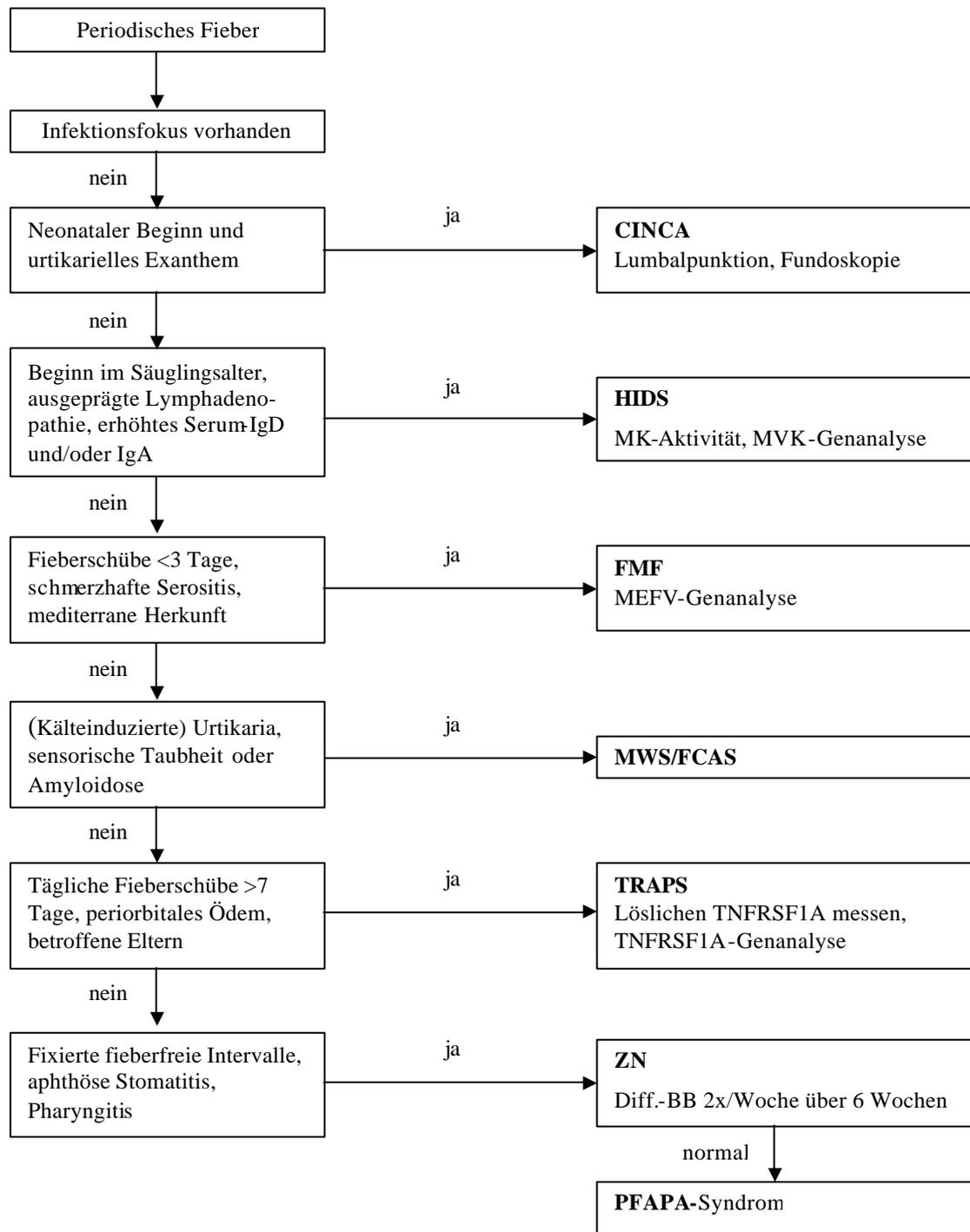


Abbildung 5 Flußdiagramm zur diagnostischen Differenzierung der Periodischen Fiebersyndrome

CINCA *Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*; HIDS *Hyper-IgD-Syndrom*; FMF *Familiäres Mittelmeerfieber*; MWS *Muckle-Wells-Syndrom*; FCAS *Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom*; TRAPS *Tumor Nekrose Faktor Rezeptor1 assoziiertes periodisches Syndrom*; ZN *Zyklische Neutropenie*; PFAPA *Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*;

6 Zusammenfassung

Periodische Fiebersyndrome umfassen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch rezidivierende, gleichförmige und selbstlimitierte Fieberepisoden mit multisystemischer Entzündungsreaktion und stets negativen mikrobiologischen Befunden bei im Intervall gesunden Patienten charakterisiert ist. Eine Zuordnung der einzelnen Patienten erfolgt durch ihre klinische Symptomatik, die laborchemischen Parameter und bei allen hereditären Periodischen Fiebersyndromen vor allem durch molekulargenetischen Nachweis.

In der vorliegenden Arbeit wurden 394 Patienten, die über einen Zeitraum von zehn Jahren mit der (Verdachts-) Diagnose eines Periodischen Fiebersyndroms betreut wurden, retrospektiv unter klinischen, laborchemischen und therapeutischen Aspekten erfaßt und ausgewertet. Eine ausführliche Analyse erfolgte anhand zweier Krankheitsbilder: dem PFAPA-Syndrom mit 57 Patienten und dem hereditären Hyper-IgD-Syndrom mit sechs Patienten.

Mit weltweit etwa 200 beschriebenen Patienten ist das PFAPA-Syndrom das häufigste Periodische Fiebersyndrom, dessen Dunkelziffer sehr viel höher liegt [77]. Das bislang einzig bekannte nicht-hereditäre Periodische Fiebersyndrom weist einen generell benignen Verlauf auf (spontanes Sistieren bei einem Viertel unserer Patienten).

Die Fieberschübe der PFAPA-Patienten begannen durchschnittlich im Alter von 14 Monaten, rezidierten in exakten Zeitabständen alle vier Wochen für vier Tage mit Temperaturen bis 40,6°C und sistierten nach durchschnittlich drei Jahren. Die Fieberschübe wurden von folgenden charakteristischen klinischen Symptomen begleitet: cervikale Lymphadenopathie (83%), Pharyngitis (80%), Bauchschmerzen (56%), Stomatitis aphthosa (52%), Kopfschmerzen (47%), Schüttelfrost (44%), Erbrechen (39%), Diarrhoe (25%) und Splenomegalie (23%). Bei den laborchemischen Untersuchungen fielen erhöhte Entzündungsparameter auf (CRP-Anstieg bei 100%, BSG-Beschleunigung bei 95% und Fibrinogenanstieg bei 70% der Patienten). Weiterhin konnten bei 22% der Patienten erhöhte IgD-Werte (vgl. auch [57]) und bei 31% erhöhte IgE-Werte nachgewiesen werden. Bei keinem der Patienten gelang ein Keimnachweis. Zur symptomatischen Therapie können Paracetamol und Ibuprofen eingesetzt werden. Kortikosteroide führten bei 93% der Patienten zu einer anhaltenden Entfieberung bis zum

nächsten Fieberschub bei gleichzeitiger Verkürzung des fieberfreien Intervalls. Eine kurative Option besteht in der Gabe von Cimetidin über sechs bis acht Monate, die bei einem Drittel unserer Patienten zum Sistieren der Fieberschübe führte. Bei „Versagen“ dieser Option konnten durch eine Tonsillektomie ohne (100%) oder mit Adenotomie (83,3%) die höchsten Heilungsraten erzielt werden.

Die in der Literatur beschriebenen klinischen Symptome, laborchemischen Veränderungen und Therapieoptionen konnten bestätigt und ergänzt werden [50][83]. Die Diagnosestellung ist bei PFAPA-Patienten erst nach Ausschluß anderer Fieberursachen möglich.

Das Hyper-IgD-Syndrom ist eine seltene inflammatorische Multisystemerkrankung [11]. Bei allen Patienten trat der erste Fieberschub während der ersten drei Lebensmonate auf, rezidierte dann ein- bis zweimal im Monat für drei bis sieben Tage mit Temperaturen teilweise bis 41,5°C und persistierte über den gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Charakteristisch war mit jeweils über 75% die Beteiligung von (cervikalen) Lymphknoten, Abdomen, Gelenken und Haut. Bei allen Patienten konnte eine Hepatosplenomegalie nachgewiesen werden. Ein weiteres unabdingbares Kriterium des Hyper-IgD-Syndroms ist der konstant erhöhte IgD-Spiegel (bei allen Patienten mehrfach nachgewiesen), der jedoch zu Beginn der Erkrankung im Normbereich liegen kann [32]. Während der Fieberschübe kam es bei allen Patienten zu einer Inflammationsreaktion (CRP-Anstieg, beschleunigte BSG) sowie erhöhten IgA-Spiegeln im Serum. Weiterhin ließ sich ein Trend hinsichtlich konstant erhöhter Cortisolspiegel feststellen. Der verminderten Mevalonatkinase-Aktivität liegt ein Gendefekt auf Chromosom 12 (12q24) zugrunde [19][39], der, wie auch die verminderte Mevalonatkinase-Aktivität bei fünf der sechs Patienten nachgewiesen wurde.

Die Therapie des HIDS während der hochfieberhaften Attacken beschränkte sich bei allen Patienten auf kausale Maßnahmen (Paracetamol oder Aspirin). Keiner der seit der Entdeckung des HIDS durchgeführten Therapieversuche hat sich als wirksam erwiesen, die Fieberattacken zu verhindern oder zu unterbrechen. Bei unseren Patienten konnte keines der folgenden eingesetzten Therapeutika einen Erfolg erzielen: Colchicin, Antibiotika, Adenotonsillektomie, Indometazin, Azathioprin, Azulfidine, Cimetidin oder Methotrexat. Die in der Literatur beschriebenen klinischen Symptome, laborchemischen Veränderungen und Therapieoptionen konnten bestätigt und ergänzt werden [11][32].

Bis das gesamte Spektrum an Mutationen bei den Periodischen Fiebergenen bekannt ist, sollte die Diagnose weiterhin auf der Basis der klinischen Symptome gestellt werden und eine genetische Analyse nur als sinnvolle Bestätigung dienen.

In den letzten Jahren haben vor allem die molekulargenetischen Weiterentwicklungen zu einem besseren Verständnis der Periodischen Fiebersyndrome geführt. Die Identifikation der genetischen Basis von den meisten der Periodischen Fiebersyndrome hat neue Wege zur Erforschung ihrer Pathophysiologie eröffnet und eine Verbesserung ihrer klinischen Identifikation und Klassifikation erbracht.

Nachtrag: Nach Fertigstellung dieser Arbeit wurden in unserer Arbeitsgruppe 22 weitere Patienten mit PFAPA-Syndrom und fünf weitere Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Hyper-IgD-Syndrom analysiert.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Arav-Boger R and Spierer Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Pediatr* 44: 389-428 (1997)
- [2] Arkwright PD, McDermott MF, Houton SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E, Hammond LJ, Mirakian RM, Tomlin PI, Vijaydurai PI, Cant AJ. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 130: 484-8 (2002)
- [3] Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 365-9 (2003)
- [4] Bryan CS. Fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 163: 1003-4 (2003)
- [5] Cuisset L, Drenth JP, Berthelot, JM, Meyrier, A, Vaudour G, Watts RA, Scott DG, Nicholls A, Pavak S, Vasseur C, Beckmann JS, Delpech M, Grateau G. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 65: 1054-9 (1999)
- [6] Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer JW, Grateau G, Delpech M. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Eur J Hum Genet* 9: 260-6 (2001)
- [7] Czap C, Ko HK, Eife R, Belohradsky BH. Periodisches Fieber mit unstillbarem Erbrechen; erster Fallbericht eines Hyper-IgD-Syndroms in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 117-119 (1997)
- [8] Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1146-9 (2000)
- [9] Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 39: 89-94 (2002)
- [10] Drenth JP and Prieur AM. Occurrence of arthritis in hyperimmunoglobulinemia D. *Ann Rheum* 52: 765-6 (1993)
- [11] Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 73: 133-44 (1994)

- [12] Drenth JP, Bloom BW, Toonstra J, van der Meer JWM. Cutaneous manifestations and histological findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arch Dermatol* 130: 59-65 (1994)
- [13] Drenth JP, Mariman EC, van der Velde-Visse SD, Ropers HH, van der Meer JW. Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. *Hum Genet* 94: 612-20 (1994)
- [14] Drenth JP, Powell RJ, Brown NS, van der Meer JW. Interferon-gamma and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 25: 683-6 (1995)
- [15] Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 85: 3586-93 (1995)
- [16] Drenth JP and Powell RJ. Hyperimmunoglobulinaemia D syndrome. *Lancet* 345: 445-6 (1995)
- [17] Drenth JP, Goertz J, Daha MR, van der Meer JW. Immunoglobulin D enhances the release of tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta as well as interleukin-1 receptor antagonist from human mononuclear cells. *Immunology* 88: 355-62 (1996)
- [18] Drenth JP, Endres S, Belohradsky BH, van der Meer JW. Das Hyper-IgD-Syndrom. *Dtsch med Wschr* 121: 1299-1300 (1996)
- [19] Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, Beckmann JS, van der Meer JW, Delpech M. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 22: 178-81 (1999)
- [20] Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 1221-6 (2001)
- [21] Drenth JP and van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345: 1748-57 (2001)
- [22] Drewe E, McDermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *New Engl J Med* 343: 1044-5 (2000)
- [23] Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 11: 318-21 (1992)

- [24] Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome.
Curr Opin Pediatr 12: 253-6 (2000)
- [25] Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, Teillac-Hamel D, Fischer A, de Saint Basile G. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polynuclear cells and chondrocytes.
Am J Hum Genet 71: 198-203 (2002)
- [26] Frenkel J, Willemsen MA, Weemaes CM, Dorland L, Mayatepek E. Increased urinary leukotriene E(4) during febrile attacks in the hyper-immunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome.
Arch Dis Child 85: 158-9 (2001)
- [27] Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Duran M, Kuijpers TW, van Luijk W, Poll-The BT, Kuis W. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D.
Rheumatology (Oxford) 40: 579-84 (2001)
- [28] Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Kratzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy.
Arch Dis Child 86: 434-5 (2002)
- [29] Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zehmer D, Brezniak N, Pras M, van der Meer JW, Livneh A. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever.
J Rheumatol 26: 890-7 (1999)
- [30] Goldstein JL and Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway.
Nature 343: 1197-1205 (1994)
- [31] Hammond WP, Price TH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor.
N Engl J Med 320: 1306-11 (1989)
- [32] Haraldsson A, Weemaes CM, de Boer AW, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Immunological studies in the hyper-immunoglobulinemia D syndrome.
J Clin Immunol 12: 424-8 (1992)
- [33] Hoffmann GF, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L. Mevalonic aciduria -an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis.
N Engl J Med 314: 1610-4 (1986)
- [34] Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, Divry P, Hrebicek M, Lehnert W, Sartor K, Trefz FK, Rating D, Bremer HJ, Nyhan WL. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria.
Pediatrics 91: 915-21 (1993)

- [35] Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 66:1693-8 (2000)
- [36] Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 108: 615-20 (2001)
- [37] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29: 301-5 (2001)
- [38] Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nature Genet* 23: 433-6 (1999)
- [39] Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, Frenkel J, Dorland L, de Barse MM, Huijbers WA, Rijkers GT, Waterham HR, Wanders RJ, Poll-The BT. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 22: 175-7 (1999)
- [40] Houten SM, Wanders RJ, Waterham HR. Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochem Biophys Acta* 1529: 19-32 (2000)
- [41] Houten SM, Koster J, Romeijn GJ, Frenkel J, Di Rocco M, Caruso U, Landrieu P, Kelley RI, Kuis W, Poll-The BT, Gibson KM, Wanders RJ, Waterham HR. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 9: 253-9 (2001)
- [42] Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, Wanders RJ, Kuis W, Waterham HR. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in Hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 25: 3115-24 (2002)
- [43] Klasen IS, Goertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 8: 58-61 (2001)
- [44] Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 61: 79-81 (2002)
- [45] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40: 1879-85 (1997)

- [46] Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)-what it isn't. What is it?
J Pediatr 135: 1-5 (1999)
- [47] Lubitz PA, Dower N, Krol AL. Cyclic neutropenia: an unusual disorder of granulopoiesis effectively treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor.
Pediatr Dermatol 18: 426-32 (2001)
- [48] Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children.
Curr Opin Rheum 12: 439-44 (2000)
- [49] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.
J Pediatr 110: 43-6 (1987)
- [50] Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome.
Pediatr Infect Dis J 8: 658-9 (1989)
- [51] McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, Jones LC, Wan Y, Quane KA, McCarthy J, Phelan M, Molloy MG, Powell RJ, Amos CI, Hitman GA. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13.
Am J Hum Genet 62: 1446-51 (1998)
- [52] McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina, M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.
Cell 97: 133-44 (1999)
- [53] McDermott MF and Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes.
Neth J Med 59: 118-25 (2001)
- [54] McDermott MF. Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies.
Trends Mol Med 8: 550-4 (2002)
- [55] Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome.
J Pediatr 129: 419-23 (1996)
- [56] Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschenhoff F, Phillips H, Colley A, Silience D, Reis A, Wilson M. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13.
Am J Hum Genet 62: 884-9 (1998)
- [57] Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome.
J Pediatr 135: 98-101 (1999)

- [58] Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet* 66: 413-22 (1996)
- [59] Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D. Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 670-3 (2003)
- [60] Petersdorf RO and Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 40: 1-30 (1961)
- [61] Picco P, Gattorno M, Di Rocco M, Buoncompagni A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hyper-IgD syndrome. *Ann Rheum Dis* 60: 904 (2001)
- [62] Prietsch V, Mayatepek E, Krastel H, Haas D, Zundel D, Waterham HR, Wanders RJ, Gibson KM, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics* 111: 258-61 (2003)
- [63] Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, Pelkonen P, Chevrant-Breton J, Ansell BM. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 66: 57-68 (1987)
- [64] Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement, and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 19: 103-6 (2001)
- [65] Reimann HA. Periodic disease: A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia. *JAMA* 136: 239-44 (1948)
- [66] Reimann HA. Periodic disease: Periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura, and periodic paralysis. *JAMA* 141: 175-83 (1949)
- [67] Ridder GJ, Fradis M, Berner R, Lohle E. Das PFAPA-Syndrom: Aktueller Wissensstand und Bedeutung für den HNO-Arzt. *Laryngorhinootologie* 81: 635-9 (2002)
- [68] Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Europ J Pediatr* 156: 619-23 (1997)
- [69] Schafer BL, Bishop RW, Kratunis VJ, Kalinowski SS, Mosley ST, Gibson KM, Tanaka RD. Molecular cloning of human mevalonate kinase and identification of a

- missense mutation in the genetic disease mevalonic aciduria.
J Biol Chem 267: 13229-38 (1992)
- [70] Schibler A, Birrer P, Vella S. PFAPA-Syndrom: periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis.
Schweiz Med Wochenschr 127: 1280-4 (1997)
- [71] Schindera F, Niederhoff H, Schindera S, Parwaresch R, Oschlies I. Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis. Das PFAPA-Syndrom.
Monatsschr Kinderheilkd 143: 1-4 (2000)
- [72] Scholl PR. Periodic fever syndromes.
Curr Opin Pediatr 12: 563-6 (2000)
- [73] Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis.
Ann Int Med 23: 1-21 (1945)
- [74] Simon A, Cuisset L, Vincent MF, van der Velde-Visser SD, Delpech M, van der Meer JW, Drenth JP. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-IgD and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool.
Ann Intern Med 135: 338-43 (2001)
- [75] Simon A, Mariman EC, van der Meer JW, Drenth JP. A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.
Am J Med 114: 148-52 (2003)
- [76] Simon A. Personal communication in March 2004.
- [77] Stojanov S, Notheis G, Drenth JP, Belohradsky BH. IgA deficiency with hyper-IgD (syndrome) or vice versa?
Mol Immunol 35: 745 (1998)
- [78] Stojanov S, Zellerer S, Hoffmann F, Renner ED, Kéry A, Laicini E, Lohse P, Belohradsky BH. Periodische Fiebersyndrome.
Monatsschr Kinderheilkd 151: 91-104 (2003)
- [79] Suschke HJ und Walther JU; Das Hyper-IgD-Syndrom.
Z Rheumatol 56: 40-2 (1997)
- [80] Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.
Arthritis Rheum 48: 2645-51 (2003)
- [81] The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever.
Nat Genet 17: 25-31 (1997)
- [82] The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever.
Cell 90: 797-807 (1997)

- [83] Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children.
J Pediatr 135: 15-21 (1999)
- [84] Thomas KT and Edwards KM. Periodic fever syndrome.
Ped Inf Dis J 18: 68 (1999)
- [85] Toro JR, Aksentjevich I, Hull K, Dean J, Kastner D. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations.
Arch Derm 136: 1487-94 (2000)
- [86] Tsimaratos M, Kone-Paut I, Daniel L, Gubler MC, Dussol B, Picon G. Crescentic glomerulonephritis in hyper IgD syndrome.
Pediatr Nephrol 13: 132-4 (1999)
- [87] Tsimaratos M, Kone-Paut I, Divry P, Philip N, Chabrol B. Mevalonic aciduria and hyper-IgD syndrome: two sides of the same coin?
J Inherit Metab Dis 24: 413-4 (2001)
- [88] Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meijer CJ, Lobatto S, van Furth R. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome.
Lancet 323: 1087-90 (1984)
- [89] Wiliamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghil PJ. Familial hibernian fever.
Q J Med 51: 469-80 (1982)
- [90] Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever.
N Engl J Med 291: 932-4 (1974)
- [91] Zemer D, Livneh A, Danon YI, Pras M, Sohar E. Long term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever.
Arthr Rheum 34: 973-7 (1991)

Anhang 1

Fragebogen 1

Name, Vorname: _____
Straße, Hausnr.: _____
PLZ, Ort: _____
Tel.: _____ Fax.: _____

(1) Wurde bei Ihrem Kind eine Diagnose im Zusammenhang mit den Fieberschüben gestellt? Ja Nein

Wenn ja, welche Diagnose? _____

(2) Bei meinem Kind treten immer noch regelmäßig Fieberschübe auf Ja Nein

Falls ja: Die Fieberschübe treten regelmäßig alle _____ Wochen auf und dauern _____ Tage.

Falls nein: Die Fieberschübe traten seit _____ Wochen/ Monaten/ Jahren* (Datum: _____) nicht mehr auf.

*Zutreffendes bitte unterstreichen!!!

(3) Adresse Ihres **Kinderarztes** (mit Telefon- & Faxnummer)

Name, Vorname: _____
Straße, Hausnr.: _____
PLZ, Ort: _____
Tel.: _____ Fax.: _____

(4) Haben Sie als Eltern noch Fragen zu den Fieberattacken Ihres Kindes?

Bitte mit beiliegendem Umschlag zurück an:
Herrn Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky/ Dr. med. S. Stojanov
Dr. von Haunersches Kinderspital/ Lindwurmstr. 4/ 80337 München

Besten Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang 2

Fragebogen 2

1. Allgemeine Angaben

Kind:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

Nationalität: _____

Geschwister: ja nein

Wie waren Schwangerschaftsverlauf und Geburt?

normal

auffällig, weil _____

Wie war die bisherige Entwicklung?

normal

auffällig, weil _____

Hat Ihr Kind Allergien?

ja; welche? _____

nein

Wie oft hatte Ihr Kind - im Vergleich zu anderen gleichaltrigen Kindern - Infekte?

weniger

genauso oft

häufiger

Hatte Ihr Kind nach der Geburt ein Vitamin-D-Präparat (z.B. D-Fluorette) bekommen?

ja; wie lange? _____ Monate

nein

Sind oder waren weitere Familienmitglieder (Eltern, Geschwister, Großeltern, Tanten, Onkel, Cousins,...) von einem periodischen, d.h. immer wiederkehrenden Krankheitsbild (z.B. Fieber, Kopfschmerzen, Migräne, Bauchschmerzen, Erbrechen,...) betroffen?

ja; welches? _____

nein

2. Fragen zum Fieber

Alter beim erstem Fieberschub: _____ (Monate/ Jahre)*

Dauer der Fieberschübe: höchstens _____ (Tage)

mindestens _____ (Tage)

Fieberfreie Zeit: höchstens _____ (Wochen)

mindestens _____ (Wochen)

Häufigkeit der Fieberschübe im Verlauf: Abnahme

Zunahme

gleichbleibend

wechselnd

Wie hoch war die höchste Körpertemperatur im Fieberschub? _____ °C

Gibt es Umstände, die einen Fieberschub ausgelöst haben?

ja; welche? _____

nein

*Zutreffendes bitte unterstreichen!

Trat ein Fieberschub nach einer Impfung auf?

- ja; welche? _____
 nein

War Ihr Kind aufgrund des Fiebers im Krankenhaus?

- ja (Datum, Klinik) _____
 nein

Wurde bei Ihrem Kind aufgrund der Fieberschübe der Blinddarm* entfernt oder in die Bauchhöhle* geschaut (= sogenannte Laparoskopie)?

- ja (Datum, Klinik) _____
 nein

Wann haben die Fieberschübe aufgehört? Alter _____ (Jahre) oder Datum: _____

3. Fragen zu Begleiterscheinungen während der Fieberschübe

Kopfschmerzen: ja nein

Schüttelfrost: ja nein

Bauchschmerzen: ja nein

Erbrechen: ja nein

Durchfall: ja nein

Gelenkschmerzen:

- ja; welche Gelenke? _____ symmetrisch ja nein
 nein (beide Körperseiten)

Aphthen (= schmerzhafte Bläschen oder Entzündungen)

im Mund: ja nein

im Genitalbereich: ja nein

4. Fragen zu körperlichen Befunden während der Fieberschübe

Geschwollene Lymphknoten: am Hals ja nein

unter der Achsel ja nein

im Leistenbereich ja nein

Roter/entzündeter Rachen: ja nein

Eitrige Mandelentzündung (Angina): ja nein

Vergrößerte Milz: ja nein

Vergrößerte Leber: ja nein

Hautausschlag:

- ja; welche Art?, wo? _____
 nein

Waren die Gelenke während des Fiebers geschwollen und gerötet?

- ja; welche? _____ symmetrisch ja nein
 nein

Wurde eine Biopsie (Gewebeentnahme) durchgeführt?

- ja (wann?, wo?, Ergebnis) _____
 nein

*Zutreffendes bitte unterstreichen!

5. Fragen zur Therapie

Welche Medikamente/ Therapie wurden bei Ihrem Kind wegen der Fieberschübe verabreicht/ durchgeführt?

Bitte setzen Sie bezüglich des Therapieeffekts ein Kreuz in das entsprechende Kästchen.

	Kein Effekt	Fiebersenkung < 6 Stunden	Fiebersenkung 6- 12 Stunden	Anhaltende Entfieberung bis zum nächsten Fieberschub	Fieberschübe haben vollständig aufgehört
<input type="checkbox"/> Paracetamol (z.B. Ben-u-ron,...)					
<input type="checkbox"/> Ibuprofen (z.B. Nurofen-Fiebersaft,...)					
<input type="checkbox"/> Colchicin					
<input type="checkbox"/> Cimetidin (z.B. Tagamet)					
<input type="checkbox"/> Immunglobuline					
<input type="checkbox"/> Steroide/Cortison					
<input type="checkbox"/> Antibiotika					
<input type="checkbox"/> Mandelentfernung					
<input type="checkbox"/> Polypenentfernung					
<input type="checkbox"/> gleichzeitige Mandel- <u>und</u> Polypen- entfernung					
<input type="checkbox"/> Homöopathische Medikamente					
<input type="checkbox"/> Akupunktur					
<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ _____					

6. Sonstige Bemerkungen/Fragen Ihrerseits:

Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Belohradsky, zum einen für das Überlassen des Themas, zum anderen für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei allen Fragen und Problemen. Seine konstruktive Kritik sowie stets motivierenden Worte haben mir sehr bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit geholfen.

Meiner Betreuerin Frau Doktor Stojanov möchte ich herzlich für ihre freundliche und engagierte Betreuung danken. Aufgrund ihrer außerordentlich sorgfältigen Vorgehensweise bei der Planung dieser Arbeit konnten viele Details berücksichtigt werden.

Frau Doktor Laicini möchte ich ganz herzlich für Ihre Hilfe bei der Ergänzung der Datenbank danken.

Bei der Arbeitsgruppe für Periodische Fiebersyndrome, u.a. bei Herrn Doktor Hoffmann und Frau Doktor Renner, möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Frau Eisl möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft bei der Weiterleitung der Patientenstammdaten danken.

Herrn Carr möchte ich für seine Beratung bei der Datenverarbeitung danken.

Bei meinen wunderbaren Eltern möchte ich mich an dieser Stelle für ihre in jeder Hinsicht großartige Unterstützung während des Studiums und bei der Ausführung dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

1. Angaben zur Person

Name: Stephanie Zellerer
Geburtsdatum: 07.10.1977
Geburtsort: München

2. Ausbildungsdaten

Schule: 1983-1987 Grundschule in Pöring/ Zorneding
1987-1996 Gymnasium Vaterstetten

Schulabschluss: 1996 Abitur (Allgemeine Hochschulreife)

Studium: 11/96 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München
03/99 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/00 1. Teil der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
08/02 2. Teil der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)

Hochschulabschluss: 10/03 3. Teil der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)

Famulaturen: 09/99 1 Monat **Unfallchirurgie** in Murnau
08/00 1 Monat **Kardiologie** in Dublin, Irland
03/01 1 Monat Praxisfamulatur **Allgemeinmedizin** in Pöring
08-09/01 2 Monate **Innere Medizin und Orthopädie** mit
Akupunkturausbildung in China (Hangzhou und Xianyang)
03/02 2 Wochen **Anästhesie**, Sana- Klinik in München

Praktisches Jahr: 21.10.2002 bis 21.09.2003

1. Tertial: **Innere Medizin** im KH Neuperlach (Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechselkrankheiten, Angiologie)

2. Tertial: **Chirurgie** im KH München Schwabing
(Unfall-, Viszeral-, Gefäßchirurgie, Notaufnahme, Anästhesie)

3. Tertial: **Pädiatrie** im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Allgemeine Pädiatrie, Immunologie und Infektiologie, Säuglingsstation, Ambulanz)

Seit dem 01.01.2004 als **Ärztin im Praktikum** tätig:

01/04 – 03/04: ÄiP in der III. Chirurgie im Zentralklinikum Augsburg (Unfall- und Wiederherstellungschirurgie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rüter)

seit 01.04.2004: ÄiP in der III. Medizinischen Abteilung im KH Neuperlach (Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechselkrankheiten, Angiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Palitzsch)