

Z Rheumatol 2009 · 68:137–149
 DOI 10.1007/s00393-009-0449-z
 Online publiziert: 4. März 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim (Leitung)
 G. Schett, Erlangen
 J. Wollenhaupt, Hamburg
 J. Grifka, Bad Abbach



**CME.springer.de –
 Zertifizierte Fortbildung für Kliniker
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

I. Kötter^{1,3} · J. Schedel^{1,3} · J.B. Kümmerle-Deschner^{2,3}

¹ Abteilung II (Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie, Pulmologie), Medizinische Universitätsklinik Tübingen

² Abteilung I (Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie), Universitätskinderklinik Tübingen

³ Interdisziplinäres Zentrum für Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Periodische Fiebersyndrome/ autoinflammatorische Syndrome

Zusammenfassung

Hereditäre periodische Fiebersyndrome (autoinflammatorische Syndrome) zeichnen sich meist durch rezidivierende Fieberschübe, die mit Manifestationen z. B. an Haut, Schleimhäuten, serösen Häuten und Gelenken einhergehen, aus. Einige Krankheitsbilder gehen nur mit serologischen Entzündungszeichen ohne Fieber, aber mit anderen klinischen Manifestationen einher (z. B. PAPA- und Blau-Syndrom). Es besteht in der Regel eine ausgeprägte serologische Entzündungskonstellation mit Erhöhung des Serum-Amyloid A (erhöhtes Amyloidoserisiko). Es gibt monogene Erkrankungen, bei denen Vererbungsmodus und Genmutation bekannt sind, aber auch vermutlich polygene Erkrankungen, mit Symptomen wie bei klassischen autoinflammatorischen Syndromen. Bei den monogenen Erkrankungen (FME, TRAPS, HIDS, CAPS, pyogene Arthritis, Akne, PAPA- und Blau-Syndrom) sind Mutationen in Genen beschrieben, die zu einer vermehrten Produktion von IL-1 β führen. Therapeutisch kommt vor allem der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra zum Einsatz, bei TRAPS und Blau-Syndrom auch TNF-Antagonisten. Als mögliche autoinflammatorische Erkrankungen werden auch das PFAPA-Syndrom, das Schnitzler-Syndrom, der M. Still im Kindes- und Erwachsenenalter, der M. Behçet und der M. Crohn erwähnt.

Schlüsselwörter

Autoinflammatorische Syndrome · Hereditäre periodische Fiebersyndrome · Inflammasom · IL-1 β · Diagnostik · Therapie

Periodic fever syndrome/autoinflammatory syndrome

Abstract

Hereditary periodic fever syndromes (autoinflammatory syndromes) are characterised by relapsing fevers and additional manifestations such as skin rashes, mucosal manifestations, and joint pain. Some of these disorders only present with organ manifestations and serological signs of inflammation without obvious fever (e.g. PAPA and Blau syndrome). There is a strong serological inflammatory response with an elevation of serum amyloid A (risk of secondary amyloidosis). There are monogenic disorders for which the mode of inheritance and gene mutation are known, but probably also polygenic diseases which present with similar symptoms to the classic autoinflammatory syndromes. Gene mutations have been described for the monogenic disorders (FME, HIDS, CAPS, PAPA and Blau syndrome), which lead to an induction of the production of IL-1 β . Therapeutically, the IL-1-receptor antagonist anakinra is mainly used. In the case of TRAPS and Blau syndrome, TNF antagonists may also be used. PFAPA syndrome, the Schnitzler syndrome, Still's disease of adult and pediatric onset, Behçet's disease and Crohn's disease also are mentioned as additional possible autoinflammatory syndromes.

Keywords

Autoinflammatory syndromes · Hereditary periodic fever syndromes · Inflammasome · IL-1 β · Diagnosis · Treatment

Hereditäre periodische Fiebersyndrome, auch autoinflammatorische Syndrome genannt, sind meist durch Fieberschübe von unterschiedlicher Dauer und Ausprägung in Kombination mit verschiedenen weiteren Symptomen gekennzeichnet. Allerdings können bei einzelnen Krankheitsbildern die Fieberschübe auch gänzlich fehlen. Meist ist die Haut, oft die Schleimhäute und Gelenke betroffen. Im Vordergrund steht immer eine ausgeprägte serologische Entzündungsaktivität und eine Erhöhung des Serum-Amyloid A. In vielen Fällen wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter (nicht selten anhand von Spätkomplikationen wie der sekundären Amyloidose) gestellt und bietet erhebliche differenzialdiagnostische Schwierigkeiten. In der folgenden Arbeit werden die einzelnen Krankheitsbilder, die pathogenetischen Zusammenhänge (soweit bekannt) und diagnostische Algorithmen sowie Therapieoptionen dargestellt. Nach Lektüre dieses Beitrags wird der Leser in der Lage sein, die autoinflammatorischen Syndrome zu erkennen und differenzialdiagnostisch einzugrenzen sowie ggf. eine Therapie empfehlen zu können. Periodische Fiebersyndrome, in letzter Zeit aufgrund ihrer ähnlichen Pathogenese und des gelegentlichen Fehlens von Fieber auch autoinflammatorische Syndrome genannt, manifestieren sich meist bereits im Kindesalter. In Einzelfällen wird die Diagnose jedoch erst im Erwachsenenalter gestellt, was nicht zuletzt an differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten und der relativen Seltenheit der Erkrankungen liegt.

► **Autoinflammatorische Syndrome**

► **Serum-Amyloid A**

► **Angeborene Immunität**

PAMPs und Alarmine führen eine inflammatorische Antwort herbei

Die meisten an den hereditären autoinflammatorischen Syndromen beteiligten Proteine sind an der Regulation von IL-1 β beteiligt

► **Inflammasom**

► **NLR-Protein**

Bei den ► **autoinflammatorischen Syndromen** handelt es sich um ein breites Spektrum an Krankheitsbildern, die sich überwiegend mit Entzündungssymptomen ohne offensichtlichen Auslöser manifestieren [1, 2]. Es sind monogene Erkrankungen wie erbliche hereditäre Fiebersyndrome darunter (HRF), aber neuerdings werden auch polygene Erkrankungen wie der M. Crohn, das Schnitzler-Syndrom, der M. Still im Kindes- und Erwachsenenalter sowie der M. Behçet von vielen Autoren zu den autoinflammatorischen Syndromen gezählt [3]. Insbesondere bei den erblichen, monogenen autoinflammatorischen Syndromen besteht aufgrund der chronisch-rezidivierenden Entzündungsaktivität mit Bildung von ► **Serum-Amyloid A (SAA)** die Gefahr einer sekundären (AA) Amyloidose [4].

Pathophysiologie

Die ► **angeborene („innate“) Immunität** ermöglicht Säugetieren einen Schutz gegen sogenannte Gefahrensignale („danger signals“). Ein Repertoire an Rezeptoren detektiert exogene Pathogene über Komponenten ihrer Zellmembran. Diese Komponenten werden auch PAMPs („pathogen-associated molecular pattern“) genannt. Die Rezeptoren detektieren aber auch endogene Gefahrensignale, wie z. B. toxische Reaktionen, fehlerhafte Nukleinsäuren oder intrazelluläre Proteine (die sogenannten Alarmine, die von Zellen nach Verletzungen freigesetzt werden). PAMPs und Alarmine werden auch unter dem gemeinsamen Begriff „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) zusammengefasst. Sie führen eine inflammatorische Antwort herbei, indem verschiedene Signalwege aktiviert werden, so z. B. NF- κ B (führt u. a. zur Zytokinsekretion) oder Apoptose.

Zu den Rezeptoren gehören die „toll-like receptors“ (TLR), die meist in der Zellmembran lokalisiert sind, und die sogenannten NLR, die „nucleotide-binding domain, leucine-rich family“, die als intrazelluläre Sensoren fungieren. Zu diesen gehören 22 Proteine, die in 2 Untergruppen eingeteilt werden können, die NOD („nucleotide binding and oligomerisation domain“) und die NTPasen (Nukleosid-Triphosphatasen). Die meisten an den hereditären autoinflammatorischen Syndromen beteiligten Proteine sind mehr oder weniger direkt an der Regulation von Interleukin (IL-)1 β beteiligt [5].

Der Begriff ► **„Inflammasom“** beschreibt zytoplasmatische Komplexe aus multiplen Proteinen, welche die Aktivierung von inflammatorischen Caspasen vermitteln. Caspasen sind Aspartat-spezifische Proteasen, die in apoptotische oder inflammatorische Signalwege involviert sind. Caspase-1, -4 und -5 sind inflammatorisch. Caspase-1 vermittelt die pro-IL-1 β -Bildung sowie die Entstehung von pro-IL-18 und IL-33. Caspase-5 und Caspase-1 bilden gemeinsam das NALP-1-Inflammasom, das pro-IL-1 β spaltet.

Ein typisches Inflammasom besteht aus einem ► **NLR-Protein**, das als Sensorprotein dient, einem oder mehreren Adapterproteinen und einem oder mehreren inflammatorischen Caspasen. Das Haupt-Adapterprotein ist ASC („apoptosis associated speck-like protein containing a CARD“) ein zweigeteiltes Molekül, das eine PYD („pyrin domain“) und eine CARD-Domäne enthält.

Dysregulation der IL-1 β -Produktion am Beispiel CAPS

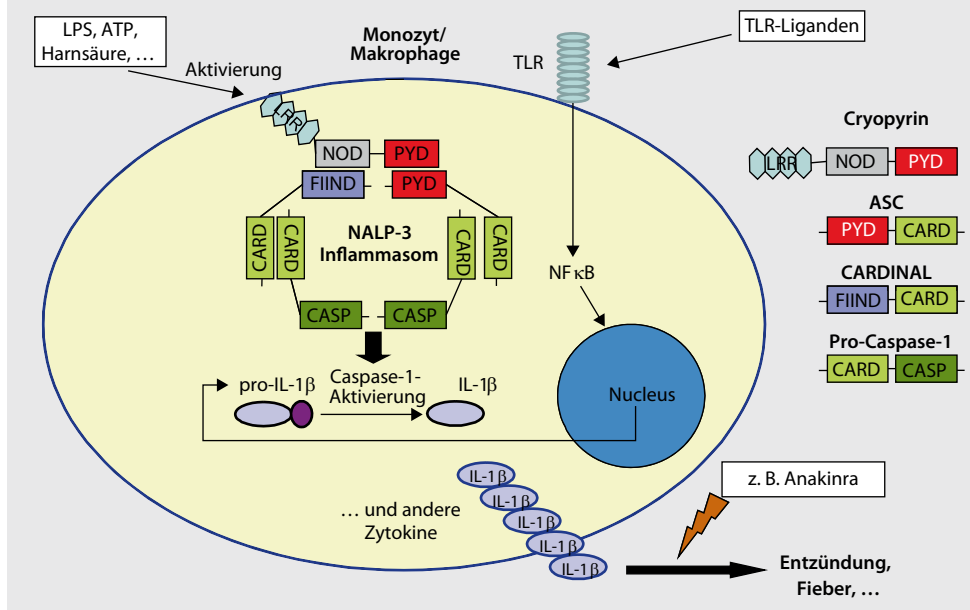


Abb. 1 Die Aktivierung von TLR führt zur Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs, der wiederum die Expression von pro-IL-1 β oder pro-IL-18 induziert. NALP-3 ist die zentrale Komponente des NALP-3-Inflammasoms. Die Aktivierung von NALP-3 durch Agonisten wie ATP, bakterielle Messenger-RNA (LPS), Harnsäurekristalle oder Hautirritationen entfaltet das NALP-3-Molekül und ermöglicht so die Zusammenstellung der Inflammasom-Komponenten CARDINAL, ASC, und Pro-Caspase-1 durch homotypische Interaktionen zwischen ihren Pyrin- (PYD) und CARD-Domänen. CARDINAL interagiert über seine FIIND-Domäne mit der NOD-Domäne von NALP-3. Die Oligomerisierung der Inflammasom-Komponenten induziert die Spaltung von Pro-Caspase-1 in ihre aktive Form Caspase-1, welche die Prozessierung von IL-1 β aus seiner inaktiven Vorstufe pro-IL-1 β induziert (ASC, „apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD“, CARD, „caspase-recruitment domain“, CASP, Caspase, FIIND, „filamin-interacting protein“, IL, Interleukin, LPS, Lipopolysaccharid, LRR, „leucin rich repeats“, NF- κ B, „nuclear factor kappa B“, NOD, „nucleotide oligomerization domain“, PYD, „pyrin domain“, TLR, „toll like receptor“). (Nach Church et al. [71])

Bislang sind 3 humane Inflammasome beschrieben, die nach dem beteiligten NLR-Protein benannt werden:

- das NALP-1-Inflammasom (aktiviert Caspase-1 und -5)
- das NALP-3 und
- das IPAF-Inflammasom, die beide Caspase-1 aktivieren.

Das Inflammasom kann durch bakterielle Trigger, aber auch (dies ist z. B. der der Gicht zugrunde liegende Mechanismus) durch Harnsäurekristalle aktiviert werden [6, 7]. Bei den autoinflammatorischen Syndromen sind – zumindest teilweise – Mutationen in Genen beschrieben, die zu Veränderungen von am Inflammasom beteiligten Proteinen führen, was letztlich zu einer Autoaktivierung des Inflammasoms und einer Überproduktion von IL-1 β führt (■ **Abb. 1**).

Die autoinflammatorischen Syndrome kann man in 3 Gruppen unterteilen:

1. erbliche Erkrankungen, die durch eine primäre Dysfunktion des Inflammasoms bedingt sind,
2. Erkrankungen, die mit einer anderweitig bedingten Dysregulation von IL-1 β einhergehen,
3. Erkrankungen, deren Ätiologie noch unbekannt ist.

Erbliche autoinflammatorische Syndrome, die durch eine primäre Dysfunktion des Inflammasoms bedingt sind

Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom

Das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) ist durch Mutationen im *CIAS-1*- („cold-induced autoinflammatory syndrome-1-“) Gen auf Chromosom 1q44 verursacht. Dieses Gen kodiert

Das Inflammasom kann durch bakterielle Trigger, aber auch durch Harnsäurekristalle aktiviert werden

CAPS ist durch Mutationen im *CIAS-1*-Gen auf Chromosom 1q44 verursacht

► Cryopyrin

Alle 3 Erkrankungen mit Cryopyrin-Mutationen werden autosomal-dominant vererbt

► Familiäre Kälteurtikaria

► Muckle-Wells-Syndrom

► Progressive sensorineurale Taubheit

Das CINCA-Syndrom ist durch den frühen Krankheitsbeginn direkt nach der Geburt gekennzeichnet

► Mutationen im MEFV-Gen

Das FMF ist das häufigste hereditäre autoinflammatorische Syndrom und betrifft überwiegend Menschen aus dem Mittelmeerraum

für ► **Cryopyrin**, ein Protein, das für die Bildung der Cryopyrin/NLR-Pyrimin- (NLRP-) Domäne erforderlich ist. Diese Domäne ist an der Bildung des NALP-3-Inflammasoms beteiligt. Cryopyrin hemmt in diesem Inflammasom die Synthese von IL-1 β . Die Mutationen des Cryopyrins führen wahrscheinlich zu einer Autoaktivierung des Inflammasoms in Abwesenheit exogener Stimuli [8, 9].

Bis heute ist ein Spektrum von 3 Erkrankungen mit unterschiedlicher Ausprägung der klinischen Symptomatik beschrieben, bei denen pathogenetisch eine derartige Mutation eine Rolle spielt. Alle 3 Erkrankungen werden autosomal-dominant mit variabler Penetranz vererbt.

1. familiäre Kälteurtikaria („familial cold urticaria“, FCU),
2. Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
3. CINCA- („chronic infantile neurological, cutaneous, and articular-“) Syndrom bzw. NOMID („neonatal onset of multisystemic inflammatory disease“).

Alle genannten Erkrankungen sind sehr selten, eindeutige Angaben bezüglich der Prävalenz sind nicht vorhanden.

Bei der ► **familiären Kälteurtikaria (FCU)** bestehen intermittierende, etwa 24 Stunden, manchmal auch Tage anhaltende Fieberepisoden, die mit einem Exanthem, Arthralgien, einer Konjunktivitis und Leukozytose einhergehen. Häufig wird eine Auslösung durch Kältereize beschrieben. Die Erstmanifestation erfolgt meist im 1. Lebensjahr. Die Urtikaria und das Fieber treten etwa 7 Stunden nach Kälteexposition auf, nach etwa 10 Stunden kommt es zur Leukozytose. Nach ungefähr 12 bis 14 Stunden klingt die Symptomatik ab. Histologisch findet sich im Gegensatz zu anderen Formen der Urtikaria eine neutrophile Infiltration.

Beim ► **Muckle-Wells-Syndrom (MWS)** bestehen Fieber, Müdigkeit (Fatigue), urtikarielles Exanthem, Konjunktivitis, muskuloskeletale Schmerzen, seltener abdominelle Schmerzen, und im weiteren Krankheitsverlauf eine ► **progressive sensorineurale Taubheit**. Es kommen auch orale Ulzerationen und Trommelschlegelfinger vor. Die Fieberschübe sind hier unregelmäßig und treten in Intervallen von wenigen Wochen auf. Sie dauern 12 bis 36 Stunden, in Einzelfällen auch bis 14 Tage. Präzipitierende Faktoren können Kälte oder Wärme sein. Das Erstmanifestationsalter ist sehr unterschiedlich (■ **Abb. 2 a–e**).

Das CINCA-Syndrom ist vor allem durch den frühen Krankheitsbeginn direkt nach der Geburt gekennzeichnet. Die Kinder fallen durch einen Makrozephalus und eine Sattelnase auf und haben von Geburt an ein persistierendes urtikarielles, nicht juckendes Exanthem. Im weiteren Verlauf kommt es zu häufigen hochfieberhaften Episoden, Lymphadenopathie, Splenomegalie, ZNS-Veränderungen mit Kopfschmerzen, Meningismus (chronische aseptische Meningitis), zerebralen Krampfanfällen, spastischer Diplegie, mentaler Retardierung. Arthralgien sind häufig, es kommen aber auch destruktive Arthritiden der großen Gelenke vor. Im höheren Lebensalter kann es zu sensorischer Taubheit und einer Neuritis nervi optici mit Papillenödem und schließlich zur Erblindung kommen. Neben der Akute-Phase-Reaktion sind laborchemisch eine Leukozytose und eine Hypergammaglobulinämie nachweisbar.

Familiäres Mittelmeerfieber

Hier liegen ► **Mutationen im MEFV-Gen** vor. Dieses Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 lokalisiert. Es enthält 10 Exons. Die meisten DNA-Veränderungen sind Nucleotid-Substitutionen, die sich in 80% der Fälle im letzten Exon befinden. Weniger häufige Mutationen wurden in Exon 2, 3 und 5 gefunden. Der homozygote M694V-Genotyp ist mit einem früheren Krankheitsbeginn und einer größeren Häufigkeit der renalen Amyloidose assoziiert, wobei bei der Amyloidoseentstehung Umwelteinflüssen eine größere Bedeutung als der Genmutation beigemessen wird.

Das von dem Gen kodierte Proteinprodukt Pyrimin konkurriert im NALP-3-Inflammasom mit Cryopyrin und Caspase um die Bindung an ASC und unterdrückt dadurch die Umwandlung von pro-IL-1 β zu IL-1 β . Mutiertes Pyrimin hat die Fähigkeit zur Bindung an ASC verloren, sodass es zu einer gesteigerten IL-1 β -Produktion kommt [10, 11].

Das FMF wird autosomal-rezessiv vererbt. Es ist das häufigste hereditäre autoinflammatorische Syndrom und betrifft überwiegend Menschen aus dem Mittelmeerraum (sephardische Juden, Armenier, Türken und Araber). Die Prävalenz wird mit 1/200 bis 1/1000 angegeben. Zu den ersten Krankheitsmanifestationen kommt es meist im 4. Lebensjahr. Es handelt sich um eine rekurrende, selbstlimitierende Symptomatik aus Fieber, Serositis mit abdominellen oder pleuritischen Schmerzen, Ar-



Abb. 2 ▲ Muckle-Wells-Syndrom. **a, b** Urtikarielles Exanthem, **c** Konjunktivitis. **d** Hypakusis (Innenohrschwerhörigkeit). **e** Audiogramm (HV Hörverlust)

thritus und Hautausschlägen („Erysipel-artiges Exanthem“). Die Schübe dauern 3 bis 4 Tage. Das fieberfreie Intervall variiert zwischen einer Woche und 3 bis 4 Monaten [12, 13].

Ein ► **Diagnosekriterienkatalog** wurde 1997 in Israel aufgestellt ([14]; ► **Tab. 1**). Er hat bis heute Gültigkeit, allerdings ist er nicht sicher auf andere Länder übertragbar. Ältere Patienten sind aufgrund ihrer abdominalen Symptomatik häufig schon operiert worden (Appendektomie), ohne dass eine Ursache für die Beschwerden gefunden werden konnte [15].

Auch bei deutschen Patienten und anderen Mitteleuropäern mit rezidivierenden abdominalen Beschwerden können heterozygote MEFV-Mutationen gefunden werden, die ebenfalls proinflammatorische Effekte haben [16]. Homozygotie ist offenbar mit einem höheren Amyloidoserisiko assoziiert [17]. Ein fehlender Mutationsnachweis bedeutet nicht, dass ein FMF sicher ausgeschlossen ist. Bei passender klinischer Symptomatik ist ein Colchicin-Behandlungsversuch angezeigt.

► Diagnosekriterienkatalog

Homozygotie ist offenbar mit einem höheren Amyloidoserisiko assoziiert

Tab. 1 Diagnosekriterien FMF. (Nach Livneh et al. 1997 [14])

Hauptkriterien
<i>Typische Schübe</i>
1. Peritonitis (generalisiert)
2. Pleuritis (einseitig) oder Perikarditis
3. Monarthritis (Hüfte, Knie, oberes Sprunggelenk)
4. Fieber (ohne zusätzliche Symptome)
5. Gutes Ansprechen auf Colchicin
Nebenkriterien
<i>1. bis 4. Inkomplette Schübe, die eine oder mehrere der folgenden Lokalisationen betreffen</i>
1. Abdomen
2. Brust
3. Gelenke
4. Beinschmerzen bei Belastung
Zusatzkriterien (unterstützend)
1. Positive Familienanamnese bezüglich FMF
2. Passender ethnischer Ursprung
3. Alter <20 Jahre zu Krankheitsbeginn
4. bis 7.: Schubsymptome:
4. Ausprägung, die Bettruhe erfordert
5. Spontane Remissionen
6. Symptomfreie Intervalle
7. Vorübergehende inflammatorische Reaktion mit einem oder mehreren pathologischen Befunden bei Leukozyten, BSG, SAA oder Fibrinogen
8. Episodische Proteinurie oder Hämaturie
9. Unergebige Laparotomie oder Entfernung einer unauffälligen Appendix
10. Consanguinität der Eltern

Hereditäre autoinflammatorische Syndrome mit sekundärer Dysregulation von IL-1

Mevalonatkinasemangel, Hyper-IgD-Syndrom

Bei „mevalonate kinase deficiency“ (MKD), auch als Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) bezeichnet, einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung, liegt eine Mutation im Mevalonat-Kinase-Gen (MVK) vor. Das Gen liegt auf Chromosom 12q24 mit 10 proteinkodierenden Exons. Am häufigsten sind die Mutationen in Exon 9 und 11 zu finden. Die Mutation führt zu einem Mangel am Enzym ATP-Mevalonat-5-Phosphotransferase, das in der Biosynthese von Cholesterol und Isoprenoiden die Umwandlung von Mevalonat zu 5-Phosphomevalonat katalysiert. Bei partiellem Mangel des Enzyms kommt es zu einer Akkumulation des Substrats, mit einem konsekutiven **▶ Anstieg der Mevalonsäure** im Plasma und einer erhöhten Ausscheidung im Urin. Durch Prenylierung werden gleichzeitig kleine, GTP-bindende Proteine modifiziert, da sowohl weniger Geranyl- als auch Farnesylpyrophosphat gebildet werden. Wahrscheinlich ist dies die eigentliche Ursache der autoinflammatorischen Episoden [18, 19].

Das Krankheitsbild ist durch plötzlich einsetzende Fieberschübe charakterisiert, die mit einer Lymphadenopathie, abdominalen Schmerzen, Diarrhöen, Erbrechen, Arthralgien oder Arthritiden, einem morbilliformen Exanthem und Kopfschmerzen einhergehen. Eine Splenomegalie und orale Ulzerationen (Aphthen) können ebenfalls vorkommen. Die Schübe treten oft schon in den ersten Wochen nach der Geburt auf, dauern etwa 3 bis 7 Tage und wiederholen sich meist alle 4 bis 8 Wochen. Das Amyloidoserisiko scheint bei MKD/HIDS eher gering zu sein.

Der komplette Verlust der MVK-Enzymaktivität führt bereits im frühen Kindesalter zur **▶ Mevalonazidurie**, die über Entwicklungsverzögerungen, Anämie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Diarrhö, Katarakt und eine Gesichtsdysmorphie mit Mikrozephalie zum Tode führt. Weniger stark betroffene Kinder haben eine psychomotorische Retardierung, Hypotonie, Myopathie und Ataxie. Alle Patienten haben ebenfalls die oben beschriebenen Schübe mit Fieber und Begleitsym-

Bei MKD (HIDS) liegt eine Mutation im Mevalonat-Kinase-Gen vor

▶ Anstieg der Mevalonsäure

Die Schübe bei MKD/HIDS mit Fieber und Begleitsymptomen dauern etwa 3 bis 7 Tage und wiederholen sich meist alle 4 bis 8 Wochen

▶ Mevalonazidurie

ptomen. Die Diagnose HIDS wird durch den mindestens 2-maligen Nachweis konstitutiv erhöhter Serum-IgD-Spiegel (>100 E/ml) im Abstand von 4 Wochen und durch eine Erniedrigung der MVK-Aktivität erhärtet. Allerdings können im Einzelfall die IgD-Spiegel, insbesondere bei Kleinkindern, nicht erhöht sein, IgA ist in 80% der Fälle ebenfalls erhöht.

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die bei Patienten jeden ethnischen Ursprungs gefunden werden kann. Es liegt eine ► **Mutation im TNFRSF1A-Gen** auf dem Chromosom 12p13 zugrunde, in den Exons 2 bis 4 und 6, die für den extrazellulären Teil des TNFR-p55 kodieren. Das TNFR1-Protein ist ein von den meisten Zellen synthetisierter, membrangebundener Rezeptor. Durch sogenanntes „shedding“ werden lösliche Rezeptoren gebildet, die TNF- α inaktivieren und damit den Grad der Entzündung durch kompetitive Rezeptorblockade reduzieren. Wahrscheinlich führen die Mutationen zu einer fehlerhaften Faltung der extrazellulären Proteindomäne und somit einer Aggregatbildung der mutierten Rezeptoren im Zytoplasma [20, 21]. Die molekularen Mechanismen, die *TNFR1*-Mutationen und IL-1 in Verbindung bringen, sind noch unbekannt. Eine Beteiligung von IL-1 β erscheint aber aufgrund der Wirksamkeit von IL-1-Rezeptorantagonisten bei der Erkrankung wahrscheinlich.

TRAPS beginnt in der frühen Kindheit mit Fieberschüben um 38° Celsius über Zeiträume von 1 bis 4 Wochen oder länger, begleitet von lokalen und systemischen Entzündungszeichen. Es kommt zu ausgedehnten Hautläsionen mit einem überwärmten und ödematösen Erythem am Stamm und den Extremitäten. Histologisch findet sich ein perivaskuläres Infiltrat mononukleärer Zellen.

An den Extremitäten kann es aufgrund einer begleitenden Fasziitis zu ► **Myalgien** kommen. Bei einigen Patienten wurde eine demyelinisierende ZNS-Beteiligung beschrieben. Weitere Krankheitssymptome sind Arthralgien und Arthritiden, kolikartige abdominelle Schmerzen, Konjunktivitis und periorbitales Ödem sowie Lymphadenopathie [22]. Phänotyp-Genotyp-Analysen haben gezeigt, dass Cystein-Substitutionen mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einem höheren Amyloidoserisiko assoziiert sind [23]. Im Gegensatz hierzu gehen andere Mutationen (R92Q, P46L), die auch bei 1–5% gesunder Menschen vorkommen, mit milder Symptomatik einher und sind weniger spezifisch.

Blau-Syndrom

Beim Blau-Syndrom [24, 25], einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung, liegt eine Mutation der CARD 15 („caspase recruitment domain“) bzw. von NOD2 („nucleotide-binding oligomerization domain containing 2“) vor. Dies ist die gleiche Mutation, die auch bei einem Teil der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gefunden wird. Diese Mutation wird auch bei der Sarkoidose im Kindesalter gefunden sodass das Blau-Syndrom und die kindliche Sarkoidose als ein Krankheitsbild aufgefasst werden [26, 27]. Die Mechanismen, die bei der *NOD2*-Mutation zu einer ► **vermehrten Granulombildung** führen, sind noch nicht geklärt.

Die klinischen Symptome bestehen in einer granulomatösen Entzündung der Haut, Augen und Gelenke, die zu einem transienten papulösen und erythematösen Hautausschlag, einer Arthritis meist mit Beginn vor dem 10. Lebensjahr (große Gelenke) und Kontrakturen der Finger (Campyloaktylie) führt. Die granulomatöse Uveitis, die seltener auftritt, kann zu Glaukom und Erblindung führen.

Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne (PAPA-) Syndrom

Hier konnten sogenannte „Linkage-Analysen“ ► **Mutationen im PSTPIP1-Gen** identifizieren. Dieses Gen kodiert für ein Protein, das mit Pyrin interagiert. Die Mutationen führen zu einem massiven Anstieg der Bindung des PSTPIP1-Proteins an Pyrin, was vermutlich mit den inhibitorischen Effekten des Pyrins auf die Produktion von aktivem IL-1 β interferiert [28]. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant. Die Erstmanifestation ist meist im frühen Erwachsenenalter, zunächst mit schwerer, zystischer Akne. Die weitere Symptomatik besteht in einer ► **pyogenen, sterilen Oligoarthritis**, die destruierend ist und typischerweise die Ellbogen, Knie und oberen Sprunggelenke betrifft. Zusätzlich kommen ein Pyoderma gangraenosum und Pathergie-artige sterile Abszesse an Injektionsstellen vor. In Einzelfällen wird eine Überempfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber Sulfonamiden beobachtet.

Die Diagnose HIDS erfolgt bei mindestens 2-maligem Nachweis konstitutiv erhöhter Serum-IgD-Spiegel und einer Erniedrigung der MVK-Aktivität

► Mutation im TNFRSF1A-Gen

Histologisch findet sich ein perivaskuläres Infiltrat mononukleärer Zellen

► Myalgien

Cystein-Substitutionen sind mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einem höheren Amyloidoserisiko assoziiert

► Vermehrte Granulombildung

► Mutationen im PSTPIP1-Gen

► Pyogene, sterile Oligoarthritis

Komplexe bzw. unbekannte Ätiologie, vermutete Zugehörigkeit zu den autoinflammatorischen Syndromen

Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis (PFAPA-) Syndrom

Die Ätiologie des PFAPA-Syndroms ist noch unbekannt. Im Vergleich mit den anderen periodischen Fiebersyndromen (mit Ausnahme des FMF) ist dieses autoinflammatorische Syndrom relativ häufig.

Es ist noch unklar, ob dieses Krankheitsbild tatsächlich zu den autoinflammatorischen Syndromen gezählt werden sollte. Das Fieber beginnt meist im Alter von 2 bis 5 Jahren. Die ersten Fälle bei Erwachsenen wurden 2008 berichtet [29].

Klinisch besteht ein abrupt beginnendes, hohes Fieber bis 41° Celsius, oft begleitet von Schüttelfrost. Das Fieber dauert 3 bis 4 Tage an, mit Intervallen von etwa 28 fieberfreien Tagen. Das Fieber wird meist von einer Pharyngitis und einer zervikalen Lymphadenopathie begleitet. In 70% der Fälle bestehen orale aphthöse Ulzerationen, die im Gegensatz zu denen bei M. Behçet nicht schmerzhaft sind und nicht vernarben. Weitere, seltenere und unspezifischere Symptome sind Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhöen, Arthralgien, Husten und Hautausschläge. Im Labor findet sich eine milde Leukozytose und eine BSG-Beschleunigung [30].

Schnitzler-Syndrom

Die Ätiologie des Schnitzler-Syndroms ist ebenfalls unklar. Bisher sind etwa 100 Fälle in der Literatur beschrieben. Es ist eine Erkrankung, die letztlich zur Behinderung durch Beteiligung verschiedener Organsysteme führt und die durch eine chronische Urtikaria in Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie vom IgM-Typ charakterisiert ist. Zusätzlich kommen Fieberschübe, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Gelenk- und Knochenschmerzen vor. Die Hauptkomplikation besteht in der Entwicklung ▶ **sekundärer hämatologischer Malignome**, wie lymphoproliferativer Erkrankungen oder der Makroglobulinämie Waldenström [31].

Morbus Still im Kindes- und Erwachsenenalter

Sowohl für den M. Still im Erwachsenenalter als auch im Kindesalter ist die Ätiologie nicht bekannt. Der M. Still im Kindesalter wird als systemische Verlaufsform der ▶ **juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)** betrachtet. Bei beiden Formen wurden erhöhte IL-18-Spiegel und somit indirekte Hinweise auf eine vermehrte IL-1 β -Aktivität gefunden [32, 33]. Für den M. Still im Erwachsenenalter (AOSD, „adult onset Still's disease“) gibt es Diagnosekriterien [34]. Die Symptomatik besteht im Wesentlichen aus rezidivierenden Fieberschüben bis 40° Celsius, einhergehend mit flüchtigen, lachsfarbenen und/oder urtikariellen Exanthenen, einer Pharyngitis, Ferritinerhöhung, Leukozytose, oft auch LDH- und Transaminasenerhöhung. Meist bestehen auch Arthralgien und Arthritiden großer Gelenke und eine Hepatosplenomegalie. Eine Polyserositis kommt ebenfalls vor. Serologisch bestehen deutliche Entzündungszeichen (BSG, CRP, SAA).

Therapeutisch kommen neben Glukokortikosteroiden auch Methotrexat und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. In therapierefraktären Fällen hat sich der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra bewährt. Beim juvenilen M. Still ist auch Etanercept wirksam. Kürzlich erschien in dieser Zeitschrift eine Übersichtsarbeit von B. Manger zum Thema M. Still [35].

Morbus Behçet

Ätiologisch wird beim M. Behçet neben einer erblichen Komponente (Assoziation mit HLA-B51) auch eine autoinflammatorische Komponente mit Beteiligung des angeborenen Immunsystems postuliert. Allerdings waren Analysen autoinflammatorischer Gene, insbesondere bezüglich NOD2, bislang unergiebig [36, 37, 38], obwohl die Symptomatik des M. Behçet (orale und genitale aphthöse Ulzera, Pathergie-Phänomen, Papulopusteln und Erythema nodosum, Uveitis, Oligoarthritis, sterile Mengoenzephalitis) an das PAPA- und PFAPA-Syndrom oder auch CINCA/NOMID denken lässt und auch Ähnlichkeiten mit dem M. Crohn nicht zu übersehen sind. Schließlich kommen beim M. Behçet zusätzliche Symptome vor, die bislang bei „echten“ monogenen autoinflammatorischen

Es ist noch unklar, ob das PFAPA-Syndrom zu den autoinflammatorischen Syndromen gezählt werden sollte

In 70% der Fälle bestehen orale aphthöse Ulzerationen

▶ **Sekundäre hämatologische Malignome**

▶ **Juvenile idiopathische Arthritis**

Serologisch bestehen deutliche Entzündungszeichen

Beim M. Behçet wird neben einer erblichen auch eine autoinflammatorische Komponente mit Beteiligung des angeborenen Immunsystems postuliert

Tab. 2 Übersicht über die verschiedenen autoinflammatorischen Syndrome

Erkrankung	Gen	Alter bei EM	Vererbung	Dauer des Fiebers	Symptome	Amyloidose-risiko	Diagnose	Therapie (Standard)
FMF	<i>MEFV</i>	<20 Jahre	AR	1–3 Tage	Abdominelle Schmerzen Serositis Arthralgien/Arthritis erysipeloides Exanthem	Über 20%	Mutationsanalyse	Colchicin
TRAPS	<i>TNFR1</i>	<20 Jahre	AD	Über 5 Tage	Konjunktivitis abdominelle Schmerzen Myalgien Arthralgien/Arthritis Exanthem/Erythem	25%	Mutationsanalyse	GC, ETA
HIDS	<i>MEVK</i>	<1 Jahr	AR	3–7 Tage	Zervikale Lymphadenopathie abdominelle Schmerzen Arthralgie/Arthritis Exanthem Splenomegalie	Selten	Serum-IgD >100 E/ml Serum IgA erhöht (80%) Mutationsanalyse (V377I; 80%)	NSAR, GC, Statine
FCU	<i>CIAS 1</i>	<1 Jahr	AD	Tage bis Wochen	Kälteintoleranz Konjunktivitis Urtikaria Arthralgien	Selten	Mutationsanalyse	Anakinra
MWS	<i>CIAS 1</i>	Variabel	AD	Tage bis Wochen	Oligoarthritis Arthralgien Urtikaria sensorische Taubheit	Etwa 40%	Mutationsanalyse	Anakinra
CINCA/ NOMID	<i>CIAS 1</i>	<1 Monat	AD	Variabel	ZNS-Beteiligung Arthralgie, Arthropathie Urtikaria Optikusatrophy sensorische Taubheit Retardierung Minderwuchs	Selten	Mutationsanalyse	Anakinra
PAPA	<i>PSTPIP1</i>	Variabel	Unbekannt	Variabel	Akne Oligoarthritis Pyoderma gangraenosum	Selten	Mutationsanalyse	GC, NSAR
Blau-Syndrom	<i>NOD2</i>	<10 Jahre	AD	Variabel	Granulomatöse Urtikaria Arthritis Uveitis Campylodaktylie	Selten	Mutationsanalyse	GC, Anakinra
PFAPA	Unbekannt	Variabel	Unbekannt	3–5 Tage	Zervikale Lymphadenopathie Pharyngitis aphthöse Stomatitis Splenomegalie	Selten	Keine	GC, Cimetidin
Schnitzler-Syndrom	Unbekannt	Variabel	Unbekannt	Variabel	Urtikaria monoklonale Gammopathie IgM Arthralgien	Selten	MGUS IgM	GC, Anakinra

AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, CINCA chronisches infantiles neurologisches, kutanes und artikuläres Syndrom, EM Erstmanifestation, ETA Etanercept, FCU familiäre Kälteurtikaria, FMF familiäres Mittelmeerfieber, GC Glukokortikosteroide, HIDS Hyper-IgD-Syndrom, MGUS monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, MWS Muckle-Wells-Syndrom, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, PAPA pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Aknesyndrom, PFAPA periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis, TRAPS Tumor-Nekrose-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom.

Syndromen nicht beschrieben wurden, wie z. B. Thrombophlebitiden und Thrombosen, arterielle und vaskulitische Aneurysmen. Allerdings sind, ähnlich wie bei einigen autoinflammatorischen Syndromen, bei M. Behçet TNF-Blocker effektiv [39], ebenso ► **Interferon- α (IFN- α)** [40], und in einem therapierefraktären Fall konnte auch eine Wirksamkeit von Anakinra gezeigt werden [41].

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die Kombination aus granulomatöser Entzündung, Arthritiden, Uveitis und Pyoderma gangraenosum sowie oralen und genitalen aphthösen Ulzerationen kann auch beim M. Crohn vorkommen.

► Interferon- α

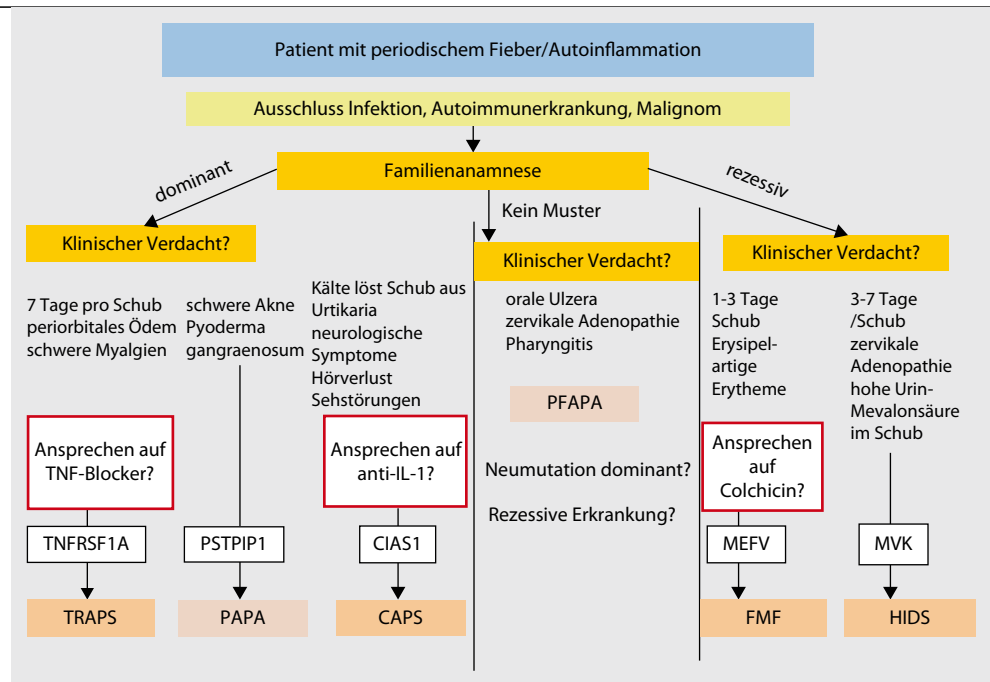


Abb. 3 ▲ Diagnostischer Algorithmus für vermutete periodische Fiebersyndrome (CAPS Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom, FMF familiäres Mittelmeerfieber, HIDS Hyper-IgD-Syndrom, PAPA pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Aknesyndrom, PFAPA periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis, TRAPS Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes Syndrom; hellgrau hinterlegt: Genmutationen, die bestimmt werden sollten). (Adaptiert nach [44, 72])

Ähnlich wie beim Blau-Syndrom und der kindlichen Sarkoidose findet sich in etwa 15% der Fälle bei M.-Crohn-Patienten eine Mutation im *NOD2*-Gen [42]. Auch bei M. Crohn sind TNF-Blocker wirksam, aber auch IFN- α [43].

■ **Tab. 2** fasst die wesentlichen, gesicherten und wahrscheinlichen autoinflammatorischen Erkrankungen, ihre Kardinalsymptome und laborchemischen bzw. genetischen Besonderheiten zusammen.

Diagnostik (Algorithmus)

Kürzlich wurde ein diagnostischer Score für periodische Fiebersyndrome vorgeschlagen [44]. Dieser ist auch auf der Homepage von PRINTO („Pediatric Rheumatology International Trials Organisation“; <http://www.printo.it/periodicfever>) einzusehen. Der Score bezieht sich zwar auf Kinder mit periodischem Fieber, ist aber zumindest teilweise auch auf Erwachsene übertragbar. Er beinhaltet die Symptome abdominelle Schmerzen, Thoraxschmerzen, Diarrhö, orale Aphthose und positive Familienanamnese. Zusätzlich wird ein diagnostischer Algorithmus für vermutete monogene periodische Fiebersyndrome vorgeschlagen, den wir für die bessere Anwendbarkeit auf Erwachsene etwas adaptiert haben (■ **Abb. 3**).

Therapie der „echten“ autoinflammatorischen Syndrome

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Bei allen hier zugeordneten Krankheitsbildern (FCU, MWS, CINCA/NOMID) sind IL-1 β -antagonistische Therapien wirksam. Die meisten Daten gibt es zu ► **Anakinra**, dem für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassenen IL-1-Rezeptor-Antagonisten, der allerdings für CAPS nicht zugelassen ist [4, 45]. Zurzeit finden Studien mit neueren Biologika, die IL-1 β antagonisieren statt, mit IL-1 Trap, Rilonacept (Arcalyst®; [46]) und Canakinumab, einem humanen anti-IL-1 β monoklonalen Antikörper (Ilaris®). Ilaris® ist für CAPS inzwischen zugelassen, IL-1 Trap in den USA für FCU. Symptomatisch werden NSAR und Glukokortikosteroide (GC) eingesetzt.

Der diagnostische Score bezieht sich auf Kinder mit periodischem Fieber, ist aber zumindest teilweise auf Erwachsene übertragbar

► Anakinra

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Beim familiären Mittelmeerfieber ist ► **Colchicin** zur Anfallsprophylaxe und Vermeidung der sekundären Amyloidose nach wie vor Mittel der Wahl. Die Dosierung beträgt 1- bis 3-mal 0,5 mg täglich [47, 48]. Im Schub können GC und NSAR zusätzlich zum Einsatz kommen [49]. In therapierefraktären Fällen ist eine Effektivität sowohl von Anakinra [50, 51] als auch von IFN- α [52, 53, 54] beschrieben. In Einzelfällen waren TNF-Blocker wirksam [55, 56].

Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)

Beim HIDS sind NSAR nur selten wirksam, GC helfen oft im akuten Schub. Mit HMG-Co-A-Reductase-Inhibitoren (Statinen) lässt sich die Zahl der Tage mit Fieber signifikant senken. In therapierefraktären Fällen wurde eine Effektivität von Etanercept und Anakinra beschrieben [57, 58, 59].

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes Syndrom (TRAPS)

Hier gelten GC und NSAR als effektive symptomatische Therapie; die kausale Therapie besteht in der Gabe des löslichen rekombinanten TNF-Rezeptor-IgGFc-Fusionsproteins ► **Etanercept** [60, 61]. In Einzelfällen (bei therapierefraktären Verläufen) ist auch hier eine Wirksamkeit von Anakinra beschrieben [62].

Blau-Syndrom

Hier sind GC Therapie der ersten Wahl. In therapierefraktären Fällen sind TNF-Blocker wirksam [63].

Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Aknesyndrom (PAPA)

Meist sind lokale und systemische GC zur Behandlung ausreichend, in Einzelfällen ist eine Wirksamkeit von Etanercept beschrieben [64].

Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis (PFAPA)

Beim PAPA-Syndrom ist eine Wirksamkeit von ► **Cimetidin** [65], Colchicin [66] und in vielen Fällen auch einer ► **Tonsillektomie** [67] beschrieben.

Schnitzler-Syndrom

Hier gibt es vielversprechende Fallberichte zu Anakinra, einzelne auch zu IFN- α , widersprüchliche zu Rituximab [68, 69, 70].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Kötter und PD Dr. J. Schedel
Abteilung II (Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie, Pulmologie),
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen
ina.koetter@med.uni-tuebingen.de
joerg.schedel@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

► Colchicin

Mit Statinen lässt sich die Zahl der Tage mit Fieber signifikant senken

► Etanercept

► Cimetidin ► Tonsillektomie

Das vollständige
Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version
dieses Beitrags im Online-Archiv auf
der Zeitschriftenhomepage
www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

Literatur (Auswahl)

1. Glaser RL, Goldbach-Mansky R (2008) The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep* 8:288–298
2. Lohse P (2007) Autoinflammatorische (Fieber-) Syndrome – Klinik, Genetik und Therapie. *Akt Rheumatol* 32:154–161
5. Martinon F, Gaide O, Petrilli V et al (2007) Nalp inflammasomes: a central role in innate immunity. *Semin Immunopathol* 29:213–229
9. Neven B, Prieur AM, Quartier D, Maire P (2008) Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:481–489
14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al (1997) Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879–1885
16. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al (2006) Clinical and subclinical inflammation in patients with familial mediterranean fever and in heterozygous carriers of mefv mutations. *Rheumatology (Oxford)* 45:746–750
19. Haas D, Hoffmann GF (2006) Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia d syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 1:13
22. Ryan JG, Aksentijevich I (2009) Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: toward a molecular understanding of the systemic autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 60:8–11
27. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G et al (2005) Blau syndrome mutation of card15/nod2 in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol* 32:373–375
28. Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al (2003) Pypin binds the pst-pip1/cd2bp1 protein, defining familial mediterranean fever and papa syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13501–13506
29. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y (2008) Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (papa syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 10:358–360
31. Eiling E, Schroder JO, Gross WL et al (2008) The schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 6:626–631
33. Kotter I, Wacker A, Koch S et al (2007) Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 37:189–197
35. Manger B (2008) Adult onset still's disease. *Z Rheumatol* 67:415–422, quiz 423
37. Kone-Paut I, Sanchez E, Le Quellec A et al (2007) Autoinflammatory gene mutations in behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 66:832–834
40. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stuber N (2004) The use of interferon alpha in behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 33:320–335
42. O'Neill LA (2004) How nod-ing off leads to crohn disease. *Nat Immunol* 5:776–778
44. Gattorno M, Sormani MP, D'osualdo A et al (2008) A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 58:1823–1832
49. Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M et al (2008) Familial mediterranean fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*
72. Samuels J, Ozen S (2006) Familial mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 18:108–117

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Eine 35-jährige Patientin türkischer Herkunft hat akute abdominelle Schmerzen, sonographisch Aszites und Pleuraergüsse und serologisch eine Entzündungskonstellation mit einem CRP von 10 mg/dl und einer BSG von 50 mm/h. Was ist die wahrscheinlichste Differenzialdiagnose?

- M. Behçet.
- M. Still.
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS).
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF).
- Hyper-IgD-Syndrom (HIDS).

Welcher Laborwert ist als Verlaufsparemeter und prognostischer Parameter bezüglich der Entwicklung einer sekundären Amyloidose bei den autoinflammatorischen Syndromen relevant?

- CRP.
- BSG.
- Leukozyten.
- Alpha-1-Glykoprotein.
- Serum-Amyloid A.

Welches klinische Symptom ist typisch für ein Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)?

- Tägliches Fieber bis 39°Celsius.
- Uveitis.
- Rezidivierende orale Aphthen.
- Urtikarielles Exanthem.
- Hautinfiltrate mit massiver Rötung.

Welches Krankheitsbild gehört nicht zu den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) mit einer Mutation im CIAS-1-Gen?

- Muckle-Wells-Syndrom (MWS).
- Hyper-IgD-Syndrom (HIDS).
- „Chronic Infantile Neurologica, Cutaneous and Articular“ (CINCA-) Syndrom.
- Familiäre Kälteurtikaria (FCU).
- „Neonatal Onset of Multisystemic Inflammatory Disease“ (NOMID).

Eine Hypakusis ist das Kardinalsymptom von...

- Hyper-IgD-Syndrom (HIDS).
- Blau-Syndrom.
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS).
- Schnitzler-Syndrom.
- „Chronic Infantile Neurologica, Cutaneous and Articular“ (CINCA-) Syndrom.

Welche Aussage zum familiären Mittelmeerfieber (FMF) trifft zu?

- Es ist autosomal-dominant vererbt.
- Es kommt zu einem erysipeloiden Exanthem.
- Es kommt ausschließlich in Bevölkerungsgruppen des Mittelmeerraumes vor.
- Es kommt zu rezidivierenden urtikariellen Exanthemen.
- Der fehlende Nachweis einer Mutation im MEFV-Gen schließt das Vorliegen eines FMF aus.

Orale Aphthen als Hauptsymptom kommen vor bei:

- Pyogener steriler Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne- (PAPA-) Syndrom.
- Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches (TRAPS-) Syndrom.
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF).
- Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis- (PFAPA-) Syndrom.
- Hyper-IgD-Syndrom (HIDS).

Der Nachweis des Hyper-IgD-Syndroms (HIDS) gelingt am einfachsten durch...

- Mutationsanalyse (MEVK-Gen).
- Bestimmung des Serum-IgD.
- Bestimmung des Serum-IgD und -IgA.
- Bestimmung der Serum-Amyloid A (SAA).
- Nachweis einer Splenomegalie

Bei autoinflammatorischen Syndromen ist bei der Frühdiagnostik am wichtigsten:

- Bildgebende Diagnostik.
- Fieberanamnese (Häufigkeit, Dauer, Höhe).
- Symptomenkomplex und serologische Entzündungsparemeter.
- Erkrankungsbeginn.
- Mutationsanalyse.

Eine Arthralgie/Arthritis kommt vor bei...

- familiärem Mittelmeerfieber (FMF).
- pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne- (PAPA-) Syndrom.
- „Chronic Infantile Neurologica, Cutaneous and Articular“ (CINCA-) Syndrom.
- Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches (TRAPS-) Syndrom.
- allen autoinflammatorischen Syndromen.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de