

Hereditäre rekurrende Fiebersyndrome (HRF)

Subgruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen (AID)

Redaktion

B. Koletzko, München
 T. Lücke, Bochum
 N. Wagner, Aachen
 S. Wirth, Wuppertal
 F. Zepp, Mainz

Fieber ist das häufigste Symptom einer sich manifestierenden Erkrankung bei Kindern. Meist kommen Infektionen als Ursache in Frage. Bleibt der Grund bei rezidivierenden Fieberepisoden unklar, ist eine umfangreiche differenzialdiagnostische Abklärung mit Ausschluss von hämatologisch-onkologischen, rheumatologischen, endokrinologischen, neurologischen und metabolischen Erkrankungen erforderlich. Bei einem Teil der Patienten mit unklarem Fieber können periodische Fiebersyndrome als ursächlich identifiziert werden (■ Tab. 1).

AID-Net

Seit 2 Jahren beschäftigt sich das BMBF-geförderte (BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung) Netzwerk AID-Net aktiv mit seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen (AID), die mit einer Dysregulation im angeborenen Immunsystem einhergehen. Mechanismen der erworbenen Immunantwort, wie Autoantikörper oder antigenspezifische T-Zellen, spielen eine untergeordnete Rolle [20]. Im Vordergrund stehen eine Beeinflussung des Inflammasoms, eine Zytokinimbalance mit Überwiegen proinflammatorisch wirkender Zytokine, v. a. eine vermehrte Produktion von IL-1 β (Interleukin 1 β) und eine unkontrollierte systemische Entzündungsreaktion [13, 15].

Hereditäre rekurrende Fiebersyndrome (HRF)

Sie stellen eine monogenetische Erkrankungsgruppe der AID dar und sind durch rezidivierende Fieberepisoden mit selbstlimitierendem Verlauf und einem be-

schwerdefreien Intervall charakterisiert [5]. Eine Amyloidose als schwerwiegende Komplikation kann die Prognose bestimmen und die Lebenserwartung reduzieren (■ Tab. 2, ■ Abb. 1). HRF sind selten, und die Patienten werden wegen des mannigfaltigen Beschwerdebildes bei unterschiedlichen Fachärzten vorgestellt:

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das FMF ist das allgemein häufigste HRF und durch kurze rezidivierende Fieberschübe mit begleitender Polyserositis, die das Peritoneum, die Pleura, das Perikard und die Synovia betreffen kann, charakterisiert.

Es handelt sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung. Das 10 Exons umfassende *MEFV*-Gen kodiert das Protein Pyrin (oder Marenosterin), welches eine Schlüsselrolle bei der Regulation der sog. Inflammasome innehat. Das Inflammasom ist ein zytoplasmatischer Multiproteinkomplex, welcher eine Hauptrolle bei der Produktion und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β spielt.

Kolchizin (0,5–3 mg/Tag) als lebenslange prophylaktische Standardtherapie verhindert insbesondere eine Nierenamyloidose und reduziert die Attacken [7, 15].

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziertes periodisches Syndrom (TRAPS)

TRAPS ist durch längere Fieberepisoden, Myalgien und ein wanderndes, schmerzhaftes Exanthem charakterisiert. Eine Augenbeteiligung mit periorbitalem Lidödem und Konjunktivitis sowie Gelenk- und Abdominalsymptome stehen im Vordergrund.

TRAPS als autosomal-dominante Erkrankung mit inkompletter Penetranz wird

durch Mutationen des *TNFRSF1A*-Gens in den Exons 2–4 und 6 verursacht, die für den extrazellulären Teil des TNF-Rezeptors (p55; TNF: Tumornekrosefaktor) kodieren. Durch sog. „shedding“ werden lösliche Rezeptoren gebildet, die TNF- α neutralisieren und damit den Grad der Entzündung reduzieren. Wahrscheinlich führen die Mutationen zu einer fehlerhaften Faltung der extrazellulären Proteindomäne und somit zu einer Aggregation der mutierten Rezeptoren im Zytoplasma [1, 6].

Cryopyrinassoziertes periodisches Syndrom (CAPS)

Die Cryopyrinopathien (CAPS) umfassen ein Spektrum sehr seltener, teilweise überlappender Erkrankungen: Die mildeste Form ist die Familiäre Kälteurtikaria (FCU), beeinträchtigender das Mucklewells-Syndrom (MWS) und die schwerste Form das „chronic infantile neurological, cutaneous, and articular syndrome“ (CINCA)/„neonatal onset of multisystemic inflammatory disease“ (NOMID). Gemeinsame Charakteristika sind Fieber, Urtikaria, Konjunktivitis, Innenohrschwerhörigkeit, Gelenk- und Knochenbeteiligungen.

CAPS werden autosomal-dominant vererbt oder durch Neumutationen verursacht. Das *NLRP3*-Gen kodiert für ein als Cryopyrin bezeichnetes Protein, das als Regulator des Entzündungsprozesses fungiert, indem es als Bestandteil des NLRP3-Inflammasoms die Synthese von proinflammatorisch wirksamem IL-1 β hemmt [15, 17].

Hyper-IgD-Syndrom (HIDS, IgD: Immunglobulin D)

Die Kinder fallen im Kleinkindalter mit unspezifischen Adominalproblemen, Lymphadenopathie und Fieber auf. Es

Tab. 1 Allgemeine Charakteristika der HRF und mögliche Differenzialdiagnosen

Hinweise für HRF	Selbstlimitierende, rezidivierende Fieberepisoden (Cave! Fieber kann in bis zu 20% der Fälle fehlen.)
	Systemische Entzündungsreaktion (CRP, BSG, Leukozyten, SAA erhöht)
	Kinder völlig gesund im symptomfreien Intervall
	Herkunft (z. B. Mittelmeerraum beim FMF)
	Familienanamnese (z. B. betroffene Verwandte)
	Alter bei Erstmanifestation
	Fiebertagebuch
	Begleitbeschwerden (z.B. Exanthem, Lymphadenopathie, Kopf-, Thorax- und Bauchschmerzen, Diarrhö, Aphthen, Arthralgie, Myalgie)
Ausschluss von nebenstehenden Ursachen	Infektiologische
	Hämatologisch-onkologische (z.B. akute lymphatische Leukämie)
	Gastroenterologische (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen)
	Endokrinologische (z.B. Thyreotoxikose)
	Immunologische (z.B. zyklische Neutropenie)
	Toxikologische (z.B. „drug fever“)
	Metabolische/neurologische (z.B. M. Fabry)
	Rheumatologische (z.B. Autoimmunerkrankungen)
BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP C-reaktives Protein, FMF Familiäres Mittelmeerfieber, HRF hereditäres rekurrendes Fiebersyndrom, SAA Serumamyloid A	

liegt ein partieller Mangel der Mevalonatkinaseaktivität vor. Die Mevalonatkinase ist ein essenzielles Enzym der Isoprenoidbiosynthese. Während des Schubs können beim klassischen Phänotyp mit krankheitsassoziiert Mutation Immunglobulin A und D im Serum (IgD > 100 IU/ml) zu hoch und die Mevalonsäureausscheidung im Urin erhöht sein.

HIDS wird autosomal-rezessiv vererbt. Am häufigsten sind die Exons 9 und 11 des MVK-Gens mutiert [5, 6].

Konzept im AID-Net

Das AID-Net arbeitet mit einem translationalen Konzept: Grundlagenprojekte zur Dysregulation der angeborenen Immunität werden mit einem Online-Pa-

tientenregister (Universitätskinderklinik Essen) verknüpft. Als Bindeglied dienen Biobanken für molekulargenetische und Biomarkerstudien, die am das Netzwerk koordinierenden Universitätsklinikum Münster angesiedelt sind. Im Folgenden wird erstmals ein HRF-Kollektiv aus dem neuen AID-Register mit genetischen und klinischen Charakteristika sowie Therapieoptionen ausführlich dargestellt.

Methode

Im Frühjahr 2009 wurde das Online AID-Register als Teil des AID-Net initiiert und wird seitdem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01GM08104) finanziell gefördert und von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) unterstützt.

Im AID-Net beschäftigen sich 3 Teilprojekte mit klinischer Forschung: das AID-Register und 2 Biobanken, in denen DNA zur molekulargenetischen Untersuchung und Serum zu Bestimmung von Biomarkern wie S100A8/A9 und S100A12 gesammelt werden [12]. Einschlusskriterien für das AID-Register sind:

- HRF mit und ohne krankheitsbezogenen Mutationen für FMF, TRAPS, CAPS und HIDS
- SoJIA (systemische juvenile idiopathische Arthritis)
- PFAPA (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenopathie)
- Klinisch definierte AID mit >3 selbstlimitierenden Fieberepisoden >38,5°C und hohen Entzündungsparametern

Während das AID-Register klinische Patientendaten erfasst, werden auf Laborebene Blutproben für die DNA- und Serumbank gesammelt. Die Patientendaten werden über die von Ronald Brand (Chronic Leukemia Working Party, Department of Medical Statistics & Bioinformatics Leiden, University Medical Centre Leiden, The Netherlands) entwickelte ProMIS-Software (ProMIS: „project manager internet sever“) online in 4 Fragebögen (Stammdaten, Diagnose, Therapie, Verlauf) eingegeben und elektronisch erfasst. Nähere Informationen sind auf der Webseite des AID-Registers (■ **Infobox 1**) zu finden.

Infobox 1 Nützliche Internetadressen

- AID-Register: <http://www.aid-register.uk-essen.de>
- Pubmed-Datenbank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Deutsches Rheumaforschungszentrum: <http://www.drfsz.de>
- Eurofever von Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO): <http://www.printo.it/eurofever>.
- Infeversdatenbank: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
- Laboratorienlisten für Molekulardiagnostik: <http://www.hgqn.org>

Positive Ethikvoten sind vorhanden von der Ärztekammer Nordrhein, Universität Duisburg-Essen und Universität Münster. Um den Datenschutz zu gewährleisten, werden die im AID-Net erfassten Patientendaten zunächst pseudonymisiert, in elektronischer Form erfasst und danach anonym analysiert. Die Pseudonymisierung erfolgt über einen von der Telematikplattform für vernetzte medizinische Forschung e. V. entwickelten Algorithmus. Jeder Patient wird dabei mit einem einzigartigen, 8-stelligen, alphanumerischen Code verschlüsselt (PID: „personal identifier“, [19]). Die deskriptiven und explorativen statistischen Auswertungen erfolgen anschließend in anonymisierter Form über einen SPSS-Export. Da die Daten des AID-Registers fortlaufend ergänzt und manche Angaben der Patienten nachgetragen werden, kann es vorkommen, dass nicht alle Datensätze vollständig sind. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die HRF.

Ergebnisse

In den ersten 2 Jahren wurden im AID-Register Follow-up-Daten von 202 Patienten mit HRF durch 17 teilnehmende Zentren online dokumentiert, darunter 177 Patienten mit FMF, 17 mit TRAPS, 6 mit CAPS und 2 mit HIDS.

Die ethnische Zugehörigkeit und der genetische Befund spielen bei der Diagnosesicherung eine große Rolle. Allgemein sind bei allen Krankheitsentitäten während der Schübe Leukozyten und Entzündungsparameter [CRP (C-reaktives Protein), BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)] deutlich erhöht. Persistierende er-

höhte SAA-Werte (SAA: Serumamyloid A) im beschwerdefreien Intervall sprechen für eine inadäquate Kontrolle der Erkrankung und für subklinische Schübe. S100-Proteine (S100A12 und A100A8/A9) scheinen gute, sensitive Biomarker der Entzündungsaktivität auch im subklinischen Bereich zu sein und sind daher wahrscheinlich für eine Therapieverlaufskontrolle gut geeignet. S100A12 wurde bereits als neuer Biomarker zur Überwachung der Erkrankungsaktivität und des Ansprechens auf Kolchizinbehandlung bei FMF-Patienten definiert [8].

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF, n=177, 92 männlich, 85 weiblich)

FMF hat eine typische ethnische Verteilung und betrifft hauptsächlich Menschen aus dem östlichen Mittelmeerraum. In Deutschland waren die betroffenen Kinder türkischer (81%, n=124 von 153), arabischer (6,5%, n=10 von 153) und libyscher Herkunft (4%, n=6 von 153). Seltener betroffen waren Armenier, Perser, Deutsche, Ägypter, Kurden oder Zhuang.

Erste Symptome traten im Median mit 3,5 Jahren auf, die Diagnose wurde hingegen erst etwa 2,5 Jahre später gestellt. Bei Diagnosestellung waren die häufigsten Symptome Bauchschmerzen (79%, n=137 von 173), Fieberepisoden (71%, n=123 von 173), darunter kurzes Fieber von 1 bis 3 Tagen (46%, n=79 von 173) und Arthralgien (27%, n=46 von 173). In 16% (n=28 von 173) der Fälle gab es kein Fieber und in 55% (n=95) keine Gelenkmanifestationen (■ **Abb. 2**). Ein akutes Abdomen mit Appendektomie in der Anamnese wurde in 16% (n=18 von 112) der Patienten beobachtet. Seltene Beschwerden waren vielfältig und betrafen Hauterscheinungen mit vorwiegend erythematösem Exanthem, Thorax- und Kopfschmerzen sowie Lymphadenopathien (■ **Abb. 3**). Als Triggerfaktoren wurden in 11% (n=19 von 173) der Fälle Stress, Infektionen, Menstruation, Kälte, Pubertät oder Operationen genannt.

Am häufigsten wurden folgende Mutationen im *MEFV*-Gen nachgewiesen: p.Met694Val (61%, n=103 von 169) und p.Met680Ile G→C (11%, n=19) im Exon 10 und p.Glu148Gln (8%, n=14) im Exon 2 (■ **Abb. 4**). 39% (n=66) der FMF-Patienten waren homozygot, 41% (n=69)

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:756–763 DOI 10.1007/s00112-011-2614-0
© Springer-Verlag 2012

E. Lainka · M. Bielak · U. Neudorf · V. Hilger · O. Basu · T. Kallinich · D. Holzinger · H. Wittkowski · J. Roth · D. Föll · T. Niehues

Hereditäre rekurrende Fiebersyndrome (HRF). Subgruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen (AID)

Zusammenfassung

Hintergrund. Hereditäre rekurrende Fiebersyndrome (HRF) sind seltene autoinflammatorische Erkrankungen (AID). Sie sind durch rezidivierende, selbstlimitierende, systemische Entzündungsreaktionen gekennzeichnet und gehen mit einer Dysregulation der angeborenen Abwehr einher.

Methoden. Das BMBF-geförderte (BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung) Netzwerk AID-Net rekrutiert klinische Daten zu Patienten mit HRF in einem Online-System (<http://www.aid-register.uk-essen.de>) und analysiert Blutproben hinsichtlich Molekulargenetik und Biomarkern.

Ergebnisse. 202 Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden im AID-Register dokumentiert: Familiäres Mittelmeerfieber (FMF, n=177), Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS, n=17), Cryopyrinassoziiertes periodisches Syndrom (CAPS, n=6) und Hyper-IgD-Syndrom (HIDS, n=2). Allen gemeinsam waren Fieberepisoden seit früher Kindheit mit

multipler Organbeteiligung (v. a. Haut, Gelenke, Gastrointestinaltrakt). Herkunft, hohe Entzündungsparameter und krankheitsassoziierte Genmutationen waren diagnostisch wegweisend. Eine gewisse Unkenntnis der HRF und die fehlenden funktionellen laborchemischen Untersuchungen führten zu einer Diagnoseverzögerung von 2,5 bis 9 Jahren.

Schlussfolgerung. Seltene HRF sind trotz typischer Symptomatik weitgehend unbekannt. Das national und international kooperierende AID-Net kombiniert Grundlagen- und klinische Forschung, um epidemiologische, klinische, genetische und immunologische Aspekte weiter zu untersuchen und neue Erkrankungen zu definieren.

Schlüsselwörter

Hereditäre rekurrende Fiebersyndrome · Familiäres Mittelmeerfieber · Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom · Cryopyrinassoziiertes periodisches Syndrom · Hyper-IgD-Syndrom

Hereditary recurrent fever syndromes (HRF). A subgroup of autoinflammatory diseases (AID)

Abstract

Background. Hereditary recurrent fever (HRF) syndromes are autoinflammatory diseases (AID) characterized by recurrent, self-limiting and systemic inflammation and are accompanied by a dysregulation of innate immunity.

Methods. The federally funded clinical and research consortium AID-Net recruits clinical data of patients with HRF syndromes in an online registry (<http://www.aid-register.uk-essen.de>) and analyzes blood samples for genetic and biomarkers testing.

Results. A total of 202 patients have been recorded in the AID registry: Familial Mediterranean fever (FMF, n=177), TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS, n=17), cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS, n=6) and hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS, n=2). Attacks of recurrent fever with multiple systemic involvement (e.g. skin, joints and abdomen) were common for all HRFs. Ethnic

origin, increased inflammation parameters and disease-associated mutations were important for diagnosis. A widespread lack of knowledge on HRFs and lacking functional laboratory tests led to a delay in correct diagnosis of between 2.5 and 9 years.

Conclusion. Rare forms of HRF are largely unknown in spite of typical symptoms. The national and international cooperation AID-Net combines basic and clinical research on epidemiology, clinical and immunological features as well as molecular genetics and identification of new diseases.

Keywords

Hereditary recurrent fevers · Familial Mediterranean fever · TNF receptor 1-associated periodic syndrome · Cryopyrin-associated periodic syndromes · Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome

Tab. 2 Klinische und genetische Charakteristika hereditärer rekurrender Fiebersyndrome. (Nach [1, 6, 17])						
	FMF	HIDS	TRAPS	CINCA	MWS	FCU
Alter bei Beginn	5 Jahre	1 Jahr (-10 Jahre)	<20 Jahre	Neonatal	Adoleszenz	1 Jahr
Fieberdauer	1 bis 3 Tage	3 bis 7 Tage	>1 Woche	Variabel	1 bis 2 Tage	<24 h
Fieverlauf	Abb. 1a	Abb. 1b	Abb. 1c		Abb. 1d	Abb. 1e
Hauptsymptome	Polyserositis Synovitis	Abdominal- symptome Lymphaden- opathie Triggerung durch Ag	Konjunktivitis Myalgien Bauchschmerz Lidödeme	Optikusatrophie Krampfanfälle Aseptische Meningitis Mentale Retardierung Akzeleriertes Epiphysenwachstum Taubheit Blindheit Minderwuchs Dystrophie	Innenohrschwer- hörigkeit Taubheit	Konjunktivitis Kälteintoleranz
Gelenk- beteiligung	Oligo-/Monarthritis Arthralgie	Polyarthralgie	Oligoarthritis	Destruktive Arthropathie	Arthralgien Transiente Arthritis	Arthralgien nach Kälte
Hautbeteiligung	Erysipelartig	Erythematös Makulopapulös	Migratorisch Erythematös Schmerzhaft	Wanderndes Exanthem Urtikaria	Urtikaria	Exanthem nach Kälte Urtikaria
Labor	C5a-Inhibitor ↓ (in seröser Flüssigkeit)	IgD ↑ IgA ↑ Urinmevalon- säure ↑ Mevalonat kinase ↓	Typ-1-TNF-Rezeptor (Serum) ↓			
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3/CIAS-1</i>	<i>NLRP3/CIAS-1</i>	<i>NLRP3/CIAS-1</i>
Protein	Pyrin	Mevalonatkinase	Typ-1-TNF-Rezeptor	Cryopyrin	Cryopyrin	Cryopyrin
Genort, Erbgang	16p13, AR, AD	12q24, AR	12p13, AD	1q44, AD	1q44, AD	1q44, AD
Amyloidose	+++	(+)	++	++	++	+
Therapie	Kolchizin	NSAR Steroide Etanercept Statine IL-1-Blockade	NSAR Steroide Etanercept IL-1-Blockade	NSAR IL-1-Blockade Physiotherapie	NSAR IL-1-Blockade	Steroide Kälte meiden IL-1-Blockade

AD autosomal-dominant, Ag Antigen, AR autosomal-rezessiv, C5a Komplementkomponente 5a, CINCA „chronic infantile neurological, cutaneous, and articular syndrome“, FCU Familiäre Kälteurtikaria, FMF Familiäres Mittelmeerfieber, HIDS Hyper-IgD-Syndrom, HRF hereditäres rekurrendes Fiebersyndrom, Ig Immunglobulin, IL Interleukin, MWS Muckle-Wells-Syndrom, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, TNF Tumornekrosefaktor, TRAPS Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom

zusammengesetzt heterozygot und 1% (n=2) komplex heterozygot, während 20% (n=33) trotz Sequenzierung aller 10 Exons heterozygot blieben.

Kolchizin wurde in 93% (n=148 von 159) der Kinder nach der Diagnose direkt eingesetzt, 7% (n=11) hingegen erhielten keine Behandlung. Alternativ oder zusätzlich wurden Steroide (4%, n=6) und Biologicals (2,5%, n=4; Adalimumab, Anakinra, Etanercept) verabreicht. Im Schub wurden NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika; 13%, n=20) eingesetzt.

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS, n=17, 13 männlich, 4 weiblich)

Die bekanntesten Herkunftsländer von TRAPS-Patienten sind Irland und Schott-

land. In Deutschland waren die Kinder deutscher (64%, n=9 von 14) oder türkischer (n=2) Abstammung.

Erste Symptome traten im Median mit 3 Jahren auf, die Diagnose wurde hingegen erst etwa 5 Jahre später gestellt. Fieberschübe präsentierten sich über im Median 5,5 Tage (Spannbreite 1 bis >8 Tage) mit Hautbeteiligung (41%, n=7 von 17), Bauchschmerzen, (Hepato)splenomegalie (je 35%, n=6), Kopfschmerzen und Lymphadenopathie (je 29%, n=5). Selten wurden weitere gastrointestinale Beschwerden, Konjunktivitis, Arthralgie, Arthritis, Myalgie und Perikarditis dokumentiert. Meist traten schmerzhafte, im Verlauf zentrifugal an unterschiedliche Stellen des Körpers wandernde, erythematöse Exantheme auf. Als Triggerfaktoren (18%, n=3) wurden Infektionen und Stress festgestellt.

Die Substitution p.Arg121Gln (59%, n=10 von 17) wurde jeweils als einzige Mutation im Exon 4 des *TNFRSF1A*-Gens nachgewiesen. Eine Kombination mit einer Mutation wurde 2-mal im *NLRP3*-Gen und 1-mal im *MEFV*-Gen gefunden.

Therapeutisch wurden Prednison (77%, n=10 von 13), Biologicals (38%, n=5; Anakinra, Canakinumab), NSAR (23%, n=3) und MTX (Methotrexat; 8%, n=1) eingesetzt. Etanercept als TNF- α -Blocker wurde nicht verabreicht.

Cryopyrinassoziiertes periodisches Syndrom (CAPS, n=6, 3 männlich, 3 weiblich)

Bundesweit stammten 4 von 6 Patienten mit CAPS aus Deutschland, bei 2 Kindern war die Herkunft unbekannt. Das Alter beim Auftreten der ersten Sympto-

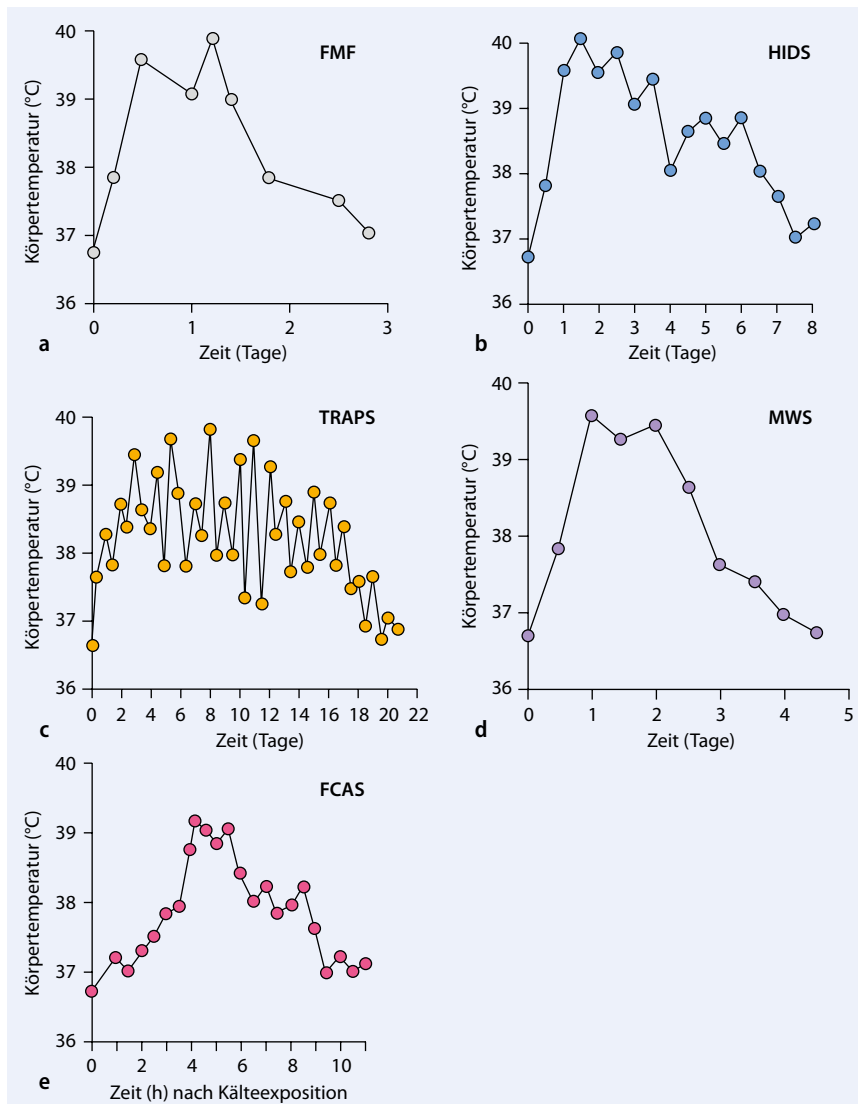


Abb. 1 ▲ Fieberverläufe bei einigen hereditären rekurrenden Fiebersyndromen, **a** Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), **b** Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), **c** Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), **d** Muckle-Wells-Syndrom (MWS), **e** Familiäres kälteinduzierbares autoinflammatorisches Syndrom (FCAS), synonym: Familiäre Kälteurtikaria (FCU). (Nach [6])

me betrug im Median 1 Jahr (Spannbreite 0 bis 8 Jahren, $n=6$), die Diagnose wurde jedoch erst etwa 9 Jahre (Spannbreite 1 bis 12 Jahre) später gestellt.

Im Vordergrund bei MWS ($n=4$) standen kurze Fieberepisoden von 1 bis 3 Tagen, Hautbeteiligung mit Urtikaria und Gelenkbeteiligung mit Arthralgie und Arthritis. Das Leitsymptom der progressiven sensorineuralen Taubheit wurde bereits bei 2 Kindern im Schulalter diagnostiziert. Bei jeweils einem Kind zeigten sich eine Lymphadenopathie, Kopfschmerzen, Konjunktivitis und als Triggerfaktor Infektionen. Die beiden unklassifizierten CAPS ($n=2$) wurden im ersten Lebensjahr manifest.

Bei 4 Kindern wurde jeweils eine Mutation im Exon 3 des *NLRP3*-Gens diagnostiziert: p.Asp303Asn, p.Thr405Pro, p.Ala439Val und p.Thr348Met.

Nach Diagnosestellung wurden die Patienten mit Biologicals (67%, $n=4$ von 6; Anakinra, Canakinumab), Steroiden, NSAR (je 33%, $n=2$) und MTX (17%, $n=1$) behandelt.

Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)/ Mevalonatkinasedefizienz (MKD, $n=2$, 1 männlich, 1 weiblich)

Beide Kinder waren deutscher Herkunft. Ab dem 1. Lebensjahr hielten die Fieberattacken 1 bis 3 Tage an. Aufgrund der un-

spezifischen Symptome war die Diagnose-sicherung nach etwa 8,5 Jahren extrem verzögert. Die Fieberschübe wurden von Bauchschmerzen und Arthralgien und bei jeweils einem Kind von Lymphadenopathie, anderen gastrointestinalen Symptomen, Kopfschmerzen und einem masernähnlichen Exanthem begleitet. Die Beschwerden nahmen mit steigendem Alter ab.

Ein Kind hatte eine p.Val377Ile- und das andere eine kombinierte p.Val377Ile/p.Ile268Thr-Mutation in Exon 11/Exon 9 des *MVK*-Gen. Beide Kinder wurden im Krankheitsschub mit NSAR therapiert.

Diskussion

Unsere Beschreibungen des Patientenkollektivs mit HRF bestätigen hinsichtlich Symptomen und Diagnostik weitgehend die Literatur (■ **Tab. 2**). Auch Verläufe ohne Fieber sind nicht ungewöhnlich. Es handelt sich um sehr seltene Erkrankungen mit geringen Inzidenzen in Deutschland [10, 11]. Niedrige Inzidenzen und fehlende spezifische Laborparameter führen zu einer gewissen Unkenntnis dieser Erkrankungsgruppe und somit zu einer verzögerten Diagnosestellung und zu einem späten Therapiebeginn. Krankheitssymptome schränken die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien ein, die Amyloidose als Komplikation erhöht die Mortalitätsrate. Vorrangiges Ziel sollte es daher sein, die Wachsamkeit von Ärzten zu schulen, um HRF frühzeitig zu erkennen. Ärzte, die Kinder betreuen, sollten diese Erkrankungen kennen und wissen, wohin sie die Patienten zur weiteren Abklärung schicken sollen. Erster diagnostischer Schritt sind die Identifizierung typischer Phänotypen bei der klinischen Untersuchung des Patienten sowie eine Blutabnahme auf Entzündungsparameter im Schub sowie im Intervall. Hilfreich ist die Führung eines Fieberkalenders im Falle unklarer, rezidivierender Fieberschübe.

Die Vorgeschichte, Herkunft und Familienanamnese des Patienten sind wichtig für die Entscheidung zu einer genetischen Analyse. FMF-Patienten sind in der Regel mediterranen Ursprungs, Ausnahmen, z. B. aus Japan, sind publiziert [21]. Die Zahl der genetischen Untersuchungen verdoppelte sich in den letzten 5 Jahren, jedoch erhöhte sich die Anzahl der identifi-

Hier steht eine Anzeige.



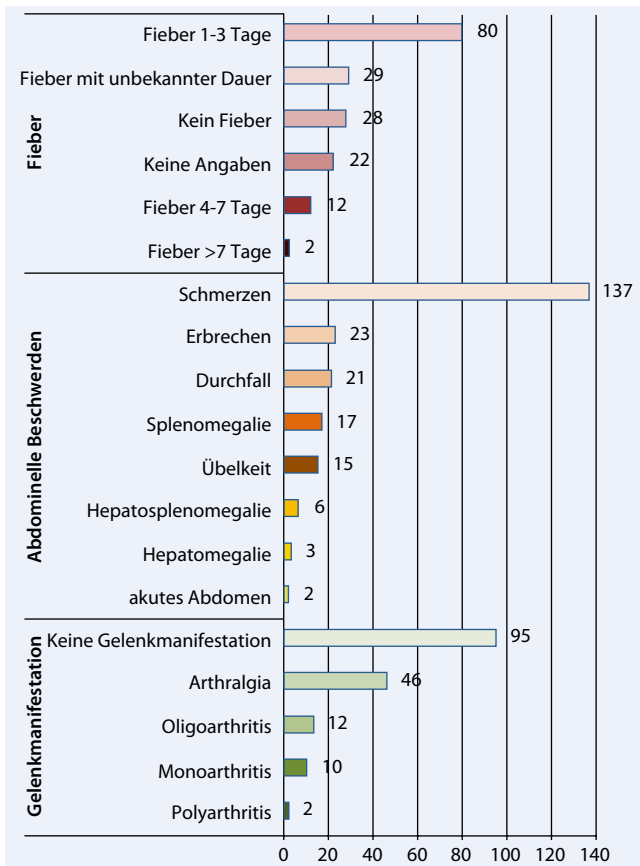


Abb. 2 Häufige klinische Symptome bei Diagnosestellung von FMF (Familiäres Mittelmeerfieber, n=173) in absoluten Zahlen

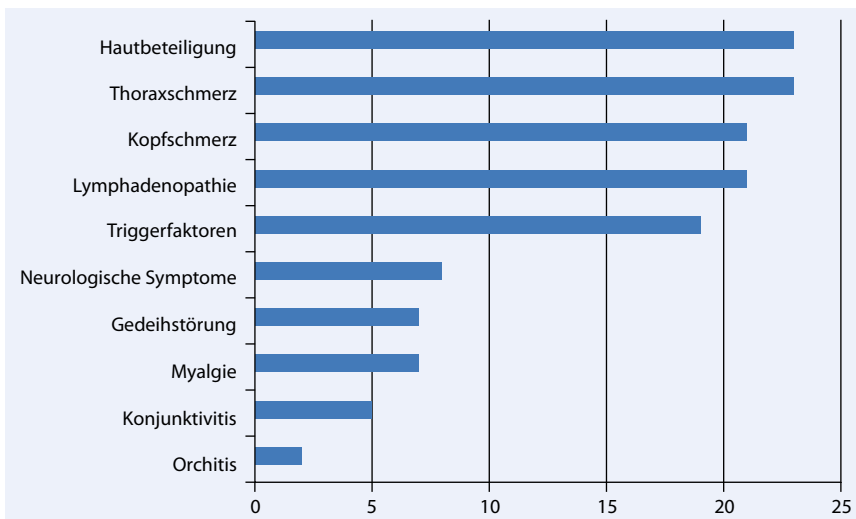


Abb. 3 Seltene klinische Symptome bei Diagnosestellung von FMF (Familiäres Mittelmeerfieber, n=173) in absoluten Zahlen

zierten Fälle nicht. Hierfür gibt es 2 Gründe: Die Testung wurde ohne klinische Notwendigkeit durchgeführt und/oder betroffene Familien wurden bereits identifiziert [3]. Interessanterweise kann die autosomal-rezessive FMF-Erkrankung mit nur einer Mutation eine manifeste Erkrankung auslösen, was die Möglichkeit autosomal-dominanter Erbgänge voraussetzt [2].

In vielen eindeutig hereditären Fällen gelingt es nicht, eine genetische Ursache zu finden. Der fehlende Nachweis einer Mutation in den bekannten Genen in bis zu 50% der Fälle schließt eine HRF-Erkrankung also nicht aus [1]. Es muss weitere Proteine geben, deren strukturelle Alteration zu einer Autoinflammation führt. Außerdem gibt es die unterschiedliche Penetranz ein

und derselben Mutation bei verschiedenen Individuen [10]. Es müssen weitere genetische und möglicherweise Umweltfaktoren angenommen werden, die dazu beitragen, dass Niedrigpenetranzmutationen bei einzelnen Personen zur Erkrankung führen können, während andere lebenslang von deren Auswirkungen verschont bleiben.

Eine Vielzahl von Mutationen (z. B. >200 Mutationen im *MEFV*-Gen bei FMF) ist nachgewiesen, von denen jedoch nur wenige klinisch relevant sind [16]. Daher sind klinische Kriterien zur Diagnosesicherung essenziell. Für FMF existieren mehrere Scores [9, 14, 22]. Allgemein gibt es Bestrebungen, AID-Scores zu definieren. Ein diagnostischer Score (Flussdiagramm) beinhaltet die Symptome abdominale Schmerzen, Thoraxschmerzen, Diarrhö, orale Aphthose und positive Familienanamnese und kann auf der Webseite von Eurofever (Info-box 1) getestet werden [4]. Er ist hilfreich, um die Wahrscheinlichkeit der Diagnose HRF und die Notwendigkeit einer molekulargenetischen Untersuchung abzuschätzen. Ein anderer Score (Zahlensystem) zur Abschätzung der Erkrankungsaktivität von HRF wurde in diesem Jahr von einer internationalen Gruppe veröffentlicht und wird zunächst validiert [18].

Ziele des AID-Registers und des AID-Net sind die Rekrutierung von Patienten, um u. a. langfristige Daten zur Therapie, Reduktion von Komplikationen und Toxizität der Medikamente zu erheben. Es gibt zu wenig Erfahrung mit verschiedenen Behandlungsstrategien und daher keine evidenzbasierten Empfehlungen [17]. Bis auf Kolchizin bei FMF besteht kein Konsens zum Therapiemanagement [7]. Die Planung kontrollierter Therapieoptimierungsstudien und die Entwicklung von Leitlinien sind erforderlich, um ein besseres Langzeitergebnis zu erreichen und Komplikationen wie eine Amyloidose zu verhindern. Neue Entwicklungen in der Genetik und Immunologie werden genutzt, um AID besser zu klassifizieren, neue zu definieren und zu behandeln. In diesem Sinne ist das translationale Konzept des AID-Net von großer Bedeutung. Die Erforschung der komplexen immunologischen Grundlagen wird mit der Analyse klinischer Parameter verknüpft, um so z. B. durch bessere molekulargenetische und proteomische Marker die

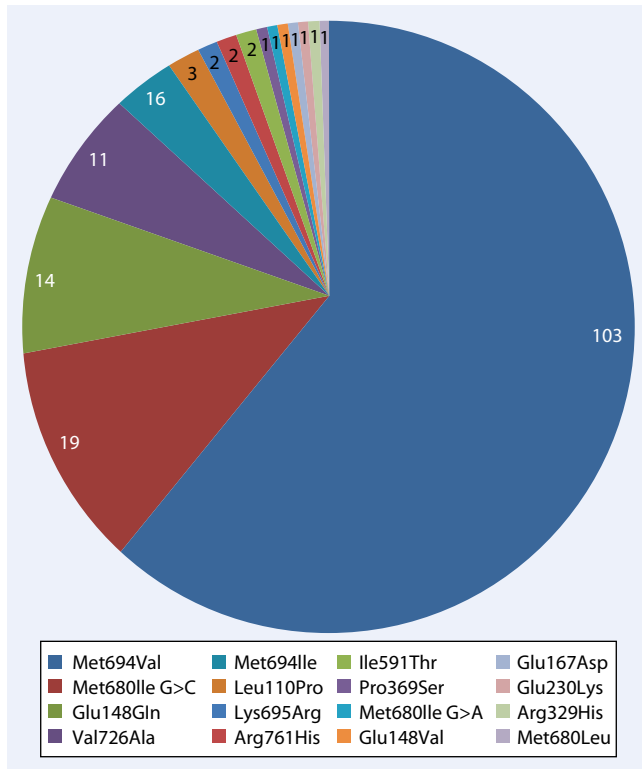


Abb. 4 ◀ Mutationspektrum im *MEFV*-Gen bei FMF (Familiäres Mittelmeerfieber, n=169)

Identifikation und Betreuung von Patienten verbessern zu können. Die Erkenntnisse werden langfristig auch zur Erfassung neuer therapeutischer Ansätze beitragen.

Fazit für die Praxis

Die monogenetischen HRF sind durch rezidivierende selbstlimitierende Fieberschübe, erhöhte Entzündungsparameter und multiple Organbeteiligung charakterisiert. Jedoch sind Verläufe ohne Fieber und Erkrankungen ohne Mutationsnachweis nicht ungewöhnlich. Es gibt klinische Kriterien, die erfüllt werden sollten, bevor eine genetische Testung erfolgt. FMF wird mit einer lebenslangen Kolchizinprophylaxe empfehlungsgerecht behandelt. Das Therapiemanagement der anderen HRF ist vielfältig. Biologicals wie IL-1 β -Antagonisten greifen gezielt in den Pathomechanismus des dysregulierten Inflammasoms ein. Das national und international kooperierende AID-Net kombiniert Klinik- und Forschungsprojekte sowie Biobanken, um insbesondere die HRF in epidemiologischen, klinischen, genetischen und immunologischen Aspekten weiter zu erforschen und neue Erkrankungen zu definieren.

Korrespondenzadresse

Dr. E. Lainka
 Kinderklinik, Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55, 45122 Essen
 elke.lainka@uni-due.de

Danksagung. Das AID-Net wird gefördert von dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, 01GM08104) und unterstützt von der Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). Eine bundesweite Zusammenarbeit besteht mit der Kerndokumentation rheumatischer Kinder des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) und eine internationale Vernetzung mit dem Eurofever Projekt von PRINTO (Paediatric Rheumatism International Trials Organization). Für die gute Zusammenarbeit möchten sich hiermit die Autoren herzlich bedanken. Elke Lainka bedankt sich bei Oliver Weiergräber (Forschungszentrum Jülich) für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Die Autoren bedanken sich bei allen teilnehmenden Zentren für die Patienteneingaben in das AID-Register: B. Minden (Charité, Berlin), C. Baumjohann (Universitätsklinikum, Essen), E. Weißbarth-Riedel (UKE Hamburg), K. Marketon (UKE, Münster), R. Berendes (St. Marienkinderkrankenhaus, Landshut), P. Lankisch (HHU, Düsseldorf), P. Haas (Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Garmisch-Partenkirchen), F. Dressler (MHH, Hannover), A. Giese (St. Marienhospital, Herne), G. Horneff (Asklepios Klinik, St. Augustin), G. Ganser (St. Josef-Stift, Sendenhorst), C. Rietschel (Clementine-Hospital, Frankfurt).

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bodar EJ, Drenth JPH, Meer JWM van der et al (2008) Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol* 144:279–302
2. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ et al (2000) The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 93(4):217–221
3. Cuisset L, Jeru I, Dumont B et al (2011) Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 70:495–499
4. Gattorno M, Sormani MP, D’Ossualdo A et al (2008) A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 58:1823–1832
5. Grateau G (2004) Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 43(4):410–415
6. Hoffman HM, Simon A (2009) Recurrent febrile syndromes – what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 5:249–255
7. Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al (2007) Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 119(2):e474–483
8. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R et al (2010) Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 69(4):677–682
9. Kondi A, Hentgen V, Piram M et al (2010) Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for autoinflammatory disorders. *Rheumatology* 49:2200–2203
10. Lainka E, Neudorf U, Lohse P et al (2009) Incidence of *TNFRSF1A* mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology* 48:987–991
11. Lainka E, Neudorf U, Lohse P et al (2010) Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr* 222:356–361
12. Lainka E, Bielak M, Hilger V et al (2011) Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 50:237–242
13. Lane T, Lachmann HJ (2011) The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 11(5):361–368
14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879–1885
15. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I et al (2009) Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 27:621–668
16. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM et al (2008) The infivers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 29(6):803–808
17. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N et al (2011) The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr* 170:445–452
18. Piram M, Frenkel J, Gattorno M et al (2011) A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (auto-inflammatory diseases activity index) consensus conference. *Ann Rheum Dis* 70:309–314
19. Reng CM, Debold P, Specker C et al (2006) Generic data protection solutions for medical networks, Telematics Platform TMF e. V., MWV. TMF, Berlin, <http://www.tmf-ev.de>. Zugriffen: 01.08.2010
20. Stojanov S, Kastner DL (2005) Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586–599
21. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A et al (2009) Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 36(8):1671–1676
22. Yalcinkaya F, Özen S, Özçakar B et al (2009) A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 48:395–398