

Angeborene periodische Fiebersyndrome

FMF / HIDS / TRAPS / CAPS



Wissenschaftlicher Hintergrund

Fieber ist ein häufiges Symptom im Kindesalter, welches nach Ausschluss von Infektionen, autoimmunen und malignen Erkrankungen auch durch ein angeborenes / **hereditäres periodisches Fiebersyndrom (HPF)** verursacht werden kann. Das Spektrum der HPF-Syndrome umfasst derzeit 4 monogen vererbte Erkrankungen:

- Familiäres Mittelmeerfieber (**FMF**)
- Hyper-IgD-und-periodisches-Fiebersyndrom (**HIDS**)
- TNF-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (**TRAPS**)
- Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (**CAPS**)

HPF-Syndrome zeichnen sich durch **rezidivierende Fieberschübe** aus, begleitet von einer systemischen Entzündungsreaktion (erhöhtes CRP, Serum-Amyloid-Protein A), die insbesondere die **Haut, Schleimhäute, seröse Grenzflächen** und **Gelenke** betrifft und bei einigen Erkrankungen zu einer sekundären Amyloidose führen kann. Zwischen den Attacken sind die meisten Patienten symptomfrei. HPF-Syndrome gehören zu den **autoinflammatorischen Erkrankungen**, die durch eine Fehlregulation der angeborenen Immunantwort gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu klassischen Autoimmunerkrankungen fehlen Autoantikörper oder antigenspezifische T-Zellen.

Die differenzialdiagnostische Abklärung ist aufgrund der Ähnlichkeit und Variabilität der Symptome oft schwierig, so dass eine Diagnose häufig erst im Erwachsenenalter gestellt wird.

Mittelmeerfieber, familiäre Form (FMF)

(MIM #249100)

Bei **FMF** handelt es sich um die häufigste familiäre Form von periodisch wiederkehrenden Fieberschüben, die **vor allem im südlichen Mittelmeerraum** auftritt. Der häufige, klassische FMF-Typ wird **autosomal-rezessiv** mit reduzierter Penetranz vererbt. Gehäuft tritt FMF bei Nordafrikanern, anatolischen Türken, irakischen Juden und Armeniern auf. Erstmanifestationen zeigen sich in 70% der Fälle bereits vor dem 10. Lebensjahr in Form von kurzen, 3-5 Tage andauernden Fieberschüben, Pleuritis und Peritonitis, begleitet von Schmerzen in Gelenken, Muskeln und Abdomen. Unbehandelt führt in 12-40% der Fälle eine sekundäre Amyloidose zur

Niereninsuffizienz. Die prophylaktische Gabe von Colchicin scheint die Symptome und das Amyloidoserisiko zu senken.

Bei der klassischen Form des Mittelmeerfiebers konnten Mutationen im **Marenostrin/Pyrim (MEFV-) Gen** identifiziert werden, so dass eine frühzeitige Diagnose und entsprechende Behandlung möglich ist. Falls eindeutige klinische Symptome vorliegen, unterstützt der Nachweis einer heterozygoten MEFV-Mutation jedoch die klinische Diagnose FMF. Ein Therapieversuch mit Colchicin ist dann empfehlenswert.

Hyper-IgD-Fiebersyndrom (HIDS)

(MIM #260920)

HIDS gehört zu den seltenen angeborenen periodischen Fiebersyndromen. HIDS wird **autosomal-rezessiv** vererbt und manifestiert sich fast ausnahmslos in der frühen Kindheit, meist bereits im ersten Lebensjahr. Die Fieberschübe treten in der Regel alle 4 - 8 Wochen auf und dauern ca. 3 - 7 Tage. Sie werden typischerweise von einer zervikalen Lymphadenopathie, Arthritis/Arthralgien, einem masernähnlichen Exanthem sowie abdominalen Schmerzen mit Durchfall und Erbrechen begleitet. Meist gehen den spezifischen Symptomen ausgeprägte Kopfschmerzen und Schüttelfrost voraus. Die Entwicklung einer Amyloidose ist sehr selten. In der Regel liegt eine kontinuierlich bestehende Erhöhung der IgD- (und IgA-) Serumkonzentration auf über 100 IU/ml vor, bei etwa 20% der Fälle, v.a. bei kleinen Kindern, können die IgD-Spiegel jedoch auch innerhalb der Norm liegen. Für die Therapie des HIDS gibt es derzeit noch keine anerkannten Leitlinien. Neben nichtsteroidalen Antiphlogistika kommen zunächst Kortikosteroide während der Fieberschübe zum Einsatz.

Ursache der Erkrankung sind Mutationen im **MVK-Gen**.

TNF-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

(MIM #142680)

TRAPS zählt zu den seltenen angeborenen periodischen Fiebersyndromen und wird **autosomal-dominant** (mit reduzierter Penetranz) vererbt. Im Mittel treten die ersten Symptome im 3. Lebensjahr auf, die Krankheit kann sich aber auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. TRAPS kann

Bitte wenden.

Patienten **jeden ethnischen Ursprungs** betreffen. Klinisch ist die Erkrankung durch rezidivierende Fieberepisoden charakterisiert, die etwa 7 Tage, aber auch bis zu mehrere Wochen andauern können. Begleitet werden die Attacken häufig von starken abdominellen Schmerzen, Myalgien, Arthralgien, Konjunktivitis und/oder periorbitalem Ödem sowie einem migratorischen, erysipelartigen Erythem. Eine subklinische Inflammation führt jedoch bei etwa 20% der unbehandelten bzw. spät diagnostizierten TRAPS-Patienten zu einer Amyloidose, die v. a. die Nieren betrifft. Symptomatische Therapie der Wahl sind Steroide, alternativ können Etanercept (löslicher TNF-Rezeptor) und Anakinra (IL-1 Rezeptorblocker) eingesetzt werden.

Ursache der Erkrankung sind Mutationen im **TNFRSF1A-Gen** (TNF-Rezeptor-Superfamilie 1A), das für den Zellmembran-gebundenen Rezeptor TNFR1 (auch TNFR p55) kodiert.

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Zu den **CAPS** zählen die früher separat geführten Erkrankungen:

- Familiäres Kälte-assoziiertes Syndrom (FCAS) (MIM #120100)
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS) (MIM #191900)
- Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) bzw. chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA) (MIM #607115)

Nachdem bei allen drei Syndromen Mutationen im **NLRP3-Gen** als Ursache identifiziert wurden, geht man davon aus, dass diese Erkrankungen unterschiedlich ausgeprägte klinische Schweregrade derselben pathophysiologischen Veränderung darstellen. CAPS werden **autosomal-domi-**

nant vererbt, bei NOMID treten **Mutationen** überwiegend **de novo** auf. Es können **alle Ethnien** von CAPS betroffen sein. Erste auffällige Manifestation ist ein Urtikaria-ähnlicher Hautausschlag, der sich kurz nach der Geburt (NOMID) oder in der frühen Kindheit bei allen drei Erkrankungen entwickelt. Zusätzlich treten Fieberschübe auf, meist begleitet von Arthralgien, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Konjunktivitis. Bei FCAS werden die Fieberschübe durch Kälteexposition ausgelöst und dauern meist bis zu 24 Stunden. MWS ist im weiteren Krankheitsverlauf (oft erst in der Adoleszenz) durch die Entwicklung eines progressiven sensorineuralen Hörverlustes charakterisiert. Bei etwa 25% der MWS-Patienten kommt es zu einer sekundären Amyloidose. NOMID zeigt den schwersten Phänotyp der CAPS. Faziale Auffälligkeiten wie eine prominente Stirn und Sattelnase sind beschrieben, typisch sind neurologische und artikuläre Symptome. Postnatal entwickelt sich häufig eine chronisch fortschreitende aseptische Meningitis, sensorineuraler Hörverlust und eine Optikusatrophie. Therapie der Wahl bei CAPS ist die gezielte IL-1 Blockade.

Mutationen im **NLRP3-Gen** (NALP3/CIAS1) führen, vermutlich durch eine konstitutive Aktivierung des Cryopyrins, auch in Abwesenheit exogener Stimuli zu einer erhöhten Produktion von IL-1 β .

IFLb

IFLb LABORATORIUMSMEDIZIN BERLIN GMBH

IFLb Laboratoriumsmedizin Berlin GmbH

MVZ IFLB Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin
Geschäftsführer: Dr. med. Roman M. Skoblo
FA für Laboratoriumsmedizin

Windscheidstraße 18
10627 Berlin

www.iflb.de

Tel.: +49 (0) 30 327 903 - 0
Fax: +49 (0) 30 327 903 -90
E-Mail: info@iflb.de



in Zusammenarbeit mit



Windscheidstraße 18
10627 Berlin
Tel.: 030 327 903 - 0
Fax: 030 323 903 - 90



Ihlenfelder Straße 75
17034 Neubrandenburg
Tel.: 0395 455 70 - 0
Fax: 0395 455 70 - 90

Das Labor.

Angeborene periodische Fiebersyndrome

FMF / HIDS / TRAPS / CAPS



Entscheidungshilfe für die diagnostische Vorgehensweise

(Gattorno et al. 2008, Arthritis Rheum 58:1823; Diagnostischer Score siehe Literaturangabe)

