

# Fieber ohne Infektion – was steckt dahinter?

Interview mit Prof. Dr. med. Michaël Hofer

**Periodische Fiebersyndrome sind relativ selten und eine diagnostische Herausforderung. Wir sprachen darüber mit Prof. Dr. med. Michaël Hofer, Leitender Arzt der Abteilungen für Kinderimmunologie und -rheumatologie am CHUV Lausanne und den Hôpitaux Universitaires de Genève.**

Was steckt hinter periodischen Fiebersyndromen?

**Prof. Dr. med. Michaël Hofer:** Periodische Fiebersyndrome sind autoinflammatorische Erkrankungen. Bei einem autoinflammatorischen Prozess reagiert das Immunsystem inadäquat auf einen eigentlich sehr schwachen Trigger. Das Fieber ist hier Zeichen einer überschüssigen Reaktion des unspezifischen Immunsystems und nicht Folge einer Infektion. Eine mehr oder weniger intensive Entzündungsreaktion gehört zwar auch zu bakteriellen oder viralen Infektionen, aber bei den periodischen Fiebersyndromen handelt es sich um Fieber ohne infektiöse Ursache. Das Fieber hält über Tage oder Wochen an, verschwindet und kommt wieder zurück.

**Das Fieber ist hier Zeichen einer überschüssigen Reaktion des unspezifischen Immunsystems und nicht Folge einer Infektion.**

Sind periodische Fiebersyndrome so etwas Ähnliches wie Autoimmunkrankheiten?

**Hofer:** Ja und nein. Eine Autoinflammation ist eine Überreaktion des angeborenen, unspezifischen Immunsystems. Bei einer Autoimmunkrankheit hingegen schießt das adaptive Immunsystem über das Ziel hinaus und es werden Antikörper gegen körpereigene Strukturen gebildet. Es gibt zwar auch Autoimmunkrankheiten, die mit rezidivierendem Fieber einhergehen, aber dort ist das Fieber nicht das Hauptsymptom. Natürlich gibt es gewisse Überschneidungen zwischen autoimmun und autoinflammatorischen Erkrankungen. Insofern handelt es sicher eher um ein Kontinuum von rein autoinflammatorisch monogenetisch bedingten bis hin zu rein autoimmun monogenetisch bedingten Erkrankungen – dazwischen liegen Erkrankungen, die wahrscheinlich polygenetisch bedingt und Mischformen sind. Bei den fünf wichtigsten periodischen Fiebersyndromen ist aber die Autoinflammation der entscheidende pathophysiologische Prozess.

Welche fünf periodischen Fiebersyndrome sind das?

**Hofer:** Zum einen ist dies das PFAPA. Die Abkürzung fasst die wesentlichen Symptome zusammen: periodisches Fieber,

aphtöse Stomatitis, Pharyngitis und Lymphadenopathie. Man nimmt an, dass bei PFAPA eine genetische Prädisposition eine Rolle spielt, es ist aber anders als die anderen vier Syndrome nicht monogenetisch bedingt. Diese vier monogenetisch bedingten periodischen Fiebersyndrome sind das familiäre Mittelmeerfieber, FMF, das Cryopyrin-assoziierte periodische Fieber, CAPS, das Tumornekrosefaktorrezeptor-assoziierte periodische Syndrom, TRAPS, und das Hyper-IgD-Syndrom, HIDS.

**Die Klassifizierung der Syndrome ist das eine, aber wie soll man in der Praxis erkennen, dass es sich um ein periodisches Fiebersyndrom handeln könnte?**

**Hofer:** Ich möchte das anhand eines Beispiels erläutern. Kürzlich diagnostizierten wir das Hyper-IgG-Syndrom bei einem 35-Jährigen. Der Patient wurde mir von einem Kollegen geschickt, der anhand der Symptome Verdacht auf ein periodisches Fiebersyndrom geschöpft hatte. Dieser Patient hatte regelmässig Fieber, er litt unter Fatigue, Gelenkschmerzen und Magenproblemen – viele unspezifische Symptome, aber eben verbunden mit periodischem Fieber. Das Fieber muss dabei gar nicht besonders hoch sein. Besonders bei Erwachsenen ist – anders als bei den Kindern – die Körpertemperatur häufig nur wenig erhöht und die Patienten fühlen sich nicht wirklich fiebrig. Dieser Patient konnte nicht mehr arbeiten wegen all seiner Symptome, aber fand lange Zeit nichts, was diese Symptome erklären konnte. Nachdem wir die Diagnose gestellt hatten, konnten wir ihn in unsere Novartis-Studie mit Canakinumab aufnehmen und jetzt geht es ihm sehr gut. Er kann wieder ein fast völlig normales Leben führen.

Ein anderer Patient war 55 Jahre alt, als die Diagnose CAPS gestellt wurde. Von Kindheit an hatte man seine Beschwerden, Schübe von Arthritis, Fieber und Hautausschlag, als rheumatische Arthritis und rheumatisches Fieber gedeutet – aber das war CAPS. All die Jahre stellte niemand die richtige Diagnose. Letztlich kam sein Hausarzt auf die richtige Idee, weil er auch die Mutter des Patienten kannte. Sie hatte genau die gleichen Symptome. Das ist ein weiterer wichtiger Punkt, um periodische Fiebersyndrome zu erkennen: Wenn ein naher Verwandter die gleichen Symptome aufweist, könnte es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung handeln.

**Gibt es «red flags» für periodische Fiebersyndrome?**

**Hofer:** Ja. Eines davon ist die Genetik: Haben mehrere Familienmitglieder die gleichen Symptome? Ein weiteres Alarmsignal ist unerklärliches Fieber. Auch stereotype Symptome, die periodisch auftreten und wieder verschwinden, gehören dazu. Die Patienten sind in den Intervallen allerdings nicht notwendigerweise völlig asymptomatisch, sondern die Beschwerden schwanken in ihrer Intensität erheblich.



### Zur Person

Prof. Dr. med. Michael Hofer ist Pädiater und Immunologe mit dem Schwerpunkt pädiatrische Rheumatologie. Er ist Leitender Arzt der Abteilungen für Kinderimmunologie und -rheumatologie am CHUV Lausanne und der Hôpitaux Universitaires de Genève.

### Gibt es typische Fehldiagnosen?

**Hofer:** Ja, eine davon ist die Diagnose Appendizitis, wenn Peritonitis das initiale Symptom eines Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber ist. Der Patient leidet unter starken abdominalen Schmerzen, sodass viele Kollegen zunächst auf Appendizitis tippen. Heutzutage wird diese Fehldiagnose vielleicht nicht mehr so häufig gestellt, weil man sich den Blinddarm erst noch im Ultraschall anschaut, aber vor 20 Jahren hat man diese Patienten operiert und erst später festgestellt, dass das völlig unnötig war.

## Das Fieber muss gar nicht besonders hoch sein.

Die genetisch bedingten Fiebersyndrome müssten sich heutzutage doch relativ leicht diagnostizieren lassen ...

**Hofer:** Ganz so einfach ist das auch nicht. Einige Mutationen sind zwar typisch, aber es gibt auch Mutationen, die nicht so eindeutig für ein bestimmtes Syndrom sprechen. Die Bewertung des genetischen Befunds reicht dann von «mit Sicherheit pathogenetisch» über «möglicherweise» bis «sicher nicht pathogenetisch». Es handelt sich um ein breites Spektrum von Mutationen, von denen einige auch in der gesunden Bevölkerung verbreitet sind, ohne zwangsläufig zu schaden.

Die genetische Komponente bei den periodischen Fiebersyndromen ist etwas anderes als beispielsweise bei zystischer Fibrose. Bei zystischer Fibrose liegt ein genetisch bedingter Defekt eines Ionenkanals vor und der Patient hat die Krankheit, vielleicht mehr oder weniger stark ausgeprägt, aber er hat sie auf jeden Fall. Bei einem periodischen Fiebersyndrom ist die Aktivität eines Gens verändert; das heisst, ein Gen, das die inflammatorische Aktivität kontrolliert, ist mehr oder weniger aktiv. Dass wir dies als monogenetische Erkrankung bezeichnen, heisst aber nicht, dass andere Gene überhaupt keine Rolle spielen würden. Die Aktivität des mutierten Gens wird noch von weiteren Genen beeinflusst sowie von epigenetischen Prozessen, die wir noch nicht so genau kennen. Insofern ist das zurzeit noch eine Hypothese. Es handelt sich um ein Netzwerk von Wechselwirkungen, in dessen Zentrum das Interleukin-1 steht.

### Welche therapeutischen Optionen gibt es?

**Hofer:** Sie sind verschieden für PFAPA und die monogenetischen Erkrankungen. Die Wirksamkeit des Interleukin-1-

Blockers Canakinumab wurde zuerst bei CAPS gezeigt, und demnächst ist mit entsprechenden Publikationen zu TRAPS, colchicinresistentem familiärem Mittelmeerfieber und HIDS zu rechnen.

Bei PFAPA geben wir eine orale Dosis Steroide und das Fieber verschwindet innert weniger Stunden. Manchmal kommt das Fieber dann zurück, und zwar früher, als im zuvor gewohnten Rhythmus. Dann wiederholen wir die Steroidgabe. Falls die Steroidgaben zu häufig nötig wären, kann man Colchicin versuchen. Dieses Spindelgift wird von jeher bei familiärem Mittelmeerfieber oder Gicht verwendet; es blockiert die Zellteilung und dämpft den Entzündungsprozess, weil die daran beteiligten Zellen sich nicht vermehren können. Colchicin ist in der Schweiz allerdings nicht mehr im Handel und nur über einige Apotheken beziehungsweise aus dem Ausland zu beziehen.

### Wie wichtig ist eine frühe Diagnose?

**Hofer:** Sie ist sehr wichtig, denn periodische Fiebersyndrome können zu Komplikationen führen. So litt beispielsweise der vorhin genannte 55-jährige CAPS-Patient bereits unter Niereninsuffizienz wegen Amyloidose. Auch neurologische Komplikationen sind bei CAPS bekannt. Eine frühzeitige Diagnose ist aber auch aus einem anderem Grund wichtig: Patienten und deren Familien wissen endlich, woran sie sind. Auf der anderen Seite darf man nun natürlich auch nicht überdiagnostizieren, was angesichts der unspezifischen Symptome durchaus möglich ist. Falls im Blut keine Entzündungsfaktoren nachweisbar sind oder Steroide beziehungsweise Interleukin-1-Blocker nicht wirken, muss man die Hypothese einer autoinflammatorischen Erkrankung infrage stellen. Nicht infrage steht die Existenz der Symptome, aber sie sind dann wahrscheinlich Anzeichen einer anderen Erkrankung, die es herauszufinden gilt. Das kann sehr schwierig sein.

### Kommen wir noch einmal zurück auf das PFAPA. Der Begriff beschreibt die Symptome, aber was ist PFAPA wirklich?

**Hofer:** Das ist eine interessante und schwierige Frage. PFAPA wurde vor 30 Jahren erstmals beschrieben und 10 Jahre später wurden einige Kriterien anhand von Fallbeschreibungen formuliert. Aber ob diese Kriterien wirklich relevant sind oder nicht, wissen wir nicht, denn sie wurden nie validiert. Nehmen wir als Beispiel das Kriterium «Das Kind sollte zu Beginn der Erkrankung unter 5 Jahre alt sein». Wir kennen aber auch Erwachsene mit genau demselben Phänotyp von PFAPA, die ebenfalls gut auf die Einmaldosis Steroid ansprechen. Diese Erwachsenen haben ebenfalls PFAPA.

Wir mussten also die Kriterien überarbeiten, was im Übrigen genauso für die anderen periodischen Fiebersyndrome gilt. Dieser Prozess wurde vor kurzem abgeschlossen und die neuen Kriterien werden demnächst publiziert.

### Wie wurden die neuen Kriterien definiert?

**Hofer:** Durch eine Experten-Konsensuskonferenz im März diesen Jahres in Genua, an der ich beteiligt war. Diese Konferenz war der letzte Schritt eines langwierigen Verfahrens. Begonnen wurde mit dem Sammeln der wichtigen Kriterien. Die diagnostischen Kriterien, die von den Experten als besonders wichtig bezeichnet wurden, wurden dann an 360 Patienten getestet, jeweils 60 Patienten mit FME, TRAPS,

**Monogenetisch bedingte autoinflammatorische Erkrankungen**

Erkrankung	Gen	Erbgang	Charakteristika
FMF	MEFV	AR	ethnische Häufung, Fieberschübe im Alter von 2 bis 3 Jahren
HIDS	MVK	AR	Beginn vor 1. Lebensjahr, Impfung ist häufig ein Trigger
TRAPS	TNFRSF1A	AD	Fieberschübe häufig länger als eine Woche
CAPS, FCAS	NLRP3	AD	Kälteurtikaria
CAPS, MWS	NLRP3	AD	neurologische Beeinträchtigung, Taubheit
CAPS, CINCA/NOMID	NLRP3	AD	schwere Form des CAPS, Beginn im 1. Lebensmonat

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; CINCA/NOMID: chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom; FMF: familiäres Mittelmeerfieber; HIDS: Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom; MWS: Muckle-Wells-Syndrom; TRAPS: Tumornekrosefaktorrezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom; Quelle: Hofer M: Fieber ohne Infektion. Welche Ursachen sind primär abzuklären? Pädiatrie 2015; 3: 21–24. Open access unter: [www.ch-paediatric.ch](http://www.ch-paediatric.ch)

Hyper-IgD, CAPS, PFAPA sowie 60 Patienten mit undefinierten Fiebersyndromen. An der Konferenz in Genua wurde dann diskutiert und beschlossen, welche Kriterien die höchste klinische Relevanz haben. Wir hoffen, dass diese Kriterien die Diagnostik verbessern werden.

**Wie häufig sind periodische Fiebersyndrome in der Schweiz?**

**Hofer:** PFAPA ist recht verbreitet, möglicherweise häufiger als die juvenile idiopathische Arthritis, JIA. Man könnte darüber streiten, ob PFAPA überhaupt eine seltene Krankheit ist. Sie wird allerdings eher von den Pädiatern als von den Hausärzten erkannt. Pädiater wissen, was PFAPA ist, sie haben das aus Erfahrung sozusagen im Gefühl. Wichtig ist aber immer, darauf zu achten, nicht vorschnell die Fehldiagnose PFAPA zu stellen und etwas anderes zu übersehen. PFAPA wird meist im Kindesalter diagnostiziert, aber es gibt, wie gesagt, auch Erwachsene mit PFAPA. Sie haben ähnliche Symptome, aber oft weniger Fieber als die Kinder.

**Was würden Sie einem Hausarzt raten, der bei einem Kind ein periodisches Fiebersyndrom vermutet?**

**Hofer:** Nun, die erste Abklärung ist immer die Frage, ob eine Infektion Ursache des Fiebers sein könnte. Falls keine Infektion das Fieber erklären kann, müssen maligne Erkrankungen wie Leukämie oder Lymphom ausgeschlossen werden. Und wenn man das ausschliessen kann, sollte er das Kind zu einem Spezialisten schicken – es sei denn, es ist ein typischer PFAPA-Fall und der Arzt kennt sich damit aus. Dann kann er eine orale Dosis Steroid geben und prüfen, ob das Fieber damit verschwindet.

**Und bei einem erwachsenen Patienten?**

**Hofer:** Auch hier gilt die gleiche Reihenfolge der Abklärung: zunächst Infektionen ausschliessen, dann maligne Erkrankungen. Und falls das alles ohne Befund ist, den Patienten zu einem Spezialisten schicken; das heisst, er sollte ihn an ein rheumatologisch/immunologisches Zentrum überweisen, nicht zuletzt auch wegen der genetischen Abklärungen. Auf [www.orpha.net](http://www.orpha.net) findet man die Adressen der spezialisierten Zentren.

**Wie sieht die Prognose aus?**

**Hofer:** Das wissen wir noch nicht. PFAPA im Kindesalter verschwindet meist von selbst, aber bei den anderen Krankheiten fehlt noch die Erfahrung.

**Welche Punkte sind in Bezug auf periodische Fiebersyndrome aus Ihrer Sicht für die Hausärzte am wichtigsten?**

**Hofer:** Wenn das Fieber wiederholt mit ganz bestimmten Symptomen auftritt, die nicht für eine Infektion sprechen, sollte man immer an die Möglichkeit eines periodischen Fiebersyndroms denken. Und falls man Verdacht schöpft, sollte man den Patienten sorgfältig beobachten und zu einem Spezialisten an ein rheumatologisch/immunologisches Zentrum schicken.

**Herr Prof. Hofer, wir danken Ihnen für das Gespräch.**

*Das Interview wurde geführt von Dr. Renate Bonifer.*

Wir danken Frau Dr. Saskia Karg, radiz – Rare Disease Initiative Zürich, klinischer Forschungsschwerpunkt für seltene Krankheiten Universität Zürich ([www.radiz.uzh.ch](http://www.radiz.uzh.ch)) für ihre Unterstützung.

**Seltene Krankheit? – Häufiges Problem!**

Sind weniger als 1 von 2000 Personen betroffen, spricht man von einer seltenen Krankheit. Circa 5 bis 6 Prozent der Bevölkerung sind von einer der rund 7000 bekannten seltenen Krankheiten betroffen – was den Begriff «selten» relativiert und uns veranlasst hat, auch über seltene Krankheiten in ARS MEDICI zu berichten. Sie finden alle bisher publizierten Artikel unter [www.arsmedici.ch](http://www.arsmedici.ch)