



www.pediatric-rheumatology.printo.it

WIEDERKEHRENDES FIEBER AUF DER BASIS EINER ERERBTEN VERÄNDERUNG

Einleitung

Jüngste wissenschaftliche Fortschritte haben gezeigt, dass bei einigen seltenen Fiebererkrankungen eine ererbte Veränderung vorliegt. Bei einigen dieser Erkrankungen können auch andere Familienmitglieder an wiederkehrendem Fieber leiden.

Was bedeutet ererbte Veränderung?

Dies bedeutet, dass ein Erbfaktor durch einen Unfall verändert worden ist, der Mutation heißt. Diese Mutation kann die Funktion des Erbfaktors (Gen) verändern, wodurch evtl. falsche Informationen an den Körper weitergegeben werden, die zur Krankheit führen. In jeder Zelle finden sich zwei Kopien von fast jedem Erbfaktor. Die eine Kopie ist von der Mutter ererbt worden, die andere Kopie kommt vom Vater.

Die Mutation kann bereits bei den Eltern vorhanden sein. Es gibt zwei Arten der Vererbung: Rezessiv meint, dass beide Eltern die Mutation tragen, jedoch beide nur auf einem der beiden Erbfaktororte. Die Eltern sind nicht krank, weil die Erkrankung nur auftritt, wenn beide Genorte betroffen sind. Das Risiko, dass ein Kind beide veränderten Genorte von Seiten der Eltern ererbt, ist ein Kind unter vier Kindern, also 25 %.

Dominant hingegen bedeutet, dass die Veränderung eines der beiden Genorte ausreichend ist, um zur Krankheit zu führen. In diesem Falle ist eines der Elternteile krank und das Risiko der Übertragung auf ein Kind ist eines unter zwei Kindern, also 25%.

Die Mutation kann auch bei beiden Eltern fehlen. Dann ist der Unfall, der zur Mutation führte, während der Empfängnis des Kindes oder später geschehen. Man spricht von de novo-Mutation, neu entstandene Mutation. Theoretisch gibt es kein Risiko, dass ein weiteres Kind über das normale Maß hinaus betroffen ist. Hingegen können die Nachkommen des betroffenen Kindes bei dominanter Vererbung ebenfalls mit dem Risiko ein auf zwei Kinder betroffen sein.

Es gibt ererbte wiederkehrende Fiebererkrankungen, zu denen das familiäre Mittelmeerfieber gehört, das Hyper-IgD-Syndrom, das CINCA-Syndrom, das familiäre irische Fieber und andere seltene Erkrankungen.

Das **familiäre irische Fieber** heißt auch **TNF-Rezeptor verbundenes periodisches Syndrom (TRAPS)**, TNF ist ein wichtiger Botenstoff für Entzündung und steht für Tumornekrosefaktor.

Was ist das?

TRAPS ist ein dominant ererbtes Syndrom von wiederkehrendem hohem Fieber von 2-3 Wochen Dauer, häufig begleitet von Problemen des Magen-Darm-Traktes, schmerzhaften roten Hautausschlägen, Muskelschmerzen und Schwellung in der Augenregion. Die Erkrankung ist erst vor kurzem erkannt und verstanden worden. Bei vielen Patienten ist

der Verlauf der Erkrankung milde und selbst begrenzt, 14 % der Patienten bekommen jedoch eine schwere Nierenerkrankung, die Amyloidose heißt.

Wie häufig ist die Erkrankung?

TRAPS ist eine seltene Erkrankung, von der bisher erst etwa 100 Fälle beschrieben worden sind. Jedoch ist die wahre Häufigkeit noch unbekannt. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen und der Beginn der Erkrankung ist meist am Ende der Kindheit oder beim jungen Erwachsenen. Die ersten Fälle wurden bei Patienten irisch-schottischer Herkunft beschrieben, jedoch ist die Erkrankung auch bei Franzosen,

Italienern, Deutschen, Juden, Armeniern, Arabern und in Nordafrika beschrieben worden. Klima und Jahreszeit beeinflussen die Erkrankung nicht, die mit unberechenbaren Schüben während des ganzen Lebens abläuft.

Was sind die Ursachen der Erkrankung?

TRAPS ist Folge der ererbten Veränderung eines Eiweißkörpers, der Tumornekrosefaktor-Rezeptor heißt. Dies führt zu einer Zunahme der akuten entzündlichen Antwort des Patienten. Ein Botenstoff für Entzündung mit dem Namen Tumornekrosefaktor (TNF) wirkt zu stark, weil er nicht durch den TNF-Rezeptor kontrolliert wird, der ihn normalerweise bindet und dadurch das Ausmaß der Entzündung vermindert. Diese Veränderung erklärt das Leiden des Patienten: Fieber, Schüttelfrost und Schmerz. Infektion, Unfall oder seelische Probleme können einen Anfall auslösen. Die Beziehung von TRAPS zur Amyloidose sind vermutlich Folge sowohl der chronischen Entzündung als auch der ererbten Veränderung.

Ist es vererbt?

TRAPS hat eine dominante Vererbung, was bedeutet, dass in der gleichen Familie mehrere Mitglieder betroffen sein können, und dies in jeder Generation. Das betroffene Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 12 (12p13). Veränderungen dieses Genes führen zu einem kranken TNF-Rezeptor, der nicht normal frei gesetzt wird während der entzündlichen Antwort. Bisher konnten mindestens 33 unterschiedliche Mutationen innerhalb dieses Genes beschrieben werden.

Warum hat mein Kind diese Erkrankung bekommen? Kann sie verhütet werden?

Das Kind hat diese Erkrankung von einem seiner Eltern ererbt, der bereits das veränderte TNF-Rezeptor-Gen trägt, wenn es sich nicht um eine Neumutation handelt. Der Elternteil, der die Mutation trägt kann, muß aber nicht, ebenfalls Zeichen von TRAPS haben. Die Erkrankung kann bisher nicht verhütet werden.

Ist sie ansteckend?

TRAPS ist nicht eine Infektionskrankheit, d. h. dass nur genetisch betroffenen Personen die Erkrankung entwickeln können.

Was sind die Hauptkrankheitszeichen?

Die Hauptkrankheitszeichen sind wiederkehrende Anfälle von Fieber, die typischerweise 2 oder 3 Wochen dauern und mit Schüttelfrost einher gehen sowie starken

Muskelschmerzen, die vor allem den Rumpf und die Arme betreffen. Der typische Hautausschlag ist rot und schmerzhaft und entspricht der darunter gelegenen örtlichen Entzündung von Haut und Muskeln. Die meisten Patienten berichten von einem tiefen Muskelkrampf am Beginn der Anfälle, der allmählich an Stärke zunimmt und zu anderen Teilen des Gliedes, meist weiter nach unten, wandert, wonach dann der Hautausschlag auftritt. Bauchschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sind häufig. Es kann auch zur Entzündung der Bindehaut oder zur Schwellung um das Auge herum kommen, was zwar häufig bei TRAPS auftritt, jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. Allergie häufig ist.

TRAPS kann manchmal mit kürzeren oder länger dauernden Fieberattacken auftreten. Auch Brustschmerzen werden berichtet, wenn es zu einer Entzündung des Rippenfells oder des Herzbeutels kommt. Die Amyloidose ist die schwerste Komplikation von TRAPS, die jedoch glücklicherweise nur bei einer geringen Zahl der Fälle auftritt. Dabei kommt es zum Auftreten großer Mengen von Eiweiß im Urin, später kommt es zum Nierenversagen.

Ist die Erkrankung bei jedem Kind die gleiche?

TRAPS kann unterschiedlich sein bei verschiedenen Patienten, insbesondere gibt es Unterschiede in der Dauer der Anfälle und der Dauer der dazwischen liegenden krankheitsfreien Zeiten. Die Kombination der Hauptkrankheitserscheinungen ist auch unterschiedlich. Dies kann z. T. durch die Art der Mutation erklärt werden.

Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Die Erkrankung kann auf der Basis der Krankheitserscheinungen und evtl. der Familiengeschichte vermutet werden, die Diagnose sollte von einem speziell ausgebildeten Kinderarzt gestellt werden. Einige Blutuntersuchungen sind sinnvoll, um die Entzündung während der Krankheitsattacken nachzuweisen. Sicher kann die Diagnose durch Untersuchung der Erbsubstanz mit Nachweis der Mutationen gestellt werden. Neben TRAPS müssen auch andere Erkrankungen mit wiederkehrendem Fieber wie familiäres Mittelmeerfieber und Hyper-IgD-Syndrom in Erwägung gezogen werden.

Worin besteht die Behandlung?

Bisher gibt es keine Behandlung, die die Erkrankung verhindert oder heilen kann. Entzündungshemmende Medikamente können die Attacken mildern. Hohe Dosen cortisonartiger Medikamente können hilfreich sein, führen jedoch zu unangenehmen Nebenwirkungen. Die Blockierung der Wirkung von TNF kann bei einigen Patienten eine wirksame Behandlung sein, wenn sie gleich zu Beginn eines Anfalls gegeben wird.

Wie lange sollte eine Behandlung dauern?

Die Dauer der Behandlung sollte nur solange beibehalten werden, wie Krankheitserscheinungen da sind, da keines dieser Medikamente den Ausbruch des Fieberanfalls verhindern kann.

Wie lange dauert die Erkrankung?

Es kann zu wiederkehrenden Fieberanfällen zu unterschiedlichen Zeiten während des ganzen Lebens kommen.

Wie entwickelt sich die Erkrankung TRAPS auf die Dauer?

Die ungünstigste Prognose, die Entwicklung einer Amyloidose, trifft nur einen geringen Teil der Patienten. Das Risiko ist schwer abzuschätzen beim einzelnen Patienten, weil es sowohl von der genetischen Veränderung als auch von Umgebungsfaktoren abhängt. Die Amyloidose ist eine schwere Komplikation und führt häufig zum Nierenversagen. Bisher ist unbekannt, wie diese Komplikation vermieden werden kann.

Ist es möglich, wieder ganz gesund zu werden?

Diese Möglichkeit ist bisher unbekannt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der genetische Defekt führt nicht zu einem systematischen Funktionsdefekt. Auch könnte die Vermeidung von möglicherweise auslösenden Faktoren zu einer dauerhaften Verhinderung des Ausbruchs von Anfällen führen.

Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonatkinase verbundenes periodisches Fieber-Syndrom (MAPS)

Was ist das?

Das Mevalonatkinase verbundene periodische Fiebersyndrom (MAPS) ist eine vererbte wiederkehrende Fiebererkrankung. Die Patienten leiden an wiederkehrenden Anfällen von

hohem Fieber mit Hautausschlag, Schwellung der Lymphknoten am Hals, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.

Bei Patienten mit der schwersten Form der Störung des zugrunde liegenden Fermentes Mevalonatkinase sind Veränderungen bereits bei Geburt vorhanden, wobei es neben den schweren Fieberanfällen zu Wachstumsretardierung und neurologischen Schäden kommt. Diese Art der Erkrankung heißt Mevalonacidurie. Die mildeste Form von MAPS wird auch Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) genannt. Dieser Name nimmt Bezug auf die Gegenwart hoher Spiegel eines Proteins, das IgD heißt und im Blut bei der Mehrzahl der Patienten erhöht vorhanden ist.

Wie häufig ist die Erkrankung?

MAPS ist eine seltene Erkrankung. Etwa 200 Patienten sind bisher weltweit beschrieben worden. Die meisten Patienten haben die milde Form (Hyper-IgD-Syndrom). Diese Form ist häufiger in Westeuropa besonders in den Niederlanden und Frankreich. Jedoch ist die Erkrankung bei allen Rassen beschrieben worden. Jungen und Mädchen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Krankheitserscheinungen beginnen gewöhnlich in der frühen Kindheit, meistens bereits im 1. Lebensjahr.

Was sind die Ursachen der Krankheit?

MAPS ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung. Die Ursache von MAPS ist erblich fixiert. Das betroffene Gen bei MAPS heißt MVK. In jedem Gen ist die Bauanleitung eines speziellen Proteins (Eiweiß) enthalten. MVK enthält die Bauanleitung für das Protein Mevalonatkinase. Die Mevalonatkinase ist ein Ferment (Enzym), d. h. ein

Eiweiß, das eine chemische Reaktion im Körper erleichtert. In diesem Falle erleichtert das Enzym die Umwandlung von Mevalonat zu Phosphomevalonat. Dies ist eine frühe Stufe in der Herstellung einer ganzen Reihe wichtiger Stoffe des Körpers. Ein wichtiger der hierdurch hergestellten Stoffe ist das Cholesterin. Genetisch bedingte Fermentveränderungen betreffen den Stoffwechsel unseres Körpers und Erkrankungen wie MAPS werden deshalb angeborene Stoffwechselerkrankungen genannt. Die Schwere der Erkrankung ist abhängig vom Ausmaß des Defektes des Enzyms Mevalonatkinase. Bei der milden Form (Hyper-IgD-Syndrom) liegt die Restaktivität des Enzyms bei 1-10 % des normalen Wertes. MAPS ist eine autoinflammatorische Erkrankung, d. h. der Körper produziert die Erkrankung von selbst. Trotz intensiver Forschung ist noch unklar, wie der Defekt der Mevalonatkinase zu Fieber und Entzündung führt. Während der Anfälle findet sich eine allgemeine Entzündung, d. h. der Körper benimmt sich, als ob er eine schwere Infektion bekämpfen würde.

Dies führt zu Fieber, Appetitverlust und allgemeinem Krankheitsgefühl sowie zu einem Ansteigen der weißen Blutzellen, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut. Da keine Infektionen vorhanden sind, die die Entzündung auslösen würden, heißt MAPS autoinflammatorische Erkrankung.

Es ist unbekannt, wie ein genetischer Defekt, der ja ständig vorhanden ist, zu einer Erkrankung führen kann, die sich nur während der Fieberanfälle zeigt. Die Fieberanfälle können spontan auftreten oder sie können durch seelischen Stress, geringfügige Infektionen oder im Kindesalter durch Impfungen hervorgerufen werden. Frauen mit MAPS haben solche Anfälle manchmal in der Folge der Regel. Während der Schwangerschaft haben Frauen gewöhnlich weniger Krankheitserscheinungen.

Ist die Erkrankung vererbt?

Wie bei den meisten menschlichen Genen gibt es zwei Kopien von MVK, die in jeder Zelle des Körpers vorhanden sind. Die eine Kopie kommt von der Mutter, die andere Kopie ist vom Vater ererbt. Das periodische Fieber tritt nur auf, wenn beide MVK-Gene

beschädigt sind. Diese Art der Vererbung heißt autosomal rezessiv. Mutter und Vater tragen beide je ein beschädigtes MVK-Gen, ihr anderes Gen ist gesund. Da sie auch ein normales Gen haben, sind sie ohne klinische Auffälligkeiten gesund. Ein Paar mit je einem gesunden und einem kranken Gen kann je ein krankes oder ein gesundes Gen auf die Nachkommen übertragen. Dabei ist die Chance 50 %, dass das Kind ein gesunder Träger wird, die Chance ist 25 %, dass es kein betroffenes Gen trägt und die Chance ist 25 %, dass es ein MAPS-Patient wird. Wenn der Patient mit MAPS nicht einen Partner findet, der ebenfalls ein verändertes Gen trägt, dann werden seine Kinder gesunde Träger sein. Die Chancen, dass beide Elternteile ein beschädigtes Gen tragen, ist erhöht, wenn sie blutsverwandt sind.

Ist die Erkrankung ansteckend?

MAPS ist nicht ansteckend.

Was sind die Hauptkrankheitserscheinungen?

Fieberattacken, die 3-7 Tage dauern und alle 2-12 Wochen wiederkehren. Die Fieberanfälle beginnen plötzlich, oft mit Schüttelfrost, Kälte, Blässe oder sogar blauen

Fingern, Zehen und Lippen und manchmal Fieberkrämpfen. Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Appetitverlust und allgemeines Krankheitsgefühl sind häufig. Die meisten Patienten haben Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall. Hautausschläge, schmerzhafte Geschwüre im Mund und Gelenkschmerzen treten auf, am eindruckvollsten sind jedoch die Schwellungen der Halslymphknoten oder Lymphknoten an anderen Körperteilen.

Ist die Erkrankung die gleiche bei jedem Kind?

Abhängig von der Mutation kann die Erkrankung mild oder schwer verlaufen. Innerhalb einer Familie kann die Erkrankung zusätzlich etwas variieren.

Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Die Erkrankung wird aufgrund der Krankheitserscheinungen vermutet. Obwohl die Erkrankung auch Hyper-IgD-Syndrom heißt, kann IgD normal sein, besonders bei jungen Kindern. Wenn die Erkrankung vermutet wird, kann man bei einer Fieberattacke Urin sammeln und mittels Chromatographie einen erhöhten Spiegel der Mevalonsäure feststellen. Die Erkrankung wird nachgewiesen durch einen Bluttest, bei dem die Aktivität des betroffenen Enzyms, der Mevalonatkinase im Blut, gemessen wird. In wissenschaftlichen Labors kann auch eine Genuntersuchung durchgeführt werden.

Was ist die Bedeutung von Labortesten?

Laboruntersuchungen zeigen einen Anstieg der Entzündungswerte im Blut wie Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein während der Anfälle. IgD, ein im Blut kreisendes Immunglobulin, zeigt häufig erhöhte Blutspiegel, obwohl sie am Beginn der Erkrankung häufig normal sein können.

Kann die Erkrankung behandelt oder geheilt werden?

MAPS kann nicht geheilt werden. Es gibt bisher keine wirksame Therapie, um Anfälle zu verhindern. Es gibt jedoch Forschungsprojekte, um eine wirksame und sichere Behandlung zu etablieren.

Worin besteht die Behandlung?

Einige Patienten haben Vorteile gehabt unter nicht steroidalen Antirheumatika oder cortisonartigen Medikamenten. Die Behandlung mit Blockern von TNF oder mit dem Cholesterinsenker Simvastatin werden z. Z. analysiert, erste Ergebnisse waren leider enttäuschend.

Wie lange dauert die Erkrankung?

MAPS ist eine lebenslange Erkrankung.

Wie sieht die langfristige Entwicklung (Prognose) der Erkrankung aus?

Die milde Form, das Hyper-IgD-Syndrom, wird mit dem Alter bei den meisten Patienten weniger schwer. Andere Patienten können eine Gelenkentzündung entwickeln, jedoch führt HIDS nicht zu bleibenden Organschäden.

Chronisch entzündliches neurologisches cutanes und articuläres Syndrom (CINCA) und verwandte Erkrankungen

Was ist das?

Das CINCA-Syndrom wird auch neonatal beginnende Systemerkrankung (NOMID) genannt und ist eine seltene vererbte Erkrankung mit wiederkehrendem Fieber. Das häufigste frühe Zeichen ist ein Hautausschlag, der schon bei Geburt oder zumindestens der 1. Lebenswoche beobachtet wird. Der Name CINCA bedeutet, dass die Erkrankung bereits im Säuglingsalter vorhanden ist, dass sich neurologische Erscheinungen wie eine langdauernde Hirnhautentzündung finden, dass eine Beteiligung der Gelenke zu den wichtigsten Symptomen gehört.

Zwei andere Erkrankungen, die häufig erst im späteren Leben erkannt werden, sind auf Veränderungen des gleichen Genes wie bei CINCA zurückgeführt worden, die Erkrankungen Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und die Familiäre Kälte-Urticaria (FCU).

Wie häufig ist die Erkrankung?

CINCA ist eine sehr seltene Erkrankung. Vermutlich sind bisher weniger als 100 Fälle beschrieben worden. Die Erkrankung zeigt sich als Hautausschlag bei Geburt bei den meisten Fällen. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die Erkrankung ist bei allen Rassen beschrieben worden. Es gibt keinen Einfluß von Klima oder Jahreszeit.

Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Die Ursache des CINCA-Syndroms ist ein Erbfehler. In der Hälfte der Fälle findet sich eine Mutation in einem Gen, das CIAS1 genannt wird. CIAS1 bedeutet „Cryopyrin entzündliches verbundenes Syndrom Nummer 1“.

Dieses Gen findet sich auf Chromosom 1. Es enthält Informationen für ein Protein, das Cryopyrin heißt. Das veränderte Gen ist verantwortlich für eine Störung der entzündlichen Antwort des Körpers. Jedoch ist der genaue Mechanismus bisher unbekannt. Bisher wurde kein auslösender Faktor für die Krankheitsschübe bei CINCA ausgemacht.

Ist die Erkrankung vererbt?

Meistens findet sich kein anderes Familienmitglied, das an CINCA leidet. Bei CINCA ist das Gen vermutlich bei der Zeugung des Kindes oder später verändert worden. Man spricht von Neumutation. Wenn sich bei den Eltern keine Mutation findet, gibt es auch kein erhöhtes Risiko, dass dieses Paar ein weiteres Kind hat, das an CINCA leidet. Wenn hingegen ein Patient mit CINCA plant, selber Kinder zu haben, dann ist das Risiko bei 50%, dass seine Nachkommen auch CINCA haben. In Fällen, in denen keine Mutation gefunden wird, ist das genetische Risiko vermutlich genau so hoch.

Warum hat mein Kind diese Erkrankung bekommen? Kann sie verhindert werden?

Da CINCA eine genetische Erkrankung ist, hat das Kind, das mit CINCA geboren wird, diese Erkrankung lebenslang. Wenn Eltern mit einem Kind, das an CINCA leidet, ein weiteres Kind haben wollen, dann sollten sie eine genetische Beratung erhalten. Danach ist eine vorgeburtliche Diagnostik nur gerechtfertigt, wenn die Mutation sich bei einem Elternteil gefunden hat. Bisher gibt es keine Möglichkeit, CINCA während der Schwangerschaft mittels Ultraschall zu entdecken.

Ist die Erkrankung ansteckend?

CINCA ist nicht ansteckend.

Was sind die hauptsächlichen Krankheitserscheinungen?

Bei Geburt sind etwa die Hälfte der betroffenen Kinder Frühgeborene. Man vermutet zunächst, sie hätten eine Infektion, es findet sich jedoch kein Keim. Das erste Krankheitszeichen ist der Hautausschlag, der einer nicht juckenden Nesselsucht gleicht. Das Ausmaß der Veränderung kann während des Tages wechseln. Das zweite Zeichen zeigt sich in den Gelenken, Schmerz ist häufig. Manchmal findet sich eine vorübergehende Schwellung ohne Fehlstellung des Gelenkes. In schweren Fällen, dies sind weniger als 50 %, findet sich ein verstärktes Wachstum des Knorpels der Wachstumsfuge und der Epiphysen, aber auch typischerweise der Kniescheibe. Dies führt zur Verformung der betroffenen Gelenke und zu typischen Veränderungen im Röntgenbild.

Dauerhafte Kopfschmerzen sind die Folge einer langwierigen Entzündung der Hirnhäute. Dies führt auch zu einer Vermehrung des Kopfumfanges. Manchmal findet sich ein verzögerter Schluß der großen Fontanelle. Der erhöhte Druck im Schädel ist vermutlich Ursache der Kopfschmerzen. Augenveränderungen entwickeln sich mit der Zeit. Infolge

langwieriger Entzündung und Schwellung des Sehnerven kommt es zu einer Schwächung der Sehkraft bei einigen Kindern. Zudem kann sich eine Empfindungsschwerhörigkeit unterschiedlichen Ausmaßes entwickeln. Es kommt zu einer zunehmenden Verzögerung des Wachstums. Bei älteren Kindern sind die Hände kurz und dick und Finger und Zehen können verdickt erscheinen.

Ist die Erkrankung dieselbe bei jedem Kind?

Nein, die Erkrankung wechselt zwischen milden Formen und sehr schwerem Betroffensein. Ungefähr 10 % haben keine Entzündung der Hirnhäute. Nur weniger als 50% haben schwere Gelenkveränderungen.

Wie wird die Erkrankung festgestellt?

CINCA wird festgestellt aufgrund der Vorgeschichte und der erhobenen Befunde und kann durch Untersuchung der Erbsubstanz bestätigt werden. Allerdings finden sich die Genveränderungen nur in der Hälfte der Fälle. Die anderen Fälle sind vermutlich durch anderen noch unbekanntem Genveränderungen bedingt.

Kann die Erkrankung behandelt/geheilt werden?

CINCA kann nicht geheilt werden. Es gibt keine vorsorgliche Behandlung der Anfälle. Allerdings kann die Behandlung der Krankheitserscheinungen Entzündung und Schmerzen mindern. Weitere Medikamente werden in Forschungseinrichtungen untersucht.

Wie sieht die Behandlung aus?

Nicht steroidale Antirheumatika, cortisonartige Medikamente sowie Schmerzmittel sind im Einsatz. Es gibt keine heilende Behandlung. Versuche der Behandlung mit TNF-Blockern wie Etanercept ergaben widersprüchliche Ergebnisse.

Krankengymnastik ist sehr wichtig, wenn die Verformung der Gelenke auftritt. Schienen und Gehhilfen können notwendig sein.

Bei Kindern mit Schwerhörigkeit müssen Hörgeräte angepasst werden. Bei wachsenden Kindern kann eine Augenoperation mit Hornhauttransplantation notwendig werden, wenn der Sehverlust durch Ablagerungen in der Hornhaut bedingt ist.

Orthopädische Operationen können hilfreich sein, wenn es zu schwerer Verformung kommt.

Wie lange wird die Erkrankung dauern?

CINCA ist eine lebenslange Erkrankung.

Wie sieht die langfristige Entwicklung der Erkrankung aus (Prognose)?

Kinder mit CINCA können Wachstumsveränderungen während der Dauer der Erkrankung haben. Die langfristige Entwicklung von CINCA hängt auch von der Schwere der Gelenkbeteiligung, der Schwere der Hirnhautentzündung ab. Manche Kinder sind durch Schäden am Gehirn gestorben.

Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und Familiäre Kälte-Urticaria (FCU)?

Zwei andere Erkrankungen, MWS und FCU, die beide bei älteren Kindern und erst im Erwachsenenalter beschrieben worden sind, zeigen Mutationen im gleichen Gen wie CINCA. Jedoch findet sich auch hier in der Hälfte der Fälle keine Mutation in CIAS1. Auch hier werden intensive Forschungsanstrengungen unternommen.

Bei der familiären Kälte-Urticaria führt Kälte zum Beginn eines Anfalls.

Nicht selten findet man eine familiäre Häufung bei Patienten mit MWS und FCU. Beide sind autosomal dominant vererbt, d. h. sie treten sowohl bei Männern und Frauen auf und einer der Elternteile ist betroffen, wenn keine neue Mutation aufgetreten ist.

Wiederkehrende Fieberanfälle ohne bekannte Genveränderung/periodisches Fieber mit aphthöser Pharyngitis und Adenitis (PFAPA)

Was ist das?

PFAPA ist die Abkürzung für periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Adenitis. Dies bedeutet, dass immer wieder Fieber auftritt, dass eine

Entzündung des Mundes mit Geschwüren auftritt, dass der Rachen rot und entzündet ist und dass am Hals Lymphknotenschwellungen auftreten. Die Erkrankung ist charakterisiert durch wiederkehrende Anfälle von Fieber und betrifft Kinder mit Beginn der frühen Kindheit, 2-4 Jahre. Die Erkrankung nimmt einen langwierigen Verlauf, ist jedoch gutartig und verschwindet mit der Zeit.

Wie häufig ist sie?

Die Häufigkeit von PFAPA ist nicht bekannt aber sie ist vermutlich häufiger als bisher angenommen.

Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Die genaue Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Während der Zeiten von Fieber ist das Abwehrsystem aktiviert, das uns normalerweise von angreifenden Mikroorganismen beschützen soll. Diese Aktivierung führt zu einer entzündlichen Antwort mit Fieber, Mundentzündung und Rachenentzündung. Diese Entzündung ist selbst begrenzt, da sich zwischen 2 Anfällen keine Entzündungszeichen finden. Infektionserreger finden sich während der Anfälle nicht.

Ist die Erkrankung vererbt?

Nur ganz selten haben sich mehrere Fälle in der gleichen Familie gefunden, eine vererbte Ursache wurde jedoch nicht beschrieben.

Ist PFAPA ansteckend?

Selbst wenn Infektionserreger eine auslösende Rolle bei PFAPA spielen könnten, handelt es sich nicht um eine Infektionskrankheit und die Erkrankung ist nicht ansteckend.

Was sind die Hauptkrankheitserscheinungen?

Die Hauptkrankheitserscheinungen sind wiederkehrendes Fieber mit Schluckbeschwerden, Mundgeschwüren und vergrößerten Halslymphknoten. Die Fieberanfälle

beginnen plötzlich und dauern einige Tage, gewöhnlich 3-6 Tage. Während des Fiebers erscheint das Kind sehr krank und klagt über mindestens eines der drei oben genannten Erscheinungen. Die Fieberanfälle kehren alle paar Wochen wieder. Zwischen den Fieberanfällen ist das Kind gesund und zeigt normale Aktivität. Die Entwicklung des Kindes ist nicht beeinträchtigt.

Ist die Erkrankung dieselbe bei jedem Kind?

Die Hauptkrankheitserscheinungen werden bei allen betroffenen Kindern gefunden. Die Erkrankung kann jedoch bei einigen Kindern milder verlaufen, andere Kinder zeigen zusätzliche Erscheinungen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall oder Husten.

Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Es gibt keine Laborteste oder bildgebende Verfahren, die spezifisch verfügbar wären. Die Erkrankung wird festgestellt anhand der beobachteten Zeichen. Bevor die Diagnose bestätigt wird, ist es notwendig, alle anderen Erkrankungen, die ähnlich verlaufen können, auszuschließen.

Welche Laborteste sind notwendig?

Während der Anfälle sind Laboruntersuchungen wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein erhöht.

Kann die Erkrankung behandelt und geheilt werden?

Es gibt keine spezifische Behandlung um PFAPA zu heilen. Das Ziel der Behandlung ist die Kontrolle der Krankheitserscheinungen während der Fieberanfälle. Bei den meisten Patienten verschwindet die Erkrankung von selbst nach einer gewissen Zeit.

Wie sieht die Behandlung aus?

Die Krankheitserscheinungen gehen meist nur wenig zurück durch die Gabe von Paracetamol oder nicht steroidalen Antirheumatika. Prednison, ein cortisonartiges Medikament, konnte die Dauer der Fieberanfälle verkürzen, wenn es bei Beginn der Erscheinungen sofort gegeben wurde. Jedoch führte dies auch zu einer Verkürzung der fieberfreien Intervalle. Dadurch trat der nächste Fieberanfall eher auf als erwartet. Bei einigen Patienten hat eine Mandelentfernung (Tonsillektomie) geholfen.

Wie wird der Verlauf der Erkrankung sein?

Die Erkrankung kann einige Jahre dauern. Mit der Zeit nimmt der fieberfreie Zeitraum zwischen den Fieberanfällen zu und am Ende verschwinden alle Erscheinungen von selbst.

Ist es möglich, vollständig gesund zu werden?

Über eine längere Zeit ist PFAPA selbst begrenzt und verschwindet bevor die Kinder erwachsen werden. Selbst bei langer Krankheitsdauer entwickeln Patienten mit PFAPA keinen bleibenden Schaden. Wachstum und Entwicklung des Kindes sind nicht von der Erkrankung betroffen.