

Das PFAPA-Syndrom: eine neue Krankheit?

Giovanni Rossetti¹, Marina Carobbio², Daniele Tönz³, Michaël Hofer⁴

¹ Giovanni Rossetti, pédiatrie et médecine interne, Biasca

² Marina Carobbio, médecin généraliste, Roveredo

³ Daniele Tönz, médecin généraliste, Roveredo

⁴ Michaël Hofer, Centre Multisite Romand de Rhumatologie pédiatrique, CHUV, Lausanne et HUG, Genève.

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Zusammenfassung

Fiebrige Zustände, ohne offensichtlichen, weder aus Anamnese noch klinischer Untersuchung eruierbaren Grund, sind im Kindesalter häufig. Rekurrendes Fieber mit regelmässigen, von den Eltern voraussehbaren Schüben, sind selten. In diesen Fällen muss das PFAPA-Syndrom in Betracht gezogen werden, vor allem, wenn das Fieber mit Aphthen, Pharyngitis und/oder cervikalen Adenopathien, ohne jeden anderen klinischen Befund einhergeht. Da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist die Differentialdiagnose breit und kann zahlreiche Abklärungen notwendig machen. Das Ansprechen des Fiebers auf eine einzige Dosis Kortison ist eindrücklich. Beruhigend für die Eltern ist der langfristig gutartige Verlauf und das Verschwinden des Fiebers ohne Spätfolgen. Im Gegensatz zu anderen Ursachen von rekurrendem Fieber, ist PFAPA ein Syndrom, dem jeder Kinderarzt begegnen kann und bei welchem eine spezialisierte pädiatrische Konsultation in Hinblick auf Diagnose, Therapieberatung und Prognose im Zweifel von Nutzen sein kann.

Fieber ist ein in der Pädiatrie geläufiges Symptom und im Allgemeinen ist es infektiösen Ursprungs. Wiederholen sich die Fieberschübe, so muss eine auto-inflammatorische Krankheit in die Differentialdiagnose einbezogen werden. In der Schweiz ist das PFAPA-Syndrom (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) die häufigste zu dieser Gruppe gehörende Krankheit.

Das PFAPA-Syndrom: eine neue Krankheit?¹⁾⁻⁵⁾

1987 beschrieben Marshall et coll.¹⁾ bei Kindern in den USA ein neues Syndrom mit periodischem Fieber, ungefähr 5 Tage dauernd, alle 2–12 Wochen auftretend und mit Stomatitis, Aphthen, Pharyngitis (bei

negativer Streptokokken A-Kultur) und/oder geschwollenen Halslymphknoten einhergehend. Ausser Leukozytenvermehrung und Linksverschiebung sowie erhöhter BSG wurde keinerlei abnormer immunologischer Befund erhoben. Diese Fieberschübe sprachen weder auf Antibiotika noch auf nicht-steroidale antiinflammatorischen Substanzen (NSIAD) an; Prednison per os brachte sie hingegen auf spektakuläre Weise zum Verschwinden, ohne jedoch weitere Schübe zu verhindern. In ihrer 1999 publizierten Fallübersicht haben Thomas et coll.⁵⁾ 94 Fälle aus 22 Ländern und verschiedenen ethnischen Ursprungs zusammengetragen. Bei keinem dieser Patienten waren weitere Familienmitglieder betroffen. Bei 70% der Patienten ging das Fieber mit einer Stomatitis und Aphthen einher, bei 72% mit einer Rachenentzündung und bei 88% mit einer zervikalen Lymphadenitis.

Nebst den drei Hauptsymptomen wurden bei Patienten mit PFAPA verschiedene weitere klinische Zeichen beschrieben: Gelenk-, Bauch- und Muskelschmerzen sowie Hautausschläge. In einer Serie waren Bauchschmerzen (65%) sogar häufiger als Aphthen (39%). Gleichzeitiges Auftreten von Fieber mit allen drei Hauptsymptomen wurde nur bei einer Minderzahl der Patienten (28%) festgestellt. Bei einem 11-jährigen Knaben wurde ein Krampfanfall bei aseptischer Enzephalitis im Zusammenhang mit einem PFAPA-Schub beschrieben. Seit der Erstbeschreibung 1987, werden von den Kinderärzten immer mehr PFAPA-Patienten erkannt. Es handelt sich sicher nicht um eine neue Krankheit, sondern vielmehr um ein besseres Erkennen von nicht-infektbedingten rekurrendem Fieberschüben, die zuvor als häufige virale Infekte interpretiert wurden.

Eine wenig spezifische Diagnose

Die zurzeit für die Diagnose des PFAPA anerkannten Kriterien sind in *Tabelle 1* aufgeführt.

Fallbeispiel

Neunjähriger Knabe. Seit 4 Jahren Fieberschübe, 3 Tage dauernd, mit Rückfällen alle 16–23 Tage. Während der Schübe: Hochfieberig, müde, leichte Halsschmerzen ohne sonstige Infektzeichen, klinische Untersuchung mit Ausnahme einer diskreten Rötung des Pharynx und oft kleinen, 2–3 mm messenden, schmerzhaften Bläschen und 2–3 cm messenden Halslymphknoten normal. Das Fieber spricht vorübergehend auf Paracetamol- oder Mefenacidgabe an, ohne dass die Dauer des Fieberschubes jedoch verkürzt wird. In seiner Schulklasse ist er oft der einzig Kranke und auch derjenige, der am meisten Absenzen aufweist. Blutuntersuchung: Leukozytose mit Linksverschiebung und erhöhtes CRP. Rachenabstrich negativ. Zwischen den Fieberschüben asymptomatisch und in bestem Allgemeinzustand. Gewicht- und Wachstumskurve normal.

Anamnestisch sind verschiedene bakterielle Infekte zu erheben: Unklarer Infekt während der 2. Lebenswoche, Spitalaufenthalt mit 4 Monaten wegen eines Harnwegsinfektes, Zahnabszess mit 4 Jahren, Fieberkrampf im Rahmen eines Pseudomonas aeruginosa Harnwegsinfektes im Alter von 6 Jahren und Pneumonie mit unklarem Keim im Alter von 7 Jahren.

Die durchgeführten Abklärungen erlauben es, einen Infekt, einen Immundefizit und eine zyklische Neutropenie als Ursache auszuschliessen. Die systematische und detaillierte Knochengelenkanamnese, das Fehlen jeglichen klinischen Befundes einer Synovitis oder von Hautveränderungen, sowie das Fehlen von Autoantikörpern erlaubten den Ausschluss einer Autoimmunkrankheit und einer systemischen Form der idiopathischen juvenilen Arthritis (Morbus Still). Das klinische Bild sprach gegen ein HIDS und ein TRAPS. Wir konnten auch ein familiäres mediterranes Fieber ausschliessen (schweizer Eltern, weder Arthritis noch Serositis).

Die Diagnose eines PFAPA-Syndroms stützte sich auf das klinische Bild sich wiederholender Fieberschübe, Stomatitis mit Bläschen und Halslymphknoten, die Dauer des Fiebers und den Ausschluss anderer möglicher Diagnosen.

Die Behandlung bestand in einer einzigen Kortisondosis (1 mg/kg) bei Beginn des Schubes. Das ausgezeichnete Ansprechen darauf war ein Argument mehr zugunsten dieser Diagnose. Die Behandlung erlaubte jedoch lediglich, die Schübe zu verkürzen, diese wiederholten sich in der Folge trotzdem alle 3 Wochen.

<p>Regelmässig rezidivierende Fieberschübe mit frühzeitigem Beginn (unter 5 Jahren) Mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen, in Abwesenheit eines oberen Luftwegsinfektes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis mit Aphthen • Zervikale Lymphadenitis • Pharyngitis <p>Ausschluss anderer Syndrome mit rekurrerendem Fieber Absolut symptomlose Intervalle zwischen den Fieberschüben Wachstum und Entwicklung normal</p>
--

Tabelle 1: Klinische Kriterien des PFAPA-Syndroms

Familiäres Mittelmeerfieber	FMF
TNF Receptor Associated Periodic Syndrome	TRAPS
Hyper IgD-Syndrom	HIDS
Durch Mutation des CIAS 1-Gens bedingte Fiebersyndrome	CAPS
Juvenile idiopathische Arthritis, systemische Form	sJIA
Morbus Behçet	

Tabelle 2: Auto-inflammatorische Krankheiten

Diesen Kriterien fehlt es an Genauigkeit: Die 3 Hauptsymptome sind wenig spezifisch und werden im Kindesalter häufig auch bei Infekten angetroffen. Das Alter bei Beginn der Krankheit sollte unter 5 Jahren sein, das Auftreten erster Symptome mit 7 Jahren wurde jedoch auch beschrieben³⁾; zudem fällt es oft schwer, den Anfang der Krankheit genau festzulegen. Die Diagnosekriterien halten fest, dass andere Krankheiten, insbesondere eine zyklische Neutropenie, ausgeschlossen werden müssen. Es ist aber nicht klar, ob eine Ausschlussdiagnose auf Grund rein klinischer Kriterien genügt, oder ob auch genetische Aspekte berücksichtigt werden müssen. Wesentlich ist die Abwesenheit jeglicher Symptome zwischen den Schüben. Bei chronisch andauernden Symptomen muss an dieser Diagnose gezweifelt werden und nach anderen Ursachen gesucht werden. Es sollte ein internationaler Konsens zu einer klareren Definition dieses Syndroms angestrebt werden, durch eine breit angelegte Sammlung klinischer Daten.

Breite Differentialdiagnose

Rekurrierende Fieber werden beschrieben als in regelmässigen Intervallen und über längere Zeit rezidivierende fiebrige Zustände. Wir ziehen die Bezeichnung «rekurrerend» vor, da der Ausdruck «periodisches Fieber» für Fieberschübe vorbehalten sein sollte, die in fixen Abständen auftreten. Die

Differentialdiagnose muss immer Infekte, Tumoren, entzündliche, auto-inflammatorische und Autoimmunkrankheiten einschliessen.

Da das PFAPA-Syndrom durch Fieber und Symptome gekennzeichnet ist, wie man sie bei oberen Luftwegsinfekten antrifft, ist die Unterscheidung von viralen Infekten, wie sie während den ersten Lebensjahren häufig auftreten, oft schwierig (*Abbildung 1*). Der stereotype Charakter der Symptome sowie das Fehlen von Schnupfen, Entzündung des Mittelohrs oder der unteren Luftwege erlauben im Allgemeinen die Unterscheidung. Bei rezidivierendem Fieber denken wir auch an verschiedene auto-inflammatorische Syndrome (*Tabelle 2*). Diese zeichnen sich durch rezidivierende oder chronisch entzündliche Schübe aus, bedingt durch eine Störung der Entzündungsreaktion genetischen Ursprungs. Für die Mehrzahl dieser Krankheiten wurde die genetische Mutation beschrieben, insbesondere für die Gene, welche die proinflammatorischen Zytokine regulierenden Proteine (Interleukine-1) kodieren. Bei Zweifel an der klinischen Diagnose kann nach diesen genetischen Mutationen gesucht werden.

Die zyklische Neutropenie gleicht dem PFAPA, es geht ihr jedoch oft ein allgemeiner Schwächezustand voran und die Patienten entwickeln Schleimhautentzündungen

(manchmal mit Aphthen), Otitiden und Hautinfekte. Es handelt sich um ein periodisches Fieber mit Intervallen von 21 Tagen zwischen den Schüben. Das Fieber spricht nicht auf Prednison an.

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) tritt bei bestimmten Bevölkerungsgruppen auf, insbesondere bei Juden, Arabern, Türken und in Italien, was den Personenkreis, bei welchem diese Diagnose in Betracht zu ziehen ist, einschränkt. Es kennzeichnet sich durch Fieberschübe von relativ kurzer Dauer (3–4 Tage), begleitet von Gelenkentzündungen und Serositis. Der Peritonealbefall kann eine Blinddarmentzündung vortäuschen und zu einem chirurgischen Eingriff führen. Während der Fieberschübe kann auch ein, für das FMF typisches, erysipelartiges Erythem auftreten. Die Diagnose kann sich auf klinische Kriterien abstützen, wird jedoch durch die homozygote MEFV-Mutation bestätigt. Behandelt wird das FMF mit Kolchizin 1–2 mg/Tag; häufigste Nebenwirkung sind starke Durchfälle, die oft eine Dosisreduzierung verlangen. Wichtigste Komplikation ist langfristig die Amyloidose mit Ablagerungen in den Nieren, die schliesslich zu einer dialysebedürftigen terminalen Niereninsuffizienz führen. Die regelmässige Kolchizinbehandlung schon im Kindesalter erlaubt es, diese Komplikation in den meisten Fällen zu verhindern.

Beim Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom (HIDS) kann das Fieber durch eine Antigenstimulation, z. B. eine Impfung, ausgelöst werden. Es kommt bei diesen Patienten auch zu Hautausschlägen, Bauchschmerzen, Arthritis, Splenomegalie und generalisierter Lymphknotenschwellung^{7), 8)}. Die IgD sind erhöht, was jedoch auch bei anderen systemischen Krankheiten der Fall sein kann und damit den diagnostischen Wert einschränkt. Diagnostisch viel wertvoller ist die erhöhte Mevalonsäureausscheidung im Urin während den Schüben, bedingt durch einen, für die rekurrerenden Fieberschübe verantwortlichen, partiellen Enzymdefekt der Mevalonatkinase⁹⁾.

Das TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome) ist durch längerdauernde rekurrerende Fieberschübe gekennzeichnet, begleitet von oedematösen Veränderungen der Augenlider, Bauchschmerzen, Serositis und Arthritis. Eine Funktionsbeeinträchtigung des TNF-Rezeptors (TNFR1a) ist für die Aufrechterhaltung der entzündlichen Reakti-

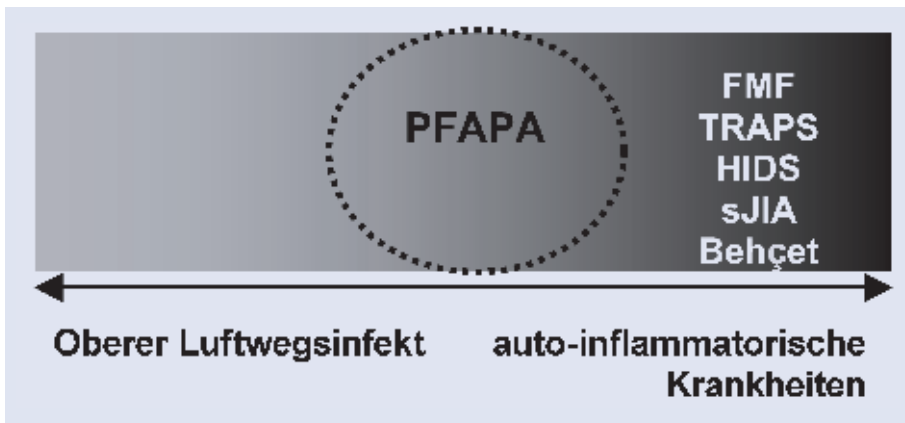


Abbildung 1: Wiederholte Fieberschübe im Kindesalter. Vom banalen viralen Infekt zur auto-inflammatorischen Krankheit genetischen Ursprungs via das PFAPA-Syndrom.

on und der damit verbundenen Krankheits-schübe verantwortlich. TRAPS kann kausal mit dem TNF- α -Antagonisten Etanercept® behandelt werden. Eine der beschriebenen Mutationen weist ein dem PFAPA-Syndrom ähnliches klinisches Bild auf.

Mutationen des CIAS1-Gens führen zu drei Varianten fiebriger Syndrome zunehmenden Schweregrades: Die familiäre Kälte-induzierte Urtikaria (FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom und das CINCA-Syndrom. Die schwersten Formen verknüpfen urtikarielle Hautveränderungen und Arthropathie mit neurologischen und sensorischen Störungen. Der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra hat, durch seine spektakuläre Wirkung, die Prognose dieser Syndrome verändert.

Zwei weitere auto-inflammatorische Krankheiten, ohne bekannte genetische Ätiologie, können sich als rekurrendes Fieber präsentieren: Die systemische Form der idiopathischen juvenilen Arthritis (Still'sche Krankheit) und der Morbus Behçet. Schliesslich müssen als Ursache langdauernden oder rekurrenden Fiebers noch die Autoimmunkrankheiten erwähnt werden, insbesondere entzündliche Gefäss- und Kolonkrankheiten.

Welche Behandlung für dieses Syndrom?

Das dramatische Ansprechen des Fiebers auf Prednison ist für PFAPA typisch. Manchmal folgt der nächste Fieberschub nach Prednisongabe früher, im Allgemeinen verlängert sich jedoch der Zeitabstand. Mehrere Therapievorschläge wurden gemacht in der Hoffnung, eine entgeltliche Heilung zu erzielen (Amygdalektomie^{11), 12), 13)}, Cimetidin¹⁴⁾).

Da das PFAPA-Syndrom spontan günstig verläuft, ist die Evidenz deren Wirksamkeit jedoch umstritten.

Obwohl Literaturangaben betreffend Langzeitverlauf spärlich sind, ist die Prognose im Allgemeinen gut, ohne Spätfolgen. Die Fieberschübe werden immer seltener und verschwinden meistens noch im Kindesalter. Das Auftreten einer Amyloidose wurde beim PFAPA, im Gegensatz zu anderen auto-inflammatorischen Krankheiten, nie beschrieben.

Was ist die Ursache?

Die Ätiologie des PFAPA-Syndroms bleibt geheimnisvoll: Genetisch bedingte Störung der Immunregulation wie bei anderen auto-inflammatorischen Krankheiten? Infektbedingt? Die Frage bleibt offen. Bevor jedoch neue Erkenntnisse zur Ätiologie dieses Syndroms erwartet werden können, muss es durch präzisere diagnostische Kriterien besser definiert werden. Diese neue Definition könnte sich auf die breit angelegte Sammlung klinischer Daten abstützen, die derzeit in Europa stattfindet (www.pfapa.net).

Korrespondenzadresse:

Dr. Michaël Hofer
Service de Pédiatrie
BH11, CHUV, Lausanne
michael.hofer@chuv.ch

Referenzen

- 1) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR: Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987, 110: 43-46.
- 2) Hofer MF, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with systemic febrile illness - differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20: 627-40.

- 3) Padeh S, Breznjak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P et al.: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999, 135: 98-101.
- 4) Schibler A, Birrer P, Vella S: PFAPA syndrome: periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997, 127: 1280-4.
- 5) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999, 135: 15-21.
- 6) Ozen S: Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003, 162: 449-54.
- 7) Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L: Hyper-IgD syndrome and other hereditary periodic fever syndromes. *Reumatismo* 2004, 56: 147-55.
- 8) Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Maijer CJML, Lobatto S et al. Hyperimmunoglobulinemia D and fever a new syndrome. *Lancet* 1984, 1: 1087-1090.
- 9) Drenth, J. P. H.; Cuisset, L.; Grateau, G.; Vasseur, C.; van de Velde-Visser, S. D.; de Jong, J. G. N.; Beckmann, J. S.; van der Meer, J. W. M.; Delpech, M.; International Hyper-IgD Study Group : Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature Genet.* 22: 178-181, 1999.
- 10) Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17: 586-99.
- 11) Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P: Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, 112: 365-9.
- 12) Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES: PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002, 86: 434-5.
- 13) Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006, 70: 1841-5.
- 14) Feder HM Jr: Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992, 11: 318-321.