



AWMF-Register Nr.	027/053	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

FIEBER UNKLARER GENESE

T. KALLINICH, E. LAINKA, R. BERNER, T. NIEHUES

KRANKHEITSBESCHREIBUNG

Fieber unklarer Ursache = Fever of unknown origin (FUO) (ICD 10 R50.9)

VORBEMERKUNG

Fieber unklarer Genese ist keine Krankheitsentität. Meist liegt der Symptomatik eine Krankheit mit atypischem Verlauf zugrunde. Es existieren evidenzbasierte Empfehlungen für das Erwachsenenalter (De Kleijn), welche sich jedoch - wegen des unterschiedlichen Erkrankungsspektrums - nicht auf das Kindesalter übertragen lassen. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit unklarem Fieber können periodische Fiebersyndrome als ursächlich identifiziert werden.

Für die systematische Abklärung von Fieber unklarer Genese ist eine Einteilung der möglicherweise zugrunde liegenden Erkrankungen sinnvoll (Tabelle 1+2) (Pasic, Bleeker-Rovers, de Kleijn, DGPI). **Eine Darstellung des Vorgehens für alle möglichen Differenzialdiagnosen ist im Rahmen von Leitlinien nicht möglich.**

DEFINITION

In der klinischen Praxis wird das Fieber unklarer Genese meist durch eine rektal gemessene Temperatur ≥ 38.5 °C mit einer Dauer von ≥ 8 Tagen definiert (DGPI). Dies kann auch nur als Anhaltspunkt gelten, der individuell angepasst werden muss. In der Literatur findet sich eine variable Fieberdauer von 7 bis zu 21 Tagen als Einschlusskriterium (Petersdorf, Bleeker-Rovers). Bei den periodischen Fiebersyndromen führen autoinflammatorische Prozesse zu intermittierend auftretenden inflammatorischen Schüben (z.B. hereditäre periodische Fiebersyndrome siehe Tabelle 2).

LEITSYMPTOME

Leitsymptom des Fiebers unklarer Genese ist naturgemäß ein nicht-geklärtes Fieber (siehe Definition). In vielen Fällen finden sich zusätzlich *mögliche diagnostische Hinweise* (de Kleijn). Tabelle 3 gibt eine Übersicht möglicher wegweisender Befunde. Periodische Fiebersyndrome sind durch intermittierend auftretende febrile Attacken geprägt. Häufig findet sich eine charakteristische Begleitsymptomatik.

Anamnese	Ausgewählte klinische Befunde
<ul style="list-style-type: none"> • positive Familienanamnese, Ethnizität • Vorerkrankungen, Operationen, Entwicklung • Medikamente • Fiebertyp (Fieberkalender) • Gewichtsverlust, Stuhlunregelmäßigkeiten, Nachtschweiß • Haarausfall, trockene Augen, Schluckbeschwerden • Anzahl und Schwere von Infektionen • Tierkontakt, Zeckenexposition, Insektenstiche • Ernährungsgewohnheiten • Verhaltensauffälligkeiten • Erkrankungen in der Umgebung • Reisen ins Ausland (insbesondere Tropen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeih-, Wachstumsstörung (Perzentilen) • Exanthem, Erythema nodosum, Urtikaria • Aphthen, orale Ulzerationen, Pharyngitis • Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie • Konjunktivitis, Uveitis • Arthritis • Knochenschmerz • neues Herzgeräusch • Muskelschmerz • Fehlende Fähigkeit zu Schwitzen • Kapillarbett / Nagelbettveränderungen • Serositis • neurologische Auffälligkeiten (z.B. Kopfschmerz) • pulmonale Beschwerden • Bauchschmerz, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö (v.a. nachts), gastrointestinaler Blutverlust, perianale Inspektion, rektale Untersuchung

Tabelle 3. Wichtige Hinweise für die Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung

DIAGNOSTIK

Das Ausmaß und die Intensität der diagnostischen Maßnahmen orientieren sich am Zustand des Kindes und dem Krankheitsverlauf. Ein feststehendes Diagnoseschema ist im Kindesalter nicht prospektiv ausgewertet und erscheint nicht sinnvoll. Das Fieber ist in jedem Falle zu objektivieren.

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese mit Erfassung der Familienanamnese, Reiseanamnese und der Vorgeschichte sowie die wiederholte körperliche Untersuchung während und zwischen den Fieberattacken (Tabelle 3). In vielen Fällen sind Lokalbefunde hinweisend für die weitere Diagnostik. Das Führen eines Beschwerdekaleenders unter Berücksichtigung der folgenden Fragen ist in vielen Fällen hilfreich: Fieber kontinuierlich, remittierend oder intermittierend? tageszeitliche Abhängigkeit? Dauer der Episode? Intervalllänge zwischen den Fieberepisoden? Beschwerdefreiheit zwischen den Episoden? selbstlimitierender Verlauf? Ansprechen auf Antipyretika?

ZIELSETZUNG DIAGNOSTISCHER VERFAHREN

Ziel der Diagnostik ist die Erfassung möglicher lokaler oder organspezifischer Befunde, die dann eine gezielte weiterführende Diagnostik ermöglichen, um schließlich die Arbeitsdiagnose FUO durch eine spezifische Diagnose zu ersetzen.

AUSWAHL DIAGNOSTISCHER VERFAHREN

Orientierende Basisdiagnostik (IIIC) (Bleeker-Rovers, de Kleijn):

- Hämatologie: Wiederholtes Differenzialblutbild und Blutausstriche
- Serumuntersuchungen: CrP, BSG, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Immunglobulin G, M, A und E, Eiweißelektrophorese, antinukleäre Antikörper (ANA), Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Ferritin, Eisen, LDH, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kreatinkinase, Gerinnungsparameter, Blutgasanalyse, (Prokalzitonin)
- Immunologische Diagnostik: antinukleäre Antikörper (ANA)
- Mikrobiologische Diagnostik: Urin-, Liquor-, Stuhl-, Sputumkulturen, ggfs. Haut- und Schleimhautabstriche; wiederholte Blutkulturen (ggfs. mit dem Labor längere Bebrütungszeiten absprechen),
- Tuberkulose-Hauttest, Interferon γ Release Assay
- Urinanalyse: Leukozyten, Erythrozyten, Eiweiß, Hämoglobin
- Stuhluntersuchung auf okkultes Blut, Stuhluntersuchung auf Calprotectin
- Röntgen-Thorax
- Sonografie des Abdomens, evtl. Sonografie von Pleura, Gelenke und Lymphknoten
- Echokardiografie, EKG

Erweiterte Diagnostik:

Falls keine wegweisenden Befunde im Rahmen der orientierenden Diagnostik bzw. klinischen Untersuchung gefunden werden, erfolgt schrittweise eine weitere Diagnostik. Diese orientiert sich an Auffälligkeiten in der Anamnese, des körperlichen Untersuchungsbefundes oder der Laborwerte. Für die differenzialdiagnostische Planung ist das Anlegen einer Prüfliste der zu erwägenden Krankheiten sinnvoll (z.B. angelehnt an Tabelle 1-3). Mögliche ergänzende Verfahren sind im Folgenden aufgeführt, wobei deren Einsatz im Einzelfall abzuwägen ist. Es ist zu betonen, dass ein vollständiger Überblick über sämtliche diagnostische Vorgehensweisen nicht gegeben werden kann.

- *Onkologische Diagnostik:* Katecholamine im Urin, neurospezifische Enolase, α 1-Fetoprotein, β -HCG, Knochenmarkpunktion und –biopsie.
- *Rheumatologische Diagnostik:* s. folgende Kapitel H2 bis 9.
- *Immunologische Diagnostik:* Immunglobulin-Subklassen, Blutgruppen-Isoagglutinine, spezifische Antikörper (Masern, Tetanus, Pneumokokken), mehrmalige Bestimmung der Granulozytenzahl, ggfs. Granulozytenfunktion (Sauerstoffradikalproduktion), ggfs. durchflußzytometrische Analyse der Lymphozyten- und Leukozytenoberflächenmarker (FACS), ggfs. Lymphozytenstimulationstests, Komplement (C3, C4, AP50, CH50).
- *Infektiologische Diagnostik (hier kann nur ein Spektrum angegeben werden, aus dem sich entsprechend der klinischen Situation eine gezielte Diagnostik ableiten muss):* (i) *Viren:* CMV, EBV, Hepatitisviren, HIV, Parvovirus B19; (ii) *Bakterien:* Bartonella henselae, Borrelien, Brucellen, Campylobacter, Chlamydien, Coxiellen, Ehrlichien, Francisella spp, Legionellen, Leptospiren, typische und atypische Mykobakterien, Rickettsien, Salmonellen, Spirillum minus, Tropheryma whippellii, Yersinien; (iii) *Protozoen:* Leishmanien, Plasmodien, Toxoplasma gondii, Trypanosomen; (iv) *Pilze:* Aspergillen, Candida ssp., Histoplasmen, Kryptokokken. *Verfügbare Nachweismethoden:* (a) Kulturen (wiederholt) aus Blut, Urin, Liquor, Stuhl, Wundabstriche, Rachenabstrich, Magensekret, Lavage (Bronchiallavage), (Knochenmarks-) Biopsate; (b) mikroskopische Erregernachweis; (c) Antikörpertiter; (d) Antigen- oder Genomnachweis. (e) Fokussuche mit Bildgebung (z.B. Röntgen der Nasennebenhöhlen, Konsil HNO, Zahnarzt).

- *Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen:* Calprotectin (oder fäkales Laktoferrin) im Stuhl, ÖGD und Ileokoloskopie mit Biopsien, Darmsonografie, MRT-Sellink (bei V.a. M. Crohn)
- *Diagnostik von entzündlichen Hepatopathien:* SMA-, LKM1- und SLA-Antikörper, ggf. Leberbiopsie
- *Diagnostik von Vaskulitiden:* ANCA-Bestimmung, Dopplersonografie der Karotiden und des Aortenbogens, MRT mit KM, PET, SPECT, Augenarzt (z.B. Ausschluss Uveitis), Biopsie
- *Diagnostik einer Sarkoidose:* ACE, löslicher IL-2-Rezeptor, ggf. Lavage, Biopsie
- *Diagnostik einer Thyreoiditis:* TSH, freies T4, Schilddrüsenantikörper
- *Diagnostik hereditärer periodischer Fiebersyndrome:* Immunglobulin D, Mevalonatkinase-Enzymaktivität, Mevalonsäure i.U., löslicher TNF- α -Rezeptor 1, ggf. molekulargenetische Untersuchungen: MEFV-Gen für FMF, MVK-Gen für HIDS, NLRP3-Gen für CAPS, TNFRSF1A-Gen für TRAPS

In Sonderfällen stehen je nach Lokalisation und vermutetem Krankheitsspektrum weitere radiologische und nuklearmedizinische Verfahren zu Verfügung:

- MRT, Computertomografie, Angiografie.
- Tc-99m markierte Antikörper (oder –Fragmente) gegen Differenzierungsantigene der *Granulopoese*, Galliumszintigraphie
- Patienteneigene mit In-111-Oxin oder Tc-99m-**Hexamethyl-Propylenamin-Oxim** (HMPAO) markierte Leukozyten
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{18}F -FDG (^{18}F -Fluorodeoxyglucose), PET/CT

BEWERTUNG EINZELNER DIAGNOSTISCHER VERFAHREN

Die Untersuchung der Laborchemie und Hämatologie kann wegweisend für weitere Untersuchungen sein, nur selten ergibt sich aus diesen Parametern aber direkt die Diagnose. Wegweisende Ergebnisse werden in bis zur Hälfte der Patienten gefunden. Als bildgebendes Screeningverfahren haben die Röntgenaufnahme des Thorax und die Ultraschalluntersuchung des Abdomens in der frühen Phase der Diagnostik einen hohen Stellenwert. Die Mehrzahl aller weiteren Tests führen meist dann zu einer Diagnose, wenn gleichzeitig *mögliche diagnostische Hinweise* vorliegen. Daher ist die wiederholte klinische Untersuchung auf mögliche neu aufgetretene Veränderungen wichtig. Neuere Daten weisen auf einen Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{18}F -FDG hin (Jasper, de Kleijn)

DURCHFÜHRUNG

Die Planung der optimalen diagnostischen Strategie und Therapieeinleitung erfordert häufig ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einschluss pädiatrischer Infektiologen, Immunologen und Rheumatologen sowie weiterer Fachdisziplinen (z.B. Onkologie, Mikrobiologie, Virologie und Tropenmedizin, HNO, Augenheilkunde usw.)

THERAPIE

SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Die symptomatische Behandlung des Fiebers umfasst u.a. eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, die medikamentöse Fiebersenkung durch Antipyretika und wärmeableitende Maßnahmen (z.B. Wadenwickel).

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Eine empirische antibiotische Therapie bei septischem Krankheitsverlauf ist nach Anlage von Kulturen aus Blut, Liquor, Urin und ggf. Rachenabstrich in Einzelfällen gerechtfertigt. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem Alter des Kindes und dem erwarteten Erregerspektrum (**III C**).

Eine empirische Steroidtherapie ist zu vermeiden und in der Regel erst nach einigen Wochen der Beobachtung und dem Ausschluss einer malignen Erkrankung sinnvoll (Knochenmarkspunktion und –stanze, Ausschluss extranodaler Lymphome etc.) (**III C**).

LITERATUR

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Futuramed-Verlag, 5. Auflage, 2009, 130-138.

Petersdorf R et al: Fever of unknown origin: report of 100 cases. Medicine 1961;40:1-30

De Kleijn EM et al. and the Netherland FUO study group a: I. Fever of unknown origin: A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine 1997; 76 :392-400.

De Kleijn EM et al. and the Netherland FUO study group b: II. Fever of unknown origin: Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine 1997; 76: 401-414.

Jasper N et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 136-145.

Pasic S et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. Acta Paediatr 2006; 95: 463.

Beeker-Rovers CP et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine 2007; 86: 26-38.

Infektionen nach Lokalisation	Infektionen nach Erreger	Erkrankungen unterschiedlicher pädiatrischer Fachbereiche	Rheumatologische Erkrankungen	Weitere Fieberursachen
HNO- und Kopfbereich Otitis media, Sinusitis ... Skelett Osteomyelitis ... Lunge/Herz/Mediastinum Infektionen des Respirationstraktes ... Abdomen Harnwegsinfektion , Appendizitis ... Wundinfektion nach OP	Schnell wachsende Bakterien Okkulte Bakteriämie, Sepsis, Listeriose, Salmonellose ... Mykobakterien, Spirochäten Chlamydien-Infektion, Rickettsien-Infektion ... Herpesviren Herpes simplex, CMV, EBV Non-Herpesviren Hepatitiden, Parvovirus B19-, Enteroviren, HIV ... Pilze Candida, Aspergillose ... Parasiten Toxoplasmose, Malaria, Leishmaniose ... Nosokomiale resistente Bakterien MRSA... Spezielle Zoonosen	Hämatologisch-onkologisch ALL, NHL, M. Hodgkin, Neuroblastom, Makrophagenaktivierungssyndrome Gastroenterologisch Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen... Endokrinologisch Hyperthyreose, M.Addison, Diabetes insipidus, Hypohidrosis... Immunologisch Zyklische Neutropenie, Neutropenie unter Zytostatikatherapie, septische Granulomatose... Metabolisch/neurologisch Durstfieber Thalamusdysfunktion Lipidspeicherkrankheiten (M. Fabry) Familiäre Dysautonomie...	Juvenile idiopathische Arthritis Systemische JIA... Vaskulitis Kawasaki-Syndrom*, Panarteriitis nodosa, Purpura Schönlein-Hennoch, M. Behcet... Kollagenosen Systemischer Lupus erythematodes... Granulomatöse Erkrankungen Sarkoidose ... Akutes rheumatisches Fieber Periodische Fiebersyndrome Hereditäre periodische Fiebersyndrome PFAPA (perodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis)...	Drug fever Intoxikation/Drogenentzug Verschiedene Erkrankungen Vorhofmyxom, Ektodermale Dysplasie, Münchhausensyndrom, benigne Hyperthermie...

*z.T. mit monosymptomatisch als Fieber mit hohen Entzündungsparametern (atypisches Kawasaki-Syndrom)

Tabelle 1. Fieber unklarer Ursache: Einteilung in Gruppen der möglicherweise zugrunde liegende Erkrankungen mit Beispielen häufiger Erkrankungen (Fieber - Systematik und Differentialdiagnose)

Hereditäre Periodische Fiebersyndrome (HPF)	Familiäres Mittelmeerfieber	Hyper-IgD-Syndrom	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom	Chronic infantile neurological cutaneous and articular-Syndrom	Muckle-Wells Syndrom	Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom
	<i>FMF</i>	<i>HIDS</i>	<i>TRAPS</i>	<i>CINCA</i>	<i>MWS</i>	<i>FCAS</i>
Alter bei Beginn	< 10 Jahre	1 Jahr (-10 Jahre)	<20 Jahre	Neonatal	Adoleszenz	< 1 Jahr
Fieberdauer	1-3 Tage	3-7 Tage	1 -3 Woche	variabel	1-3 Tage	< 24 Stunden
Hauptsymptome	Peritonitis, Pleuritis, (Mon-)Arthritis	Abdominalsymptome, Lymphadenopathie, Triggerung durch Impfungen / Infekte	Konjunktivitis, wandernde Myalgien, Bauch-und Brustschmerz ,Lidödeme	ZNS-Beteiligung, Skelettanomalien Uveitis, Schwerhörigkeit, Dystrophie	Taubheit, Konjunktivitis	Konjunktivitis, Kälteintoleranz
Gelenkbeteiligung	(Mon)arthritis	benigne (Poly)arthritis, Arthralgien	(Mon)arthritis	destruktive Arthritis, Arthralgien	Arthritis, Arthralgien	Arthralgien
Hautbeteiligung	Erysipelartiges Exanthem	Erythematöses, makulopapulöses Exanthem	wanderndes, schmerzhaftes Exanthem	urtikarielles Exanthem	urtikarielles Exanthem	urtikarielles Exanthem
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS-1/NLRP3	CIAS-1/NLRP3	CIAS-1/NLRP3

Tabelle 2. Auswahl einiger HPF Erkrankungen

VERFAHREN ZUR KONSENSBILDUNG

Die repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe hat im informellen Konsens die vorliegende Empfehlung erarbeitet, die von den Vorständen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie verabschiedet wurde.

Erstellungsdatum: 01/2013

Nächste Überprüfung geplant: 01/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online