https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/DE/intro

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Assoziiertes Periodisches Syndrom (TRAPS) oder Familiäres Hibernisches Fieber

Version von 2016

1. ÜBER TRAPS

1.1 Was ist das?

TRAPS ist eine entzündliche Erkrankung, die durch wiederkehrende Schübe von hohen Fieberspitzen gekennzeichnet ist, die gewöhnlich zwei bis drei Wochen anhalten. Das Fieber wird typischerweise von Magen-Darm-Problemen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall), schmerzhaftem rotem Hautausschlag, Muskelschmerzen und Augenschwellungen begleitet. In der Spätphase der Erkrankung kann es zu einer eingeschränkten Nierenfunktion kommen. Es ist möglich, dass in derselben Familie mehrere ähnliche Fälle auftreten.

1.2 Wie häufig tritt die Erkrankung auf?

TRAPS ist eine seltene Erkrankung, die genaue Häufigkeit ist nicht bekannt. Sie betrifft Jungen und Mädchen gleich oft und beginnt gewöhnlich im Kindesalter. Es gibt jedoch auch Berichte über Fälle, in denen die Krankheit erst im Erwachsenenalter aufgetreten ist.
Die ersten Fälle wurden von Patienten mit irisch-schottischer Abstammung berichtet. Doch auch in anderen Bevölkerungsgruppen wurde die Erkrankung nachgewiesen: Franzosen, Italiener, Sephardische und Aschkenase-Juden, Armenier, Araber und Kabylen (bestimmte Berberstämme) aus den nordafrikanischen Ländern (Maghreb).
Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Krankheitsverlauf durch die

Jahreszeiten oder das Klima beeinflusst wird.

1.3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

TRAPS wird durch eine angeborene Anomalie eines Proteins (Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1 [TNFRI]) verursacht, was bei den Patienten zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion führt. TNFRI ist einer der Zellrezeptoren, die spezifisch ein potentes zirkulierendes Entzündungsmolekül, den so genannten Tumornekrosefaktor (TNF), binden. Der genaue Zusammenhang zwischen der Veränderung des TNFRI-Proteins und den wiederkehrenden schweren Entzündungen bei TRAPS wurde noch nicht vollständig identifiziert. Die Schübe können durch Infektionen, Verletzungen oder psychischen Stress ausgelöst werden.

1.4 Ist die Erkrankung vererbbar?

TRAPS wird in einem autosomal-dominanten Erbgang vererbt. Das bedeutet, dass die Erkrankung von einem Elternteil vererbt wird, der die Erkrankung hat und Träger einer abnormalen Kopie des TNFRI-Gens ist. Da jeder Mensch zwei Kopien aller Gene besitzt, beträgt das Risiko, dass ein betroffener Elternteil die mutierte Kopie des TNFRI-Gens an das Kind weitergibt 50 %. Es können auch de-novo-(neue)-Mutationen auftreten. In diesen Fällen hat weder ein Elternteil die Krankheit noch ist ein Elternteil Träger einer Mutation im TNFRI-Gen, sondern die Unterbrechung des TNFRI-Gens geschieht bei der Zeugung des Kindes. In diesem Fall entspricht das Risiko, dass ein weiteres Kind an einem TRAPS erkrankt, dem Zufall.

1.5 Warum leidet mein Kind an der Krankheit? Kann ihr vorgebeugt werden?

TRAPS ist eine Erbkrankheit. Die Person, die die Mutation trägt kann, muss aber nicht die klinischen Symptome von TRAPS zeigen. Die Erkrankung kann derzeit nicht verhindert werden.

1.6 Ist die Erkrankung ansteckend?

TRAPS ist keine Infektionskrankheit. Nur genetisch vorbelastete

Personen können daran erkranken.

1.7 Welches sind die Hauptsymptome?

Am häufigsten treten wiederkehrende Fieberschübe für die Dauer von zwei bis drei Wochen, gelegentlich auch länger oder kürzer, auf. Diese Episoden gehen mit Schüttelfrost und starken Muskelschmerzen an Rumpf und den oberen Gliedmaßen einher. Der typische Hautausschlag ist rot und schmerzhaft, und entspricht in seiner Ausprägung der zugrundeliegenden Entzündung der Haut und des betroffenen Muskelbereichs.

Die meisten Patienten verspüren zu Beginn eines Schubs starke krampfartige Muskelschmerzen, die langsam an Intensität zunehmen und dann in andere Teile der Gliedmaßen wandern. Danach stellt sich der charakteristische Hautausschlag ein. Diffuse Bauchschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls häufig. Eine Entzündung der Membran, die die Vorderseite des Auges bedeckt (Bindehaut) oder Schwellungen rund um die Augen sind typisch für TRAPS, wobei dieses Symptom auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann. Berichtet wird auch über Brustschmerzen aufgrund einer Entzündung der Pleura (des Brustfells) oder des Perikards (des Herzbeutels).

Bei einigen Patienten, insbesondere im Erwachsenenalter, ist ein wechselnder und subchronischer Krankheitsverlauf zu verzeichnen, der durch Schübe von Bauchschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Augenbeteiligung mit oder ohne Fieber sowie durch eine anhaltende Erhöhung der laborchemischen Entzündungswerte gekennzeichnet ist.

Amyloidose ist die schwerste Langzeitkomplikation von TRAPS und tritt bei 14 % der Patienten auf. Sie entsteht aufgrund einer Gewebeablagerung des zirkulierenden und während der Entzündung gebildeten Moleküls, dem so genannten Serum-Amyloid-A. Die Ablagerung von Amyloid A in der Niere führt zum Verlust einer großen Menge von Proteinen mit dem Urin und schreitet bis zum Nierenversagen fort.

1.8 Verläuft die Erkrankung bei jedem Kind gleich?

Hinsichtlich der Dauer von Schüben und symptomfreien Zeiträumen kann TRAPS bei jedem Patient anders verlaufen. Auch welche Hauptsymptome gemeinsam auftreten kann variieren. Diese

Unterschiede können zum Teil durch genetische Faktoren erklärt werden.

2. DIAGNOSE UND THERAPIE

2.1 Wie wird die Erkrankung diagnostiziert?

Ein erfahrener Arzt stellt die Verdachtsdiagnose TRAPS auf Grundlage der klinischen Symptome, die er bei einer körperlichen Untersuchung vorfindet, sowie nach Erhebung der Familienanamnese.
Es gibt verschiedene Blutuntersuchungen, die nützlich sind, um eine Entzündung während der Schübe nachzuweisen. Die Diagnose kann nur durch eine Genanalyse mit Nachweis einer entsprechenden Mutation gesichert werden.
Außerdem in Betracht kommen können Erkrankungen, die mit wiederkehrendem Fieber einhergehen. Dazu zählen Infektionen, Tumorerkrankungen und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie z. B. andere autoinflammatorische Erkrankungen wie familiäres Mittelmeerfieber (FMF) und Mevalonatkinasemangel (MKD).

2.2 Welche Untersuchungen müssen durchgeführt werden?

Laboruntersuchungen spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose von TRAPS. Untersuchungen wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Serum Amyloid A (SAA), großes Blutbild und Fibrinogen können während eines Anfalls durchgeführt werden, um das Ausmaß der Entzündung zu bestimmen. Wenn das Kind wieder beschwerdefrei ist, werden diese Untersuchungen wiederholt, um festzustellen, ob sich die Werte wieder normalisiert oder fast normalisiert haben.
Eine Urinprobe wird außerdem auf das Vorliegen von Eiweiß und roten Blutkörperchen untersucht. Während der Anfälle kann es vorübergehend zu auffälligen Werten kommen. Patienten mit einer Amyloidose haben jedoch dauerhaft erhöhte Proteinkonzentrationen im Urin.
Eine molekulargenetische Untersuchung des TNFRI-Gens wird in spezialisierten Genlaboren durchgeführt.

2.3 Welche Behandlungen stehen zur Verfügung?

Zurzeit gibt es keine Therapie, um der Krankheit vorzubeugen oder sie zu heilen. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR wie z. B. Ibuprofen, Naproxen oder Indomethacin) helfen bei der Linderung der Symptome. Hohe Kortisondosen sind häufig wirksam, doch die dauerhafte Anwendung kann zu schweren Nebenwirkungen führen. Es wurde nachgewiesen, dass die spezifische Blockade des entzündungsfördernden Zytokin-TNF mit dem löslichen TNF-Rezeptor (Etanercept) bei manchen Patienten wirksam zur Vorbeugung von Fieberschüben ist. Dagegen wurde bei Anwendung von monoklonalen Antikörpern gegen TNF eine Verschlimmerung der Symptomatik festgestellt. Kürzlich wurde bei manchen Kindern mit TRAPS ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit einem Medikament, das ein andres Zytokin (IL-1) hemmt, erzielt.

2.4 Welche Nebenwirkungen haben medikamentöse Therapien?

Die Nebenwirkungen sind von dem eingesetzten Medikament abhängig. NSAR können Kopfschmerzen, Magengeschwüre und Nierenschäden hervorrufen. Kortikosteroide und Biologika (TNF- und IL-1-Hemmer) erhöhen die Infektionsanfälligkeit. Darüber hinaus können Kortikosteroide eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen.

2.5 Wie lange sollte die Behandlung durchgeführt werden?

Aufgrund der relativ geringen Zahl von Patienten, die mit Anti-TNF- oder Anti-IL-1-Medikamenten behandelt werden, weiß man noch nicht genau, ob die Patienten besser jeweils zum Zeitpunkt eines neuen Krankheitsschubs oder kontinuierlich behandelt werden sollten, und wenn ja, für wie lange.

2.6 Gibt es alternative/ergänzende Therapien?

Es gibt keine veröffentlichten Berichte über wirksame ergänzende Therapien.

2.7 Welche regelmäßigen Kontrollen sind notwendig?

Bei Patienten unter Behandlung sollten mindestens alle zwei bis drei Monate Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt werden.

2.8 Wie lange dauert die Erkrankung?

TAPS ist eine lebenslange Krankheit. Doch die Fieberschübe nehmen mit zunehmendem Alter an Intensität ab und es kann ein eher chronischer und wechselhafter Verlauf beobachtet werden. Leider führt diese Entwicklung nicht zu einer Vorbeugung der möglichen Entstehung einer Amyloidose.

2.9 Kann der Patient wieder vollständig gesund werden?

Nein, da es sich um eine genetische Erkrankung handelt.

3. ALLTAG

3.1 Wie wirkt sich die Erkrankung auf das Alltagsleben des Kindes und seiner Angehörigen aus?

Die häufigen und langanhaltenden Fieberschübe stören das normale Familienleben und können die Arbeit der Eltern bzw. des Patienten beeinträchtigen. Es dauert meistens sehr lange, bis die richtige Diagnose gestellt wird. In dieser Zeit sind die Eltern sehr besorgt, und gelegentlich werden auch unnötige medizinische Eingriffe durchgeführt.

3.2 Was ist mit der Schule?

Häufige Schübe können zu vielen Fehltagen führen. Mit einer wirksamen Behandlung können die Fehltage reduziert werden. Die Lehrer sollten über die Krankheit in Kenntnis gesetzt werden und Anweisungen erhalten, was zu tun ist, wenn ein Schub in der Schule beginnt.

3.3 Was ist mit Sport?

Es gibt keine Beschränkungen beim Sport. Doch die häufige Abwesenheit von Spielen und Trainingseinheiten kann die Ausübung von Wettbewerbssportarten behindern.

3.4 Was ist mit der Ernährung?

Es gibt keine spezielle Diät.

3.5 Kann das Klima den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

Nein, das kann es nicht.

3.6 Darf das Kind geimpft werden?

Ja, das Kind kann und sollte geimpft werden, auch wenn dies zu Fieberschüben führen kann. Besonders wenn Ihr Kind mit Kortikosteroiden oder Biologika behandelt wird, sind Impfungen wichtig zur Vorbeugung möglicher Infektionen.

3.7 Was ist hinsichtlich Sexualleben, Schwangerschaft und Empfängnisverhütung zu beachten?

Patienten mit TRAPS können ein normales Sexualleben führen und eigene Kinder bekommen. Sie sollten sich jedoch darüber im Klaren sein, dass eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit besteht, dass das Kind an TRAPS erkrankt. Dieser Aspekt sollte in einer genetischen Beratungssitzung mit dem Kind und seinen Angehörigen besprochen werden.