

© 2016 by Elsevier GmbH - Angemeldet als DGKJ e.V.

Fieber unklarer Genese

- ✍ T. KALLINICH
- ✍ E. LAINKA
- ✍ R. BERNER
- ✍ T. NIEHUES

KRANKHEITSBEZEICHNUNG

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 (2, 3), welche sich wegen des unterschiedlichen Erkrankungsspektrums nicht auf das Kindesalter übertragen lassen. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit unklarem Fieber können hereditäre periodische Fiebersyndrome als ursächlich identifiziert werden. Für die systematische Abklärung von Fieber unklarer Genese ist eine Einteilung der möglicherweise zugrunde liegenden Erkrankungen sinnvoll (s. [Tab. H1-1](#) und [Tab. H1-2](#)) (1–4, 6). **Eine Darstellung des Vorgehens für alle möglichen Differenzialdiagnosen ist im Rahmen von Leitlinien nicht möglich.**

Fieber unklarer Ursache: Einteilung in Gruppen der möglicherweise zugrundeliegenden Erkrankungen mit Beispielen häufiger Erkrankungen (Fieber – Systematik und Differenzialdiagnose)

Tabelle H1-1

Infektionen nach Lokalisation	Infektionen nach Erreger	Erkrankungen unterschiedlicher pädiatrischer Fachbereiche	Rheumatologische Erkrankungen	Weitere Fieberursachen
HNO- und Kopfbereich Otitis media, Sinusitis ...	Schnell wachsende Bakterien Okkulte Bakteriämie,	Hämatologisch-onkologisch ALL, NHL, Morbus Hodgkin, Neuroblastom, Makrophagen-	Juvenile idiopathische Arthritis Systemische JIA ...	Drug fever Intoxikation/Drogenentzug Verschiedene Erkrankungen Vorhofmyxom, ektodermale
Skelett Osteomyelitis ...	Sepsis, Listeriose, Salmonellose ...	aktivierungssyndrome ... Gastroenterologisch	Kawasaki-Syndrom-, Panarteriitis nodosa, Purpura Schoenlein-	Dysplasie, Münchhausen-Syndrom, benigne Hyperthermie ...
Lunge, Herz, Mediastinum Infektionen des Respirationstrakts ...	Mykobakterien, Spirochäten Chlamydien-	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ... Endokrinologisch	Hennoch, Morbus Behçet ...	
Abdomen Harnwegsinfektion, Appendizitis ...	Rickettsien- Infektion ... Herpesviren	Addison, Diabetes insipidus, Hypohidrosis ... Immunologisch	Kollagenosen Systemischer Lupus erythematodes ...	
Wundinfektion nach OP	Herpes simplex, CMV, EBV Non-Herpesviren	Zyklische Neutropenie, Neutropenie unter Zytostatika-therapie, septische Granulomatose ... Metabolisch, neurologisch	Granulomatose Erkrankungen Sarkoidose ... Akutes rheumatisches Fieber	

Infektionen nach Lokalisation	Infektionen nach Erreger	Erkrankungen unterschiedlicher pädiatrischer Fachbereiche	Rheumatologische Erkrankungen	Weitere Fieberursachen
	Hepatitisen, Parvovirus B19-, Enteroviren, HIV ...	Durstfieber, Thalamusdysfunktion, Lipidspeicherkrankheiten (Morbus Fabry) Familiäre	Periodische Fiebersyndrome	Hereditäre periodische Fiebersyndrome, PFAPA
	Pilze Candida, Aspergillose ...	Dysautonomie.	(periodisches Fieber, aphthöse, Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis).	
	Parasiten Toxoplasmose, Malaria, Leishmaniose ...			
	Nosokomiale resistente Bakterien MRSA...			
	Spezielle Zoonosen			

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

Auswahl einiger HPF-Erkrankungen

Tabelle H1-2

Hereditäre Periodische Fiebersyndrome (HPF)	Familiäres Mittelmeerfieber	Hyper-IgD-Syndrom	Tumornekrose-faktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom	Chronic infantile neurological cutaneous and articular Syndrom	Muckle-Wells-Syndrom	Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom
	FMF	HIDS	TRAPS	CINCA	MWS	FCAS
Alter bei Beginn	< 10 Jahre	1 Jahr (-10 Jahre)	< 20 Jahre	Neonatal	Adoleszenz	< 1 Jahr
Fieberdauer	1-3 Tage	3-7 Tage	1-3 Wochen	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

Hereditäre Periodische Fiebersyndrome (HPF)	Familiäres Mittelmeerfieber	Hyper-IgD-Syndrom	Tumornekrose- faktor- Rezeptor-1- assoziiertes periodisches Syndrom	Chronic infantile neurological cutaneous and articular- Syndrom	Muckle- Wells- Syndrom	Familiäres kälteinduziertes autoinflammato- risches Syndrom
Gen	FMF MEFV	HIDS MVK	TRAPS TNFRSF1A	CINCA CIAS-1/NLRP3	MWS CIAS-1/NLRP3	FCAS CIAS-1/NLRP3

DEFINITION

in der klinischen Praxis wird das Fieber unklarer Genese meist durch eine rektal gemessene Temperatur $\geq 38,5$ °C mit einer Dauer von mehr als 8 Tagen definiert (4). 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 (1, 7). Bei den periodischen Fiebersyndromen führen autoinflammatorische Prozesse zu intermittierend auftretenden inflammatorischen Schüben (z.B. hereditäre periodische Fiebersyndrome s. [Tab. H1-2](#)).

LEITSYMPTOME

Leitsymptom des Fiebers unklarer Genese ist naturgemäß ein nicht geklärtes Fieber (s. Abschnitt „Definition“). In vielen Fällen finden sich zusätzlich *mögliche diagnostische Hinweise* (2, 3). [Tabelle H1-3](#) gibt eine Übersicht möglicher wegweisender Befunde. Periodische Fiebersyndrome sind durch intermittierend auftretende febrile Attacken geprägt. Häufig findet sich eine charakteristische Begleitsymptomatik.

Wichtige Hinweise für die Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung

Tabelle H1-3

Anamnese	Ausgewählte klinische Befunde
– Positive Familienanamnese, Ethnizität	– Gedeih-, Wachstumsstörung (Perzentilen)
– Vorerkrankungen, Operationen, Entwicklung	– Exanthem, Erythema nodosum, Urtikaria
– Medikamente	– Aphthen, orale Ulzerationen, Pharyngitis
– Fiebertyp (Fieberkalender)	– Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie
– Gewichtsverlust, Stuhlunregelmäßigkeiten, Nachtschweiß	– Konjunktivitis, Uveitis
– Haarausfall, trockene Augen, Schluckbeschwerden	– Arthritis
– Anzahl und Schwere von Infektionen	– Knochenschmerz
– Tierkontakt, Zeckenexposition, Insektenstiche	– Neues Herzgeräusch
– Ernährungsgewohnheiten	– Muskelschmerz
– Verhaltensauffälligkeiten	– Fehlende Fähigkeit zu Schwitzen
– Erkrankungen in der Umgebung	– Kapillarbett-/Nagelbettveränderungen
– Reisen ins Ausland (insbesondere Tropen)	– Serositis
	– Neurologische Auffälligkeiten (z.B. Kopfschmerz)
	– Pulmonale Beschwerden
	– Bauchschmerz, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö (v.a. nachts), gastrointestinaler Blutverlust, perianale Inspektion, rektale Untersuchung

DIAGNOSTIK

Das Ausmaß und die Intensität der diagnostischen Maßnahmen orientieren sich am Zustand des Kindes und dem Krankheitsverlauf. Ein feststehendes Diagnoseschema wurde im Kindesalter nicht prospektiv ausgewertet und erscheint nicht sinnvoll. Das Fieber ist in jedem Falle zu objektivieren (mind. 6 Wochen Temperaturkontrolle zweimal pro Tag).

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese mit Erfassung der Familienanamnese, Reiseanamnese und der Vorgeschichte sowie die wiederholte körperliche Untersuchung während und zwischen den Fieberattacken (s. [Tab. H1-3](#)). In vielen Fällen sind Lokalbefunde hinweisend für die weitere Diagnostik. Das Führen eines Beschwerdekaltenders 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 (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke III) (1-3):

- *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, Kreatininkinase, Gerinnungsparameter, Blutgasanalyse, Prokalzitonin
- *Immunologische Diagnostik:* Antinukleäre Antikörper (ANA)
- *Mikrobiologische Diagnostik:* Urin-, Liquor-, Stuhl-, Sputumkulturen, ggf. Haut- und Schleimhautabstriche; wiederholte Blutkulturen (ggf. mit dem Labor längere Bebrütungszeiten absprechen),
- *Tuberkulose-Hauttest*, Interferon- α Release Assay
- *Urinanalyse:* Leukozyten, Erythrozyten, Eiweiß, Hämoglobin
- *Stuhluntersuchung* auf okkultes Blut, Stuhluntersuchung auf Calprotectin
- *Röntgenaufnahme* des Thorax
- *Sonographie* des Abdomens, evtl. Sonographie von Pleura, Gelenken und Lymphknoten
- *Echokardiographie, EKG*
- *Augenarzt:* Uveitis.

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 Untersuchungsbefunds oder der Laborwerte. Für die differenzialdiagnostische Planung ist das Anlegen einer Prüfliste der zu erwägenden Krankheiten sinnvoll (z.B. angelehnt an [Tab. H1-3](#)). 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 H9.

- *Immunologische Diagnostik:* Immunglobulin-Subklassen, Blutgruppen-Isoagglutinine, spezifische Antikörper (Masern, Tetanus, Pneumokokken), mehrmalige Bestimmung der Granulozytenzahl, ggf. Granulozytenfunktion (Sauerstoffradikalproduktion), ggf. durchflusszytometrische Analyse der Lymphozyten- und Leukozytenoberflächenmarker (FACS), ggf. Lymphozytenstimulationstests, Komplement (C3, C4, AP50, CH50), NBT-Test.
- *Infektiologische Diagnostik (hier kann nur ein Spektrum angegeben werden, aus dem sich entsprechend der klinischen Situation eine gezielte Diagnostik ableiten muss):*
 - *Viren:* CMV, EBV, Hepatitisviren, HIV, Parvovirus B₁₉;
 - *Bakterien:* *Bartonella henselae*, Borrelien, Brucellen, Campylobacter, Chlamydien, Coxiellen, Ehrlichien, Francisella spp., Legionellen, Leptospiren, typische und atypische Mykobakterien, Rickettsien, Salmonellen, *Spirillum minus*, *Tropheryma whippelii*, Yersinien;
 - *Protozoen:* Leishmanien, Plasmodien, *Toxoplasma gondii*, Trypanosomen;
 - *Pilze:* Aspergillen, Candida spp., 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, Darmsonographie, MRT-Sellink (bei V.a. Morbus Crohn).
- *Diagnostik von entzündlichen Hepatopathien:* SMA-, LKM1- und SLA-Antikörper, ggf. Leberbiopsie.
- *Diagnostik von Vaskulitiden:* ANCA-Bestimmung, Dopplersonographie 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 im Urin (bei Fieber), löslicher TNF- α -Rezeptor 1, ggf. molekulargenetische Untersuchungen: MEFV-Gen für FMF, MVK-Gen für HIDS, NLRP3-Gen für CAPS, TNFRSF1A-Gen für TRAPS, NLRP12.

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

- MRT, Computertomographie, Angiographie, Skelettszintigraphie
- 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,
- Positronenemissionstomographie (PET) mit ¹⁸F-FDG (¹⁸F-Fluorodeoxyglukose), 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 bei maximal 50% der Patienten gefunden. Als bildgebendes Screening-Verfahren haben die Röntgenaufnahme des Thorax und die Ultraschalluntersuchung des Abdomens in der frühen Phase der Diagnostik einen hohen Stellenwert. Die wiederholte klinische Untersuchung auf mögliche neu aufgetretene Veränderungen ist wichtig. Neuere Daten weisen auf einen Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) mit ¹⁸F-FDG hin (2, 3, 5).

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 (**Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke III**).

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.) (**Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke III**).

LITERATUR

1

- ☞ CP Bleeker-Rovers
- ☞ FJ Vos
- ☞ EM de Kleijn
- ☞ AH Mudde
- ☞ TS Dofferhoff
- ☞ C Richter
- ☞ TJ Smilde
- ☞ PF Krabbe
- ☞ WJ Oyen
- ☞ JW van der Meer

A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol
Medicine , Auflage 86, 2007, Seite 26 - 38

2

- 🌿 EM De Kleijn
- 🌿 JP Vandenbroucke
- 🌿 JW van der Meer
- 🌿 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 , Auflage 76, 1997, Seite 392 - 400

3

- 🌿 EM De Kleijn
- 🌿 HJJ van Lier
- 🌿 JWM van der Meer
- 🌿 the Netherland FUO study group b: II

Fever of unknown origin: Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients
Medicine , Auflage 76, 1997, Seite 401 - 414

4

- 🌿 Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie

Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen 5. Auflage 2009, Futuramed-Verlag Seite 130 - 138

5

- 🌿 N Jasper
- 🌿 J Däbritz
- 🌿 M Frosch
- 🌿 M Loeffler
- 🌿 M Weckesser
- 🌿 D Foell


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 , Auflage 37, 2010, Seite 136 - 145


6

- 🌿 S Pasic
- 🌿 A Minic
- 🌿 P Djuric
- 🌿 D Micic
- 🌿 M Kuzmanovic
- 🌿 L Sarjanovic
- 🌿 M Markovic

Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience Acta Paediatr , Auflage 95, 2006, Seite 463 - 466

 7

 RG Petersdorf

 PB Beeson

Fever of unexplained origin: report of 100 cases Medicine , Auflage 40, 1961, Seite 1 - 30

[Impressum](#)

[Datenschutz](#)

[User Guide](#)

[Elsevier AGB](#)

[Elsevier Portal](#)

[Elsevier Webshop](#)

[Checkmel Klinikstandards](#)