

Monatsschr Kinderheilkd 2022 · 170 (Suppl 6):  
S482–S486

<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01530-8>

Angenommen: 20. April 2022

Online publiziert: 30. Juni 2022

© The Author(s), under exclusive licence to  
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2022

#### Redaktion

Dominik Schneider, Dortmund

Lutz Weber, Köln

Fred Zepp, Mainz



# 2/m, Fieber 39,5 °C seit 5 Tagen

## Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 90

Prasad T. Oommen<sup>1</sup> · Anton Hospach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klin. Immunologie, Bereich Pädiatrische Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>2</sup> Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), Stuttgart, Deutschland

### Prüfungssimulation

#### Fallschilderung

##### Anamnese und körperliche Untersuchung

In der Notfallambulanz wird Ihnen ein 2-jähriger Junge mit Fieber bis 39,5 °C seit 5 Tagen vorgestellt. Auf Nachfrage berichtet die Mutter, dass sich das Fieber bei dem Kind schlecht senken lasse, und dass ihr gerötete Augen, ein schlechtes Trinkverhalten sowie ein hohes Schlafbedürfnis aufgefallen seien. In der körperlichen Untersuchung sehen Sie ein wehriges Kind in reduziertem Allgemeinzustand mit generalisiertem makulösen Exanthem, ödematösen Handflächen, gerötetem Rachenring, geschwollenen Lippen und zervikal multiplen bis 1,5 cm vergrößerten Lymphknoten. Der Junge erscheint endgradig nackensteif.

##### Auffällige Laborwerte

Leukozytenzahl 25.000/μl, Neutrophile 90%, Thrombozytenzahl 250.000/μl, C-reaktives Protein (CRP) 15 mg/dl, Albumin 2,5 g/dl, Natrium 129 mmol/l, Kreatinin (Crea) 0,5 mg/dl; Urin: 100 Leukozyten/μl.

#### ? Prüfungsfragen

- Was sind die Leitsymptome in diesem Fall?
- Welche anamnestischen Angaben und klinischen Befunde stützen Ihre Verdachtsdiagnose?
- Welche Differenzialdiagnosen kommen primär in Betracht?
- Welchen Stellenwert hat die anamnestische Angabe der Mutter, dass ihr beim Kind gerötete Augen aufgefallen seien?
- Wie bewerten Sie in dieser Konstellation eine „Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2“-Exposition?
- Wegen der Nackensteifigkeit entscheiden Sie sich zu einer Lumbalpunktion. Im Liquor finden sich 120 Leukozyten/μl, eine Glucosekonzentration von 70 mg/dl und ein Gesamtprotein-spiegel von 30 mg/dl. Müssen Sie die Diagnose ändern?
- Welche Therapieoptionen existieren für dieses Krankheitsbild?
- In welchem Zeitraum sollte die Behandlung beginnen, und worauf ist im Verlauf zu achten?



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

**?** Was sind die Leitsymptome in diesem Fall?

- Die Leitsymptome in diesem Fall sind das **Fieber über 5 Tage** und die **Konjunktivitis**. Anhand der vorliegenden Anamnese-Befund-Konstellation ist ein breites Spektrum als Ursache zu bedenken (■ Tab. 1).
- Aufgrund der Dauer des Fiebers und des reduzierten Allgemeinzustands sollten Sie zügig über das weitere Vorgehen entscheiden und weitere diagnostische Schritte einleiten.

**?** Welche anamnestischen Angaben und klinischen Befunde stützen Ihre Verdachtsdiagnose?

Die beschriebene Konstellation lässt an das **Kawasaki-Syndrom (KS)**, eine **akute systemische Vaskulitis** kleiner und mittelgroßer Gefäße, denken. Bei diesem seit 5 Tagen fiebernden Kind liegen alle klassischen KS-Symptome (■ Abb. 1) vor [1, 2]. Diese umfassen:

- **oropharyngeale Veränderungen**, Lacklippen, trockene, rissige Lippen, Erdbeerzunge,
- **bilaterale konjunktivale Injektion ohne Exsudation**,
- **Extremitätenbeteiligung** mit Schwellung bzw. Rötung der Hände und Füße (im Verlauf **Hautschuppungen**, meist an Fingern und Zehen ab der 2. bis 3. Woche),
- polymorphes, stammbetontes **Exanthem**,
- zervikale meist unilaterale **Lymphadenopathie** > 1,5 cm.
- Die klinischen Symptome können zeitlich versetzt auftreten und von weiteren unspezifischen Befunden und Symptomen begleitet sein.
- Laborchemisch ist der Nachweis der **systemischen Inflammation** obligat. Hierzu gehören erhöhte Werte für das CRP, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine Neutrophilie, häufig auch eine normozytäre, normochrome Anämie. Im Verlauf ist eine **Thrombozytose** charakteristisch.
- Unspezifisch erhöht sind meist Leberenzyme und Bilirubin; eine Hypalbuminämie kann ebenso wie eine Hyponatriämie vorkommen.
- Im Zuge der differenzialdiagnostischen Abklärung müssen **Urinuntersuchungen, mikrobiologische Keimnachweise** und je nach klinischer Präsentation auch **Liquoruntersuchungen** durchgeführt werden.
- Typisch, aber insbesondere initial nicht immer nachweisbar, sind Gefäßdilatationen und Aneurysmen im Bereich der Koronargefäße. Korrelat dieser Veränderungen sind Infiltrationen der Gefäßwand durch Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile und Makrophagen. Das Ausmaß des Schadens kann von einer (meist reversiblen) **Koronardilatation** bis zu großen, **Riesenneurysmen der Koronararterien** (> 8 mm) führen. Um das Vorhandensein oder das Ausmaß der Koronarbeteiligung

Tab. 1 Differenzialdiagnosen von Fieber und Konjunktivitis	
Infektionserkrankungen	Systemische Erkrankungen
<i>Viral</i> , z. B. Masernviren Adenoviren, Enteroviren EBV HHV 6 Parvovirus B19 Hantaviren	Stevens-Johnson-Syndrom „Toxic shock syndrome“ Systemische juvenile idiopathische Arthritis (Still-Syndrom) „Staphylococcal scalded skin syndrome“ Andere Vaskulitiden
<i>Bakteriell</i> , z. B. Streptokokken Mykoplasmen Leptospiren	Autoinflammatorische Erkrankungen PIMS-TS/MIS-C
<i>EBV</i> Epstein-Barr-Viren, <i>HHV</i> humane Herpesviren, <i>MIS-C</i> „multisystem inflammatory syndrome in children“, <i>PIMS-TS</i> „pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2“	



**Abb. 1** ◀ Blickdiagnose: Kawasaki-Syndrom. **a** Lacklippen, Erdbeerzunge; **b** Konjunktivitis, **c** palmares Ödem und Rötung, **d** polymorphes stammbetontes Exanthem

(sogenannter **Z-Score**) zu erfassen, muss frühzeitig eine **Echokardiographie** erfolgen und auch bei initial unauffälligem Befund – insbesondere bei anhaltendem Fieber – wiederholt werden.

### Merke.

- Für die Diagnose des KS existieren keine pathognomonischen Befunde; sie muss anhand der diagnostischen Kriterien gestellt werden. Der klinischen Beobachtung kommt eine besondere Bedeutung zu.
- Die anamnestischen Angaben sollen in die Diagnosestellung einbezogen werden, da die Symptome auch sequenziell auftreten können.
- Fehlende Entzündungswerte schließen die Diagnose des KS aus.
- Eine Echokardiographie sollte früh durchgeführt und ggf. wiederholt werden, sowohl um einen differenzierten Ausgangsbefund zu erheben, als auch um eine im Verlauf auftretende Erweiterung der Koronararterien rechtzeitig zu detektieren.

### ? Welche Differenzialdiagnosen kommen primär in Betracht?

- Das differenzialdiagnostische Vorgehen sollte zügig erfolgen und die Aspekte Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Labor- und Urinuntersuchung sowie ggf. bildgebende Untersuchungen wie Röntgen- oder Ultraschalluntersuchungen umfassen.
- Das Ziel sollte sein, die häufigste Fieberursache bei Kindern, nämlich **Infektionserkrankungen**, zügig und differenziert zu adressieren. Häufige virale oder bakterielle Erreger finden sich in **Tab. 1**.
- Auch Systemerkrankungen können sich ähnlich wie das KS manifestieren. Hierzu zählen neben Erkrankungen wie z. B. dem **Stevens-Johnson-Syndrom** auch autoinflammatorische Erkrankungen wie eine **systemische juvenile idiopathische Arthritis (Still-Syndrom)** oder die Gruppe der **Makrophagenaktivierungssyndrome**, die genetisch, idiopathisch, infektiionsgetriggert oder sekundär zu anderen Autoimmun- oder Autoinflammationserkrankungen auch getriggert durch ein KS auftreten können.

### ? Welchen Stellenwert hat die anamnestische Angabe der Mutter, dass ihr beim Kind gerötete Augen aufgefallen seien?

- Gerötete Augen im Zusammenhang mit Fieber sind hochverdächtig auf eine **systemische Erkrankung**. Dieser Verdacht wird durch ein **bilaterales Auftreten** sowie bei **fehlendem Nachweis eitrigem Sekret** erhärtet. Gerötete Augen im Sinne einer **konjunktivalen „Injektion“ entzündeter Gefäße** kommen bei zwischen 80 und 90 % der Patienten mit einem KS vor.
- Auch wenn dieser Befund zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr vorliegt, sollte die anamnestische Angabe der Mutter eindeutig als weiteres Kriterium gewertet werden. Dies gilt für sämtliche anderen in den Klassifikationskriterien aufgeführten Symptome und Befunde. Grundsätzlich müssen für die Diagnose des KS nicht alle Befunde gleichzeitig nachweisbar

sein. Vielmehr ist das **sequenzielle Auftreten der Symptomatik** zu bewerten und in die Diagnose zu integrieren.

- Im Allgemeinen sollte bei der Diagnosefindung „lang anhaltendes Fieber bei Kleinkind mit systemischen Zeichen“ stets ein KS in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Für die Diagnose sollen 4 von den 5 im Abschn. „Welche anamnestischen Angaben und klinischen Befunde stützen Ihre Verdachtsdiagnose?“ aufgeführten Kriterien vorhanden sein.
- Sind zum aktuellen Zeitpunkt und nach präziser Bewertung der anamnestischen und klinischen Angaben und Befunde nicht alle klassischen Befunde für ein KS vorhanden, ist die Diagnose eines **inkompletten KS** zu diskutieren.

### ? Wie bewerten Sie in dieser Konstellation eine „Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2“-Exposition?

- Seit dem Frühjahr 2020 ist ein neues Krankheitsbild bekannt, das eine inflammatorische Symptomatik nach einer Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) aufweist, das **„pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with CoV-2“ (PIMS-TS)** oder **„multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)“**.
- Diese Erkrankung tritt zwischen 4 und 6 Wochen nach einer – meist mild oder inapparent verlaufenden – Akutinfektion mit SARS-CoV-2 auf.
- Das Befundspektrum ist sehr breit; von der WHO sowie anderen Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGPI) wurden Falldefinitionen zu diesem Symptomenkomplex entwickelt (s. hierzu auch die Homepage der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>).
- Die häufigsten Befunde und Symptome sind hohes Fieber, gastrointestinale Beschwerden mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, ein generalisiertes makulöses – oft auch palmoplantares – Exanthem, Rötung der Mundschleimhaut, Konjunktivitis, myokardiale Dysfunktion, Perikarditis, Herzrhythmusstörungen und arterielle Hypotonie. Allerdings kann auch – wie bei der akuten SARS-CoV-2-Infektion – eine bronchopulmonale Symptomatik vorhanden sein.
- Auffallend sind häufig eine **Lympho-** und eine **Thrombopenie**, ganz im Gegensatz zu einem KS. Typischerweise sind die Konzentrationen des **„N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“ (NT-pro BNP)** und teilweise auch des **Troponin T** erhöht. Insbesondere bei Kleinkindern ist eine breite Überlappung zum KS vorhanden.

### Merke.

- Die diagnostische Abgrenzung des klassischen KS vom PIMS-TS/MIS-C kann schwierig sein.
- Hilfreich können schwerwiegendere Organbeteiligungen mit vorherrschender gastrointestinaler Beschwerdesymptomatik sowie Laborbefunde wie eine ausgeprägte Lympho- und Thrombozytopenie sowie eine Hypoproteinämie und Gerinnungsaktivierung sein; diese sind beim KS eher selten zu finden.

❓ Wegen der Nackensteifigkeit entscheiden Sie sich zu einer Lumbalpunktion. Im Liquor finden sich 120 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ , eine Glucosekonzentration von 70 mg/dl und ein Gesamtproteinspiegel von 30 mg/dl. Müssen Sie die Diagnose ändern?

Eine Liquorpleozytose sollte in der Gesamtkonstellation mit systemischer Entzündungsreaktion keinesfalls zu einem Verwerfen der Diagnose führen, ganz im Gegenteil: **Die sterile Meningitis ist Teil des Symptomenspektrums beim KS.**

❓ Welche Therapieoptionen existieren für dieses Krankheitsbild?

- Das KS ist mit bis zu 500 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland zwar selten, sollte dennoch so früh wie möglich erkannt und behandelt werden, um bleibende Schäden, u. a. durch koronararterielle Aneurysmata (KAA), zu verhindern.

**Differenzialtherapeutisches Vorgehen.** Mit der zunehmenden Kenntnis und Präzisierung von Risikofaktoren für die Entwicklung der KAA wurde in den letzten Jahren folgendes differenzialtherapeutisches Vorgehen entwickelt (Abb. 2):

- Neben der bekannten Gabe von **intravenösen Immunglobulinen (IVIg)** und **Acetylsalicylsäure (ASS)** soll bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Risikofaktoren *bereits initial* Prednisolon *verabreicht* werden [3]:
  - initial dilatierte Koronararterien (Z-Score  $\geq 2$ ),
  - Patientenalter  $\leq 1$  Jahr,
  - schwerer Krankheitsverlauf z. B. Makrophagenaktivierungssyndrom, Schock.
- Darüber hinaus soll eine **Steroidgabe erwogen** werden, bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
  - Patientenalter  $\geq 7$  Jahre,
  - männliches Geschlecht,

- pathologische Laborwerte (deutlich erhöhte Inflamationsparameter, erhöhte Leberenzyme, Hypalbuminämie, Anämie, Hyponatriämie),
- Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn  $\leq 4$  oder  $> 14$  Tage.

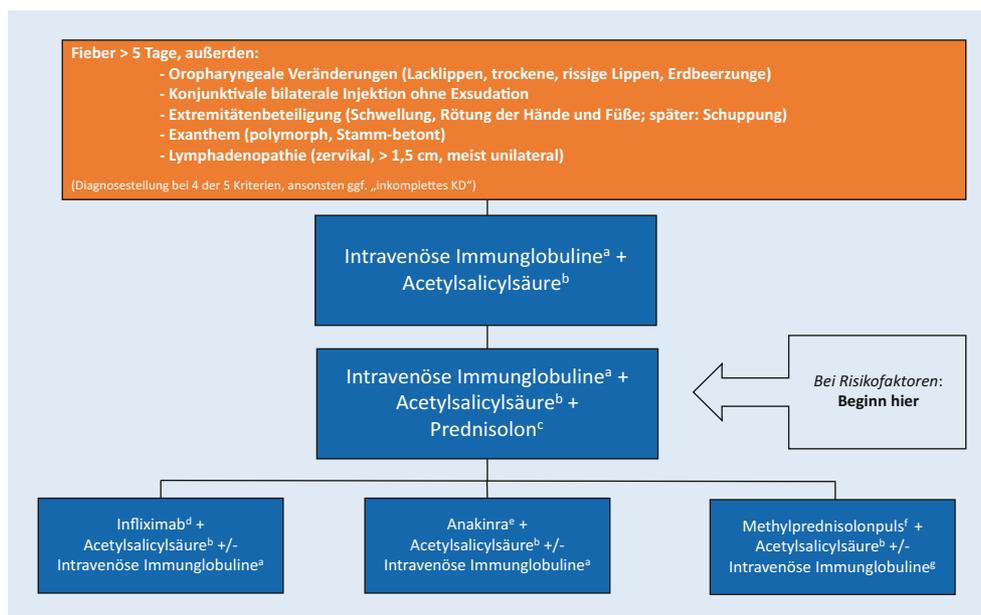
**Merke.** Bei Nachweis von Risikofaktoren soll initial eine Steroidtherapie erfolgen.

**Therapierefraktäre Verläufe.**

- Therapierefraktäre Verläufe bringen ein **erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Schäden** mit sich.
- Eine **medikamentöse Zytokinblockade** von Interleukin-1 (Anakinra), Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (Infliximab) oder eine Methylprednisolonpulstherapie erwiesen sich in solchen Situationen ebenfalls als effektiv [5–7]; ihr Einsatz sollte allerdings interdisziplinär und unter Hinzuziehen von in der Behandlung mit KS erfahrenen Zentren diskutiert werden.

❓ In welchem Zeitraum sollte die Behandlung beginnen, und worauf ist im Verlauf der Behandlung zu achten?

- Um die Inflammation dieser akut-systemischen Vaskulitis zu kontrollieren und die prognoserelevante Thrombozytenaggregation zu vermindern, sollte die Behandlung rasch beginnen.
- Bei früher Diagnosestellung vor dem 5. Krankheitstag sollte die Therapie zügig initiiert werden. Bei Persistenz des Fiebers länger als 36 h nach erster IVIG-Gabe soll eine 2. IVIG-Gabe erfolgen.
- Auch bei späterer Diagnosestellung ( $> 10$  Tage) ist bei Inflamationszeichen, Fieber und koronaren Auffälligkeiten eine IVIG-Gabe noch sinnvoll. Ebenso kann bei ausbleibender Entfieberung eine erneute IVIG-Gabe erforderlich werden. Eine evtl. Steroidgabe soll bis zur **Normalisierung des CRP-Spiegels**, danach alle 5 Tage halbierend ausgeschlichen werden. Die Gabe von ASS wird für mindestens 6 bis 8 Wochen fortgeführt. Eine Fortführung ggf. auch eine **duale Thrombozytenaggregati-**



**Abb. 2** ◀ Akuttherapie des Kawasaki-Syndroms. Therapieeskalation jeweils bei fehlender Entfieberung  $\geq 36$  h nach Ende der Gabe von intravenösen Immunglobulinen. <sup>a</sup> Gabe: 2 g/kgKG über 10–12 h; <sup>b</sup> 30–50 mg/kg; <sup>c</sup> 2 mg/kgKG in 3 Einzeldosen (ED); <sup>d</sup> 5 mg/kgKG einmalig; <sup>e</sup> 2 bis max. 10 mg/kgKG und Tag; <sup>f</sup> 10–30 mg/kgKG (max. 1 g/Tag) für 3 Tage; <sup>g</sup> 2 Gaben im Therapieverlauf werden als hinreichend betrachtet. Patienten ohne Risikofaktoren sollten keine 3 Gaben erhalten. (Modifiziert nach AWMF-Leitlinie Kawasaki-Syndrom; AWMF-Register-Nr. 185-003; 12/2020 [4])



**Abb. 3** ▲ Perinonychia Schuppungen im späten Krankheitsverlauf des Kawasaki-Syndroms

onshemmung oder eine Therapie mit **Vitamin-K-Antagonisten** sind vom **Ausmaß der koronaren Beteiligung** abhängig.

**Der Fall.** Der 2-jährige Junge erhält primär eine IVIG-Gabe, begleitet von einer Prednisolontherapie und ASS. Bei anhaltendem Fieber > 36 h nach der ersten IVIG-Gabe erfolgt eine zweite IVIG-Gabe, worunter es zur nachhaltigen Entfieberung ohne Entwicklung kardialer Komplikationen kommt. Nach 10 Tagen kann das Kind in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Am Entlassungstag zeigen sich Hautschuppungen an Fingern und Zehen. Diese sind – retrospektiv – pathognomisch für das KS (▣ **Abb. 3**).

**Schlüsselwörter.** Kawasaki-Syndrom · Vaskulitis · Fieber unklarer Ursache

### Korrespondenzadresse

**Dr. Prasad T. Oommen**

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klin. Immunologie, Bereich Pädiatrische Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. T. Oommen und A. Hospach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

## Literatur

1. McCrindle BW et al (2017) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 135(17):e927–e999
2. Ozen S et al (2006) EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 65(7):936–941

3. Kobayashi T et al (2012) Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 379(9826):1613–1620
4. AWMF-Leitlinie (Register nummer 185-003). [https://www.awmf.org/ploads/tx\\_szleitlinien/185-003I\\_S2k\\_Kawasaki-Syndrom\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/ploads/tx_szleitlinien/185-003I_S2k_Kawasaki-Syndrom_2021-01.pdf). Zugriffen: 14.04.2022
5. Kone-Paut I et al (2021) Phase II open label study of Anakinra in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arthritis Rheumatol* 73(1):151–161
6. Tremoulet AH et al (2014) Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 383(9930):1731–1738
7. Newburger JW et al (2007) Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 356(7):663–675