

## Mehr als nur Wachstumsschmerzen?

Sogenannte Wachstumsschmerzen (WS), auch benigne nächtliche Schmerzen, sind im Kindesalter eine häufige Diagnose. Die Prävalenz liegt zwischen 2,6 bis 49,6% [1]. Die Diagnose kann klinisch und anamnestisch gestellt werden. Der wichtigste diagnostische Hinweis ist die rasche Besserung und völlige Beschwerdefreiheit am Folgetag sowie insbesondere der oft jahrelange Verlauf ohne Progression. Weiterhin spricht die bilaterale, oft wechselnde Lokalisation im Bereich der unteren Extremität sowie die Besserung auf Massage und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR – Paracetamol oder Ibuprofen) für diese Diagnose. Das Prädilektionsalter liegt zwischen 4 und 12 Jahren [2].

Besonders zu berücksichtigen ist, dass sogenannte Wachstumsschmerzen immer eine Ausschlussdiagnose sind und bei unklarer Symptomatik oder Befunden weitere Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen.

In diesem Artikel stellen wir den Fall einer 3-jährigen Patientin vor, die uns zugewiesen wurde. Bei der Patientin wurde aufgrund von rezidivierenden Beinschmerzen zuerst die Diagnose Wachstumsschmerzen gestellt. Im Verlauf zeigte sich zusätzlich eine Sakroiliitis (SI) und bei der molekulargenetischen Untersuchung konnte ein familiäres Mittelmeerfieber (FMF) nachgewiesen werden (Homozygote c.2080A>G; p. Met694Va – Mutation im MEFV Gen).

### Falldarstellung

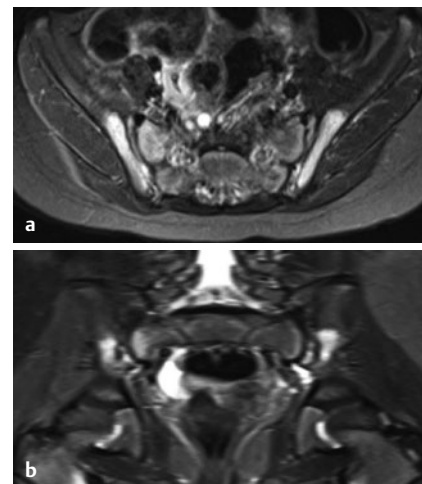
Ein 3-jähriges Mädchen leidet an beidseitigen, linksbetonten rezidivierenden Beinschmerzen. Diese bestünden seit ungefähr einem Jahr, würden ca. einmal im Monat auftreten und für einige Stunden bis maximal einen Tag andauern. Fieber, Bauchschmerzen oder nächtliche Schmerzen werden negiert. Vorerkrankungen bestünden keine. Die Familie stammt aus der Türkei. Die Eltern sind nicht konsanguin und Autoimmunerkrankungen sind in der Familie nicht bekannt. Aufgrund der Schmerzen sei die Patientin mehrmals in verschiedenen Kliniken vorstellig gewesen, da sie aber zum Zeitpunkt der Vorstellung immer beschwerdefrei war, wurde zunächst keine Diagnostik veranlasst und der Verdacht auf sogenannte Wachstumsschmerzen geäußert. Im Verlauf

erfolgte sowohl in der Orthopädie als auch in der Neurologie eine Vorstellung; hier wurden ein Röntgen des Beckens, eine Sonografie der Gelenke, Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) sowie Somatosensibel Evozierte Potenziale (SEP) durchgeführt, allerdings ohne pathologische Befunde.

Im Dezember 2020 stellte sich die Patientin in unsere Notfallambulanz abermals aufgrund von Beinschmerzen vor. Die Schmerzen hätten diesmal nur 2 Stunden gedauert. Die klinische Untersuchung erbrachte einen komplett unauffälligen Befund. Aufgrund der vorherigen Anamnese wurde die Patientin zur Diagnostik und Beobachtung stationär aufgenommen. Die Blutuntersuchung ergab eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 42 mm/h (<20), jedoch ein normales C-reaktives Protein (CRP) sowie ein ebenfalls unauffälliges Blutbild. Mit dem Verdacht auf eine Osteomyelitis DD Spondylodiszitis wurden eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens und der Wirbelsäule veranlasst, in dem sich eine ausgeprägte beidseitige SI darstellte (► **Abb. 1**). ANA-Titer, Rheuma-Faktor sowie HLA-B27 waren negativ. Das Calprotectin S100A8/A9 war mit 25 660 ng/ml (<2940) erhöht. Angesichts der bestehenden Arthritis, der hohen Inflammationswerte, der HLA-B27-Negativität und vor allem des ethnischen Hintergrunds der Familie wurde eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst, welche eine homozygote Mutation c.2080A>G (p. Met694Val) im MEFV-Gen zeigte. Somit wurde die Diagnose eines familiären Mittelmeerfiebers (FMF) mit SI gestellt und eine Therapie mit Colchicin 0,5 mg/Tag begonnen. Darunter konnte eine eindeutige Beschwerdebesserung erreicht werden.

### Diskussion

Bei Patienten mit sogenannten Wachstumsschmerzen müssen – bei unklaren Symptomen oder Befunden – andere Erkrankungen ausgeschlossen werden. Insbesondere eine Blutentnahme mit auffälliger BSG kann auf eine Grunderkrankung hinweisend sein. Im vorliegenden Fall wurde überraschenderweise eine SI mittels MRT diagnostiziert. Für diese Erkrankung weist das Kind ein ungewöhnliches Alter auf; für die – ebenfalls mit einer axialen Beteiligung einhergehen-



► **Abb. 1** a MRT-STIR-Sequenz transversal – deutlicher Befund einer bilateralen Sakroiliitis: Erguss der Iliosakralgelenke mit Knochenmarködem im angrenzenden Os ilium und sacrum; b MRT-STIR-Sequenz koronar – deutlicher Befund einer bilateralen Sakroiliitis: Erguss der Iliosakralgelenke mit Knochenmarködem im angrenzenden Os ilium und sacrum.

de – Enthesitis-assoziierte Arthritis liegt das durchschnittliche Alter bei  $13,2 \pm 2,6$ . Die Altersverteilung der SI bei FMF lag in derselben Studie bei  $7,2 \pm 5,05$  [3].

FMF ist eine autosomal-rezessive autoinflammatorische Erkrankung. Typischerweise treten bei den Patienten rezidivierende Episoden von Fieber mit Bauch- und/oder Brustschmerzen sowie Gelenkschmerzen oder Arthritiden auf [4]. Als Spätfolgen können lebensgefährliche Komplikationen wie eine Amyloid-A-Amyloidose auftreten [5].

Das FMF tritt häufiger in der Mittelmeerregion auf (Armenien, Türkei, Israel, Nordafrika, arabische Halbinsel) [6]. Ursächlich für das klinische Bild einer FMF sind in der Regel homozygote Punktmutationen in der kodierenden Region des MEFV-Gens. Dieses Gen befindet sich auf Chromosom 16p13.3 und codiert das Protein Pyrin. Einige Varianten im Gen führen dazu, dass Pyrin eine Hyperaktivität im Inflammasom verursacht, welches wiederum die Ausschüttung von IL-1 $\beta$  erhöht und dies als Folge die o. g. Entzündungen verursacht [7]. Eine Gelenkbeteiligung bei FMF ist häufig, eine SI jedoch selten, die Prävalenz liegt bei ca. 7% [8, 9]. Im

Jahr 1987 wurde der erste Fall mit FMF und SI beschrieben [10]. In einer Studie über Patienten mit FMF und SI hatten 44,5% eine Enthesitis, 36,5% Fersenschmerzen und 17,4% untere Rückenschmerzen [3].

Mit einer Prävalenz von 2,6% entwickeln nur wenige Kinder mit FMF im Verlauf der Erkrankung eine SI [3, 11, 12]. Die häufigste Variante bei der molekulargenetischen Untersuchung von Patienten mit SI und FMF ist Met-694Val im MEFV Gen, wie auch in unserem Fall. Dies gilt als eine eindeutig pathologische Variante und ist i. d. R. mit einem schweren Phänotyp und frühzeitigem Krankheitsausbruch verbunden [13]. Im Vergleich zu Patienten mit einer Spondyloarthropathie sind Patienten mit FMF und SI meistens HLA-B27 negativ [3].

Die Therapie der Wahl bei FMF ist Colchicin, welches sich in Studien als sehr wirksam in der Reduktion der Fieberepisoden sowie der Entwicklung einer Amyloidose erwies [14]. Bei Colchicinresistenz kann zusätzlich eine IL-1-Blockade erwogen werden. Canakinumab ist bereits seit 2016, Anakinra seit 2020 zur Behandlung des FMF zugelassen. Eine TNF-alpha-Blockade zeigte sich jedoch auch wirksam bei FMF [15].

Es gibt einige Fallbeschreibungen über Patienten mit FMF und SI in der Fachliteratur. In den meisten Fällen zeigte sich Colchicin als unzureichend, im Verlauf mussten disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), z. B. Sulfasalazin, eine IL-1-Blockade [16] oder alternativ eine TNF-alpha-Blockade [17] eingesetzt werden.

Wir stellten hier den Fall einer ungewöhnlich jungen Patientin mit FMF und SI vor, bei welcher eine SI die Erstmanifestation eines FMF darstellte.

Zusammengefasst sind Wachstumsschmerzen eine Ausschlussdiagnose. Atypische klinische Präsentationen wie Unilateralität der Schmerzen, erhöhte Entzündungswerte, Hinweise auf Arthritis oder Morgensteifigkeit sollten bildgebend abgeklärt werden – bei unauffälligem Ultraschall niederschwellig mittels MRT. Eine SI als Erstmanifestation einer FMF ist selten, sollte aber bei Kindern mit FMF und Rückenschmerzen in Betracht gezogen werden.

## Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

Der korrespondierende Autor gibt an, dass alle ethischen Richtlinien eingehalten wurden.

## Autor\*innen

**Alexandru Anton Sabo<sup>1</sup>, Anita Heinkele<sup>1</sup>, Frederike Blankenburg<sup>1</sup>, Clemens Wurz<sup>2</sup>, Hans-Jürgen Pander<sup>3</sup>, Toni Hospach<sup>1</sup>, Mohammed Nashawi<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> Pädiatrie 2, Pädiatrische Rheumatologie, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Stuttgart

<sup>2</sup> Radiologisches Institut, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Stuttgart

<sup>3</sup> Institut für Klinische Genetik, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Stuttgart

<sup>4</sup> Kinderreumatologie, König Abdulaziz Universitätsklinikum, Jeddah, Saudi-Arabien

## Korrespondenzadresse

**Alexandru Anton Sabo**

Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendrheumatologie  
Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart  
Deutschland  
a.sabo@klinikum-stuttgart.de

## Literatur

- [1] Abu-Arafah I, Russell G. Recurrent limb pain in schoolchildren. *Archives of Disease in Childhood*. 1996; 74(4): 336–339
- [2] Peterson H. Growing Pains. *Pediatric Clinics of North America*. 1986; 33(6): 1365–1372
- [3] Kaçmaz H, Aldemir E, Tanatar A et al. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology* 2021; 61(1): 29
- [4] Sönmezgöz E, Özer S, Gül A et al. Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Biochemical Genetics* 2019; 57(2): 289–300
- [5] Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2006; 26(6): 489–496

- [6] Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine* 1967; 43(2): 227–253
- [7] The French FMFC, Bernot A, Clepet C et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; 17(1): 25–31
- [8] Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clinical Rheumatology* 2009; 28(1): 41–46
- [9] Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *QJM: An International Journal of Medicine* 1997; 90(1): 37–43
- [10] Lehman TJA, Hanson V, Kornreich H et al. HLA-B27-Negative Sacroiliitis: A Manifestation of Familial Mediterranean Fever in Childhood. *Pediatrics* 1978; 61(3): 423–426
- [11] Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N et al. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2019; 25(2): 69–73
- [12] Yıldırım DG, Fidan HK, Gönen S, Söylemezoğlu O. Sacroiliitis associated with familial Mediterranean fever in childhood: a case series and review of literature. *Turk J Pediatr* 2020; 62(2): 175–181
- [13] Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74(4): 635–641
- [14] Zemer D, Revach M, Pras M et al. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine* 1974; 291(18): 932–934
- [15] Haj-Yahia S, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever (FMF)-response to TNF-blockers used for treatment of FMF patients with concurrent inflammatory diseases. *Joint Bone Spine* 2021; 88(5): 105201
- [16] Kehribar DY, Özgen M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 2021; 8(1): 16–19
- [17] Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A et al. Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for Familial Mediterranean Fever Patients With Chronic Arthritis and/or Sacroiliitis Who Were Resistant to Colchicine Treatment. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011; 17(7): 358–362

## Bibliografie

arthritis + rheuma 2022; 42: 193–194  
DOI 10.1055/a-1830-6817  
ISSN 0176-5167  
© 2022. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany