

# Periodiekekoortssyndromen bij kinderen

Periodic fever syndromes in childhood

**Auteur** J. Frenkel

**Trefwoorden** auto-inflammatoire ziekten, familiale Middellandse Zeekoorts, periodieke koorts

**Key words** auto-inflammatory diseases, familial mediterranean fever, periodic fever

## Samenvatting

Recidiverende koorts is op de kinderleeftijd gewoonlijk het gevolg van banale infecties. In zeldzame gevallen hebben kinderen recidiverende koortsaanvallen zonder dat daaraan een infectie of auto-immuniteit ten grondslag ligt. Een aantal van dergelijke auto-inflammatoire syndromen is genetisch bepaald. De afgelopen jaren is veel duidelijk geworden over de genetische oorzaak en de moleculaire pathogenese van deze erfelijke periodieke koortsen. Deze aandoeningen worden veroorzaakt door de activering van het aangeboren afweersysteem. Daarbij lijken inflammasomen, de eiwitcomplexen die interleukine-1 $\beta$  produceren, een centrale rol te spelen. Door de verworven inzichten zijn de mogelijkheden voor diagnostiek en effectieve behandeling van periodiekekoortssyndromen sterk verbeterd.

(*Tijdschr Infect* 2007;2:22-30)

## Summary

Recurrent fever in childhood is usually due to common infectious diseases. However, some patients have recurrent febrile attacks not caused by infection or auto-immunity. Several of these auto-inflammatory syndromes are genetically determined. Recently, much insight has been gained in the genetics and molecular pathogenesis of these hereditary periodic fevers. Most appear to be caused by activation of the innate immune system. A central role has emerged for inflammasomes, the multi-protein complexes that generate Interleukin-1 $\beta$ . Recent advances have led to the improvement of both genetic diagnosis and treatment of periodic fever syndromes.

## Inleiding

Erfelijke periodiekekoortssyndromen zijn auto-inflammatoire aandoeningen. Dat wil zeggen dat zij zich kenmerken door een gegeneraliseerde ontsteking, zonder dat daar auto-immuniteit of een infectie aan ten grondslag ligt. De gegeneraliseerde ontsteking komt tot uiting met koorts, malaise en een verminderde eetlust, maar vaak ook met artritis, serositis en huiduitslag. Een late complicatie van de meeste van deze aandoeningen is neerslag van Amyloïd-A-eiwit, wat leidt tot zogenoemde AA-amyloïdose.

In de afgelopen jaren zijn de genen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor de meest voorkomende erfelijke periodiekekoortssyndromen: familiale Middellandse Zeekoorts ('familial mediterranean fever', FMF), het hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom

(HIDS), het TNF-receptorgeassocieerde periodiekekoortssyndroom (TRAPS), het cryopyrinegeassocieerde periodiekekoortsspectrum (CAPS), het Blau-syndroom (BS) en het pyogene arthritis pyoderma acne (PAPA)-syndroom. Daarnaast bestaat er een niet-erfelijk syndroom dat gekenmerkt wordt door periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis colli ('periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis', PFAPA-syndroom).<sup>1</sup>

Een gemeenschappelijk kenmerk van deze aandoeningen lijkt de min of meer spontane activering van het aangeboren afweersysteem, in het bijzonder via inflammasomen, cellulaire complexen die het sterk pro-inflammatoire interleukine (IL)-1 $\beta$  produceren. Dit mechanisme is, naar nu blijkt, ook van belang bij minder zeldzame aandoeningen zoals jicht.<sup>2</sup>

**Tabel 1. Oorzaken van chronische recidiverende koorts bij kinderen.**

<b>infectie</b>		
bacteriële endocarditis		
urine­weginfectie		
intra-abdominaal abces		
spondylodiscitis		
osteomyelitis		
specifieke verwekkers:		
- bartonellose	- brucellose	- TBC en non-tuberculeuze mycobacteriosen
- borreliose	- leptospirose	- malaria
- <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>	- chronische meningokokkemie	- virale infecties (epstein-barrvirus, cytomegalovirus, hepatitis B-virus)
- lues		
<b>immuundeficiënties</b>		
primaire immuundeficiënties		
cyclische hematopoëse		
aids		
<b>auto-immuunziekten</b>		
lupus		
vasculitis (onder andere ziekte van Kawasaki)		
dermatomyositis		
<b>auto-inflammatoire ziekten</b>		
systemische juveniele idiopathische artritis		
inflammatoire darmziekten		
sarcoïdose		
ziekte van Behçet		
chronisch recidiverende multifocale osteomyelitis (CRMO)		
erfelijke periodieke koortsen:		
- 'chronic infantile-onset neurological cutaneous articular' (CINCA)-syndroom, Muckle-Wellssyndroom (MWS), 'familial cold-induced auto-inflammatory syndrome' (FCAS)		
- hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)		
- familiale Middellandse Zeekoorts (FMF)		
- TNF-receptorgeassocieerde periodiekekoortssyndroom (TRAPS)		
'periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis' (PFAPA)-syndroom		
hemofagocyttaire lymfocytose		
<b>neoplastisch</b>		
leukemie/lymfoom		
langerhanscelhistiocytose		
neuroblastoom		
ziekte van Castleman		
<b>hyperthermie</b>		
anhydrotische ectodermale dysplasie		
ziekte van Fabry		
familiaire dysautonomie		
<b>overig</b>		
bijnierschorsinsufficiëntie		
geneesmiddelenkoorts		
febris factitia (Münchhausen 'by proxy')		



**Figuur 1.** Erysipelasachtig erytheem bij familiale Middellandse Zeekoorts (met dank aan M. Tunca, internist, Izmir, Turkije).

Recidiverende koorts is meestal het gevolg van een infectie, auto-immuunziekten of zelfs een maligniteit (zie *Tabel 1*). Wanneer koortsepisoden echter gepaard gaan met een objectieveerbare acutefasereactie en over langere tijd worden afgewisseld met perioden van goede gezondheid, dan zijn de in dit artikel beschreven koortssyndromen waarschijnlijker.

## FMF

### *Epidemiologie*

FMF is met meer dan 100.000 patiënten wereldwijd de belangrijkste erfelijke, auto-inflammatoire aandoening. Het is een autosomaal recessieve ziekte, die vooral voorkomt bij patiënten van armeense, turkse, arabische en oriëntaals-joodse afkomst. De klachten beginnen in 90% van de gevallen voor het 20<sup>e</sup> levensjaar.

### *Kliniek*

De koortsaanvallen beginnen abrupt en duren kort (12-72 uur). Tussen de aanvallen zijn de patiënten weken tot jaren klachtenvrij. De koorts is hoog en gaat gepaard met (in afnemende frequentie) monoarthritis, peritonitis, pleuritis of pericarditis. De heftigheid van de buikpijn leidt vaak tot onnodig chirurgisch ingrijpen. Serositis van de tunica vaginalis geeft soms verwarring met torsio testis. Een erysipelasachtige huiduitslag van de voorzijde van de enkel en de voetruimte komt bij 40% van de patiënten soms

voor (zie *Figuur 1*). Zeer zelden treedt een chronische, erosieve arthritis van de heup op. Op den duur ontwikkelt een deel van de patiënten renale amyloidose. Bij een kleine minderheid manifesteert FMF zich met de gevolgen van renale amyloidose zonder dat daar koortsaanvallen aan vooraf zijn gegaan.

### *Pathogenese*

Het aangedane gen, *MEFV*, codeert voor het eiwit pyrine. Dit lijkt betrokken te zijn bij de (ont-)regeling van de afgifte van IL-1 $\beta$  door fagocyten.<sup>3</sup> De aard van de mutaties, de etnische achtergrond, het geslacht en de omgevingsfactoren hebben invloed op de ernst van het beloop. Bij een deel van de FMF-patiënten zijn 1 of zelfs beide *MEFV*-allelen normaal. Het is onbekend hoe bij deze personen toch ziekteverschijnselen ontstaan.

### *Diagnostiek*

FMF is een klinische diagnose (zie *Tabel 2* op pagina 25). Bij twijfel is een gunstige reactie op een proefbehandeling met colchicine vrijwel bewijzend voor FMF. DNA-analyse van het *MEFV*-gen kan de diagnose bevestigen indien beide allelen gemuteerd zijn, ook indien de diagnose op grond van klinische criteria niet met zekerheid kan worden gesteld. De prevalentie van FMF bij mensen zonder mediterrane achtergrond is zo laag dat gendiagnostiek bij hen zinloos is.

### *Behandeling en prognose*

Een dagelijkse onderhoudsbehandeling met colchicine per os leidt bij twee derde van de FMF-patiënten tot een complete remissie. Colchicine verkleint de kans op amyloidose drastisch, zelfs als de koortsaanvallen niet onder controle komen. De behandeling moet levenslang gecontinueerd worden. Een enkele patiënt houdt frequent heftige aanvallen, ondanks een behandeling met colchicine. Symptomatisch kunnen deze met niet-steroidale ontstekingsremmers ('non-steroidal anti-inflammatory drugs', NSAID's) worden behandeld. Op grond van de rol van IL-1 $\beta$  bij de pathogenese is therapieresistente FMF met succes behandeld met de IL-1-receptorantagonist (IL-1ra) anakinra.<sup>3</sup>

Vroeger ontwikkelde circa 35-60% van de patiënten met FMF amyloidose, eindigend in terminale nierinsufficiëntie. Sinds het gebruik van colchicine als profylaxe treedt dit bij minder dan 5% van de patiënten op.

## HIDS

### *Epidemiologie*

HIDS wordt gekenmerkt door recidiverende koorts zonder aanwijsbare oorzaak met een bij herhaling

**Tabel 2. Criteria voor de klinische diagnose familiale Middellandse Zeekoorts (FMF).**

Hoofdcriteria	Nevencriteria
recidiverende koorts met artritis en/of serositis	recidiverende koortsepisoden
AA-amyloïdose zonder predisponerende aandoening	erysipelasachtig erytheem
gunstig effect van behandeling met colchicine	FMF bij eerstegraads verwanten
Obligaat criterium: mediterrane etnische origine	
zekere diagnose bij 2 hoofdcriteria of bij 1 hoofdcriterium en 2 nevencriteria, waarschijnlijke diagnose bij 1 hoofd- en 1 neven criterium	

verhoogd serum-IgD. Er zijn wereldwijd ruim 220 patiënten met HIDS beschreven.<sup>4</sup> Veruit de meeste gevallen hebben zich voorgedaan in West-Europa, in het bijzonder in Nederland. Het is een autosomaal recessief erfelijke aandoening. De koortsaanvallen beginnen op jonge leeftijd, meestal op de zuigelingenleeftijd.

#### Kliniek

Patiënten hebben herhaalde koortsaanvallen, spontaan of uitgelokt door emoties, een infectie of een vaccinatie. Na enkele aspecifieke prodromen krijgt de patiënt acuut hoge koorts, vaak in combinatie met koude rillingen en bij kinderen ook dikwijls met koortsconvulsies. De koorts duurt 2-7 dagen. De koortsaanval kan gepaard gaan met hoofdpijn, buikpijn, braken, diarree en gewrichtspijnen. Er is meestal een pijnlijke halsklierzwellings. Andere lymfklieren en de lever en de milt kunnen eveneens vergroot zijn. Allerlei exanthenen en slijmvliesulcera kunnen optreden. Oligoarthritis komt soms voor in de grote gewrichten.<sup>5</sup> Ernstig aangedane patiënten kunnen naast ontstekingsaanvallen psychomotore retardatie, cerebellaire ataxie, retinitis pigmentosa, myopathie, groeiretardatie en gelaatsdysmorphieën vertonen. Dit ernstigere fenotype staat bekend als mevalonacidurie.

#### Pathogenese

Het verantwoordelijke gen, *MVK*, codeert voor mevalonaatkinase. Dit enzym katalyseert een vroege stap in de biosynthese van isoprenoïden (onder andere cholesterol). Het is niet bekend hoe dit metabolische defect tot een ontsteking leidt, al lijkt IL-1 $\beta$  ook hier een centrale rol te spelen. Ook de kenmerkende polyklonale verhoging van het serum-IgD en -IgA is nog onbegrepen.<sup>6</sup>

#### Diagnostiek

Er is sprake van HIDS als een patiënt recidiverende koorts met onbekende oorzaak heeft en het serum-IgD bij herhaling verhoogd is. Het onderscheid met

andere ontstekingsziekten (zie *Tabel 3* op pagina 27), in het bijzonder het PFAPA-syndroom en de ziekte van Behçet, kan moeilijk zijn.

Bij mevalonaatkinasedeficiëntie is de uitscheiding van mevalonzuur (het substraat van mevalonaatkinase) in 24-uurs urine vooral tijdens koortsaanvallen verhoogd. De diagnose wordt bevestigd door DNA-analyse van het *MVK*-gen en/of door de bepaling van de enzymactiviteit in lymfocyten of huidfibroblasten. De overlap tussen mevalonaatkinasedeficiëntie en de klinische diagnose HIDS is niet volledig. Er zijn 'variant'-HIDS-patiënten met een normale enzymactiviteit. Anderzijds zijn er mevalonaatkinasedeficiënte patiënten met periodieke koorts en een volstrekt normaal serum-IgD.

#### Behandeling en prognose

De behandeling van HIDS is moeilijk. Colchicine en thalidomide helpen niet. Sommige patiënten hebben baat bij NSAID's, corticosteroïden of simvastatine. Recentelijk zijn gunstige effecten beschreven van de TNF- $\alpha$ -antagonist etanercept en van IL-1-blokkade met anakinra.<sup>7</sup>

De prognose hangt af van de ernst van het enzymdefect. Mevalonaciduriepatiënten sterven soms al op de zuigelingenleeftijd onder het beeld van een sepsis. Bij de minder ernstig aangedane HIDS-patiënten nemen de koortsaanvallen vaak af naarmate zij ouder worden. HIDS wordt zelden gecompliceerd door amyloïdose.

## TRAPS

#### Epidemiologie

TRAPS erft autosomaal dominant over en wordt veroorzaakt door mutaties in *TNFRSF1A*, het gen voor de 55kD grote TNF- $\alpha$ -receptor. Het kenmerkt zich door langdurige koortsaanvallen, dikwijls in combinatie met serositis, conjunctivitis, periorbitaal oedeem, spierpijnen en erythematuze plaques. TRAPS is

beschreven bij meer dan 150 patiënten met zeer uiteenlopende etnische achtergronden, waaronder ook Nederlanders. De ziekte kan zich op elke leeftijd openbaren, maar openbaart zich meestal op de kinderleeftijd.

### *Kliniek*

Patiënten hebben herhaalde aanvallen van piekende koorts, die dagen tot weken kunnen duren. Deze gaan meestal gepaard met heftige spierpijn. Plaatselijke, gevoelige, erythemateuze plaques en meer generaliseerde, guirlandevormige, maculopapuleuze huiduitslag komen voor. De buikpijn die bij de meeste aanvallen optreedt, kan koliekachtig zijn, maar ook peritoneale prikkeling als uiting van serositis komt voor. Door de serositis kunnen adhesies ontstaan met die strengileus en darmnecrose tot gevolg hebben. Bij jongens met TRAPS komen dikwijls liesbreuken voor en kan de serositis zich uiten in een acuut scrotum. Tevens treden een steriele pleuritis en een ontsteking van de grote gewrichten frequent op. Kenmerkend is de unilaterale, pijnlijke, periorbitale zwelling en/of conjunctivitis die tijdens aanvallen optreedt. In een latere fase kan zich een nefrotisch syndroom ontwikkelen als gevolg van amyloïdose.

Met het bekend worden van het genetische defect is duidelijk geworden dat de aandoening ook kan verlopen met slechts milde en aspecifieke verschijnselen zoals geïsoleerde recidiverende buikpijn, spierpijn of conjunctivitis zonder koorts.

### *Pathogenese*

TNFRSF1A is een receptor voor TNF- $\alpha$ . Ondanks de centrale rol van TNF- $\alpha$  bij een ontsteking, is het nog niet precies bekend hoe mutaties in *TNFRSF1A* tot ziekte leiden.<sup>8</sup>

### *Diagnostiek*

TRAPS is een genetische diagnose. Uiteraard is DNA-analyse van *TNFRSF1A* alleen aangewezen als op grond van klinische gegevens andere diagnoses onwaarschijnlijk zijn. Net als bij andere auto-inflammatoire beelden zijn het leukocytenaantal, CRP en BSE tijdens de koortsaanvallen verhoogd.

### *Behandeling en prognose*

NSAID's kunnen de klachten tijdens een aanval verminderen en de koorts drukken, maar hebben geen invloed op de duur en de heftigheid van de overige verschijnselen. Corticosteroïden verminderen de duur en ernst van de aanvallen bij TRAPS. Steroïden kunnen amyloïdose niet voorkomen. Etanercept blijkt zeer effectief te zijn ter preventie van aanvallen.

Het kan de ontwikkeling van amyloïdose weliswaar niet altijd voorkomen, maar wel vertragen en soms zelfs terugdringen. TRAPS is een levenslange aandoening. De prognose wordt net als bij FMF bepaald door de ontwikkeling van amyloïdose. Vooral de nieren worden hierdoor aangetast, waardoor nefrose en nierinsufficiëntie kunnen optreden. Hoe groot de kans hierop is, is niet precies bekend, maar lijkt mede afhankelijk te zijn van de specifieke mutatie.

## **CAPS**

### *Epidemiologie*

CAPS is pas als 1 entiteit herkend toen duidelijk werd dat 3 ogenschijnlijk verschillende koortssyndromen bleken te berusten op mutaties in hetzelfde gen, *CIAS1*. Het spectrum van CAPS omvat het milde familiale koudegeïnduceerde auto-inflammatoire syndroom ('familial cold-induced auto-inflammatory syndrome', FCAS), het Muckle-Wellssyndroom (MWS) en het zeer ernstige 'chronic infantile-onset neurological cutaneous articular' (CINCA)-syndroom. Tussen deze fenotypen bestaat klinische overlap.

De cryopyrinegeassocieerde aandoeningen erven autosomaal dominant over. De klachten beginnen neonataal en houden levenslang aan. De minder ernstige fenotypes, FCAS en MWS, komen vaak familiair voor. Het CINCA-syndroom komt sporadisch voor. Patiënten zijn beschreven uit uiteenlopende etnische groepen.

### *Kliniek*

De huiduitslag, niet-jeukende urticaria (zie *Figuur 2*), vlamt op tijdens de koortsaanvallen. Deze zijn bij CAPS doorgaans kort (uren, zelden dagen) en hevig. Bij het FCAS-fenotype treden de aanvallen enkele uren na blootstelling aan koude op. Gewrichtspijnen kunnen tijdens de aanvallen voorkomen. Het CINCA-fenotype kent daarnaast een destructieve artropathie van met name de knieën.

Oogverschijnselen lopen uiteen van conjunctivitis bij de lichte vormen tot uveïtis anterior en ontsteking van de papil bij CINCA-patiënten, met blindheid tot gevolg. Progressieve perceptieslechthoerendheid is kenmerkend voor de MWS- en CINCA-fenotypen. Bij het CINCA-fenotype kan chronische aseptische meningo-encefalitis leiden tot hoofdpijn, intracraniele drukverhoging, een prominierend voorhoofd, epilepsie, focale uitval en globale mentale achteruitgang.

### *Pathogenese*

Het gemuteerde gen, *CIAS1*, codeert voor het eiwit cryopyrine. Cryopyrine is een eiwit uit de familie van

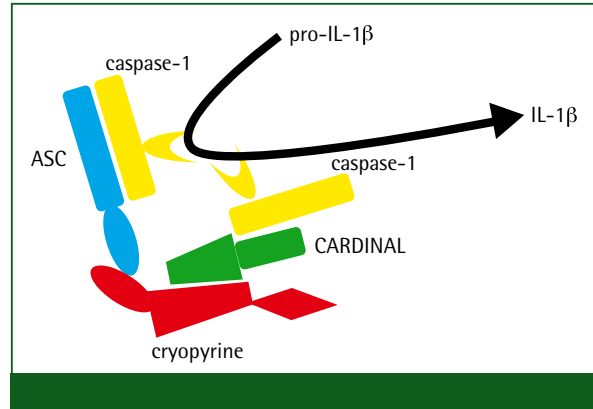
Tabel 3. Overeenkomsten en verschillen tussen periodiekekoortssyndromen.

	FMF	HIDS	TRAPS	CAPS	PAPA	PFAPA
Overerving	AR	AR	AD	AD	AD	sporadisch
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	PTSTPIP1	
Eiwit	pyrine	mevalonaatkinase	TNFRSF1A	cryopyrine	PTSTPIP-1	
Functie	regulering apoptose en ontsteking	isoprenoïdsynthese	TNF- $\alpha$ -receptor	regulering apoptose en ontsteking	regulering ontsteking	
Etnische achtergrond	armeens, turks, joods, arabisch	nederlands, frans en andere	wereldwijd	wereldwijd	wereldwijd	wereldwijd
Debuut	kinderleeftijd	zuigelingenleeftijd	variabel	neonataal	kinderleeftijd	zuigelingen- peuterleeftijd
Duur van aanvallen	12-72 uur	3-5 dagen	dagen- weken	<24 uur	dagen- maanden	3-6 dagen
Duur ziektevrije interval	weken- maanden	weken- maanden	weken- maanden	variabel	weken- jaren	3-6 weken
Verschijsenselen						
• braken		+				+
• diarree		+	+			+
• buikpijn	++	+	++	+/-		+
• peritonitis	++		++	+/-		
• pleuritis	+		++			
• acuut scrotum	+		++			
• huiduitslag	+/- (erysipelasachtig)	++ (allerlei)	++ (migrerende erythematuze plaques)	++ (niet-jeukende urticaria)	++ (acne, pyoderma gangrenosum)	
• aften		+				++
• faryngitis		+				++
• oogverschijnenselen			periorbitaal oedeem, conjunctivitis	conjunctivitis, uveitis, papillitis		
• perceptief gehoorverlies				++		
• gewrichtsklachten	monoartritis	artralgieën, artritis	artralgieën	van artralgieën tot destructieve artropathie grote gewrichten	+++ (purulente monoartritis)	+/- (artralgieën)
• hoofdpijn		+	++	+++		+
• spierpijn	+/-	+/-	++	+		
• lymfklierzwellings		++	+	+		++
• splenomegalie		+	+	+		
• amyloïdose	+		+	+		
Aanvullend onderzoek	reactie op colchicine	serum-IgD, -IgA		liquordruk, -cellen, -eiwit		
Confirmatietest	MEFV-analyse	MVK-analyse	TNFRSF1A-analyse	CIAS1-analyse		

FMF=familiaire Middellandse Zeekoorts, HIDS=hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom, TRAPS=TNF-receptorgeassocieerde periodiekekoortssyndroom, CAPS=cryopyrinegeassocieerde periodiekekoortssyndroom, PAPA=pyogene artritis pyoderma acne, PFAPA='periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis', AR=autosomaal recessief, AD=autosomaal dominant, TNF=tumorne crosefactor, +/-=zelden, +=soms, ++=frequent, +++=zeer frequent.



**Figuur 2.** Niet-jeukende urticaria bij het 'chronic infantile-onset neurological cutaneous articular' (CINCA)-syndroom.



**Figuur 3.** Schematische weergave van een inflammasoom. Het cryopyrine bindt via de adaptoreiwitten ASC en CARDINAL aan 2 caspase-1-moleculen. Deze worden hierop geactiveerd en maken uit het inactieve pro-IL-1 $\beta$  het actieve IL-1 $\beta$  vrij.

NOD-LRR-receptoren (NLR). Dit zijn cytoplasmatische detectoren van gevaarsignalen zoals bacteriële celwandcomponenten.<sup>2,9</sup> Wanneer cryopyrine geactiveerd wordt, kan het via adaptoreiwitten caspase-1 binden en activeren. Caspase-1 is het enzym dat uit pro-IL-1 $\beta$  het actieve IL-1 $\beta$  vormt. Een dergelijk complex van cryopyrine, adaptoren en caspase-1 wordt een inflammasoom genoemd (zie *Figuur 3*). Mutaties in *CIAS1* leiden tot ongeremde inflammasoomactivering en een IL-1 $\beta$ -gemedieerde ontsteking.

#### Diagnostiek

Tijdens de koortsaanvallen is er een acutefasereactie met granulocytose en dikwijls ook eosinofilie. Bij het CINCA-fenotype is bij een diagnostische lumbaalpunctie de openingsdruk meestal verhoogd en is er liquorpleiocytose. Röntgenonderzoek van de knieën toont bij het CINCA-fenotype vaak een patellahypertrofie met een karakteristiek broodkruimaspect. De diagnose kan alleen met zekerheid worden gesteld als er met DNA-analyse een mutatie in het *CIAS1*-gen kan worden aangetoond. Overigens zijn er patiënten met het CINCA-fenotype zonder *CIAS1*-mutaties.

#### Behandeling en prognose

Gezien de centrale rol van IL-1 $\beta$  bij CAPS, is behandeling met anakinra logisch. Anakinra is bij alle 3 de fenotypen van CAPS zeer effectief gebleken, zelfs bij patiënten met een klinische diagnose maar een normaal *CIAS1*-genotype.<sup>10-13</sup> Staken van de therapie leidt onmiddellijk tot een recidief.

Het minder ernstige FCAS-fenotype leidt zelden tot amyloïdose. Het MWS-fenotype wordt op den duur wel vaak gecompliceerd door amyloïdose. Perceptie-

slachthorendheid is een andere late complicatie van MWS. Het CINCA-fenotype leidt daarnaast tot visusverlies, gewrichtsdestructie en korte gestalte. Daarbij komen dikwijls de complicaties van langdurig corticosteroïdgebruik.

## PAPA

### Epidemiologie

Het PAPA-syndroom is een zeer zeldzame, auto-somaal dominante aandoening. Wereldwijd zijn slechts enkele families beschreven.<sup>14</sup>

### Kliniek

De patiënten hebben recidiverende episoden van monoartritis en vaak ook pyoderma gangrenosum. Deze gaan vaak gepaard met koorts. Na de puberteit ontwikkelen de patiënten vaak ernstige acne.

### Pathogenese

Het gemuteerde gen, *PTSTPIPI*, codeert voor een eiwit met onbekende functie. Het lijkt betrokken te zijn bij de inflammasoomgemedieerde IL-1 $\beta$ -productie.

### Diagnostiek

De artritis is aanvankelijk niet van een septische artritis te onderscheiden. Recidiverende, steriele, purulente artritiden bij de patiënt of zijn verwanten moeten aanleiding zijn tot het uitvoeren van gendiagnostiek.

### Behandeling en prognose

Wanneer septische artritis overwogen wordt, moet als zodanig worden behandeld. Bij recidieven kan

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Koortsaanvallen zonder focus met tussentijds volledig herstel zijn verdacht voor periodiekekoortssyndromen.
2. Voor de diagnose moeten zowel koorts als een ontsteking worden geobjectiveerd.
3. Kliniek en genetica komen niet altijd overeen.
4. Een onderhoudsbehandeling ter preventie van amyloïdose is noodzakelijk bij familiale Middellandse Zeekoorts, het 'chronic infantile-onset neurological cutaneous articular'-syndroom en het Muckle-Wellssyndroom.

een intra-articulair steroïdepot worden gegeven. Anakinra werkt eveneens zeer snel en effectief bij deze aandoening.<sup>15</sup>

De herhaalde, soms langdurige monoartritiden leiden tot gewrichtsdestructie. Het is aannemelijk dat deze complicatie door een snelle behandeling kan worden voorkomen.

### Blausyndroom

Het Blausyndroom en de gerelateerde early-onsetsarcoïdose zijn autosomaal dominante aandoeningen met artritis en granulomateuze ontsteking van ogen en huid.<sup>16</sup> Het zijn zeer zeldzame beelden.<sup>17</sup> Het gemuteerde gen (*NOD2*) is net als cryopyrine een cytoplasmatische detector van bacteriële celwandbestanddelen. Het mechanisme lijkt, net als bij CAPS, een activering zonder de adequate blootstelling aan het ligand te zijn.

### PFAPA

#### Epidemiologie

Het PFAPA-syndroom is een periodiekekoortssyndroom van onbekende etiologie. Het PFAPA-syndroom komt wereldwijd voor en is niet erfelijk.

#### Kliniek

Het syndroom wordt gekenmerkt door zeer regelmatig optredende episoden van koorts met orale aften, tonsillitis en halsklierzwellen. De koortsaanvallen beginnen meestal op de peuterleeftijd en recidiveren elke 3-6 weken. Tussen de aanvallen zijn de kinderen in goede conditie. De groei en ontwikkeling verlopen ongestoord.

#### Pathogenese

De pathogenese is onbekend.

#### Diagnostiek

Tijdens de koortsaanvallen zijn het CRP, BSE en leukocytenaantal hoog. Specifieke diagnostische tests ontbreken. Het PFAPA-syndroom is een klinische diagnose per exclusionem. Recidiverende bacteriële tonsillitis moet worden uitgesloten. Cyclische neutropenie kan orale ulcera en koorts veroorzaken. De verschijnselen van het PFAPA-syndroom en HIDS kunnen identiek zijn. Zelfs het IgD is vaak verhoogd. Analyse van het *MVK*-gen is vereist voor de diagnose PFAPA-syndroom kan worden gesteld.

#### Behandeling en prognose

NSAID's, cimetidine of een tonsillectomie zijn bij een deel van de patiënten effectief. Een aanvalsbehandeling met prednison is effectief bij de meeste patiënten. De potentiële bijwerkingen moeten wel worden afgewogen tegen het goedaardige natuurlijke beloop van de aandoening. Er zijn geen late complicaties bekend van het PFAPA-syndroom. Er is een trend tot spontane genezing.

### Overige recidiverende koortsen

Bij veel patiënten met recidiverende koorts kan geen diagnose worden gesteld. Een belangrijk onderscheid tussen auto-inflammatoire beelden en niet-inflammatoire temperatuursverhoging (zoals bij hyperthermie en febris factitia) is de verhoging van het leukocytenaantal, BSE en CRP tijdens de aanvallen. Het objectiveren van de koorts en ontsteking is essentieel voordat geavanceerde diagnostiek wordt ingezet.

Genetische diagnostiek is alleen zinvol bij voldoende klinische verdenking op een erfelijke auto-inflammatoire ziekte. Welke tests worden aangevraagd hangt sterk af van epidemiologische gegevens en het klinische beeld. Er blijven echter aandoeningen met een jong debuut en een ernstig beloop, waarbij genetische diagnostiek negatief blijft.

## Conclusie

Recidiverende koorts bij kinderen is meestal het gevolg van een infectie. Erfelijk bepaalde auto-inflammatoire ziekten zijn zeldzaam. Kennis van deze aandoeningen is vereist om diagnostische vertraging en onnodige ingrepen te voorkomen. Door een tijdige herkenning en behandeling kan amyloïdose voorkomen worden. De ontrafeling van de moleculaire biologie van de erfelijke auto-inflammatoire ziekten heeft inzicht verschaft in een nieuw onderdeel van het niet-specifieke immuunsysteem: de cytoplasmatische gevaarsensoren en IL-1 $\beta$  producerende inflammasomen. Dit heeft geleid tot een rationele, effectieve behandeling van deze zeldzame kwalen, maar helpt ook bij het begrijpen van veel voorkomende ziekten als jicht.

## Referenties

1. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;74-81.
2. Drenth JP, Van der Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006;355:730-2.
3. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7.
4. [www.hids.net](http://www.hids.net)
5. Drenth JP, Haagsma CJ, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. Medicine (Baltimore)* 1994;73:133-44.
6. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 $\beta$  secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2794-803.
7. Bodar EJ, Van der Hilst JC, Drenth JP, Van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63:260-4.
8. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-18.
9. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 $\beta$ -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319-25.
10. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
11. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-85.
12. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelibert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 $\beta$  inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
13. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum* 2004;50:3738-9.
14. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961-9.
15. Dierselhuis MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:406-8.
16. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
17. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum* 2006;54:3337-44.

Ontvangen 5 oktober 2006, geaccepteerd 10 januari 2007.

## Correspondentieadres

Dr. J. Frenkel, kinderarts

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Wilhelmina Kinderziekenhuis  
Afdeling Algemene Pediatrie  
Kamer KE04.133.1  
Postbus 85090  
3508 AB Utrecht  
E-mailadres: [j.frenkel@umcutrecht.nl](mailto:j.frenkel@umcutrecht.nl)

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.