

Periodiekekoortssyndromen

Periodic fever syndromes

J. Jeyaratnam¹, dr. J. Frenkel²

Samenvatting

Periodiekekoortssyndromen worden gekenmerkt door steriele ontstekingsreacties met een sterke acute-faserespons. Vroege herkenning en behandeling kunnen leiden tot een betere kwaliteit van leven en AA-amyloïdose voorkomen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:113-118)

Summary

Periodic fever syndromes are characterized by sterile inflammation with a high acute phase response. Early diagnosis and treatment can lead to better quality of life and can prevent AA-amyloidosis.

Inleiding

Auto-inflammatoire aandoeningen zijn zeldzame ziekten die worden gekenmerkt door ontstekingsreacties zonder dat er bewijs is voor een ziekteverwekker of auto-immuniteit. Ontstekingsreacties van specifieke weefsels, zoals de huid en gewrichten, treden vaak op met systemische verschijnselen als koorts en anorexie.¹ Veel voorkomende auto-inflammatoire aandoeningen zijn de ziekte van Crohn, systemische jeugdreuuma en jicht.² Minder bekende auto-inflammatoire aandoeningen, de zogeheten periodiekekoortssyndromen, zijn familiale Middellandse Zeekoorts ('familial mediterranean fever', FMF), mevalonaatkinasedeficiëntie (MKD), tumornecrosefactor (TNF)receptorgeassocieerd periodiek syndroom (TRAPS), cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS), blausyndroom en deficiëntie van interleukine-1-receptorantagonist (DIRA). Deze periodiekekoortssyndromen worden gekenmerkt door ontsteking met een sterke acutefaserespons. Momenteel zijn er ongeveer twintig periodiekekoortssyndromen bekend.³

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de klinische kenmerken, diagnostische criteria en behandelingsmogelijkheden van genoemde syndromen.

Familiaire Middellandse Zeekoorts

Middellandse Zeekoorts is zeer zeldzaam onder de autochtone Nederlandse bevolking. Zoals de naam al doet vermoeden komt het voornamelijk voor bij bevolkingsgroepen die uit het Middellandse Zeegebied komen: Turken, Armeniërs, oriëntaalse Joden en Arabieren, onder wie Noord-Afrikanen. De prevalentie is met name hoog in delen van Turkije en Armenië, waar deze kan oplopen tot 1:500.

FMF wordt gekenmerkt door ontstekingsaanvallen die gemiddeld 12-72 uur duren. De meeste patiënten hebben dan koorts (96%), serositis en artritis. De serositis kan zich manifesteren als een peritonitis, pleuritis, pericarditis of periorchitis. Verder hebben patiënten vaak spierpijn en ontstaat er soms een erysipelasachtig erytheem van de enkelregio. De meeste patiënten zijn tussen de episodes volledig klachtenvrij. Patiënten kunnen echter last houden van spierpijn en soms van een chronische monoartritis.⁴ Bij laboratoriumonderzoek kan een verhoogde spiegel van C-reactief proteïne (CRP) worden gevonden. Een van de langetermijngevolgen van FMF is het ontstaan van AA-amyloïdose.⁵ Het serum-amyloïd A(SAA)-eiwit wordt in de lever gesynthetiseerd onder invloed van onder andere interleukine-6 (IL-6).⁶

¹medisch student, ²kinderarts, afdeling Algemene pediatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: dr. dr. J. Frenkel, afdeling Algemene pediatrie, UMC Utrecht, kamer KE 04 133 1, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht, e-mail: j.frenkel@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: blausyndroom, cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom, deficiëntie van de IL-1-receptorantagonist, familiale Middellandse Zeekoorts, mevalonaatkinasedeficiëntie, periodiekekoortssyndromen, TNF-receptorgeassocieerd periodiekekoortssyndroom

Keywords: Blau-syndrome, cryopyrin associated periodic syndrome, deficiency of the IL-1 receptor antagonist, familial mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency periodic fever syndromes, TNF-receptor associated periodic syndrome

Ontvangen 28 april 2015, geaccepteerd 24 juni 2015.

Tabel 1. Klinische criteria voor de diagnose FMF*.

Majorcriteria
– recidiverende koortsaanvallen met synovitis of serositis
– AA-amyloïdose zonder predisponerende ziekte
– goede klinische respons op onderhoudsbehandeling met colchicine
Minorcriteria
– recidiverende koortsaanvallen
– erysipelasachtig erytheem
– eerstegraadsfamilielid met FMF
* De diagnose kan worden gesteld als een patiënt van Turkse, Armeense, Arabische of oriëntaals-Joodse afkomst voldoet aan twee majorcriteria of aan één majorcriterium en twee minorcriteria. Bron: Livneh et al. 1997 ⁷

Bij chronische ontsteking kan dit eiwit in de loop der jaren neerslaan in organen, met name in de nieren. AA-amyloïdose kan leiden tot een nefrotisch syndroom en uitmonden in terminale nierinsufficiëntie.

De diagnose FMF wordt gesteld op basis van klinische criteria (Tabel 1).⁷ Genetisch onderzoek naar het *MEFV*-gen (MEditerranean FeVer) kan de diagnose niet bewijzen of uitsluiten, maar wel meer of minder waarschijnlijk maken. Dit gen codeert voor pyrine, dat waarschijnlijk een onderdeel is van een inflammasoom. Inflammasomen zijn eiwitcomplexen die de activatie reguleren van caspase-1, een eiwit dat zorgt voor het klieven van pro-interleukine-1 β in de potente vorm interleukine-1 β (IL-1 β).

FMF erft doorgaans autosomaal recessief over, maar de diagnose kan niet altijd door middel van genetisch onderzoek worden bevestigd. Bij een derde van de patiënten is slechts één gemuteerd allel aantoonbaar. Verder zijn er patiënten bij wie in geen van beide allelen mutaties kunnen worden aangetoond én zijn er gezonde personen met twee gemuteerde allelen.⁴

De behandeling van FMF bestaat uit profylaxe met colchicine. Bij zeker 95% van de patiënten treedt een goede klinische respons op.⁷ Vijfenzestig procent van de patiënten heeft minder aanvallen en bij 30% nemen ernst én frequentie van de aanvallen af. Wanneer patiënten onvoldoende baat hebben of te veel bijwerkingen ondervinden, lijkt anti-IL-1-therapie, zoals anakinra, effectief.^{4,8}

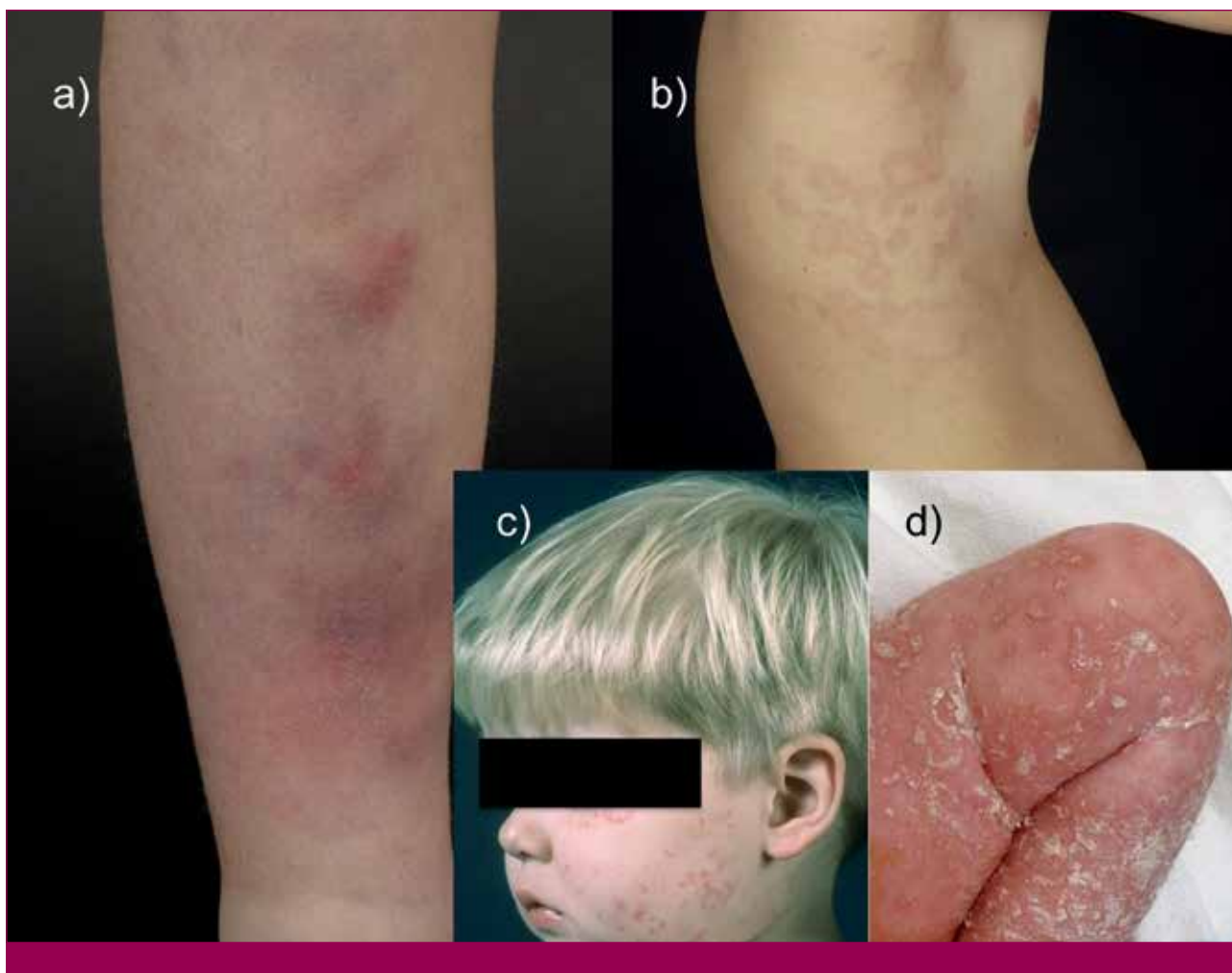
Mevalonaatkinasedeficiëntie

Mevalonaatkinasedeficiëntie ontstaat door een defect in het isoprenoïdpad, de biochemische route voor de biosynthese van onder andere cholesterol. Momenteel

zijn er iets meer dan driehonderd patiënten wereldwijd bekend. Een onevenredig groot aantal van hen komt uit Nederland, waarschijnlijk door een stichtersmutatie in de Nederlandse bevolking. Deze aandoening kent twee vormen: het hyperimmunoglobulinemie-D-periodiekekoortssyndroom (HIDS) en mevalonacidurie (MA). Beide vormen worden gekenmerkt door koorts, gastro-intestinale klachten, lymfadenopathie, artralgie, spierpijn, huiduitslag (Figuur 1, pagina 115) en afteuze stomatitis. Daarnaast hebben patiënten met de heftigere MA-vorm ook dysmorphe kenmerken en oculaire en neurologische manifestaties. AA-amyloïdose komt voor bij circa 3% van de HIDS-patiënten. Een potentieel levensbedreigende complicatie is het macrofaagactivatiesyndroom, gekenmerkt door koorts, pancytopenie en leverschade.

DNA-onderzoek naar het *MVK*-gen (mevalonaatkinase) kan de diagnose MKD bevestigen, mits er twee pathogene mutaties worden gevonden. Een andere methode om de diagnose zeker te stellen is het meten van de mevalonaatkinase-enzymactiviteit in fibroblasten of leukocyten. Verhoogde urinaire uitscheiding van mevalonzuur, het substraat van mevalonaatkinase tijdens koorts, is een gevoelige screeningstest. Anders dan de naam HIDS doet vermoeden, is het meten van immunoglobuline D (IgD) geen betrouwbare manier om de diagnose te stellen.⁹

Een evidence-based therapie voor de behandeling van MKD is nog niet voorhanden. Een stapsgewijze behandelingsmethode wordt veelal toegepast. Behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) zorgt voor verlichting van de klachten bij een groot deel van de patiënten. Veel HIDS-patiënten hebben baat bij gebruik van corticosteroiden, vooral wanneer deze in hoge



Figuur 1. a) erythema nodosum bij een kind met mevalonaatkinasedeficiëntie, b) verspringend exantheem bij TRAPS c) urticari-form exantheem bij CAPS d) pustulosquameuze eruptie bij DIRA.

dosis (1-2 mg/kg) worden gegeven aan het begin van een aanval. Behandeling met biologicals laat veelbelovende resultaten zien. Patiënten die werden behandeld met anakinra hadden een significant kortere verhoging van lichaamstemperatuur en van CRP-spiegel. Bij een onvoldoende respons op anakinra kan worden overgestapt op andere IL-1-remmers of op TNF-blokkade.^{8,9}

Cryopyrinegeassocieerde periodieke syndromen

De term CAPS (cryopyrinopathieën) omvat een continuüm van drie ziektebeelden: de mildeste vorm 'familial cold autoinflammatory syndrome' (FCAS), de ernstigste vorm 'neonatal-onset multisystem inflammatory disease' (NOMID), die ook bekend staat als 'chronic infantile neurologic cutaneous articular' (CINCA)-syndroom en de tussenliggende vorm muckle-wellssyndroom (MWS). Patiënten met FCAS presenteren zich vaak met episodes van koorts, urticaria, artralgie en conjunctivitis, vaak geïnduceerd door kou. Bij MWS is het ziektebeloop vaak chronisch zonder specifieke

triggers. Patiënten hebben koorts, huiduitslag, artritis of artralgie, gehoorverlies en op volwassen leeftijd AA-amyloïdose. Bij CINCA-patiënten is koorts echter zeldzaam. Zij presenteren zich met urticaria en neurologische problemen, waaronder chronische aseptische meningitis, papiloedeem, papillitis en gehoorverlies. Zwaar aangedane CINCA-patiënten kunnen daarnaast last hebben van flexiecontracturen en misvormingen van de botten.

CAPS erft autosomaal dominant over en wordt veroorzaakt door mutaties in het *NLRP3*-gen ('nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat domain containing receptor with pyrin domain'). Dit gen codeert voor cryopyrine, een essentieel onderdeel van het inflammasoom. Mutaties in dit gen leiden tot spontane activatie van inflammasomen en daarmee tot overproductie van IL-1 β . De diagnose CAPS wordt gesteld door middel van genetisch onderzoek. Interleukine-1-blokkade speelt een centrale rol in de behandeling van CAPS.¹⁰ Een goede respons op IL-1-blokkade (anakinra, rilonacept, canakinumab) wordt gezien bij bijna alle patiën-

ten. Behandeling met IL-1-blokkade kan tevens leiden tot verbetering van neurologische complicaties.^{3,8}

Tumornecrosefactorreceptorgeassocieerd periodiekekoortssyndroom

TRAPS werd voor het eerst beschreven in 1982 als 'Hibernian fever', maar kreeg later zijn huidige naam, nadat werd ontdekt dat de ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het *TNFRSF1A*-gen ('tumour necrosis factor receptor superfamily member 1A'). TRAPS is na FMF het meest voorkomende periodiekekoortssyndroom met een geschatte prevalentie van één per één miljoen mensen. Patiënten met TRAPS presenteren zich vaak rond het tiende levensjaar met aanvallen die vaak enkele weken duren. Deze aanvallen worden gekenmerkt door koorts, buikpijn, spierpijn, verspringende huiduitslag (*Figuur 1*) en passagère artritis. Net als bij FMF kan de buikpijn worden aangezien voor een acute buik, wat kan leiden tot onnodig chirurgisch ingrijpen. Een van de langetermijncomplicaties is AA-amyloïdose, die voornamelijk optreedt bij patiënten met een mutatie van cysteïne-residuen in de extracellulaire domeinen van het eiwit.¹¹ De diagnose wordt gesteld wanneer een pathogene mutatie wordt gevonden bij genetisch onderzoek. De centrale rol van TNF in de pathogenese van TRAPS suggereert dat patiënten baat kunnen hebben bij behandeling met TNF-blokkade.³ Een prospectieve studie met 15 TRAPS-patiënten laat zien dat behandeling met etanercept leidt tot een lagere frequentie en minder ernstige koortsepisodes. Deze episodes werden echter niet compleet genormaliseerd.¹² Andere studies laten zien dat de werkzaamheid van etanercept na verloop van tijd minder wordt. Behandeling met IL-1-blokkade kan dan worden toegepast.³

Blausyndroom

Blausyndroom, ook bekend als juveniele sarcoïdose, is een autosomaal dominante aandoening en wordt veroorzaakt door mutaties in het *NOD2*-gen. Traditioneel wordt gesproken over blausyndroom als er meerdere familieleden zijn aangedaan en wordt gesproken over juveniele sarcoïdose als iemand als enige is aangedaan binnen zijn familie. Symptomen ontstaan door granulomateuze ontstekingen van de ogen, gewrichten en de huid. Deze ontstekingen leiden tot een klassieke trias aan klachten, bestaande uit chronische uveïtis, artritis en dermatitis. Alle patiënten hebben last van chronische artritis, terwijl 84% last heeft van uveïtis en 88% van een typisch exantheem.

Biopsie van synovium, lever en de huid kan niet-verkassende granulomen tonen. De diagnose kan echter alleen

worden bevestigd door middel van DNA-onderzoek. Patiënten met milde klachten worden vaak behandeld met NSAID's, terwijl ernstig aangedane patiënten worden behandeld met systemische corticosteroiden. Patiënten kunnen echter ook baat hebben bij behandeling met biologicals en immunosuppressiva, waaronder methotrexaat en ciclosporine.³

Deficiëntie van interleukine-1-receptor-antagonist (DIRA)

Een van de recent ontdekte erfelijke auto-inflammatoire syndromen is DIRA. De eerste patiënten werden in 2009 voor het eerst beschreven. Deze ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het *IL1RN*-gen. Dit gen codeert voor de IL-1-receptorantagonist (IL-1RA). Dit eiwit antageert IL-1 β door competitieve binding aan de IL-1-receptor. Mutaties in het *IL1RN*-gen verhinderen de vorming van werkzaam IL-1RA, wat leidt tot een ernstig auto-inflammatoir beeld door ongeremde IL-1-signalering.¹³

DIRA erft autosomaal recessief over en wordt aangetoond wanneer mutaties in beide allelen van *IL1RN* worden gevonden bij DNA-onderzoek. Patiënten met DIRA presenteren zich in de eerste levensweken met pustuleuze huidafwijkingen (*Figuur 1*), multifocale osteomyelitis en respiratoire klachten. Uiteindelijk ontwikkelen alle patiënten skeletafwijkingen. De temperatuur blijft vaak subfebriel, terwijl CRP en BSE verhoogd zijn. Als de ziekte niet wordt behandeld, kan dit leiden tot een fataal sepsisbeeld met multiorgaanfalen. De behandeling van DIRA bestaat uit het suppleren van het ontbrekende IL-1RA in de vorm van anakinra. Een snelle, complete remissie treedt op bij alle patiënten die worden behandeld met anakinra.¹⁴

Periodic fever adenitis pharyngitis aphtosis (PFAPA)-syndroom

Hoewel inmiddels ruim twintig auto-inflammatoire genen geïdentificeerd zijn, kan bij de meeste patiënten met recidiverende koorts geen genetische oorzaak worden gevonden. Velen van hen vertonen een ziektebeeld gekenmerkt door strikt regelmatige koortsaanvallen, gepaard met stomatitis aphtosa, faryngitis en halsklierzwellings. Deze combinatie staat bekend als het 'periodic fever adenitis pharyngitis aphtosis' (PFAPA)-syndroom. De oorzaak is niet bekend. Klinisch kan het onderscheid met mevalonaatkinasedeficiëntie moeilijk zijn. Aanvallen zijn goed te couperen met orale corticosteroiden. Voor recidiefproylaxe is tonsillectomie doorgaans effectief. De langetermijnprognose is goed.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk aan periodiekekoortssyndromen bij patiënten met recidiverende inflammatoire episoden met hoge waarden van acutefase-eiwitten die gepaard gaan met koorts, buikpijn, spierpijn, gewrichtsklachten, oculaire of neurologische manifestaties.
2. Huiduitslag tijdens koortsepisodes kan een sleutelsymptoom zijn voor het herkennen van periodiekekoortssyndromen.
3. Koortsepisodes van MKD en FMF duren dikwijls korter dan zeven dagen, episodes van TRAPS duren meestal tussen de 7-14 dagen.
4. Het meten van een verhoogde mevalonzuurexcretie in urine die is opgevangen tijdens koorts, is een gevoelige screeningstest voor MKD.
5. De diagnose wordt gesteld op basis van DNA-onderzoek. De diagnose FMF wordt echter gesteld op basis van klinische criteria.
6. Met behulp van next generation sequencing kan een panel van twintig genen tegelijk worden geanalyseerd.
7. Biologicals zorgen bij veel patiënten voor een lagere frequentie en ernst van de aanvallen. Bij de behandeling van FMF is colchicine echter het middel van eerste keus. Tijdige behandeling kan patiënten behoeden voor het ontstaan van AA-amyloïdose en terminale nierinsufficiëntie.
8. Het verdient aanbeveling om patiënten met zeldzamere periodiekekoortssyndromen door te verwijzen naar een centrum met expertise in periodiekekoortssyndromen.

Bespreking

Het herkennen van periodiekekoortssyndromen kan in de praktijk lastig zijn. De diagnose moet worden overwogen bij patiënten met recidiverende inflammatoire episoden met een sterke acutefaserespons. Deze episoden kunnen gepaard gaan met koorts, buikpijn, spierpijn, gewrichtsklachten, neurologische of oculaire manifestaties. Er kunnen typische kenmerken zijn, maar verschijnselen kunnen evenzeer overlappen tussen de verschillende ziektebeelden. De diagnoses MKD, CAPS, TRAPS, blausyndroom, DIRA en een groeiend aantal andere aandoeningen kunnen worden gesteld door DNA-onderzoek te doen naar het desbetreffende gen. FMF wordt echter gediagnosticeerd op basis van klinische criteria. 'Next generation sequencing' maakt het mogelijk om een panel van twintig relevante genen tegelijk te testen.

Het tijdig herkennen en behandelen van deze aandoeningen kan leiden tot een verminderde frequentie en ernst van de aanvallen en daarmee ook tot een verbetering van de kwaliteit van leven. Vroege behandeling behoedt patiënten ook voor het ontstaan van AA-amyloïdose en terminale nierinsufficiëntie. Biologicals, waaronder anakinra en etanercept, spelen een centrale rol in de behandeling van

periodiekekoortssyndromen. Colchicine is het middel van voorkeur bij de behandeling van FMF. De meeste erfelijke auto-inflammatoire syndromen zijn dermate zeldzaam dat het wenselijk is de zorg voor aangedane patiënten te concentreren in een centrum met specifieke expertise.

Conclusie

Periodiekekoortssyndromen worden gekenmerkt door steriele ontstekingsreacties met koorts, huiduitslag, buikpijn, spierpijn of gewrichtsklachten. Behandeling met colchicine is doorgaans effectief bij FMF-patiënten. Biologicals, met name anakinra en etanercept, spelen een centrale rol bij de behandeling van periodiekekoortssyndromen. Vroege behandeling is nodig om het ontstaan van AA-amyloïdose en terminale nierinsufficiëntie te voorkomen.

Referenties

1. Stojanov S, Kastner DL. *Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol 2005;17:586-99.*
2. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. *Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621-68.*

3. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013;147:155-74.
4. Frenkel J, Bemelman FJ, Potter van Loon BJ, et al. Middel-landse Zeekoorts: mis het niet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5784.
5. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:105-12.
6. Moshage HJ, Roelofs HM, Pelt JF van, et al. The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:112-7.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
8. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678-85.
9. Burgh R van der, Haar NM ter, Boes ML, et al. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol* 2013;147:197-206.
10. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2014 Jul 18.
11. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EURO-TRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-7.
12. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64:908-13.
13. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-37.
14. Haar NM ter, Royen A van, Gijn ME van, et al. DIRA: levensbedreigende, maar behandelbare aangeboren ontstekingsziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1601.