

## Auto-inflammatoire ziektebeelden: onverklaarbare koorts nader verklaard

J. FRENKEL<sup>1</sup> en H.R. WATERHAM<sup>2</sup>

In de afgelopen jaren is de genetische basis achterhaald van een zestal erfelijke periodieke koortssyndromen. Patiënten met een dergelijk syndroom presenteren zich met regelmatig terugkerende episodes van hoge koorts en daarmee geassocieerde problemen afgewisseld met symptoomvrije tussenliggende perioden. Karakteristiek voor deze zogenaamde auto-inflammatoire ziektebeelden is dat er in de meeste gevallen geen duidelijke aanleiding voor het ontwikkelen van de koortsepisodes is. In dit overzicht worden aspecten van de symptomatologie, epidemiologie, pathofysiologie, diagnostiek, behandeling en prognose besproken van het familiale-Middellandse-Zee-koorts (FMF), het hyperimmunoglobulinemie-D-(& periodieke koorts)syndroom (HIDS), het TNF-receptor-geassocieerde periodiekekoortssyndroom (TRAPS) en het cryopyrine-geassocieerde periodieke koortsspectrum (CAPS). Tevens wordt besproken het redelijk frequent voorkomende niet-erfelijk periodiek koortsziektebeeld genaamd PFAPA.

*Trefwoorden: periodieke koorts; autoinflammatoir; FMF; TRAPS; HIDS; MVK-deficiëntie; CAPS; PFAPA*

Periodieke koortssyndromen zijn aandoeningen, waarbij de patiënt regelmatig terugkerende episodes van koorts doormaakt, afgewisseld met klachtenvrije intervallen van wisselende duur. De meeste periodieke koortssyndromen zijn erfelijk bepaalde auto-inflammatoire aandoeningen (1-3). Dit wil zeggen dat de patiënt een gegeneraliseerde ontsteking doormaakt, zonder dat daar een duidelijke oorzaak aan ten grondslag ligt, zoals auto-immuniteit of een infectie. Deze gegeneraliseerde ontsteking komt tot uiting in koorts, algehele malaise en eetlustverlies, en gaat vaak vergezeld van gewrichtsontstekingen (artritis), ontsteking van de sereuze vliezen (serositis) en huiduitslag (2-4). Een late complicatie van de meeste van deze aandoeningen is AA-amyloïdose en neerslag

van het amyloid-A-eiwit in organen zoals de nieren. De differentiaal diagnose van de periodieke koortssyndromen omvat een groot aantal infectieuze, immunologische en neoplastische aandoeningen. Hoe korter de klachten bestaan des te belangrijker is het om eerst infectie en maligniteit uit te sluiten. Heeft een patiënt echter al jaren koortsepisodes, waarna steeds volledig herstel optreedt, dan is een van de periodieke koortssyndromen waarschijnlijk.

In de afgelopen 6 jaar zijn de genen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor de meest voorkomende erfelijke periodieke koortssyndromen waaronder familiale Middellandse-Zee-koorts (familial Mediterranean fever, FMF), het hyperimmunoglobulinemie-D-(& periodieke koorts)syndroom (HIDS), het TNF-receptor-geassocieerde periodiekekoortssyndroom (TRAPS) en het cryopyrine geassocieerde periodiekekoortsspectrum (CAPS). Daarnaast kennen we een redelijk frequent voorkomend niet-erfelijk ziektebeeld genaamd PFAPA (afkorting voor periodic fever-aphthous stomatitis-pharyngitis-adenitis), dat wordt gekenmerkt door periodieke koorts, afteuze stomatitis (mondslimvliesontsteking), faryngitis (keelontsteking) en lymfadenitis colli (halsklierontsteking). Deze ziektebeelden worden hier nader besproken.

### FMF

Het meest frequent voorkomende periodieke koorts syndroom is familiale Middellandse-Zee-Koorts (familial Mediterranean fever, FMF; MIM 248100). Dit wordt zo genoemd omdat het zich voornamelijk voordoet bij patiënten afkomstig uit het Mediterrane gebied. FMF wordt gekenmerkt door zich herhalende kortdurende aanvallen van hoge koorts, serositis en artritis. De diagnose wordt in eerste instantie gesteld aan de hand van klinische criteria, eventueel gevolgd door moleculaire analyse van het verantwoordelijke *MEFV*-gen dat zes jaar geleden als eerste periodiekekoortssyndroomgen geïdentificeerd is.

### Epidemiologie

FMF is een autosomaal recessief overervend ziektebeeld (2, 5). Patiënten zijn meestal van Armeense, Turkse, Arabische of niet-Askenazische (oriëntaals) Joodse origine. Het ziektebeeld ontstond meer dan 2000 jaar geleden in het nabije oosten en verspreidde zich van daar uit naar Noord-Afrika, Turkije, Armenië, en in mindere mate de landen aan de noordkust van de Middellandse Zee. Met de migratiegolven van de afgelopen eeuw heeft de ziekte zich verspreid naar West-Europa. Onder sommige bevolkingsgroepen,

*Afdeling Algemene Kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrechts Medisch Centrum, Utrecht<sup>1</sup>; Laboratorium Genetische Metabole Ziekten, Afdelingen Kindergeneeskunde/Emma Kinderziekenhuis en Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam<sup>2</sup>*

Correspondentie: Dr. J. Frenkel, Afdeling Algemene Kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrechts Medisch Centrum KE 04 131 1, Lundlaan 6, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht  
E-mail: j.frenkel@wkz.azu.nl

zoals bij de Armeniërs, komt FMF zeer veel voor met dragerschapfrequenties tot 1:7. Dit suggereert een overlevingsvoordeel voor de asymptomatische heterozygote individuen. Er zijn wereldwijd meer dan 10.000 patiënten bekend met FMF. Ziekteverschijnselen en complicaties zijn in het algemeen veel ernstiger bij mannen dan bij vrouwen. Een subklinisch beloop komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Aldus wordt de klinische diagnose van deze aandoening iets vaker bij mannen dan bij vrouwen gesteld (verhouding 3:2). De aanvallen beginnen reeds op jonge leeftijd: 90% voor het twintigste, 50% voor het tiende levensjaar en 15-20% in de eerste twee levensjaren (5, 6).

### Symptomatologie

De koortsaanvallen bij FMF beginnen abrupt en duren in het algemeen 12-72 uur (soms wat langer). Tussen de aanvallen zijn de patiënten klachtenvrij en deze intervallen kunnen weken tot jaren duren. Meestal komen de aanvallen spontaan, maar ze worden soms uitgelokt door infecties of emotionele spanning. De koorts is doorgaans hoog (>38 °C) en gaat vergezeld van (in afnemende frequentie) artritis, peritonitis (buikvliesontsteking), pleuritis (borstvliesontsteking) of pericarditis (ontsteking van het hartzakje). De buikpijn is vaak zo hevig dat tot chirurgische exploratie en verwijdering van de appendix (blinde darm) wordt overgegaan. De artritis is van korte duur en beperkt zich meestal tot één van de grote gewrichten van de onderste extremiteit. Zeer zelden treedt een chronische destructieve artritis van de heup op. Een erysypelas(wondroos)-achtige huiduitslag van de voorzijde van de enkel en de voetrug komt bij 40% van de patiënten wel eens voor. Soms gaat deze uitslag samen met spierpijnen die langer kunnen aanhouden dan de koortsaanval zelf. Op den duur ontwikkelt een deel van de patiënten renale AA-amyloidose (amyloïd-A-neerslag in de nieren), gepaard gaand met proteïnurie en tenslotte terminale nierinsufficiëntie. Bij een kleine minderheid manifesteert FMF zich met de gevolgen van deze renale AA-amyloidose zonder dat daar koortsaanvallen aan vooraf zijn gegaan. Deze presentatie noemt men FMF type II (6).

### Moleculaire basis en pathofysiologie

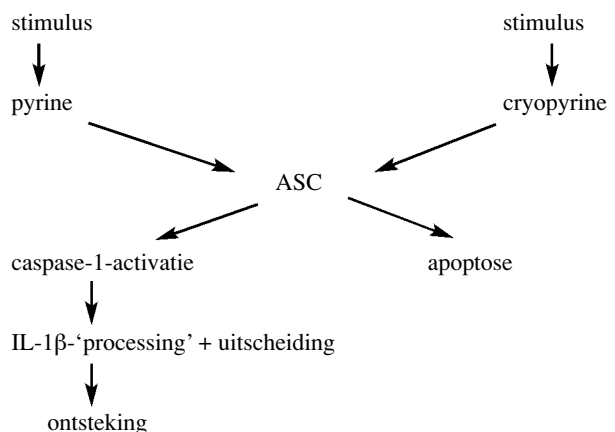
Het gen dat verantwoordelijk is voor FMF is *MEFV* gelokaliseerd op chromosoom 16p13 (7, 8). Het codeert voor een eiwit, genaamd pyrine (ook bekend als marenostriene), dat met name in granulocyten en geactiveerde monocytten tot expressie komt (9). De functie van pyrine is niet precies bekend, maar het eiwit lijkt betrokken bij de regulering van de afgifte van interleukine (IL)-1 $\beta$ . Dit IL-1 $\beta$  is een krachtig pro-inflammatoir cytokine met een sterk pyrogeen (koortsverwekkend) effect. Het vermoeden is dat wanneer er geen normaal functionerend pyrine beschikbaar is, de productie van IL-1 $\beta$  uit de hand kan lopen met een koortsaanval als gevolg. Daarnaast speelt pyrine waarschijnlijk een nog nader te specificeren rol bij de regulering van geprogrammeerde celdood van granulocyten en monocytten (figuur 1; 10)

Vier frequente mutaties (M694V, V726A, M694I en

M680I) zijn verantwoordelijk voor de meerderheid van FMF-gevallen. Een vijfde frequente mutatie (E148Q) lijkt niet tot FMF te leiden maar een polymorfische variant te zijn. De aard van de mutaties bepaalt mede de ernst van de ziekteverschijnselen en de kans op het optreden van AA-amyloidose. In dat opzicht zijn vooral de mutaties M694V en M694I ongunstig. Naast *MEFV* zelf spelen er enkele ziektemodificerende genen een rol, zoals *SAAI* dat voor het acute-fase-eiwit serumamyloid A codeert. Ook etnische achtergrond, geslacht en omgevingsfactoren hebben invloed op de ernst van het beloop. Bij circa 1/3 van de patiënten gediagnosticeerd op klinische gronden met FMF wordt slechts in één allel of zelfs in geen van beide *MEFV*-allelen mutaties aangetroffen. Het is mogelijk dat het hier om mutaties in *MEFV* gaat welke met de huidige analysemethoden niet worden geïdentificeerd (bijv. gelokaliseerd in de promotor). Daarnaast zou het kunnen dat mutaties in een ander gen dat codeert voor een eiwit met vergelijkbare functie als pyrine leidt tot dezelfde klinische verschijnselen als FMF.

### Diagnostiek

FMF is in eerste instantie een klinische diagnose. Andere oorzaken van periodieke koorts moeten worden uitgesloten, zeker als de ziekteverschijnselen nog maar van korte duur zijn. Wijst de ziektegeschiedenis echter op herhaalde koortsaanvallen over een langere periode met daartussen steeds herstel zonder restverschijnselen, dan is een auto-inflammatoir periodiek koortssyndroom zeer waarschijnlijk. Hoewel de verschillende periodieke koortssyndromen veel overeenkomsten vertonen zijn er ook onderscheidende kenmerken (tabel 1). Bij laboratoriumonderzoek tijdens koortsaanvallen vallen granulocytose, linksverschuiving en een sterke verhoging van de bezinking en CRP en afwijkingen van andere acute-fase-eiwitten op.



**Figuur 1.** Activatie van caspase-1 via het adaptoreiwit ASC neemt een centrale plaats in in de niet-specifieke ontstekingsrespons. ASC is het verbindende element binnen inflammassomen. Dat zijn multimere eiwitcomplexen waaraan pro-caspase-1 gebonden wordt en in actief caspase-1 wordt omgezet. Caspase-1 is nodig om IL-1 $\beta$  te maken. De eiwitten die gemuteerd zijn bij FMF (pyrine) en bij CAPS (cryopyrine) kunnen beide aan ASC binden. In het geval van pyrine leidt dit normaliter tot remming van de activatie van caspase-1. Mutaties bij FMF kunnen dit verhinderen. De mutaties in cryopyrine leiden juist tot een toename van de caspase-1-activiteit.

**Tabel 1.** Klinische, epidemiologische, pathofysiologische en diagnostische aspecten van periodieke koortssyndromen

	FMF	HIDS	TRAPS	CAPS	PFAPA
Overerving	autosomaal recessief	autosomaal recessief	autosomaal dominant	autosomaal dominant	–
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>CIAS1</i>	–
Chromosoom	16p13	12q24	12p13.2	1q44	
Eiwit	pyrine	mevalonaatkinase	TNFRSF1A	cryopyrine	–
Functie	regulering apoptose en ontsteking	isoprenoïd-biosynthese	TNF $\alpha$ -receptor	regulering apoptose en ontsteking	–
Etnische achtergrond	Armeens, Turks, Joods, Arabisch	Nederlands, Frans en andere	wereldwijd	wereldwijd	wereldwijd
Presentatie van de ziekte	kinderleeftijd	zuigelingenleeftijd	variabel	neonataal	zuigelingen- peuterleeftijd
Typische duur van de aanvallen	12-72 uur	3-5 dagen	dagen tot weken	<24 uur	3-6 dagen
Typische duur ziektevrij interval	weken-maanden	weken-maanden	weken-maanden	variabel	3-6 weken
Verschijselen					
braken		+			+
diarree		+	+		+
buikpijn	++	+	++	+/-	+
peritonitis	++		++	+/-	
pleuritis	+		++		
acut scrotum	+		++		
Huiduitslag	zelden (erysypelas-achtig)	++ (allerlei)	++ (migrerende erythemateuze plaques)	++ (niet jeukende urticaria)	
Aften		+			++
Faryngitis		+			++
Oogverschijnselen			periorbitaal oedeem, conjunctivitis	conjunctivitis, uveïtis, papillitis	
Perceptief gehoorverlies				++	
Gewrichtsklachten	monoartritis	artralgieën, artritis	artralgieën	van artralgieën tot destructieve artropathie grote gewrichten	zelden artralgieën
Hoofdpijn		+	++	+++	+
Spierpijn	zelden	zelden	++	+	
Lymfeklierzwellling		++	+	+	++
Splenomegalie		+	+	+	
Amyloidose	+	+/-	+	+	
Aanvullend onderzoek	reactie op colchicine	serum IgD, IgA		liquordruk, -cellen, -eiwit	
Confirmatietest	DNA-diagnostiek <i>MEFV</i> -gen	DNA-diagnostiek <i>MVK</i> -gen en enzym-bepaling	DNA-diagnostiek <i>TNFRSF1A</i> -gen	DNA-diagnostiek <i>CIAS1</i> -gen	

Wanneer er een vermoeden op FMF bestaat, is behandeling met colchicine (zie beneden) geïndiceerd. Werkt colchicine dan heeft niet alleen de patiënt daar baat bij, maar is ook de diagnose meteen vrijwel zeker. DNA-analyse van het *MEFV*-gen kan de diagnose bevestigen indien beide allelen gemuteerd blijken, ook indien de diagnose op grond van klinische criteria niet met zekerheid kon worden gesteld.

Zoals reeds gezegd, lopen de kliniek en genetica van FMF niet parallel. Tweederde van de patiënten met FMF heeft bijpassende genetische afwijkingen, één-derde niet. Het risico op AA-amyloïdose is bij deze laatste groep wel kleiner maar niet verwaarloosbaar. Een derde groep bestaat uit presymptomatische individuen, meest familieleden van patiënten, die op genetische gronden FMF hebben (2 mutaties in *MEFV*), maar (nog) geen ziekteverschijnselen vertonen.

#### *Behandeling en prognose*

De behandeling bij FMF bestaat uit een levenslange dagelijks onderhoudsdosis van colchicine (11). Bij tweederde van de FMF-patiënten wordt hiermee een complete remissie bereikt. Bovendien verkleint colchicine de kans op AA-amyloïdose drastisch, zelfs als de koortsaanvallen niet onder controle komen. Bij patiënten met klinisch waarschijnlijke, maar genetisch onbewezen FMF, die goed reageren op een colchicine-behandeling, kan de medicatie na circa 6 maanden worden gestaakt. Recidiveren de klachten echter hierna, dan is levenslange colchicine-behandeling aangewezen. Presymptomatische individuen hoeven geen colchicine te krijgen totdat zich de eerste klinische verschijnselen voordoen, of bij het optreden van proteinurie.

#### **HIDS**

Twintig jaar geleden beschreven Van der Meer c.s. (12) een ziektebeeld gekenmerkt door inflammatoire episoden en een aanhoudend verhoogd serum immunoglobuline D, het hyper-immunoglobulinemie-D- & periodiekekoortssyndroom (HIDS, MIM 260920; 14). De klinische definitie is periodieke koorts zonder aanwijsbare oorzaak met een bij herhaling vastgestelde verhoging van het serum IgD. Inmiddels is bekend dat de meeste gevallen (ca. 80%) van HIDS veroorzaakt worden door mutaties in het *MVK* gen. De overige 20% wordt wel aangeduid als 'variant HIDS'.

#### *Epidemiologie*

Er zijn inmiddels wereldwijd ruim 240 patiënten met HIDS beschreven. HIDS is gemeld bij Japanners, Arabieren, Turken en Amerikanen, maar veruit de meeste gevallen zijn bekend in West-Europa en in het bijzonder in Nederland. Hoewel dit mogelijk komt door verhoogde alertheid voor dit ziektebeeld, lijkt het er op dat het ziektebeeld zijn oorsprong heeft in Nederland. Vandaar dat de ziekte ook wel 'Dutch Periodic fever' wordt genoemd. HIDS is een autosomaal recessief overervende aandoening. De koortsaanvallen beginnen in het algemeen op zeer jonge leeftijd, veelal na de eerste vaccinaties.

#### *Symptomatologie*

Patiënten hebben herhalende koortsaanvallen, die uitgelokt kunnen worden door emoties, inspanning, banale infecties en, heel karakteristiek, vaccinaties (2, 13). De meeste aanvallen treden echter op zonder duidelijke oorzaak. De koorts duurt 2-7 dagen met een gemiddelde van 3-4 dagen. Daarna kan het nog enkele dagen duren voor de patiënt zich weer goed voelt. Aanvallen recidiveren zonder strikte regelmaat gemiddeld elke 3-6 weken, hoewel zowel langere als kortere intervallen voorkomen. Naarmate de patiënten ouder worden neigen de aanvallen minder frequent, minder lang en minder heftig te worden. Dikwijls zijn er in eerste instantie kortdurend specifieke verschijnselen, zoals algehele malaise, prikkelbaarheid, onrust, hoofdpijn, keelpijn of een verstopte neus. Vervolgens krijgt de patiënt acuut hoge koorts (>39° C), vaak gepaard met koude rillingen en bij kinderen ook dikwijls met koortscconvulsies. De koorts blijft aanvankelijk hoog om vervolgens in de loop van enkele dagen te dalen. Tijdens de koortsaanval kunnen de patiënten uiteenlopende klachten hebben, waarbij hoofdpijn, buikpijn, braken, diarree en gewrichtspijnen het meeste voorkomen. Artritis, met name van de grote gewrichten, kan ook optreden. Bij lichamelijk onderzoek tijdens koortsaanvallen is er meestal een pijnlijke halsklierzwellung terwijl andere lymfeklieren ook vergroot kunnen zijn, evenals de lever en de milt. Een ander frequent verschijnsel tijdens koortsaanvallen is huiduitslag, variërend van vlekjes tot bloedvatontstekingen. Orale en genitale zweren komen bij HIDS ook voor.

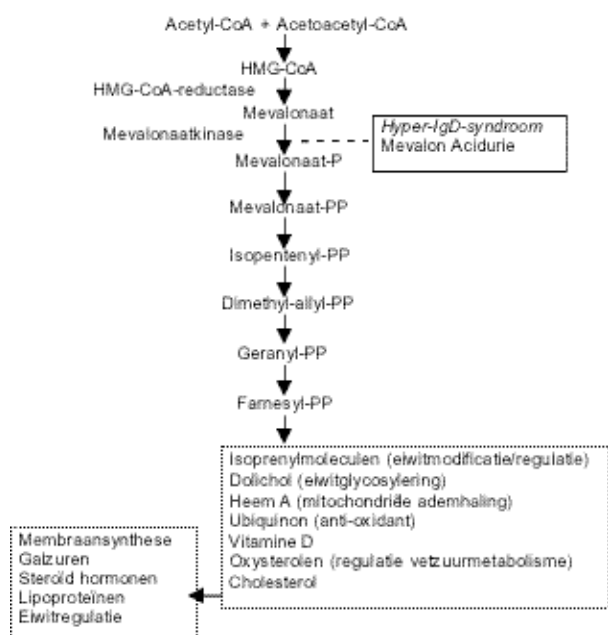
Afhankelijk van de ernst van de *MVK*-mutaties kunnen de patiënten naast koortsaanvallen ook psychomotorische retardatie, cerebellaire ataxie (coördinatiestoornissen), groeiretardatie en gelaatsdysmorphieën vertonen. Dit ernstiger fenotype staat bekend als een aparte klinische entiteit genaamd mevalonacidurie (MIM 251170; 14). Tussen deze twee uitersten, HIDS en mevalonacidurie, blijkt echter een duidelijke klinische en biochemische overlap te bestaan (15).

#### *Moleculaire basis en pathofysiologie*

Het gen dat verantwoordelijk is voor de meeste gevallen van HIDS is *MVK* op chromosoom 12q24, hetgeen codeert voor mevalonaatkinase (16, 17). Mevalonaatkinase is een enzym dat een vroege stap in de isoprenoïdbiosynthese katalyseert. Deze biochemische route produceert zowel sterolisoprenoïden (waaronder cholesterol) als non-sterolisoprenoïden (figuur 2; 18). Er is een relatie tussen de aard van de mutaties en de ernst van het ziektebeeld. Omdat er geen patiënten bekend zijn met twee volledig inactiverende mutaties wordt aangenomen dat volledig verlies van mevalonaatkinaseactiviteit leidt tot intra-uteriene vruchtdood. Indien in beide allelen van *MVK*-mutaties aanwezig zijn die resulteren in een vrijwel totaal (>99%) verlies van enzymactiviteit, dan uit zich dit in het ernstige mevalonacidurie-fenotype. HIDS-patiënten hebben een combinatie van mutaties die 1-10% restactiviteit van het enzym tot gevolg heeft. Dit is veelal het gevolg van samengestelde heterozygotie voor twee ver-

schillende *MVK*-mutaties. In vrijwel alle gevallen is één van die twee mutaties er een die leidt tot de vervanging van valine op positie 377 van het eiwit door isoleucine (V377I; 15). Ongeveer 1 op de 153 Nederlanders is drager van deze mutatie. Op grond hiervan zouden jaarlijks 1 tot 6 V377I-homozygote pasgeborenen mogen worden verwacht. Van de gediagnosticeerde Nederlandse HIDS-patiënten zijn er echter slechts enkelen homozygoot voor V377I, hetgeen suggereert dat de meerderheid van V377I-homozygote individuen niet ziek wordt (19). Aangezien de V377I-mutatie relatief mild is en resulteert in een enzym met duidelijke restactiviteit, lijkt de mogelijkheid dat V377I-homozygotie leidt tot in-utero-lethaliteit uitgesloten. Mevalonaatkinasedeficiëntie resulteert dus in een klinisch spectrum van asymptomatisch tot niet met het leven verenigbaar.

De ontsteking tijdens de koortsaanvallen van HIDS kenmerkt zich naast de klinische verschijnselen door een uitgesproken acutefasereactie met neutrofiële granulocytose en verhoging van bezinking en CRP. In het serum stijgen de concentraties van de pro-inflammatoire cytokinen IL-6, IFN- $\gamma$  en TNF- $\alpha$  en leukocyten van patiënten produceren ex-vivo bovendien grote hoeveelheden IL-1 $\beta$  (2, 20). Het is nog onduidelijk hoe een defect in de isoprenoïdbiosynthese tot activering van deze ontstekingsmediatoren leidt. Het vermoeden is dat er iets fout gaat in de regulering van de inflammatoire respons als gevolg van een (acuut) optredend tekort van niet-sterolisoprenoïden zoals geranylgeranyl-groepen, welke nodig zijn voor de modificering (activering of inactivering) van bepaalde eiwitten (15). Ook de oorzaak en eventuele consequentie van de kenmerkende polyklonale verhoging van het serum-IgD en -IgA is nog onbegrepen.



**Figuur 2.** De isoprenoïdbiosynthese. Naast cholesterol en de daaruit gevormde sterolen, worden via deze route ook zgn. non-sterol-isoprenoïden geproduceerd. Het genetische defect bij HIDS en mevalonacidurie leidt tot mevalonaatkinasedeficiëntie (stippellijn). Dientengevolge stapelt mevalonzuur en kan er een tekort aan eindproducten van de route optreden.

### Diagnostiek

De klinische diagnose HIDS kan worden gesteld als de patiënt recidiverende koorts heeft zonder dat daarvoor een andere verklaring kan worden gevonden, en het serum-IgD en/of -IgA bij herhaling verhoogd is. De bovengrens van normaal IgD bedraagt bij volwassenen 100 kE/ml. Bij zuigelingen gelden lagere, bij kleuters en schoolkinderen hogere referentiewaarden. Het serum-IgD kan overigens tussentijds geheel normaal zijn. Deze wisselingen hangen niet samen met de ziekteactiviteit. Hierbij moet verder worden aangekend dat bij alle periodieke koortssyndromen incidenteel een verhoogd serum-IgD is beschreven, waardoor dit gegeven niet als bewijs voor de diagnose HIDS kan worden gebruikt. Met name het PFAPA-syndroom (zie verderop) is hierom moeilijk van HIDS te onderscheiden. Slechts door aanvullende DNA- en/of enzymdiagnostiek kan het onderscheid worden gemaakt.

Mevalonaatkinasedeficiëntie kan het eenvoudigst worden bevestigd door het aantonen van pathogene mutaties in beide allelen van het *MVK*-gen. Indien slechts één mutatie wordt gevonden of indien van een mutatie niet vaststaat of deze de functie van het enzym vermindert, dan is bepaling van de enzymactiviteit geïndiceerd. Het enzym kan in gekweekte huidfibroblasten maar ook in lymfocyten worden gemeten. Met gevoelige methoden (zgn. isotoop-dilutie-methode) kan ook de uitscheiding van mevalonzuur in de 24-uurs-urine worden gemeten. Deze kan vooral tijdens de koortsaanvallen significant verhoogd zijn, zij het nimmer zo sterk verhoogd als bij mevalon aciduriepatiënten (15).

De overlap tussen mevalonaatkinasedeficiëntie en de klinische diagnose HIDS is niet perfect. Er zijn 'variant'-HIDS-patiënten met normale mevalonaatkinase-enzymactiviteit en geen mutaties in het *MVK*-gen. Anderzijds zijn er mevalonaatkinase-deficiënte patiënten met periodieke koorts maar een volstrekt normaal serum-IgD (15).

### Behandeling en prognose

De behandeling van HIDS is voornamelijk moeizaam. Colchicine en thalidomide helpen niet en slechts een minderheid van de patiënten heeft baat bij NSAID's of corticosteroiden (2). Simvastatine remt het enzym HMG-CoA-reductase in de isoprenoïdbiosynthese onmiddellijk stroomopwaarts van mevalonaatkinase en vermindert aan de ene kant de productie van mevalonzuur, en heeft aan de andere kant een stimulerend effect op de restactiviteit van het mevalonaatkinase. Voorlopige resultaten van een beperkte klinische pilotstudie uitgevoerd door Van der Meer en medewerkers met dit middel lijken hoopgevend. Tenslotte zijn recent gunstige effecten beschreven van de TNF- $\beta$ -antagonist etanercept (21).

De prognose hangt af van de ernst van het enzymdefect. Ernstig aangedane patiënten met mevalonacidurie sterven soms al op de zuigelingenleeftijd onder het beeld van een systemisch-inflammatoir responsyndroom (SIRS). Naarmate de ernstig aangedane patiënten ouder worden vallen de neurologische verschijnselen op, mentale retardatie en een progres-

sieve cerebellaire ataxie. Bij de milder aangedane (HIDS-)patiënten is het beloop relatief goedaardig. De ernst, duur en frequentie van de koortsaanvallen nemen vaak af naarmate de patiënten ouder worden. In tegenstelling tot de andere erfelijke periodieke koortsen wordt HIDS vrijwel niet gecompliceerd door amyloïdose. De artritis bij HIDS leidt doorgaans niet tot blijvende gewrichtsbeschadiging.

### TRAPS

TRAPS (MIM 142680) staat voor TNF-receptor-associated periodic syndrome. Het syndroom wordt gekenmerkt door langdurige koortsaanvallen, dikwijls gepaard met serositis, conjunctivitis, periorbitaal oedeem (vochtophoping van het oogbindvlies), spierpijnen en erythematuze (rozerode ringvormige) plaques. TRAPS is het gevolg van mutaties in *TNFRSF1A*, het gen coderend voor de TNF- $\alpha$ -receptor.

#### *Epidemiologie*

De ziekte is aanvankelijk beschreven in enkele Ierse en Britse families en stond oorspronkelijk bekend als familial hibernian fever (familiaire Ierse koorts). Inmiddels is TRAPS beschreven bij meer dan 150 patiënten met uiteenlopende etnische achtergrond. TRAPS erft autosomaal dominant over, komt bijna even vaak bij vrouwen als mannen voor en is dikwijls familiair. Sporadische gevallen kunnen het gevolg zijn van nieuwe spontaan optredende mutaties in *TNFRSF1A* of van wisselende penetrantie van de aandoening. De ziekte kan zich op elke leeftijd manifesteren, maar bij de meeste patiënten is de eerste presentatie op de kinderleeftijd (22).

#### *Symptomatologie*

Patiënten maken herhalende aanvallen van piekende koorts door, die enkele dagen tot weken kunnen duren (2, 22). Tijdens deze aanvallen treden bij meer dan 80% van de patiënten heftige spierpijn en –stijfheid op. Deze begint meestal in één proximale spiergroep om vervolgens naar distaal te migreren. Migrerende gevoelige erythematuze plaques treden vaak ter plaatse in de huid op, maar kunnen ook zonder lokale spierklachten voorkomen. De koortsaanvallen komen meest zonder duidelijke aanleiding, maar kunnen worden versterkt door stress of lichamelijke letsels.

De buikpijn die bij de aanvallen optreedt gaat vaak gepaard met braken of obstipatie. De pijn kan koliekachtig zijn, maar ook heftige gelokaliseerde prikkeling als uiting van serositis komt voor. Dit verklaart waarom 45% van TRAPS-patiënten ooit chirurgische exploratie heeft ondergaan. Door de serositis en de ingrepen kunnen adhesies ontstaan met darmafsluiting en darmnecrose tot gevolg. Het is dan ook gevaarlijk om elke buikpijn bij TRAPS op voorhand als ziekteactiviteit af te doen. Bij aangedane jongens komen dikwijls liesbreuken voor en kan de serositis zich uiten in een acuut scrotum. Ook steriele pleuritis kan voorkomen. Artralgieën van de grote gewrichten treden frequent op. Wanneer een regio van spier- en huidontsteking een gewricht omvat, treedt ter plaatse een voorbijgaande synovitis (slijmbeursontsteking) op.

Kenmerkend is de meest unilaterale pijnlijke periorbitale zwelling en/of conjunctivitis die tijdens aanvallen optreden. Net als bij FMF kan zich in een latere fase een nefrotisch syndroom ontwikkelen als gevolg van AA-amyloïdose. Met het bekend worden van het genetische defect en de daardoor verbeterde diagnosemogelijkheden is duidelijk geworden dat de aandoening ook kan verlopen met slechts milde en aspectieve verschijnselen, zoals geïsoleerde recidiverende buikpijn, spierpijn of conjunctivitis zonder koorts.

#### *Moleculaire basis en pathofysiologie*

Het gen dat verantwoordelijk is voor TRAPS is *TNFRSF1A* op chromosoom 12p13.2, coderend voor de 55-kD-grote TNF- $\alpha$ -receptor TNFRSF1A, één van de twee receptoren voor TNF- $\alpha$  (23). Het is een transmembraaneiwit dat een homotrimeer moet vormen om actief te zijn. Het extracellulaire deel bestaat uit 4 cysteïne-rijke domeinen, waarvan de tertiaire structuur wordt bepaald door een drietal disulfidebruggen. TNFRSF1A komt in de cellulaire membraan van vele celsoorten voor. Signalering via deze receptor kan aanleiding geven tot activatie van een inflammatoire respons maar, afhankelijk van de omstandigheden, ook tot geprogrammeerde celdood (24). Na activering van de receptor wordt het extracellulaire deel afgesplitst en komt het ligand-bindende deel als oplosbare TNF-receptor (sTNFRSF1A) in de extracellulaire ruimte. Daar werkt het als een anti-cytokine dat circulerend TNF- $\alpha$  en lymfotoxine neutraliseert. Van een aantal mutaties bij TRAPS is aangetoond dat zij met name dit proces van afsplitsen ('shedding') van receptoren verhinderen. Dit leidt tot een lagere serumconcentratie van sTNFRSF1A, waardoor TNF- $\alpha$  niet effectief kan worden geneutraliseerd en de inflammatoire respons niet voldoende geïnactiveerd.

#### *Diagnostiek*

Net als bij andere auto-inflammatoire beelden, is er bij TRAPS tijdens de koortsaanvallen sprake van een granulocytose en verhoging van CRP, bezinking en SAA-eiwit. Voor het definitief vaststellen van TRAPS dient dan ook DNA-diagnostiek te worden verricht (25). Uiteraard is DNA-analyse van *TNFRSF1A* alleen aangewezen als andere diagnoses op grond van klinische gegevens onwaarschijnlijk zijn. De serumconcentratie van sTNFRSF1A kan bij sommige TRAPS-patiënten buiten de aanvallen om zeer laag zijn, maar tijdens aanvallen loopt de concentratie op tot geheel normale waarden. Als diagnostisch kenmerk is de serumconcentratie van sTNFRSF1A dan ook niet goed bruikbaar. Het afsplitsen van TNF-receptoren ('shedding') kan eventueel in vitro worden gemeten en is, afhankelijk van de mutatie, dikwijls verminderd bij TRAPS. Volkomen normale 'shedding' van sTNFRSF1A sluit de diagnose echter niet uit.

#### *Behandeling en prognose*

NSAID's kunnen de klachten tijdens een aanval verzachten en de koorts dempen, maar hebben geen invloed op de duur en heftigheid van de overige verschijnselen. Corticosteroïden verminderen de duur en

ernst van de aanvallen bij TRAPS. De onderhoudsdoseringen die hiervoor nodig zijn, zijn echter nogal hoog en brengen onvermijdelijk bijwerkingen met zich mee. Korte kuren met prednison tijdens aanvallen leiden tot minder toxiciteit. Steroïden kunnen het optreden van amyloïdose niet voorkomen. Colchicine, azathioprine, cyclofosfamide, intraveneus toegediend immuunglobuline, thalidomide, ciclosporine, dapson en methotrexaat zijn in individuele gevallen toegepast en helpen niet. De meest succesvolle behandeling is met etanercept, een fusie-eiwit van het ligand-bindende deel van de andere TNF-receptor, TNFRSF1B, en het Fc-deel van IgG, dat de neutraliserende functie van sTNFRSF1A als anti-cytokine over kan nemen (26). Dit blijkt zeer effectief in de preventie van aanvallen en kan de ontwikkeling van amyloïdose weliswaar niet altijd voorkomen, maar wel vertragen of zelfs terugdringen.

TRAPS is een levenslange aandoening waarvan de prognose, net als bij FMF, met name wordt bepaald door de ontwikkeling van amyloïdose. Vooral de nieren worden hierdoor aangetast waardoor nierinsufficiëntie kan optreden. De kans hierop is niet precies bekend, maar lijkt afhankelijk te zijn van de specifieke mutatie. Van de patiënten met mutaties die resulteren in vervanging van de extracellulaire domeincysteïnes door andere aminozuren krijgt tot 24% AA-amyloïdose (22). Dit is meer dan 10x zo veel als bij non-cysteïnemutaties. Mogelijk wordt deze kans verminderd door behandeling met etanercept.

## CAPS

Het cryopyrine geassocieerde periodieke koortsspectrum (CAPS) omvat het milde familiale koude-geïnduceerde auto-inflammatoire syndroom (FCAS, MIM 120100), het Muckle-Wells-syndroom (MWS, MIM 191900) en het zeer ernstige 'chronic infantile-onset neurological cutaneous articular'-syndroom (CINCA, MIM 607115). Tussen de fenotypen bij deze syndromen bestaat klinische overlap.

### Epidemiologie

CAPS is pas als één klinische entiteit herkend toen duidelijk werd dat de drie hierboven genoemde ogenschijnlijk verschillende periodieke koortssyndromen veroorzaakt worden door mutaties in een zelfde gen, *CIAS1* (27, 28) Alle CAPS-syndromen erven autosomaal dominant over. De klachten beginnen neonataal en houden levenslang aan. Mannen en vrouwen zijn ongeveer even vaak aangedaan. De mildere fenotypes, FCAS en MWS, komen vaak familiair voor terwijl het CINCA-syndroom meestal sporadisch voorkomt (29). Een reden voor dit laatste is dat het CINCA-syndroom zeer invaliderend en soms letaal op jonge leeftijd is, waardoor de kans op nageslacht van aangedane patiënten gering is (30).

De incidentie en prevalentie van deze groep aandoeningen is nog niet goed bekend. Patiënten zijn beschreven uit uiteenlopende etnische groepen, waaronder Amerikanen, Britten, Canadezen, Fransen, en Indiërs.

### Symptomatologie

Kenmerkend voor CAPS is het begin op zeer jonge leeftijd: binnen enkele dagen tot maanden na de geboorte (29, 30). Sommige patiënten worden met huiduitslag geboren hetgeen lijkt op niet of weinig jeukende urticaria (netelroos). Bij FCAS zijn vooral de extremiteiten aangedaan en in mindere mate het gelaat, de romp en de nek. Bij het CINCA-fenotype zijn juist de romp en de nek vaak aangedaan. De huidafwijkingen verdwijnen geheel of gedeeltelijk tussen de koortsaanvallen. Deze zijn bij CAPS doorgaans kort (uren, zelden dagen) en hevig. Bij het FCAS- en MWS-fenotype treden de aanvallen heel typerend op enkele uren na blootstelling aan een lage omgevings-temperatuur. Bij het CINCA-fenotype treden de koortsaanvallen vaak dagelijks op, zonder duidelijke uitlokkende factor. Deze bijna continue ontstekingsactiviteit leidt tot onvoldoende lengte- en gewichtstoename. Bij de meeste patiënten komen tijdens de aanvallen gewrichtspijnen van met name handen, knieën, enkels, polsen en ellebogen voor. Het CINCA-fenotype kent daarnaast een destructieve artropatie van met name de knieën. Daarbij kan massale overgroei van de knieschijf optreden. Oogproblemen zijn bij alle vormen van CAPS beschreven. Bij de mildere vormen staat conjunctivitis op de voorgrond. Bij het CINCA-fenotype zijn het vooral de uveitis anterior (vaatvliesontsteking) en ontsteking van de papil die klachten veroorzaken en uiteindelijk tot blindheid kunnen leiden. Progressieve perceptie-slechthoerendheid, beginnend in het hogetonengebied, is kenmerkend voor de MWS- en CINCA-fenotypen en kan uiteindelijk resulteren in doofheid. De neurologische verschijnselen van het CINCA-fenotype zijn terug te voeren op een chronische aseptische meningo-encefalitis. Deze leidt tot hoofdpijn, intracranële drukverhoging, een prominent voorhoofd, epilepsie, focale neurologische uitval en globale mentale achteruitgang.

### Moleculaire basis en pathofysiologie

Het gen dat bij CAPS gemuteerd is, *CIAS1* op chromosoom 1q44, codeert voor een eiwit genaamd cryopyrine (ook bekend als NALP3 of PYPAF1) (27, 28). Het eiwit heeft een N-terminaal domein dat sterk lijkt op dat van pyrine (defect in FMF) en daarom een 'pyrine'-domein wordt genoemd. Cryopyrine komt tot expressie in fagocyterende leukocyten en in chondrocyten. De precieze functie is niet bekend, maar net als pyrine lijkt het eiwit betrokken bij de regulering van apoptose en van de afgifte van IL-1 $\beta$  (figuur 1). De ontstekingsverschijnselen berusten voor een belangrijk deel op de ontremde afgifte van IL-1 $\beta$ . Wanneer IL-1 $\beta$  in vivo wordt geneutraliseerd door middel van een recombinant-IL-1-receptorantagonist (rhIL-1RA, anakinra), houden de ontstekingsverschijnselen onmiddellijk op. De artropatie van het CINCA-fenotype is geen inflammatoire artritis maar eerder een verwoestende kraakbeen-overgroei. Mogelijk speelt hier een gestoorde apoptose van chondrocyten een rol.

### Diagnostiek

De differentiaaldiagnose bij CAPS verschilt niet van die van de hiervoor beschreven koortssyndromen. Alleen het onderscheid tussen FCAS en verworven koude urticaria moet soms worden gemaakt. Deze aandoening begint meestal pas op volwassen leeftijd en wordt gekenmerkt door een instantane reactie op lokale koeling van de huid met echte, heftig jeukende urticaria. De verschijnselen zijn binnen minuten, hooguit uren, voorbij. De diagnose wordt bevestigd als urticaria opkomen wanneer men de huid met een ijsblokje aanraakt.

Tijdens de koortsaanvallen is er een uitgesproken acutefasereactie met verhoging van bezinking, CRP en SAA-eiwit. Er is een acute en vaak extreme ( $>30 \times 10^9/l$ ) granulocytose en dikwijls ook eosinofilie. Voor het opsporen van uveitis anterior is spleetlamponderzoek nodig. Fundoscopie, eventueel aangevuld met fundus-angiografie, moet ontsteking van de papil aan het licht brengen. Perceptieverlies kan met een audiogram worden aangetoond. Bij het CINCA-fenotype is bij lumbaalpunctie de openingsdruk meestal verhoogd en is er een verhoging van eiwit en leukocyten in de liquor. Röntgenonderzoek van de knieën toont bij het CINCA-fenotype vaak een knieschijfhypertrofie met een karakteristiek broodkruimelaspect. De diagnose kan alleen met zekerheid worden gesteld als er middels DNA-analyse een mutatie in het *CIAS1*-gen kan worden aangetoond (28). Overigens zijn er patiënten bekend die klinisch niet van het CINCA-fenotype zijn te onderscheiden, maar bij wie in het *CIAS1*-gen geen mutaties aantoonbaar zijn.

### Behandeling en prognose

Het milde FCAS-fenotype leidt zelden tot AA-amyloidose. Het MWS-fenotype wordt op den duur wel vaak gecompliceerd door AA-amyloidose. Perceptieslechthoerendheid is een andere late complicatie van MWS. Het CINCA-fenotype leidt daarnaast tot blindheid, gewrichtsdestructie en korte gestalte. Colchicine is niet effectief bij CAPS. NSAID's hebben een analgetisch en antipyretisch effect, maar doen weinig tot niets op de ziekteactiviteit. Corticosteroiden zijn bij veel patiënten wel in staat de ziekteactiviteit te verminderen, maar dit gaat gepaard met een aanzienlijke chronische steroidtoxiciteit. Met name de lengtegroei die bij het CINCA-fenotype toch al bedreigd is, wordt door steroiden verder geremd. Bovendien lijken langetermijncomplicaties als doofheid, blindheid en AA-amyloidose niet te worden voorkomen. Recent is het effect van anakinra, een recombinant humaan-IL-1-receptorantagonist bij twee patiënten met renale AA-amyloidose bij het MWS-fenotype beschreven. De patiënten waren binnen uren na de eerste injectie klachtenvrij en bleven dat gedurende de verdere maanden van behandeling met anakinra. Bovendien normaliseerde de concentratie SAA-eiwit in het bloed en nam de proteïnurie sterk af (31). Grotere studies naar het effect van anakinra bij CAPS zijn gaande.

### PFAPA

Het 'periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis' (PFAPA)-syndroom is een periodiek koortssyndroom van onbekende etiologie. Het wordt gekenmerkt door zeer regelmatig optredende episoden van koorts geassocieerd met orale aften, tonsillitis (ontsteking van de keelamandelen) en halsklierzwellings (32).

### Epidemiologie

Het PFAPA-syndroom is voor zover bekend niet erfelijk. Het komt wereldwijd voor en is vooral een aandoening van jonge kinderen. Jongens zijn iets vaker aangedaan dan meisjes (verhouding 1,6:1).

### Symptomatologie

De koortsaanvallen beginnen meestal op de peuterleeftijd (voor het 5<sup>e</sup> levensjaar) en recidiveren elke 3-6 weken. Na een kort prodromaal stadium van malaise, hoofdpijn en prikkelbaarheid stijgt de temperatuur abrupt tot 38-41°C. De koorts houdt 3-6 dagen aan. Gedurende de aanvallen komen in wisselende combinaties halsklierzwellings, tonsillitis en afteuze stomatitis voor. Daarnaast komen vaak hoofdpijn, misselijkheid of braken, soms milde buikpijn en zelden artralgie voor. Tussen de aanvallen zijn de kinderen in goede conditie. De groei en ontwikkeling verlopen ongestoord (32).

### Moleculaire basis en pathofysiologie

Het PFAPA-syndroom lijkt niet erfelijk te zijn. De oorzaak van de symptomen is onbekend.

### Diagnose

Net als bij de andere koortssyndromen is er tijdens de aanvallen een verhoging van CRP, bezinking en leukocytenaantal. Specifieke diagnostische tests voor het PFAPA-syndroom ontbreken. In het algemeen wordt de klinische diagnose van PFAPA-syndroom gesteld nadat alle andere syndromen zijn uitgesloten. Recidiverende bacteriële tonsillitis moet worden uitgesloten. Hiervoor is in de praktijk een periode van behandeling met antibiotica nodig. Ook cyclische neutropenie kan orale zweren en koorts bij jonge kinderen veroorzaken. Op het moment van de klachten is het dieptepunt van de neutropenie vaak voorbij. Alleen door gedurende 4-6 weken 2-3 x per week het aantal neutrofielen te meten kan cyclische neutropenie worden uitgesloten. De verschijnselen van het PFAPA-syndroom en HIDS kunnen vrijwel identiek zijn, inclusief een verhoging van het serum-IgD. Analyse van het *MVK*-gen is dan ook vereist voordat de diagnose PFAPA-syndroom kan worden gesteld.

### Behandeling en prognose

Er zijn geen late complicaties bekend van het PFAPA-syndroom. Er is een trend tot spontaan herstel van de ziekte. NSAID's en het verwijderen van de keel- en neusamandelen zijn slechts bij een klein deel van de patiënten effectief. Sommige patiënten hebben baat bij behandeling met de H<sub>2</sub>-antagonist cimetidine.



Prednison is zeer effectief bij de meeste patiënten. De potentiële bijwerkingen van steroïden moeten echter wel worden afgewogen tegen het goedaardige natuurlijke beloop van de aandoening.

### Overige recidiverende koorts

Bij een deel van de patiënten met recidiverende koorts kan met de huidige inzichten geen diagnose worden gesteld. De meeste van deze patiënten hebben een relatief laat begin van de klachten en neigen tot spontaan herstel. Er zijn daarnaast aandoeningen met een presentatie op jonge leeftijd en ernstig beloop waarbij genetische diagnostiek negatief blijft. Met het vergroten van de kennis omtrent de eiwitten die (net als pyrine en cryopyrine) betrokken zijn bij de regulatie van IL-1 $\beta$ -afgifte en apoptose (figuur 1) kunnen hopelijk in de nabije toekomst enkele nieuwe beelden worden opgehelderd.

### Literatuur

- Centola M, Aksentjevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1581-1588.
- Drenth JP, Meer JW van der. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
- McDermott MF, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *Neth J Med* 2001; 59: 118-125.
- Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 61-69.
- Ben Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
- Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y, Avsar K, Gunay A, Gurbuz AK, Gultepe M. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504-509.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17: 25-31.
- Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-3231.
- Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S45-S53.
- Ben Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 241-246.
- Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, van Furth R. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1087-1090.
- 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: 133-144.
- Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L. Mevalonic aciduria—an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1610-1614.
- Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1118-1134.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, Frenkel J, Dorland L, Barse MM de, Huijbers WA, Rijkers GT, Waterham HR, Wanders RJ, Poll-The BT. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-177.
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Velde-Visser SD van de, Jong JG de, Beckmann JS, Meer JW van der, Delpech M. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet* 1999; 22: 178-181.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-430.
- Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, Wanders RJ, Waterham HR. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 196-200.
- Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, Waterham HR, Kuis W. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 $\beta$  secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2794-2803.
- Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E, Hammond LJ, Mirakian RM, Tomlin PI, Vijaydurai PI, Cant AJ. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 484-488.
- Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, Dean J, Powell RJ, Kastner DL. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 349-368.
- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M, Torosyan Y, Teppo AM, Wilson M, Karaarslan HM, Wan Y, Todd I, Wood G, Schlimmer R, Kumarajeewa TR, Cooper SM, Vella JP, Kastner DL. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-1725.
- Galon J, Aksentjevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-486.
- Drewe E, McDermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044-1045.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-305.
- Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, Teillac-Hamel D, Fischer A, de Saint BG. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 615-620.

30. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 103-106.
31. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583-2584.
32. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.

---

### Summary

*Autoinflammatory disease: unexplained fever explained. Frenkel J and Waterham HR. Ned Tijdschr Klin Chem Lab-geneesk 2004; 29: 155-165.*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 165-174

In the past few years the genetic basis for six inherited periodic fever syndromes has been resolved. Patients affected with one of these syndromes typically present with recurrent episodes of high fever associated with additional symptoms but symptom-free intermittent periods. A characteristic feature of these so-called autoinflammatory diseases is that in the vast majority of events no apparent trigger or pathogen is evident for the development of the fever episodes. In this overview we discuss aspects of symptomatology, epidemiology, pathophysiology, diagnostics, treatment and diagnosis of the familial Mediterranean fever (FMF), the hyperimmunoglobulinaemia D (& periodic fever) syndrome (HIDS), the TNF-receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS) and the cryopyrine-associated periodic fever spectrum (CAPS). In addition we discuss these aspects for another rather frequent nonhereditary periodic fever called PFAPA.

*Keywords: periodic fever; autoinflammatory; FMF; TRAPS; HIDS; MVK deficiency; CAPS; PFAPA*

## Immunoglobulinen, antistoffen en vaccinatie

T.A. OUT<sup>1</sup>, G.A.M. BERBERS<sup>2</sup> en H.C.RÜMKE<sup>3</sup>

De belangrijkste component van de humorale immunrespons bij infecties wordt gevormd door specifieke antistoffen tegen het betreffende micro-organisme. Antistoffen zijn immunoglobulinen met één bepaalde specificiteit. In het eerste gedeelte van dit artikel wordt ingegaan op structuur, synthese en biologische eigenschappen van immunoglobulinen. In het tweede gedeelte wordt de antistofrespons na vaccinatie besproken. Naast onderwerpen als de antistofrespons in het algemeen en bij jonge kinderen worden ook natuurlijke en kunstmatig opgewekte immuniteit en de vaccinatieschema's zoals toegepast in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) besproken. Tot slot wordt aan de hand van de prevalentie van antistoffen tegen difterie, tetanus, bof, mazelen en rubella ingegaan op de immunusstatus van de Nederlandse bevolking.

*Trefwoorden: immunoglobulinen; klasseswitch; Fc-receptor; vaccinatie; DKTP; BMR; immunusstatus*

---

Laboratorium voor Medische Immunologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam<sup>1</sup>, Laboratorium voor Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma (LTR), RIVM, Bilthoven<sup>2</sup>, Vaxinostics BV, Vaccin Centrum van de Erasmus Universiteit Rotterdam<sup>3</sup>

Correspondentie: Dr. T.A. Out, Laboratorium voor Medische Immunologie, Academisch Medisch Centrum G1-139, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam  
E-mail: t.a.out@amc.uva.nl

De bescherming van het individu tegen micro-organismen komt tot stand door een samenspel van cellen en eiwitten die in staat zijn tot een specifieke herkenning van moleculaire structuren van die micro-organismen. Tot de eiwitten die daarbij betrokken zijn behoren onder andere de Toll-like receptoren op cellen, defensines, collectines als het mannosebindend eiwit en enkele surfactanteiwitten, en immunoglobulinen. Onder deze eiwitten nemen de immunoglobulinen een bijzondere plaats in omdat zij in een enorme diversiteit van primaire structuren voorkomen. Daarmee beschikt het individu over een breed scala van afweerstoffen die specifiek kunnen binden aan een micro-organisme. De immunoglobulinen vormen 10 tot 20 % van de serumeiwitten; in het eiwitspectrum worden ze aangetroffen in het gammagebied en in mindere mate in het bètagebied.

De betekenis van serumeiwitten voor de bescherming tegen infectieziekten is meer dan honderd jaar bekend. Eiwitten uit het bloed van mensen die een bepaalde infectie hadden doorgemaakt beschermden andere personen tegen eenzelfde infectie. Deze eiwitten werden antistoffen of immunoglobulinen genoemd en zij werden in de vorige eeuw nader gekarakteriseerd.

Antistoffen zijn immunoglobulinen, en immunoglobulinen zijn antistoffen. In het spraakgebruik is er niettemin onderscheid. In het algemeen spreekt men van antistoffen wanneer het gaat over immunoglobulinen met één bepaalde specificiteit, bijvoorbeeld antistoffen tegen bloedgroep A of antistoffen tegen Resusfactor D, of tegen hele microben, bijv. mazelen