

Steeds weer koorts

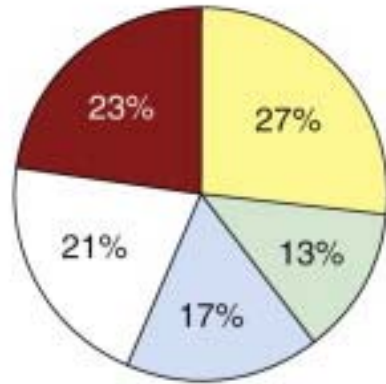
Niet altijd een infectie

Dr Jeroen van der Hilst





Less common diagnoses of fever of unknown origin



- infecties
- neoplasie
- overig
- reumatische ziekten
- Geen diagnose

Infections	Malignancies	Systemic diseases	Miscellaneous
Amebic liver abscess	Atrial myxoma	Allergic granulomatous angiitis	Behcet's disease
Brucellosis	Aleukemic leukemia	Antiphospholipid syndrome	Chronic fatigue syndrome
Chronic active hepatitis	Colon carcinoma	Granulomatous hepatitis	Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Cytomegalovirus	Kaposi's sarcoma	Hypersensitivity vasculitis	Drug fever
Dental abscesses	Lung cancer	Inflammatory bowel disease	Environmental (metal and polymer fume fevers)
Diskitis	Multiple myeloma	Panaortitis	Factitious fever
Epididymitis	Sarcoma	Reiters syndrome	<u>Familial</u>
Fascioliasis		Sarcoidosis	<u>Mediterranean fever</u>
Gonococcal arthritis			Neuroleptic malignant syndrome
Herpes simplex encephalitis			<u>Periodic fever</u>
Infectious mononeucleosis			Pulmonary embolism
Kala azar			Retroperitoneal hematomas
Kikuchi's disease			Thyroiditis
Lyme disease			
Prostatitis			
Pyelonephritis			
Pvometria			

Autoinflammatoire syndromen

- Groep van genetische aandoeningen
- terugkerende koortsaanvallen
 - die in lengte variëren van een paar dagen tot een paar weken.
- Tussen de koortsaanvallen hebben patiënten symptoomvrije intervallen
- De aanvallen gaan gepaard met een reeks andere inflammatoire symptomen

Auto-inflammatoire syndromen

- Familiaire Mediterrane koorts (FMF)
- HyperIgD Syndroom (HIDS)
- Tumor Necrosis Factor (TNF)-receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
- Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS)
 - Muckle-Wells syndroom (MWS)
 - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
 - Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome (CINCA).
- Pyogene Artritis, Pyoderma gangrenosum en Acne (PAPA) syndroom
- NLRP12-geassocieerde periodieke koorts syndroom
- Blau syndroom (BS)
- Deficiëntie van het interleukine-1-receptor antagonist (DIRA).

- 'experiments of nature'
 - Identificatie van genen in jaren '90 en '00
 - Ontdekking van ontstekingswitten en pathways

- Identificatie is essentieel voor prognose

Casus 1

- 50 jarige man
- Door kinderarts van dochter doorgestuurd
- Sinds vroege jeugd
 - Koortsaanvallen
 - Artralgieën
 - Conjunctivitis
 - Urticariële rash
- Uitgelokt door kou
- Dochter zelfde symptomen, maar erger

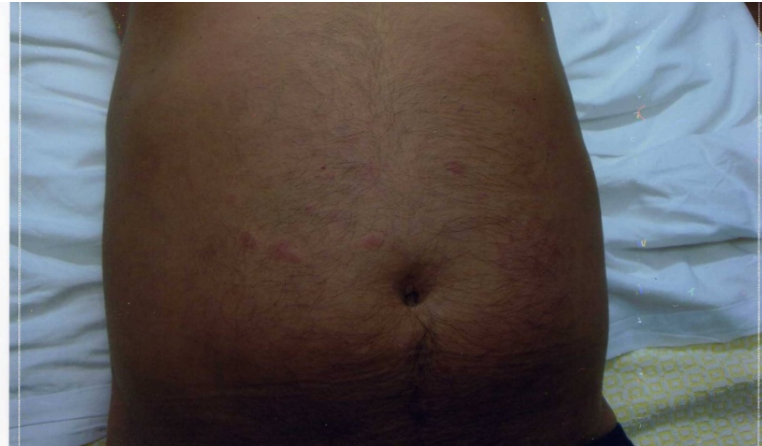
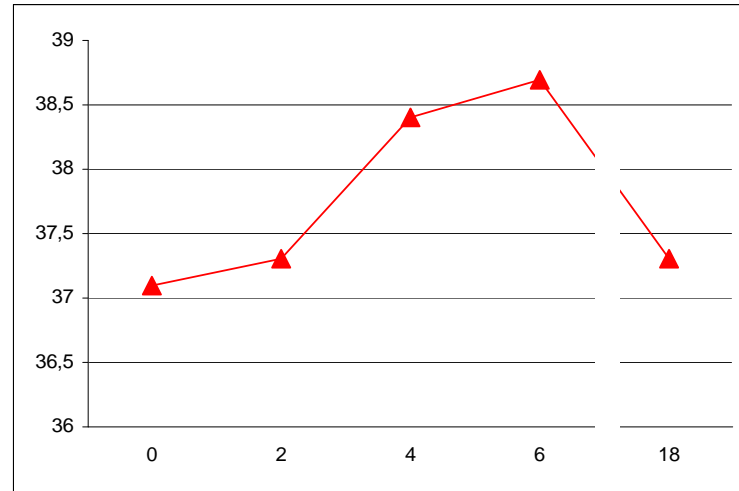
Familial cold urticaria syndrome (FCAS)

- koorts :
 - De duur varieert van enkele uren tot dagen.
- urticaria-achtige huiduitslag
- Spierpijnen
- artralgieën

- Uitgelokt door blootstelling aan kou

Kou provocatie

- Koude kamer 4 °C , 30 minuten
- Artralgie
- Urticariële rash



CAPS: Cryopyrin associated periodic syndrome

- Prevalentie: ~300
- Meest USA en West-Europa
- Drie klinische syndromen \leftrightarrow 1 genetische afwijking
 - FCAS
 - Muckle-Wells
 - NOMID/CINCA
- Autosomaal dominant: NLRP3-gen
- Codeert voor eiwit: cryopyrin or NLRP3

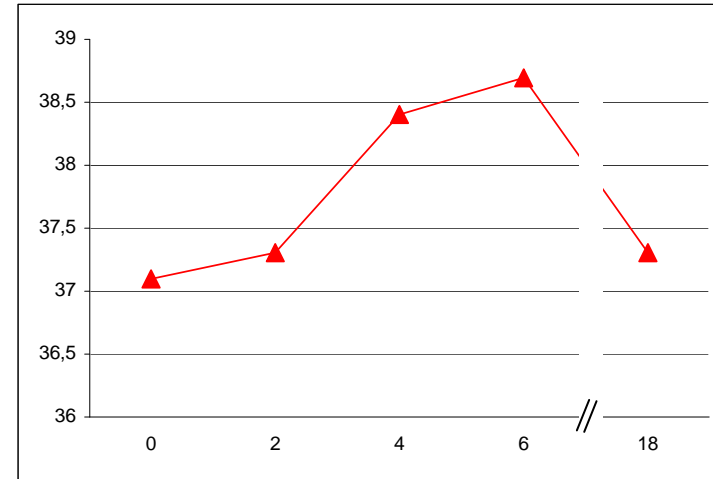
Mutated protein: **cryopyrin**



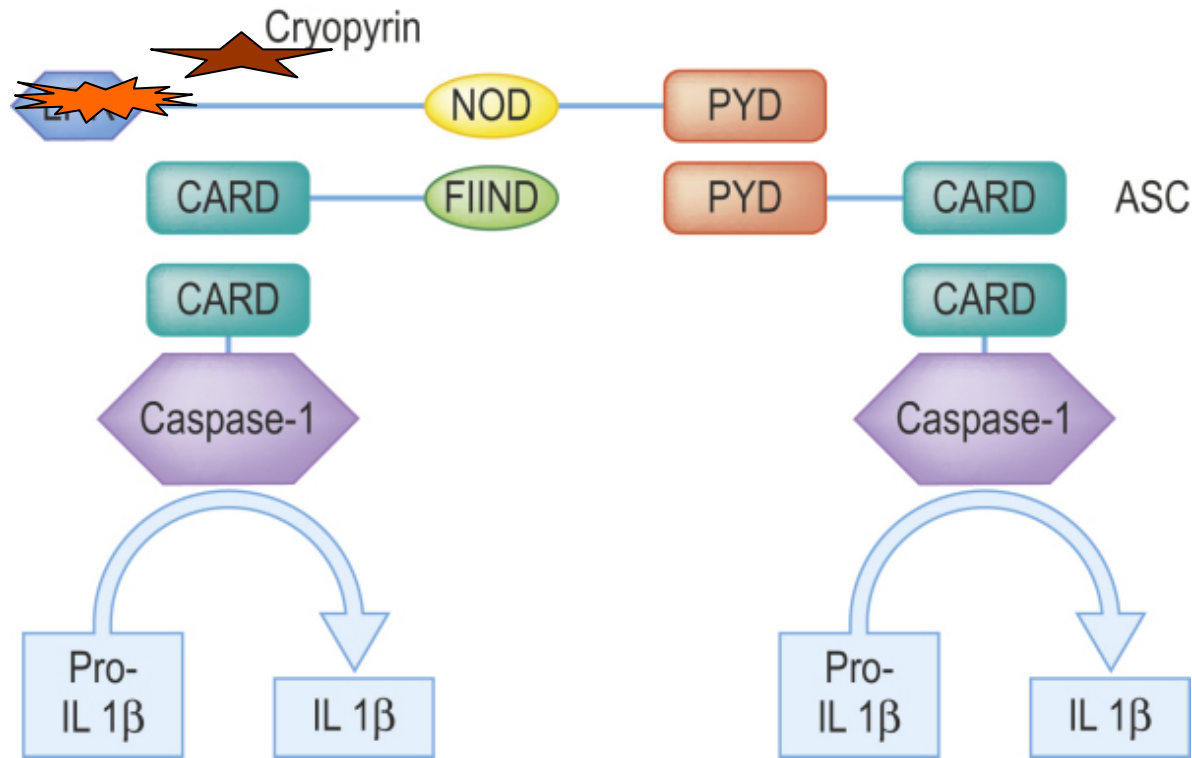
Start anakinra

- 100 mg sc anakinra
- Opnieuw koude-provocatie:
 - geen rash
 - geen artralgie

- DNA analysis:
 - NLRP3 C259W



Mutated protein: **cryopyrin**



LETTERS

Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra

D McGonagle, A L Tan, S Shankaranarayana, J Madden, P Emery, M F McDermott

Case of Anakinra as a Steroid-Sparing Agent for Gout Inflammation

5/ard.2007.073759

SARAH B. GRATTON,¹ KENNETH J. SCALAPINO,² AND KENNETH H. FYE¹

Research article

Open Access

A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout

Alexander So¹, Thibaut De Smedt², Sylvie Revaz¹ and Jürg Tschopp³

¹Service of Rhumatologie, Department of Medicine, Centre Hospitalier Universtaire Vaudois and University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland

²Apoxis SA, Avenue de Sévelin 18-20, 1004 Lausanne, Switzerland

³Institute of Biochemistry, University of Lausanne, chemin de Boveresses 155, 1066 Epalinges, Switzerland

Casus 2

- 31-jarige vrouw
- Sinds vroege jeugd koortsaanvallen
 - Cervicale lymfadenopathie
 - abdominale pijn
 - rash
- Duur 4-6 dagen
- Begonnen na vaccinatie
- Iedere 2-3 weken – later iedere 4-6 weken
- 16x opgenomen –> geen diagnose



Hyper IgD syndroom (HIDS)

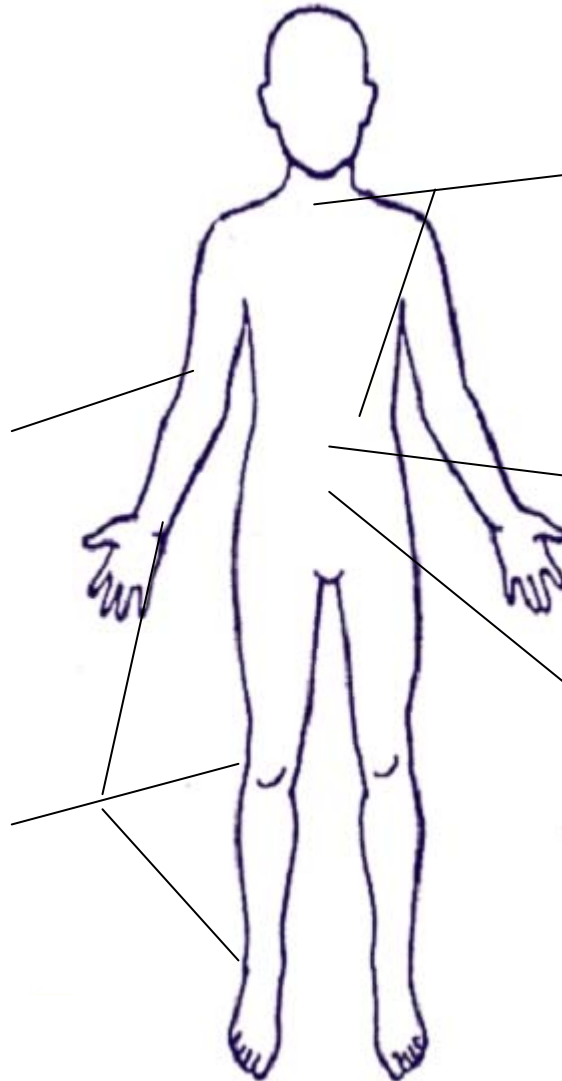
- ~ 300 patiënten
- Hoogste prevalentie in Nederland en Frankrijk
- Autosomaal recessief: MVK-gen
- Kindervaccinaties: 63%
- Typische aanval:
 - Prodromale fase: malaise, hoofdpijn
 - Piekende (ril)koorts
 - Duur: 4-7 dagen
 - Tussen aanvallen geen klachten

Klinische verschijnselen

General
Fever
Malaise
Headache

Mucocutaneous
Maculopapular rash
Urticaria
Purpura
Erythema nodosum
Oral ulcers
Genital ulcers

Joints
Arthralgia and/or
Arthritis of large
peripheral joints



Lymphoid tissue
Cervical lymphadenopathy
General lymphadenopathy
Splénomegaly

Gastro-intestinal
Vomiting
Diarrhea

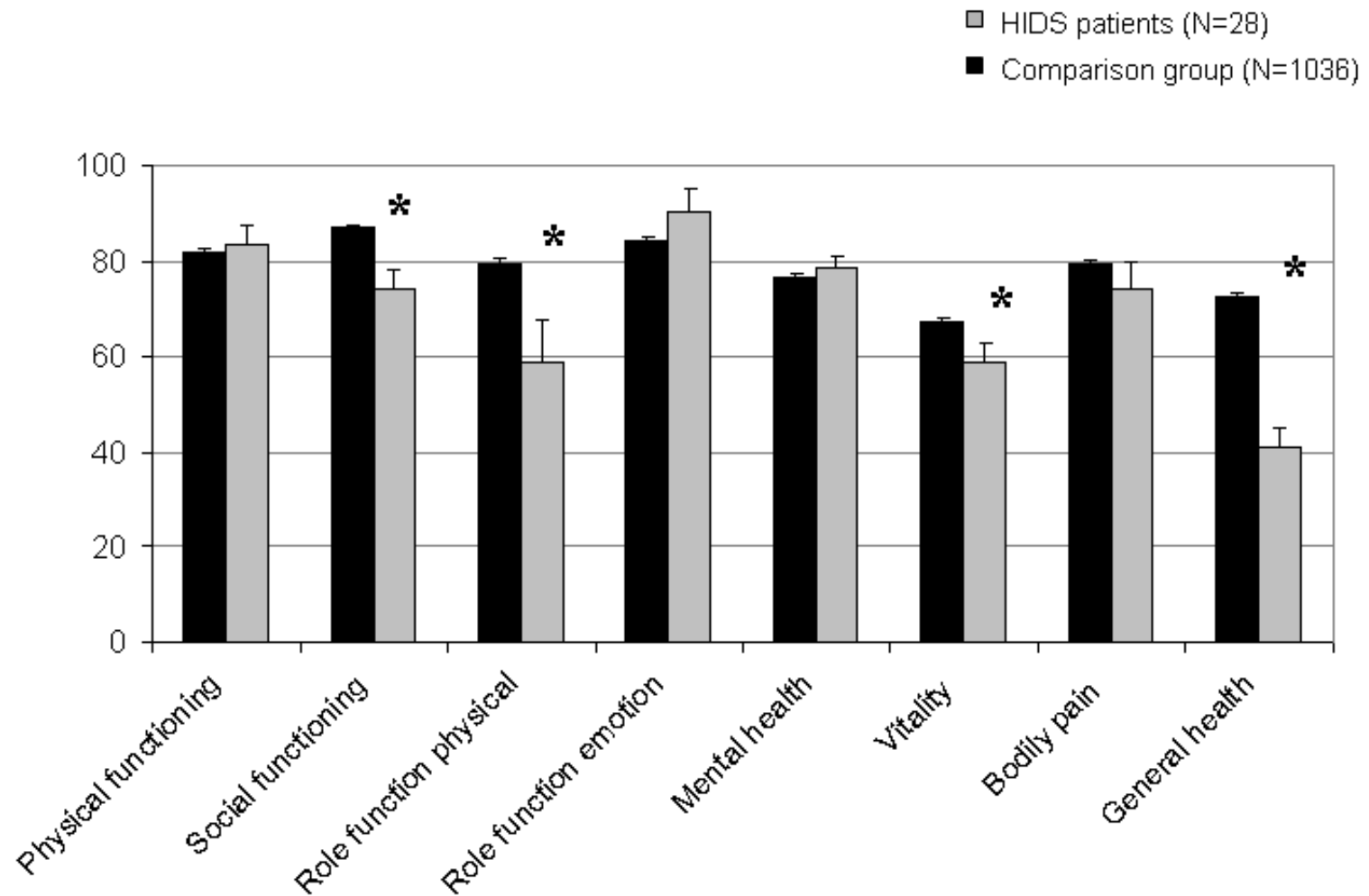
Abdominal
Abdominal pain
Hepatomegaly
Serositis
Abdominal adhesions

Blood
Acute phase reaction
Elevated serum IgD
Elevated serum IgA

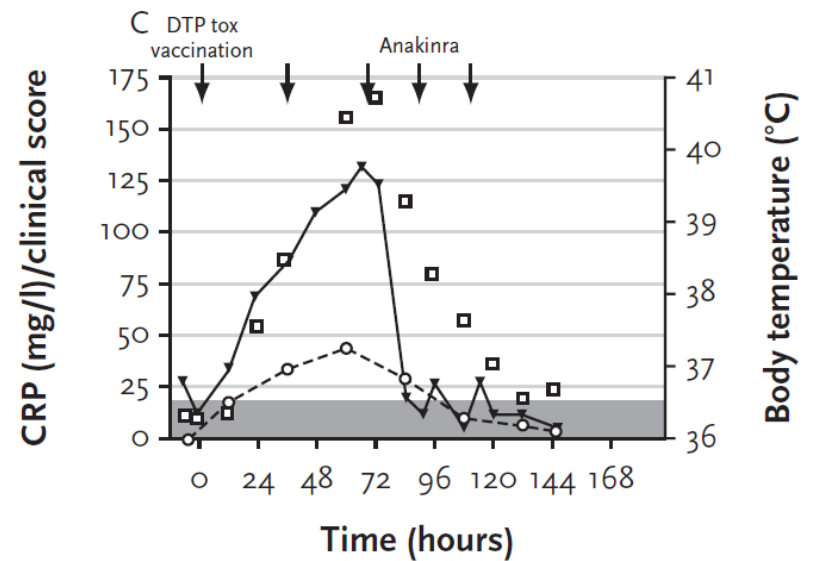
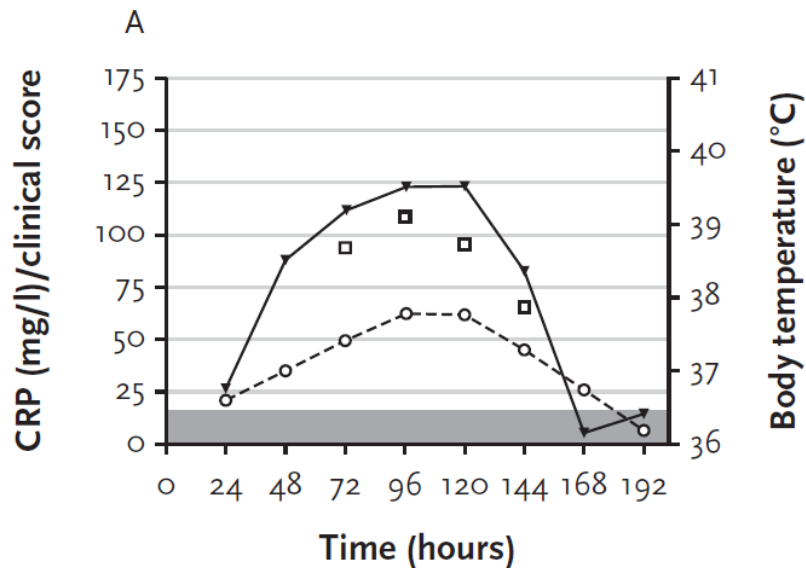
Delay diagnose

- Mediane leeftijd diagnose
15.7 jaar
- Gemiddeld delay:
13.9 jaar (mediaan 9.9).

Quality of life



Anakinra

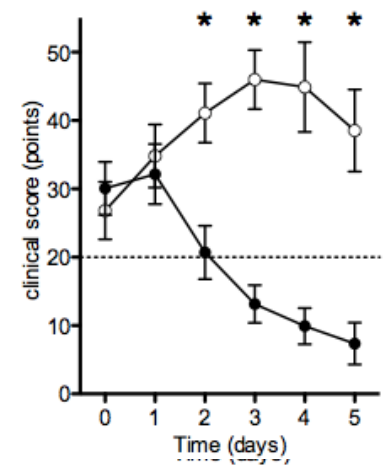
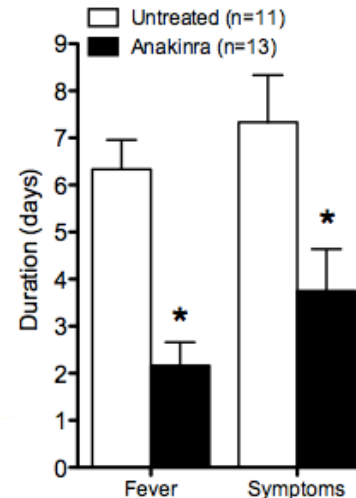
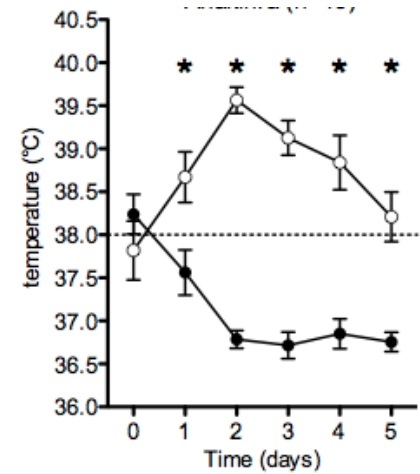


Anakinra on-demand

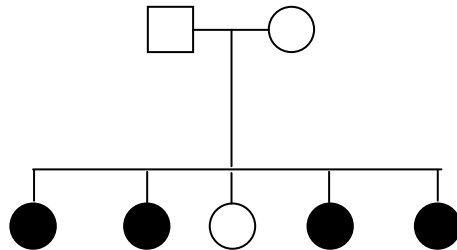
On-demand behandeling

- 8 patiënten observatie aanval
- Bij begin aanval:
 - 100 mg anakinra sc 5-7 dagen

○ Untreated (n=11)
● Anakinra (n=13)



Casus 3



- 5 zussen, van Italiaanse komaf
- Ouders gezond

Anamnese

- Sinds de tienerjaren koortsaanvallen.
- Aanval wordt voorafgegaan door prodromale fase van moeheid en spierpijn.
- Enkele uren later, meestal in de nacht, hoge koorts.
- Na 2 dagen verdwijnt koorts
- Aanval gaat gepaard met
 - Hevige abdominale pijn
 - Artritis: knie, pols, enkel
 - Pleuritis
 - Erysipelas-achtige huidafwijkingen

Familiaire Mediterrane Koorts (FMF)

- ~100.000 patiënten
- Landen rondom Middellandse zee
 - Turks, Armeens, Joods(Sefardisch), Arabisch, Italiaans
- Autosomaal recessief: MEVF-gen

FMF: kliniek

- Onset <20 jaar
- Frequentie van aanvallen: variabel 1/week- <1/jaar
- Duur van aanvallen 1-3 dagen
- Koorts
 - Serositis:
 - Peritonitis >95%
 - Pleuritis ~40%
 - Pericarditis ~1%
 - Synovitis:
 - Monoartritis 50-75%
 - Erysipelas-like skin lesions 7-40%



FMF behandeling

- Colchicine 1-2 mg/day continue
 - Voorkómen van aanvallen
 - Voorkómen van AA amyloidose
 - 60-75% zonder behandeling
- 5-10% colchicine resistent

Anakinra bij colchicine-resistente FMF

- Oudste zus: AA amyloidose nier-> Tx
- Cardiale amyloidose
- 100 mg sc 1dd
- Volledige klinische respons

- Andere zussen ook op anakinra
- ´ Is het niet gevaarlijk om zoveel energie te hebben ? ´

Conclusies

- Zeldzame ziekten zijn de moeite waard om te bestuderen
- Inzicht in pathogenese heeft geleid tot effectieve therapie
- Herkennen van auto-inflammatoir syndroom is essentieel
- Patiënten zouden in gespecialiseerd centrum moeten worden gezien

- Autoinflammatoire syndromen: een update
Tijdschrift voor geneeskunde *in press*