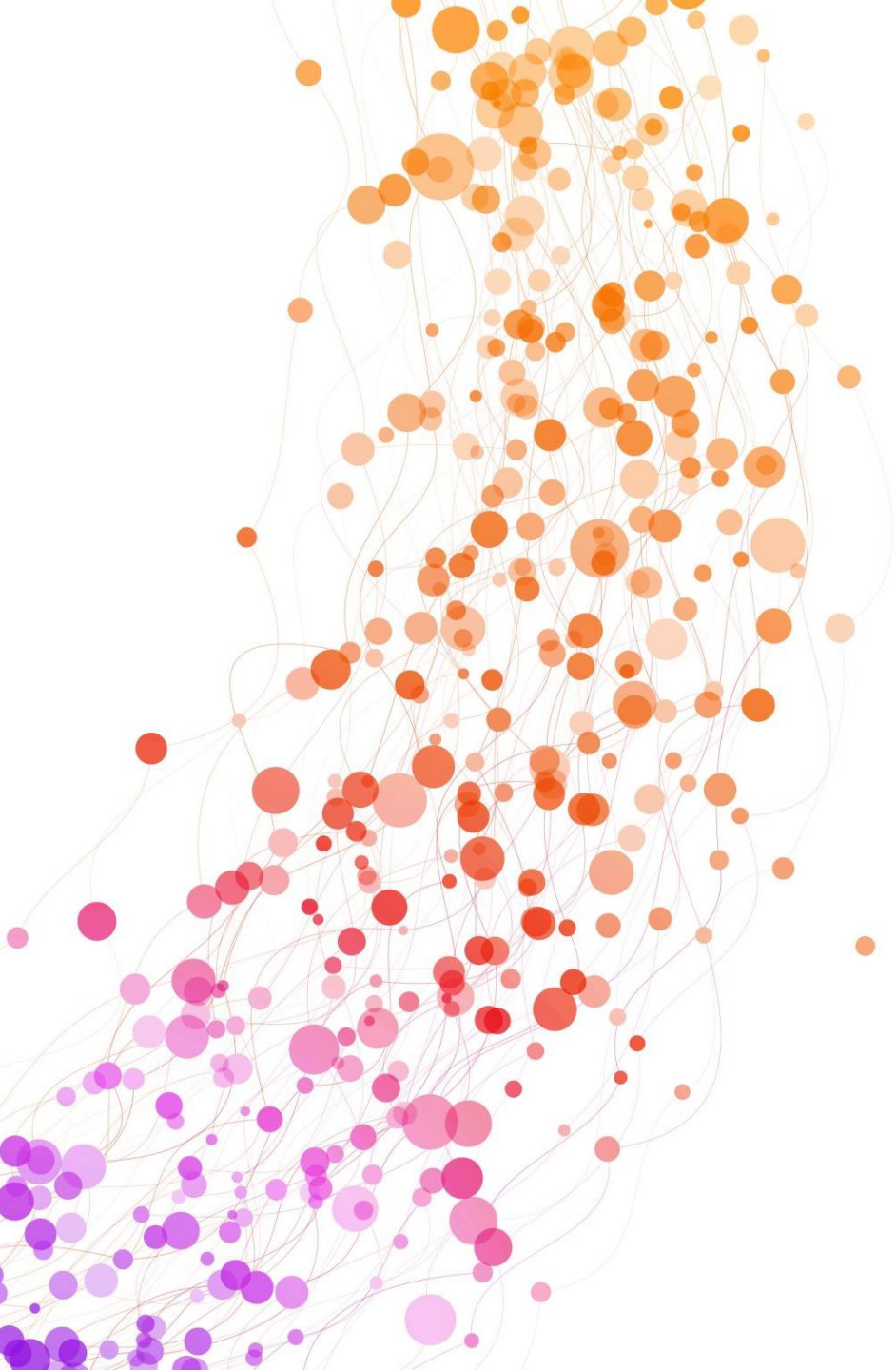




Koorts

Meestal een infectie, maar niet altijd...

ELIZABETH LEGGER / ELLEN SCHATORJÉ

KINDERARTS-REUMATOLOOG-IMMUNOLOG

2023

Disclosure

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
-------------------------------------	------

Jongen 8 jaar oud

Anamnese

Sinds 1 dag:

- koorts tot 39 graden
- pijn in de heup links en pijn in rechter bal
- kan niet lopen van de pijn

Lab

L:6,5 Hb:5,2 Trombo:598

CRP:137 BSE:106

Aanvullend onderzoek

Echo heupen: vocht linker heup

Echo testis: vergroot aspect epididymis en verhoogde doorbloeding rechter testis

DD?

Septische arthritis en epididymo-orchitis re testis wv spoelen heup en start AB

Beloop

Gram: wel leuco's, geen bacteriën

Kweken: negatief

Antibiotica weinig effect op klachten en op CRP

Andere diagnose?

Voorgeschiedenis

4 jaar: dikke enkel wv antibiotica kuur 7 dagen

5 jaar: darmoperatie vanwege verklevingen, nadien AB kuur.

6 jaar: pijnlijke heup wv AB

8 jaar: verdenking septische artritis linker heup, punctie heup beiderzijds en AB

8 jaar: epididymitis

→ Recidiverende episodes met hoge koorts en artritis

→ Epididymis/abdominaal?

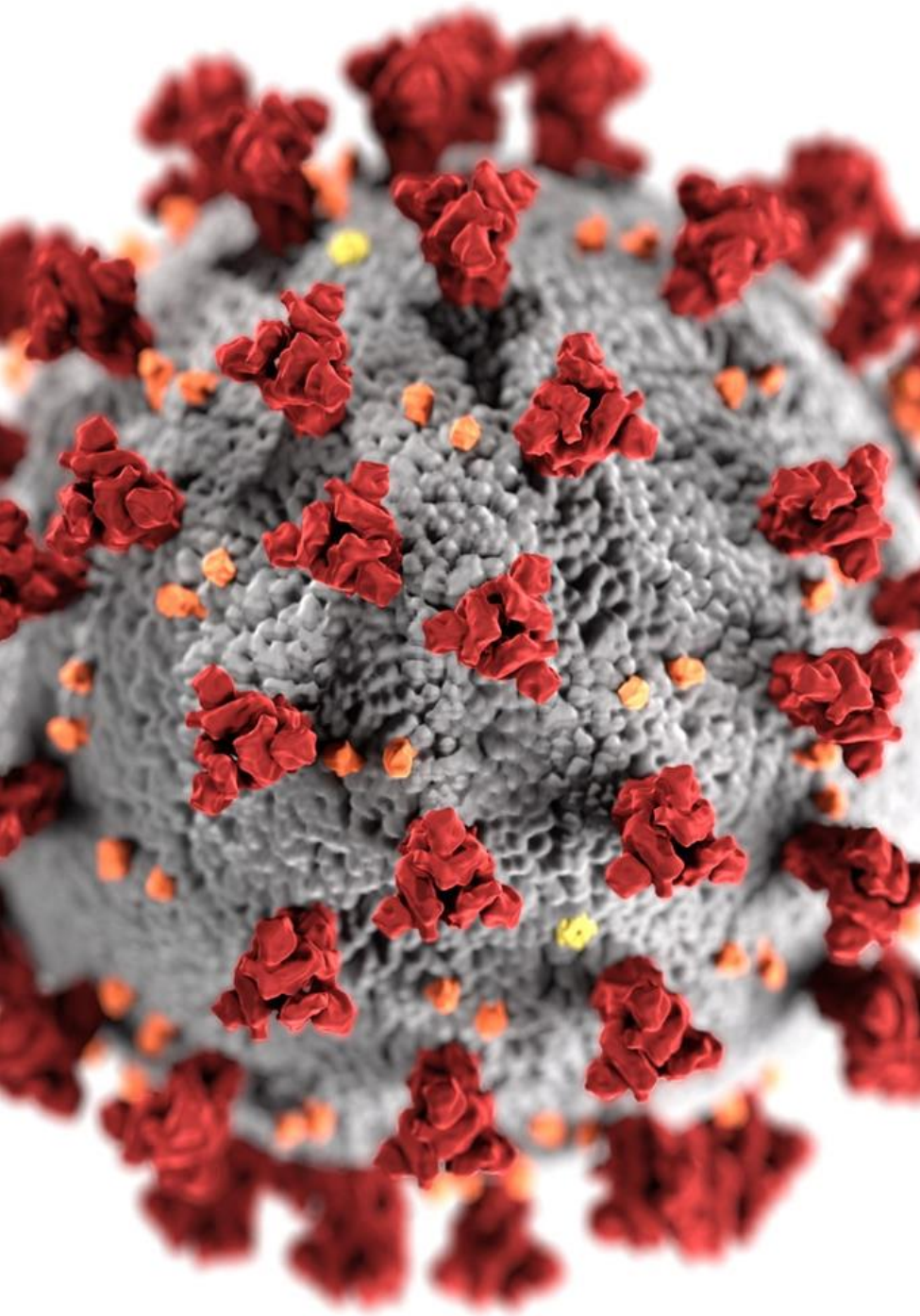
→ Tussendoor goed

Familie anamnese

Afkomstig uit Syrië

Ouders zijn neef en nicht

Broer bekend met middellandse zee koorts maar volgens vader hele andere klachten:
buikpijnlachten en geen gewrichtsklachten



DD koorts

Top 3 ?

Infectie

Infectie

Infectie

Meestal viraal, soms bacterieel

En soms ...niet infectieus

DD koorts

Infectieus

Bacterieel:

OMA, pneumonie, UWI, osteomyelitis, meningitis, artritis/osteomyelitis

Viraal:

Adeno, rota, entero, CMV, EBV, Parvo B19, Rubella, Cocksackie, mazelen, Influenza

Overig:

Leishmaniasis, TBC, mycobacterieel, leptospirosis

Maligniteiten

Leukemie, (non-) Hodgkin-lymfoom, neuroblastoom

Inflammatoire aandoeningen

Autoinflammatoir

Periodieke koortssyndromen

Systemische JIA/AOSD

Vasculitis

Kawasaki, HSP, PAN

Autoimmuun systeemziektes

SLE, MCTD

Granulomateuze aandoeningen

Early onset sarcoidosis, IBD

Rest

Hyperthermie, inspanning, gif

Wat is auto-inflammatoir?

Recidiverende episodes met koorts en inflammatie

- Serositis
- Synovitis
- Cutane inflammatie

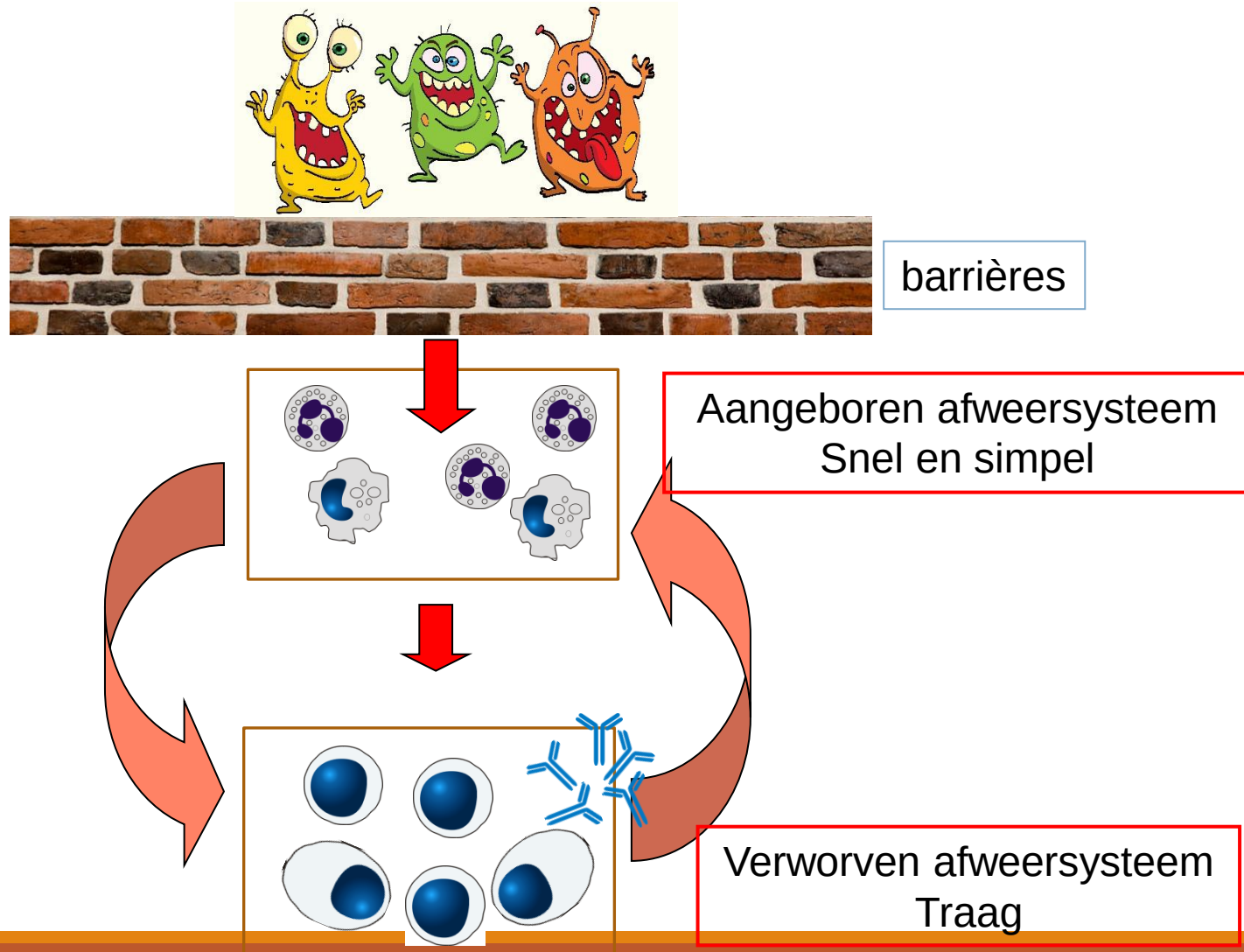
Geen infectieuze oorzaak voor de inflammatie

AD of AR overervingspatroon

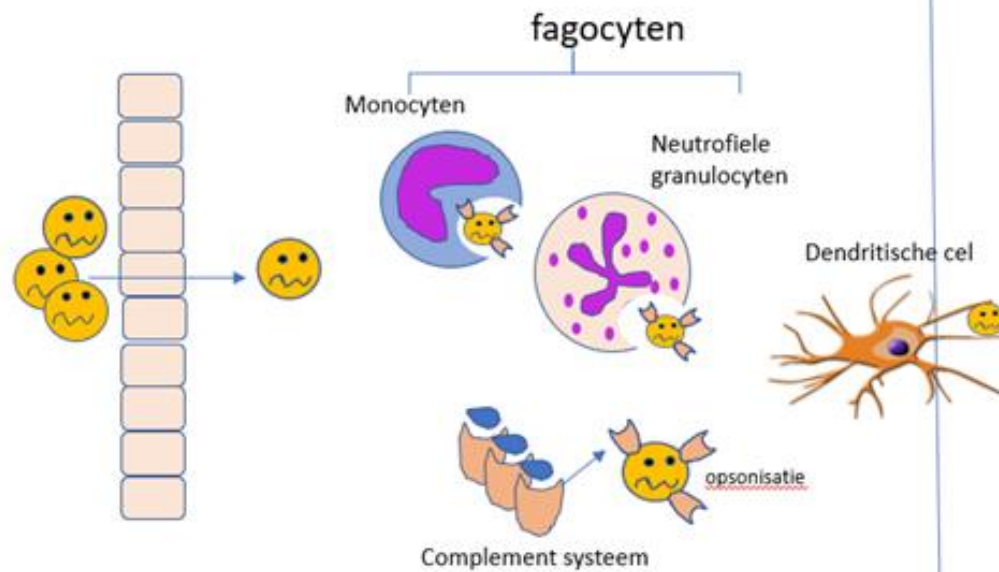
Geen antistoffen of auto reactieve T-cellen

Hoog CRP, granulocytose

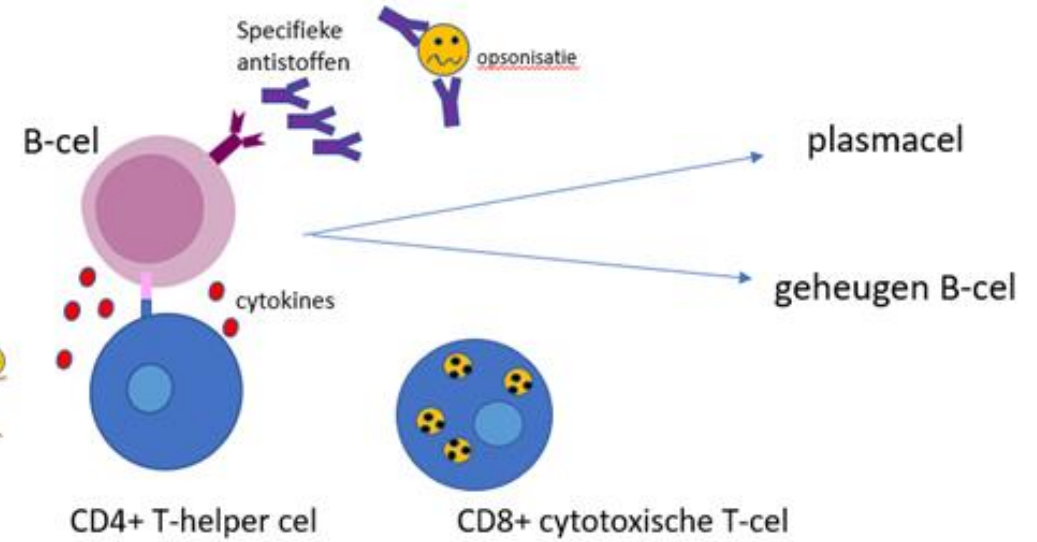
Het afweer systeem



Aangeboren immuunsysteem

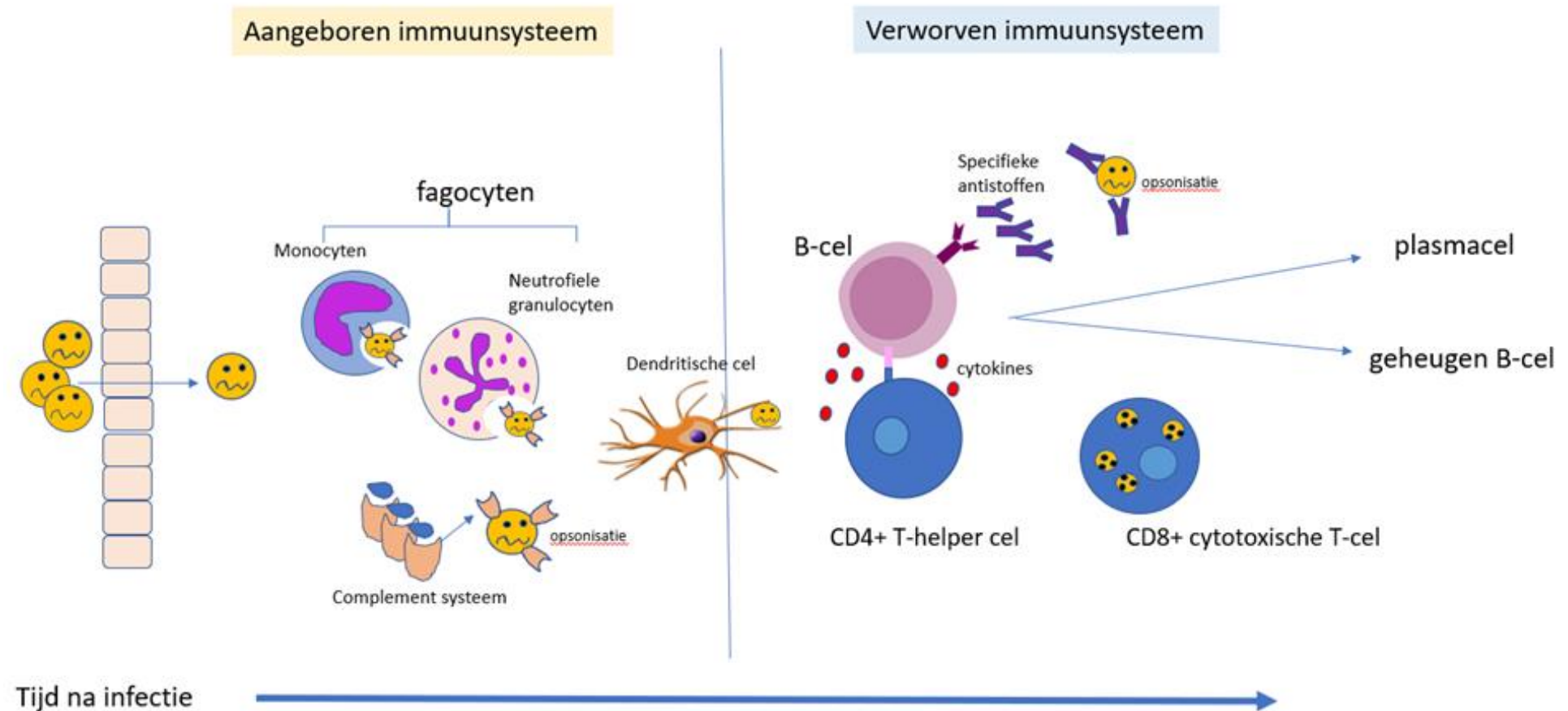


Verworven immuunsysteem

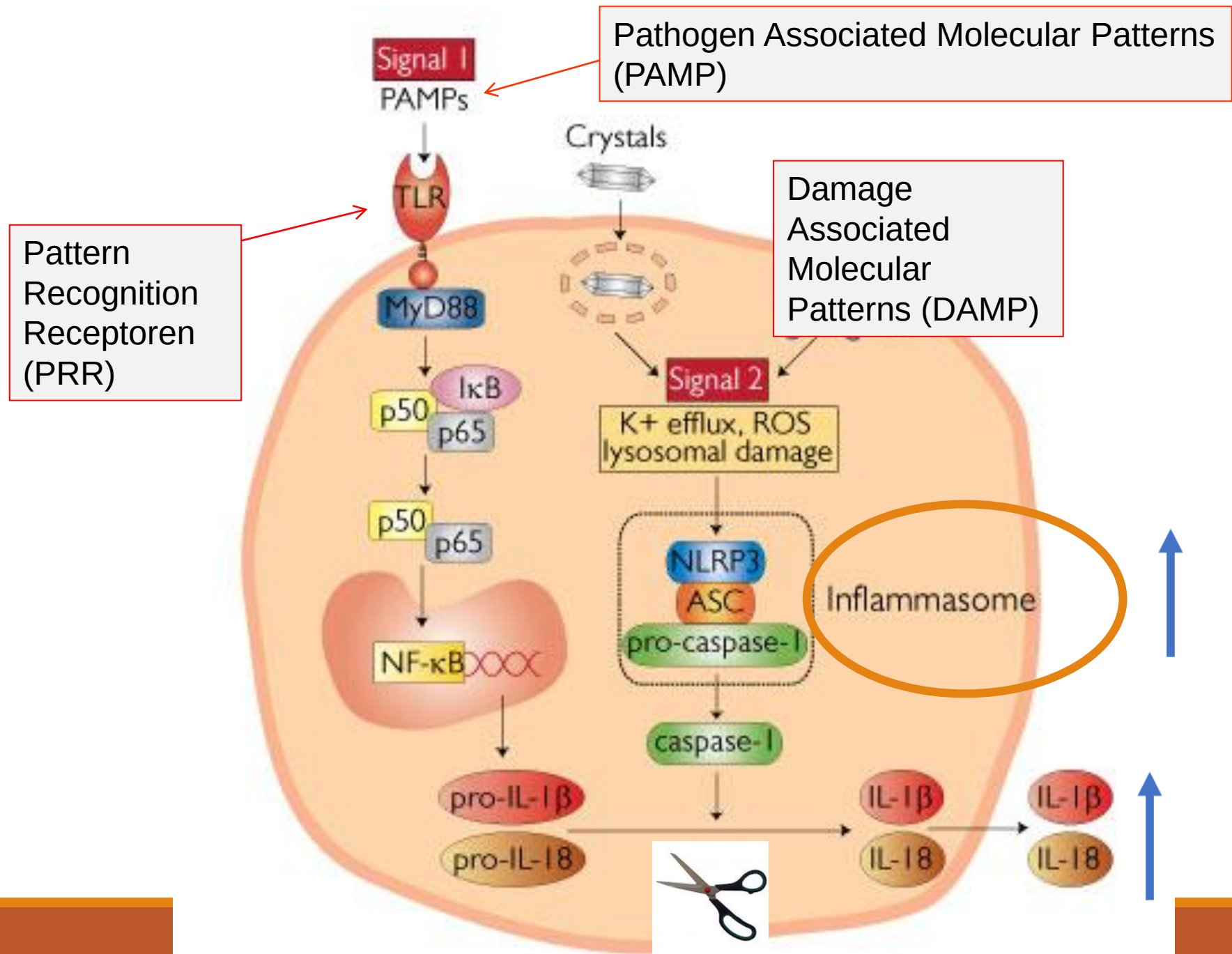


Tijd na infectie

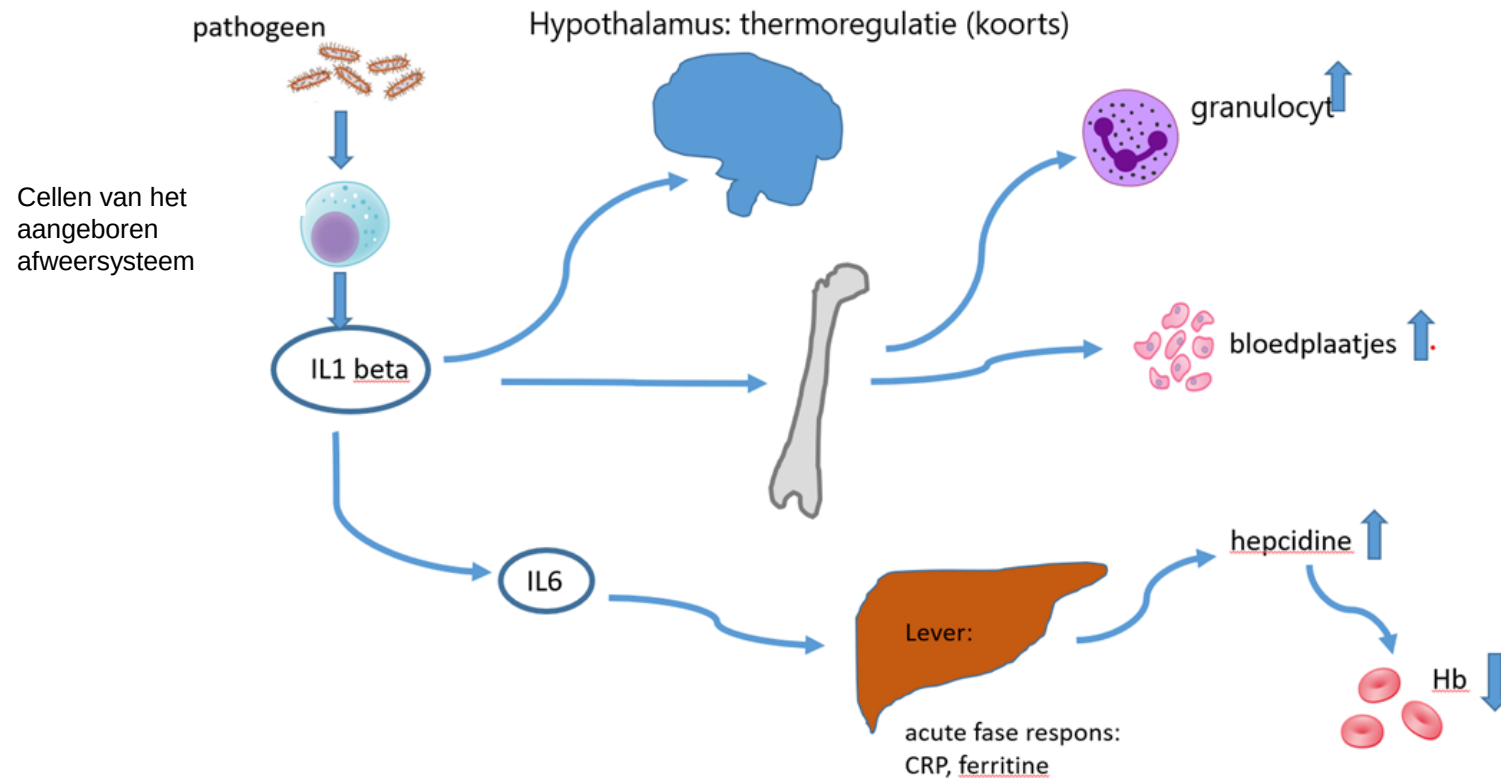




Auto-inflammatoir ↔ Auto-immuun



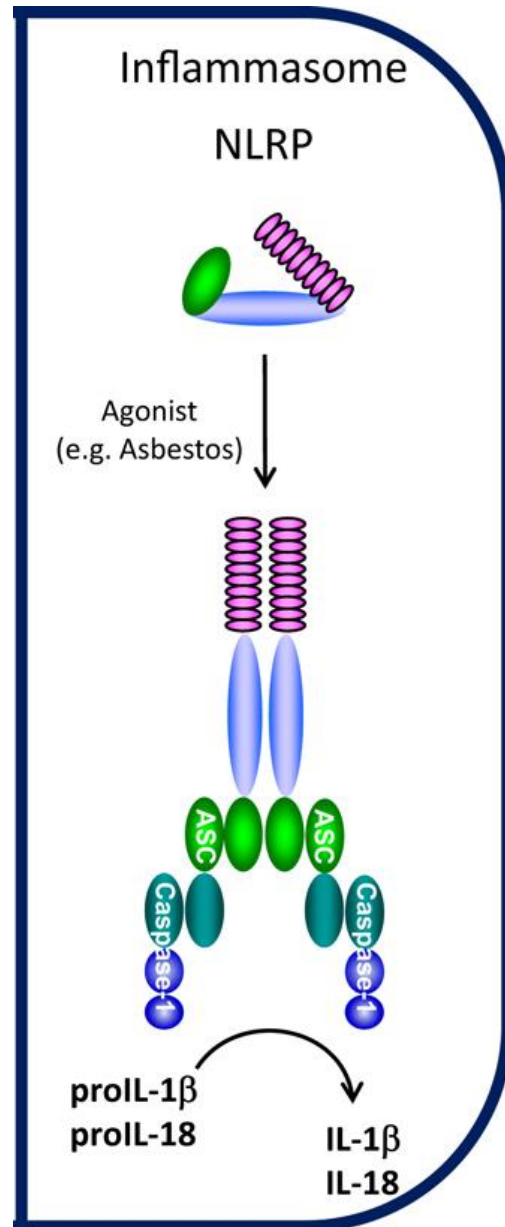
Systemische effecten van IL-1 en IL6



In de praktijk:

- koorts
- leucocytose
- trombocytose
- granulocytose
- anemie
- CRP > BSE

Inflammasoom



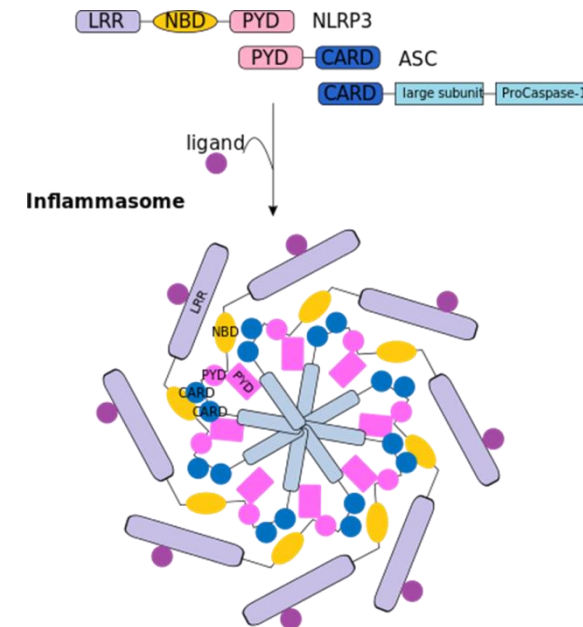
Sensor

Activatie door agonist

Sensor klapt open

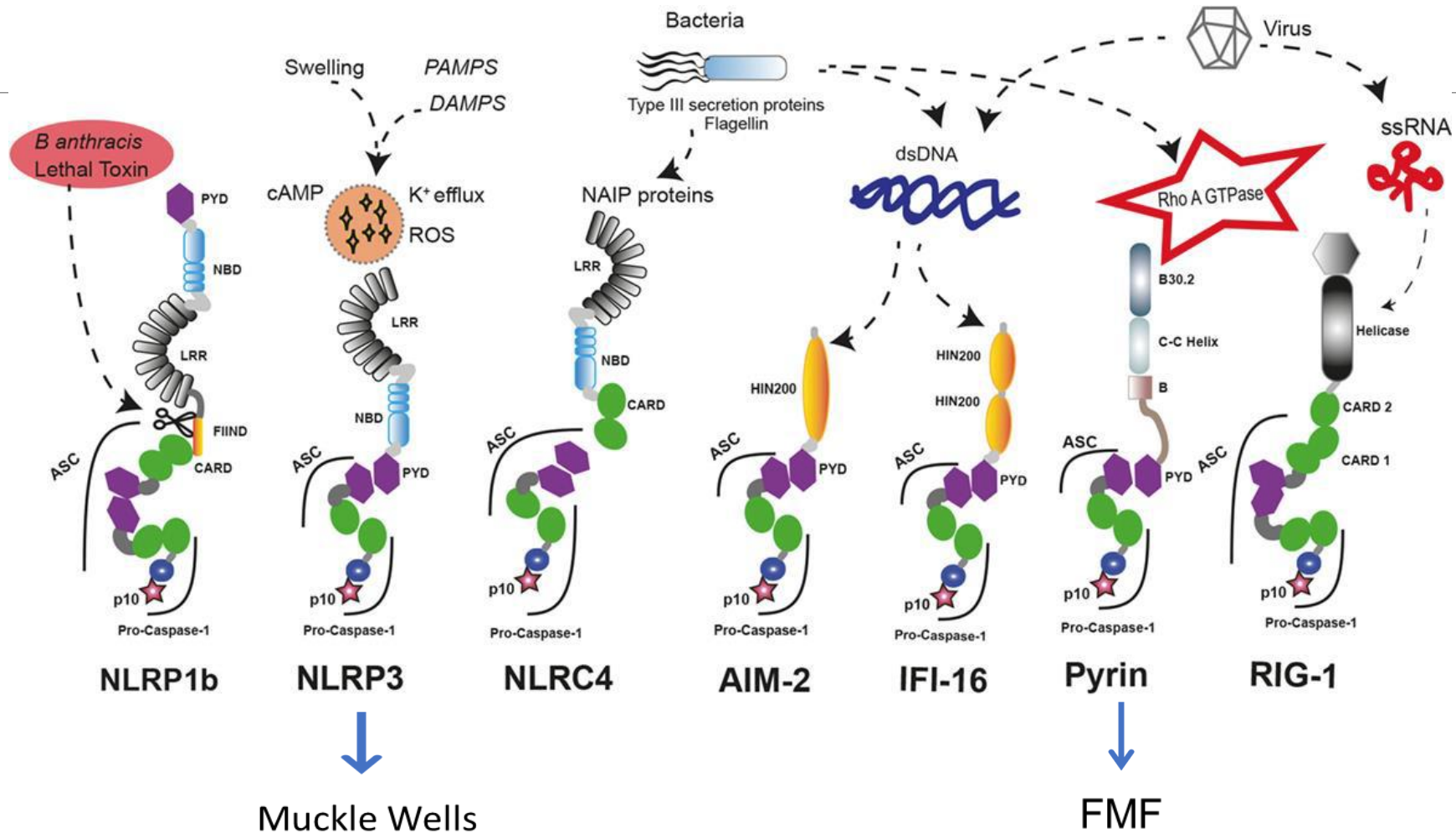
Adaptor (ASC)

effector (caspase-1)

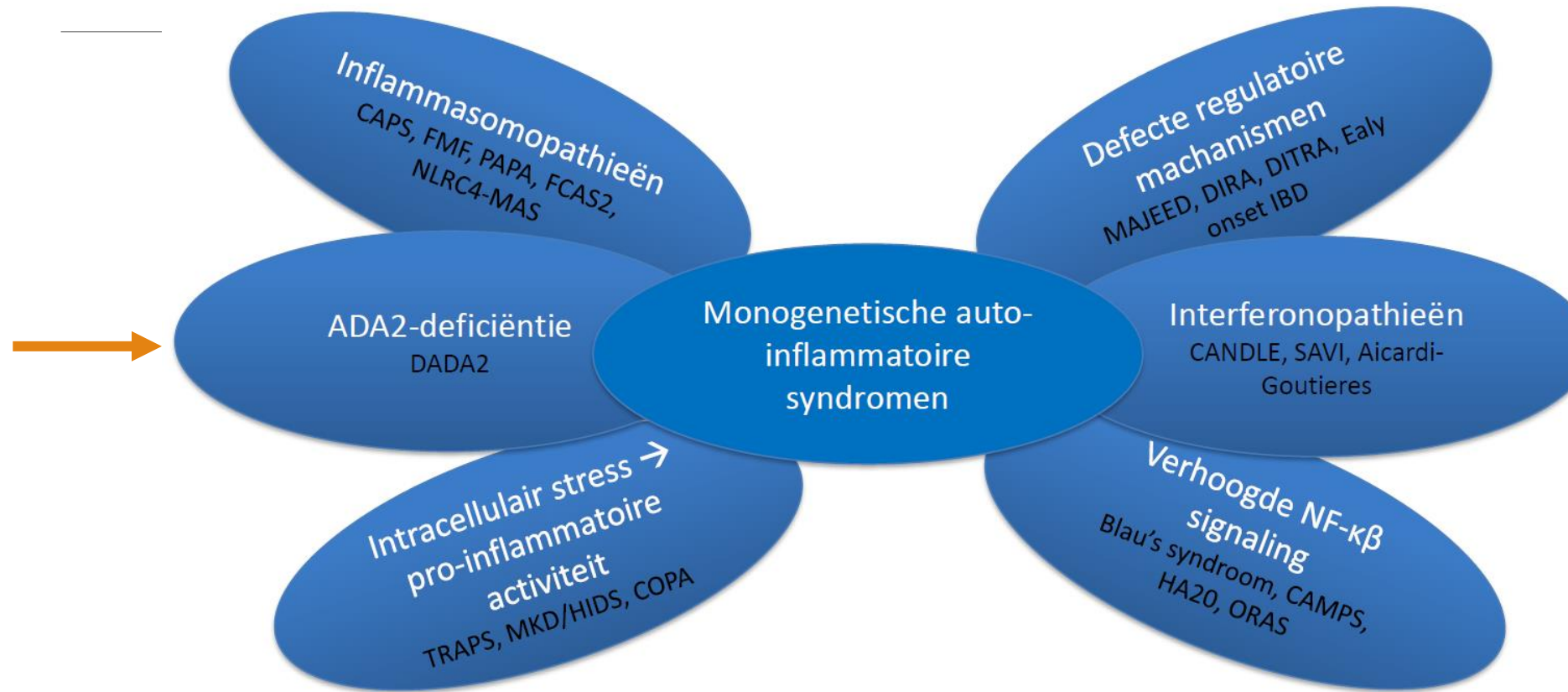




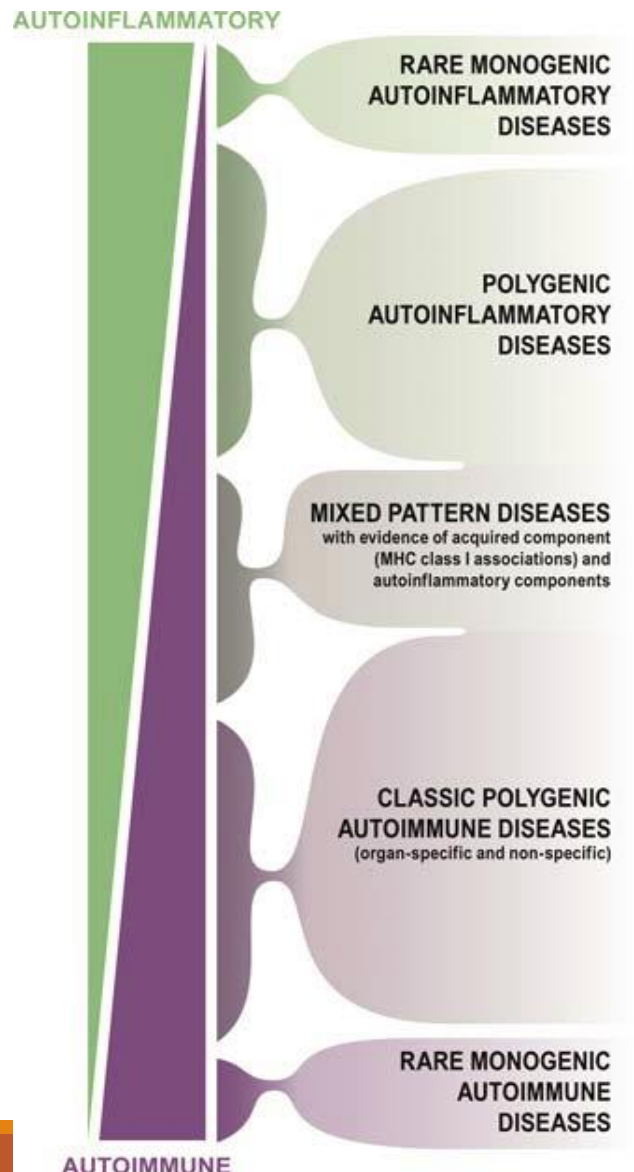
Inflammasomopathien



Pathways bij auto-inflammatoire ziektes



Autoimmuun versus autoinflammatoir



Periodieke koortssyndromen:
FMF, MWS, TRAPS
DADA2

IBD
Vasculitis
Systemische JIA/AOSD
CRMO/SAPHO

HLA-B27 geassocieerde beelden
Behcet

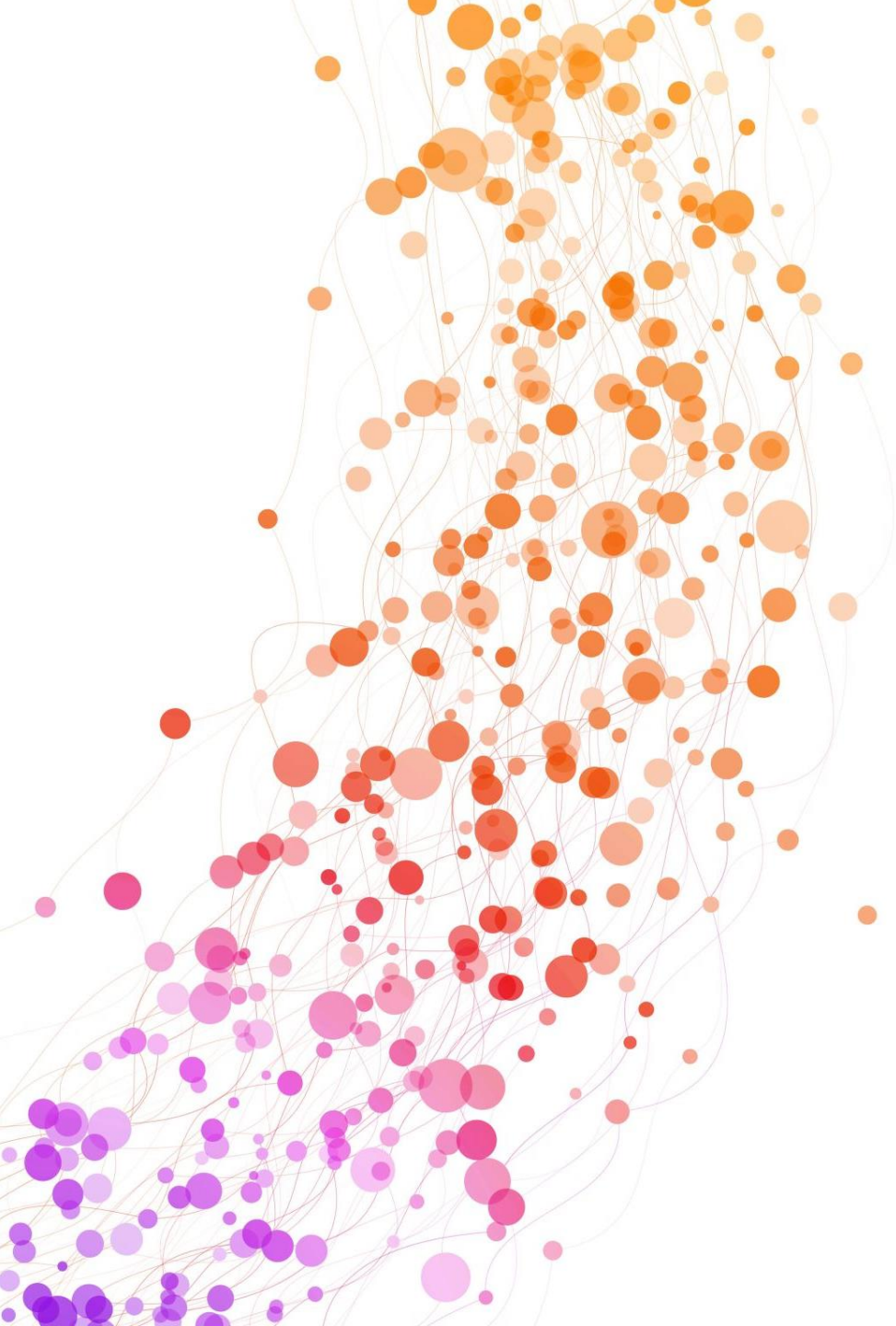
Coeliakie
ANCA vasculitis
Sjogren
DM1

ALPS
IPEX
APECED

Auto-inflammatoire ziektes, wanneer moet je er aan denken?

- recidiverende episodes met koorts/inflammatie
- Hoog CRP zonder tekenen van infectie
- geen auto antistoffen
- huid, bot/gewricht, gastro-intestinale klachten
- familie anamnese/consanguiniteit





Hoe stel je de diagnose?

Patroonherkenning (klachten, duur, frequentie, trigger)

Aantonen inflammatie !!

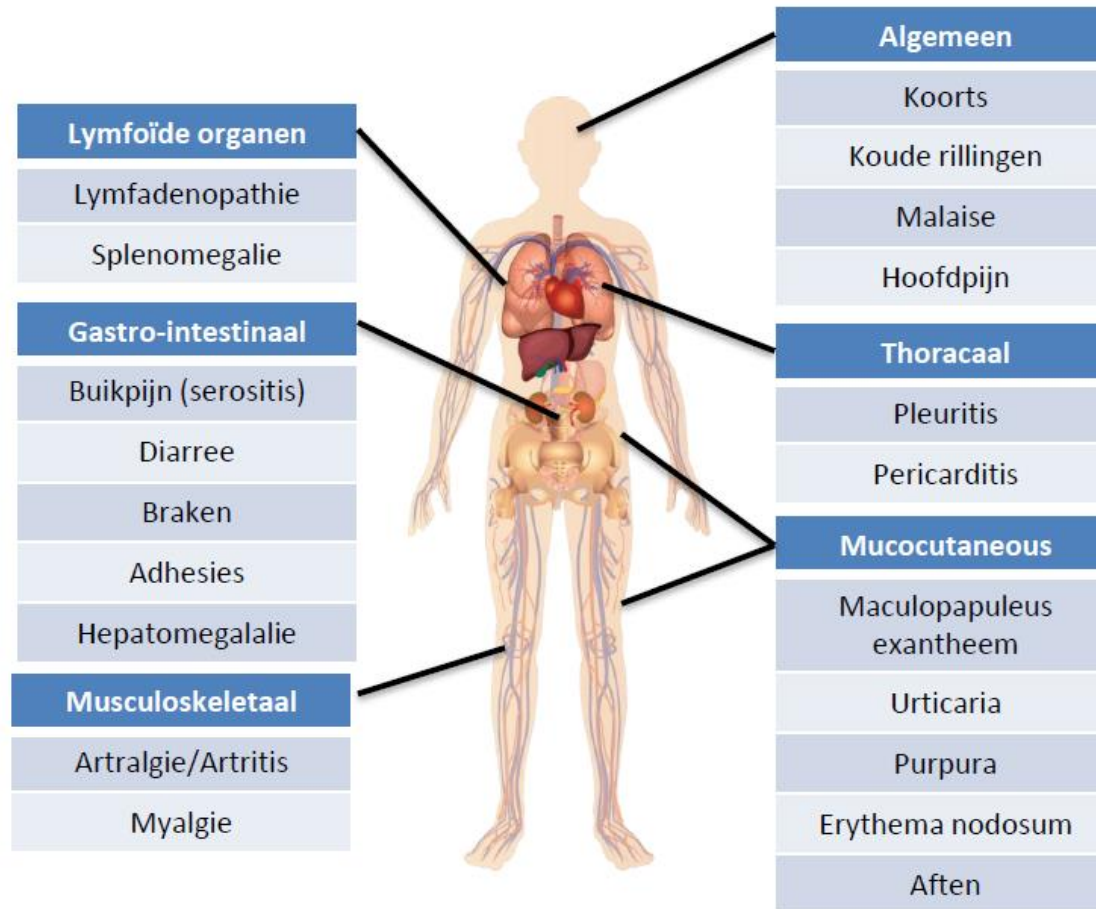
Bloedbeeld en diff, (granulocytose)

CRP>BSE

Uitsluiten infectie en maligniteiten

Genetische diagnostiek

Patroonherkenning, symptomen

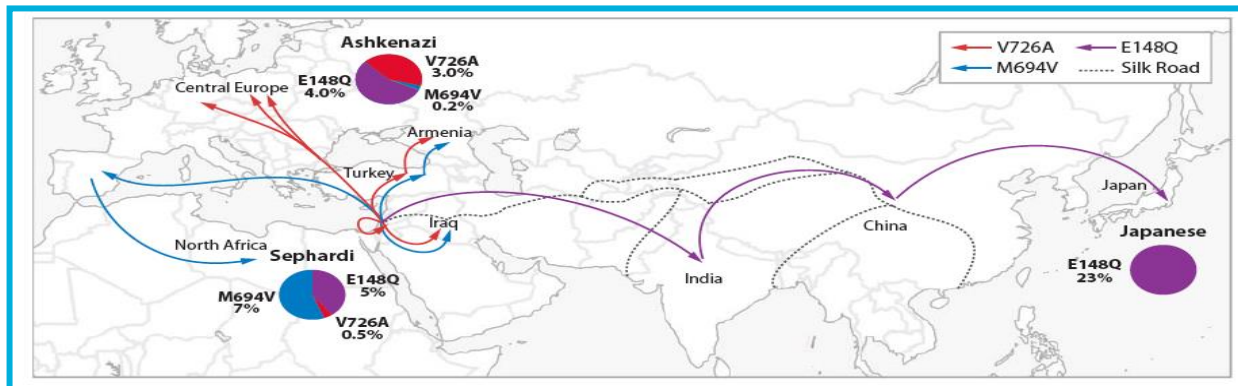
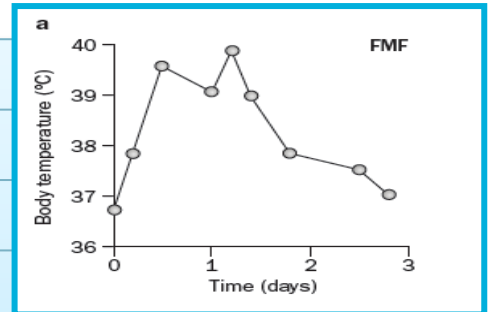


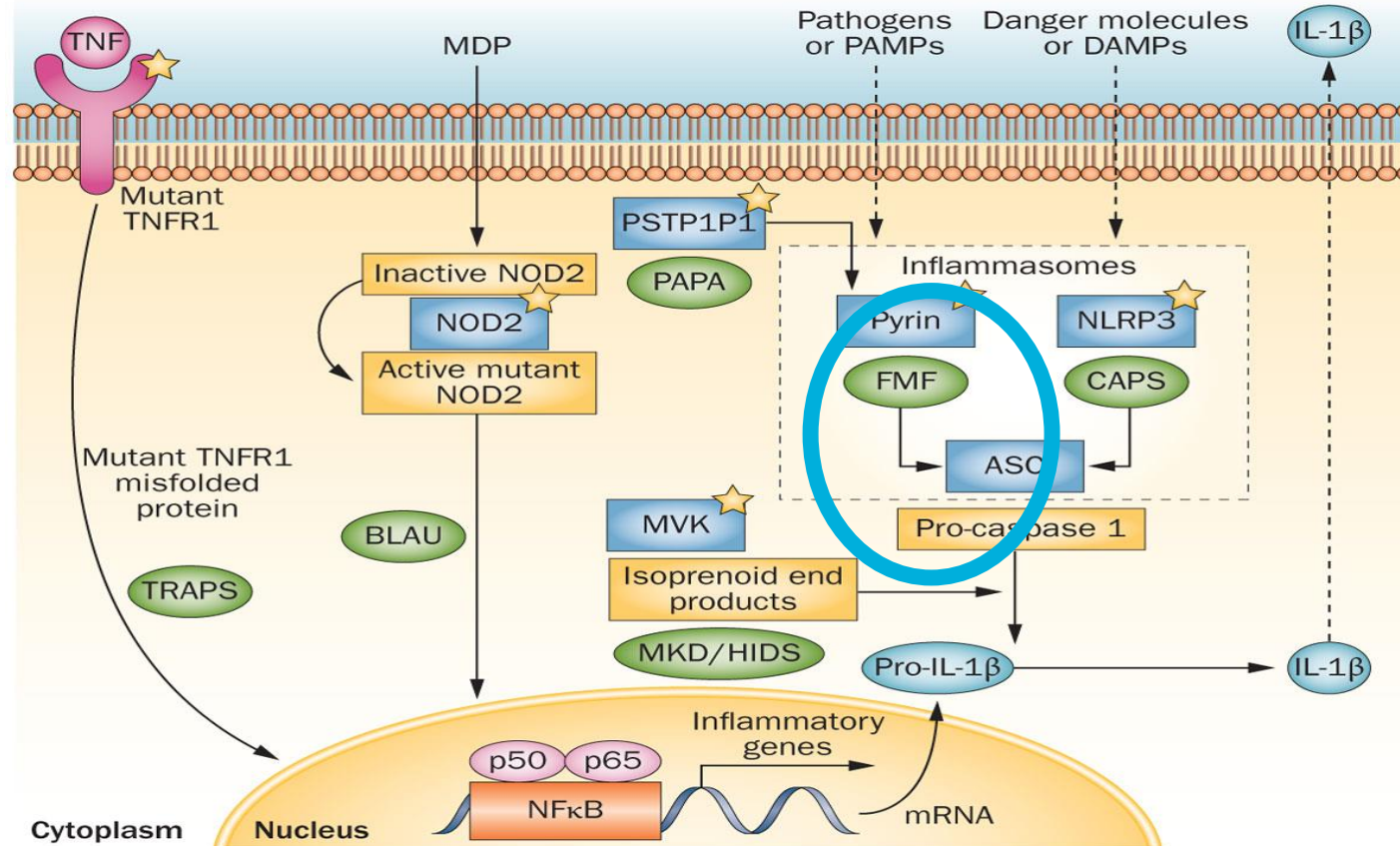
Huid/slijmvliezen
Gewrichten
Serosa
Lymfeklieren

Steeds hetzelfde patroon

Familial Mediterranean Fever (FMF)

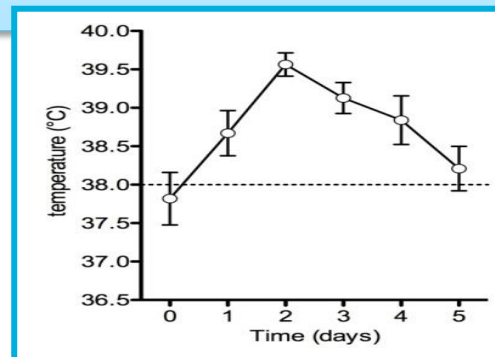
Leeftijd eerste klachten	<20 jr
Duur aanval	1-3 dgn
Typische symptomen	Serositis, erysipelas-like erytheem, artralgie, epididymitis
Erfelijkheid	Autosomaal recessief
Afkomst	Mediterraan (Turkije, Joods, Armenië)
Complicaties	Amyloidose (tot 50% zonder colchicine)
Pathogenese	MEFV (eiwit: pyrine)
Diagnostiek	Proefbehandeling colchicine, DNA diagnostiek
Behandeling	Colchicine 2-3 dd 0.5 mg

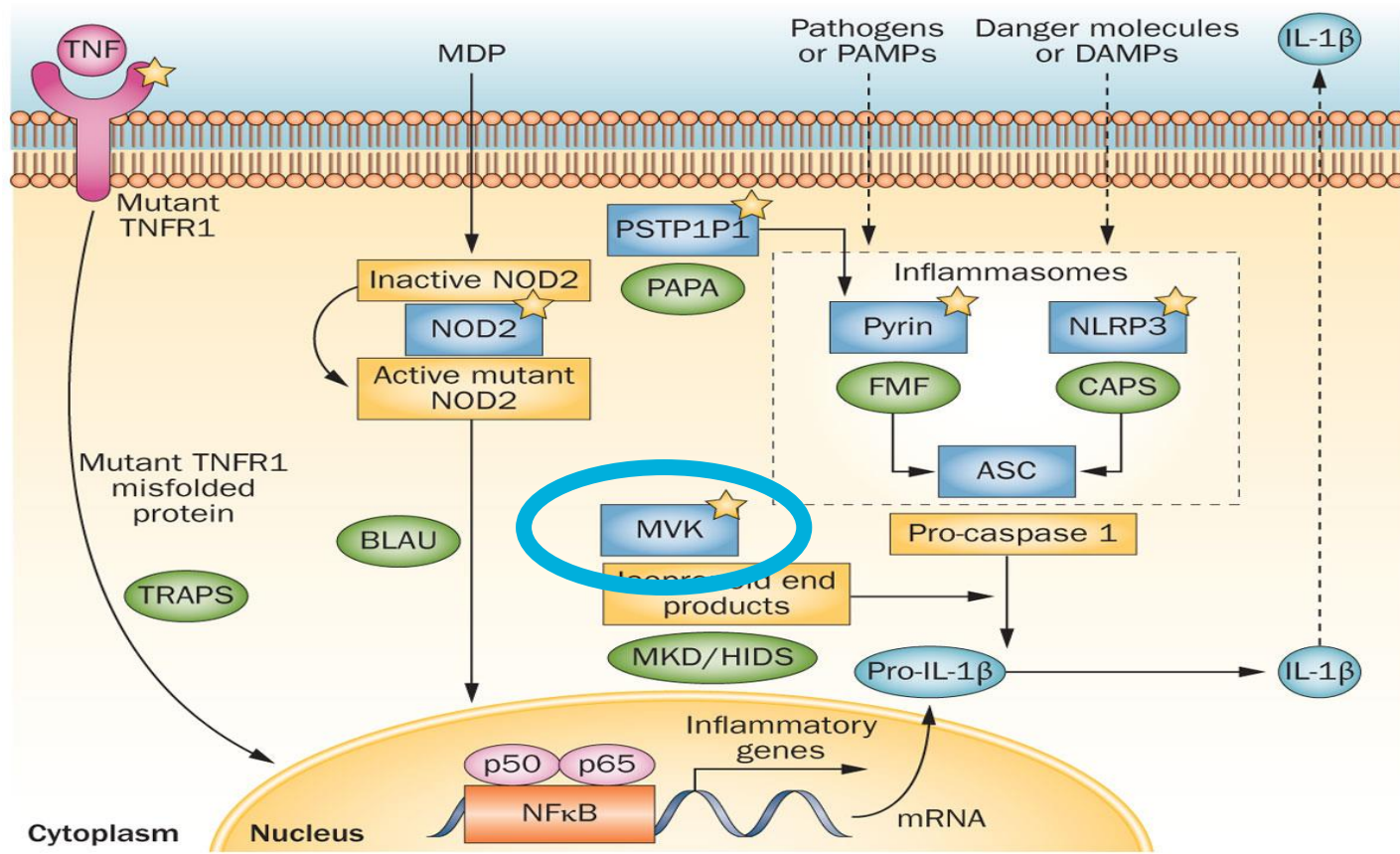




Hyper-IgD syndroom (HIDS)

Leeftijd eerste klachten	<1 jaar
Duur aanval	3-6 dgn
Typische symptomen	Aften, lymfadenopathie, rash, buikpijn, artralgie Uitlokkende factor: vaccinatie, infectie, stress
Erfelijkheid	Autosomaal recessief
Afkomst	Nederlands; Noord-West Europa
Complicaties	Amyloidose zeldzaam (3%)
Pathogenese	MVK (eiwit: mevalonaat kinase)
Diagnostiek	<i>IgD</i> ; urine mevalonzuur; DNA-diagnostiek
Behandeling	IL-1 inhibitie





Cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS)

Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)

- Autosomal dominant
- Cold-induced
 - Rash
 - Arthralgia
 - Conjunctivitis



Muckle–Wells syndrome (MWS)

- Autosomal dominant
- Urticarial rash
- Sensorineural deafness
- AA amyloidosis (in 25% of patients) leading to renal failure



NOMID/CINCA

- Sporadic
- Progressive chronic meningitis
- Deafness
- Visual and intellectual damage
- Destructive arthritis



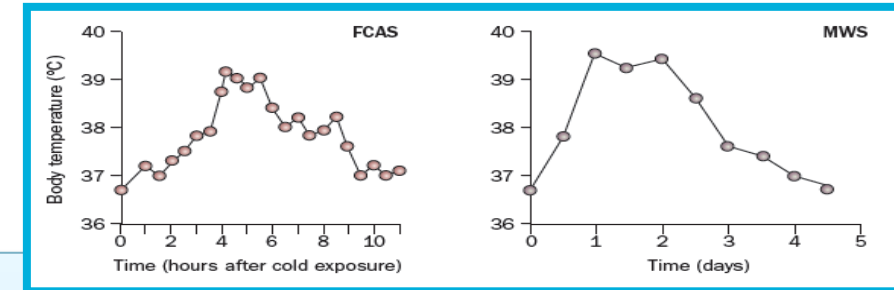
MILD

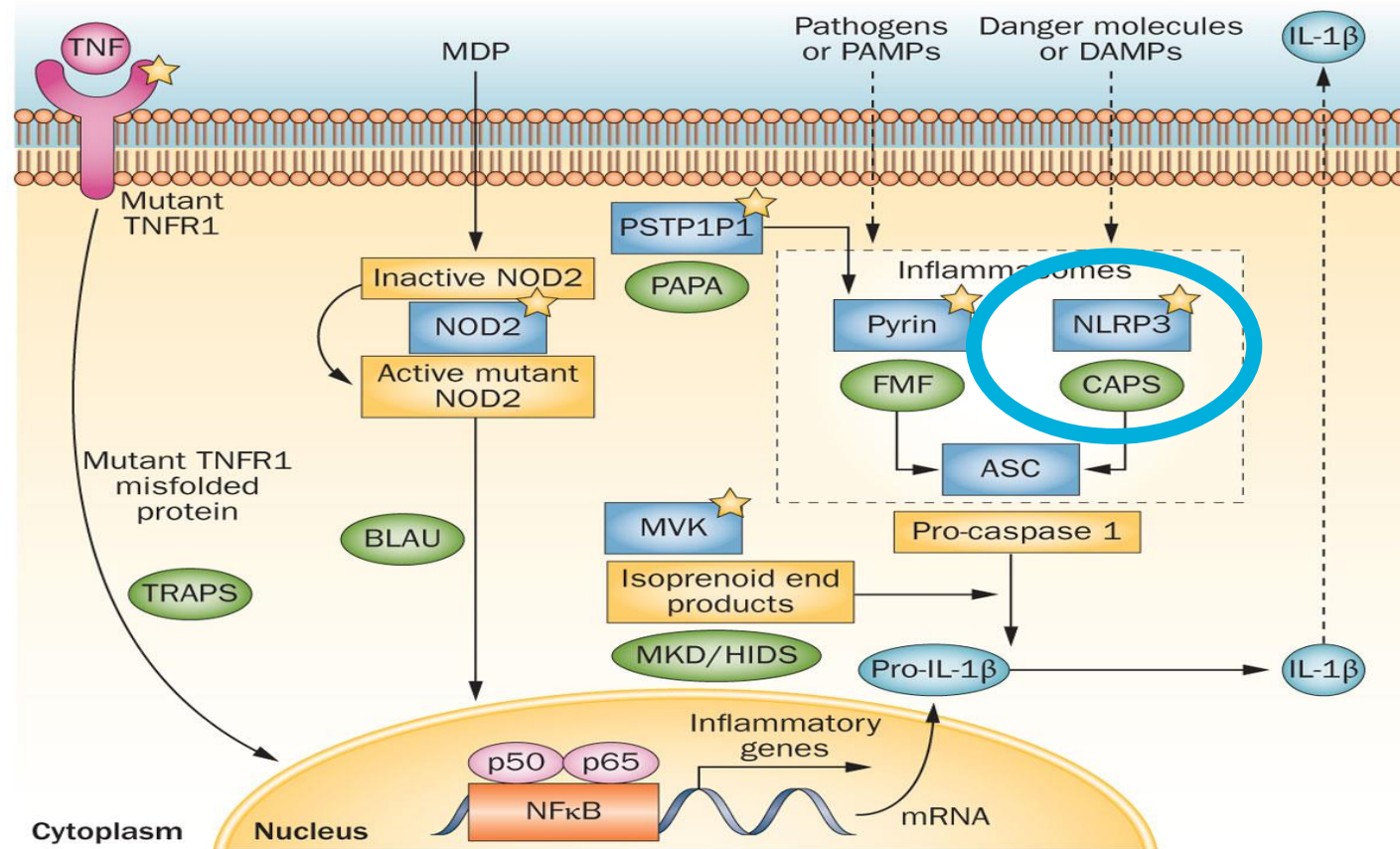
SEVERE



CAPS

Leeftijd eerste klachten	<1 jr (MWS/FCAS kan veel later)
Duur aanval	<1-2 dgn (FCAS, MWS); continu (NOMID/CINCA)
Typische symptomen	Urticaria, arthralgie, conjunctivitis, gehoorsverlies Uitlokkende factor: kou (FCAS)
Erfelijkheid	Autosomaal dominant
Afkomst	Wereldwijd
Complicaties	? <10-25%
Pathogenese	NLRP3 gen (= cryopyrine)
Diagnostiek	DNA diagnostiek
Behandeling	IL-1 remming

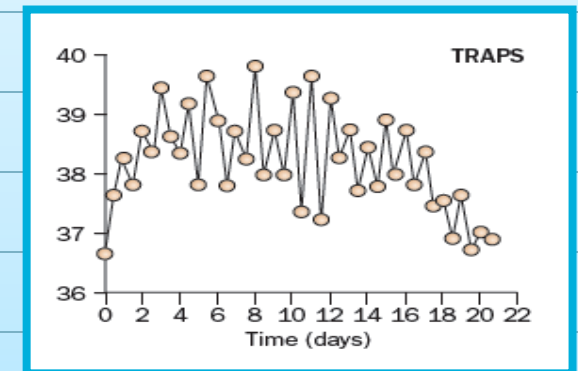


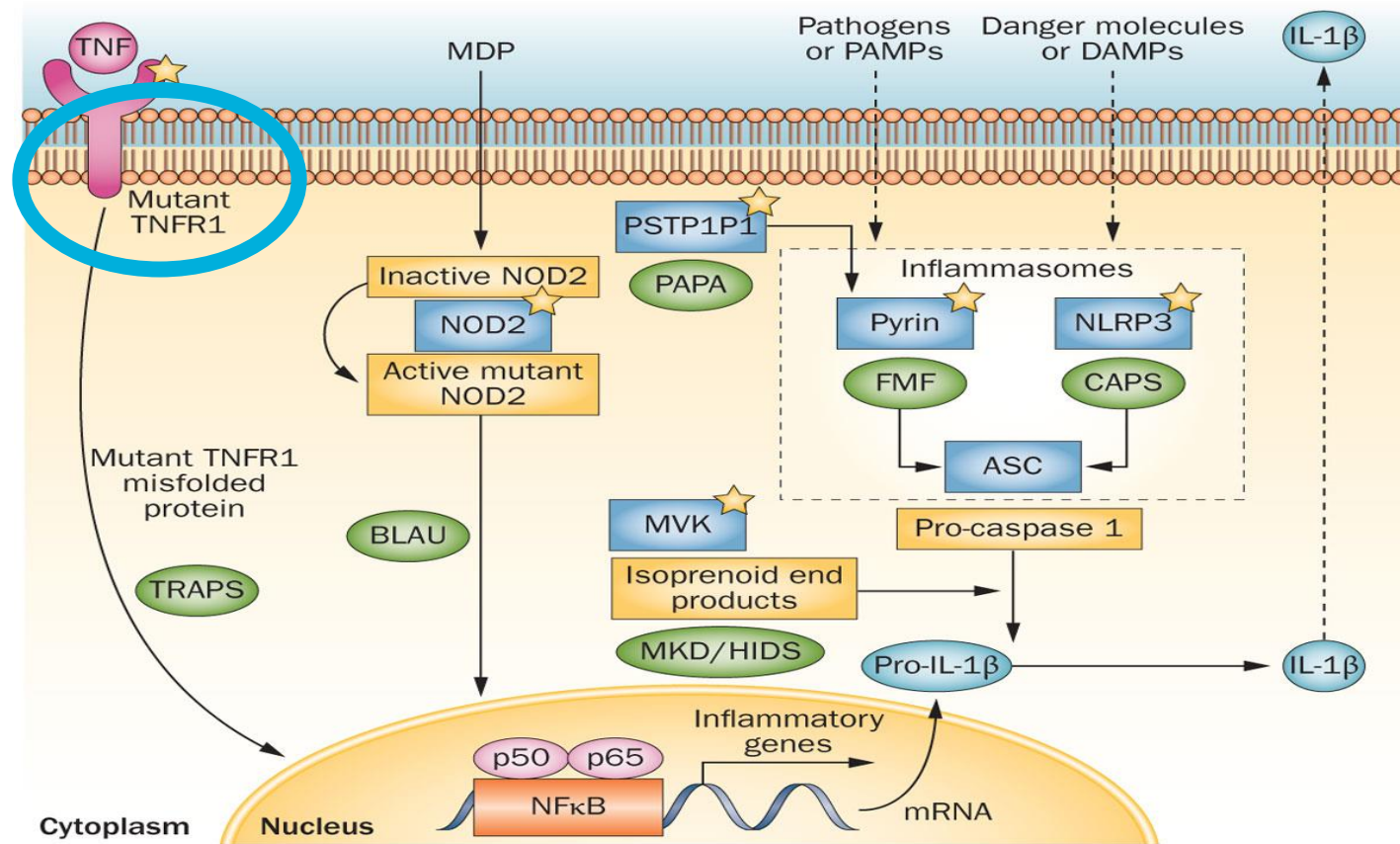


TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS)



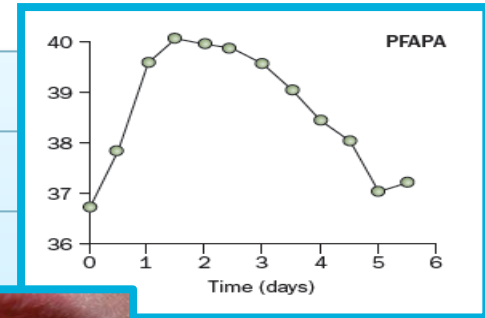
Leeftijd eerste klachten	<20 jr
Duur aanval	>14 dgn
Typische symptomen	Hevige myalgie, migrerende pijnlijke rash, rode zwelling rondom ogen, buikpijn
Erfelijkheid	Autosomaal dominant
Afkomst	Wereldwijd – Noord-West Europa?
Complicaties	Amyloidose 10-20%
Pathogenese	TNFRSF1A (eiwit: type 1 TNF-receptor)
Diagnostiek	DNA-diagnostiek
Behandeling	Steroïden; IL-1 inhibitie; anti-TNF (etanercept)

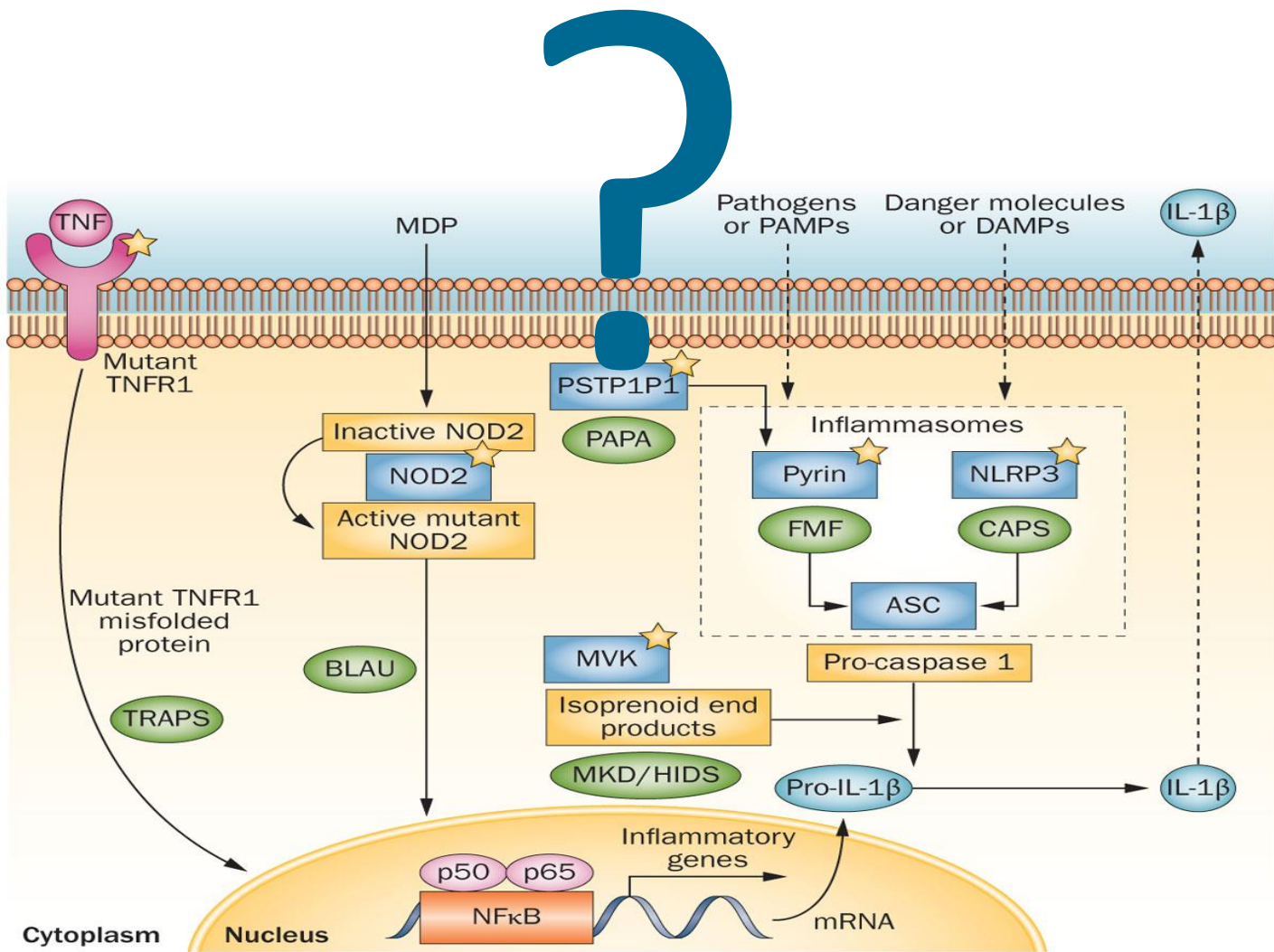




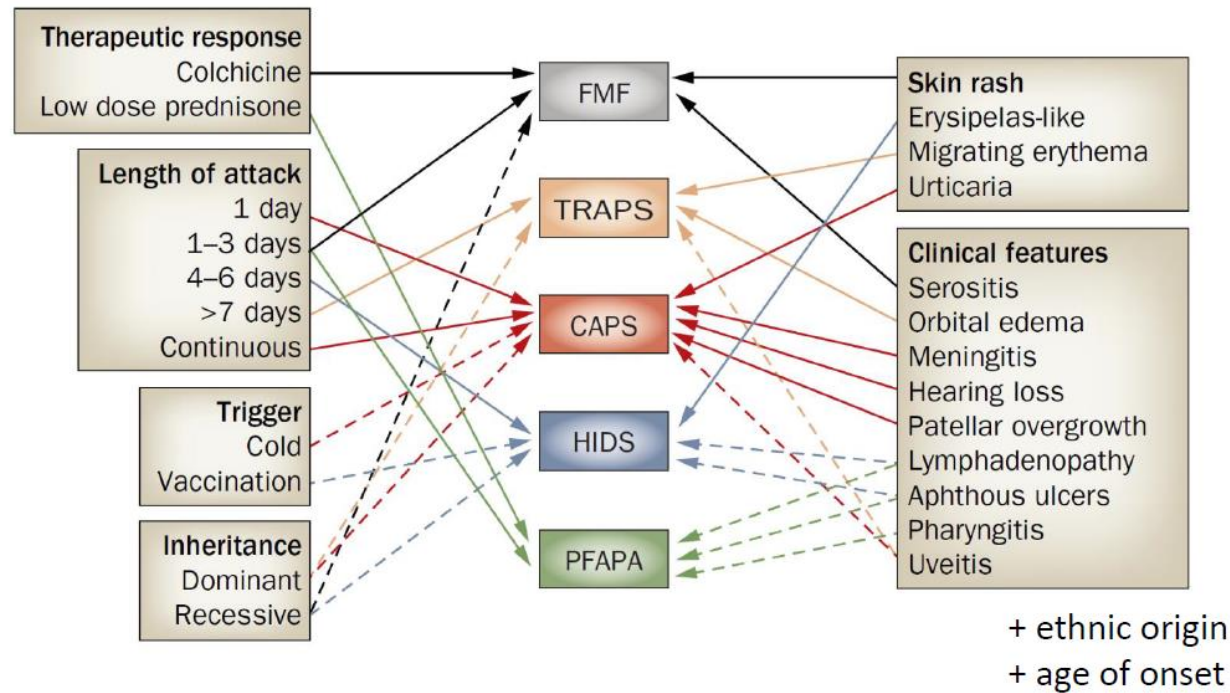
Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome)

Leeftijd eerste klachten	Meestal tussen 2-5 jaar
Duur aanval	Meestal 3-6 dagen
Typische symptomen	Koorts, afteuze stomatitis, faryngitis, lymfadenitis
Erfelijkheid	Onbekend
Afkomst	Geen specifieke etniciteit of ras
Pathogenese	Onbekend
Diagnostiek	Klinisch beeld
Behandeling	Geen, aanvalsbehandeling prednison, colchicine, tonsillectomie

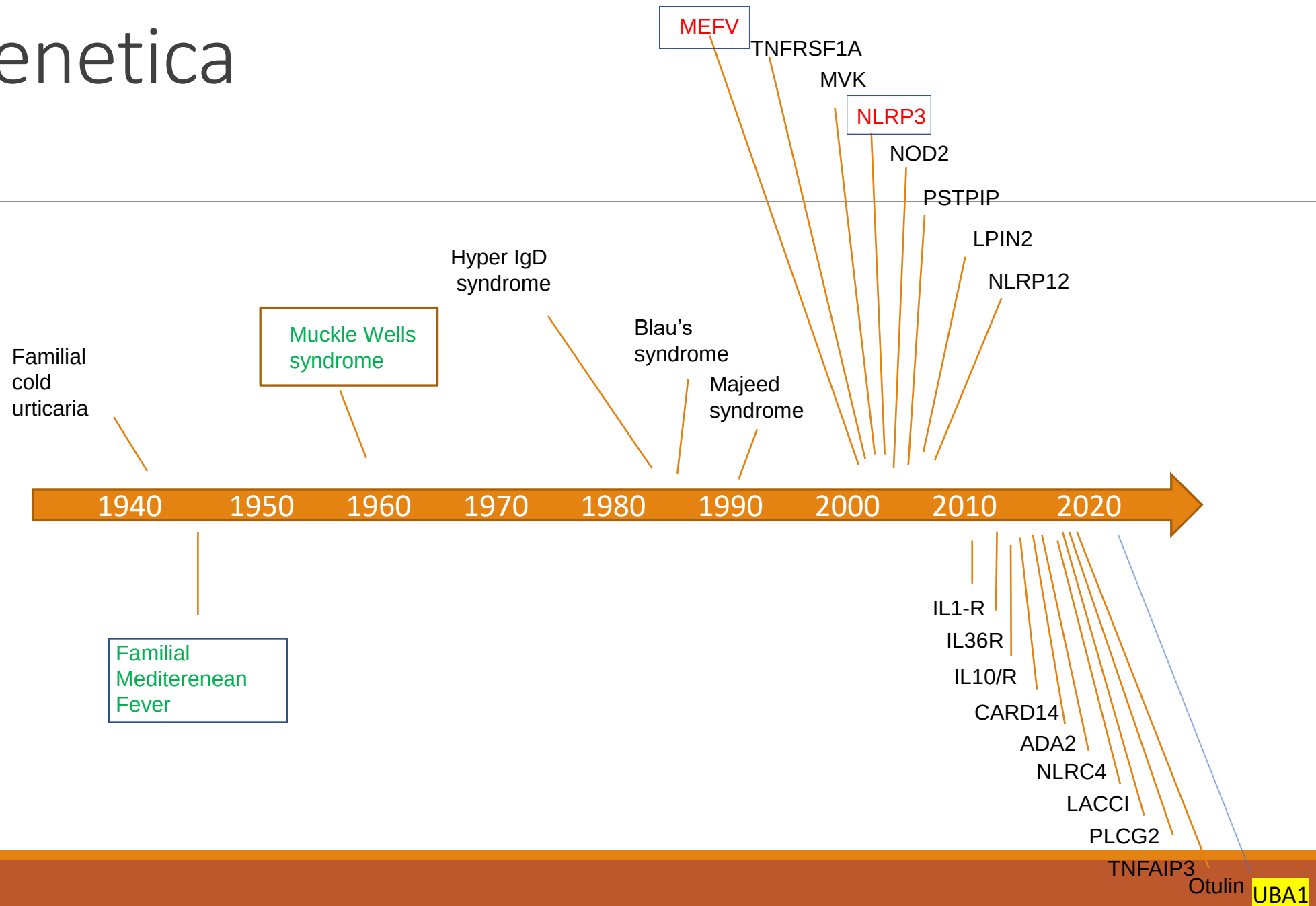




Patroon herkenning per ziekte



Genetica



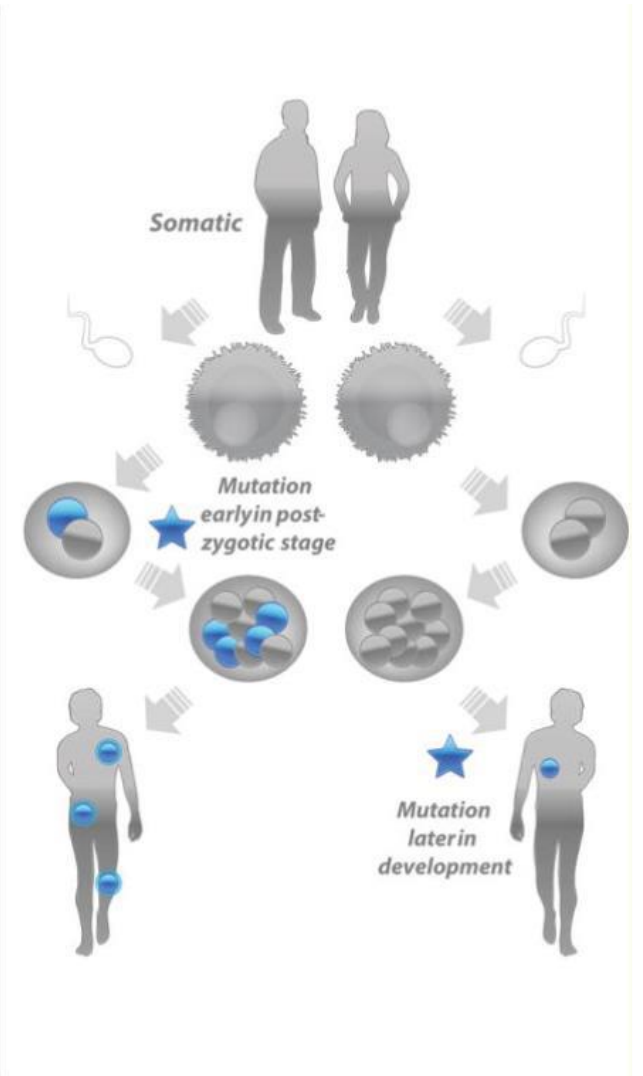
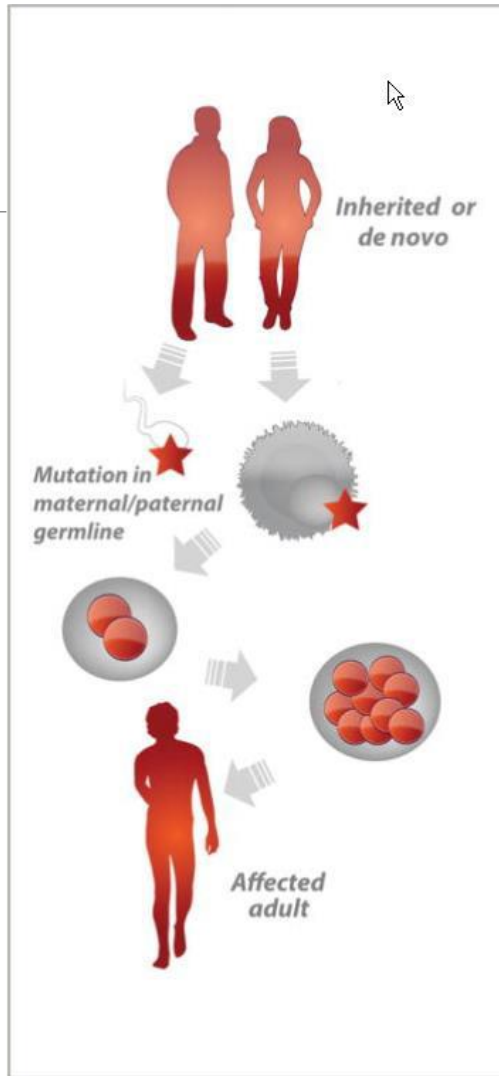
Genetica

Germline mutaties

Mozaïcisme

Verworven (somatische) mutaties

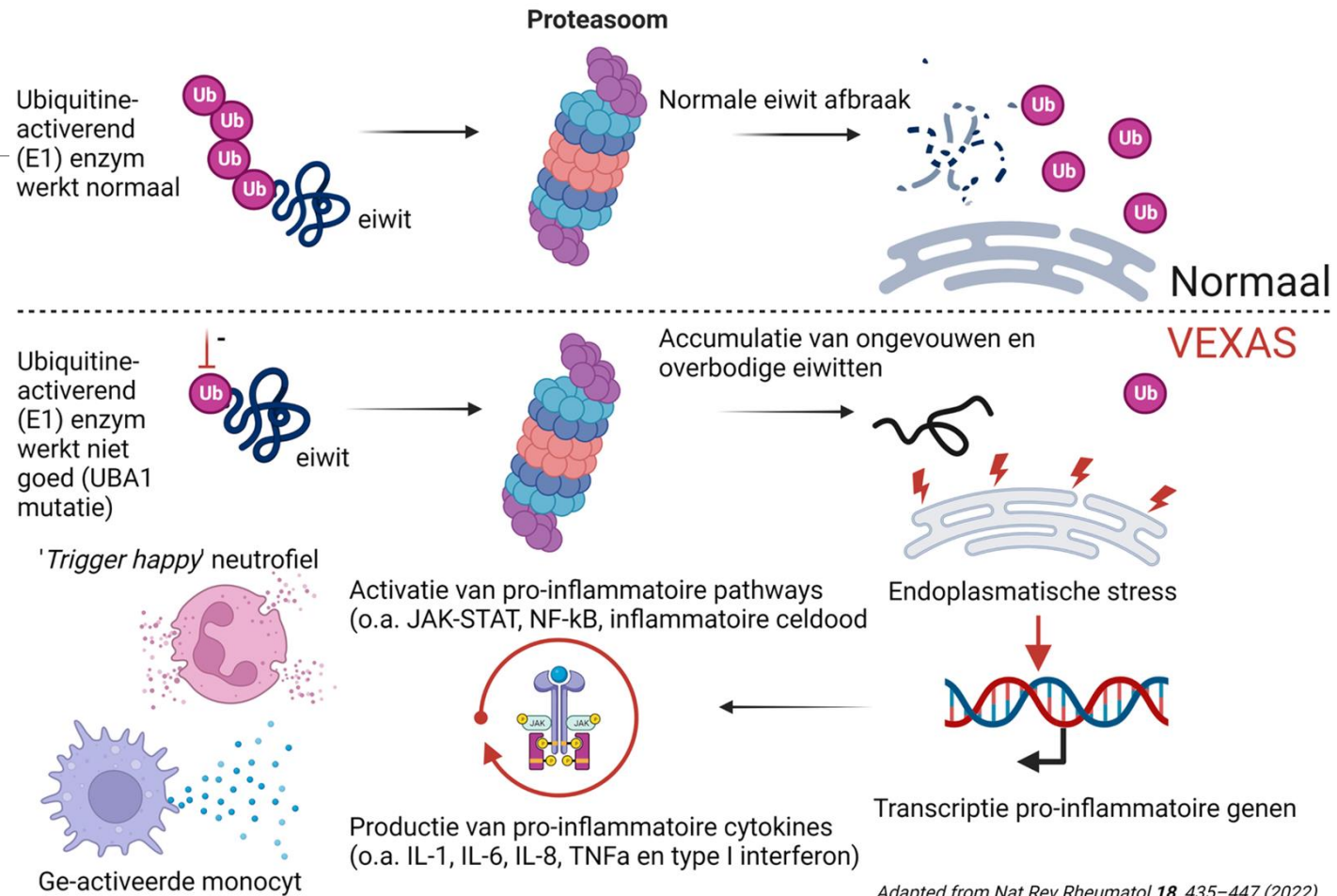
→ VEXAS syndroom



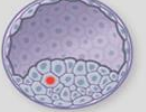
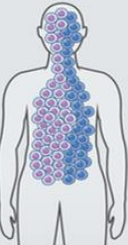
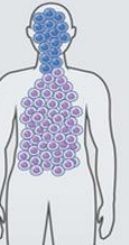
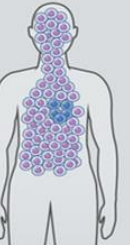
VEXAS syndroom

- Oudere mannen met :
 - onbegrepen en therapie-resistente inflammatie
 - huidafwijkingen
 - cytopenieën
- Meeste patiënten hebben MDS achtig beeld
- Mutatie in *UBA1* = **Verworven mutatie**
- Defect ubiquitinatie → verminderde afbraak eiwitten intracellulair
→ intracellulair stress → aanmaak proinflammatoire cytokines





Verworven mutaties

Timing of Mutation	Parental Gonad	Early Embryo	Embryo	Fetus	Infancy	Childhood	Adulthood
							
Outcome							
	Extent of cells carrying somatic mutation						
Examples	Constitutional genetic diseases	The Sturge–Weber syndrome The McCune–Albright syndrome Megalencephaly syndromes The Proteus syndrome Segmental NF1 Epilepsy Autism spectrum disorder			Cancer	Cancer	Cancer Cirrhosis Inflammatory bowel disease Cardiovascular Diseases Clonal hematopoiesis The VEXAS syndrome

Meeste AID

Visible
Nonvisible

The VEXAS syndrome

Behandeling auto-inflammatie

Doel:

- symptomen bestrijden
- complicaties voorkomen (m.n. AA amyloidose)

Aanvalsgewijs/continu

Colchicine (FMF)

NSAID

Prednison

Anti-IL 1 (anakinra, canakinumab)

Anti-IL-6 (tocilizumab)



Familie met... Muckle Wells (MWS)

Oma, moeder en zoon:

Aanvallen 3-6 dg met koorts en
urticaria

Conjunctivitis/uveitis, doofheid

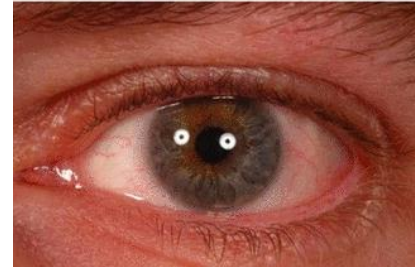
Hoofdpijn

Diagnose?

2001 Mutatie in *NLRP3* gen →

NLRP3 inflammasoom

Autosomaal Dominant



Conclusie

Auto-inflammatie is ontregelde activatie van **innate immuun** systeem

Denk er aan bij onbegrepen **koorts/inflammatie** zonder focus

Meeste AID zijn monogenetisch en presenteren zich met een **vast patroon**

Huid, gewrichten, serosa

Opvallend **hoog CRP** en granulocytose

Behandeling: NSAID, colchicine, steroïden EN anti IL-1 en anti IL-6





Dank voor uw aandacht

The Sick Child. Self-Portrait in Cadaqués – S. Dalí