



www.pediatric-rheumatology.printo.it

DUTCH VERSION PERIODIC FEVER

Periodieke, telkens terugkerende koorts gerelateerd aan een genetische afwijking

Algemene inleiding

Recente vooruitgang in onderzoek heeft duidelijk aangetoond dat sommige zeldzame met koorts gepaard gaande ziektes veroorzaakt worden door een genetische afwijking. Bij veel van deze kunnen andere leden van de familie ook lijden aan terugkerende koortsen.

Wat betekent een genetische afwijking?

Dit betekent dat een gen is veranderd door een ongeluk genaamd "mutatie". Deze mutatie verandert de functie van het gen zodat deze verkeerde informatie geeft aan het lichaam wat resulteert in de ziekte. In de cellen van iedereen zijn er 2 exemplaren/kopieën van elke cel. Een exemplaar is geërfd van de moeder en het andere exemplaar is geërfd van de vader. De mutatie kan

a. aanwezig zijn bij de ouders. De erfenis is van twee verschillende soorten:

- Recessief: dit betekent dat beide ouders de mutatie bij zich dragen, alleen op een van hun twee genen. Ze zijn niet ziek omdat de ziekte zich alleen voordoet wanneer de beide genen zijn aangetast. Het risico voor een kind deze mutatie te erven van elke ouder is 1 op 4.

-Dominant: dit betekent dat 1 mutatie genoeg is om de ziekte te krijgen. In dit geval is een van de ouders ziek en is het risico voor overbrenging op een kind 1 op 2.

b. afwezig bij de ouders. De afwijking heeft plaatsgevonden tijdens de conceptie van het kind. Dit wordt genoemd 'mutatie de novo'. Er is theoretisch geen risico voor een ander kind (niet meer dan normaal) maar het nageslacht van het getroffen kind heeft hetzelfde risico als bij de dominante mutatie d.w.z. 1 kind op de 2 loopt risico de mutatie te erven zoals boven beschreven.

Erfelijk terugkerende koorts ziekten.

Familiaire mediterrane koorts.

De Familiaire mediterrane koorts of de TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Dit zijn koortsbeelden met een afwijking in het gen voor de Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TRAPS TNFR) geassocieerd met een periodiek ziektebeeld.

Wat is dit voor een ziekte?

TRAPS is een dominante erfelijke ziekte met terugkerende hoog oplopende koortsen, welke gewoonlijk twee tot drie weken aanhouden, typisch gepaard gaand met maag- en darmverstoring, pijnlijke rode huiduitslag, spierpijn en zwelling van het beenvlies van de oogholtte. Deze ziekte is pas kortgeleden herkend en begrepen.

Het verloop van TRAPS is vrij goedaardig en persoon begrensd, echter 14 % van de patiënten ontwikkelen een bijkomende ernstige nierziekte genoemd amyloidosis (zie belangrijke symptomen).

Hoe vaak komt het voor?

Aangenomen wordt dat TRAPS een zeldzame ziekte is met minder dan 100 vastgestelde gevallen, maar het daadwerkelijk aantal is op dit moment onbekend. Het treft jongens en meisjes gelijk en de aanvang lijkt zich gedurende de late kinderjaren of volwassenheid te openbaren. De eerste gevallen zijn gerapporteerd van patiënten met Iers-Schotse voorouders, hoewel de ziekte ook is geïdentificeerd bij andere bevolkingsgroepen, zoals Frans, Italiaans, Sephardische en Ashkenazische joden, Armeniërs, Arabieren en Kabyliërs van Maghreb.

De seizoenen en het klimaat zijn gebleken niet van invloed te zijn op de oorzaak van de ziekte, welke zich ontwikkelt met onvoorspelbare uitbarstingen gedurende het gehele leven.

Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

TRAPS is te wijten aan een erfelijke afwijking van een eiwit (de zogenaamde Tumor Necrosis F Factor Receptor) wat leidt tot een vergrote reactie van de patiënt wanneer er een acute ontsteking gaande is..

Een ontstekingshormoon genaamd tumor necrosis factor TNF reageert overdreven omdat het niet onder controle is door de TNFR dat normaal gesproken samenbindt en verlaagt (dreigende) de grootte van de ontstekingsreactie. Dit defect verklaart de patiënt zijn gevoel van ongemak, koorts, rillingen en pijn. Infecties, trauma of psychologische stress kunnen leiden tot aanvallen. De relatie tussen amyloidosis en TRAPS berust waarschijnlijk op beide chronische ontstekingen en genetische factoren.

Is het erfelijk?

TRAPS heeft een dominant voorbeeld van erfenis dit wil zeggen dat in meer dan 1 geval is waargenomen in een enkele familie, in alle generaties. Feitelijk is door het verminderd voorkomen van neef-nicht huwelijken het aantal van deze gevallen is afgenomen.

Het gen wat verantwoordelijk is voor TRAPS is geïdentificeerd op chromosoom 12 (12p 13 gebied). Mutaties van dit gen leiden tot een abnormale TNF Receptor, welke niet adequaat vrijkomt tijdens de ontstekingsreactie die wordt veroorzaakt door TNF. Vandaag de dag zijn er 33 verschillende mutaties geïdentificeerd binnenin het gen.

Waarom heeft mijn kind deze ziekte gekregen? Kan dit worden voorkomen?

Het kind heeft deze ziekte geërfd van een van zijn ouders welke het gemuteerde TNF Receptor gen draagt, zonder dat "de novo" mutatie zich voordoet. De persoon welke drager is van deze mutatie kan (maar het hoeft niet) de klinische symptomen van TRAPS hebben. De ziekte kan in het algemeen niet worden voorkomen.

Is het besmettelijk?

TRAPS is een niet infectieuze ziekte, dit betekent dat alleen bij genetische afwijkingen de ziekte zich kan ontwikkelen.

Wat zijn de belangrijkste symptomen?

De belangrijkste symptomen zijn terugkerende aanvallen van koorts van 2 a 3 weken samengaan met koude rillingen en intense spierpijn waarbij de hele romp betrokken is

en de boven armen en benen. De typische huiduitslag is rood en pijnlijk, corresponderend met onderliggende precies op tijd opvlamming van de huid en het spiergebied. De meeste patiënten ervaren een "diepe" krampende spierpijn aan het begin van de aanvallen dat geleidelijk toeneemt in intensiteit en begint wegtrekken naar andere delen van het lichaam. (distal migration), gevolgd door het optreden van de huiduitslag. Verspreide buikpijn met misselijkheid en braken zijn bekend. Ontstekingen van de oogbindvlies en/of zwelling van beenvlies van de oogholte zijn tamelijk karakteristiek voor TRAPS, hoewel deze kenmerken ook gezien worden bij andere ziekten zoals allergie. Behalve deze typische kenmerken is TRAPS aanwezig enigszins verschillende vormen met korte of langer durende aanvallen. Borstkas pijn is ook vermeldt toe te schrijven bij longontsteking en/of ontstekingen aan het hartzakje. Amyloidosis is de meest ernstige complicatie van TRAPS. Het manifesteert zich door het verschijnen van grote hoeveelheden van eiwit in de urine dat uiteindelijk leidt tot een ernstige nierfunctiestoornis.

Is deze ziekte hetzelfde bij ieder kind?

TRAPS laat variaties zien van patient tot patient in termen van de duur van de aanvallen en de duur van symptoom-vrije periodes. De combinatie van de verschillende symptomen is ook variabel. Deze verschillen kunnen deels worden verklaard door genetische factoren.

Hoe wordt het vastgesteld?

Een deskundig arts vermoedt TRAPS op basis van de klinische symptomen en de familie geschiedenis. Verschillende bloed onderzoeken zijn nodig om de ontstekingen te ontdekken gedurende de aanvallen. De diagnose wordt alleen vastgesteld door genetische analyse mits er bewijsmateriaal is van mutaties. Kenmerkende diagnose zijn andere ziektes zich presenterend met terugkerende koorts vooral bij Familial Mediterane koorts en HyperIgD syndroom.

Wat zijn de behandelingen?

Op dit moment bestaan er geen behandelingen om de ziekte te voorkomen of te genezen. Niet specifieke anti-ontstekings middelen helpen de symptomen te verlichten gedurende de aanvallen. Hoge dosis met steroïden zijn vaak effectief maar langdurig gebruik leidt tot ernstige nadelige effecten. Specifieke TNF blokkades heeft laten zien dat dit een effectieve behandeling is voor sommige patiënten wanneer dit wordt gegeven aan het begin van een aanval.

Hoe lang zal de ziekte aanhouden?

Het natuurlijke beloop van TRAPS is dat het levenslang op ieder moment weer kan optreden.

Wat is de lange termijn ontwikkeling van TRAPS

De slechtste prognose doet zich alleen voor bij een kleine groep patiënten die een hoog risico op eiwit neerslag in de nieren hebben (amyloidose). Dit risico is moeilijk vast te stellen omdat het afhangt van beide genetische en omgevingsfactoren. Amyloidosis is een

zware complicatie en leidt vaak tot slecht functioneren van de nieren. In deze tijd weet niemand of deze complicatie vermeden kan worden.

Is het mogelijk helemaal te genezen?

Deze mogelijkheid is op dit moment onbekend maar niet uitgesloten. Inderdaad leidt de genetische TNFR structurele verandering in de TNFR niet tot een systematisch defect. Bovendien kan eventueel verminderde blootstelling aan tot nu toe onbekende factoren ook de ziekte tot rust brengen.

Mevalonate kinase Associated Periodic koorts Syndroom (MAPS ook hyper IgD syndroom genoemd, HIDS),

Wat is dit voor ziekte?

De Mevalonate kinase Associated Periodic koorts Syndroom is een erfelijke periodieke koorts ziekte. Patiënten lijden aan herhaalde aanvallen van hoge koorts met huid uitslag, zwelling van de lymfknoep in de nek, braken, buikpijn en diarree. De meest zware vorm van MAPS is een uitzonderlijke ziekte, aanwezig vanaf de geboorte en het is ook bekend als mevalonic aciduria. Patiënten met deze vorm lijden aan zware koorts aanvallen als ook slechte groei en neurologische schade. De mildste vorm van MAPS, wat hier besproken wordt is bekend als Hyper IgD en periodieke koorts Syndroom (HIDS). Deze naam verwijst naar de aanwezigheid van hoge waarden van een eiwit genaamd IgD in het bloed van de meerderheid van de betrokken patiënten.

Hoe vaak komt het voor?

MAPS is een zeldzame ziekte. Ongeveer 200 patiënten zijn beschreven wereldwijd. De meeste van deze patiënten hebben de milde (HIDS) vorm. Deze vorm is meer voorkomend in West-Europa, vooral in Nederland en in Frankrijk. Andersom MAPS is beschreven onder alle etnische groepen mensen. Jongens en meisjes zijn even vaak aangedaan. De symptomen beginnen meestal in de vroege jeugd, gewoonlijk in het eerste levensjaar.

Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

MAPS is een aangeboren fout in de stofwisseling. De oorzaak van MAPS is erfelijk. De gen die aangetast is in MAPS wordt genoemd MVK. Elke gen draagt de bouwstructuur voor een specifiek eiwit. MVK draagt de specificaties voor het eiwit mevalonate kinase. Mevalonate kinase is een enzym, d.w.z. een eiwit dat een chemische reactie in het lichaam teweegbrengt. In dit geval is de reactie van mevalonate naar phosphomevalonate. Het is een vroege fase in de productie van een veelheid van belangrijke moleculen in ons lichaam. Een goed bekend voorbeeld van deze moleculen is cholesterol.

Erfelijke aangetaste enzymen tasten onze lichaams-stofwisseling aan en ziektes zoals MAPS staan daarom bekend als aangeboren fouten in onze stofwisseling. De zwaarte van de ziekte is gerelateerd aan de mate van mevalonate kinase gebreken. In de milde vorm (HIDS) is de enzym activiteit 1-10% van het normale.

MAPS is een auto ontstekingsziekte. Ondanks voortgaand onderzoek, weten wij niet hoe het defect van mevalonate kinase tot koorts en ontsteking leidt, maar het werkt zo.

Gedurende de aanvallen is er algemene ontsteking, bijv. het lichaam gedraagt zich als of het een gevecht levert met een serieuze infectie.

Dit komt tot uiting in koorts, verlies van eetlust en niet welbevinden als ook een stijging in witte bloedlichaampjes, sediment bezinksel en C-Reactive Protein (CRP) in het bloed. Omdat er geen infectie is dat de ontsteking veroorzaakt, staat MAPS bekend als een zelfveroorzakende ontstekingsziekte.

Het is niet bekend hoe een genetisch defect dat continue aanwezig is, kan leiden tot een ziekte dat zich manifesteert alleen gedurende koortsaanvallen. De koortsaanvallen kunnen spontaan ontstaan of worden veroorzaakt door emotionele stress, lichte ontstekingen en - erg opvallend - bij vaccinaties gedurende de kindertijd.

Vrouwen met MAPS kunnen aanvallen krijgen die aangewakkerd worden door de menstruatie. Tijdens de zwangerschap is er een neiging tot minder symptomen.

Is het erfelijk?

Zoals met de meeste menselijke genen, twee exemplaren van MVK is aanwezig in elke lichaamscel. Een exemplaar is geërfd van de moeder, de andere van de vader. Periodieke koorts komt alleen voor wanneer beide MVK genen zijn beschadigd.

Dit staat bekend als autosoom recessieve erfelijkheid. De moeder en vader dragen beide een beschadigde MVK-gen. Omdat zij ook een normaal (goed) exemplaar van de gen hebben, zijn zij gezond. Een echtpaar van gezonde dragers kunnen de beschadigde gen overdragen aan hun kinderen.

Elk kind van zo'n echtpaar heeft 50% kans om een gezonde drager te zijn en 25% kans om een MAPS patiënt te worden. Behalve als de patiënt een partner vindt die ook een beschadigde gen draagt, zullen zijn/haar kinderen gezonde dragers zijn. De kans dat beide partners een drager van een beschadigde gen zijn, neemt toe wanneer zij bloedverwanten zijn.

Is het besmettelijk?

MAPS is niet besmettelijk.

Wat zijn de belangrijkste symptomen?

Koortsaanvallen, die 3-7 dagen aanhouden, terugkerend elke 2-12 weken. De aanval begint plotseling, vaak met rillingen, koude, bleke en zelfs blauwe vingertoppen en lippen en soms koortsstuipen.

Hoofdpijn, buikpijn, verlies van eetlust en malaise zijn veelvoorkomend. Meeste patiënten ervaren misselijkheid, braken en/of diarree.

Huidaanslag, pijnlijke zweren in de mond en gewrichtspijn komen voor, maar de meest opvallende aandoening is zwelling van lymfknoepen (-klieren?) in de nek (en andere delen van het lichaam).

Is de ziekte bij elk kind gelijk?

Afhankelijk van de mutatie, kan de ziekte mild (HIDS) zijn of zeer ernstig (Mevalonic Aciduria). Binnen een familie kan de ernst enigszins onderling verschillen bij de gezinsleden die de ziekte hebben.

Hoe wordt de ziekte vastgesteld?

De ziekte wordt vermoed op klinische gronden. Hoewel het als Hyper IgD syndroom benoemd wordt, kan de IgD normaal zijn, vooral bij jonge kinderen. De diagnose kan worden vermoed op basis van specifieke urineonderzoek verzameld gedurende een koortsaanval genoemd chromatography. In geval van deze ziekte laat de chemische analyse een verhoogd niveau van mevalonic zuur zien. Dit geeft aanleiding tot een speciale bloedtest om de mevalonate kinase activiteit in de bloedcellen te meten. Voor onderzoeksdoeleinden kan een erfelijk onderzoek uitgevoerd worden.

Wat is het belang van de testen?

Laboratorium onderzoek laat een stijging in de bloedindicatoren van ontsteking zien (zoals een bloedbezinking en C-reactieve eiwit) gedurende de aanvallen. IgD (circulerende immunoglobuline) serum niveaus zijn vaak verhoogd, hoewel zij normaal kunnen zijn in het beginstadium van de ziekte.

Kan het behandeld / genezen worden?

MAPS kan niet worden genezen. Een effectieve behandeling om de aanval te voorkomen is niet beschikbaar. Onderzoek wordt uitgevoerd om een veilige en effectieve behandeling te vinden.

Wat zijn de behandelingen?

Sommige patiënten hebben baat bij Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs of prednison. Het effect van TNF blokkeerders en de cholesterolverlagende medicijn simvastatine wordt onderzocht.

Hoe lang duurt de ziekte?

MAPS is een levenslange ziekte.

Wat is de lange termijn ontwikkeling (prognose) van de ziekte?

De milde (HIDS) vorm neigt bij veel patiënten ertoe om minder zwaar te worden naarmate men ouder wordt. Anderen kunnen arthritis ontwikkelen, maar HIDS leidt niet tot onherstelbare orgaanschade.

Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular (CINCA) syndroom en aanverwante ziektes

Wat is dit voor een ziekte?

Chronic Infantile (Inflammatory?) Neurological Cutaneous Articular (CINCA) syndroom (ook wel Neonatal Onset Multisystemic Disease (NOMID) in Noord-Amerika genoemd) is een zeldzame erfelijke terugkerende koortssyndroom. De meest voorkomende symptoom is een huiduitslag bij geboorte, of waargenomen binnen de eerste levensweek. De naam CINCA betekent dat de ziekte aanwezig is bij kinderen, dat er neurologische manifestaties zichtbaar zijn als een chronische hersenvliesontsteking, en dat gewrichtsaandoeningen een van de meest belangrijke symptomen zijn.

Twee andere ziektes die vaak pas op latere leeftijd worden herkend, genaamd Muckle-Wells syndroom (MWS) en Familial Cold Urticaria (FCU) zijn gerelateerd aan deze ziekte, omdat de erfelijke oorzaak geïdentificeerd is in dezelfde gen.

Hoe veel voorkomend is het?

CINCA is een zeer zeldzame aandoening. Waarschijnlijk minder dan honderd gevallen in de hele wereld zijn vastgesteld. In de meeste gevallen manifesteert de ziekte zich als huidaandoening aanwezig bij de geboorte. Het komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Het is gezien bij alle populaties, Caucasian, zwart of Aziatisch. Er is geen invloed door de seizoenen.

Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

De oorzaak van CINCA is genetisch. In de helft van de gevallen, de mutatie kon gevonden worden in een gen genaamd CIAS1. CIAS1 betekent Cryopyrin Inflammatory Associated Syndrome nummer een. Deze gen is gelokaliseerd op chromosoom 1. Het bevat informatie voor een eiwit genoemd cryopyrin. Het feit is dat de genetische gewijzigde gen is verantwoordelijk voor een verstoring in de reactie van het lichaam op een ontsteking. Maar het precieze mechanisme van deze verstoring is nog steeds onbekend. Geen veroorzaker is geïdentificeerd voor CINCA aanvallen.

Is het erfelijk?

In de meeste gevallen is er geen ander lid van de familie die lijdt aan CINCA. Bij Cinca, is het gen beschadigd bij de conceptie van het kind. Het wordt 'de novo mutatie' genoemd. Als er geen mutatie bij de ouders is, dan is er geen meer kans dan normaal om een ander kind te krijgen die lijdt aan CINCA. Aan de andere kant, wanneer een volwassen kind met CINCA plannen heeft om kinderen te krijgen, is er 50% kans op een kind met CINCA. In gevallen waar geen mutatie gevonden is, moet de genetisch kans gelijk geacht worden.

Waarom heeft mijn kind deze ziekte? Kan het worden voorkomen?

Omdat CINCA een genetische ziekte is, zal het kind dat geboren is met CINCA dit zijn hele leven hebben. Wanneer ouders met een kind dat lijdt aan CINCA nog een kind willen, dan is het gerechtvaardigd dat zij genetisch advies inwinnen. Voor dat doel is prenataal onderzoek gerechtvaardigd alleen wanneer de mutatie geïdentificeerd is bij een van de ouders. Tot op van dag is er geen mogelijkheid om CINCA afwijking gedurende de zwangerschap te ontdekken met echografisch onderzoek.

Is het besmettelijk?

CINCA is niet besmettelijk.

Wat zijn de belangrijkste symptomen?

De helft van de babies worden vroegtijdig geboren. Vaak lijken ze een infectie te hebben, maar er wordt geen bacterie gevonden. De eerste symptoom is een huiduitslag die lijkt op niet jeukende urticaria. De intensiteit verschilt gedurende de dag. De tweede symptoom komt voor in het gewricht. Pijn is frequent. Soms kan kortstondige zwelling waargenomen worden zonder gewrichtsvervorming. In zware gevallen (minder dan 50%) komt een versnelde groei van het kraakbeen of van de epiphysis (uiteinde van het bot) of van de knieschijf voor, resulterend in gewrichtsvervorming. Het laat een botafwijking zien op röntgenfoto's.

Chronische hersenvliesontsteking leidt tot chronische hoofdpijn. De schedel is vaak enigszins vergroot. Bij sommige kinderen is er een vertraagde sluiting van de voorste fontanel.

De verhoogde druk in de binnenschedel is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de hoofdpijnen. Oogafwijkingen komen op termijn voor. Visuele beschadiging ten gevolge van de chronische ontsteking en papilloedema kan voorkomen bij sommige kinderen.

Lawaai doofheid (in verschillende gradaties) is aanwezig.

Er is een progressieve groei achterstand. Bij oudere kinderen zijn de handen kort en dik en kan er verdikking zijn in de vinger- en teennuiteinden.

Is de ziekte hetzelfde bij elk kind?

Nee, de ziekte varieert tussen een milde vorm en een zeer zware aanwezige vorm. Ongeveer 10% heeft geen hersenvliesontsteking. Minder dan 50% heeft zware gewrichtsproblemen.

Hoe wordt de ziekte vastgesteld?

CINCA wordt vermoed op klinische gronden en bevestigd door genetisch onderzoek. Genetische afwijkingen worden gevonden in de helft van de gevallen. Andere gevallen behoren mogelijk tot andere nog onbekende genetische afwijking(en).

Kan het behandeld worden of genezen?

CINCA kan niet worden genezen. Er is geen preventieve behandeling tegen aanvallen. Maar behandeling van de ziekteverschijnselen kunnen de ontstekingen reduceren en de pijn. Recent onderzoek heeft een nieuw medicijn geïdentificeerd wat nog onderzocht wordt.

Wat zijn de behandelingen?

Niet-steroïde anti-ontstekingsmedicijnen ([link](#)), corticosteroiden ([link](#)), pijnverzachtende medicijnen worden gebruikt. Er is geen genezende behandeling. Pogingen met anti-TNF medicijnen zoals etanercept laten controversiële effecten zien. Lichamelijke therapie is erg belangrijk wanneer gewrichts vervormingen zich voordoen. Spalken en loop hulpmiddelen kunnen noodzakelijk zijn. Gehoor hulpmiddelen moeten worden toegepast bij kinderen met doofheid. Bij opgroeiende kinderen wanneer een oog-aandoening leidt tot gezichtsverlies toe te schrijven aan hoornvliesophoping????, wordt een oogoperatie met hoornvlies-transplantatie gedaan bij sommige kinderen. De orthopedische chirurg moet worden betrokken bij het beheersen van het zo beperkt mogelijk houden van de misvormingen indien noodzakelijk.

Hoe lang duurt de ziekte?

CINCA is een levenslange ziekte.

Wat is de lange termijn ontwikkeling (prognose) van de ziekte

Kinderen met CINCA hebben groei-storingen gedurende de loop van de ziekte. De functionele prognose van CINCA hangt af van de ernst van de gewrichtsaandoeningen. De lange termijn prognose is ook afhankelijk van de ernst van de chronische

hersenvliesontsteking. Sommige zeldzame gevallen met dodelijke afloop lijken gerelateerd te zijn aan hersenschade.

Muckle-Wells syndroom (MWS) en Familiale Cold Urticaria (FCU).

Twee andere ziekten, MWS en FCU worden vaker beschreven bij oudere kinderen of volwassenen en zijn gerelateerd aan mutaties die gevonden zijn in hetzelfde gen. Maar in de helft van de gevallen is er geen mutatie in CIAS1. Onderzoek loopt in ongeveer 10 laboratoria in Europa en Noord-Amerika in 2003.

In FCU kan blootstelling aan koude leiden tot opvlammingen. Hoewel tegenstrijdig familiale gevallen worden frequent gezien bij MWS en FCU. Later ontstane gevallen zijn auto-somaal (zich voordoend bij zowel mannen als vrouwen), dominant (d.w.z. een van de ouders heeft de ziekte) alsook geerfd.

Terugkerende koorts zonder bekend genetische afwijking

Periodieke koorts met Aphthous Pharyngitis Adenitis (PFAPA).

Wat voor ziekte is het?

PFAPA is een afkorting voor Periodieke Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis en een tot de hals/nek behorende Adenitis. Deze ziekte wordt gekarakteriseerd door terugkerende aanvallen van koorts en begint bij kinderen te ontstaan in de vroege kinderjaren (2 tot 4 jaar). Deze ziekte heeft een chronisch verloop, maar is een goedaardige ziekte met een tendens richting vooruitgang gedurende de tijd. Deze ziekte is voor het eerst ontdekt in 1987 en werd eerst Marschalls syndroom genoemd.

Hoe veel voorkomend is het?

Hoeveel PFAPA voorkomt is tot dusver niet bekend, maar de ziekte komt meer voor dan meestal wordt beseft.

Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

De exacte oorzaak van de ziekte is op dit moment onbekend. Gedurende de periodes van koorts, wordt het immuun-systeem, waarvan wordt verwacht dat het ons beschermt tegen infecties, geactiveerd. Deze activiteit leidt tot een reactie van ontstekingen met koorts, ontstekingen in de mond en/of de keel. Deze infectie stopt vanzelf waarna er geen tekenen van ontstekingen worden gevonden tussen de 2 episodes. Er wordt geen bacterie gevonden gedurende deze aanval.

Is het erfelijk?

In uitzonderlijke gevallen, worden familiale gevallen beschreven., maar er is geen genetische oorzaak gevonden tot dit moment.

Is het besmettelijk?

Zelfs indien infectieuze stoffen een rol spelen in het PFAPA syndroom, is het geen infectieuze ziekte en is het niet besmettelijk.

Wat zijn de belangrijkste symptomen?

Het belangrijkste symptoom is terugkerende koorts vergezeld door een pijnlijke keel, mond zweren en/of vergrote cervicale lymfknoep. De koorts episode beginnen plotseling en houden een aantal dagen aan, gewoonlijk 3 tot 6 dagen. Gedurende deze episodes, lijkt het kind erg ziek en klaagt over tenminste een van de drie hierboven beschreven symptomen. De koorts episodes keren om de paar weken terug. Tussen deze periodes in heeft het kind met deze ziekte geen symptomen en zijn zijn activiteiten normaal. Er is geen consequentie te halen uit verloop van de ziekte van het kind waarbij zijn gezondheid perfect lijkt tussen de aanvallen in.

Is de ziekte hetzelfde bij elk kind?

De verschillende kenmerken zoals hierboven beschreven worden gevonden bij alle kinderen met deze ziekte. Echter, er zijn kinderen die een milde vorm hebben van deze ziekte, of er zijn aanvullende symptomen aanwezig zoals, malaise, gewrichtspijn, buikpijn hoofdpijn, braken, diarree of hoesten.

Hoe wordt de ziekte vastgesteld?

Er zijn geen laboratorium onderzoeken of vergelijking specifiek voor PFAPA. De ziekte wordt vastgesteld op basis van de klinische presentatie. Voor de diagnose wordt vastgesteld, is het verplicht alle andere ziekten uit te sluiten, die zich ook presenteren met soortgelijke symptomen.

Wat voor laboratoriumonderzoeken worden er gedaan?

Testen zoals de bloed bezinking of de C-reactive protein (CRP) die de algehele ontstekingsactiviteit meten zijn verhoogd tijdens de aanvallen.

Kan het worden behandeld/genezen?

Er is geen specifieke behandeling om het PFAPA syndroom te genezen. Het doel van de behandeling richt zich op de controle over de symptomen gedurende de koorts episodes. In een groot percentage van de gevallen, zal de ziekte spontaan verdwijnen met de tijd.

Wat zijn de behandelingen?

De symptomen reageren meestal weinig op paracetamol of niet steroïde anti-ontstekings medicijnen. Een eenmalige dosis van prednison aan het begin van de symptomen gegeven, heeft laten zien dat de periodes van symptomen korter zijn. Alsook, de interval tussen de episodes wordt met deze behandeling korter, en de volgende koorts episode keert eerder terug dan verwacht. Bij sommige patienten, kan het verwijderen van de amandelen te overwogen zijn.

Hoe is het verloop van de ziekte?

De ziekte zal een aantal jaren duren. Na verloop van tijd, de interval tussen de koorts aanvallen zal vergroten en uiteindelijk zullen de symptomen spontaan oplossen.

Is het mogelijk volledig te genezen?

Over de lange termijn, PFAPA is zelf-gelimiteerd, meestal voor de volwassenheid. Patienten met PFAPA ontwikkelen geen schade ondanks de lange ontwikkeling van de ziekte. Groei en ontwikkeling van het kind zijn gewoonlijk niet aangetast door de ziekte.

