

Periodiske febersyndromer

Jannik Helweg-Larsen¹, Ann-Brit Eg Hansen², Sussi Bagge Mortensen^{3,4} & Isik Somuncu Johansen⁴

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet

2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

3) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

4) Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger

2018;180:V11170820

Periodiske febersyndromer (PFS) tilhører gruppen af autoinflammatoriske sygdomme, som ofte klassificeres på baggrund af deres dominerende sygdomsmanifestation, f.eks. tilbagevendende feber. I denne artikel beskrives de hyppigste og bedst beskrevne PFS.

PFS er heterogene og formentlig genetisk betingede, om end definitive genetiske årsager ikke altid kan påvises. Sygdommene skyldes overvejende abnorm aktivering af det innate immunsystem. Immunaktivering medfører episoder med tilsyneladende uprovokeret inflammation med fravær af infektion, autoantistoffer eller autoreaktive T-lymfocytter [1]. Om end de specifikke genetiske årsager til PFS i stigende grad er kendt og nu relativt enkle at teste for, er de enkelte syndromer variable, og der er derfor bl.a. i Eurofever-samarbejdet opstillet diagnostiske kriterier (**Tabel 1**) [2].

Fraset familiær middelhavsfeber (FMF) er de andre PFS, som bl.a. inkluderer tumornekrosefaktorassocieret periodisk feber (TRAPS), mevalonatkinasemangel (MKD)/hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS) og kryopyrinassocierede periodiske febersyndromer (CAPS) langt sjældnere med en incidens på højst 1:100.000 (**Tabel 2**). Herudover findes der en række andre autoinflammatoriske syndromer, og listen af disse udvides i takt med indførelsen af nye molekylærbioologiske teknikker til genetisk screening.

Periodisk feber, aftøs stomatitis, faryngitis og cervical adenitis (PFAPA) kan være en differentialdiagnose, og da den er hyppigere end tidligere antaget, er den medtaget i denne oversigt.

FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

FMF er det hyppigste arvelige febersyndrom. Sygdommen er hyppigst i visse etniske grupper ved det østlige Middelhav med prævalensrater op til 1:500-1.000, især blandt armenere, tyrkere, arabere og sefardiske jøder [3]. Globalt anslås det, at prævalensen er 130.000,

og formodentligt lever der i Danmark 250-500 personer med FMF. Recidiverende feber og polyserositis er karakteristisk for FMF [1]. Typisk varer anfaldene 1-3 dage, med feber der kan ledsages af peritonitis (> 90%), pleuritis/perikarditis (45%) og erysipelaslignende udslæt (10-40%) [4]. Udslættet er associeret med monoarthritis og typisk lokaliseret på underekstremiteterne. Symptomerne kan forveksles med akut abdomen og lignende appendicitis, kolecystitis eller nyresten [4]. Sjældne symptomer er polyarteritis nodosalignende vaskulitis, Schönlein-Henochs-lignende purpura, orkitis eller salpingitis og aseptisk meningitis [5]. Anfald kan udløses af fysiologisk og emotionel stress, f.eks. menstruation, kulde eller fysisk anstrengelse [5].

FMF debuterer hos 60% før femårsalderen og før 20-årsalderen hos 90%. Anfald ledsages i reglen af betydelig fase-reaktant-forhøjelse, og mellem anfald kan der ses biokemiske tegn til vedvarende inflammation. Sekundær amyloidose er den vigtigste komplikation i forbindelse med FMF. Proteinuri er suggestivt for renal amyloidose [4], der ubehandlet kan progredierte til nefrotisk syndrom og nyresvigt.

FMF skyldes hyppigst mutationer i *Mediterranean fever*-genet (*MEFV*) og nedarves oftest autosomt recessivt, i mindre omfang autosomt dominant, og der findes ikkehereditære tilfælde forårsaget af spontant opståede mutationer [6]. *MEFV* koder for proteinet pyrin (pyrin = feber på græsk). Pyrin fungerer som indirekte sensor af visse bakterielle toksiner gennem disses inaktivering af membrankomplekset RhoA. Inaktiveringen medfører aktivering af pyrininflammasomet med sekundær frigørelse af interleukin (IL)-1β (**Figur 1**). Pyrindefekter som følge af *MEFV*-mutationer medfører konstitutiv aktivering af pyrininflammasomet og fremkalder dermed den inflammatoriske fænotype [7]. FMF forbliver dog en klinisk diagnose, da der ses tilfælde med atypisk præsentation, fravær af FMF-associerede mutationer og/eller ikkeentydige genvarianter. De såkaldte Tel Hashomer-kriterier kan anvendes diagnostisk (**Tabel 3**) [8]. Ud over symptomer og genetiske fund kan respons på colchicinbehandling indgå som et vigtigt diagnostisk kriterie.

MEVALONATKINASEMANGEL-HYPERIMMUNGLOBULIN D-SYNDROM

MKD er en sjælden autosomal recessiv sygdom, der skyldes mutationer i mevalonatkinase-genet (*MVK*), som medfører overproduktion af IL-1β. Graden af en-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ De periodiske febersyndromer er sjældne, heterogene, arvelige sygdomme, som skyldes unormal aktivering af det innate immunsystem.
- ▶ Familiær middelhavsfeber er det hyppigste febersyndrom og forekommer blandt visse etniske grupper fra det østlige middelhavsområde.
- ▶ *Next generation sekventering* har forbedret diagnostikken, medført bedre forståelse af patogenesen og åbnet for nye behandlingsmuligheder.

zymdefekt bestemmer sværhedsgraden af sygdommen. MKD omfatter HIDS og den mere alvorlige variant mevalonataciduri (MA).

HIDS debuterer oftest før toårsalderen. Feberanfaldene varer 3-7 dage med et interval på 4-6 uger, ofte ledsaget af persisterende fasereaktantforhøjelse. Anfaldene debuterer klassisk med høj feber i varierende grad, diarré, abdominale smerter, cervikal adenitis, mukokutane ulcerationer, arthritis og hudforandringer [2]. Patienter, som har HIDS, har ingen symptomer imellem anfaldene, dog kan led- og hudsymptomer remitere langsomt [9]. MA-syndromet er langt sjældnere end HIDS og er karakteriseret ved dysmorfe træk, psykomotorisk retardering og progressiv cerebellær ataksi. På trods af persisterende forhøjet akut faserespons imellem *MVK*-anfaldene er amyloidose bemærkelsesværdigt sjældent (~ 3%).

Fænotypisk blev HIDS oprindeligt defineret ud fra forhøjet serum-immunglobulin (Ig)D-niveau [10]. Imidlertid er forhøjelse af IgD-niveauet ikke specifikt for MVD, det kan være normalt (hos ca. 20%), og graden af forhøjelse er ikke relateret til sværhedsgraden. Diagnostisk foretrækkes genetisk undersøgelse for MKD-mutationer.

TUMORNEKROSEFAKTORASSOCIERET PERIODISK FEBER

TRAPS er en sjælden, autosomal dominant sygdom [11], der i gennemsnit debuterer ved treårsalderen, men mange vil først blive diagnosticeret i teenagealderen eller som unge voksne, ovenikøbet er tilfælde med debut i 60-årsalderen beskrevet. TRAPS kan vise sig på mange forskellige måder. Symptomerne omfatter høj feber (40-41 °C), svære, lokaliserede myalgier, konjunktivitis, abdominalsmerter, pleuritis, perikarditis, arthritis og periorbitalt ødem. Andre symptomer som myokarditis, faryngitis, stomatitis, sakroilitis, uveitis og iritis er beskrevet. Hududslæt, som oftest lokaliseret på underekstremiteterne, ses hos mere end 75%.

Anfaldene varer fra adskillige dage til uger, og de optræder ikke i faste intervaller. Hyppigst ses der som minimum 2-6 tilfælde pr. år. Sværhedsgraden og hyppigheden aftager ofte med alderen. Ved TRAPS ses leukocytose, akutfasereaktantforhøjelse, polyklonal immunglobulinforhøjelse og kronisk anæmi. Imellem feberanfaldene ses der ofte inflammationsforhøjelse, og der er risiko for sekundær amyloidose [11, 12].

TRAPS skyldes mutationer i *TNFRSF1A*, der koder for type 1-TNF-receptoren; over 60 mutationer i genet er beskrevet. Der findes lavpenetransvarianter, som er associeret med mildere symptomer, kortere anfald, lav risiko for amyloidose og atypiske manifestationer. Den øgede inflammation er forbundet med ændringer i TNF- α -signalering, men den eksakte patogenese er kompleks og endnu uafklaret.

TABEL 1

Symptom	Score	%
<i>Familier middelhavsfeber</i>		
Tilstedeværelse af:		
Anfald < 2 dage	9	
Brystsmerter	13	
Abdominalsmerter	9	
Oprindelse: østlige Middelhavet	22	
Oprindelse: nordlige Middelhavet	7	
Fravær af:		
Aftøs stomatitis	9	
Urtikarielt udslæt	15	
Cervikaladenitis	10	
Anfald > 6 dage	13	
Cut-off	≥ 60	
Sensitivitet		97
Specificitet		91
<i>Tumornekrosefaktorassocieret periodisk feber</i>		
Tilstedeværelse af:		
Periorbitalt ødem	21	
Anfald > 6 dage	19	
Migratorisk udslæt	18	
Fravær af:		
Opkastning	14	
Aftøs stomatitis	15	
Cut-off	≥ 43	
Sensitivitet		80
Specificitet		91
<i>Mevalonatkinasemangel</i>		
Tilstedeværelse af:		
Debut < 2 år	10	
Aftøs stomatitis	11	
Glandelsvulst, splenomegali	8	
Øm adenitis	13	
Intermitterende diarré	20	
Konstant diarré	37	
Fravær af:		
Brystsmerter	11	
Cut-off	≥ 42	
Sensitivitet		93
Specificitet		89
<i>Kryopyrinassocierede periodiske febersyndromer</i>		
Tilstedeværelse af:		
Urtikarielt udslæt	25	
Neurosensorisk høretab	25	
Konjunktivitis	10	
Fravær af:		
Ekssudativ faryngitis	25	
Abdominalsmerter	15	
Cut-off	≥ 52	
Sensitivitet		96
Specificitet		92

Eurofevers kliniske konsensusklassifikationskriterier: test af sensitivitet og specificitet udført i register over valideringskohorte (n = 305) [2].

TABEL 2

Kliniske, genetiske karakteristika og behandling af periodiske febersyndromer.

	MKD					
	FMF	HIDS	mevalonataciduri	TRAPS	CAPS	PFAPA
Arvegang	Autosomal recessiv	Autosomal recessiv	-	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Ukendt
Typisk debutalder, år	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1-20	< 10
Anfaldsvarighed	6-72 t.	3-6 dage	-	1-4 uger	-	2-6 dage
Interval mellem anfald	Variabelt, ofte mdr.	4-6 uger	-	Mdr.-år	-	2-8 uger
Typiske symptomer	Serositisarthritis, erysipelaslignende erytem	Artralgi, cervikaladenitis, splenomegali, makuløst udslæt	Som ved HIDS men voldsommere inflammatoriske anfald	Myalgier, Migrerende udslæt okulær inflammation	Urtikarielt udslæt, sensorisk høretab, Konjunktivitis, myoartralgi	Aftøs stomatitis, cervikaladenitis, faryngitis
Fund mellem anfald	Fasereaktantkoncentrationer kan være forhøjede	Forhøjede fase- reaktantkoncentrationer og cytokiner	Manglende trivsel dysmorphe træk, neurologiske symptomer	Ofte forhøjede fasereaktantkoncentrationer	Urtikarielt udslæt	Ingen symptomer
Komplikationer	Amyloidose	Infektion, makrofagaktiveringssyndrom CNS-afektion	-	Amyloidose	CNS-afektion	Ingen
Gen	MEFV	MVK	MVK	TNFRSF1A	NLRP3	Ukendt
Behandling	Colchicin, IL-1-hæmmer	Kortikosteroid, TNF-hæmmer, IL-1-hæmmer	Kortikosteroid, TNF-hæmmer, IL-1-hæmmer, stamcelletransplantation	Kortikosteroid, TNF-hæmmer, IL-1β-hæmmer	Anti-IL-1	Kortikosteroid, colchicin, TNF-hæmmer, IL-1-hæmmer

CAPS = kryopyrinassocierede periodiske febersyndromer; CNS = centralnervesystemet; FMF = familær middelhavsfeber; HIDS = hyperimmunglobulin D-syndrom; IL = interleukin; MEFV = *Mediterranean fever*; MKD = mevalonatkinasemangel; MVK = mevalonatkinase; NLRP = *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-protein*; TNF = tumornekrosefaktor; TNFRSF1A = type 1 TNF-receptor; TRAPS = TNF-associeret periodisk feber; PFAPA = periodisk feber, aftøs stomatitis, faryngitis, cervikal adenitis.

KRYOPYRINASSOCIEREDE PERIODISKE FEBERSYNDROMER

CAPS er en sjælden og heterogen sygdomsgruppe, der er associeret med *NLRP3*-mutationer og øget IL-1-signalering. Tidligere blev kryoporinsyndromerne opdelt i tre separate sygdomme: *familial cold autoinflammatory syndrome* (FCAS), Muckle-Wells syndrom (MWS) og *chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disorder* (NOMID). I 2001 opdagede man, at disse sygdomme var betinget af mutationer, der medfører *gain of function* i *NLRP3*, hvorefter syndromerne blev samlet som CAPS.

Prævalensen er kun 1-3 pr. million. De hyppigste symptomer er feber, urtikarielt udslæt, neurosensorisk høretab, konjunktivitis og myoartralgi med udtalt forhøjelse af akutfasereaktanter [13]. Fænotypisk stiger graden af morbiditet og mortalitet fra FCAS til MWS og til NOMID.

CAPS-betinget inflammation medfører feber og organpåvirkning og kan ved persisterende inflammation medføre irreversibel organskade og amyloidose.

PERIODISK FEBER, AFTØS STOMATITIS, FARYNGITIS OG CERVICAL ADENITIS

PFAPA er et recidiverende febersyndrom, der oftest debuterer før seksårsalderen og remitterer ved puberteten, men det kan også ses blandt voksne [14, 15].

Ved PFAPA ses selvlimiterende feberepisoder hver 3.-8. uge. Pludseligt indsættende høj feber er klassisk og varer 3-6 dage i kombination med mindst et af de tre uspecifikke tegn: aftøs stomatitis, faryngitis eller cervikal adenitis. Andre symptomer er abdominalsmerter, myoartralgi og hovedpine. Ved anfald kan C-reaktivt protein-niveaet stige til over 50 mg/l, men normaliseres hurtigt imellem anfald, og imellem anfaldene er der ingen symptomer. Hos de fleste ophører PFAPA spontant i puberteten. Den estimerede incidens af PFAPA hos børn under fem år er 2,3 pr. 10.000 [16]. Et tidligere hovedkriterie for PFAPA var debut før femårsalderen. Man ved nu, at PFAPA kan debutere i voksenalderen. Detaljeret familieanamnese har vist hyppigere forekomst af PFAPA-lignende symptomer blandt førsteledsslægtninge end blandt øvrige slægtninge, men indtil videre kendes ingen specifikke genetiske årsager [17, 18].

HVORNÅR SKAL MAN HAVE MISTANKE OM PERIODISKE FEBERSYNDROMER, OG HVEM SKAL HENVISES?

Man bør få mistanke om PFS ved tilbagevendende febertilfælde uden påvisning af infektiøs årsag. Da diagnostik og behandling er udfordrende, bør udredning foregå i specialiseret pædiatrisk, reumatologisk eller infektionsmedicinsk regi. Differentialdiagnoserne er

TABEL 1

Tel Hashomers diagnostiske kriterier for familær middelhavsfeber (FMF)^a.

<i>Majorkriterier</i>
Typiske anfald med:
Peritonitis
Pleuritis eller perikarditis
Monoarthritis
Udelukkende feber
<i>Minorkriterier</i>
Inkomplet anfald med affektion af ≥ 1 regioner:
Abdomen
Thorax
Led
Bensmerter ved fysisk aktivitet
Respons på colchicin
<i>Understøttende kriterier</i>
Familieanamnese med FMF
Associeret etnicitet
Debutalder < 20 år
Anfalds karakteristik
Sengelejrkrævende anfald
Spontan remission
Symptomfrit interval
Forbigående paraklinisk inflammation
Episodisk proteinuri/hæmaturi
Normal laparoskopi eller fjernelse af appendix
Forældrekonsangvinitet

a) FMF-diagnosen kan stilles ved opfyldelse af: ≥ 1 majorkriterier, ≥ 2 minorkriterier, 1 minorkriterium + 5 understøttende kriterier eller 1 minorkriterium + ≥ 4 af de første understøttende kriterier [9].

KONKLUSION

Hos personer, specielt børn eller unge, som har tilbagevendende episodiske feberanfald, der er ledsaget af forhøjede inflammationsparametre, og hvor der ikke kan påvises bakteriel eller viral infektion, skal periodisk febersyndrom være en differentialdiagnose. Etnisk baggrund fra Middelhavsområdet vil støtte FMF-mis-tanken. Disse patienter kan henvises til nærmere udredning i enten pædiatrisk, reumatologisk eller infektionsmedicinsk regi afhængigt af alder.

SUMMARY

Jannik Helweg-Larsen Ann-Brit Eg Hansen, Sussi Bagge Mortensen & Isik Somuncu Johansen:
Periodic fever syndromes
Ugeskr Læger 2018;180:V1170820

Periodic fever syndromes (PFS) are characterised by recurrent fever and excessive systemic inflammation. These rare and hereditary syndromes include familial Mediterranean fever, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency and cryopyrin-associated periodic syndrome. Each PFS has distinct clinical and genetic features. Availability of improved genetic methods has improved the understanding of the syndromes and diagnostic testing. The

main complication is systemic amyloidosis. Targeted biological therapy such as interleukin-1 inhibitors is emerging as an effective treatment.

KORRESPONDANCE: Sussi Bagge Mortensen.
E-mail: sussi.bagge.mortensen@rsyd.dk

ANTAGET: 25. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Interessekonflikter: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2013;10:135-47.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799-805.
- Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53.
- Grateau G, Duruöz MT. Autoinflammatory conditions: when to suspect? How to treat? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:401-11.
- Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-41.
- Park YH, Wood G, Kastner DL et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914-21.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 1996;345:1748-57.
- van der Meer JWM, Simon A. The challenge of autoinflammatory syndromes: with an emphasis on hyper-IgD syndrome. *Rheumatology* 2016;55:23-9.
- Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S et al. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012;44:109-18.
- Saulsbury FT, Wispelwey B. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J Pediatr* 2005;146:283-5.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942-47.
- Marshal GS, Edwards KM, Butler J et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
- Hofer M, Pillet P, Cochard M et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* 2014;53:1125-9.
- Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome: a population-based study. *Acta Paediatr* 2013;102:187-92.
- Cochard M, Clet J, le L et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology* 2010;49:1984-7.
- Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T et al. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics* 2016;138:e20154572.
- Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C et al. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet* 2013;132:1077-130.
- Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
- Zhou Q, Aksentjevich I, Wood GM et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a myeloid-restricted somatic NLRP3 mutation. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2482-6.
- Shinar Y, Tohami T, Livneh A et al. Acquired familial Mediterranean fever associated with a somatic MEFV mutation in a patient with JAK2 associated post-polycythemia myelofibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:86.
- Soriano A, Vecchia E, Afeltra A et al. IL-1(beta) biological treatment of familial Mediterranean fever. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:117-30.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.

25. Ozen S, Demirkaya E, Erer B et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:644-51.
26. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:393-404.
27. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2017;69:854-62.
28. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD008669.
29. Cattalini M, Soliani M, Rigante D et al. Basic characteristics of adults with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome in comparison with the typical pediatric expression of disease. *Mediators Inflamm* 2015;2015:570418.