

Informatie voor de huisarts over

Autoinflammatoire aandoeningen (AIA)



Kernboodschappen en inhoud



VSOP

KA&SZ
AUTO-INFLAMMATIE NEDERLAND

nhg
Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Kernboodschappen

Algemene kernboodschappen

- Denk bij patiënten met (recidiverende episodes van) inflammatie, zoals koorts, serositis, hoog CRP, zonder tekenen van infectie aan een autoinflammatoire aandoening (AIA).

Diagnostiek

- Verwijs bij vermoeden van een AIA op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek (CRP) op korte termijn naar een specialist, voor diagnostiek en eventueel behandeling.

Complicaties

- Wees bij patiënten met systemische juveniele idiopatische artritis (JIA)/de ziekte van Still bedacht op het levensbedreigende macrofagenactivatiesyndroom met koorts en dalende trombocyten. Dit is een indicatie voor een spoedverwijzing naar een (kinderarts-)immunoloog-reumatoloog.
- Beoordeel patiënten die DMARD's, biologicals en systemische steroïden gebruiken én koorts ontwikkelen laagdrempelig en wees zeer alert. De medicatie verhoogt door immuunsuppressie de

kans op infectie, daarnaast kan een infectie heviger verlopen.

- IL-6 blokkade (tocilizumab) zorgt ervoor dat de patiënt minder goed in staat is om CRP en koorts te maken. Een laag CRP sluit inflammatie bij deze patiënten dus niet uit.
- Overweeg bij nieuwe klachten een eventuele relatie met AIA of met de gebruikte medicatie en overleg laagdrempelig met de specialist.
- Verwijs een patiënt met AIA bij oogklachten, laagdrempelig en op korte termijn, door naar de oogarts i.v.m. het risico op uveitis, tenzij evident is dat de oogklachten geen relatie hebben met AIA (zoals corpus alienum, of hordeolum).

Medicatie

- Neem geen herhaalreceptuur van de medicatie voor AIA over. De verantwoordelijkheid voor de behandeling en de controles ligt bij de specialist.
- Houd bij gebruik van medicijnen (DMARD's, biologicals en systemische steroïden) rekening met bijwerkingen.
- Wees alert op bijzondere aandachtspunten rondom operaties, anticonceptie, zwangerschap en vaccinaties.

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Kernboodschappen

- Houd bij het voorschrijven van medicatie voor een andere indicatie rekening met interacties:
 - Schrijf geen cotrimoxazol en trimethoprim voor aan patiënten die methotrexaat gebruiken, want gelijktijdig gebruik geeft een sterk verhoogde kans op leukopenie.
 - Verwijs de patiënt naar of overleg met de behandelend specialist als de patiënt (ernstige) bijwerkingen krijgt tijdens de instelling op medicatie, of ernstige klachten houdt, ondanks medicatie (zie ook *Beleid*).

Psychosociaal

- Besteed tijdens consulten aandacht aan aspecten die belangrijk zijn voor het functioneren van zowel de patiënt als de naasten.

Zie voor toelichting op deze kernboodschappen en andere aandachtspunten: *Aandachtspunten voor de huisarts*.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Autoinflammatoire aandoeningen

Autoinflammatoire aandoeningen (AIA) vormen een groep zeldzame aandoeningen, veroorzaakt door een disregulatie van het aangeboren immuunsysteem.

Er is meestal een opvallende start en beloop: recidiverende episoden van hoge ontstekingswaarden en koorts zonder tekenen van infectie. Dit gaat gepaard met wisselende combinaties van lokale ontstekingsverschijnselen, zoals huidafwijkingen, gewrichtsklachten/artritis en serositis. Vaak is er ook een lymfadenopathie en aften. Er is echter geen infectieuze of auto-immuun oorzaak te vinden. De episodes gaan in veel gevallen gepaard met steeds dezelfde klachten en worden afgewisseld met asymptomatische perioden. Vaak voelt de patiënt de episodes aankomen.^{3,16}

Etiologie

Het afweersysteem

De afweer van de mens kent drie lagen: De eerste laag wordt gevormd door huid, slijmvliezen, enzymen in speeksel en tranen en maagzuur.

Als een indringer door de eerste laag heen is gekomen, zal hij als eerste in aanraking komen met de cellen van het aangeboren afweersysteem. Het aangeboren afweersysteem bestaat onder andere uit macrofagen (fagocyten) en complementfactoren. Dit deel van het afweersysteem komt snel in werking en is weinig specifiek. Macrofagen zijn in staat om pathogenen direct op te eten en te vernietigen (fagocyteren). Het complementsysteem wordt gevormd door een keten van eiwitten die onder invloed van pathogenen andere afweerreacties stimuleren. Enige tijd later komt het aangeboren afweersysteem in actie. Dit zijn de B- en T-cellen.

Activatie van het afweersysteem leidt tot de productie van pro-inflammatoire cytokines en chemokines om immuuncellen te mobiliseren en weefselbescherming te coördineren. Cytokines zorgen er onder andere voor dat er koorts ontstaat en dat de doorbloeding op de plaats van een infectie toeneemt. De meest bekende cytokines die worden aangemaakt zijn IL1, IL6, IL18, IFN en TNF. Cytokines worden gemaakt door zowel het aangeboren als het verworven afweersysteem.

Autoinflammatoire aandoeningen

Bij autoinflammatoire ziektebeelden zorgt een verstoring in het aangeboren immuunsysteem voor spontane activering zonder uitlokkende infectieuze oorzaak. De verstoringen kunnen optreden in iedere fase van de immunrespons.⁹

Omdat het verworven immuunsysteem niet betrokken is, ontbreken autoantistoffen en antigeen specifieke B- en T-cellen. Bij de meeste Autoinflammatoire aandoeningen speelt interleukine-1 een centrale rol.¹⁶

Genetica

Meestal is een genetische afwijking verantwoordelijk voor de disregulatie van het aangeboren immuunsysteem. De genetische afwijkingen bij AIA coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij het aangeboren afweersysteem. Er is echter geen direct verband tussen de genetische en klinische bevindingen.^{9,16}

Door steeds sensitievere genetische diagnostiek en door toegenomen kennis van de werking van het aangeboren immuunsysteem, zijn het afgelopen decennium veel verschillende autoinflammatoire aandoeningen geïdentificeerd. Zie *Bijlage 1* voor een overzicht van de meest voorkomende AIA met daarbij betrokken bekende genen.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Autoinflammatoire aandoeningen

Beloop en prognose

AIA kunnen op kinder- en volwassenleeftijd ontstaan. Meestal blijven de episoden van systemische inflammatie levenslang bestaan, maar er is (grote) variatie per aandoening en per individu in de frequentie en ernst van de episoden. Er kunnen complicaties, bijwerkingen van medicatie en blijvende (orgaan)schade optreden. Een ernstige lange termijn complicatie van de meeste AIA is systemische amyloïdose (zie *Symptomen*). Tijdige behandeling, onder andere met biologicals, kan de prognose verbeteren en de kans op het ontstaan van amyloïdose verminderen.¹⁶

Levensverwachting

De levensverwachting is over het algemeen niet korter, behalve in zeldzame gevallen wanneer ernstige complicaties optreden, zoals systemische amyloïdose. Een andere zeer ernstige complicatie is de ontwikkeling van een hemofagocytose bij inflammatie (zie *Macrofagenactivatiesyndroom*). Als dit niet tijdig onderkend wordt, kan dit fataal aflopen.

Epidemiologie

De prevalentie van AIA is per aandoening verschillend en loopt sterk uiteen. De meest frequent voorkomende aandoening is waarschijnlijk Middellandse Zeekoorts (Familial Mediteranean Fever, FMF), met een prevalentie van 1-5 per 10.000 inwoners (orpha.net).

Varianten

Er bestaan tientallen verschillende AIA. In deze huisartseninformatie komen zes, relatief vaker voorkomende varianten, uitgebreider aan bod (zie *Varianten*):

- Middellandse Zeekoorts (Familial Mediterranean Fever, FMF)
- Hyper-IgD syndroom/mevalonaat kinase deficiëntie (MKD)
- Cryopyrin-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS)
- Deficiëntie Adenosine Deaminase 2 (DADA2)
- Chronisch Recidiverende Multifocale Osteomyelitis (CRMO) en Synovitis, Acne, Pustels, Hyperostose en Osteitis (SAPHO)
- Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Diagnostiek

Vermoeden van AIA

Een arts kan aan een AIA denken bij kinderen met recidiverende episodes van koorts, zonder infectieus focus. Vaak verlopen de ziekte episodes ongeveer gelijk en voelen kinderen (en/of de ouders) en volwassenen de aanvallen aankomen. Tussendoor zijn de klachten meestal helemaal verdwenen. Er is vaak betrokkenheid van meerdere orgaansystemen, in het bijzonder: de huid, gewrichten en serosa van de longen, het hart en het maagdarmkanaal, zich uitend in pleuritis, pericarditis en peritonitis. Het vermoeden op AIA kan ook bestaan bij (asymptomatische) patiënten met onverklaarde toegenomen ontstekingsparameters.¹¹

Stellen van de diagnose

Een kinderarts/internist-immunoloog stelt de diagnose 'autoinflammatoire aandoening' op basis van:

- (familie)anamnese
- lichamelijk onderzoek
- laboratoriumonderzoek
- genetische diagnostiek

Anamnese

- familieanamnese met daarin stamboom, land/regio van herkomst, overlijden door nierfalen, familieleden met inflammatoire aandoeningen en/of amyloïdose
- voorgeschiedenis: leeftijd van ontstaan, duur van aanval (dagen)
- symptomen tijdens een aanval: meest betrokken systemen zijn huid/slijmvlies, maagdarmkanaal en gewrichten

Lichamelijk onderzoek

De arts verricht lichamelijk onderzoek om een infectie uit te sluiten, waarbij extra aandacht voor huid, gewrichten, ogen, slijmvliesen en lymfklieren. Het is belangrijk om een patiënt te beoordelen tijdens een aanval.

Onderzoekers hebben een **diagnostisch stroomdiagram** opgesteld dat de specialist kan helpen bij de differentiatie tussen de verschillende vormen van AIA.

Laboratoriumonderzoek

Tijdens een episode is een acute fases respons (verhoogd CRP en leukocytose, met name granulocytose) een voorwaarde. Voor het kunnen stellen van de diagnose AIA moet in een periode van ten minste 6 maanden tijdens drie verschillende episodes een verhoogd CRP (zonder infectieus focus) zijn aangetoond. Daarnaast is een CRP bepaling nodig buiten een episode om te zien of de waarde is genormaliseerd. CRP-waarden zijn altijd verhoogd tijdens episodes, op enkele uitzonderingen na.^{5,9}

Genetische diagnostiek

Bij sterke verdenking op een monogenetische erfelijke aandoening kan genetisch onderzoek de diagnose bevestigen (zie **Bijlage 1**).

Vanwege overlappende symptomen is het vaak nodig om meerdere genen te analyseren, die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van AIA. De opbrengst is echter laag; een negatieve uitslag sluit de diagnose niet uit en soms komen als pathogeen beschouwde mutaties voor bij individuen zonder ziekteverschijnselen.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Diagnostiek

Bij 20 tot 50% van de patiënten met een klinische diagnose van een periodieke koortssyndroom ontbreken de verwachte mutaties. Vermoedelijk zijn bij hen dezelfde celbiologische processen aangedaan als bij patiënten met een aangetoonde mutatie. In de afgelopen jaren is het aantal mogelijk betrokken genen steeds verder uitgebreid.¹⁶

Differentiaaldiagnose

Infecties vormen de meest frequente oorzaak van recidiverende koorts bij kinderen, gevolgd door maligniteiten en auto-immuunziekten. Omdat de koortsepisodes bij AIA ook gepaard gaan met toename van de ontstekingsparameters in het bloed en granulocytose, zijn ze vaak moeilijk te onderscheiden van infecties.¹⁶ Bij volwassenen staan maligniteiten iets hoger in de differentiaaldiagnose dan bij kinderen.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Symptomen

Bij de meeste AIA staat recidiverende koorts op de voorgrond, met daarbij wisselende combinaties van klachten van huid, slijmvliezen, gewrichten en andere organen. Bij een deel van de aandoeningen staat niet de koorts, maar de ontsteking met pusvorming op de voorgrond.¹⁶

Overlappende symptomen bij AIA

De meeste vormen van AIA kennen overlappende symptomen:

Koorts

De lichaamstemperatuur is normaal tussen de 36,5 en 37,8°C (38°C bij baby's tot drie maanden). Er is sprake van koorts bij een rectaal gemeten temperatuur $\geq 38,5^\circ\text{C}$. Bij periodieke koorts zijn er meer dan drie koortsepisodes in zes maanden. Daartussen zitten minstens zeven koortsvrije dagen waarin de patiënt (grotendeels) herstelt.

Huidafwijkingen

Huidafwijkingen komen voor in allerlei varianten, afhankelijk van de soort AIA. Tijdens een actieve episode ontstaan de huidafwijkingen of nemen toe in ernst of omvang. Tijdens de symptoomvrije intervallen nemen de huidklachten over het algemeen af, maar verdwijnen niet altijd helemaal.

De meest voorkomende huidafwijkingen zijn:

- urticaria
- mond-ulcera
- pustelair acne
- livedo (blauwachtige, vlekkerige verkleuring van de huid)
- lipodystrofie van gezicht of ledematen

- 'frostbite' (bevriezing van de huid)
- purpura
- micro- of macro maculopapulaire erythemateuze of eczeemachtige rash
- pyoderma gangrenosum
- panniculitis
- necrotische laesies
- hidradenitis suppurativa

Gewrichten en botten

Artritis manifesteert op verschillende wijzen; (a)symmetrisch, in grote en/of kleine gewrichten.

Voorkomende symptomen zijn:

- myalgie
- artralgie
- (poly)artritis
- osteomyelitis
- synovitis
- tenosynovitis
- camptodactylie (flexiecontractuur van PIP gewrichten)
- sacroiliitis
- spondylartritis

Serosa

De belangrijkste sereuze membraan locaties zijn het peritoneum (buikpijn), de pleura (pijn thorax) en in mindere mate het pericard, de synova en tunica vaginalis.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Symptomen

Symptomen afhankelijk van de soort AIA

Afhankelijk van de soort autoinflammatoire aandoening kunnen verschillende symptomen en problemen voorkomen, zoals:

- **Gastro-intestinaal:** buikpijn, diarree, hepatosplenomegalie. Behalve door buikpijn of aseptische peritonitis, kan er ook een krampachtige pijn optreden, als gevolg van vergrote, dieper gelegen, lymflieren. Diarree is vaak een teken van inflammatoire colitis (en soms het staartje van de acute fase bij Middelandse Zeekoorts (FMF).
- **Nieren:** hypertensie, nefropathie (vasculitis)
- **Neurologisch:** aandoening hersenzenuwen, hoofdpijn, chronische aseptische meningitis, CVA, paraparese.
- **Oog:** conjunctivitis, uveitis (granulomateus), (epi)scleritis, glaucoom
- **KNO:** sensorineurale doofheid, cervicaal vergrote lymfklieren
- **Immuun-hematologisch:** anemie, neutropenie, trombocytopenie (purpura), perifeer vergrote lymfklieren, frequente bacteriële infecties

Vermoeidheid

AIA gaan vaak gepaard met chronische vermoeidheid.

Complicaties bij AIA

Als gevolg van het ziekteverloop van een AIA en het gebruik van medicijnen kunnen uiteenlopende complicaties en bijwerkingen optreden.

Osteoporose

Door de gewrichtsontsteking, gebrek aan beweging, veranderde belasting van de botten en/of langdurig gebruik van corticosteroiden kan de botkwaliteit afnemen en osteoporose ontstaan.

Groeiproblemen

Door de gewrichtsontstekingen is de bloedtoevoer ter plaatse verhoogd. Wanneer dit lang aanhoudt, bestaat het risico dat het betreffende gewricht sneller groeit dan de andere gewrichten, wat mogelijk leidt tot asymmetrie.

Verminderde groei

De chronische overactiviteit van het afweersysteem bij kinderen kan resulteren in verminderde lengtegroei. Daarnaast kan het gebruik van corticosteroiden een negatieve invloed hebben op de lengtegroei.

Amyloïdose

De belangrijkste lange termijn complicatie van de meeste autoinflammatoire ziekten is systemische amyloïdose. Amyloïdose is de naam van een groep van ziekten met als gezamenlijk kenmerk afzetting van amyloïdfibrillen (verkeerd gevouwen eiwitten). Deze lokale of systemische afzetting van fibrillen tussen de cellen in de weefsels, leidt tot een verstoorde werking van één of meer organen (nieren, hart, zenuwstelsel, en ook lever, milt, maag-darmkanaal) en daarmee tot ziekteverschijnselen. De klachten zijn afhankelijk van de plaats waar het eiwit neerslaat en kunnen uiteenlopen van vermoeidheid tot gezwollen enkels en tintelingen in de handen. Systemische, of AA-Amyloïdose wordt veroorzaakt door langdurige ontsteking en dit is het type dat als complicatie voorkomt bij AIA. De meest voorkomende klinische manifestatie is nierfunctieverlies. Minder vaak voorkomende manifestaties zijn autonome neuropathie, intestinale klachten, splenomegalie, hepatomegalie, struma en cardiomyopathie.

Macrofagenactivatiesyndroom

Een ernstige complicatie bij systemische JIA is het macrofagen-activatiesyndroom (MAS). Dit komt voor bij 5-8% van de **vervolg >>**

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Symptomen

kinderen. MAS is een vorm van reactieve hemofagocyterende lymfocytose en wordt gekenmerkt door een plotse verandering in het klinisch ziektebeeld met continue koorts, pancytopenie, hepatomegalie, leverfalen, stollingsstoornissen en neurologische problemen. Laboratoriumkenmerken zijn verhoogde transaminasen en triglyceriden en een sterk verhoogd ferritine bij juist een verlaagd fibrinogeen. In het beenmerg kan hemofagocytose door macrofagen worden gezien. Snelle behandeling met intraveneus methylprednisolon en ciclosporine kan het ziektebeeld tot rust brengen.²³

Psychosociale gevolgen

Het hebben van een autoinflammatoire aandoening met (chronische) vermoeidheids- en andere lichamelijke klachten heeft over het algemeen een grote impact op iemands leven. De psychosociale en emotionele problemen van kinderen en volwassenen door de AIA variëren sterk en kunnen in de tijd en per levensfase wisselen:

- negatief zelfbeeld, gevoel nutteloos te zijn, niet anders willen zijn dan anderen
- frustratie, boosheid, humeurig, somber
- andere positie in het gezin dan broers/zussen
- opstandigheid, vooral in de pubertijd met betrekking tot therapietrouw en leefstijladviezen
- leerachterstand (schoolverzuim door ziekte, concentratieproblemen, vermoeidheid)
- vermoeidheid waardoor minder energie voor spelen, studeren, werken, wat vaak ten koste gaat van sociale contacten
- minder vrije tijd door onder andere ziekenhuisbezoek en (fysiotherapie)behandelingen

Emotionele aspecten

Hoe iemand een AIA ondergaat, is voor een deel afhankelijk van

de leeftijd waarop de aandoening zich openbaart; peuters en kleuters passen zich over het algemeen makkelijker aan de situatie aan dan tieners en pubers. Hoe iemand de aandoening ervaart, hangt ook af van de ernst; hoeveel organen en gewrichten zijn er betrokken, in welke mate en de impact van de behandeling.

Gezin

Na de diagnose kan er veel op ouders afkomen, zoals vragen en onzekerheid over de toekomst, schuldgevoelens en verdriet. Soms is er opluchting omdat er (eindelijk) duidelijkheid is over wat hun kind mankeert. De zorg voor een chronisch ziek kind vergt veel van ouders.

Een AIA is niet alleen een belasting voor de patiënt zelf, maar voor het hele gezin. Naast de zorg voor hun kind(eren) krijgen ouders veel organisatorische taken; ziekenhuisbezoeken, inschakelen van hulp, papierwerk dat komt kijken bij de verschillende aanvragen. Wanneer er meer kinderen in het gezin zijn, kan niet alles om het zieke kind draaien. Het is voor ouders vaak moeilijk om hun tijd en aandacht te blijven verdelen tussen het kind met de AIA en hun andere kind(eren).

De extra zorgtaken van ouders kunnen een negatieve invloed hebben op het werk, tijd voor elkaar en sociale contacten.

Werk

Werken met een autoinflammatoire systeemziekte kost veel energie en gaat meestal gepaard met vermoeidheidsklachten. Maar werk biedt ook waardering, mogelijkheden tot ontwikkeling, inkomsten, sociale contacten en het gevoel deel uit te maken van een groter geheel. Daarom is werken voor veel patiënten belangrijk, ook al gaat dat soms ten koste van andere activiteiten.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Beleid

> Algemeen beleid

De behandeling van AIA is meestal multidisciplinair. Naast de specialist en huisarts, zijn vaak diverse zorgverleners betrokken. Communicatie over de taakverdeling en inhoud van de behandeling, waaronder de voorgeschreven medicatie, is van belang.

Doel van de behandeling

AIA komen zowel bij kinderen als volwassenen voor en er is geen genezende therapie. De behandeling is symptomatisch en gericht op het beperken en verlichten van de inflammatoire episodes en het voorkómen van complicaties zoals amyloïdose.

De behandeling bij deze zeldzame aandoeningen wordt over het algemeen vastgesteld tijdens een multidisciplinair overleg met specialisten met ervaring op dit gebied.⁹

Er zijn in Nederland meerdere expertisecentra voor diagnostiek en behandeling van de verschillende AIA (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

Betrokken zorgverleners

Bij de zorg voor patiënten met AIA zijn verschillende zorgverleners betrokken. De hoofdbehandelaar is meestal een (kinderarts-) immunoloog/reumatoloog of infectioloog. Daarnaast kunnen een

revalidatiearts, fysiotherapeut/ergotherapeut en psychosociale hulpverleners betrokken zijn. Afhankelijk van de geassocieerde problemen komt de patiënt ook bij zorgverleners van andere disciplines, zoals een dermatoloog, oogarts, neuroloog, MDL-arts of KNO-arts.

Transitie

Transitie van kindergeneeskunde naar de volwassenenzorg kan het beste plaatsvinden op een tijdstip dat de ziekte rustig is en de patiënt stabiel is ingesteld op medicatie. Het advies geldt om de overgang tijdig met de patiënt (en diens ouders) te bespreken en voor te bereiden. Alle betrokken hulpverleners moeten geïnformeerd worden wie de (nieuwe) hoofdbehandelaar is.

Rol van de huisarts

De behandeling van AIA ligt primair bij de hoofdbehandelaar. Het is van belang om als huisarts op de hoogte te zijn van de mogelijke gevolgen van AIA en van de gebruikte medicatie. Overweeg bij nieuwe klachten een relatie met AIA of met de medicatie en overleg laagdrempelig met de hoofdbehandelaar (zie ook [Aandachtspunten voor de huisarts](#)).

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoïmmuun aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling van AIA is zowel gericht op acute behandeling, reductie van frequentie en ernst van de koortsaanvallen als op preventie en beperking van complicaties, zoals amyloïdose. De medicamenteuze behandeling van patiënten met AIA is de laatste jaren verbeterd door nieuwe inzichten; meer monogenetische ziektebeelden zijn bekend,

er is meer kennis van betrokken mutaties, de opkomst van biologicals en meer bekendheid over de verschillende cytokineprofielen, waardoor het mogelijk is gericht te behandelen. Hierdoor zijn patiënten minder tot helemaal niet meer afhankelijk van het gebruik van prednison. In **Tabel 1** staan de verschillende medicijnen die bij de behandeling van AIA in aanmerking komen.

Medicatie bij AIA		
Medicatiegroep	Veel gebruikt bij AIA	Belangrijkste bijwerkingen*
NSAID's	Diclofenac Indometacine	<ul style="list-style-type: none">• maag-darmklachten, hoofdpijn, duizeligheid, huiduitslag, verhoging transaminasen• hoofdpijn, depressie, duizeligheid, tinnitus, slaperigheid, vermoeidheid (malaise en lusteloosheid), maag-darmklachten, stijging van leverenzymwaarden
Colchicine	Colchicine	<ul style="list-style-type: none">• maag-darmklachten
Corticosteroiden	Prednison	<ul style="list-style-type: none">• vertigo, hoofdpijn, vermoeidheid, maag-darmklachten, jeuk, huiduitslag, artralgie, hypertensie en steroid geïnduceerde diabetes mellitus
csDMARD's	Methotrexaat Sulfasalazine Leflunomide	<ul style="list-style-type: none">• aften, maag-darmklachten, toename leverenzymwaarden• maag-darmklachten• aften, maag-darmklachten, toename leverenzymwaarden, toename bloeddruk, hoofdpijn
TNF-alfaremmers (bDMARD's)	Infliximab (i.v.) Adalimumab (s.c.) Etanercept (s.c.)	<ul style="list-style-type: none">• infecties
Interleukineremmers (anti IL-1)	Anakinra Canakinumab	<ul style="list-style-type: none">• reactie op injectieplaats, hoofdpijn, hypercholesterolemie, (bovenste luchtweg) infecties• infecties, hypercholesterolemie
Interleukineremmers (anti IL-6)	Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none">• infecties <p>LET OP: door IL-6 remming zijn patiënten minder goed in staat om CRP aan te maken en koorts te krijgen.</p>

Tabel 1. Medicatie bij AIA. * Bron: Farmacotherapeutisch kompas. Voor uitgebreide omschrijving, zie www.farmacotherapeutischkompas.nl.

Autoïmmuun aandoeningen > Beleid > Specialistisch beleid

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

De hoofdbehandelaar houdt bij het voorschrijven van de medicatie rekening met verschillende factoren, zoals het type aandoening, leeftijd, ernst en geassocieerde problemen. De hoofdbehandelaar past de dosering of medicatie aan, afhankelijk van het beloop, het effect van medicatie, bijwerkingen en veranderingen in de tijd, zoals bijvoorbeeld een actuele kinderwens. Het hoofdstuk **Varianten** geeft per aandoening meer informatie over de behandelopties.

Gecombineerde autoinflammatoire en auto-immuunaandoeningen

Therapie met biologicals is gericht op de klinisch meest ernstige autoinflammatoire symptomen. Daarnaast kan de kinderarts/ reumatoloog in overleg met de patiënt supplementair polyvalent immunoglobuline overwegen. In ernstige gevallen is stamceltransplantatie een mogelijke optie. Of dit autoloog of allogeen is, hangt af van het onderliggende ziektebeeld.

Uveitis

Behandeling van uveitis volgens de richtlijn **Uveitis van het Oogheelkundig Genootschap (NOG)**.

Osteoporose

Door een juiste voeding en voldoende lichaamsbeweging kan osteoporose worden voorkomen of vertraagd en kan worden geprobeerd de botdichtheid te vergroten. Patiënten krijgen vaak extra vitamine D en calcium. Ook worden er specifieke medicijnen voorgeschreven die botontkalking kunnen verminderen (de 'bisfosfonaten'). Botontkalking wordt als een ernstige complicatie gezien van behandeling van deze aandoening (zie ook **NHG-Standaard Fractuurpreventie**).

Groeiproblemen

Enkele kinderen met een AIA krijgen een groeihormoon-behandeling, om de lengtegroei te stimuleren en de botdichtheid te verhogen. Dit is echter (nog) geen standaardbenadering.

Amyloïdose

Een internist met ervaring op het gebied van amyloïdose behandelt de patiënt volgens de geldende **richtlijn**.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap

Patiënten met een AIA, maar ook hun ouders, kunnen vragen hebben over de erfelijkheidsaspecten van de aandoening. Patiënten hebben ook belang bij informatie over de invloed van een AIA en de gebruikte medicatie op fertiliteit, zwangerschap en bevalling.

Herhalingskans

De wijze van overerving is bepalend voor de kans dat ouders bij een volgende zwangerschap nog een kind krijgen met dezelfde AIA en de kans dat iemand met AIA zelf een kind krijgt met dezelfde AIA. De overerving verschilt per aandoening (zie *Bijlage 1*). Ouders kunnen, wanneer daar behoefte aan is, voor erfelijkheidsvoorlichting bij een klinisch geneticus terecht in een universitair medisch centrum (zie *Consultatie en verwijzing*).

Fertiliteit

Bij de meeste autoinflammatoire aandoening is de fertiliteit normaal. Bepaalde medicijnen kunnen de vruchtbaarheid beïnvloeden. Zo kan bijvoorbeeld methotrexaat fertiliteitsproblemen geven. Dit is meestal reversibel.

Preconceptie advies

Vanwege het teratogene effect van methotrexaat, leflunomide (DMARD) en mogelijk ook biologicals, is anticonceptie noodzakelijk bij AIA-patiënten die deze medicijnen gebruiken én seksueel actief zijn. Ook bij andere medicatie, zoals NSAID's en prednison, is het van belang dat de behandelend specialist de mogelijke invloed bij een eventuele zwangerschap van tevoren te bespreekt tijdens een (preconceptie)consult. Dit advies geldt voor vrouwen en bij een aantal DMARD's ook voor mannen.

Kinderwens en zwangerschap

Bij een actieve kinderwens is het van belang de medicatie zo aan te passen dat de patiënte de medicatie tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk, en veilig voor de foetus, kan continueren. Hiervoor komen slechts enkele middelen in aanmerking.¹⁰ Blijkt een vrouw (ongepand) zwanger tijdens gebruik van teratogene medicatie, dan bespreekt een gynaecoloog de risico's van blootstelling en verricht een uitgebreid echoscopisch onderzoek.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Varianten

Er bestaan tientallen verschillende AIA. Hierna volgt een korte toelichting op een enkele, relatief vaker voorkomende varianten:

- Middellandse Zeekoorts (Familial Mediterranean Fever, FMF)
- Hyper-IgD syndroom/mevalonaat kinase deficiëntie (MKD)
- Cryopyrin-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS)
- Adenosine Deaminase 2 Deficiëntie (ADA2)
- Chronisch Recidiverende Multifocale Osteomyelitis (CRMO) en Synovitis, Acne, Pustels, Hyperostose en Osteitis (SAPHO)
- Systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA)

Middellandse Zeekoorts

Familial Mediterranean Fever (FMF), ook wel Middellandse-Zeeoorts genoemd, is de meest voorkomende monogenetische AIA. De ziekte wordt vooral gezien bij mensen afkomstig rondom de Middellandse Zee en het Verre Oosten. De meeste patiënten stammen af van Sefardische Joden, Turken, Arabieren of Armeniërs.

Kenmerkend voor FMF zijn acute aanvallen van inflammatie van serosa, wat meestal leidt tot terugkerende aanvallen van koorts met pijn in de buik en borst en/of gewrichtsontsteking. De meest ernstige complicatie is amyloïdose.

Klinische verschijnselen

FMF-patiënten hebben kortdurende koortsaanvallen (12 tot 72 uur) die worden afgewisseld met (soms zeer lange) klachtenvrije intervallen. De koortsaanvallen beginnen meestal op de kinderleeftijd. Er zit meestal geen regelmaat in de aanvallen; de frequentie kan per patiënt, maar ook per levensfase variëren. De koortsaanvallen kunnen gepaard gaan met acute monoartritis en pijnlijke serositis van peritoneum, pleura, testikels, vagina en

pericard. Soms is er een erysipelasachtig beeld rond de enkels. Op den duur ontstaat bij circa 40% van de onbehandelde patiënten systemische amyloïdose, vooral in de nieren met nefrotisch syndroom en terminale nierinsufficiëntie tot gevolg. Het onderscheid tussen een FMF-aanval en septische artritis, acute buik of torsio testis kan moeilijk zijn, wat soms leidt tot onnodig operatief ingrijpen.^{9,16} Buiten een koortsp periode zijn er geen klinische tekenen, maar sommige symptomen kunnen nog tot enkele weken aanhouden, zoals vermoeidheid, acute artritis en langdurige myalgie.

Sommige aandoeningen worden vaker geassocieerd met FMF, zoals:

- IgA vasculitis
- Hidradenitis suppurativa
- HLAB27 negatieve (axiale) spondyloarthritis

Aanvullend onderzoek

Zoals bij alle autoinflammatoire ziektebeelden zijn tijdens de aanvallen BSE, CRP en leukocytengetal verhoogd, vaak met granulocytose. Genetisch onderzoek, met twee mutaties in MEFV, kan de diagnose bevestigen.^{9,16}

Behandeling

Behandeling richt zich met name op preventie van aanvallen en amyloïdose en moet levenslang gegeven worden. Colchicine is effectief met betrekking tot preventie van zowel aanvallen als ontwikkeling van AA amyloïdose (variant die wordt veroorzaakt door langdurige inflammatie) en is het middel van eerste keus. Colchicine kan mogelijk nierfunctieverlies stabiliseren bij vastgestelde amyloïdose, zelfs bij nefrotische syndroom.

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Varianten

De belangrijkste bijwerking zijn maag-darmklachten en sommige patiënten zijn resistent voor colchicine. Bij onvoldoende resultaat is het belangrijk de therapietrouw na te gaan.

Indien nodig overweegt de hoofdbehandelaar behandeling met IL-1-blokkade. Minimaal twee keer per jaar vindt controle plaats op klinische respons, subklinische ontstekingsactiviteit (serumamyloïd A) en proteïnurie.^{9,16}

HIDS

Hyper IgD syndroom (HIDS) en Mevalonaatkinasedeficiëntie (MKD) verwijzen naar hetzelfde koortssyndroom. Bij deze genetische aandoening is er een mutatie in beide MVK-genen, waardoor er een tekort aan mevalonaatkinase is. Dit enzym is nodig bij de cholesterol synthese voor de omzetting van mevalonzuur in fosfomevalonzuur. Hierdoor ontstaat een overschot aan mevalonzuur en stagneert de productie van isoprenoïden en geranylgeranylpyrofosfaat (beide producten in de cholesterol synthese). Geranylgeranylpyrofosfaat heeft een remmend effect op de secretie van interleukine 1 β . Een tekort hieraan leidt tot een oversecrectie van IL-1 β , wat de ontstekingsactiviteit bij HIDS verklaart.¹⁷

Een complete deficiëntie veroorzaakt mevalonacidurie, dit is de meest ernstige vorm. Kinderen met deze aandoening hebben inflammatoire aanvallen, groeiretardatie, dysmorphie en ernstige neurologische afwijkingen.^{9,16} Een gedeeltelijke deficiëntie leidt tot het HIDS/MKD fenotype.

Klinische verschijnselen

HIDS presenteert zich meestal al op zuigelingenleeftijd. De aanvallen treden op met wisselende frequentie en duren 2 tot 6 dagen. Het begin is abrupt, met koude rillingen en soms koortsstuipen. De aanvallen kunnen worden uitgelokt door

emoties, traumata, infecties en vaccinaties. Naast koorts, malaise en anorexie hebben de meeste patiënten cervicale lymfadenopathie en klachten als misselijkheid, braken en diarree. Huiduitslag kan in allerlei vormen optreden; ook de slijmvliezen kunnen meedoen (orale ulcera). Artralgie (soms artritis) kan langer aanhouden dan de koortsaanval zelf. Tussen de aanvallen door zijn er geen klinische tekenen van inflammatie. AA amyloïdose komt zelden voor.¹⁶

Behandeling

Een onderhoudsbehandeling met interleukine 1-remmers, met name canakinumab, is effectief gebleken. Anti-inflammatoire medicatie (Corticosteroiden, Colchicine, NSAID's) zijn meestal niet erg effectief bij MKD.⁹

CAPS

Cryopirine Geassocieerd Periodiek Syndroom (CAPS) omvat drie afzonderlijke en klinisch sterk uiteenlopende aandoeningen, met als gemeenschappelijke associatie een mutatie in NLRP3. Mutaties in NLRP3 leiden tot een verhoogde functie van het eiwit cryopirine met versterkte ontstekingsreacties tot gevolg.

De drie aandoeningen zijn:

- Family Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
- Muckle Wells syndroom
- CINCA syndroom (Chronisch, Infantiel, Neurologisch, Cutaan en Articulair)

Klinische verschijnselen

Het gemeenschappelijke klinische kenmerk is door kou geïnduceerde urticaria en koorts.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Varianten

FCAS is het mildst van de drie. Hierbij leidt blootstelling aan een lage temperatuur tot enkele uren durende aanvallen van koorts, conjunctivitis en niet-jeukende urticaria.

Muckle Wells syndroom presenteert zich met recidiverende episodes met koorts, waarbij de urticaria op de voorgrond staan. Daarnaast kunnen er gewrichtsklachten, hoofdpijn, oogontstekingen en sensoneuraal gehoorverlies optreden.

CINCA is de meest ernstige CAPS-aandoening. Zuigelingen met CINCA worden vaak dysmatuur geboren en zijn ziek met niet-purulent urticarieel exantheem en soms ook koorts. Daarbij komt aseptische meningitis voor met intracranieële drukverhoging, leidend tot weefselverlies, retardatie, epilepsie en perceptiedoofheid. Blindheid door papillitis optica of iridocyclitis is een ernstige complicatie. De arthropathie beperkt zich meestal tot de grote gewrichten; kraakbeen overgroei leidt tot ernstige contracturen. Serositis is zeldzaam. CINCA gaat verder gepaard met anemie, groeivertraging en op den duur amyloïdose.^{7,13}

Behandeling

Therapie bestaat uit interleukine 1-remmers, wat in meer dan 90% van de gevallen een complete controle biedt op de inflammatoire manifestaties.

Uitzondering hierop is betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel en doofheid, vooral bij een grote vertraging tussen het begin van de klachten en het stellen van de diagnose.^{9,16}

ADA2

Adenosine Deaminase 2 deficiëntie (ADA2, of DADA2) is een

zeldzame AIA met 3 hoofdgroepen van symptomen, die naast elkaar kunnen voorkomen:

- inflammatoire vasculaire manifestaties (vasculopathie)
- hematologische manifestaties (veelal verlaagde bloedaanmaak)
- immunodeficiëntie

Door mutaties in het ADA2-gen is er functieverlies in het ADA2-eiwit. Het ADA2 eiwit is een enzym dat voornamelijk tot expressie komt in myeloïde cellen die betrokken zijn bij het purine metabolisme. Een gebrek aan ADA2 kan leiden tot meer pro-inflammatoire macrofagen, die cytokinen zoals IL-1, IL-6 en TNF-alfa vrijmaken. Dit veroorzaakt ontstekingsverschijnselen en kan uiteindelijk tot orgaanschade leiden.

Klinische verschijnselen

Er is een grote variatie in klinische presentatie (verschillende fenotypes), zelfs tussen familieleden. Overlappende, veel voorkomende kenmerken zijn systemische ontsteking zoals koorts, bloedarmoede, gewrichtspijn en vermoeidheid. De grote variatie in klinische presentatie maakt het herkennen van de aandoening moeilijk, waardoor de diagnose vaak pas laat gesteld wordt.

Vasculair inflammatoir fenotype

Het betreft vasculitis van de kleine en middelgrote vaten die zich kan manifesteren in veel verschillende organen, waarbij de huid en de hersenen het meest zijn aangedaan.

Huidontsteking bij ADA2-deficiëntie uit zich meestal als polyarteriitis nodosa (PAN). Vasculitis in de hersenen leidt vaak tot ischemische en/of hemorrhagische CVA's, soms al op jonge leeftijd.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Varianten

Hypertensie en hepatosplenomegalie komen vaak voor. Uitgebreidere vasculitis kan leiden tot ischemische schade aan nieren, lever, darmen en/of vingers en tenen.¹ De eerste symptomen presenteren zich meestal vóór het tiende levensjaar, bij een kwart al vóór het eerste jaar.

Hematologisch fenotype

Meestal is er een milde cytopenie bij ADA2-deficiëntie. Bij ernstige hematologische fenotypes komt rode bloedcelaplasie het meest voor en dit betreft ongeveer 5% van de patiënten. Ook ernstige neutropenie is beschreven.⁹

Immuundeficiëntie

ADA2 is geassocieerd met een immunodeficiëntie. Van de ADA2 patiënten heeft 25% een hypogammaglobulinemie, vooral IgM, maar ook een verlaagd IgG is mogelijk. Door de immuundeficiëntie kunnen recidiverende (luchtweg) infecties en herpesreactivaties optreden, maar ook auto-immuniteit.

Behandeling

Anti-TNF therapie is geïndiceerd voor zowel symptomatische als asymptomatische patiënten. Het doel is preventie en behandeling van de autoinflammatoire manifestaties, zoals vasculitis en het verlagen van het risico op ischemische CVA. Behandeling met anti-TNF-alfa blokkade leidt niet tot herstel van de immuundeficiëntie en neutropenie.¹

Behandeling van immunodeficiëntie bestaat uit profylactische antibiotica en immunoglobuline substitutie (i.v. of s.c.) wanneer de infecties recidiveren. In ernstige gevallen is allogene stamceltransplantatie een mogelijk alternatief. Bij een tekort van de aanmaak van bloedcellen kunnen bloedtransfusies of een stamceltransplantatie nodig zijn.

CRMO

Chronische recidiverende multifocale osteomyelitis (CRMO) is de multifocale pediatrische vorm van chronische niet-bacteriële osteomyelitis (CNO). De variant die vooral bij volwassenen voorkomt is SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostose en Osteitis).

CNO/CRMO is een spectrum van autoinflammatoire botaandoeningen, veroorzaakt door verstoorde cytokine expressie door het aangeboren afweersysteem. De exacte pathofysiologie is nog niet bekend.¹¹ Erfelijkheid is niet bewezen, maar wordt verondersteld.

Klinische verschijnselen

Kenmerkend voor CRMO zijn recidiverende episoden van sterciele osteomyelitis. Hierbij is er een/meerdere haard(en) van (pijnlijke) zwellingen aan de botten, vooral in de metafysen van de pijpbeenderen, het bekken, de schoudergordel en de wervelkolom, met of zonder koorts. Ook betrokkenheid van andere organen, zoals huid, ogen, maag-darmkanaal en de gewrichten is mogelijk. De pijn treedt vooral 's nachts op.⁶

Er zijn niet altijd objectieve tekenen, soms zwelling en warmte ter plaatse van aangedane gebied. Het laboratoriumonderzoek toont verhoogde ontstekingswaarden. Radiologisch en histologisch onderzoek laten een aspecifiek ontstekingsbeeld zien. CRMO betreft een diagnose per exclusionem.

Er is een sterke associatie met andere autoinflammatoire aandoeningen. Van de kinderen met CRMO heeft een kwart voornamelijk palmo-plantaire pustulose, psoriasis vulgaris, of IBD (Crohn > colitis ulecrosa > Coeliakie). Bijna de helft van de eerste- of tweedegraads familieleden van iemand met CRMO heeft **vervolg >>**

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Varianten

een van deze geassocieerde aandoeningen, met name IBD of psoriasis.

Behandeling

Medicamenteuze behandeling bestaat uit:

- NSAID's (bij voorkeur naproxen)
- Bisfosfonaten
- TNF-blokkers
- Corticosteroiden (stootkuur of langdurig gebruik)

Medicamenteuze behandeling van patiënten met CNO/CRMO is grotendeels gebaseerd op *expert opinion*, waarbij NSAID's middelen van eerste keus zijn. Bij onvoldoende effect zijn bisfosfonaten en minder frequent TNF-blokkers een optie.

Permanente botdeformatie kan optreden, vooral wanneer wervellichamen betrokken zijn. Een meer agressieve aanpak kan dan nodig zijn. Meestal verdwijnt CRMO na meerdere jaren (bij kinderen en volwassenen) vaak zonder permanente afwijkingen.⁶ Ook kan het ziektebeeld na jaren recidiveren.

Systemische juveniele idiopathische artritis

De precieze oorzaak van juveniele idiopathische artritis (sJIA) is niet bekend, maar waarschijnlijk is het multifactorieel bepaald.

Klinische verschijnselen

De belangrijkste kenmerken van sJIA zijn hoge koortspieken in de avond-nacht (tot >38.5 °C) met vaak een normale- of ondertemperatuur in de ochtend en vaak ontsteking van meerdere gewrichten. Artritis kan bij het begin van de ziekte aanwezig

zijn, maar ontstaat soms ook pas later in het beloop en kan ook verspringen van het ene naar het andere gewricht. Daarnaast komen vaak ook een lymfadenopathie, hepatomegalie en/of splenomegalie, serositis en zalmkleurige erythemateuze rash voor. Algemene symptomen zijn keelpijn, vermoeidheid, prikkelbaarheid en gewichtsverlies door afgenomen eetlust en toegenomen energieverbruik. Bij sommige patiënten staat de artritis op de voorgrond, terwijl andere patiënten meer last hebben van de ontstekingen in de rest van het lichaam.

Behandeling

De behandeling bestaat uit het remmen van het ontregelde afweersysteem. Eerste keus is NSAID's, zoals diclofenac of indomethacine. Bij een deel van de patiënten verdwijnt hierop de koorts met verbetering van de ontstekingsparameters en de klachten. De meeste patiënten hebben echter aanvullende therapie nodig in de vorm van een anti-IL1. Prednison is nog maar zelden geïndiceerd voor de behandeling van sJIA.

Tegenwoordig komt meer dan 50% van de patiënten in complete remissie. Wanneer na een half jaar nog koorts en trombocytose aanwezig zijn en corticosteroiden nodig zijn, is de prognose minder goed. Dan kan een situatie ontstaan waarbij de systemische klachten meestal verdwijnen, maar een chronische, vaak lastig te behandelen, artritis overblijft. Ook na jarenlang ziektevrij zijn, kunnen systemische en articulaire recidieven optreden.¹⁶

De volwassen variant van deze aandoening heet de ziekte van Still.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Aandachtspunten voor de huisarts

Vermoeden van AIA

Verwijs bij vermoeden van een AIA naar een specialist, voor diagnostiek en eventueel behandeling. De termijn hangt af van de individuele situatie: bij een patiënt met recidiverende episodes van inflammatie, maar die stabiel is op het moment van verwijzing, is een periode van drie maanden acceptabel. Een patiënt die niet stabiel is, met hoge koorts en hoog CRP moet direct gezien worden door een specialist vanwege een mogelijke hemofagocytose (Macrofagenactivatiesyndroom, MAS).

Diagnose en behandeling

Wanneer de diagnose AIA is gesteld en de behandeling daarvan start, is het van belang dat de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar alle relevante veranderingen in het medicamenteus beleid (DMARD's, biologicals en systemische steroïden) communiceert met de huisarts, inclusief mogelijke werking/bijwerkingen en interacties.²²

Rol van de huisarts

- De behandeling van AIA ligt primair bij de hoofdbehandelaar.
- Zorg dat u op de hoogte bent van de gevolgen en mogelijke complicaties die kunnen optreden bij de soort AIA, die als diagnose is gesteld.
- Blijf op de hoogte van de actuele medicatie van de patiënt en de mogelijke bijwerkingen, interacties, gevolgen bij zwangerschap en aangepast beleid (omtrent operaties, vaccinaties, koorts).
- Overweeg bij nieuwe klachten een eventuele relatie met AIA of met de gebruikte medicatie en overleg laagdrempelig met de specialist.

- Neem, ook in een stabiele fase, geen herhaalreceptuur voor medicatie voor AIA van de specialist over. De verantwoordelijkheid voor de behandeling en de daarbij behorende controles ligt bij de specialist.
- Overleg laagdrempelig met de behandelende zorgverleners.

Koorts

Beoordeel patiënten die DMARD's, biologicals en/of systemische steroïden gebruiken én koorts ontwikkelen laagdrempelig en wees zeer alert. Het gebruik van deze medicatie geeft een vergrote kans op infecties, in het algemeen door immunosuppressie. Ook kunnen de symptomen worden gemaskeerd. Een infectie kan zeer heftig verlopen. Latente tuberculose kan actief worden.

Vaccinaties

Bij gebruik van middelen met immunosuppressieve werking (zoals methotrexaat, anti-TNF α en prednison) kan vaccinatie met levende micro-organismen een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Laat de patiënt bij vaccinaties overleggen met de behandelend specialist, zeker bij levende vaccinaties, zoals:

- gele koortsvaccin
- BMR-vaccin (bof, mazelen, rodehond)
- BCG-vaccin

Bij gebruik van middelen met immunosuppressieve werking kan vaccinatie met gedode verwekker of afgeleid antigeen minder effectief zijn door een verminderde immuunrespons. In sommige gevallen kan het vaccin herhaald worden, of kan een titerbepaling worden gedaan.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Aandachtspunten voor de huisarts

Griepvaccinatie

Kinderen en volwassenen die immunosuppressiva gebruiken hebben een indicatie voor een griepvaccinatie. Het geïnactiveerde griepvaccin is veilig bij alle patiënten met een verminderde afweer.²¹

Overleg bij vragen over vaccinaties met de behandelend specialist. Dit geldt ook voor vragen over het RVP en reisvaccinaties.

Medicatie voor AIA

Colchicine

- Colchicine kent een zeer smalle therapeutische breedte. Instrueer de patiënt contact op te nemen met de voorschrijver van de medicatie bij maag-darmklachten (branderig gevoel in de keel, misselijkheid, buikkrampen en diarree), aangezien dit de eerste tekenen van toxiciteit kunnen zijn.
- Combineer colchicine bij voorkeur niet met diltiazem en verapamil in verband met toegenomen toxiciteit van colchicine door spiegelstijging.
- Vermijd ook combinatie met ciclosporine in verband met spiertoxiciteit.
- Wees alert op een verhoogd risico op myopathieën bij combinatie met statines.
- Controleer bij ontstaan van petechiën of purpura direct het bloedbeeld op agranulocytose en aplastische anemie als tekenen van beenmergdepressie.

DMARD's

Wees bij patiënten die DMARD's gebruiken alert op:

- bijwerkingen (maag-darmklachten, leukopenie, leverfunctiestoornissen, trombopenie, zie *Medicamenteuze behandeling*)
- comedatie
- zwangerschap en preconceptionele fase
- infectie
- griepvaccinatie
- vaccinaties

Het risico voor het optreden van ernstige bijwerkingen (longklachten, leverfalen of ernstige bloedbeeldafwijkingen) is laag. Bij verdenking hierop is het echter van belang gebruik van de DMARD te stoppen. Staak de medicatie, in overleg met de hoofdbehandelaar, zolang de oorzaak van de klachten niet bekend is.

Methotrexaat

Schrijf geen cotrimoxazol en trimethoprim voor aan patiënten die methotrexaat gebruiken, vanwege de sterk verhoogde kans op leukopenie. Om bijwerkingen te voorkomen moeten patiënten die methotrexaat gebruiken, 1 mg foliumzuur dd (of 5 tot 10 mg per week) innemen op een dag dat geen methotrexaat gebruikt wordt. De specialist/behandelaar schrijft dit voor. Neem contact op met de specialist voor overleg, indien deze middelen niet te vermijden zijn.²²

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Aandachtspunten voor de huisarts

Verwijzen

- Verwijs de patiënt naar of consulteer de behandelend specialist als de patiënt (ernstige) bijwerkingen krijgt tijdens de instelling op medicatie, of ernstige klachten houdt, ondanks medicatie.
- Verwijs de patiënt naar, of consulteer de behandelend specialist bij nieuwe klachten waarbij u een relatie met AIA vermoedt, of voor advies met betrekking tot de voor te schrijven medicatie.
- Vermeld duidelijk bij verwijzing naar het ziekenhuis voor een andere reden dan AIA, welke medicatie de patiënt gebruikt.
- Adviseer om bij operaties of voorschrijven van geneesmiddelen met de behandelend specialist te overleggen.

Anticonceptie

Gezien het mogelijke teratogene effect van bepaalde medicamenten bij AIA zal in specifieke gevallen anticonceptie gewenst zijn. De behandelend specialist zal voor overleg over en starten van anticonceptie de patiënt naar de huisarts verwijzen.²² Bespreek, indien nodig, anticonceptie en besteed aandacht aan therapietrouw (zie ook [NHG-Standaard Anticonceptie](#)).

Preconceptiezorg

Overleg bij een zwangerschapswens met de behandelend specialist wie de patiënt van preconceptie advies voorziet en wie de begeleiding tijdens de zwangerschap gaat doen. Dit hangt onder andere af van de gebruikte medicatie (lees ook [Erfelijkheidsvoorlichting](#)).

Uveitis

Heb aandacht voor het risico op slechtziendheid of blindheid door uveitis als complicatie. Uveitis ontstaat vaak symptomeloos. Verwijs een patiënt met een AIA met oogklachten laagdrempelig

door naar de oogarts, tenzij evident is dat de oogklachten geen relatie hebben met AIA (zoals corpus alienum, of hordeolum).

Roken

Adviseer patiënten met roken te stoppen. Adviseer dit nog nadrukkelijker bij patiënten met een ADA2-deficiëntie omdat roken de klachten kan verergeren. Begeleid de patiënt hier eventueel bij (zie [NHG-Standaard Stoppen met roken](#)).

Osteoporose

Door de gewrichtsontsteking, gebrek aan beweging, veranderde belasting van de botten en/of langdurig gebruik van corticosteroïden, kan de botkwaliteit afnemen en osteoporose ontstaan. Houd hier rekening mee en behandel zo nodig volgens de [NHG-Standaard Fractuurpreventie](#), of overleg hierover met de hoofdbehandelaar.

Macrofagenactivatiesyndroom

Deze ernstige complicatie van sJIA/Still wordt gekenmerkt door een plotse verandering in het klinisch ziektebeeld met continue koorts, pancytopenie, hepatomegalie, leverfalen, stollingsstoornissen en neurologische problemen. Verwijs een patiënt bij vermoeden hiervan direct naar de behandelend (kinder)arts voor diagnostiek en medicamenteuze behandeling.

Psychosociale aandachtspunten

Een AIA heeft invloed op veel aspecten van het leven van de patiënt zelf en zijn gezin. Zowel tijdens een periode dat de ziekte actief is als daarbuiten.

vervolg >>

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Aandachtspunten voor de huisarts

Algemeen

- Besteed tijdens consulten aandacht aan aspecten die belangrijk zijn voor het functioneren van zowel de patiënt als de naasten.
- Informeer de patiënt (en de ouders) over patiëntenorganisaties en benadruk het belang ervan.

Kinderen

- Vraag aan ouder(s) hoe het gaat, of er behoefte is aan (extra) hulp voor het kind, of ter ontlasting van de ouders. Informeer zo nodig over ondersteunende maatregelen, zoals begeleiding door maatschappelijk werk, of respijtzorg.
- Heb aandacht voor de impact op eventuele broer(s)/zus(sen). Informatie voor broers en zussen van een kind met een (chronische) aandoening is te vinden op de website van patiëntenorganisatie [KAISZ](#), of in het [Brussenboek](#).

Volwassenen

- Vraag actief naar werk en hoe het gaat. Geef zo nodig advies over instanties die hulp kunnen bieden of verwijs naar de bedrijfsarts.

In de *Bijlage 2* staan aanvullend nog algemene aandachtspunten die van belang zijn bij de huisartsenzorg voor mensen met een zeldzame aandoening.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Consultatie en verwijzing

Erfelijkheidsvoorlichting

Patiënten of hun ouders kunnen voor voorlichting en advies terecht bij een van de klinisch genetische [centra](#).

Behandeling en begeleiding

Kinderen en volwassenen met een AIA zijn onder behandeling van een (kinderarts) immunoloog/reumatoloog/infectioloog. Op de website van KAISZ staat een [overzicht van een aantal betrokken specialisten](#).

Expertisecentra

Bij de totstandkoming van deze huisartseninformatie zijn er een aantal, door de minister van VWS erkende, nationale expertisecentra op het gebied van autoinflammatoire aandoeningen. Tussen haakjes staat vermeld voor welke aandoeningen het betreffende centrum een erkend expertisecentrum is. Dit sluit niet uit dat patiënten ook voor andere vormen van autoinflammatoire aandoeningen in het centrum terecht kunnen voor diagnostiek en behandeling.

- Radboud Expertisecentrum voor Immundeficientie en Autoinflammatie (FMF, HIDS, MKD, CAPS, SAPHO)
- Amsterdam UMC - [Centrum voor Jeugdreuma en Autoimmuunziekten](#) (SJIA)
- UMCG - [Kinderreumatologisch-Immunologisch Diagnostiek en Behandelcentrum](#) (SJIA)
- UMC Utrecht - [Expertisecentrum Systemische Autoimmuunziekten](#) (SJIA)
- UMC Utrecht - [Centrum voor Erfelijke Hart- en Vaatziekten](#) (vasculitis door ADA2-deficiëntie)
- Erasmus MC - [Expertisecentrum voor Kinderen met Autoimmuunziekten](#) (SJIA)
- LUMC - [Centrum voor Botkwaliteit](#) (CNO/CRMO)

Een actueel overzicht van expertisecentra voor specifieke aandoeningen, of voor groepen waaronder een aandoening valt, is te vinden op [www.expertisezoeker.nl](#) of [www.orpha.net](#).

[Autoinflammatoire aandoeningen](#) > [Consultatie en verwijzing](#)

Patiëntenorganisatie

Stichting KAISZ is een landelijke stichting voor mensen met een autoinflammatoire systeemziekte. Stichting KAISZ is er zowel voor volwassenen als voor kinderen. De stichting biedt informatie aan door middel van lotgenotencontact en belangenbehartiging.

Het doel van de stichting is het ondersteunen van haar achterban in het hebben van een AIA en bekendheid geven. KAISZ vindt het heel belangrijk dat de informatie medisch klopt en up-to-date is. KAISZ werkt nauw samen met de [NVK](#), sectie NVKR (Nederlandse Vereniging Kinderreumatologie) en met de IWA (Interuniversitaire Werkgroep Autoinflammatoire ziekte), maar ook met internationale patiëntenorganisaties. Website: [www.kaisz.nl](#) of stuur een [mail](#).

Websites en (patiënten)organisaties

The Autoinflammatory Alliance

Non-profit organisatie met als doelstelling verbeteren van awareness en behandeling van autoinflammatoire aandoeningen. [www.autoinflammatory-search.org/](#)

Printo

Printo is een non-profit internationaal publiek netwerk, dat opgericht is in 1996 door 14 Europese landen (nu zo'n 60 landen met 550 centra en wereldwijd zo'n 1.180 leden), dat als doel heeft de ontwikkeling, de uitvoering, analyse en rapportage van de studies te coördineren, faciliteren en aan te moedigen, om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen, de kwaliteit van leven en de uiteindelijke uitkomst te evalueren voor kinderen met pediatrische reumatische aandoeningen. PRINTO bestaat uit academische en/of klinische centra die actief deelnemen aan het onderzoek en de klinische zorg van kinderen met reumatische aandoeningen. [www.printo.it](#)
[vervolg >>](#)



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Consultatie en verwijzing

Novartis

- www.periodiekekoorts.nl
- www.periodicfevers.com

Internationale Patiëntenorganisaties

- www.autoinflammatory.org
- Blog van [autoinflammatory alliance](#)
- [Systemic JIA Foundation](#)

Europese organisaties

- www.enca.org
- www.kaisz.nl

Relevante websites (overig)

- Website voor en door jongeren met reuma, waaronder sJIA www.jongerenreuma.nl
- Informatie van Stichting Zeldzame bloedziekten www.bloedziekten.nl/ada2
- Website over huidaandoeningen www.huidhuis.nl
- Multidisciplinaire internetpolikliniek voor kinderen en jongeren met een chronische ziekte www.cyberpoli.nl
- Website van het Erfocentrum www.erfelijkheid.nl
- Kinderwebsite van het Erfocentrum www.ikhebdat.nl
- Website over zeldzame aandoeningen, onder regie van de VSOP www.zichtopzeldzaam.nl
- Patiëntenwebsite van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) met onafhankelijke informatie www.thuisarts.nl

- Website van de Jeugdreuma Vereniging www.jeugdremavereniging.nl
- Website op initiatief van leder(in), gehandicapt of chronisch ziek kind. www.kindenziekenhuis.nl
- Website voor ouders die vanwege de zorg voor hun kind vaak in het ziekenhuis komen www.hetouderkompas.nl
- Website van de Stichting Kind en Ziekenhuis voor kinderen (en hun ouders) over rechten in de medische zorg www.jadokterneedokter.nl
- Website van leder(in) over financiële zaken www.meerkosten.nl
- MEE, voor ondersteuning van mensen met een beperking www.mee.nl
- Informatie over uitkering, zoals WAJONG www.rijksoverheid.nl

Achtergrondinformatie

- GeneReviews over [ADA2](#)
- Patiënteninformatie van de VKGN over [ADA2-deficiëntie](#)
- NHG-Standaard [Artritis](#)
- NHG-Standaard [Anticonceptie](#)
- NHG-Standaard [Fractuurpreventie](#)
- NHG-Behandelrichtlijn [Stoppen met roken](#)
- NHG-Praktijkhandleiding [Griepvaccinatie](#)
- VSOP- Informatie voor de huisarts over [Juveniele idiopathische artritis](#)
- VSOP- Informatie voor de huisarts over [Amyloïdose](#)
- Richtlijn [Uveïtis](#) van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Literatuurlijst

1. Aksentijevich I, Sampaio Moura N, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. Seattle (WA): University of Washington; Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. 2019. Laatst geraadpleegd 2 juni 2020.
2. Buiting C, Njoo K. Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen Huisarts en Specialist bij verwijzingen (HASP). 2017. Nederlands Huisartsen Genootschap.
3. Cush J. Autoinflammatory Syndromes. *Dermatol Clin*. 2013. 31(3), 471-480. doi:10.1016/j.det.2013.05.001.
4. Eijssens E. Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk'. 2006.
5. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014, apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
6. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012. 14: 130-141. doi:10.1007/s11926-012-0239-5.
7. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S. EULAR/PReS standarts and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017. 76: 639-646. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210112.
8. Frenkel J, Waterham HR. Autoinflammatoire ziektebeelden: onverklaarbare koorts nader verklaard. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2004. 156-165.
9. Georgin - Lavielle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G.. Autoinflammatory diseases: state of the art. *Press Med*. 2019, Februari: 25-48. doi:10.1016/j.lpm.2018.12.003.
10. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 (75): 795-810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840.
11. Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012: 447- 470.
12. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Kils F, Kone-Paut I. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011(70): 1704-1712. doi:10.1136/ard.2011.150193
13. Hendriks S. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014.
14. Hofmann S, Kapplusch F, Girschick H, Morbach H, Pablik J, Ferguson P. [Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis \(CRMO\): Presentation, Pathogenesis, and Treatment](#). *Curr Osteoporos Rep*. 2017.
15. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. *Cell*. 2010: 140(6), 784–790. doi:10.1016/j.cell.2010.03.002.
16. Legger GE, Hoppenreijns EP, Vastert SJ, Frenkel J, Wulffraat NM. Autoinflammatoire aandoeningen. In Arnbrust W, Franssen MJ, Wulffraat NM, *Werkboek Kinderreumatologie*. 2014. 167-184. Amsterdam: VU University Press.
17. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. [A role for geranylgeranylation in interleukin-1 \$\beta\$ secretion](#). *Arthritis & Rheumatology*. 2006. 54(11): 3690-3695. Laatst geraadpleegd op 12-10-2020.

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Literatuurlijst

18. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009. 621-68.
19. Meyts I, Aksentijevich I. [Deficiency of Adenosine Deaminase 2 \(DADA2\): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment](#). *Journal of Clinical Immunology*. 2018 (38): 569-578.
20. NHG-Standaard [Artritis](#) (eerste herziening 2017).
21. NHG-/SNPG-Handleiding [Griepvaccinatie](#) (herziening 2020).
22. NVK. Richtlijn medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis. Ontwikkeld op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). 2019.
23. NVR. Off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies bij zeldzame, therapie-resistente immuungemedieerde ontstekingsziekten (IMID's). 2016.
24. Schatorje E, van Royen-Kerkhof A. [Juveniele idiopathische artritis](#). *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2018 (125): 81-86.
25. ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan, G, Anton J. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis*. 2017 (76): 821-830. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210092.
26. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 (74): 1636-1644. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546.
27. ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uzie Y, Modesto C. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 (72). doi:10.1136/annrheumdis-2011-201268.
28. VSOP Informatie voor de huisarts over [Juveniele idiopathische artritis](#). 2019.

Geraadpleegde websites

- www.kaisz.nl
- www.printo.it
- www.orpha.net
- www.farmacotherapeutischkompas.nl
- www.lareb.nl
- www.amyloidose.nl
- www.vkgn.org

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Bijlage 1

Kenmerken van Autoinflammatoire aandoeningen met bekende genetische etiologie

Aandoening	Genetica	Overerving	Leeftijd 1 ^e tekenen	Belangrijkste klinische kenmerken	Behandeling
FMF	MEFV chromosoom 16 Pyrine	AR (sommige families AD)	Kinderleeftijd - adolescentie	Kortdurende, hevige aanval Erysipelas-achtig erytheem Goede respons op colchicine	Colchicine Anti-IL-1
TRAPS	TNFRSF1A chromosoom 12 TNF-1 receptor	AD, soms de novo	Kinderleeftijd	Lang aanhoudende symptomen; koorts, rillingen en spierpijn, pijnlijke rode huiduitslag	Anti-IL-1 Corticosteroiden
MKD/HIDS	MVK chromosoom 12 Mevalonaatkinase	AR	Zuigelingenleeftijd	Diarree en lymfadenopathie	Anti-TNF Anti-IL-1
CAPS	NLRP3 chromosoom 1 Cryopirine	AD	Zuigelingenleeftijd	Kou-geïnduceerde koorts, artralgie, rash, oogontsteking, sensorineuraal gehoorverlies, conjunctivitis, chronische aseptische meningitis, gewrichtsvervorming	Anti-IL-1
NALP12 aps	NALP12 chromosoom 19	AD	Zuigelingenleeftijd	Kou-geïnduceerde koorts, artralgie, urticariele rash, sensorineuraal gehoorverlies	Niet specifiek
DIRA	IL1RN chromosoom 2	AR	Zuigelingenleeftijd	Steriele multifocale osteomyelitis, periostitis en pustulose	Anti-IL-1

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Bijlage 1

Kenmerken van Autoinflammatoire aandoeningen met bekende genetische etiologie (vervolg)					
Aandoening	Genetica	Overerving	Leeftijd 1 ^e tekenen	Belangrijkste klinische kenmerken	Behandeling
PAPA	PSTPIP1 (CD2BP1) chromosoom 15	AD	Kinderleeftijd	Pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en cystische acne	Anti-TNF
Blauw syndroom	NOD2 (CARD15) chromosoom 16	AD	Kinderleeftijd	Granulomateuze polyartritis, iritis en dermatitis	Cortico's Eventueel biologicals
ADA2	ADA2 pathogene varianten Adenosyne deaminase 2	AR	Varieert, soms al vanaf kinderleeftijd	Vasculitis huid en hersenen. Poly artritis nodosa Immuundeficiëntie	TNF-alfa remmers (vasculitis) Antibiotica, immuunglobulines (immuundef) Bloedtransfusies of HSCT bij tekort bloedaanmaak
Majeed syndroom	LPIN2 chromosoom 18	AR	Neonataal	CRMO, diserythroëtische anemie, inflammatoire dermatose	NSAID en cortico's
DITRA	IL3SRN chromosoom 2	AR	Kinderleeftijd - volwassenheid	Gegeneraliseerde pustuleuze rash en koorts	Niet specifiek
CANDLE	PSMB8 chromosoom 6	AR	Neonataal - kinderleeftijd	Erythemateuze rash, artralgie/artritis, progressieve lipodistrofie	Goede respons op IL-6 blokkers gemeld

*Kenmerken van Autoinflammatoire aandoeningen met bekende genetische etiologie.
(‘The autoinflammatory conditions of known genetic etiology’)*

Bron: Oxford Textbook of Rheumatology geredigeerd door Richard A. Watts et al. 2013

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Bijlage 1

Overzichtstabel oorzaak, symptomen en behandeling van de verschillende varianten

Aandoening	FMF	MKD/HIDS	CAPS	CRMO	ADA2	sJIA
Overerving	AR	AR	AD	Zelden familiair	AR	Sporadisch
Gendefect	MEFV	MVK	NLRP3	onbekend	ADA-2	-
Eiwit	Pyrine	Mevalonaat-kinase	Cryopyrine		ADA-2	-
Duur aanvallen	12-72 uur	2-6 dagen	12-72 uur			Weken-maanden
Braken	nee	+	nee	nee	nee	nee
Diarree	nee	+	nee	Soms IBD	nee	nee
Buikpijn	++	+	soms	Soms IBD	+	+
Serositis	++	nee	nee	nee	nee	+
Spierpijn	zelden	zelden	+	botpijn	Soms	+
Lymfklieren	nee	+	+	nee	nee	+
Organomegalie	nee	milt	milt	nee	+	Lever en milt
Oogafwijkingen	nee	nee	Conjunctivitis, uveitis, papillitis	nee	+	zelden
Slijmvliezen	nee	Aften mond, faryngitis	nee	nee	nee	nee
Gewrichten	Chronische erosieve monoartritis	Artralgie, artritis	Artritis	++	soms	Destructieve polyartritis
Huidafwijkingen	Erysipelasachtig erytheem	Pleiomorfe maculo-papuleuze eruptie	Niet-jeukende urticaria	+	+	Zalmroze maculae Urticaria
Bijzonderheden	Turks, Armeens, Arabisch en Joods	Uitgelokt door stress	FCAS: uitgelokt door lage temperaturen MWS: perceptief gehoorverlies			-

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Bijlage 1

Overzichtstabel oorzaak, symptomen en behandeling van de verschillende varianten (vervolg)

Aandoening	FMF	MKD/HIDS	CAPS	CRMO	ADA2	sJIA
Amyloidose	++	+	++		nee	nee
Behandeling	Colchicine	symptomatisch	IL-1 blokkade	NSAID, soms met methotrexaat, of biologicals	Afhankelijk van manifestaties	NSAID's Anti-IL-1 methotrexaat Prednisolon

Overzichtstabel oorzaak, symptomen en behandeling van de verschillende varianten.

Bron: Werkboek kinderreumatologie, hoofdstuk Auto-inflammatoire aandoeningen.

AR = autosomaal recessief, AD = autosomaal dominant



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Bijlage 2

Algemene aandachtspunten

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren, die ook gelden voor de huisartsenzorg bij mensen met een zeldzame aandoening als AIA.⁴

Na het stellen van de diagnose

- Benader de patiënt/ouders van de patiënt actief, op korte termijn nadat de diagnose bekend is.
- Vraag hoe de patiënt de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling ervaren heeft.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en zijn naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben. Herhaal deze vraag gedurende de ziekte om na te gaan hoe het lukt om te gaan met veranderingen, vooral wanneer er sprake is van achteruitgang.

Zorgcoördinatie

- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van u als huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan u de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief aan de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.¹³
- Pas bij overdracht van het hoofdbehandelaarschap de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend

arts, die de coördinatie en het inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.¹³

- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen). Maak bij voorkeur gebruik van de [HASP-richtlijn](#).²
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) zich kunnen informeren over de patiënt via het beschikbare dossier, vooral ook over de specifieke kenmerken (lees ook [Aandachtspunten voor de huisarts](#)).

Medische begeleiding

- De behandeling van AIA ligt primair bij de hoofdbehandelaar.
- Zorg dat u op de hoogte bent van het behandelplan van de patiënt.
- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten en behandelingen (zie [Aandachtspunten voor de huisarts](#)). Overleg bij twijfel met de hoofdbehandelaar.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop (zie [Aandachtspunten voor de huisarts](#)).

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Colofon

Deze Informatie voor de huisarts over Autoinflammatoire aandoeningen is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen Stichting **KAISZ**, VSOP-Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (**VSOP**) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (**NHG**). Deze informatie maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures die te raadplegen is via www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten en de VSOP-websites: www.vsop.nl en www.zichtopzeldzaam.nl.

De tekst is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinie. Bij twijfel of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.

Stichting KAISZ

E-mail: via website www.kaisz.nl/index.php/contact
www.kaisz.nl



VSOP - Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen

Telefoon: 035-603 40 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl



Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Telefoon: 088-506 55 00
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org



Redactie

M.A. Griffioen, arts/beleidsmedewerker VSOP
D. Duchonais, management assistent VSOP
S. Angevare, bestuur KAISZ
dr. G.E. Legger, kinderarts UMCG/ Beatrix kinderziekenhuis Groningen
P.C.E. Hissink Muller, kinderarts-reumatoloog/immunoloog LUMC Leiden, Erasmus MC Rotterdam

vervolg >>



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Autoinflammatoire aandoeningen
- > Diagnostiek
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Algemeen beleid
 - > Specialistisch beleid
- > Erfelijkheidsvoorlichting, preconceptieadvies en zwangerschap
- > Varianten
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage 1
- > Bijlage 2
- > Colofon

Colofon

E.P.A.H. Hoppenreijns, kinderarts-reumatoloog, Radboudumc Nijmegen / Sint Maartenskliniek Boxmeer
Prof. dr. J. Frenkel, kinderarts UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
L. Boelman, huisarts en wetenschappelijk medewerker NHG

Namens Stichting KAISZ gaven verschillende leden feedback op de tekst vanuit patiëntenperspectief.

Ontwerp en opmaak

LMcc, Lucienne Meijer, Leusden

Deze Informatie voor de huisarts kwam mede tot stand dankzij de financiële bijdrage van Stichting KAISZ.

Soest, maart 2021



