

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

embase Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur

ARTIKELEN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

Dr. W.P. Arnold, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.
Buitenland € 315,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december). Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > Tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Systeemziekten 515

PROGRAMMA

517

ARTIKELEN

Erfelijke auto-inflammatoire syndromen 523
Sarcoïdose: een grillige aandoening 530
Nieuwe ontwikkelingen bij dermatomyositis 539
Huidafwijkingen bij paraproteïnemie 544
Porphyria and the Dermatologist 551

DIAKLINIEK

Het dermatologisch monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) palet 559
Acrokerato-elastoïdose van Costa of focale acrale hyperkeratose? 561
Een atypische presentatie van lupus profundus Dermatofibroom: een benigne tumor? 562
Neurocutane melanose met hydrocefalie en rhabdomyosarcoom 565
Een verrassende diagnose voor de dermatoloog 566
Een extreme vorm van winterhanden 570
Kaposisarcroom: drie patiënten met een verschillend verhaal 572

ARTIKELEN

Behandeling van cutane lupus erythematosus 574
Antinucleaire antistoffen in de klinische praktijk 582

VERENIGING

Onrust in opleidingsland 586
Dermato – venereoloog? 587

AFBEELDING OMSLAG

Potloodtekening van Evelien Jagtman: Kind met waterpokken in bad.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen. Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

TEN GELEIDE

Systeemziekten

Het bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 20ste nascholingscursus op donderdag 8 en vrijdag 9 november 2012 in het Hilton Hotel in Antwerpen.

Deze nascholingscursus staat in het teken van Systeemziekten.

Op donderdagvoormiddag bieden we u vier praktische workshops aan door specialisten die u graag de échte knepen van het vak leren.

Op donderdagnamiddag en vrijdag zullen twaalf eloquente experts u inwijden in de wondere wereld van de Systeemziekten. Collagenosen, ontstekings- en metabole ziekten zullen de revue passeren in alle facetten die relevant zijn voor uw dagelijkse praktijk: pathofysiologie, diagnose, kliniek en behandeling.

Op vrijdag kijken we vol verwachting uit naar de diakliniek, waarvan de beste casus wordt bekroond met een reisstipendium.

Deze twintigste jubileumeditie willen we niet onopgemerkt voorbij laten gaan, en zullen we de nodige luister bijzetten op een spetterende feestavond in de Art Nouveau Zaal van Grand Café Horta (www.grandcafehorta.be) in Antwerpen met een uniek optreden van het wereldberoemde Scala & Kolacny Brothers (www.scalachoir.com), gevolgd door een gastronomisch *walking dinner* en een dansbare dj-set. Dit mag u gewoon niet missen!

We hopen u zéér talrijk te mogen verwelkomen.

Het bestuur van de SNNDV

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.eu

LOCATIE

Hilton Hotel Antwerpen
Groenplaats 32
2000 Antwerpen
Telefoon: +32 (0)3 2041212

BESTUUR

Voorzitter
Prof. dr. Siegfried Segaert

Secretaris
Dr. Jos Vanhee

Penningmeester
Prof. dr. Maurice van Steensel

Algemene leden
Dr. Marcel Bekkenk
Dr. Stefan Kerre

Dr. Danielle Kuijpers
Prof. dr. Katia Ongenae
Prof. dr. Maarten Vermeer

SECRETARIAAT

Dr. Jos Vanhee
Dermatologie
AZ Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
E-mail: jos.vanhee@telenet.be

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: +31 (0)40 285 2212
Fax: +31 (0)40 285 1966
E-mail: snndv@mediscon.nl

HOOFDSPONSORS

Abbott, Galderma, Leo, Pfizer

PROGRAMMA

DONDERDAG 8 NOVEMBER 2012

10.00 - 10.30	Ontvangst en Inschrijving
10.30 - 13.00	Workshops
	1. Dermoscopie <i>Prof. dr. Lieve Brochez en dr. Katrien Vossaert</i>
	2. Esthetische dermatologie: fillers <i>Dr. Barbara Boone en dr. Isabelle Verhaeghe</i>
	3. Anatomopathologie <i>Prof. dr. Sofie De Schepper en dr. Marc Haspeslagh</i>
	4. Dermatochirurgie <i>Dr. Gertruud Krekels</i>
13.00 - 13.55	Lunch en inschrijving
13.55 - 14.00	Opening
Vorzitters	<i>Prof. dr. Maurice van Steensel en dr. Jos Vanhee</i>
14.00 - 14.30	Inleiding tot het immuunsysteem voor de dermatoloog <i>Dr. Bing Thio</i>
14.30 - 15.00	Auto-inflammatoire aandoeningen <i>Dr. Joost Frenkel</i>
15.00 - 15.30	Sarcoïdose <i>Prof. dr. Marjolein Drent</i>
15.30 - 16.00	Pauze
Vorzitters	<i>Prof. dr. Maurice van Steensel en dr. Jos Vanhee</i>
16.00 - 16.30	Dermatomyositis <i>Prof. dr. Maarten Vermeer</i>
16.30 - 17.00	Sclerodermiforme dermatosen <i>Dr. Elke de Jong</i>
17.00 - 17.30	Capillaroscopie <i>Dr. Vanessa Smith</i>
19.00 - 01.00	Feestavond

VRIJDAG 9 NOVEMBER 2012

Voorzitters	<i>Dr. Jos Vanhee en prof. dr. Maarten Vermeer</i>
09.30 - 10.00	Vasculitis <i>Prof. dr. Rick Hoekzema</i>
10.00 - 10.30	Syndroom van Kawasaki <i>Prof. dr. Taco Kuijpers</i>
10.30 - 11.00	Huidafwijkingen bij paraproteïnemie <i>Dr. Olivier Aerts</i>
11.00 - 11.30	Pauze
Voorzitters	<i>Prof. dr. Siegfried Segært en prof. dr. Maurice van Steensel</i>
11.30 - 12.20	Keynote Lecture: Cutaneous porphyria <i>Prof. dr. Robert Sarkany</i>
12.20 - 13.30	Lunch
Voorzitters	<i>Dr. Marcel Bekkenk en dr. Stefan Kerre</i>
13.30 - 14.50	Diakliniek
14.50 - 15.25	Pauze
Voorzitters	<i>Dr. Danielle Kuijpers en prof. dr. Siegfried Segært</i>
15.25 - 15.30	Uitreiking reisstipendium
15.30 - 16.00	Lupus erythematosus <i>Prof. dr. Petra De Haes</i>
16.00 - 16.30	Labo tests bij systeemziekten <i>Dr. Jan Damoiseaux</i>
16.30	Slotbeschouwingen

SPREKERS EN VOORZITTERS

Dr. Olivier Aerts

Dermatologie
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: olivier.aerts@gmail.com

Dr. Marcel W. Bekkenk

Dermatologie
Reinier de Graaf Gasthuis
Postbus 5011
2600 GA Delft
Nederland
E-mail: Bekkenk@rdgg.nl

Dr. Barbara Boone

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: barbara.boone@ugent.be

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

Dr. Jan Damoiseaux

Klinische Immunologie
Maastrichts Universitair Medisch Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: jan.damoiseaux@mumc.nl

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

Dr. Elke de Jong

Dermatologie
UMC St Radboud Nijmegen
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland
E-mail: e.dejong@derma.umcn.nl

Prof. dr. Sofie De schepper

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: Sofie.DeSchepper@ugent.be

Prof. dr. Marjolein Drent

Longziekten
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: m.drent@mumc.nl

Dr. Joost Frenkel

Kindergeneeskunde
UMC Utrecht
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Nederland
E-mail: j.frenkel@umcutrecht.nl

Dr. Mark Haspeslagh

Anatomopathologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: marchaspeslagh@skynet.be

Prof. dr. Rick Hoekzema

Dermatologie
VUMc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

Dr. Stefan Kerre

Dermatologie
Imeldaziekenhuis
Imeldalaan 9
2820 Bonheiden
België
E-mail: stefan@kerre.com

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: Gertruud.krekels@cze.nl

Dr. Danielle Kuijpers
 Dermatologie
 Amphia ziekenhuis
 Molengracht 21
 4818 CK Breda
 Nederland
 E-mail: DKuijpers@amphia.nl

Prof. dr. Taco Kuijpers
 Kindergeneeskunde
 AMC
 Meibergdreef 9
 1105 AZ Amsterdam
 Nederland
 E-mail: t.w.kuijpers@amc.nl

Prof. dr. Katia Ongenaë
 Dermatologie
 UZ Gent
 De Pintelaan 185
 9000 Gent
 België
 E-mail: katia.ongenaë@uzgent.be

Dr. Robert Sarkany
 Photobiology
 St. John's Institute of Dermatology
 St. Thomas's Hospital
 Lambeth Palace Road
 London SE1 7EH
 England
 E-mail: robert.sarkany@gstt.nhs.uk

Prof. dr. Siegfried Segaeert
 Dermatologie
 UZ Sint-Rafaël
 Kapucijnenvoer 33
 3000 Leuven
 België
 E-mail: Siegfried.segaeert@med.kuleuven.be

Dr. Vanessa Smith
 Reumatologie
 UZ Gent
 De Pintelaan 185
 9000 Gent
 België
 E-mail: Vanessa.smith@ugent.be

Prof. dr. Maurice van Steensel
 Dermatologie
 Maastrichts Universitair Medisch Centrum
 Postbus 5800
 6202 AZ Maastricht
 Nederland
 E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

Dr. Bing Thio
 Dermatologie
 Erasmus Medisch Centrum
 Postbus 2040
 3000 CA Rotterdam
 Nederland
 E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

Dr. Jos Vanhee
 Dermatologie
 AZ Sint Blasius
 Kroonveldlaan 50
 9200 Dendermonde
 België
 E-mail: jos.vanhee@telenet.be

Dr. Isabelle Verhaeghe
 Dermatologie
 UZ Antwerpen
 Wilrijkstraat 10
 2650 Edegem
 België
 E-mail: dermatology@penta.be

Prof. dr. Maarten Vermeer
 Dermatologie
 LUMC
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Nederland
 E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Dr. Katrien Vossaert
 Dermatologie
 Stationstraat 92
 9990 Maldegem
 België
 E-mail: katrien.vossaert@pandora.be

ARTIKELN

Erfelijke auto-inflammatoire syndromen

J. Frenkel

Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:

*Dr. Joost Frenkel
UMC Utrecht
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
E-mail: j.frenkel@umcutrecht.nl*

Auto-inflammatoire ziekten kenmerken zich door een chronische of recidiverende ontsteking zonder dat daaraan infectie of auto-immuniteit ten grondslag ligt. Het is de ongecontroleerde activiteit van het aangeboren (*innate*) afweersysteem die tot ziekteverschijnselen leidt. Veel auto-inflammatoire ziekten, zoals het schnitzlersyndroom en het SAPHO-syndroom, zijn verworven. In dit overzicht zullen wij ons echter beperken tot de auto-inflammatoire ziekten met een genetische oorzaak. In de afgelopen vijftien jaar zijn de verantwoordelijke genen geïdentificeerd van zeker vijftien erfelijke ontstekingsziekten (tabel 1).

Hoewel de oorzaak van deze ziekten genetisch en dus permanent aanwezig is, zijn de klachten meestal intermitterend en zijn er klachtenvrije intervallen van wisselende duur. Tijdens exacerbaties zijn de ontstekingsverschijnselen doorgaans gegeneraliseerd. Koorts, anorexie en malaise staan op de voorgrond en bij bloedonderzoek zijn acutefase-eiwitten verhoogd. Daarnaast kunnen er orgaangebonden ontstekingsverschijnselen zijn, zoals aseptische meningitis, iridocyclitis, artritis of serositis. De huid is zeer vaak betrokken bij de ontsteking. Sommige kenmerkende huidbeelden stellen de dermatoloog in staat de diagnose te stellen. Dit kan grote gevolgen hebben voor behandeling en prognose. In het volgende overzicht worden de belangrijkste syndromen kort samengevat.

AANDOENINGEN MET OVERWEGEND MACULOPAPULEUZE HUIDVERSCHEIJNSELEN

Middellandse Zeekoorts (*familial Mediterranean fever, FMF*)

FMF is een autosomaal recessieve ziekte die voorkomt onder Armeniërs, Turken, niet-Asjkenazische

Joden en Arabieren, inclusief Noord-Afrikanen. In andere bevolkingsgroepen is de aandoening extreem zeldzaam. Onder mensen uit Oost-Turkije en Armenië is de prevalentie daarentegen 1:500.¹ De oorzaak is gelegen in mutaties in het *MEFV*-gen (voor *MEditerranean FeVer*), dat codeert voor het eiwit pyrine.^{2,3} Pyrine is betrokken bij de productie van het pro-inflammatoire cytokine interleukine (IL)-1 β . De mutaties leiden tot verhoogde productie van IL-1 β .⁴ Patiënten hebben aanvallen van koorts met artritis en/of serositis. De steriele serositis kan alle lichaamsvliezen treffen: pleuritis, pericarditis, periorchitis, maar het vaakst peritonitis. De artritis beperkt zich tot een van de grote gewrichten. Ongeveer een derde van de patiënten vertoont een op erysipelas gelijkend erytheem (figuur 1).⁵ De eenzijdig scherp begrensde verheven pijnlijke roodheid beperkt zich doorgaans tot de voetrug, enkel of het scheenbeen. Patiënten met FMF hebben een verhoogde kans op vasculitis, met name henoch-



Figuur 1. Erysipelasachtig erytheem. Scherpbegrensd verheven pijnlijk erytheem op de voetrug van een Israelische FMF-patiënt (foto met dank aan Eldad Ben-Chetrit, Rheumatology Unit, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel).

Tabel 1. Erfelijke auto-inflammatoire syndromen, genetica, kliniek en therapie.

aandoening	FMF	TRAPS	CAPS: FCAS	CAPS: MWS	CAPS: CINCA	FCASII	FCASIII	MKD (HIDS)	DIRA	DITRA	PSORS2/CAMPS	PAPA	Majeed-syndroom	ALDD	Blausyndroom
overerving	AR	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AR	AR	AR	AD	AD	AR	AR	AD
gen	MEFV	TNFRSF1A	NLRP3	NLRP3	NLRP3	NLRP12	PLCG2	MVK	IL1RN	IL36RN	CARD14	PSTPIP1	LPIN2	PSMB8	NOD2
eiwit	Pyrine	Type- TNF-receptor	cryopyrine	cryopyrine	cryopyrine	NLRP12	Fosfolipase-C γ 2	mevalonaat-kinase	IL-1RA	IL-36-RA	CARD14	PSTPIP1	Lipin 2	immuno-proteasoom-subunit	NOD2
aanvalsduur	0,5-3d	1-2od	0,5-3d	0,5-3d	continu			2-6d	continu	continu	continu	continu	continu	continu	continu
extracutane verschijnselen	koorts, serositis, artritits	koorts, serositis, artritits, myositis	koorts, hoofdpijn, serositis, artritits, gehoerverlies	koorts, hoofdpijn, serositis, artritits, myositis	koorts, hoofdpijn, serositis, artritits, myositis	koorts, lymfadenopathie, hoofdpijn, braken, buikpijn, diarree, artralgie, artritits	recidiverende infecties, immuno-deficiëntie, auto-immuniteit	koorts, lymfadenopathie, hoofdpijn, braken, buikpijn, diarree, artralgie, artritits	koorts, hepatosplenomegalie, osteolytische en hypertrofische bothaarden,			pyogene artritits	multifocale osteomyelitis, dyserythrocytische anemie	spieratrofie, progressieve gewrichtscontracturen	perifere symmetrische polyartritits, granuloma-teuze uveitis
mucosale verschijnselen		conjunctivitis	conjunctivitis	conjunctivitis	conjunctivitis			orale aften							
huidverschijnselen	eryspelaslike erythema	migrerende erythematuze papels en plaques	niet-jeukende urticaria	niet-jeukende urticaria	niet-jeukende urticaria	niet-jeukende urticaria	niet-jeukende urticaria; granulomen	pleiomorfe maculopapuleuze eruptie	pustulosquamuleuze eruptie, nagelputjes, distale onycholyse	gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis	plaquepsoriasis	acne conglobata, pyoderma gangrenosum	neutrofiële panniculitis	panniculitis, lipodystrofie	granulomateuze dermatitis
behandeling	colchicine	symptomatisch	IL-1-blokkade	IL-1-blokkade	IL-1-blokkade	symptomatisch	symptomatisch	symptomatisch	anakinra	symptomatisch	symptomatisch	steroiden / anakinra	IL-1-blokkade	symptomatisch	
bijzonderheid	Turken Armeniers Arabieren Oriëntaalse Joden		uitgelokt door lage omgevings-temp.	uitgelokt door lage omgevings-temp.	uitgelokt door lage omgevings-temp.	uitgelokt door lage omgevings-temp.	uitgelokt door lage omgevings-temp.	uitgelokt door stress, inentingen etc. Ernstiger fenotype (MA) met neurologische verschijnselen						drie fenotypen: CANDLE, JMP- en nakajonishimura-syndroom	

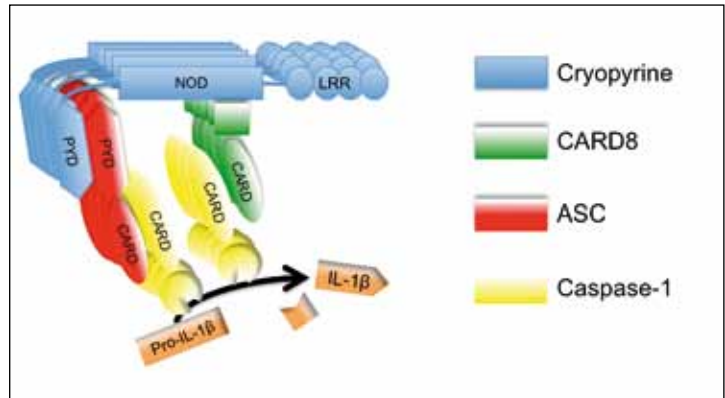
schönleinpurpura. Tijdens aanvallen zijn ontstekings-eiwitten in het bloed verhoogd. Een van deze eiwitten, het serum amyloïd A (SAA)-eiwit kan irreversibel neerslaan in organen. Deze AA-amyloidose treft vooral de nieren en kan leiden tot terminale nierinsufficiëntie.⁵ De behandeling van FMF met dagelijkse orale profylaxe met colchicine is doorgaans zeer effectief.⁶⁻⁸

Cryopyrinegeassocieerde periodieke syndromen

De autosomaal dominante cryopyrinegeassocieerde periodieke syndromen (CAPS, OMIM/606416) omvatten een spectrum van aandoeningen. Dit loopt van het milde familiale koudegeïnduceerd auto-inflammatoir syndroom (FCAS; OMIM/120100), via het intermediaire muckle-wellssyndroom (MWS; OMIM/191900) tot het ernstige chronisch infantiel neurologisch cutaan articulair (CINCA) syndroom, in de Angelsaksische literatuur bekend als *neonatal onset multisystem inflammatory disease* (NOMID; OMIM/607115).^{9,10} De ziekteverschijnselen beginnen vrijwel altijd op de kinderleeftijd, meestal in de neonatale periode. Bij het FCAS-fenotype treden korte aanvallen van koorts, hoofdpijn, conjunctivitis en een migrerende niet-jeukende gegeneraliseerde urticariforme eruptie op. De verschijnselen beginnen meestal 1-3 uur na blootstelling aan een lage omgevingstemperatuur. Koortsaanvallen met dezelfde huiduitslag zijn ook bij de ernstiger fenotypen aanwezig (figuur 2). Bij het MWS treden de aanvallen vaak spontaan op. Daarbij kunnen artritis en serositis optreden. Soms doet het gehoororgaan mee en ontwikkelen patiënten een perceptief gehoorverlies. Op den duur hebben MWS-patiënten een hoge kans op het ontwikkelen van AA-amyloidose. Het CINCA/NOMID-fenotype heeft zeer frequente tot continue ontstekingsverschijnselen. Naast huid, conjunctiva, serosa, gewrichten en gehoor, wordt dit fenotype gekenmerkt door lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, betrokkenheid van de ogen (uveitis, papillitis) en een chronische aseptische meningo-encefalitis, leidend tot hydrocefalus, epilepsie en cognitieve achteruitgang.¹¹ Tijdens exacerbaties zijn in het bloed verhoogde acutefase-eiwitten aantoonbaar en een neutrofiële granulocytose. Anders dan bij koude-urticaria kunnen de afwijkingen niet worden uitgelokt door plaatselijke koeling van de huid: de ijsbloktest



Figuur 2. Niet-jeukende urticaria bij een driejarige jongen met het CINCA/NOMID-syndroom.



Figuur 3. Schematische weergave van het NLRP3 inflammasoom: Elk cryopyrine/NLRP3-eiwit kan via de adaptoreiwitten ASC en CARD8 twee procaspase-1-moleculen binden. Deze worden geactiveerd tot enzymen die pro-IL-1 en pro-IL-18 proteolytisch kunnen omzetten in actieve cytokinen. Via NOD-NOD-interactie vormt cryopyrine oligomeren, waardoor een groot cytoplasmatisch complex ontstaat: het inflammasoom.

is negatief. Bij meer dan de helft van de patiënten is een van de allelen van *NLRP3* gemuteerd. Dit gen codeert voor het eiwit cryopyrine. Dat eiwit komt tot expressie in het cytoplasma van onder andere leukocyten en keratinocyten. Het is een receptor voor uiteenlopende gevaarsignalen, onder andere bacteriële bestanddelen, virale DNA, onoplosbare kristallen en UV-straling. Wanneer het geactiveerd wordt, vormt het multimeren en kan het, via de adaptoreiwitten ASC en CARD8, caspase-1 binden en activeren. Het zo gevormde eiwitcomplex wordt een inflammasoom genoemd (figuur 3). Caspase-1 is een proteolytisch enzym dat het inactieve pro-IL-1β omzet in het actieve IL-1β. Er zijn inmiddels meer dan negentig pathogene mutaties bekend in *NLRP3*. De onderzochte mutaties leiden tot een overactiviteit van het cryopyrine, waardoor assemblage en activatie van inflammasomen wordt gestimuleerd.¹² CAPS is bij uitstek een IL-1-gemedieerde ziekte. Behandeling met IL-1-blokkerende middelen werkt snel en doeltreffend bij deze groep van aandoeningen. Dat geldt zowel voor recombinant humaan IL-1-receptorantagonist (anakinra), voor monoclonale antistoffen tegen IL-1 (canakinumab) als voor het IL-1-receptor/IgG-fusie-eiwit rilonacept.¹³⁻¹⁵ Ook na jarenlange behandeling blijft het effect behouden.^{16,17} Onderbreking van de behandeling leidt echter steevast tot een recidief. Bij circa 40% van de patiënten met een klassiek CAPS-fenotype wordt geen mutatie gevonden bij klassieke DNA-analyse van *NLRP3* en verwante genen. Desondanks reageren deze patiënten evengoed op behandeling met IL-1-blokkade. Een deel van deze patiënten blijkt somatisch mosaïcisme voor pathogene *NLRP3*-mutaties te hebben.¹⁸

FCAS type II

Mutaties in *NLRP12* veroorzaken een ziektebeeld dat sterk lijkt op FCAS, inclusief de uitlokking van aanvallen door een lage omgevingstemperatuur.^{19,20} *NLRP12* is qua structuur sterk verwant aan *NLRP3* en heeft vermoedelijk een vergelijkbare functie.

De ziekte is extreem zeldzaam. Over het effect van behandeling is weinig bekend.

FCAS type III

FCAS-III is ook bekend als *phospholipase-C γ -associated antibody deficiency and immune dysregulation* (PLAID; OMIM 614468) is een autosomaal dominant syndroom.²¹ De patiënten hebben vanaf zeer jonge leeftijd urticaria en angio-oedeem uitgelokt door lage omgevingstemperatuur, lokale verdamping en innname van koude dranken. Ook komen steriele granulomen van huid en slijmvliezen vanaf de geboorte voor. Naast deze auto-inflammatoire verschijnselen ontwikkelen de patiënten een humurale immunodeficiëntie, autoantistoffen en IgE-gemedieerde allergie. Deleties in het *PLCG2*-gen leiden tot een eiwit dat, vooral bij lagere temperaturen, overactief is en tot mestceldegranulatie leidt. Over behandeling en beloop is nog weinig bekend.

Mevalonaatkinasedeficiëntie

Mevalonaatkinasedeficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte. De ziekte is zeldzaam, enkele honderden patiënten wereldwijd, maar een groot deel van hen is Nederlands.²² Mutaties in beide allelen van het *MVK*-gen leiden tot een sterk verminderde activiteit van het enzym mevalonaatkinase.^{23,24} Op nog niet geheel opgehelderde wijze leidt dit tot een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder IL-1 β . Klinische verschijnselen beginnen vroeg, meestal in het eerste levensjaar. De patiënten hebben koortsaanvallen die acuut beginnen en meestal 3-5 dagen duren. Daarbij is er vaak pijnlijke lymfklierzwellen in de hals. De meeste patiënten hebben ook hoofdpijn, gewrichtspijnen, soms met evidente artritis, buikpijn, misselijkheid, braken en/of diarree. Bij zeer ernstig aangedane patiënten verlopen ontstekingsaanvallen soms fataal.^{25,26} De huid doet bij twee derde van de patiënten mee, zij het niet

bij iedere aanval. De eruptie is doorgaans gegeneraliseerd fijnvlekkig maculopapuleus, maar ook urticaria, purpura en erythema nodosum zijn beschreven. Afteuze ulcera in de mond komen bij de helft van de patiënten voor.²² Bij aanvullend onderzoek heeft een deel van de patiënten een sterk verhoogd serum-IgD. Vandaar de oorspronkelijke benaming hyper-IgD-periodiekkooortssyndroom.²⁷ Bij zeker een kwart van de patiënten is het IgD echter volstrekt normaal. Tijdens koortsaanvallen is de concentratie van het substraat van mevalonaatkinase, mevalonzuur, in de urine sterk verhoogd. Bij patiënten met een ernstig enzymdefect is de urinaire mevalonaatexcretie zeer sterk verhoogd. Dit ernstige fenotype staat dan ook bekend als mevalonacidurie.²⁶ De diagnose wordt gesteld door analyse van het *MVK*-gen. Er is geen evidence-based behandeling voor MKD. De meeste patiënten komen uit met aanvalsbehandeling met niet-steroidale ontstekingsremmers of prednisolon. Wanneer dit tekort schiet is interleukine-1 blokkade met anakinra werkzaam gebleken.^{28,29} Heterozygote mutaties in hetzelfde gen, *MVK*, zijn betrokken bij autosomaal dominante gedissemineerde oppervlakkige actinische porokeratose.³⁰ Deze huidafwijking is echter niet bij MKD-patiënten beschreven.

Tumornecrosefactor-receptorgeassocieerd periodiek syndroom (TRAPS)

Mutaties in *TNFRSF1A*, de type-1-tumornecrose factorreceptor leiden tot een ziektebeeld met koortsaanvallen die dagen tot weken aanhouden.³¹ 80% van de patiënten hebben de eerste klachten op de kinderleeftijd, maar een debuut op hoge leeftijd is ook mogelijk. De koorts kan gepaard gaan met serositis, artritis, myofasciitis, conjunctivitis of uveïtis. De cutane verschijnselen bestaan meestal uit pijnlijke erythematuze papels (figuur 4) en plaques.³² De afwijkingen verplaatsen zich soms in centrifugale richting, waarbij ook de onderliggende spieren en gewrichten pijnlijk ontstoken raken. Aanvallen beginnen vaak met unilaterale roodheid en zwelling van oorschelp of oogleden. De diagnose wordt gesteld door aantonen van de mutatie in het *TNFRSF1A*-gen. De pathofysiologie van TRAPS is complex. Hoewel aanvankelijk werd verondersteld dat de mutatie tot overmatige TNF-signalering leidde, blijkt ook bij dit ziektebeeld IL-1 een centrale rol te spelen.³³ Aanvalsbehandeling met systemische corticosteroiden volstaat bij een deel van de patiënten. Patiënten die hiermee niet uitkomen hebben soms baat bij de TNF- α -blokker etanercept en anders bij interleukine-1-blokkade.³⁴ Onbehandeld ontwikkelen veel TRAPS-patiënten AA-amyloidose.



Figuur 4. Migrerende guirlandevormige maculopapuleuze eruptie tijdens een exacerbatie van TRAPS.

AANDOENINGEN MET OVERWEGEND PUSTULEUZE HUIDVERSCHIJNSELEN

Deficiëntie van interleukine-1-receptorantagonist (DIRA)

DIRA is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door mutaties in *IL1RN*, het gen dat codeert voor interleukine-1-receptorantagonist (IL-1RA) de natuurlijke antagonist van interleukine-(IL)-1.³⁵ IL-1 α en - β zijn zeer krachtige pro-inflammatoire cytokinen. Bij het



Figuur 5. Gegeneraliseerde pustulosquameuze eruptie bij een jonge zuigeling met deficiëntie van de IL-1-receptorantagonist (DIRA).

ontbreken van IL-1RA is er een ongecontroleerde activiteit van IL-1. Klinisch komt de ziekte tot uiting in de eerste levensweken, met koorts, prikkelbaarheid, malaise, voedingsproblemen en een gegeneraliseerde pustulosquameuze huidruptie (figuur 5). Het gelaat en de behaarde hoofdhaar zijn doorgaans aangedaan. Een opvallend verschijnsel bij DIRA is pathergie: een steriele purulente ontstekingsreactie op lokaal trauma, zoals venapuncties of infusen. Aan de vingernagels kunnen putjes en distale onycholyse optreden. Orale ulcera zijn bij enkele patiënten beschreven. Kenmerkend voor DIRA zijn de steriele hypertrofische botontstekingen die bijzonder pijnlijk kunnen zijn. Onbehandeld heeft de ziekte een hoge mortaliteit als gevolg van een systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS) met multiorgaanfalen. Net als bij de meeste auto-inflammatoire ziekten zijn bij DIRA in het bloed acutefase-eiwitten verhoogd. De behandeling van DIRA bestaat uit suppletie van het ontbrekende eiwit in de vorm van recombinant humaan IL-1RA (anakinra). Daarmee komen de patiënten in complete remissie.

Deficiëntie van interleukine-36-receptorantagonist (DITRA)

DITRA is een autosomaal recessieve aandoening die vooral beschreven is bij mensen van Noord-Afrikaanse origine.³⁶ De ziekte presenteert zich meestal voor de puberteit, vaak al in de eerste levensweken met een gegeneraliseerde erythemasquameuze eruptie. Acute exacerbaties met gegeneraliseerde pustulose en erythrodermie (figuur 6) gaan gepaard met hoge koorts, hyperleukocytose en sterk verhoogde acutefase-eiwitten en kunnen fataal verlopen. Histologisch is er sprake van een psoriasis pustulosa. De oorzaak is gelegen in mutaties in *IL36RN*, dat codeert voor de IL-36-receptorantagonist (IL-36RA). Dit eiwit is qua vorm en functie sterk verwant aan IL-1RA. Zoals bij DIRA de IL-1-signalering ontremd is, wordt bij DITRA IL-36 niet geantagoneerd. Helaas is IL-36RA niet recombinant verkrijgbaar. Behandeling is symptomatisch. Recent is een ander gen, *CARD14*, geïdentificeerd bij autosomaal dominante plaquesoriasis.³⁷

Pyogene artritis pyoderma acnesyndroom

Het pyogene artritis pyoderma acnesyndroom



Figuur 6. Plantaire laesie bij gegeneraliseerde pustulose psoriasis bij een 14-maanden oud meisje met deficiëntie van IL-36-receptorantagonist (DITRA).

(PAPA; OMIM/604416) is een zeldzame autosomaal dominante ontstekingsziekte. Spontaan of na minimaal trauma ontwikkelen patiënten purulente ontstekingen van gewrichten en/of huid. Bij jonge kinderen staat de destructieve monoartritis op de voorgrond. Vanaf de puberteit overheersen de cutane verschijnselen. Patiënten krijgen ernstige acne conglobata en een aantal heeft hardnekkige pyoderma gangrenosumlaesies.³⁸ Bij aanvullend onderzoek is er een acutefasereactie. Het verantwoordelijke gen, *PSTPIP1*, codeert voor een cytoplasmatisch eiwit dat complexen kan vormen met het *Mediterranean fever*-eiwit, pyrine. De mutaties bij het PAPA-syndroom leiden net als die bij FMF tot een toegenomen productie van IL- β .³⁹ De huidverschijnselen reageren vaak onvoldoende op corticosteroiden. Zowel behandeling met anakinra als met etanercept is in individuele gevallen effectief gebleken.³⁴

Majeedsyndroom

Er zijn slechts enkele Jordaanse en Turkse families beschreven met het autosomaal recessieve majeedsyndroom (OMIM#609628).⁴⁰ Patiënten zijn ziek vanaf de jonge zuigelingenleeftijd met frequent recidiverende koortsaanvallen, een steriele multifocale osteomyelitis, een verstoorde aanmaak van rode bloedcellen en gestoorde groei. De ziekte uit zich cutaan als een pustulose of een neutrofiële panniculitis (sweetsyndroom). Het syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het *LPIN2*-gen dat codeert voor het lipin-2-eiwit. Hoe de mutaties tot ontsteking leiden is duister. IL-1 β speelt in ieder geval een rol want behandeling met monoclonale antistoffen tegen IL-1 β is zeer effectief.

AANDOENINGEN MET NODULAIRE HUIDVERSCIJNSELEN

Blausyndroom

Blausyndroom (OMIM #186580) is een zeldzame autosomaal dominante aandoening, gekenmerkt door symmetrische perifere polyartritis, recidiverende uveïtis en een granulomateuze dermatitis. De ziekte begint doorgaans voor het vierde levensjaar met huid- en gewrichtsverschijnselen en vaak ook koortsepisoden. Hoewel uiteenlopende huidverschijnselen zijn

beschreven, komt de klassieke manifestatie overeen met die van cutane sarcoidose, waar de ziekte ook microscopisch niet van valt te onderscheiden.⁴¹ De patiënten hebben vaak een gevoelige papulonodulaire eruptie met geelbruinige verkleuring. Soms is de eruptie nauwelijks verheven en vallen de granuloma-teuze infiltraten slechts bij palpatie op. De romp en extremiteiten zijn het vaakst aangedaan. De diagnose wordt gesteld door het aantonen van mutaties in een van de allelen van het *NOD2/CARD15*.⁴² Deze mutaties leiden tot een verhoogde activiteit van NFκB, een transcriptiefactor die talloze genen van het immuunsysteem aanstuurt. Behandeling is symptomatisch.⁴⁴

Auto-inflammatie lipodystrofie dermatosesyndroom

Drie schijnbaar ongerelateerde autosomaal recessief erfelijke aandoeningen, het nakajo-nikimurasyndroom, het *Joint contractures muscular atrophy microcytic anemia panniculitis (JMP) syndrome* en het *Cronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome* blijken alle te berusten op mutaties in hetzelfde gen, *PSMB8*.⁴³⁻⁴⁵ Hoewel bij de eerste twee syndromen gewrichtscontracturen en spieratrofie op de voorgrond staan, hebben de aandoeningen met elkaar gemeen dat er een panniculitis optreedt en vervolgens ter plaatse lipodystrofie. Het inflammatoire karakter komt tot uiting in koortsepisoden en verhoogde acutefase-eiwitten. Het *PSMB8*-gen codeert voor een subunit van immunoproteasomen. Anders dan bij de meeste auto-inflammatoire aandoeningen is niet het IL-1-pad, maar het interferonpad bij deze ziekten overactief. Over behandeling is weinig bekend.

CONCLUSIE

Patiënten met erfelijke auto-inflammatoire ziekten hebben meestal cutane verschijnselen en kunnen zich primair aan de huidarts presenteren. Bij potentieel levensbedreigende aandoeningen als CAPS en DIRA is behandeling met IL-1-blokkade zeer effectief gebleken, net als colchicine bij FMF. Bij andere syndromen zoals DITRA ligt oorzakelijke behandeling voor de hand, maar is vooralsnog alleen symptomatische behandeling beschikbaar. De ervaring met gerichte behandeling van deze zeldzame ziekten heeft geleid tot effectieve inzet van IL-1-blokkade bij vergelijkbare niet-erfelijke auto-inflammatoire ziekten, zoals *Still's disease* en jicht. Zo kunnen lessen van 'postzegels' van pas komen in de dagelijkse praktijk.

LITERATUUR

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. *Familial mediterranean fever in the world*. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53.
2. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial mediterranean fever. *The international FMF consortium*. *Cell* 1997;90:797-807.
3. French FMF Consortium. *A candidate gene for familial mediterranean fever*. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
4. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. *Gain-of-function pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice*. *Immunity* 2011;34:755-68.
5. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. *Familial mediterranean fever at the millennium. clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health*. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:268-97.
6. Ben-Zvi I, Livneh A. *Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy*. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:105-12.
7. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. *A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever*. *N Engl J Med* 1974;291:932-4.
8. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever*. *N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
9. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. *Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and muckle-wells syndrome*. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
10. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. *Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes*. *Am J Hum Genet* 2002;71:198-203.
11. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. *A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients*. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;66:57-68.
12. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. *NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in muckle-wells autoinflammatory disorder*. *Immunity* 2004;20:319-25.
13. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition*. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
14. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. *Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome*. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
15. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebail M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. *Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies*. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
16. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. *Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes*. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375-86.
17. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddart

N, Couloignier V, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.

18. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625-32.
19. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614-9.
20. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, Caroli F, Carta S, Caorsi R, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum* 2011;63:830-9.
21. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012;366:330-8.
22. Hilst JC van der, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, Meer JW van der, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:301-10.
23. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Velde-Visser SD van de, Jong JG de, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. international hyper-IgD study group. *Nat Genet* 1999;22:178-81.
24. Houten SM, Kuis W, Duran M, Koning TJ de, Royen-Kerkhof A van, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
25. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993;91:915-21.
26. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: From mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;26:1-13.
27. Meer JW van der, Vossen JM, Radl J, Nieuwkoop JA van, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
28. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1855-9.
29. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, Meer JW van der, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155-8.
30. Zhang SQ, Jiang T, Li M, Zhang X, Ren YQ, Wei SC, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet* 2012;44:1156-60.
31. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
32. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000;136:1487-94.
33. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011;208:519-33.
34. Haar N ter, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun 29.
35. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, Royen-Kerkhoff A van, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-37.
36. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620-8.
37. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012;90:784-95.
38. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961-9.
39. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13501-6.
40. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
41. Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:411-8.
42. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manowrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
43. Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, Mizrachi D, Hernandez MD, Sousa AB, et al. PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:866-72.
44. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, nakajo-nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14914-9.

45. Liu Y, Ramot Y, Torreló A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis

with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012;64:895-907.

SAMENVATTING

Erfelijke auto-inflammatoire syndromen zijn genetisch bepaalde steriele ontstekingsziekten. Gemeenschappelijke kenmerken zijn recidiverende koorts en verhoogde acutefase-eiwitten. Bij vrijwel al deze ziekten is de huid in het ziekteproces betrokken. Inmiddels is een aantal van de verantwoordelijke genen geïdentificeerd. Interleukine-1 blijkt een centrale pathogenetische rol te spelen. Door dit inzicht is nu veelal gerichte behandeling mogelijk. Tijdige herkenning door de huidarts kan het verschil maken tussen een vrijwel normaal bestaan en levensbedrijgende complicaties.

TREFWOORDEN

auto-inflammatoire ziekten – periodieke koorts – genodermatosen – inflammasomen

SUMMARY

Hereditary auto-inflammatory syndromes are characterized by aseptic inflammation with recurrent fever and raised acute phase proteins. The skin may be involved in all of these disorders. Recently, many of the responsible genes have been identified. Interleukin-1 turns out to play a central role in their pathogenesis. This knowledge has enabled targeted therapy for most patients. Early recognition by dermatologists can make the difference between a near-normal existence and life-threatening complications.

KEYWORDS

autoinflammatory diseases – periodic fever syndromes – genodermatoses – inflammasomes

GEMELDE (FINANCIELE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

Sarcoïdose: een grillige aandoening

M. Drent

Hoogleraar Interstitiële Longaandoeningen, Universiteit Maastricht, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences (FHML) en Longarts, afdeling Interstitiële Longaandoeningen, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Correspondentieadres:

*Prof. dr. Marjolein Drent
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Secretariaat longziekten
Postbus 9095
6710 HN Ede
E-mail: m.drent@maastrichtuniversity.nl*

Sarcoïdose is een grillige aandoening met een complexe immunogenetische basis. Het is een multisysteemaandoening, daarom kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende orgaanspecialisten terechtkomen. In de meerderheid van de gevallen zal de longarts de behandeling coördineren, aangezien intrathoracale manifestaties het meeste voorkomen. Het is - na astma - de tweede meest voor-

komende longaandoening bij jongvolwassenen. Naast allerlei klachten, samenhangend met orgaanlocalisaties, komen ook regelmatig algemene klachten voor. Moeheid is een van de belangrijkste klachten; deze klacht treedt in 30 tot 90% van de gevallen op.¹ De symptomen hebben een enorme invloed op de kwaliteit van leven.² Er bestaat tot op heden geen enkele test die de ziekteactiviteit goed aangeeft. Sarcoïdose wordt morfologisch gekenmerkt door niet-verkazende granulomen. Het verloop van de ziekte wordt beoordeeld aan de hand van klinische gegevens en gegevens verzameld door aanvullend onderzoek. Nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd kunnen algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, langdurig aanhouden. Dit heeft enorme invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. Sarcoïdose is een diagnose die tot stand komt door exclusie van alternatieve diagnoses. Bij sarcoïdose betekent ziekteactiviteit niet dat er sprake is van een progressief verloop of van een slechte prognose, dit in tegenstelling tot vele andere aandoeningen. Er is er lang niet altijd reden voor medicamenteuze interventie. Door de diversiteit aan verschijningsvormen en het potentiële chronische karakter is een systematische

en multidisciplinaire aanpak binnen de diagnostiek van belang voor het stellen van de juiste diagnose, voor het bepalen van de uitgebreidheid en ernst van de aandoening, het inschatten van de prognose, en ten slotte voor het instellen van de juiste behandeling.^{3,5}

EPIDEMIOLOGIE

Sarcoïdose is voor het eerst beschreven door dermatologen. In 1899 heeft Caesar Boeck een artikel gepubliceerd waarin hij de term van benigne sarcoïd van de huid introduceerde, gekarakteriseerd door epitheloïde cellen en giant cells. Hij was de eerste die de term sarcoïd gebruikte. Hiervan is de naam sarcoïdose afgeleid. Hij vond dat de laesie er als een sarcoma uitzag, ze was echter benigne. In de twintigste eeuw werd pas bekend dat sarcoïdose een belangrijke multisysteemaandoening is met wereldwijde spreiding. Later beschreef Sven Löfgren bij het Kaukasische ras belangrijke klinische eigenschappen van sarcoïdose, namelijk erythema nodosum, bilaterale hilaire lymfadenopathie, koorts en acute polyarthritis. Sindsdien wordt deze combinatie van verschijnselen het syndroom van Löfgren genoemd. Inmiddels weten we dat alle organen bij het ziekteproces betrokken kunnen zijn. In 1999 verscheen een gezamenlijke verklaring door de ATS/ESR/WASOG *Statement of Sarcoidosis* waarin sarcoïdose wordt gedefinieerd als een multisysteemaandoening van onbekende oorzaak die volwassenen van jonge en middelbare leeftijd treft.⁶ Sarcoïdose kan individuen van alle leeftijden treffen, maar het komt het meeste voor tussen 20 en 40 jaar. Een tweede piek treedt op bij postmenopauzale vrouwen. Het komt bij alle rassen overall op de wereld voor. Per ras kan de klinische presentatie en orgaanbetrokkenheid enorm verschillen. Exacte cijfers over het voorkomen van sarcoïdose in Nederland en België zijn niet voorhanden.⁷

PATHOFYSIOLOGIE

Niet-verkazende granulomen vormen het pathologische kenmerk van sarcoïdose. Granulomateuze afwijkingen zijn echter niet specifiek voor sarcoïdose. Granulomen zijn beschreven bij allerlei aandoeningen. De meeste klinische manifestaties van sarcoïdose zijn een direct gevolg van een opeenhoping van immunocompetente cellen in de aangedane weefsels, in het bijzonder mononucleaire cellen zoals (alveolaire) macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten. Hoewel tot op heden geen antigeen is geïdentificeerd, suggereert het pathofysiologische mechanisme dat er sprake is van een antigeengeïnduceerd proces. Dit leidt tot een lokale activatie van de monocyten/macrofagen. Uit alveolaire macrofagen komen onder andere tumornecrosisfactor- α (TNF- α), interleukine-1 (IL-1) en prostaglandine E₂ (PG E₂) vrij, terwijl de corresponderende cellen in het perifere bloed deze verhoogde afgifte niet vertonen.

PROGNOSE

De prognose van sarcoïdose varieert sterk, mede afhankelijk van de klinische presentatie, uitgebreid-

heid en genetische opmaak. Zo heeft de acute vorm - bekend als het syndroom van Löfgren gepaard gaand met koorts, gewrichtsklachten en/of erythema nodosum - in het algemeen een gunstig beloop. Wanneer er sprake is van lokalisaties in het hart, centrale zenuwstelsel en/of uitgebreide longafwijkingen is de prognose ongunstiger. Ook erfelijkheid lijkt de prognose te beïnvloeden. De uitgebreidheid van de ziekte wordt onder meer vastgesteld met een aantal onderzoeken.

DIAGNOSTIEK

Zoals bij de meeste aandoeningen begint het vaststellen van de diagnose sarcoïdose bij het verzamelen van klinische gegevens. Bepaalde klinische gegevens kunnen het vermoeden op het bestaan van sarcoïdose ondersteunen, geen enkele bevinding is echter pathognomonisch.

KLINISCH BEELD EN VERSCHILLENDE MANIFESTATIES

Het klinisch beeld van de ziekte hangt af van de etniciteit, duur van de ziekte, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte, en activiteit van de granulomateuze processen. Allereerst is een uitgebreide anamnese zeer belangrijk. Patiënten kunnen zich in eerste instantie aanmelden met niet-specifieke klachten, zoals alghele malaise, cognitieve problemen, gewichtsverlies, nachtzweeten en temperatuurverhoging (vaak subfebril, maar tot 40 °C is mogelijk).^{7,8} Bij koorts van onbekende oorsprong dient aan sarcoïdose gedacht te worden. De meest gerapporteerde klacht is moeheid, die lang kan aanhouden zelfs nadat andere aanwijzingen en tekenen van ziekteactiviteit genormaliseerd zijn. Moeheid kan behoorlijk beperkend zijn voor de patiënten. Recent is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten, moeheid en autonome disfuncties, zijn toe te schrijven aan een dunne vezelneuropathie.^{9,10} Deze aandoening kan als begeleidend verschijnsel bij sarcoïdose voorkomen.¹⁰

Specifieke orgaanbetrokkenheid

Longen

In ongeveer 90% van de gevallen zijn de longen betrokken.⁶ Dit resulteert in klachten als kortademigheid, droge kriebelhoest en thoracale pijn. Daarnaast kunnen alle orgaansystemen betrokken zijn en tot ernstige of minder ernstige functionele stoornissen leiden. Hier volgen enkele voorbeelden.

Huid

In ongeveer 25% van de gevallen komen huidafwijkingen voor, waaronder erythema nodosum en lupus pernio. De laesies presenteren zich als rood, opgeheven, zachte zwellingen en noduli op het voorste gedeelte van de onderbenen. Vaak gaat dit gepaard met pijnlijke zwellingen en roodheid van de enkels. Erythema nodosum gaat meestal in remissie na zes tot acht weken. Een recidief van erythema nodosum komt niet vaak voor. Lupus pernio duidt meestal op chronische sarcoïdose en bestaat uit geïndureerde



Figuur 1. Lupus pernio met duidelijk zichtbare afwijkingen in het gezicht.



Figuur 2. Zes maanden oud meisje met huiduitslag (soort rash), wat sarcoïdose bleek te zijn.



Figuur 3. Brandwond op de hand van een patiënt met ernstige dunnevezelneuropathie, die het verschil niet voelde tussen warm en koud water. Hij heeft overal in huis thermostaatkranen moeten laten plaatsen.

plaques met verlies van pigment in de huid van de neus, wangen, lippen en oren (zie figuur 1).

Lupus pernio wordt geassocieerd met cysten in de botten en longfibrose. Het beloop is lang en er treedt sporadisch spontane remissie op. Andere huidafwijkingen bij chronische sarcoïdose zijn plaques, maculopapulaire rash (zie figuur 2), subcutane noduli, littekenvorming, alopecia, hypo- en hyperpigmentatiegebieden.

Dunnevezelneuropathie

Dunnevezelneuropathie (DVN) komt regelmatig voor bij sarcoïdosepatiënten. DVN wordt gedefinieerd als een sensorische neuropathie en uit zich met (doorgaans pijnlijke) paresthesiën en vegetatieve klachten. Bij ernstige vormen voelen patiënten het verschil niet meer tussen warm en koud en kunnen brandwonden ontstaan door bijvoorbeeld contact met warm water (zie figuur 3).¹¹

DIAGNOSTISCHE PROCEDURES

De diagnostische benadering van sarcoïdose is gericht op het bereiken van vier doelstellingen:

1. histologische bevestiging van de ziekte krijgen
2. de uitgebreidheid en ernst van de orgaanaantasting vaststellen
3. beoordelen of de ziekte stabiel of progressief is
4. inschatten of de patiënt baat zou kunnen hebben bij therapie^{4,12}

Indien er bij een patiënt de verdenking op sarcoïdose bestaat zijn verschillende onderzoeken waardevol bij de diagnostiek. In figuur 4 wordt de diagnostische aanpak in een algoritme weergegeven.

Ziekteactiviteit

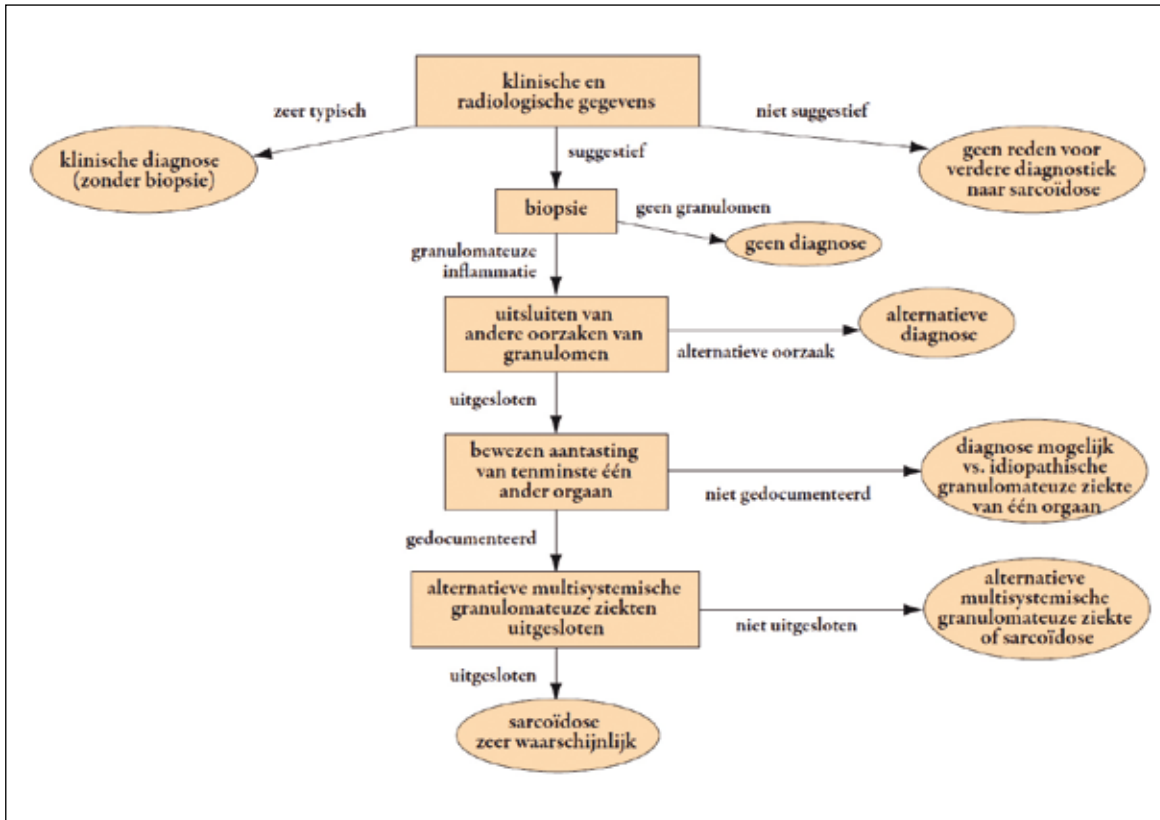
Bij een patiënt met sarcoïdose kan het serum- en/of urinecalciumgehalte verhoogd zijn, evenals het angiotensineconverteerend enzym (ACE), 'soluble' interleukine-2-receptor (sIL-2R) en C-reactieve proteïne (CRP) in het serum.^{13,14} Normale waarden van deze diagnostisch specifieke parameters sluiten het bestaan van actieve sarcoïdose, met name in de chronische fase, echter niet uit. De positronemissietomografie (PET)-scan lijkt daar ook steeds meer een veelbelovende rol in te gaan spelen (zie figuur 5).^{5,15-17}

Histologie

Indien de bovenstaande diagnostische procedures niet een zekere diagnosestelling opleveren, bestaat de mogelijkheid de diagnose histopathologisch te bevestigen door bronchusbiopten, transbronchiale biopten, een longbiopt of een biopt van ander aangetaast weefsel, zoals de lever of de mediastinale lymfeklieren.

Multidisciplinaire begeleiding

Gezien het grillige karakter van de aandoening is, naast de verwijzing naar de longarts, aanvullend onderzoek door andere specialisten in vele gevallen wenselijk.³ Oogafwijkingen komen bij 20-50%



Figuur 4. Diagnostisch algoritme voor sarcoïdose.¹²

van deze patiënten voor. Ook bij het ontbreken van klachten is oogheelkundig onderzoek geïndiceerd om afwijkingen vroegtijdig op te sporen, zo nodig te behandelen en zo eventuele schade te voorkomen. Speciale aandacht is nodig voor mogelijke cardiale manifestaties van sarcoïdose. Deze kunnen variëren van asymptomatische granulomen tot progressief hartfalen en acute hartdood. Bij iedere nieuwe patiënt zal expliciet gevraagd moeten worden naar klachten van palpities en/of duizeligheid met of zonder syncope. Op indicatie wordt verder een beroep gedaan op een reumatoloog, neuroloog, KNO-arts, dermatoloog, nefroloog en/of internist. Een overzicht van de routine initiële evaluatie bij verdenking op sarcoïdose wordt weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen initiële evaluatie bij patiënten met sarcoïdose.

1. Anamnese (beroeps- en omgevingsexpositie, symptomen)
2. Lichamelijk onderzoek
3. Thoraxfoto
4. Longfunctietesten: spirometrie, TLCO, 6-minutenlooptest of fietstest
5. Laboratoriumonderzoek: serum calcium, leverfuncties, kreatinine, CRP, ACE, sIL2R
6. Calciumbepaling in 24-uursurine
7. Ecg
8. Routineoogonderzoek: spleetlamponderzoek en fundoscopie
9. Tuberculinehuidtest of Quantiferontest of Elispot

BEHANDELING

Sarcoïdose kan zich op allerlei plaatsen in het lichaam manifesteren. Als gevolg hiervan is er geen standaardbehandeling aan te wijzen, maar zal deze voor een groot deel afhangen van de vorm waarin de ziekte zich openbaart en de bijbehorende symptomen. Bij de behandeling van sarcoïdose zijn vooral de volgende drie vragen van belang: welke patiënten hebben behandeling nodig, waarmee dienen deze patiënten behandeld te worden en hoe kan de respons op de behandeling worden bepaald? Niet alle sarcoïdosepatiënten hebben behandeling nodig. Ongeveer 50% van de patiënten zal zonder behandeling herstellen. Bij de patiënten die wel behandeling nodig hebben, hangt de behandelingsaanpak af van de verschijningsvorm.¹⁹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen de acute en chronische vorm van sarcoïdose.

Acute vorm

De acute vorm van sarcoïdose, ook wel bekend als het syndroom van Löfgren, heeft in principe een goede prognose. De aandoening geneest over het algemeen binnen twee jaar.

De behandeling van de acute vorm van sarcoïdose is in eerste instantie gericht op de symptomen (zie het behandelingschema in figuur 6). Een patiënt zonder symptomen heeft geen behandeling nodig, terwijl de behandeling van een patiënt met één aangetast orgaan voornamelijk lokaal zal zijn (bijvoorbeeld bij huidklachten of oogklachten). Bij de behandeling van symptomen veroorzaakt door meerdere organen komt systemische therapie met in eerste instantie corticosteroiden in aanmerking.



Figuur 5. 35-jarige vrouw uit Zaïre (Congo) met pijnlijke subcutane noduli (rechts), tevens had ze last van spierpijn en moeheid. De Quantiferontest was negatief. Een F-18 FDG PET liet multifocaal in de huid en lymfklieren activiteit zien. Een PET-'dalmatiër'.¹⁸

Voor de meeste patiënten die behandeling nodig hebben, zijn corticosteroiden de eerste keus.^{20,21} Het doseringsschema bestaat in principe uit een startdoserings van 20-40 mg oraal per dag afhankelijk van de indicatie en uitgebreidheid van het ziekteproces. Patiënten met het syndroom van Löfgren, bijvoorbeeld radiologisch stadium I met of zonder erythema nodosum en met een normale longfunctie, hebben in principe geen behandeling met corticosteroiden nodig. De eventuele gewichtsklachten kunnen worden behandeld met NSAID's. De keus om wel of niet te behandelen zal altijd in samenspraak met de patiënt individueel worden gemaakt.¹⁹

Chronische vorm

Er wordt gesproken over een chronische vorm van sarcoidose als de klachten meer dan twee jaar aanwezig zijn. Hier spelen bij het bepalen van de behandeling de effecten op lange termijn een grotere rol dan bij de acute vorm van sarcoidose. Vooral bij corticosteroiden zijn er veel toxische effecten bij langdurig

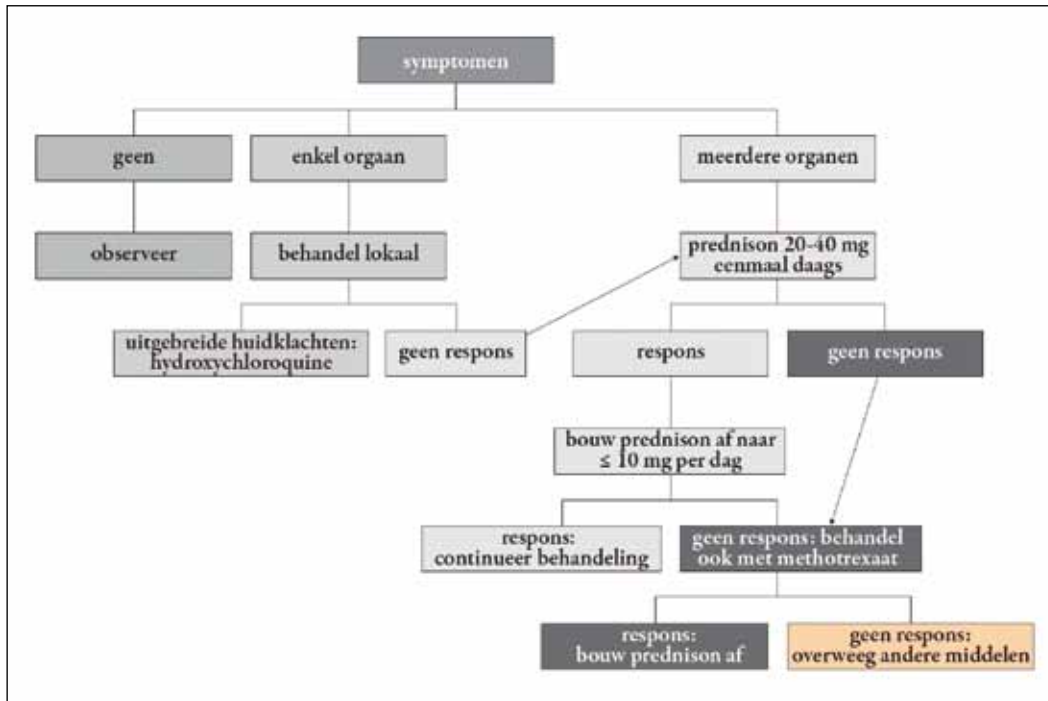
gebruik. De behandeling van de chronische vorm van sarcoidose zal in eerste instantie niet verschillen van de behandeling van de acute vorm. In een later stadium zal er echter gestreefd worden naar een zo laag mogelijke dosis prednison met of zonder methotrexaat of een andere cytotoxische stof (zie figuur 7).⁴

De meest gebruikte cytotoxische stof bij de tweede-lijnstherapie van sarcoidose is methotrexaat (MTX), een foliumzuurantagonist. Na twee jaar behandelen met MTX reageert circa 66% goed op deze therapie, onafhankelijk van het type klachten.^{19,22} Daarnaast is bij de acute vorm van sarcoidose onderzocht dat er na zes maanden behandelen met MTX een significant lagere dosis prednison kan worden gegeven dan in een controlegroep zonder MTX.²³ Dit ging gepaard met significant minder gewichtstoename dan in de controlegroep. Het steroïdparende effect van MTX is van groot belang, omdat de langetermijneffecten van corticosteroiden hiermee verminderd kunnen worden. De meest gebruikelijke MTX-dosering bij sarcoidose is 10-15 mg eenmaal per week. Over het algemeen wordt deze dosering goed verdragen. Daarbij dient dan foliumzuur gegeven te worden. Na drie weken, drie maanden en vervolgens eenmaal per half jaar dienen de leverfuncties en het bloedbeeld gecontroleerd te worden. In de literatuur is een aantal andere bruikbare immunosuppressiva beschreven naast MTX, te weten cyclofosfamide, aziathioprine en leflunomide.^{19,24} De andere middelen, waarvan de klinische toepasbaarheid is beschreven, zijn het antimalaria-middel hydroxychloroquine, thalidomide, fosfodiesteraseremmers type 4: pentoxifylline (POF) en heel recent apremilast, mycofenylaten, en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect).^{20,25,26} Ook deze middelen kunnen uiteindelijk echter niet het gewenste effect hebben, of aanleiding geven tot voor de patiënt onacceptabele bijwerkingen.^{19,27,28}

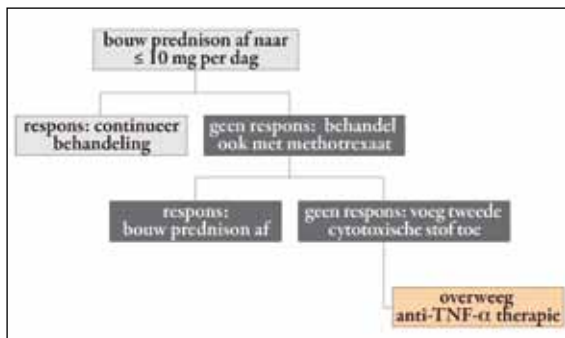
Biologicals

Ook de tumornecrosefactor-alfa (TNF- α)-antagonisten, zoals infliximab, adalimumab en etanercept, zijn toegepast bij de behandeling van de chronische vorm van sarcoidose.^{19,24,29}

Het cytokine TNF- α speelt immers een belangrijke rol in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. De meeste onderzoeken met TNF- α -antagonisten bij sarcoidose zijn gedaan met infliximab, een chimeer monoklonaal antilichaam.^{26,30,31} Uit de studie beschreven door Baughman et al. bleek dat infliximab na 24 weken behandelen een beter resultaat gaf dan prednison. Een nadeel was dat het interval tussen de giften in deze studie zes weken bedroeg.³² Inmiddels is duidelijk dat betere resultaten worden behaald bij een therapie-interval van vier weken.¹⁹ Latere studies hebben uitgewezen dat een interval van vier weken betere resultaten oplevert in een dosering van in principe 5 mg/kg lichaamsgewicht. Opgemerkt dient te worden dat de dosering afhangt van de indicatie en uitgebreidheid van het ziektebeeld. Hier geldt bij uitstek dat dosering van de medicatie op maat van groot belang is.^{30,31}



Figuur 6. Behandelingschema voor de acute vorm van sarcoïdose.²⁰



Figuur 7. Behandelingschema voor de chronische vorm van sarcoïdose.²⁰

Er zijn minder studies uitgevoerd met adalimumab, een humaan monoklonaal antilichaam.^{33,35} Adalimumab moet frequenter en hoger gedoseerd worden dan infliximab. Voor mensen die aanvankelijk succesvol ingesteld waren op infliximab, en bij wie allergische reacties en/of de vorming van antilichamen tegen infliximab optraden, kan het een goed alternatief zijn. De huidige gangbare dosering is: starten met 160 mg, na 1 week 80 mg en vervolgens 40 mg per week subcutaan (zie figuur 8).¹⁹ De bijwerkingen, met name verhoogde kans op infecties, zijn vergelijkbaar met die van infliximab.

Voorafgaand aan het starten dient, net als bij infliximab, zorgvuldig tuberculose te worden uitgesloten en er dient rekening gehouden te worden met een verhoogd risico op infecties.^{36,37} Het voordeel van adalimumab is dat er geen infusiereacties optreden, ook is de kans op antilichamvorming lager. Het gelijktijdige gebruik van een lage dosering MTX (gemiddeld 7,5 mg per week) wordt aanbevolen ter facilitering van het effect en ter voorkoming van bijwerkingen zoals antilichamvorming.¹⁹ Wel zijn lokale reacties op de injectieplaats beschreven.

Etanercept blijkt bij sarcoïdose en bij de ziekte van Crohn, een ziekte die pathofysiologisch veel op sarcoïdose lijkt, weinig succesvol.^{19,38,39}

BESCHOUWING

Er bestaat geen standaardtherapie voor sarcoïdose mede vanwege de grote diversiteit in presentatie, beloop en prognose. Ook voor sarcoïdose geldt dat *personalised medicine* ofwel geneeskunde op maat enorm belangrijk is, waarbij steeds de patiënt zelf zorgvuldig betrokken dient te worden. Het is op dit moment bovendien nog steeds onduidelijk, hoe de respons op de verschillende behandelingen bij sarcoïdose het beste kan worden bepaald. Voor de patiënt zijn deze klinische gegevens echter niet altijd het enige wat telt. Een patiënt met een duidelijk verbeterde longfoto en afgenomen activiteitsparameters kan immers nog steeds ernstige vermoeidheidsklachten hebben met als gevolg een vermindering van de kwaliteit van leven. Aangezien er nog geen parameter bestaat om moeheid te objectiveren wordt gebruikgemaakt van vragenlijsten. Hierbij is een korte vragenlijst (de FAS: *fatigue assessment scale*) van waarde gebleken.¹ De meest ideale benadering zal altijd van de individuele patiënt afhangen. Samenwerking tussen de verschillende medische disciplines is daarbij essentieel met de patiënt op een centrale plek.

INFORMATIE

De WASOG (*World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders*) is een actieve wereldorganisatie: zie www.wasog.org. Daar vindt u allerlei informatie over de aandoening, congressen en het tijdschrift dat deze organisatie uitgeeft. Tevens zijn er actieve patiëntenverenigingen wereldwijd. De Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland



Figuur 8. Links: huidafwijkingen ten gevolge van sarcoïdose niet reagerend op prednison en methotrexaat. Rechts: Resultaat na een half jaar behandeling met adalimumab 40 mg subcutaan.

is één van de voorlopers, die allerlei voorlichtingsmateriaal uitgeeft en bijeenkomsten organiseert: zie www.sarcoïdose.nl.

Ook de op site van de ild care foundation is informatie, de inhoud van het tijdschrift 'ild care today' en voorlichtingsmateriaal te vinden: zie www.ildcare.eu.

Delen van dit artikel zijn eerder verschenen in:

ild care today 2009, no 2⁴⁰

Drent M. Sarcoïdose: stand van zaken.

FarmacotherapieOnline. Februari 2012: 1-25.

www.farmacotherapie.org

LITERATUUR

- Drent M, Lower EE, Vries J de. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012;40:255-63.
- Vries J de, Drent M. Quality of life and health status in sarcoidosis: a review of the literature. *Clin Chest Med* 2008;29:525-32, ix.
- Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003;14:217-20.
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305:391-9.
- Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139:174-82.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Wirnsberger RM, Vries J de, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53:53-60.
- Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, Vries J de, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration* 2010;80:212-9.
- Hoitsma E. Small fiber neuropathy. A novel finding in sarcoidosis. Thesis ISBN: 90-9018868-1 2005.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.
- Hoitsma E, Faber CG, Santen-Hoeufft M van, Vries J de, Reulen JP, Drent M. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:73-7.
- Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:415-27, viii.
- Grutters JC, Felrath JM, Mulder L, Janssen R, Bosch JM van den, Velzen-Blad H van. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 2003;124:186-95.
- Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Visser MP van, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003;49:1510-7.
- Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Bosch JM van den, et al. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:123-9.
- Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M, et al. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: sensitivity and inter observer agreement of (67)Ga imaging and (18)F-FDG PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:66-71.
- Mostard RL, Voo S, Kroonenburgh MJ van, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med* 2011;105:1917-24.
- Westers-Attema A, Veraart JC, Pont CD de, et al. PET scan: findings in a patient with severe cutaneous and systemic sarcoidosis. *Clinical nuclear medicine* 2011;36:1049-50.
- Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:501-18.
- Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533-48.
- Grutters JC, Bosch JM van den. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627-36.
- Baughman RP. Methotrexate for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:147-9.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:60-6.
- Bargagli E, Olivieri C, Rottoli P. Cytokine modulators in the treatment of sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1539-44.
- Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic

- Cutaneous Sarcoidosis*. *Arch Dermatol* 2012;148:262-4.
26. Baughman RP, Nunes H. *Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations*. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:95-103.
 27. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. *Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab*. *Clin Rheumatol* 2006;25:596-7.
 28. Heiligenhaus A, Thurau S, Hennig M, Grajewski RS, Wildner G. *Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1531-51.
 29. Baughman RP, Lower EE, Drent M. *Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25:76-89.
 30. Rijswijk HN van, Vorselaar AD, Korenromp I, Grutters JC. *Effect of infliximab on lung function and well-being in patients with refractory sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:16.
 31. Kock S, Mostard RL, Vries J de, Drent M. *Infliximab in refractory sarcoidosis: the ild care experience*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:17.
 32. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. *Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
 33. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. *Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:713-20.
 34. Kamphuis LS, Hagen PM van, Lam-Tse WK, Dik WA. *Efficacy of adalimumab in sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:17.
 35. Kamphuis LS, Laar JA van, Kuijpers RW, Missotten T, Thio HB, Hagen PM van. [Sarcoidosis: changing insights in therapy]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010;154:A1685.
 36. Bijlsma JW, Hagemeyer JW, Bijl M, et al. [The multidisciplinary practice guideline "The responsible use of biologicals"]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A3114.
 37. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. *QuantiferON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases*. *Eur Respir J* 2009;33:586-93.
 38. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. *Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial*. *Chest* 2005;128:1062-47.
 39. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. *Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis*. *Chest* 2003;124:177-85.
 40. *ild care today* 2009; 2. www.ildcare.nl/index.php?id=383.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een multisystemische aandoening met een complexe immunogenetische basis van onbekende origine. Het heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven. Door de diversiteit aan verschijningsvormen en het vaak chronische karakter is een multidisciplinaire benadering van groot belang voor het bepalen van de juiste behandeling en prognose. Er is geen diagnostische test voor sarcoïdose. Lang niet altijd is het nodig sarcoïdose te behandelen. Medicamenteuze behandeling bestaat uit NSAID's, prednison, immunosuppressiva en TNF- α -antagonisten.

TREFWOORDEN

Sarcoïdose – moeheid – granulomen

SUMMARY

Sarcoidosis is a multi-systemic disorder with a complex immunogenic basis and unknown origin. It has a substantial impact on patient's quality of life. Because of the broad diversity in clinical appearance and, often, chronic character of sarcoidosis a multidisciplinary approach is mandatory for discussing the complex diagnostic and treatment options. A simple diagnostic tool for sarcoidosis is lacking. Medical treatment is not always necessary. Medical treatment for sarcoidosis includes NSAID's, prednisone, immunosuppressives, and TNF- α -antagonists.

KEYWORDS

Sarcoidosis – fatigue – granuloma

Nieuwe ontwikkelingen bij dermatomyositis

M.H.Vermeer

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Maarten Vermeer
Afdeling Dermatologie
LUMC
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl*

Dermatomyositis (DM) betreft een groep auto-immuunmyopathiën gekarakteriseerd door proximale spierzwakte, specifieke huidafwijkingen en frequente aanwezigheid van autoantilichamen. Hierbij vormen de huidafwijkingen een belangrijk onderdeel van de ziekte zowel qua symptomatologie als ook in de diagnostiek. In het verleden zijn verschillende criteria gebruikt om de diagnose DM te stellen. Volgens de CBO-richtlijn kan de diagnose DM gesteld worden bij: 1) karakteristieke huidafwijkingen en krachtverlies, 2) huidafwijkingen en een huidbiopt passend bij DM en bij 3) huidafwijkingen in combinatie met een door een huidspierfasciebiopt bevestigde myositis.¹ In dit stuk zal niet een compleet overzicht gegeven worden van diagnostiek, pathogenese en behandeling van DM, hiervoor wordt verwezen naar recente reviews.^{2,3} Hier wordt een algemene inleiding gegeven op de verschillende vormen van DM en zal daarnaast dieper worden ingegaan op huidafwijkingen die voorkomen bij DM en recente ontwikkelingen in de auto-immuunserologie en behandeling van DM.

VORMEN VAN DM

Hoewel adulte en juveniele DM een grote overlap hebben in symptomatologie worden deze toch als separate ziekte-entiteiten beschouwd. Juveniele DM (tot 16 jaar) wordt onderscheiden van DM op volwassen leeftijd vanwege vaak ernstiger en meer uitgebreide vasculitis van huid en organen, vaker voorkomen van calcinosis en niet aangetoond zijn van associatie met maligniteiten. De gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose juveniele DM is 7 jaar, en bij adulte DM ligt deze rond de 50. Amyopathische DM wordt (arbitrair) gedefinieerd als een DM waarbij na twee jaar geen of onvol-

doende aanwijzingen zijn voor een inflammatoire myopathie bij klinisch en aanvullend onderzoek. Bij 20-66% van de patiënten treedt echter na jaren alsnog spierzwakte op zodat DM en amyopathische DM niet als twee verschillende ziekten worden gezien maar als een continuüm. Net als bij de adulte DM met spierbetrokkenheid is bij de amyopathische DM ook een verhoogde kans op een interstitiële longfibrose en het voorkomen van een geassocieerde maligniteit.⁴

Huidafwijkingen

Huidafwijkingen bij DM ontstaan meestal in weken tot maanden en ontstaan bij 50% van de patiënten tegelijkertijd met de spierzwakte. In een minderheid van de gevallen kunnen echter jaren tot weken voorafgaand aan de spierzwakte al huidafwijkingen aanwezig zijn. De huidafwijkingen zijn in de regel asymptomatisch maar kunnen gepaard gaan met hevige jeuk. Bij DM wordt een onderscheid gemaakt in karakteristieke en compatibele huidafwijkingen.^{1,5} Karakteristieke huidafwijkingen voor een DM zijn



Figuur 1. Symmetrisch erytheem gelokaliseerd aan de strekzijde van de armen en benen.



Figuur 2. Gottronpapels (symmetrisch gelokaliseerde, livide niet-schilferende papels) aan de dorsale zijden van de interfalangeale en/of metacarpofalangeale gewrichten.

een erytheem symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek (*shawl sign*), coeur (figuur 1), gelaat en voorhoofd, gottronpapels: symmetrisch gelokaliseerde, livide niet-schilferende papels aan de dorsale zijden van de interfalangeale en/of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën of mediale malleoli (figuur 2), en een periorbitale heliotrope rash (roodvioletachtige verkleuring van de bovenoogleden of het periorbitale weefsel met of zonder oedeem) (figuur 3).

Huidafwijkingen compatibel met een DM zijn gezwollen handen, xerosis cutis met schilfering en ragaden (*mechanic hands*) (figuur 4), en het fenomeen van Raynaud. Aan de scalp kan (een soms hevig jeukend) erytheem en difuse alopecie worden gezien. Zeldzame manifestaties van een DM zijn het optreden van een erythrodermie, bullae, livedo reticularis en een flagellate erytheem.

Een recente observatie is dat het type huidafwijkingen informatie kan geven over het klinische



Figuur 3. Periorbitale heliotrope rash, roodvioletachtige verkleuring van de bovenoogleden of het periorbitale weefsel met oedeem.

beloop. Zo is de associatie tussen cutane necrose met het voorkomen van een maligniteit meerdere keren beschreven. Huidafwijkingen aan de handen (*mechanic hands*) zijn geassocieerd met een hoger risico op interstitiële longfibrose.^{6,7}

Spierzwakte

Spierzwakte van vooral de proximale musculatuur in schouder- en bekkengordel ontstaat vaak sluipend in weken tot maanden en wordt vooral bij repeterende bewegingen zoals traplopen en haren kicken opgemerkt. Bij kinderen kan de spierzwakte zich uiten in niet willen opstaan en niet willen lopen. Bij een ernstige DM kan ook spierzwakte optreden van de extensoren van de hals waardoor het hoofd naar voren valt, de distale spieren van de extremiteiten, de oesofagus en farynx waardoor slikklachten ontstaan en van de ademhalingsspieren waarmee het risico op een pneumonie toeneemt. Opmerkelijk is dat ondanks geobjectiveerde spierzwakte slechts 30% van de patiënten spierpijnen aangeeft. Het creatinekinase (CK) is bij 30-95% van de patiënten ergens in het ziektebeloop verhoogd maar een normaal CK sluit een DM niet uit. Het LDH, ASAT, ALAT en aldolase zijn vaak verhoogd, maar minder vaak dan het CK. De laatste jaren wordt steeds meer gebruik gemaakt van een MRI-scan om spierontstekingen aan te tonen.³

Complicaties

Bij volwassenen met DM moet men bedacht zijn op de associatie met een maligniteit en bij kinderen met een DM is er een verhoogde kans op het ontstaan van calciumdeposities. Daarnaast moet men bedacht zijn op ontstekingsreacties in andere organen met name pulmonale en cardiale betrokkenheid. Bij 15-24% van de volwassenen met een DM wordt ten tijde van de diagnose of binnen vijf jaar een maligniteit gediagnosticeerd.⁸ Hierbij is er geen associatie met een specifieke maligniteit maar volgt deze de prevalentie van de bevolking. Het risico op een DM-geassocieerde maligniteit is groter bij ernstiger huid- en spierontstekingen, en bij het voorkomen van interstitiële longfibrose en autoantilichamen gericht tegen TIFr.⁹ Het risico van een maligniteit is het hoogst in de eerste drie jaar na stellen van de diagnose DM maar is ook vijf jaar na diagnose nog verhoogd.¹



Figuur 4. Gezwollen handen met xerosis cutis, schilfering en ragaden (*mechanic hands*).

Interstitiële longfibrose is de belangrijkste pulmonale complicatie en wordt zowel bij volwassenen (30-46% van de patiënten) als bij kinderen (7-19% van de patiënten) gezien.^{10,11} Het ontwikkelen van een interstitiële longfibrose kan worden aangetoond door aanvullend onderzoek met een CT-thorax en spirometrie en is geassocieerd met het voorkomen van antisynthetase antilichamen (zoals JO-1).⁶ Cardiale complicaties die kunnen optreden in het kader van een DM zijn een pericarditis, myocarditis, en geleidingsstoornissen. In verschillende klinische studies bij volwassenen met een DM werden bij 33 tot zelfs 72% van de patiënten afwijkingen op een ECG gevonden.¹² Met name bij kinderen en vooral indien er vertraging in diagnostiek en behandeling is opgetreden is er een verhoogde kans op het ontstaan van calciumdeposities. De behandeling van een bestaande calcinosis is uiterst moeizaam en de resultaten zijn in het algemeen teleurstellend. Mede om deze reden wordt een agressievere behandeling van een juveniele DM aangeraden.

AUTOANTILICHAMEN

Een patroon van antinucleaire antilichamen (gespikkeld en nucleair) wordt gevonden bij 30% van de volwassenen met DM en bij meer dan 70% van de kinderen met DM. Onderscheid wordt gemaakt in myositisgeassocieerde antilichamen en myositis specifieke antilichamen.¹³ Myositisgeassocieerde antilichamen zijn onder andere antilichamen gericht tegen PM/Scl die bij 2% van de patiënten worden gevonden en die geassocieerd zijn met pulmonale fibrose, cardiale problemen en sclerodactylie. Myositis specifieke antilichamen betreffen de antilichamen tegen de aminoacyl-tRNA-synthetasen zoals antilichamen gericht tegen: Jo-1, PL-7, PL-12, OJ en EJ. Deze antisynthetase antilichamen worden bij 30% van de patiënten gezien en zijn geassocieerd met het voorkomen van pulmonale fibrose, *mechanic hands*, fenomeen van Raynaud, artritis en koorts.¹³ Andere myositis specifieke antilichamen betreffen anti-SRP en anti-Mi-2 die bij respectievelijk 5% en 20-30% van de DM-patiënten worden gezien.¹³ Recente studies laten zien dat daarnaast ook autoantilichamen gericht tegen *melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA5), *transcriptional intermediary factor 1 g* (TIFγ), en *nuclear matrix protein 2* (NXP-2) geassocieerd zijn met DM. Deze nieuwe autoantilichamen zijn diagnostisch van belang omdat correlatie met klinische presentatie en ziektebeloop hebben laten zien dat het voorkomen van deze autoantilichamen geassocieerd kan zijn met karakteristieke klinische kenmerken. Deze observaties passen bij recente data die suggereren dat bij meerdere chronische auto-immuunaandoeningen de expressie van autoantigenen in weefsel een belangrijke rol kunnen spelen in de pathogenese door het versterken en onderhouden van een inflammatoire respons resulterend in weefselschade.

Autoantilichamen tegen Mi-2

Patiënten met autoantilichamen gericht tegen Mi-2 presenteren zich met een heliotrope rash, erythem in

de nek en het coeur, overgroei van de cuticula, en gotronspapels. In het algemeen reageren patiënten met anti-Mi2-antilichamen goed op behandeling met corticosteroiden, hebben ze een goede prognose en een lagere incidentie van maligniteiten vergeleken met andere dermatomyositispatiënten.¹³ Mi-2, een component van het *nucleosome remodeling deacetylase complex*, is een DNA-afhankelijke nucleosomegestimuleerd ATPase dat gentranscriptie reguleert.¹⁴ Muizenstudies met Mi-2-knock-outmuizen lieten zien dat Mi-2 een sleutelrol speelt bij het herstel van basale keratinocyten in de epidermis.¹⁵ Expressie van Mi-2 varieert in verschillende typen weefsel en differentiatie, en is afhankelijk van externe stimuli. Immunoblotting laat zien dat in normaal spierweefsel expressie van Mi-2 laag is terwijl deze in spierbiopten van dermatomyositispatiënten juist sterk is verhoogd.¹⁶ De expressie van Mi-2 nam sterk toe in gekweekte keratinocyten na UV-expositie.¹⁷ Een van de mogelijkheden waaraan nu gedacht wordt, is dat herstel van huid- en spierweefsel gepaard gaat met expressie van Mi-2-eiwitten. Dit vormt en target voor Mi-2-autoantilichamen waardoor vervolgens opnieuw weefselschade ontstaat.

Autoantilichamen tegen MDA5

Antilichamen tegen MDA5 zijn aangetoond bij 13-25% van de dermatomyositispatiënten. Initiële studies beschreven dat deze patiënten vaak milde spierafwijkingen hebben en een verhoogd risico op het ontwikkelen van een interstitiële pulmonitis.^{18,19} Latere series beschreven een verhoogde incidentie van ulcera aan de huid en mondslijmvlies, pijnlijke palmale papels en artritis/artralgie.²⁰ MDA5 is een cytoplasmatisch RNA-specifiek helicase dat enkelstrengs viraal RNA herkent en een intracellulaire antivirale respons induceert waarmee een virusinfectie kan worden bestreden. Kwantitatieve studies naar voorkomen van MDA5 in aangedaan weefsel zijn echter (nog) niet verricht.

Autoantilichamen tegen TIF1

Recent is een meta-analyse van zes eerder gepubliceerde studies verricht om de associatie tussen anti-TIF1-antilichamen en een dermatomyositisgeassocieerde maligniteit te evalueren. In deze analyse van in totaal 312 volwassen patiënten met een dermatomyositis wisselde de prevalentie van anti-TIF1-antilichamen in de verschillende cohorten tussen de 14 en 31%. Opmerkelijk was dat patiënten met anti-TIF1-antilichamen een sterk verhoogd risico hadden op een dermatomyositisgeassocieerde maligniteit met een positieve en negatieve voorspellende waarde van respectievelijk 58 en 95%.²¹ Een mogelijke verklaring voor deze associatie is dat TIF1-autoantilichamen een rol spelen bij de anti-tumor immuunrespons en vervolgens kruisreageren met andere weefsels waarin TIF1 verhoogd tot expressie komt.

NXP-2

Antilichamen tegen *nuclear matrix protein 2* (NXP-2) werd als eerste gevonden bij 18% van de patiënten in een cohortstudie van juveniele DM.

Het voorkomen van anti-NXP-2 was geassocieerd met ernstige spierzwakte, polyarthritis, en intestinale vasculitis.²² Tevens is een toename van calcinosis beschreven bij patiënten met antilichamen tegen NXP-2.^{23, 24} Bij volwassenen met DM zijn sterk wisselende percentages (1,6-30%) beschreven van anti-NXP-2-positieve patiënten.

BEHANDELING

Er is een tekort aan prospectieve klinische trials die de effectiviteit en veiligheid van de verschillende soorten behandeling bij DM evalueren. Het ontbreken van een gevalideerde, kwantitatieve maat voor de uitgebreidheid van de huidafwijkingen heeft hieraan bijgedragen en om deze reden is de *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI) ontwikkeld.²⁵ De verwachting is dat gebruik van dit scoresysteem bij zal dragen aan een objectieve beoordeling van therapeutisch effect. Hoewel er strikt genomen een gebrek is aan gecontroleerde studies blijven hooggedoseerde corticosteroiden de eerste keus bij initiële behandeling van DM.²⁶ Het toevoegen van methotrexaat (MTX), ciclosporine of azathioprine kan hierbij de dosis corticosteroiden helpen beperken.^{27,28} Verschillende studies toonden een steroïdsparend effect aan van MTX. Toevoegen van MTX aan de behandeling bij patiënten met juveniele DM bracht de gemiddelde tijd van corticosteroidgebruik terug tot 10 maanden terwijl deze 27 maanden was bij historische controles.²⁹ Retrospectieve studies toonden de effectiviteit van azathioprine aan bij DM en een gerandomiseerde, cross-overstudie toonde aan dat de combinatie van azathioprine met MTX effectief was bij patiënten waarbij beide middelen als monotherapie geen effect hadden.³⁰ Een gerandomiseerde open-labelgecontroleerde studie toonde aan dat ciclosporine even effectief was als MTX.²⁸ Gebruik van cyclosporine in combinatie met corticosteroiden lijkt vooral van waarde bij DM-patiënten met interstitiële longfibrose.³¹ Een retrospectieve review van vijftig juveniele DM-patiënten die gedurende twaalf maanden met MMF werden behandeld vond een significante afname van ziekteactiviteit in huid- en spierweefsel en een afname van de gemiddelde prednison dosis.³² Intraveneus immuunglobuline (IVIG) bleek effectief in een gecontroleerde trial bij myositis en wordt nu gereserveerd voor refractaire en snel progressieve DM.^{33,35} Recent werd een caseserie gepubliceerd die het effect aantoonde van mycofenolaat mofetil op huidafwijkingen bij DM.³⁶ Anti-CD20-antilichamen (rituximab) bleek effectief te zijn bij ernstige en refractaire DM-patiënten in ongecontroleerde studies.³⁷ Ook in de studie *Rituximab in myositis* met 200 (dermato-)myositispatiënten werd bij 160 patiënten verbetering van het klinisch beeld gezien.³⁸ Gezien de toename van tumornecrosefactor (TNF)- α in spierweefsel bij patiënten met DM zijn verschillende studies met anti-TNF- α -antilichamen verricht. Initiële ongecontroleerde trials toonden hoopvolle resultaten maar een NIH-gesponsorde gerandomiseerde trial met

infiximab en een caseserie van dertien myositispatiënten die behandeld waren met infiximab waren minder positief.^{39,41} Een andere recent gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde trial met etanercept in DM-patiënten toonde echter weer klinische effectiviteit en een steroïdsparend effect aan van deze behandeling.⁴²

Het steeds uitgebreidere repertoire aan auto-immuunserologische bepalingen en de zorgvuldige correlatie hiervan met klinische presentatie en beloop maken het mogelijk om de heterogeniteit van DM steeds beter te karakteriseren. Nieuwe geneesmiddelen, waaronder nieuwe cytostatica en antilichamen, komen nu beschikbaar om DM te behandelen. In combinatie met de recent ontwikkelde gevalideerde meetinstrumenten voor ziekteactiviteit moet dit het mogelijk maken om in de toekomst de effectiviteit van (nieuwe) geneesmiddelen beter te bepalen in (subgroepen van) DM-patiënten. Samenwerking van reumatologen en dermatologen in multicenter gerandomiseerde studies zal hierbij essentieel zijn om de optimale behandeling voor DM-patiënten te definiëren.

LITERATUUR

1. CBO richtlijn *Dermatomyositis polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis*. 2005.
2. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
3. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:664-75.
4. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki Y, Yamasaki M, Mizushima M, Ozaki S. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21:178-83.
5. Zaba LC, Fiorentino DF. Skin disease in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Aug 17. [Epub ahead of print]
6. Morganroth PA, Kreider ME, Okawa J, Taylor L, Werth VP. Interstitial lung disease in classic and skin-predominant dermatomyositis: a retrospective study with screening recommendations. *Arch Dermatol* 2010;146:729-38.
7. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol* 2011;38:1636-43.
8. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
9. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1571-6.

10. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138:1464-74.
11. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:3439-47.
12. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4:iv18-21.
13. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:134-53.
14. Wang HB, Zhang Y. Mi2, an auto-antigen for dermatomyositis, is an ATP-dependent nucleosome remodeling factor. *Nucleic Acids Res* 2001;29:2517-21.
15. Kashiwagi M, Morgan BA, Georgopoulos K. The chromatin remodeler Mi-2beta is required for establishment of the basal epidermis and normal differentiation of its progeny. *Development* 2007;134:1571-82.
16. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 2005;201:591-601.
17. Burd CJ, Kinyamu HK, Miller FW, Archer TK. UV radiation regulates Mi-2 through protein translation and stability. *J Biol Chem* 2008;283:34976-82.
18. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2193-200.
19. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:433-40.
20. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:25-34.
21. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64:523-32.
22. Oddis CV, Fertig N, Goel A, et al. Clinical and serological characterisation of the anti-MJ antibody in childhood myositis. *Arthritis Rheum* 1997;40:S139.
23. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R97.
24. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-14.
25. Goshi R, Okawa J, Rose M, et al. Evaluation of reliability, validity, and responsiveness of the CDASI and the CAT-BM. *J Invest Dermatol* 2012 Apr;132(4):1117-24.
26. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011;11:6-13.
27. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-87.
28. Vencovsk J, Jarosová K, Macháček S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.
29. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:665-78.
30. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-9.
31. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008;35:254-9.
32. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1446-51.
33. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-6.
34. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:467-74.
35. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:37-41.
36. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006;142:65-9.
37. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, et al. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011;38:1436-40.
38. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis (DM) and adult polymyositis (PM)—The RIM Study. *Arthritis Res* 2010;62 (Suppl):3844.
39. Eftimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233-6.
40. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab

in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res* 2008;58(9):S293.

41. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflam-

matory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670-7.

42. Amato AA, Tawil R, Kissel J, et al. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011;70:427-36.

SAMENVATTING

Dermatomyositis (DM) betreft een groep auto-immuunmyopathieën gekarakteriseerd door proximale spierzwakte, specifieke huidafwijkingen en frequente aanwezigheid van autoantilichamen. Recent zijn verschillende nieuwe autoantilichamen bij DM aangetoond welke correleren met specifieke klinische karakteristieken. In combinatie met de recent ontwikkelde gevalideerde meetinstrumenten voor ziekteactiviteit en beschikbaar komen van nieuwe medicatie moet dit het mogelijk maken om in de toekomst de effectiviteit van (nieuwe) geneesmiddelen beter te bepalen in (subgroepen van) DM-patiënten.

TREFWOORDEN

dermatomyositis – diagnose – therapie

SUMMARY

Dermatomyositis (DM) is an heterogeneous group of autoimmune myopathies characterised by proximal muscle weakness, specific skin signs and symptoms and frequently the presence of autoimmune antibodies. Recently several new antibodies have been described in DM patients that may correlate with specific clinical characteristics of the disease. This combined with the recently developed validated instrument to measure disease-activity and novel types of medication, will enable studies to further define the optimal therapeutic approach in (subgroups of) DM patients.

KEY WORDS

dermatomyositis – diagnosis – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

Huidafwijkingen bij paraproteïnemie

O. Aerts

Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Correspondentieadres:

Dr. Olivier Aerts

Dienst Dermatologie

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem

E-mail: olivier.aerts@uza.be

Paraproteïnen zijn monoclonale antistoffen afkomstig van een kloon van B-cellen (plasmacellen). Ze bestaan uit twee identieke zware ketens (γ , μ , α , δ of ϵ) en twee identieke lichte ketens (κ of λ). In de meeste gevallen betreft het IgG, in mindere mate IgM en zeldzamer IgA, IgD of IgE. Ze kunnen worden aangetroffen bij tumoren, chronische inflammatie en infectie.¹ De hematologische ziekten geassocieerd met paraproteïnen omvatten onder meer de *monoclonal gammopathy of undetermined significance*

(MGUS; 60% van de gevallen), multipel myeloom, primaire systemische amyloidose en ziekte van Waldenström.

Huidafwijkingen kunnen ontstaan enerzijds door de tumor van plasmacellen en anderzijds door de gesecreteerde paraproteïnen of afgeleiden hiervan (amyloïd of cryoglobulinen). De paraproteïnen in hun geheel of fragmenten ervan (zware en/of lichte ketens) kunnen extravasculair (huid of andere organen) of intravasculair neerslaan. Bovendien kunnen paraproteïnen biologisch actief zijn en huidproblemen veroorzaken.² Er zijn ook heel wat (reactieve) dermatosen waarbij aan een onderliggende paraproteïnemie gedacht dient te worden.³

HOE SCREENEN NAAR PARAPROTEÏNEN?

Paraproteïnen kunnen in het serum worden opgespoord met behulp van een eiwit elektroforese. Deze vertoont dan een zogenaamde 'M-piek', meestal in het gammaglobulinegedeelte. Immunofixatie

identificeert het paraproteïne. Op een urinestaal kan – via eiwitbepaling en immunofixatie – gezocht worden naar monoclonale vrije lichte ketens ('Bence-Joneseiwitten'). Een vals-negatief resultaat van de eiwitelektroforese is mogelijk (door lage concentratie van het paraproteïne) en soms gaan de huidafwijkingen de paraproteïnemie (lang!) vooraf.³

HUDAFWIJINGEN BIJ PARAPROTEÏNEMIE

Opstapeling van plasmacellen

Een primair cutaan plasmacytoom is zeldzaam. Meestal is de huid een secundaire lokalisatie van een onderliggende hematologische maligniteit, doorgaans multipel myeloom of morbus

Waldenström. De tumor kan zich vanuit het bot verspreiden naar de overliggende huid of via de bloedbaan. Klinisch ziet men (sub)cutane, huidskleurige tot roodpaarse, gladde papels, plaques of noduli, vast aanvoelend en soms geïlcereerd.³ Dergelijke letsels zijn zeldzaam, treden pas laat op in het ziekteproces en zijn prognostisch ongunstig. Met huidbiopsie kan men de monoclonale plasmacellen aantonen.

Depositie van paraproteïnen in de huid en de extra-vasculaire ruimte

Primaire systemische amyloïdose (AL amyloïdose)
Amyloïdfibrillen, opgebouwd uit precursorsen afgeleid van monoclonale lichte ketens (meestal λ) kunnen neerslaan in diverse organen. In de huid doet

Tabel 1. Wanneer kan men een eiwitelektroforese overwegen?*

1. Bij klachten van de (oudere) patiënt

- vermoeidheid, vermagering, nachtzweeten, (spier)zwakte, gewrichtsklachten
- paresthesieën
- orthostatische hypotensie
- botpijnen, spontane fracturen
- onverklaarde koorts, herhaaldelijke infecties
- onverklaarde bloedingsneiging
- abnormale reactie op koude (raynaudfenomeen, koude-urticaria, perniones, acrocyanose, livedo, purpura, necrosen en ulceraties)
- siccaklachten
- klachten van hyperviscositeit (raynaudfenomeen, hoofdpijn, visusklachten)
- (therapieresistente) pruritus

2. Bij specifieke dermatosen

- neutrofiele dermatosen
- mucinosen (scleromyxoedeem, scleroedeem)
- verworven cutis laxa
- (vasculitis)
- (blaarziekten)

3. Bij specifieke huidafwijkingen

- (atypische) urticaria met koorts
- angio-oedeem zonder urticaria
- diffuse hyperpigmentaties
- diffuse teleangiëctasieën, onverklaarde bloeditstoringen of vasculaire huidlaesies, glomeruloïde angiomen, reticulair of stellaire purpura, cutane necrosen
- periorbitale purpura of purpura ter hoogte van plooiën of dunne huid (hals, oksels, liezen, genitaal)
- atypische xanthelasmata periorbitaal, diffuse vlakke xanthomen
- sclerodermiforme huidafwijkingen (met of zonder papels), verharding/verstijving van de huid, vooral in het hoofd-halsgebied; sclerodactylie
- perifere oedemen
- hyperkeratotische spicula op talgklierrijke huidzones
- subepidermale blaarvorming op trauma-gevoelige huidzones; fragiele huid
- nagelafwijkingen (dystrofie, clubbing, leukonychia)
- hypertrichose, scalpafwijkingen (bijvoorbeeld alopecia o.b.v. amyloïd of mucine)
- mucosale afwijkingen (macroglossie, papulaire letsels van de tong of buccale mucosa, intra-orale purpura)
- aantreffen van amyloïd of perineurale inflammatie (plasmacellen) op een huidbiopt
- specifieke harde, knobbelige huidletsels met histologisch (monoclonale) plasmacellen

4. Bij opvallende afwijkingen in het laboratorium.

Onverklaarde sedimentatie, complementverbruik, anemie, nierinsufficiëntie, hypercalciëmie, proteïnurie, auto-immune parameters (antinucleaire factor, reumafactor), huidantistoffen (anti-basale membraan).

dit zich (in 25% van de gevallen met zichtbare huidletsels) voor in de dermis, subcutis en cutane bloedvatjes. Dit wordt gekenmerkt door een bijzondere vorm van purpura, niet-palpabel, gelijkend op ecchymosen of petechieën, vaak periorbitaal, de hals, retroauriculair, oksels, liezen en zelfs anogenitaal of intraoraal.² Deze purpura kan uitgelokt worden door tractie op de huid of bij Valsalva. Soms ziet men ook dermale deposities van het amyloïd onder de vorm van kleine, gladde, glanzende, witgelige tot purpurische papels, soms zelfs (hemorragische) vesikels of bullae. De oogleden zijn eveneens een frequente lokalisatie. Een ander typisch fenomeen is macroglossie, met vaak opvallend dentale imprint, soms gepaard gaande met dysfonie, dysfagie of xerostomie. Hemorragische, translucente of vaste papels op de tong en buccale mucosa werden ook beschreven. Door diffuse opstapeling van amyloïd kunnen ook sclerodermiforme huidafwijkingen of letsels die doen denken aan cutis laxa voorkomen. Dystrofe nagelafwijkingen en scalp alopecia worden ook gezien. Ook perifere neuropathie, orthostatische hypotensie en carpaal tunnel syndroom worden vermeld. Een eiwitelktroforese op serum kan laaggeconcentreerde lichte ketens missen (bij 50%), immunofixatie is dan alsnog nodig. Een geassocieerd multipel myeloom is mogelijk. De diagnose van amyloïdose zelf berust op het aantonen van amyloïd in de weefsels. Een huidbiopt (met Congo-roodkleuring) van zichtbare huidletsels kan het amyloïd bevestigen. Ook in niet-lesionele huid is amyloïddepositie aantoonbaar, maar de sensitiviteit is erg variabel.³ Meestal beroept men zich bij afwezigheid van mucocutane letsels op een aspiratie van abdominaal vet.

Hyperkeratotische spicula

Folliculaire of niet-folliculaire keratotische spicula, veelal op talgklierrijke huid zoals het gelaat en de scalp, maar ook gedissemineerd, worden soms teruggevonden bij patiënten met een multipel myeloom. Het betreft dan neerzettingen van paraproteïnen (meestal IgG, soms IgM) aan de dermoepidermale junctie die het keratinisatieproces van de huid beïnvloeden. Meestal worden de huidletsels vrij snel teruggevonden na de diagnose van multipel myeloom.⁴ Bij de behandeling van het myeloom kunnen ze verdwijnen. Gelijkaardige letsels vindt men bij gezonde personen, nierlijden, inflammatoir darmlijden of andere maligniteiten.

IgM stapelingspapels

Huidskleurige tot roze, koepelvormige en translucente papels, soms met een centrale del, meestal een tental op de extensorzijden van extremiteiten. Het zijn deposities van IgM, hetgeen wijst op de ziekte van Waldenström.²

Verworven cutis laxa

Deze vorm treedt op volwassen leeftijd op en kan secundair zijn aan onderliggend lijden: meestal een (aspecifieke) ontsteking van de huid, medicatie (penicilline), infecties (*Borrelia*), maar ook een

paraproteïnemie. Het betreft loshangende huid met verlies van elasticiteit hetgeen de patiënt vaak ouder doet lijken en hem het uitzicht geeft van een 'bloedhond'. Soms is er een voorafbestaande inflammatie van de huid of granuloma annulareachtige huidletsels. Acrale of gegeneraliseerde vormen zijn mogelijk. Histologisch zijn er verminderde en gefragmenteerde elastinevezels. Indien een monoclonale gammopathie (meestal IgG of IgA) aan de basis ligt, kan soms het oorzakelijke paraproteïne (of amyloïd) worden aangetoond in de dermis.

Depositie van paraproteïnen intravasculair

Cryoglobulinemische vasculopathie: type 1 cryoglobulinemie

Paraproteïnen kunnen zich gedragen als cryoglobulines. Zo kunnen ze bloedvaten mechanisch occluderen, zowel van de huid als van interne organen (nieren, centraal zenuwstelsel, retina). Zowel bij MGUS, multipel myeloom als de ziekte van Waldenström komt dit voor, meestal gaat het om IgG of IgM met κ lichte ketens. De huidafwijkingen zijn acraal gelokaliseerd, waar de temperatuursverschillen het snelst merkbaar zijn (handen, voeten, onderbenen, neus, oren). Het betreft een spectrum van afwijkingen, gaande van occasionele huidverkleuringen tot blijvende letsels: Raynaudfenomeen, acrocyanose, pernionesachtige zwellingen, livedo, (pijnlijke) niet-palpabele purpura (soms reticulair of stellair), necrosen en ulceraties.² Het symptomatisch worden van een type 1-cryoglobulinemie blijft zeldzaam (zelfs bij hoge titers) en komt meer voor bij een IgM-paraproteïne, bijvoorbeeld bij morbus Waldenström. Intense pruritus werd hierbij beschreven.³ Op een huidbiopt vindt men in de dermis nauwelijks inflammatie en in de bloedvaten thrombi die bestaan uit het oorzakelijke paraproteïne. Deze 'vasculopathie' dient onderscheiden te worden van een echte 'leukocytoclastische vasculitis' die meer voorkomt bij gemengde (type 2-) en polyclonale (type 3-) cryoglobulines, die eerder te wijten zijn aan infecties (hepatitis B en vooral C) of auto-immune ziekten, en die aanleiding geven tot palpabele purpura en artritisklachten.

Huidafwijkingen door de biologische functie van het paraproteïne

Vlakke xanthomen en necrobiotische xanthogranulomen
Vlakke xanthomen zijn geeloranje maculae die bij voorkeur periorbitaal voorkomen, hoewel ook letsels op romp, extremiteiten en in lichaamspleoien beschreven zijn. Vooral diffuse vormen zouden meer geassocieerd zijn met een paraproteïnemie.⁵ Het zou gaan om een binding van het paraproteïne met low-densitylipoproteïne (LDL)-partikels die immuuncomplexen vormen, gefagocyteerd worden door macrofagen, waarbij ook het complementsysteem geactiveerd wordt. Klassiek is het lipidenprofiel normaal ('normolipemische vlakke xanthomen'), hoewel ook verhoogde cholesterolwaarden mogelijk zijn.⁵ Necrobiotische xanthogranulomen zijn veel zeldzamer en zouden ook vaker dan xanthomen geassocieerd zijn met een onderliggende paraproteïnemie

Tabel 2. Huidafwijkingen en het meest frequent geassocieerde paraproteïne.

Cutaan plasmacytoma	primair: IgA (λ) secundair: IgG (κ)
Amyloïd in de huid (bij primaire systemische amyloïdose)	enkel lichte ketens (λ)
Hyperkeratotische spicula	IgG (κ of λ)
IgM-stapelingspapels	IgM (κ of λ)
Verworven cutis laxa	IgG of IgA (κ of λ)
Type 1-cryoglobulinemie	IgG of IgM (κ)
Vlakke diffuse xanthomen	IgG (κ of λ)
Necrobiotische xanthogranulomen	IgG (κ)
Syndroom van Schnitzler	IgM (κ)
POEMS-syndroom	IgA (λ) > IgG (λ) > alleen λ
Subepidermale bulleuze dermatose met IgM-gammopathie	IgM (κ of λ)
Scleromyxoedeem	IgG (λ)
Scleroedeem (type 2)	IgG (κ)
Angio-oedeem o.b.v. C1-esterase inhibitor deficiëntie	IgG, IgM of IgA (κ of λ)
Neutrofiele dermatosen - erythema elevatum diutinum - subcorneale pustuleuze dermatose - morbus Sweet - pyoderma gangrenosum	IgA (κ of λ)

(tot 80%), bijna altijd IgG (κ).³ In de meeste gevallen gaat het om een MGUS, zeldzamer een multipel myeloom. Klinisch gaat het ook om gelige letsels, vaak wat roder of zelfs purpurisch, die duidelijk verheven zijn met een centrum dat bleker en atrofer voorkomt, soms vrij groot en geïlcereerd en met teleangiëctasieën. Hun verloop is chronisch progressief en agressiever. Histologisch vindt men naast schuimcellen ook collageennecrose ('necrobiose'). Ook deze letsels zijn vaker periorbitaal terug te vinden. Interne lokalisaties (ogen, lever, hart, longen) zijn mogelijk. Op de huid kunnen ze samen voorkomen met vlakke xanthomen. Dergelijke huidletsels gaan meestal de bloedafwijkingen vooraf.

Urticaria met koorts: het syndroom van Schnitzler
Een inflammatoir syndroom, vooral bij ouderen, gekenmerkt door koorts (80%) en opstoten van urticariële huidletsels die atypisch lijken (vlak in tegenstelling tot oedemateus, niet of weinig jeukend, niet reagerend op antihistaminica).² De letsels ziet men vooral op romp en ledematen, maar nooit in het gelaat noch palmoplantair. De urticariële letsels zijn

vaak het eerste teken, persisteren slechts enkele uren, terwijl de koorts vaak langer duurt (24-48 uur). Vaak is er ook sprake van aspecifieke klachten (vermoeidheid, vermagering), lymfklierzwellen en gewrichtsklachten, spierpijnen of botpijnen. Histologisch ziet men 'neutrofiele urticaria', soms met kernpuin, maar nooit een echte leukocytoclastische vasculitis. Pathofysiologisch is er enerzijds vorming van immuuncomplexen op basis van IgM met complementactivatie (hetgeen men terugvindt in de dermis of aan de dermo-epidermale junctie) en anderzijds een stimulatie van interleukine-1, een pro-inflammatoir cytokine. Biochemisch vindt men inflammatie, complementverbruik, een IgM-paraproteïne (κ) en soms cryoglobulines. Een eiwit elektroforese is soms vals-negatief (50%). Het verloop lijkt wel vrij benigne: slechts 10% ontwikkelt een maligniteit (morbus Waldenström, IgM-myeloom of -lymfoom).

Angiomen, diffuse teleangiëctasieën, hyperpigmentaties en sclerose: het POEMS-syndroom
Dit syndroom staat voor polyneuropathie (sensorimotorisch), organomegalie (lever, milt en lymfeklieren),

endocrinopathie (impotentie, gynaecomastie, amenorree, afwijkingen aan schildklier, bijnier en hypofyse), monoclonale gammopathie (IgG of IgA, vaak λ) en *Skin changes*. De huidletsels zijn gevarieerd: sclerodermiforme huidafwijkingen, sclerodactylie, diffuse teleangiëctasieën, diffuse hyperpigmentaties, hypertrichose, glomeruloïde angiomen, clubbing en leukonychia.² Het glomeruloïd angioom is een specifieke bevinding en is een voorbeeld van een reactieve angiomatose.⁶ Ook raynaudfenomeen en siccaklachten zijn beschreven. Perifere oedemen (maar ook ascites en pleurale effusies) kunnen voorkomen. Osteosclerotische botletsels zijn mogelijk, osteolytische zijn zeldzamer. Hoewel de geassocieerde gammopathie een multipel myeloom kan zijn, is de prognose doorgaans beter dan van een klassiek multipel myeloom. Een voorloper van het POEMS-syndroom is het AESOP-syndroom (*Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying Plasmacytoma*), hetgeen gekenmerkt wordt door een roodpaarse, gladde macula met teleangiëctasieën, gelokaliseerd ter hoogte van de huid over een solitair bot-plasmacytoma, met of zonder begeleidende regionale lymfklierzwellings.²

Subepidermale bulleuze dermatose met IgM gammopathie

Deze zeldzame vorm van subepidermale blaren wordt teruggevonden bij de ziekte van Waldenström. Het betreft kleine of grotere bullae, gelokaliseerd (op traumagevoelige plaatsen) of diffuus over het hele lichaam. Naast blaren ziet men ook resterende hypopigmentaties en littekens. De patiënt vermeldt soms een fragiele huid. In het bloed worden anti-basale membraanhuidantistoffen aangetroffen en directe immunofluorescentie toont een lineaire band van IgM aan de basale membraan. Het kan samen voorkomen met andere klinische tekens van IgM-depositie in de bloedvaten zoals vasculopathie of symptomen van hyperviscositeit.⁷

Scleromyxoedeem

Scleromyxoedeem is een chronische, papuleuze huid-aandoening gekarakteriseerd door fibroblastenproliferatie met toename van collageen en mucine in de dermis. Het betreft de gegeneraliseerde vorm van een papulaire mucinose die bijna altijd geassocieerd is met een paraproteïnemie (IgG λ).¹ Het paraproteïne is niet rechtstreeks verantwoordelijk voor de huidveranderingen en de hoeveelheid ervan correleert niet met de uitgebreidheid of de progressie van de ziekte. Men vindt een sclereuze verdikking van de huid in hoofd-halsgebied, maar in feite kan de volledige huid, inclusief extensorzijden van de extremiteiten en acrale delen, aangedaan zijn. De huid blijft evenwel verplaatsbaar over de onderliggende weke weefsels (in tegenstelling tot sclerodermie). Er zijn kleine, solitaire, vast aanvoelende, wasachtige papeltjes (soms meer lichenoid van aspect of lineair gerangschikt), acrale sclerose en diffuse hyperpigmentaties. Op het voorhoofd soms diepe, glabellaire rimpels. Teleangiëctasieën en calcinosis cutis (wat kan voorkomen bij sclerodermie) ontbreken. Evenmin is er aantasting van scalp of muco-sae (in tegenstelling tot primaire systemische amyloï-

dose). De huid verstijft, wat vaak mobiliteitsproblemen oplevert voor gewrichten, sclerodactylie en problemen bij het openen van de mond. Interne lokaliserings (hart, longen, spieren, gewrichten, zenuwstelsel) met extracutane symptomen (hartfalen, extreme spierzwakte) vormen een belangrijk probleem. Het dient onderscheiden te worden van de gelokaliseerde vorm ('lichen myxoedematosus': zonder extracutane symptomen en niet geassocieerd met paraproteïnemie), gegeneraliseerd myxoedeem (op basis van hypothyroïdie), scleroedeem, sclerodermie en nefrogene fibroserende dermatopathie. Het verloop is chronisch, soms progressief. De behandeling is moeizaam.

Scleroedeem (type 2)

Een symmetrische, diffuse en non-pitting verharding, soms roodbruin van kleur met *peau d'orange*-aspect, van het bovenste deel van de romp, de nek en soms het gelaat. Dit wordt veroorzaakt door verdikte collageenbundels en mucine. Deze aandoening treedt vrij insidieus op en is chronisch, soms progressief. In het algemeen betekent dit voor de patiënt een verminderde bewegingsvrijheid en gewrichtsklachten. In het gelaat kan dit leiden tot verminderde expressie en bemoeilijkt openen van de ogen of de mond. Ook interne lokaliserings zijn mogelijk (tong, slokdarm, hartspier, ogen, ...). De extremiteiten en acrale delen (handen en voeten) zijn doorgaans gespaard (in tegenstelling tot scleromyxoedeem). De associatie met paraproteïnen is minder strikt (meestal IgG κ of IgA).¹ Belangrijk is wel dat periodieke screening gebeurt, want soms verschijnt de paraproteïnemie pas na jaren. Naast een monoclonale gammopathie (type 1) zijn ook een para-infectieuze (type 2) en een door diabetes uitgelokte (type 3) vorm bekend.

Angio-oedeem, secundair aan verworven C1-esterase inhibitor deficiëntie.

Angio-oedeem, vooral in het hoofd-halsgebied, soms met laryngeale zwelling en/of abdominale buikpijnklachten, ontstaan op oudere leeftijd en zonder familiale voorgeschiedenis, moet steeds doen denken aan een verworven C1-esterase inhibitor deficiëntie. Typisch zijn er ook geen begeleidende urticaria en is er geen respons op behandeling met antihistaminica (n tegenstelling tot allergisch angio-oedeem). Men dient dan steeds bedacht te zijn op een onderliggend paraproteïne dat de C1-esterase inhibitor blokkeert. Biochemisch uit dit zich in een verlaagd C4 (cave: soms vals-normaal door interferentie met het paraproteïne), een normaal C3, een verlaagd C1q (in tegenstelling tot hereditair angio-oedeem) en een verlaagde C1-inhibitor. Bij behandeling van de onderliggende ziekte normaliseert het C1-inhibitorgehalte in het bloed en verdwijnen ook de aanvallen van angio-oedeem.

NEUTROFIELE DERMATOSEN: UITING VAN EEN ONDERLIGGENDE PARAPROTEÏNEMIE?

Neutrofiele dermatosen, vooral erythema elevatum diutinum en de subcorneale pustuleuze dermatose van Sneddon-Wilkinson, kunnen een teken zijn van

een onderliggende paraproteïnemie, bijna altijd van het IgA-type. Bij morbus Sweet en pyoderma gangrenosum dient men er vooral op bedacht te zijn bij atypische (bulleuze) presentaties.

Erythema elevatum diutinum

Een zeldzame en bijzondere vorm van (chronisch repetitieve) leukocytoclastische vasculitis, symmetrisch over de strekzijden van de gewrichten. Het gaat om vast aanvoelende, roodpaarse tot bruine plaques en noduli, zeldzamer ook blaren en ulceraties. Histologisch zijn er een leukocytoclastische vasculitis, vele neutrofielen en in oudere laesies een belangrijke fibrose. Extracellulaire cholesteroldeposities kunnen aangetroffen worden.¹ Infecties en auto-immune ziekten zijn er soms mee geassocieerd, maar ook een IgA paraproteïnemie is mogelijk. Naast huidletsels zijn er vaak ook gewrichtsklachten. De dermatose gaat meestal de gammopathie vooraf en de monoclonale IgA-titer correleert soms met opflakeringen van de huidletsels.³

Subcorneale pustuleuze dermatose van Sneddon-Wilkinson

Een chronisch recidiverende pustuleuze dermatose, vooral bij vrouwen, in hoofdzaak op de romp, met accentuatie van de plooien (oksels, liezen, submammair) waarbij zich pustels vormen op een rode achtergrond, veelal annulair en polycyclisch. Hoofd, handpalmen, voetzolen en mucosae blijven gespaard. Bij genezing ontstaat een collette schilfering met snel weer verschijnen van nieuwe pustels. Door de lokalisatie in de plooien is bijkomende surinfectie mogelijk, maar koorts of malaise zijn er niet.¹ Histologisch ziet men subcorneale pustelvorming met neutrofielen en soms eosino-

fielen. Directe immunofluorescentie is negatief (uitgezonderd intercellulair-IgA bij het subtype 'IgA pemfigus'). Diverse geassocieerde ziekten zijn beschreven, waaronder ook een IgA (zelden IgG) paraproteïnemie. Het is belangrijk deze patiënten periodiek te screenen, gezien de paraproteïnemie soms pas na meerdere jaren verschijnt.

DANKWOORD

Met dank aan dr. Alix Naert voor de hulp bij de voorbereiding van dit manuscript.

LITERATUUR

1. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005;10:93-104.
2. Lipsker D, Boeckler P. Manifestations cutanées associées aux paraprotéines: mécanismes des atteintes cutanées. *Press Med* 2007;36:1135-40.
3. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4):507-35.
4. Paul C, Fermanand JP, Flageul B et al. Hyperkeratotic spicules and monoclonal gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:346-51.
5. Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Gallardo F, Peyri J. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:439-42.
6. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous reactive angiomas: patterns and classification of reactive vascular proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:887-96.
7. West NY, Fitzpatrick JE, David-Bajar KM, Bennion SD. Waldenström macroglobulinemia-induced bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 1998;134:1127-31.

SAMENVATTING

Paraproteïnen zijn monoclonale antistoffen afkomstig van een plasmacelkloon die zich kunnen voordoen bij tal van tumoren, chronische inflammatie en infectie. Sommige hematologische maligniteiten zijn geassocieerd met paraproteïnen en kunnen vroegtijdig gediagnosticeerd worden op basis van huidafwijkingen die de onderliggende paraproteïnemie doen vermoeden. In dit artikel worden enkele dermatosen besproken waarbij de clinicus er aan moet denken een specifiek bloed- en urineonderzoek uit te voeren.

TREFWOORDEN

paraproteïne – plasmacellen – monoclonale gammopathie

SUMMARY

Paraproteins are monoclonal antibodies derived from a plasma cell clone. They can be associated with a variety of tumours, chronic inflammation and infection. Some hematological malignancies are associated with paraproteins which can cause skin changes. Recognising these skin lesions can lead to an early diagnosis and therefore a better prognosis for the patient. In this article some dermatological signs are discussed that should alert the clinician to perform a specific blood-and urine investigation.

KEYWORDS

paraprotein – plasma cells – monoclonal gammopathy

Porphyria and the Dermatologist

R.P.E. Sarkany

Photodermatology Unit, St John's Institute of Dermatology, London, UK

*Correspondence:
Robert PE Sarkany
Photodermatology Unit
St John's Institute of Dermatology
London
UK
E-mail: robert.sarkany@gstt.nhs.uk*

Patients with cutaneous porphyrias can be of concern for Dermatologists. The diseases are rare and unfamiliar, they are associated with internal diseases, can have genetic implications, and are associated with complex biochemical pathways.

In this review, I will try to explain why porphyrias happen, why they present as they do in the clinic, and to provide a checklist for treating patients with the cutaneous porphyrias.

THE PORPHYRINS - WHAT ARE THEY?^{1,2}

The haem molecule is nature's answer to a difficult problem. How can cells move electrons from one molecule to another, a process needed for respiration and for many chemical modifications? Iron is a possible answer. It is widely available and has two ionic forms: 2+ and 3+. It gives up or takes in an electron when it moves between these two forms, making it an ideal electron transporter. However, free iron forms a precipitate in water which is not biologically useful. Haem makes iron useful for the cell. It is a molecular cage with a hole in the middle where an atom of iron sits, protected from the environment, still able to transfer electrons. Haem has an 'aromatic' bond structure which lets some of its electrons 'delocalise' to wander freely around the molecule (Figure 1). This helps the iron to transport the electrons. A side effect of this otherwise perfect structure, is that the delocalised electrons are excited by violet light, which is where the Dermatologist comes in. Haem complexes with proteins to 'fine tune' its function: in cytochrome P450 it performs redox reactions, in respiratory cytochromes it moves electrons down the respiratory chain, and in haemoglobin it binds to oxygen.

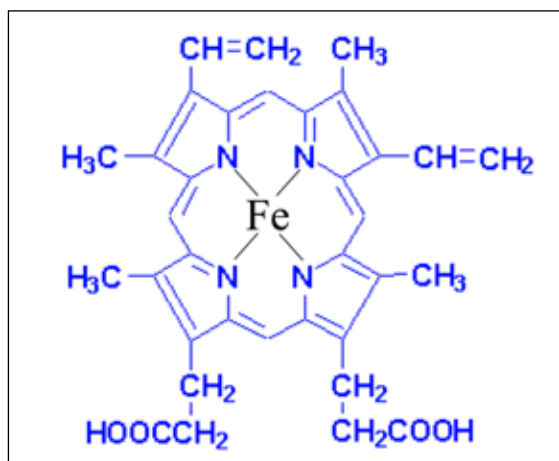


Figure 1. Haem: a molecular 'cage'. There is an atom of iron in the middle and the 'cage' has an aromatic electronic bond structure (represented by the alternating double and single bonds).

Haem is assembled from simple precursors in an eight step pathway. By step five, the 'cage' ('tetrapyrrole' structure) has been assembled and is then modified before the iron slots into the central hole. The tetrapyrrole molecules are called 'porphyrins'. Each step is catalysed by a different enzyme. A defective enzyme is like roadworks on a motorway. Roadworks cause a traffic jam before the roadworks, whereas an enzyme deficiency causes accumulation of the molecule the enzyme works on (Figure 2). Since the accumulated intermediates are porphyrins, the resulting diseases are 'porphyrias'. The toxicity profile of the accumulated intermediate determines the clinical features of the porphyria.

WHY DO PORPHYRINS CAUSE SKIN DISEASE IN CUTANEOUS PORPHYRIA?^{3,4}

In 1911 Hans Gunther described mutilating photosensitivity in 'Gunthers disease' (congenital erythropoietic porphyria), and its association with a high urine concentration of porphyrins. He postulated that the porphyrins were the cause of the photosensitivity. Hans Meyer-Betz proved that this was the case two years later by injecting himself with haematoporphyrin, which provoked a severe EPP-like photosensitivity reaction (Figure 3⁵). What happens is that the delocalised electrons in the porphyrin molecule absorb violet (around 410nm)

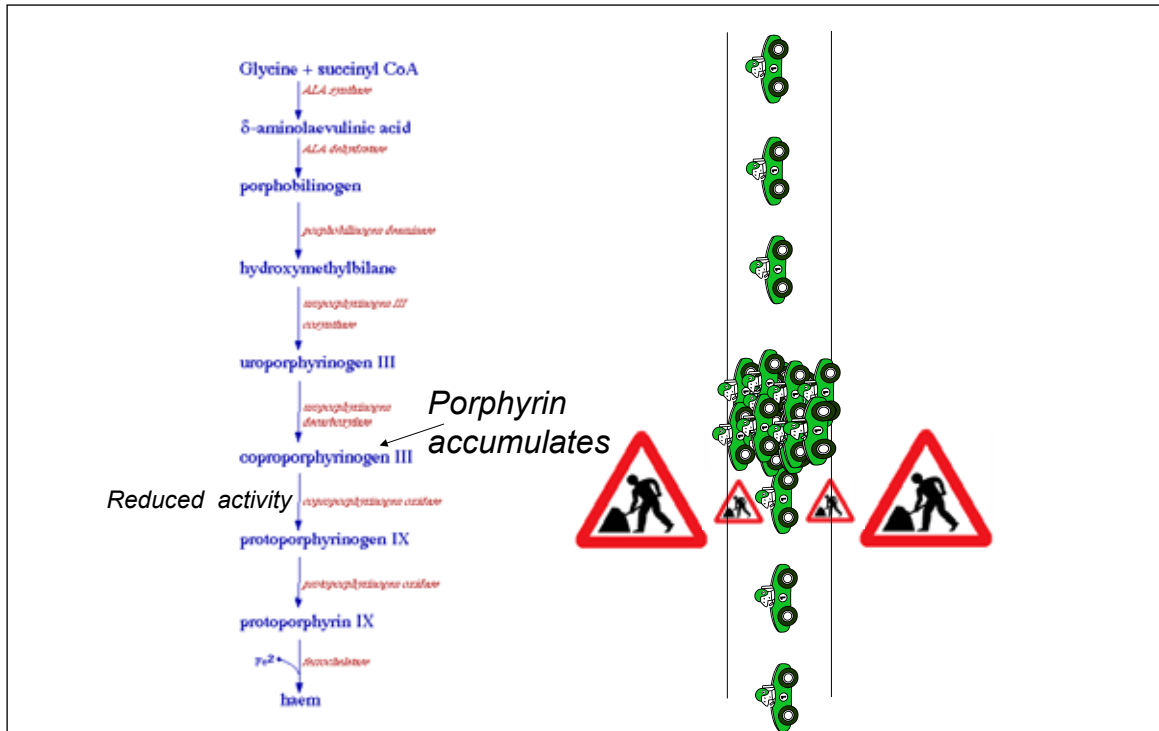


Figure 2: The effect of a deficiency of an enzyme of haem biosynthesis is similar to roadworks on a motorway: there is accumulation of substrate before the block.

light to become 'excited' so the porphyrin is in an excited 'singlet state'. This excited form of the porphyrin may pass the energy on to molecular oxygen (via a porphyrin triplet state). It is the reactive singlet state oxygen which causes the tissue damage, both directly and indirectly (Figure 4).



Figure 3. Dr Meyer-Betz in 1913 proved that porphyrins are photosensitisers: he injected himself with haematoporphyrin and developed painful swelling of his left hand and the right side of his face which he had exposed to sun whilst sitting on the right side of a tram (he kept his right hand under the seat as a negative control) (reproduced from ref. 5).

WHY DO THE DIFFERENT CUTANEOUS PORPHYRIAS PRESENT SO DIFFERENTLY IN THE SKIN?^{3,6}

Many porphyrias (especially porphyria cutanea tarda (PCT) and variegate porphyria (VP)) cause fragility and blistering of exposed skin without obvious reactions to light. In contrast, erythropoietic protoporphyria (EPP) causes burning pain and oedema in exposed skin within minutes of sun exposure. How can these diseases present so differently if all porphyrins are phototoxic via the same singlet oxygen mechanism? The answer is probably that the various porphyrins differ in their water solubility: the progressive removal of carboxylate groups from uroporphyrin via coproporphyrin to protoporphyrin, results in a progressive decrease in water solubility. The clinical effects of porphyrin-singlet oxygen phototoxicity depend on where in the skin the porphyrin accumulates, which is determined by the molecule's water solubility. In porphyria cutanea tarda, water soluble uroporphyrin diffuses throughout the skin up to the dermoepidermal junction, so the phototoxic effect is in the upper dermis (where the most light is) where it causes fragility and blistering. In erythropoietic protoporphyria, the protoporphyrin accumulates in red cells (because that is where haem has been synthesised for haemoglobin), and, being lipid soluble, does not diffuse further than the endothelial lining of small blood vessels. Thus, light produces endothelial necrosis in the upper dermis, causing the typical pain and oedema of EPP. At the subcellular level, the protoporphyrin accumulates in mitochondrial and plasma membranes, whereas uroporphyrin is in cytosol and lysosomes, so

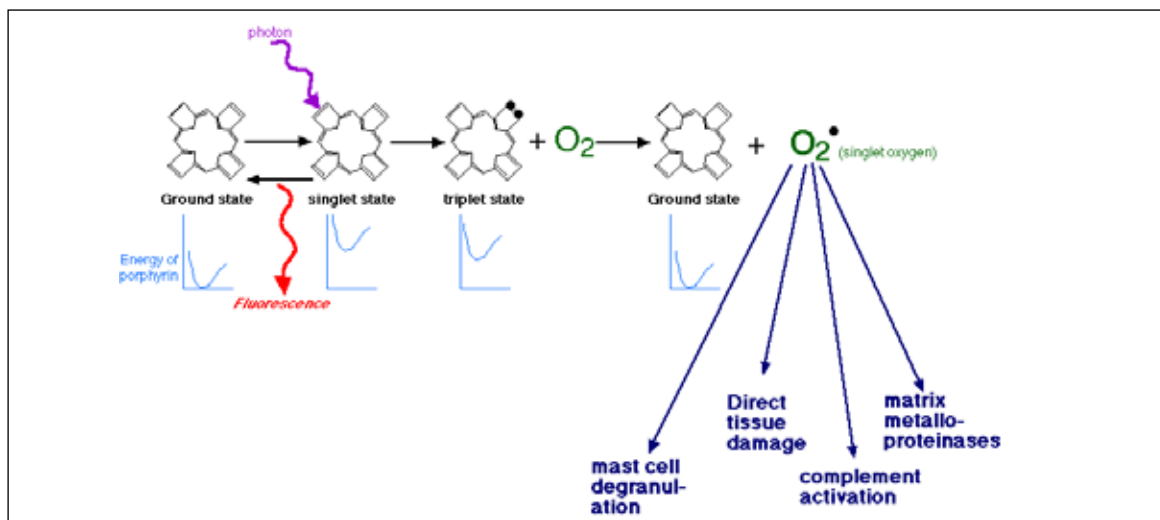


Figure 4. Violet light excites the delocalised electrons in porphyrins. If the energy is not given out as red fluorescent light, it is passed onto oxygen to form tissue-damaging free radicals.



Figure 5. Porphyria cutanea tarda (PCT): erosions, blisters, pigmentary changes and scarring (reproduced from ref. 7).

the pattern of phototoxic damage differs both histologically and cytologically.

COMMON CLINICAL PRESENTATIONS⁷

Generally patients present in one of two ways.

The 'bullous' presentation

Fragility of exposed skin, especially on the backs of hands, worse in summer and often accompanied by tense thick-roofed painful blisters, which may be haemorrhagic. The blisters can take weeks to resolve. In the acute phase, patients present with erosions, and thick-roofed blisters on the backs of the hands (Figure 5) and sometimes the face. The chronic physical signs include scarring, hyper- and hypopigmentation at the sites of previous blisters, and milia. PCT patients can also develop morphea-like areas, often on the chest or temples, pigmentary disturbances especially on the face (grey, or lattice-like or chloasma-like), or hypertrichosis, usually subtle, often on the temples but sometimes mimicking hirsutism in females. Most patients with the 'bullous presentation' have porphyria cutanea tarda, but the rarer variegate porphyria can present identically, as can pseudoporphyria (due to drugs or haemodialysis).

The immediate painful photosensitivity of erythropoietic protoporphyria (EPP)

Within minutes of sun exposure there is severe burning pain, especially on the backs of the hands, the face and the tops of the feet, with attacks lasting for 2-3 days, and usually unresponsive to any analgesia except cold air and cold water. During an attack there is often visible oedema in the painful skin (Figure 6). In EPP the painful episodes usually begin in infancy. Chronic physical signs are subtle in EPP, with waxy changes on the face, subtle crateriform or linear scars on hands or face, or slight thickening of the skin over the knuckles (Figure 7). Some patients have no physical signs at all.

DIAGNOSING CUTANEOUS PORPHYRIA

For a patient who may have a cutaneous porphyria, presenting with either skin blistering and fragility or with painful immediate photosensitivity, the diagnosis is made biochemically. For a patient who may have a bullous porphyria, send off a single specimen of urine, protected from light (not a 24 hour collection), plus either plasma or faeces. For suspected EPP send red blood cells or whole blood (in an EDTA tube). In children with suspected bullous porphyria the more complex differential diagnosis means that one should send off urine, blood and faeces. For photosensitive patients in whom suspicion of porphyria is low, an effective 'porphyria screen' is to test for plasma porphyrins alone (by spectrofluorimetry).

Porphyrin analysis is technically difficult and should be done in an experienced laboratory. The use of outdated or inadequate techniques often leads to misleading false negative results. Conversely, inexperienced biochemists may wrongly interpret normal results as indicating porphyria.

THE CLINIC CHECKLIST: THE SIX QUESTIONS

Once the patient is reviewed with the laboratory results and a definite diagnosis of a porphyria has



Figure 6. Oedema during an acute painful attack in a child with erythropoietic protoporphyria (EPP) (reproduced from ref. 7).

been made, I use a checklist of six questions at clinic appointments:

- 1) What has caused the porphyria?
- 2) Is there a risk of acute attacks?
- 3) Are internal organs involved?
- 4) Do relatives need to be tested for porphyria?
- 5) Is treatment optimised?
- 6) For how long is followup required?

Question 1: What has caused the porphyria?⁸

All the porphyrias except PCT are hereditary, whereas PCT is essentially an acquired disease. Even the 25% of patients with 'familial PCT', who have a genetic predisposition to PCT, need acquired factors to create clinical disease. In PCT, a haem biosynthesis enzyme (uroporphyrinogen decarboxylase) stops working in the liver only, because an inhibitor created there binds to and disables the enzyme (Figure 8). This causes the accumulation of uroporphyrin in the liver which diffuses elsewhere in the body. The inhibitor is only formed in the presence of iron and reactive oxygen species. Thus, diseases that create an iron- or free radical-rich environment in the liver predispose to PCT. This is why haemochromatosis, alcoholism, hepatitis C infection and oestrogens (in the contraceptive pill or hormone replacement therapy) are the major risk factors for PCT. It is mandatory to take a history for alcohol and oestrogen intake, and to check serum iron indices and Hepatitis C serology in patients diagnosed with PCT. It is common to diagnose previously unsuspected haemochromatosis, hepatitis C infection or alcoholic liver disease in PCT patients.

Other hepatotoxins sometimes cause PCT. In the late 1950s a major outbreak of PCT in children

in the South-East Turkey town of Diyarbakir was caused by the addition of a fungicide, hexachlorobenzene, to seed wheat in order to prevent a repeat outbreak of a fungal blight that destroyed the wheat crop in 1955 (Figure 9). Unfortunately, this fungicide is a potent inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase.

Question 2: is the patient at risk of acute attacks?⁹

Acute attacks of porphyria are acute systemic attacks of neuropathy which can occur in some porphyrias. They can be fatal. They do not occur in PCT or EPP. The important porphyria which can present with cutaneous disease to the Dermatologist and can cause acute attacks is variegate porphyria. For those who inherit the variegate porphyria gene, around 20% develop skin disease and 5% or so will suffer an acute attack. Since an acute attack of porphyria can be fatal, and may be triggered by avoidable factors, awareness by the Dermatologist of the risk of acute attacks can be life-saving. If you diagnose a patient with variegate porphyria (which clinically presents with a skin disorder like PCT), the patient needs:

- Information about triggers of acute attacks: crash diets, alcohol, cannabis and a variety of drugs detailed in available porphyria drug lists.¹⁰
- A Medicalert bracelet to inform medical staff about the porphyria, if the patient should present in a confused or unconscious state.
- Relatives may inherit the gene defect without skin changes, so they need to be tested for the gene defect to find out if they are at risk of acute attacks. This family testing is usually done by a Clinical Geneticist.

Question 3: Are any other organs involved?^{11,12}

PCT is a liver disorder that manifests in the skin, so significant liver pathology is common, and



Figure 7. Typical scars on the cheeks in EPP (reproduced from ref. 7).

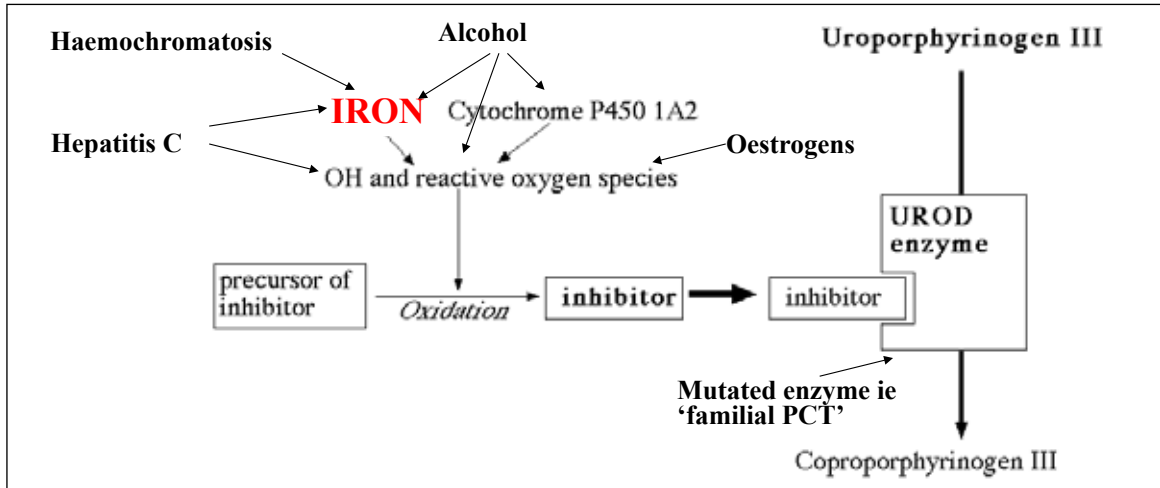


Figure 8. Porphyria cutanea tarda is caused by production of an inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase in the liver, in the presence of iron (adapted from: Elder GH. Alcohol intake and porphyria cutanea tarda. Clin Dermatol 1999;17:431–6.)

related to the underlying causes (particularly alcohol and hepatitis C). As well as hepatitis and cirrhosis, around 3% of patients eventually develop hepatocellular carcinoma. It is likely that the porphyrins are carcinogenic to the liver, so that liver cancer is more likely in patients with longstanding untreated PCT, which is another reason to keep the disease under good control.

In EPP, significant liver disease is rare (under 1% of patients), but when it occurs is devastating, causing rapidly progressive liver failure requiring liver transplantation (Figure 10). Since it is not possible to identify which EPP patients are at risk of liver disease, liver function tests should be checked annually in EPP patients. Minor abnormalities in the test results are common, but early hepatology referral is necessary if they become persistent or worsen. Gunther's disease (Congenital erythropoietic porphyria) is a very rare devastatingly severe multiorgan disease affecting the skin, bone marrow and eyes.

Question 4: Do relatives need testing?^{13,14}

In variegate porphyria, family members need to be tested since even asymptomatic individuals have a low risk of acute attacks. Biochemical testing may not diagnose asymptomatic variegate porphyria, so genetic testing is usually required.

In PCT, even 'familial' cases need acquired factors to develop clinical disease, and so the penetrance is low: genetic testing is of little value. However, if haemochromatosis is identified in the patient, relatives should be tested for that disease.

In EPP, there is coinheritance of a mutated gene from one parent with a normal 'low expression' gene variant from the other parent. This 'low expression' variant is present in 10% of the normal population in the UK (this figure varies between countries). You can test a patient's partner for the low expression variant. If it is absent the couple are very unlikely to have a child with EPP. If it is present the chance is 25%.

Because of the life-threatening severity of Gunther's disease, antenatal diagnosis is offered routinely in most countries to parents who already have a child with the disorder.

Question 5: Is treatment optimised?^{15,16}

Photoprotection is vital in the porphyrias. Visible violet light (wavelength around 410nm) causes the tissue damage, so ultraviolet sunscreens, even 'total blocks', are not protective. Visible light reflective sunscreens are useful, but are not easily available and can be thick and messy. They are particularly



Figure 9. In Turkey in the 1950s an epidemic of PCT was caused by a fungicide (hexachlorobenzene) added to Seed Wheat to prevent fungal infestation of the crop. (left) one of the severely affected children, with the PCT causing hypertrichosis (reproduced from Dean G. The Turkish epidemic of porphyria. In: Dean G, ed. The Porphyrias: a Story of Inheritance and Environment, 2nd edn. London: Pitman Medical, 1971: 67–72.) (right) wheat seeds infected with the fungus Tilletia foetida (the black material) which devastated the Turkish wheat crop in 1955 (figure reproduced from <http://plantpathology.tamu.edu/Textlab/Grains/Wheat/Images/wheat7.jpeg>).

important in EPP. In the UK the only such sunscreen available is the 'Dundee sunscreen'. For patients with severe EPP, who develop problems in cars and through house or school windows, transparent window filter films can be very useful, as long as local laws for car window films are followed. *Specific therapies:* there is effective therapy for PCT. Low dose chloroquine (125 mg or 250 mg twice weekly) complexes with the uroporphyrin to encourage its excretion. It generally leads to clinical remission within 3 months or so, and biochemical remission after about a year. The dose has to be low: antimalarial doses can cause hepatic necrosis in PCT patients. Disease activity is assessed from the urine porphyrin concentration. Venesection is effective in PCT for patients where chloroquine does not work, and for those with haemochromatosis. The aim is to induce mild iron deficiency. It works over a similar timescale to low dose chloroquine. Once biochemical remission has been achieved in PCT, treatment is stopped and the patient monitored for relapse.

In EPP, many treatments have been proposed, particularly high dose beta-carotene, but there is little controlled trial evidence, and this author's experience with beta carotene is disappointing. Some EPP patients report fewer symptoms in late than early summer, as the skin hardens. This is the rationale for narrowband UVB or PUVA given just before Spring begins, which is sometimes helpful. The lack of effective therapy in EPP makes detailed attention to sunscreens and window filters very important.

Question 6: How long should the patient be followed up?¹⁵

In PCT, once there is biochemical remission (normal urine porphyrin concentration), there is a

high chance of relapse even if the underlying cause has been treated. Relapse generally occurs within 3 years, so I check the patient's urine porphyrins every 9 months and discharge if relapse does not occur within 3 years. EPP patients require lifelong followup to check the liver function tests.

As long as one keeps a mental picture of the pathological processes and follows a few simple principles, managing patients with cutaneous porphyria is challenging but tractable. It reminds us that dermatologists have the privilege of being internal physicians for whom the skin is a gateway to the understanding of pathological processes occurring anywhere in the body.

REFERENCES

1. Wilkins PC, Wilkins RG. *Inorganic Chemistry in Biology*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
2. Elder GH. *The cutaneous porphyrias*. In: Hawk JLM, ed. *Photodermatology*. London: Arnold, 1999:171-99.
3. Brun A, Sandberg S. *Mechanisms of photosensitivity in porphyric patients with special emphasis on erythropoietic protoporphyria*. *J Photochem Photobiol B* 1991;10:285-302.
4. Takeshita K, et al. *In vivo oxygen radical generation in the skin of the protoporphyria model mouse with visible light exposure: an L-band ESR study*. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1463-70.
5. Meyer-Betz F. 'Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs.' *Deutsch Arch Klin Med* 112:476-503 (1913).
6. Caputo R, Berti E, Gasparini G, Monti M. *The morphologic events of blister formation in porphyria cutanea tarda*. *Int J Dermatol* 1983;22:467-72.

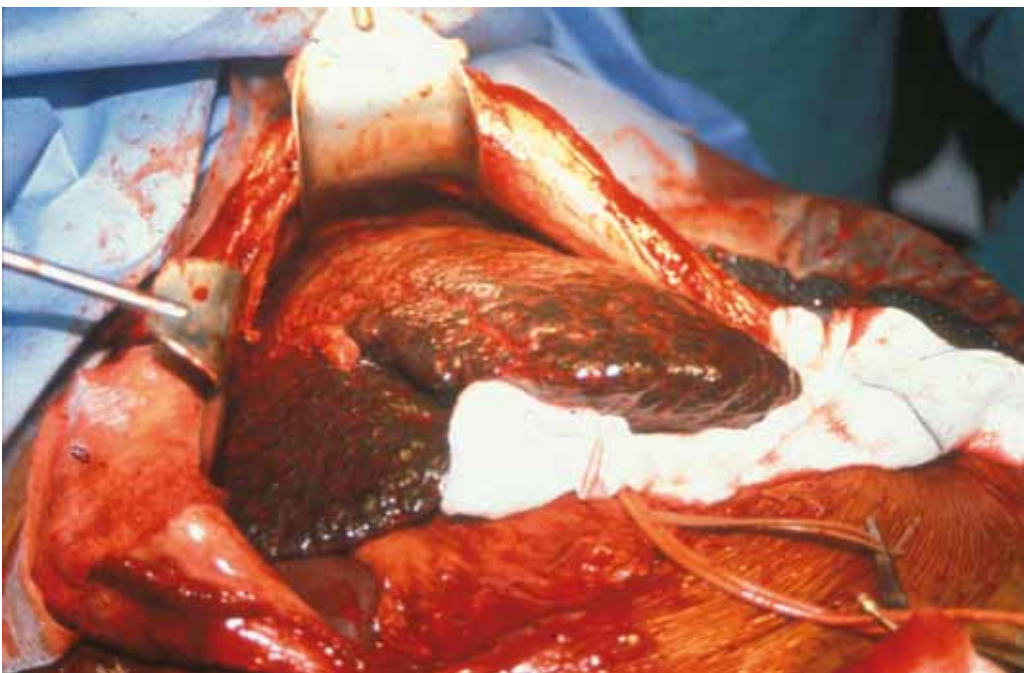


Figure 10. Nodular cirrhotic liver caused by EPP. The black colour of the liver is due to protoporphyrin. Photograph taken during liver transplantation surgery (reproduced from Ref. 12).

7. Sarkany RPE. 'The cutaneous porphyrias'. In: Burns T, et al. eds. *Rook's Textbook of Dermatology 7th Edn.* Oxford: Blackwell, 2004:57.1-57.23.
 8. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95:1565-71.
 9. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349: 1613-7.
 10. <http://www.porphyrria-europe.com>
 11. Bruguera M. Liver involvement in porphyria. *Semin Dermatol* 1986;5:178-85.
 12. Sarkany RPE, Cox TM. Autosomal recessive erythropoietic protoporphyria: a syndrome of severe photosensitivity and hepatic failure. *Q J Med* 1995;88:541-9.
 13. Long C, Smyth SJ, Woolf J, et al. Detection of latent variegate porphyria by fluorescence emission spectroscopy of plasma. *Br J Dermatol* 1993;129:9-13.
 14. Gouya L, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* 2006;78:2-14.
 15. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:225-32. Review.
 16. Moseley H, Cameron H, MacLeod T, et al. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001;145:789-94.
-

DIAKLINIEK

Het dermatologisch monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) palet

R.E. Genders¹, M.H. Vermeer²

¹ Aios dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, LUMC, Leiden

Correspondentieaders

Drs. R.E. Genders

Aios dermatologie

LUMC

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: r.e.genders@lumc.nl

De afgelopen periode presenteerde zich een aantal patiënten met uiteenlopende huidaandoeningen, die allen gerelateerd bleken te zijn aan een *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS). Naar aanleiding hiervan worden de dermatologische aandoeningen bij een MGUS gepresenteerd, waarbij wordt ingegaan op de algemene achtergrond van MGUS en twee casus worden toegelicht.

Een clonale proliferatie van plasmacellen kan monoclonale immuunglobulinen produceren die ook wel een monoclonale gammopathie of paraproteïnemie wordt genoemd en wordt beschreven als een M-proteïne. De monoclonale immuunglobulinen (M-proteïne) bestaan uit twee zware ketens (Ig-type

G,M,A,D,E) en twee lichte ketens (kappa of lambda) en worden bij een spectrum van monoclonale plasmacelproliferaties gezien, waaronder MGUS, multipel myeloom, AL-amyloidosis en Waldenström macroglobulinemie. MGUS is hierbij de meest voorkomende aandoening met een prevalentie van 3% in de bevolking ouder dan 50 jaar en wordt gedefinieerd door een serum monoclonale immunoglobulineconcentratie van minder dan 3g/dL, minder dan 10% plasmacellen in het beenmerg en afwezigheid van lytische bothaarden, anemie, hypercalcemie of nierinsufficiëntie. MGUS wordt als premaligne beschouwd waarbij de kans op onttaarding naar een multipel myeloom 25% is over 20 jaar. Periodieke controle van 1-2 keer per jaar wordt aanbevolen. Meerdere dermatologische aandoeningen zijn geassocieerd met monoclonale gammopathieën. Deze worden onderverdeeld in vier verschillende groepen; 1) cutane plasmacel proliferaties, zoals bij een cutane localisatie multipel myeloom of plasmacytoom, 2) huidafwijkingen door deposities van M-proteïne zoals amyloidose en cryoglobulinemie, 3) huidafwijkingen die geassocieerd zijn met M-proteïne als lichen myxedematosus, necrobiotisch xanthogranuloom en subcorneale pustulaire dermatose en 4) niet-specifieke huidafwijkingen als purpura, pruritus en infecties. Voor een compleet overzicht zie referenties.^{1,2,3}

Patiënt 1

Een man (65 jaar) presenteerde zich met verspreide gegroepeerde huidkleurige papels en verdikking van de huid, met name op dorsum van de handen en vingers (figuur 1). Histologie en laboratoriumonderzoek bevestigde de diagnose lichen myxedematosus (papular mucinosis of indien gegeneraliseerd scleromyxoedeem genoemd) bij een MGUS IgG-lambda type. Er bestaat een sterke associatie tussen lichen myxedematosus en MGUS (meestal IgG-lambda) hoewel het mechanisme onbekend is.

Patiënt 2

Een man (77 jaar) presenteerde zich met enkele huidkleurige tot oranjegele tumoren met teleangi-



Figuur 1. Huidkleurige papels en een verdikte huid op dorsum van de hand.



Figuur 2. Oranjegele vast aanvoelende tumoren met teleangiëctasieën in de mediale ooghoek links en op de rechteronderarm.

ectasieën van 1-4 cm op de extremiteiten en onder het linkeroog (figuur 2). Aanvullend histologisch en laboratoriumonderzoek toonde de diagnose necrobiotische xanthogranulomen en MGUS IgM-kappatype. Er is een duidelijke associatie tussen het necrobiotisch xanthogranuloom en MGUS (vooral type IgG en kappa), waarbij de interactie tussen beide aandoeningen nog niet is opgehelderd.

Deze patiënten tonen aan dat uiteenlopende dermatologische aandoeningen kunnen samenhangen met een monoclonale gammopathie. Aan deze associatie moet wel worden gedacht, zodat screening op M-proteïnen wordt verricht en eventueel wordt doorverwezen naar de hematoloog.

LITERATUUR

1. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4):507-35.
2. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005;29;10(3):93-104.
3. Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies. *J Cutan Pathol* 2008;35(8):705-21.

SAMENVATTING

Bij monoclonale gammopathie is er sprake van een monoonaal immuunglobuline (M-proteïne; oude term: paraproteïne) in het bloed. Uiteenlopende huidaandoeningen kunnen gerelateerd zijn aan een monoclonale gammopathie waartoe onder andere MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) en multipel myeloom toebehoren. Twee casus van lichen myxedematosus en necrobiotische xanthogranulomen worden besproken die gerelateerd bleken aan MGUS. Aan deze associatie moet wel worden gedacht, zodat screening op M-proteïnen wordt verricht en eventueel wordt doorverwezen naar de hematoloog.

TREFWOORDEN

monoclonale gammopathie – lichen myxedematosus – necrobiotisch xanthogranuloom

SUMMARY

A monoclonal gammopathy is a condition in which a monoclonal immunoglobulin (M-protein, former; paraprotein) is present in the blood. The spectrum of a monoclonal gammopathy includes MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Different skin diseases are related to a monoclonal gammopathy. A case of lichen myxedematosus and a case of necrobiotic xanthogranuloma related to MGUS are presented. It is important to be aware of this association, in order to screen these patients for M-proteins and if necessary referral to a haematologist.

KEYWORDS

monoclonal gammopathy – lichen myxedematosus – necrobiotic xanthogranuloma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGING

Geen.

Acrokerato-elastoïdose van Costa of focale acrale hyperkeratose?

S. Lanssens, E. Suys

Afdeling Dermatologie, AZ Groeninge, Kortrijk

Correspondentieadres:

Sven Lanssens

E-mail: Sven.Lanssens@ugent.be

Een 38-jarige vrouw van Kameroense origine consulteert omwille van steeds uitbreidende letsels op de beide voetruggen. Alhoewel de letsels niet jeuken of pijnlijk zijn, maakt ze zich wel zorgen over het esthetische aspect van de letsels. De patiënte vertelt dat ook haar moeder en zus soortgelijke letsels hebben. Ze heeft twee kinderen (8 jaar en 21 maanden) die geen laesies vertonen.

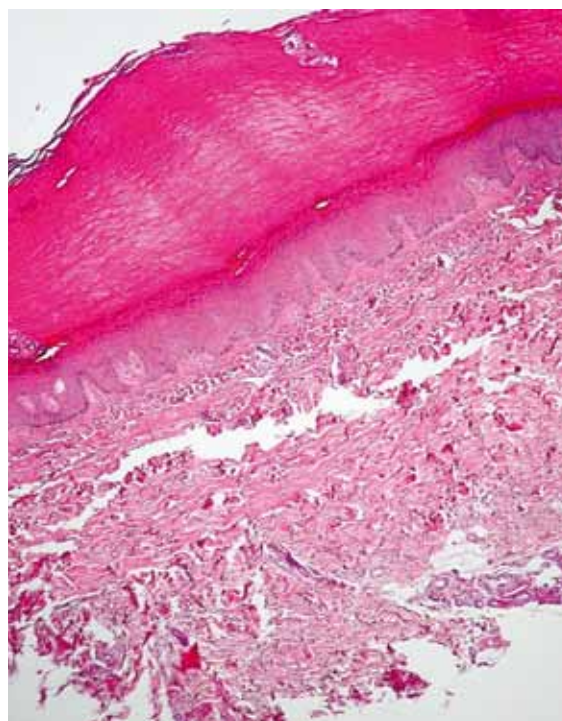
Klinisch betreft het huidkleurige tot donker gepigmenteerde hyperkeratotische papels met centraal een genaveld aspect op de voetrug en -randen. Op de laterale en mediale voet vertonen de papels neiging tot confleren maar met behoud van de grenzen van de individuele papels. De voetzolen en handen zijn normaal. Ook de nagels en haren van de patiënte vertonen geen afwijkingen (figuur 1).

De histologie van een papel vertoont een focale orthohyperkeratose, maar verder zijn er op routinehistologie weinig afwijkingen merkbaar (figuur 2). Een elastinekleuring toont normale elastinevezels, met uitzondering van focale zones van gefragmenteerde vezels in het midden en diepe derm.

We proberen een lokale therapie met tacalitollemulsie aan de ene voet en hoog gedoseerde ureumcrème aan de andere voet. De resultaten zullen worden gepresenteerd ...



Figuur 1. Mediale zijde rechervoet: geaggregeerde hyperkeratotische papels, met centraal een genaveld aspect.



Figuur 2. Biopsie van een papel (HE-kleuring). Forse hyperkeratose zonder verder duidelijke afwijkingen op routinehistologie.

FOCALE ACRALE HYPERKERATOSE EN ACROKERATO-ELASTOÏDOSE VAN COSTA

In 1952 beschreef de Braziliaanse dermatoloog Costa hoornige, translucide papels in de epidermis of lichtjes verheven met variabele dimensies en een glad of licht ingezonken oppervlakte. De meest voorkomende plaats is de overgang tussen de palmaire/plantaire en de dorsale huid, maar het kan ook pretibiaal en op de polsen voorkomen. De aandoening werd naar hem genoemd en staat bekend onder acrokerato-elastoïdose van Costa (AKE). Wanneer de aandoening voorkomt op de hand-of voetruggen spreekt men van een omgekeerde acro-elastoïdose van Costa. Dit laatste komt meer voor bij vrouwen van Afrikaanse origine en ontstaat meestal tussen het dertigste en veertigste levensjaar. Zowel occa-

sionele gevallen als autosomaal dominante overdracht met variabele penetrantie zijn beschreven. Histologisch wordt een compacte orthokeratose met fragmentatie van het onderliggende elastine (elastorrhesis) gezien.¹

Dowd en collega's beschreven 30 jaar later klinisch identieke afwijkingen, tevens bij voornamelijk Afro-Caribische vrouwen. Ook histologisch zijn de epidermale afwijkingen gelijk, maar elastorrhesis werd niet gezien in het onderliggende derm. Deze vorm werd focale acrale hyperkeratose genoemd.^{1,2} Of beiden aandoeningen een continuüm vormen of twee verschillende entiteiten is nog een discussiepunt in de literatuur.³

Een goede behandeling lijkt niet voorhanden en verschillende pogingen werden reeds ondernomen met

topisch ureum, salicylzuur, retinoïden, vitamine D-analogen, alsook met systemische retinoïden, met wisselend succes.^{1,2}

LITERATUUR

1. Marques LP, Trope BM, Pina JC, Cuzzi T, Ramos ESM. Inverse papular acrokeratosis of oswaldo costa: a case report. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:51-3.
2. Lee EA, Kim HS, Kim HO, Park YM. A case of focal acral hyperkeratosis. *Ann Dermatol* 2009; 21:426-8.
3. Steensel MA van, Frank J. Focal acral hyperkeratosis and acrokeratoelastoidosis: birds of a feather? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1113-4.

SAMENVATTING

Focale acrale hyperkeratose en acrokerato-elastoidose van Costa zijn twee dermatosen die klinisch niet te onderscheiden zijn. Beide komen voor op handen en voeten van meestal Afro-Caribische vrouwen. De differentiële diagnose is gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van elastorrhesis op histologie. De behandeling is vaak teleurstellend, terwijl de patiënt zich meestal wel zorgen maakt om het esthetisch karakter van de aandoening.

TREFWOORDEN

focale acrale hyperkeratose – acrokerato-elastoidose van Costa

SUMMARY

Focal Acral Hyperkeratosis and Acrokeratoelastoidosis of Costa are two clinical identical skin conditions. Both are found on the hand and feet of mostly African-Caribbean women. The differential diagnosis is based on the histological presence of elastorrhesis. The patient is mostly concerned about the appearance of the condition. Treatment is disappointing.

KEYWORDS

focal acral hyperkeratosis – acrokeratoelastoidosis of Costa

Een atypische presentatie van lupus profundus

J. Leysen¹, J. Lambert², A. Bervoets³

¹ Assistente, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

² Diensthoofd, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

³ Staflid, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

Correspondentieadres:
Afdeling Dermatologie
Universitair Ziekenhuis
Antwerpen
E-mail: julie.leysen@ua.ac.be

Een 61-jarige man presenteerde zich op de raadpleging met een zwelling en erytheem ter hoogte

van de handruggen en de strekzijde van de vingers (figuur) die sinds zes maanden bestond. Er is sinds enkele jaren ook sprake van fotosensitiviteit. Hij is gekend met een histiocytose X, longfibrose en *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS). Een compleet bloed- en urineonderzoek toont geen afwijkingen. ANF is 1/80. Histopathologisch onderzoek van de laesie ter hoogte van de linkeronderarm toont een interfase dermatitis met lobulaire panniculitis. Immuunfluorescentieonderzoek is negatief. De diagnose lupus panniculitis wordt gesteld waarop een behandeling met plaquenil 200 mg/dag opgestart wordt in combinatie met lokale corticoïden. Onder deze behandeling was op vier weken tijd een duidelijke verbetering van de huidletsels zichtbaar.



Figuur. Symmetrische zwelling en schilferend erytheem op de beide onderarmen en handen. Het erytheem is meer uitgesproken op de handruggen en de strekzijde van de proximale vingerkootjes.

BESPREKING

Lupus erythematosus panniculitis (LEP) werd in 1883 voor het eerst beschreven door Kaposi als een betrokkenheid van het subcutane vetweefsel bij lupus erythematosus.¹ Wanneer de kenmerken van lupus panniculitis gezien worden met overlappende kenmerken van discoïde lupus zoals erytheem, schilfering en folliculaire plugging, gaat de voorkeur naar de term lupus erythematosus profundus, kortweg lupus profundus.² Beide zijn subtypes van chronische cutane lupus erythematosus (CLE). Zoals met andere vormen van CLE, is er een klinische overlap met andere CLE-subtypes en systemische lupus erythematosus (SLE). In de literatuur wordt vermeld dat bij ongeveer 70% van de patiënten met LEP de diagnose SLE voorafgaand, op het zelfde moment of later gesteld wordt.

LEP en lupus profundus presenteren zich als gevoelige en subcutane nodules of plaques, soms met een overliggende hyperpigmentatie. De nodules komen typisch voor op de proximale extremiteiten (bovenarmen, schouders, billen, gelaat en schedel). Dit in tegenstelling tot de aantasting van de distale extremiteiten in onze casus. Betrokkenheid van de benen is ongewoon en kan het onderscheid maken met andere vormen van panniculitis. Vrouwen tussen de 30 en 40 jaar zijn het vaakst aangetast. LEP heeft een op- en afgaand verloop en genezing gaat gepaard met atrofische littekenvorming.

Diagnose

Gezien de geringe serologische afwijkingen, wordt de diagnose gesteld op basis van klinisch en histopathologisch onderzoek. De histologische kenmerken van LEP werden in verschillende criteria vastgelegd door Peters en Su.³ Majeure criteria zijn hyaliene vetnecrose, lymfocyttaire aggregaten en lymfoïde fol-

likelvorming, periseptale of lobulaire lymfocyttaire panniculitis en calcificatie. Mineure criteria zijn onder andere lymfocyttaire vasculaire inflammatie, hyalinisatie van de subepidermale zone, mucine deposities, histiocyten en kleine granulomen, infiltraten van plasmacellen en eosinofielen. Bij 50% van de gevallen toont directe immunofluorescentie een granulaire kleuring van IgG, IgM en C₃ ter hoogte van de dermo-epidermale junctie.

BEHANDELING

Gezien de lage prevalentie van deze aandoening zijn de verschillende behandelingsopties voor LEP en lupus profundus moeilijk te bestuderen. Antimalariamiddelen zijn de eerstelijnsbehandeling. Ze worden met succes gebruikt bij zowel kinderen als volwassenen. Een behandelingsduur van minimum drie maanden is nodig om een effect te kunnen waarnemen. Wanneer antimalariamiddelen niet worden getolereerd of niet succesvol blijken, kunnen thalidomide en dapsone gebruikt worden. Het gebruik van systemische immuunsuppressiva zoals azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide, cyclosporine, al dan niet in combinatie met antimalariamiddelen, wordt ook vermeld in enkele casereports in de literatuur.

LITERATUUR

1. Arnold HL. *Lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang) historical review and report of a case.* Arch Derm Syphilol 1948;57(2):196-203.
2. Braunstein I, Werth VP. *Update on management of connective tissue panniculitides.* Dermatologic Therapy. 2012;25:173-82.
3. Peters MS, Su WP. *Lupus erythematosus panniculitis.* Medical Clinics of NA 1989;73(5):1113-26.

Dermatofibrooom: een benigne tumor? Casusbespreking van een patiënt overleden aan metastatisch cellulair dermatofibrooom.

E. Lodewick^{1,2}, A. Avermaete¹, W.A.M. Blom¹, B. Lelie⁴, R. Block³, M. Keuppens⁴

¹ Afdeling Huidziekten, ZorgSaam Ziekenhuis, Terneuzen

² Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

³ Afdeling Longziekten, ZorgSaam Ziekenhuis, Terneuzen

⁴ Afdeling Anatomopathologie, ZorgSaam Ziekenhuis, Terneuzen

Een 68-jarige mannelijke patiënt presenteert zich op de raadpleging dermatologie met een grote geïlcereerde huidtumor ter hoogte van de linkerzij. Het letsel is volgens de patiënt reeds twintig jaar aanwezig, maar recent geïlcereerd. Wegens het klinisch verdacht aspect (angiosaroom? dermatofibrosarcoma protuberans? amelanotisch melanoom?) wordt hij dringend naar de chirurg verwezen voor excisie.

Het anatomopathologisch onderzoek besluit initieel tot een mesenchymale spoelceltumor met laag maligne potentieel (leiomyosaroom?). De excisie is volledig, doch met een nauwe tumorvrije marge van 0,5 mm in de bodem. Het letsel wordt opgestuurd



Figuur 1. Celrijk dermatofibrooom: eerste presentatie bij dermatoloog.

voor advies naar het Erasmus MC (Rotterdam) en prof. dr. C.D.M. Fletcher (Harvard Medical School, Boston, VS). Er wordt besloten tot de diagnose van een celrijk dermatofibrooom.

De patiënt verdwijnt uit follow-up en presenteert zich negen maand later met progressieve dyspnoe en gewichtsverlies op de afdeling Longziekten. Een CT toont het beeld van diffuse longmetastasering zonder aanwezigheid van een primaire longtumor. Een transthoracaal longbiopt toont aan dat het gaat om metastasen van het eerder gediagnosticeerde celrijk dermatofibrooom.

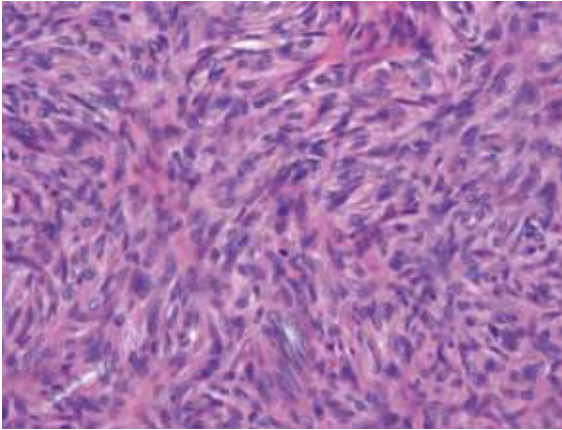
Wegens de slechte algemene toestand van de patiënt wordt niet gestart met chemotherapie. In overleg met de patiënt en zijn familie wordt gekozen voor een palliatief comfortbeleid. Hij overlijdt kort daarna.

LITERATUUROVERZICHT

Celrijk fibreus histiocytoom (of dermatofibrooom) werd in 1994 voor het eerst door Calonje et al beschreven als specifieke variant, met hoge cellulariteit en aanwezigheid van mitosen als belangrijkste histologische criteria. Deze variant had een hogere kans op lokaal recidief en was meestal groter dan het klassieke dermatofibrooom. Er was een duidelijke predilectie voor mannen en kwam vaker voor op de bovenste extremiteiten. Zowel klinisch als histologisch werd het vaak initieel niet herkend als dermatofibrooom.¹

Sinds de eerste rapporten van Colome-Grimmer et al in 1996 werden intussen al minstens zes casus beschreven van celrijk dermatofibrooom met lymfeklier- en/of longmetastasen.²

Het laatste decennium is er discussie ontstaan omtrent de origine van het fibreus histiocytoom. Waar het vroeger werd beschouwd als een reactief inflam-



Figuur 2. Celrijk dermatofibrooom: histologie (HE, 20x).

matoir proces geloven meer en meer collega's dat het gaat om een neoplastisch proces. Voorstanders vinden argumenten in de clonaliteit, de grootte, de mitotische activiteit, de recidiefkans en het zeldzame metastatische potentieel.³ Tegenstanders zijn van mening dat het metastaserende fibreuse histiocytoma's van in het begin miskende sarcomen zijn geweest.

De soms moeilijke diagnostiek en discussies rond het thema onderstrepen alleszins de noodzaak tot een voorzichtige aanpak. Wanneer de diagnose van een celrijk dermatofibrooom wordt gesteld, dient steeds een volledige excisie te worden nagestreefd. Een Rx-thorax en echografie van het drainerend klierstation lijken aangewezen. Of dit herhaald moet worden in de follow-up staat ter discussie. Klinische opvolging lijkt wel aangewezen.

LITERATUUR

1. Calonje E, Mentzel T, Fletcher CD. Cellular benign fibrous histiocytoma. Clinicopathologic analysis of 74 cases of a distinctive variant of cutaneous fibrous histiocytoma with frequent recurrence. *Am J Surg Pathol* 1994;18(7):668-76.
2. Colome-Grimmer MI, Evans HL. Metastasizing cellular dermatofibroma. A report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1361-7.
3. Calonje E. Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? *Histopathol* 2000;37(3):278-80.

Neurocutane melanose met hydrocefalie en rhabdomyosarcoom

K. Medaer¹, O. Aerts¹, B. Blyweert¹, R. Oostermeyer², S. Lamet², C. Venstermans³, J. Lambert¹

¹ Dienst Dermatologie, UZA, Antwerpen

² Dienst Dermatologie, ZNA Middelheim, Antwerpen

³ Dienst Radiologie, UZA, Antwerpen

Correspondentieadres:

K. Medaer

E-mail: karen.medaer@uza.be

Een jongetje vertoonde bij de geboorte multipele congenitale naevi (figuur 1). Op 10 weken ontstonden braken en lethargie met bomberende fontanel en positief *sunset sign* van de ogen (figuur 2a). Oftalmologische controle toonde intraretinale bloedingen. Gezien vermoeden van intracranieële overdruk werd een CT van de hersenen uitgevoerd, die een tetraventriculaire hydrocefalie toonde. Een

lumbaalpunctie toonde celrijk vocht met gepigmenteerde cellen. Een ventriculoperitoneale shunt



Figuur 1. Multipele congenitale naevi.



Figuur 2. A: Sunset sign, B: Leptomeningeale nodules aan de suprasellaire cisternen en hersenstam (NMR-T1), C: Diffuse nodules met compressie van het myelum (NMR-T2).

werd geplaatst ter behandeling van de hydrocefalie. Oppuntstelling met NMR van de hersenen toonde naast hydrocefalie uitgebreide nodulaire leptomeningeale aankleuringen ter hoogte van de basale cisternen, cerebellopontiene cisternen links, sinus cavernosus rechts en tentorium (figuur 2b). Een NMR van de wervelkolom toonde diffuse letsels met compressie van het myelum (figuur 2c). Gezien de multipole congenitale naevi alsook multifocale letsels craniaal en spinaal werd de tentatieve diagnose van neurocutane melanose gesteld. Anatoompathologisch onderzoek van een melanocytair huidletsel toonde een congenitale melanocytair naevus. Een biopsie van een intraduraal letsel toonde een rhabdomyosaroom van het embryonale type. Genetisch onderzoek toonde geen chromosoomafwijkingen. Drie weken later ontstonden toenemende symptomen van intracranieële overdruk. Op NMR waren er progressieve letsels intracranieel en spinaal met inklemming van de hersenstam en diffuse compressie van het volledige myelum. Door de snelle achteruitgang, afwezigheid van een bewezen effectieve behandeling en slechte prognose werd in overleg besloten tot een palliatief beleid. Het kind overleed een week later.

BESPREKING

Neurocutane melanose is een zeldzaam congenitaal neurocutaan syndroom dat zich kenmerkt door grote of multipole (≥ 3) congenitale gepigmenteerde naevi gecombineerd met benigne melanocytair leptomeningeale tumoren. Minder frequent worden cutane melanomen of primair leptomeningeale melanomen beschreven. Daarnaast worden epilepsie en geïsoleerde casus van malformatie van het centraal zenuwstelsel vermeld. Twee derde vertoont een grote congenitale melanocytair naevus, meestal posterieur van occipitaal tot lumobacraal, terwijl

één derde diffuse kleine tot middelgrote melanocytair naevi heeft. Zeldzamere presentaties zijn een naevus van Ota met leptomeningeale melanose. De oorzaak is een embryonale neuro-ectodermale dysplasie, waardoor overmatige proliferatie in de melanineproducerende cellen van de huid en leptomeningen ontstaat.¹

Diagnose

De helft van de symptomatische neurocutane melanoses ontstaat in het eerste levensjaar met in twee derde van de gevallen hydrocefalie. Hoewel de diagnose slechts met zekerheid gesteld kan worden na histologie, vaak bij autopsie, is een NMR met contrast het belangrijkste onderzoek. De stapeling van melanine veroorzaakt hyperintensiteit op NMR-T1 en hypo-intensiteit op NMR-T2. Een NMR bij congenitale grote of multipole naevi zonder neurologische symptomen is nuttig, daar 25% alsnog leptomeningeale melanose vertoont. Bij 40% worden afwijkingen vastgesteld in het cerebrosпинаal vocht. Histologische kenmerken van een huidbiopt zijn identiek aan congenitale melanocytair naevi, terwijl neuropathologisch onderzoek leptomeningeale melanose zonder durale betrokkenheid vertoont. In 40-60% is er maligne degeneratie van leptomeningeale melanose tot een leptomeningeaal melanoom. Uiterst zeldzaam transformeert een congenitale melanocytair naevus in een rhabdomyosaroom, waarvan één casus geassocieerd aan neurocutane melanose werd beschreven.² Onze casus vertoont een intraduraal rhabdomyosaroom, vermoedelijk getransformeerd uit een leptomeningeaal melanoseletsel, daar beide afkomstig zouden zijn uit gemeenschappelijke pluripotente stamcellen of neurale lijstcellen.² Hierdoor vertoont NMR-T1 bij onze casus enkel de voor neurocutane melanose typische hyperintensiteit ter hoogte van de hersenstam, pons en mesencephalon, terwijl het rhabdomyosaroom deze hyperintensiteit mist. Deze associatie is, voor zover bekend, nooit eerder beschreven.

BEHANDELING

Zelfs in afwezigheid van maligniteit sterft 50% binnen drie jaar na aanvang van neurologische symptomen. Chemo- noch radiotherapie verbeteren de prognose.

LITERATUUR

1. Acosta FL, Binder DK, Barkovich AJ, Frieden IJ, Gupta N. Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus. *J Neurosurg (Pediatrics)* 2005;102:96-100.
2. Hoang MP, Sinkre P, Albores-Saavedra J. Rhabdomyosarcoma arising in a congenital melanocytic nevus. *Am J Dermatopathol* 2002;24(1):26-9.

SAMENVATTING

Een jongetje met multiple congenitale naevi ontwikkelde op de leeftijd van 10 weken hydrocefalie. Op nucleair magnetisch resonantieonderzoek (NMR) van hersenen en ruggenmerg waren er multiple leptomeningeale letsels craniaal en spinaal met compressie van het myelum, passend bij neurocutane melanose. Een lumbaalpunctie toonde celrijk vocht met gepigmenteerde cellen. Een biopsie van een intraduraal letsel toonde een rhabdomyosaroom, vermoedelijk na transformatie van een leptomeningeaal melanoseletsel. Gezien de snelle progressie en nefaste prognose werd in overleg besloten tot palliatieve zorg.

TREFWOORDEN

neurocutane melanose – hydrocefalie – rhabdomyosaroom

SUMMARY

A boy with multiple congenital nevi, developed an hydrocephalus at 10 years of age. Magnetic resonance imaging (MRI) of brain and spine showed multiple cranial and spinal leptomeningeal lesions with compression of the spinal cord, compatible with neurocutaneous melanosis. A lumbar puncture showed pigment cells. A biopsy of a spinal lesion showed an intradural rhabdomyosarcoma, possibly originating from the leptomeningeal melanosis. Given the rapid progression and poor prognosis, palliative care was decided.

KEYWORDS

neurocutaneous melanosis – hydrocephalus – rhabdomyosarcoma

Een verrassende diagnose voor de dermatoloog

M. Siemerink¹, M. Verhaegh², G. Krekels²

¹ Aios dermatologie (ten tijde van de casus Catharina Ziekenhuis Eindhoven), momenteel Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

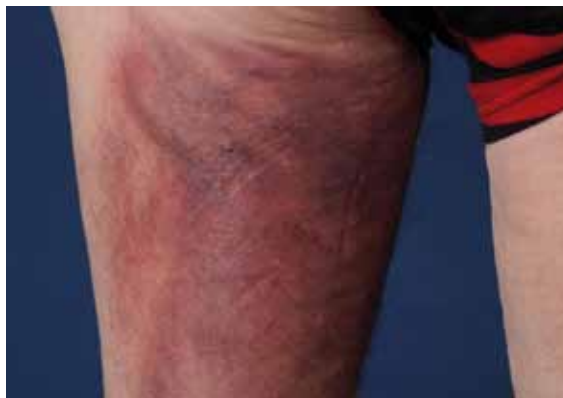
Correspondentieadres:

Mirte Siemerink

E-mail: msiemerink@gmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 77-jarige man werd door de internist verwezen naar de dermatologie vanwege een progressieve pijnloze verkleuring op de achterzijde van het linkerbo-



Figuur 1. Het klinisch beeld bij de eerste presentatie op onze polikliniek.

venbeen. De man was al jaren bekend met een onverklaard hoog BSE (127, $n = <20$), CRP (150, $n = <6$) en trombocytose (680, $n = 150-450$). Op verdenking van een ontstekingsbeeld werd patiënt door de internist kortdurend behandeld met prednison, zonder resultaat op de huidafwijking.

De medische voorgeschiedenis vermeldde een heupprothese links, cholecystectomie, myocardinfarct en hypertensie. Patiënt gebruikte losartan, adalat, bisoprolol, pravastatine, acetylsalicylzuur, captopril en tramadol.

Anamnese

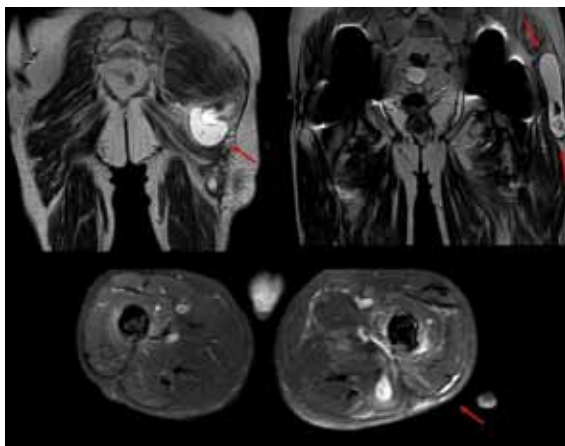
Patiënt wist niet hoe lang de verkleuring op het been bestond omdat hij er weinig klachten van ondervond. Mogelijk bestond de plek al meer dan een half jaar. De plek werd nu steeds groter. Na lang zitten ervaarde patiënt soms een branderig en pijnlijk gevoel ter plaatse. Patiënt vertelde links een heupprothese te hebben, die ongeveer 20 jaar oud was.

Klinisch beeld

Op de dorsale zijde van het linkerbovenbeen werd een niet pijnlijke, matig scherp begrensde, erythematuze tot livide en bruin gekleurde, deels niet wegdrubbare, deels geïndureerde laesie van twee handpalmen groot waargenomen.

Differentiële diagnose

Er werd een uitgebreide differentiële diagnose opgesteld: vasculitis, panniculitis, Lymeborreliose,



Figuur 2. MRI-beelden waarop de bursitis links met een uitgebreide vochtcollectie verlopend tot aan subcutaan op de dorsale zijde van het bovenbeen te zien is.

hematoom, fixed-drug eruption, kaposi sarcoom, angiosarcoom, neo-vascularisatie bij onderliggende tumor, cutaan lymfoom.

Aanvullende onderzoeken

Histopathologisch onderzoek toonde een aspecifiek beeld met uitgezette bloedvaten en voornamelijk een perivasculaire dermatitis met lymfocyten en plasmacellen.

Aanvullende kleuringen: het infiltraat was polyclonaal, humaan herpesvirus 8 (HHV-8) was negatief en de verrichte ijzerkleuring was sterk positief. Tevens werden lues en *Borrelia* serologie verricht, welke beide negatief waren.

Beloop

Op proef werd patiënt behandeld met topicale corticosteroiden en doxycycline 2dd 100 mg gedurende enkele weken. Dit had geen effect waarop besloten werd om een MRI-onderzoek te verrichten.

Op de MRI-beelden kwam een uitgebreide bursitis, uitgaande van de heupprothese links aan het licht. Hierbij was een uitgebreide multiloculaire vochtcollectie zichtbaar met dorsaal uitbreiding langs de nervus ischiadicus en tot aan subcutaan reikend. In

de vochtcollectie werd een uitgebreid debris gezien. Vergelijkend met een eerdere conventionele heupfoto bleek de heupprothese links al langere tijd excentrisch in de femoraalkop te staan, passend bij beginnende polyethyleenslijtage.

Conclusie

Het huidbeeld bleek secundair te zijn aan een uitgebreide bursitis op basis van *particle disease* bij polyethyleenslijtage van de heupprothese links. Een verrassende diagnose voor de dermatoloog! Daarnaast kon de internist eindelijk de verhoogde BSE en CRP verklaren.

BELEID

Patiënt werd verwezen naar de orthopeed voor verdere analyse en behandeling. Met betrekking tot de huidafwijking werd een conservatief beleid gevoerd.

BESPREKING

Particle disease wordt veroorzaakt door overmatige macrofaagactivatie tegen een bestanddeel van een heupprothese, waarbij een granulomateuze ontstekingsreactie ontstaat. Tegenwoordig wordt deze het meest gezien als reactie op polyethyleenpartikels. Het is een sluipende, langzaam progressieve conditie, waarbij het bot lange tijd onaangedaan kan blijven en een prothese lange tijd stabiel kan blijven. Toch kan er uiteindelijk uitgebreide destructie optreden. Men moet bij polyethyleenprothesen bedacht zijn op het plaatsvinden van slijtage zodat zowel mechanische problemen maar ook uitgebreide ontstekingsprocessen zoals in deze casus tijdig worden geconstateerd.

LITERATUUR

1. Gallo J, Kamínek P, Tichá V, Riháková P, Ditmar R. *Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002;146(2):21-8.
2. Saleh, KJ, Kassim, R, Yoon, P, Vorlicky, LN. *Complications of total hip arthroplasty. Am J Orthop* 2002;31:485.

SAMENVATTING

Een 77-jarige man presenteerde zich met een progressieve paarse verkleuring dorsaal op het linkerbovenbeen. De man was al jaren bekend met een onverklaard hoog BSE en CRP. Het huidbeeld bleek secundair te zijn aan een uitgebreide bursitis op basis van *particle disease* bij polyethyleenslijtage van een heupprothese links. Bij *particle disease* ontstaat een granulomateuze ontsteking door overmatige macrofaagactivatie tegen een prothesebestanddeel. Het is een sluipende complicatie van (polyethyleen)prothesen die destructieve gevolgen kan hebben.

TREFWOORDEN

polyethyleenslijtage – particle disease – inflammatie

SUMMARY

A 77 year old man presents with a progressive purple lesion on the dorsal aspect of the left upper leg and an unexplained high ESR and CRP. A “particle disease” bursitis caused by polyethylene wear of his left hip prosthesis, was diagnosed. Particle disease is a granulomatous inflammation resulting from macrophage reaction to any of the components of the arthroplasty surface. It is a complication of (polyethylene)prosthesis that is relentlessly progressive with loosening, fracture and destruction of bone.

KEYWORDS

polyethylene wear – particle disease – inflammation

Een extreme vorm van winterhanden

L. Vanneste¹, G. Lucker², K. Gielen², W. Vercoetere³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Atrium MC, Heerlen en UZ, Leuven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Atrium MC, Heerlen

³ Aios reumatologie, afdeling Reumatologie, Atrium MC, Heerlen

Correspondentieadres:

Lucie Vanneste

E-mail: lucievanneste@hotmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 63-jarige man wordt voor het eerst in de winter van 2010 gezien omwille van pijnlijke, paarse verkleuringen van meerdere vingertoppen. Sinds jaren heeft hij in de winter last van koude, stijve vingers. De verkleuringen zijn monofasisch. Systeemanamnese is negatief. Klinisch worden koud aanvoelende, livideverkleurde vingers gezien. De vingertoppen zijn gezwollen en vertonen ingedroogde defectjes. De huid is niet sclerotisch. Ook de neustop is verdikt en toont een kleine crusta. Bloedonderzoek toont een ferriprive anemie. Urineonderzoek is normaal. Uitgebreid serologisch onderzoek en een eiwit elektroforese tonen geen afwijkingen. Internistisch onderzoek in het kader van de anemie (coloscopie en beenmergonderzoek) is normaal. Anatomopathologisch onderzoek van de huid van de vingertop toont een perivasculair lymfocytair infiltraat en vasculaire ectasieën. Er worden geen kenmerken van vasculitis, chilblain lupus of vaatembolie gezien. Het beeld past het best bij perniones. Op basis hiervan wordt een proeftherapie met nifedipine 20 mg per dag gestart, in combinatie met wisselbaden en Dermovate zalf. Dit vermindert de klachten gedeeltelijk. In de lente trekken de kleine defectjes en de zwelling weg. De pijn blijft echter deels aanwezig. De volgende winter keert patiënt terug met naast pijnlijke, koude gezwollen vingers ook ulceraties aan verschillende vingers (vingertoppen en laterale zijden). Bij navraag zijn vooral de vingertoppen gevoelig, en zijn deze meermaals ontstoken geweest met etterafvloei. De huid is soepel, niet sclerotisch. Ter hoogte van meerdere nagels zijn splinterbloedingen zichtbaar.

Patiënt wil geen nifedipine meer innemen omdat hij het effect ervan niet voldoende vindt. Plaquenil 2 x 200 mg per dag wordt gestart maar moet gestopt worden omwille van urticaria. Pentoxifylline 400 mg per dag heeft weinig effect.

Diagnose

Voor de differentiële diagnose wordt gedacht aan: Systeempathologie (bijvoorbeeld sclerodermie, polyarteritis nodosa) Vaatocclusie (micro-embolen, tromboangiitis obliterans) Cryoproteïnemie (cryoglobulines, cryofibrinogeen, koude agglutinenes) Perniones, chilblain lupus

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek toont een sedimentatie van 40 mm/u en een ferriprive anemie. Uitgebreide serologie is negatief (ANF, ANCA, RF, ASLO, anticardiolipines, hepatitis B en C, hiv en CMV). Complementverbruik en cryoproteïnes zijn niet aantoonbaar. Een biopsie van de neus toont ook een lymfocytair infiltraat met gedilateerde bloedvaten. Advies van de reumatoloog wordt gevraagd. Capillaroscopie van de nagelriem toont elongatie van capillairen, megacapillairen en haemorrhagieën. Oogonderzoek is normaal. Thoracaal outlet syndroom wordt uitgesloten. Om maligniteit uit te sluiten wordt een PET-CT uitgevoerd die geen afwijkingen toont. Een angiografie van de linkerarm toont occlusie van meerdere interdigitale arteries, passend bij micro-embolieën. Herhaalde bloedkweken tonen tweemaal een *Staphylococcus schleiferi* aan en nadien *Staphylococcus hominis*. Na uitgebreid overleg met de microbioloog en cardioloog was dit zeker als pathogeen te beschouwen. Een transthoracale echografie toont geen afwijkingen aan. Op de transo-esofageale echografie wordt echter wel een vegetatie gezien op de mitralisklep, die trouwens een graad I insufficiëntie vertoont.

Concluderend is er sprake van acrale ulceraties op basis van micro-embolieën ten gevolge van subacute endocarditis.

Behandeling met Floxapen en gentamycine intraveneus gedurende zes weken bracht spectaculaire verbetering van de huidsymptomen.

BESPREKING

Cutane tekens van endocarditis worden vaak gemist. Bij groei van bacteriële kolonies op hartkleppen of in grote bloedvaten kunnen embolen afgescheiden worden. Deze blokkeren de bloedvaten, vaak naar het einde van de arteriële bevoeiing toe. Hierdoor kan de patiënt verschillende cutane letsels ontwikkelen. Meest gekend zijn de oslernoduli: pijnlijke, afgevlakte noduli, vaak op vingertoppen, teentoppen, of op de neus (zeer zeldzaam op onderarmen, romp of slijmvliesen). Deze laesies kunnen ulcereren. Andere cutane tekens van subacute endocarditis zijn clubbing van de vingers, janewaylaesies (niet-pijnlijke, erythemateuze en nodulaire laesies op handpalmen en voetzolen), subunguale splinterbloedingen en necrotische laesies. Bij acute bacteriële endocarditis kunnen scherpbegrensde purpurische, hemorrhagische of pustuleuze letsels ontwikkeld worden op de acra. Het is nog steeds onzeker of de huidafwijkingen die bij infectieuze endocarditis optreden, zoals oslernoduli en janewaylaesies, van embolische aard zijn of dat hier mede een immunologische vasculitis aan ten grondslag ligt. De punt- en splinterbloedingen zijn vrijwel zeker wel van embolische aard. Ook de veelvoorkomende spierpijnen die plotseling kunnen optreden zijn vrijwel zeker het gevolg van arteriële embolieën. Als *take home message* geven we mee: denk bij onverklaarde acrale ulceraties ook aan septische embolen!

LITERATUUR

1. Blumer G. *The digital manifestations of subacute bacterial endocarditis.* *Am Heart J* 1926;1:257-26.
2. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al. *Chilblain lupus erythematosus- a review of the literature.* *Clin Rheum* 2008;27(8):949-54. Epub 2008 Jun 10.
3. Hofstee HMA, Voskuyl AE, Serné EH, Smulders YM. *Het fenomeen van Raynaud, Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B216
4. Cunha BA, Esrick MD, Larusso M. *Staphylococcus hominis native mitral valve bacterial endocarditis (SBE) in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.* *Heart Lung* 2007;36(5):380-2
5. Leung MJ, Nuttall N, Mazur M, Taddei TL, McComish M, Pearman JW. *Case of Staphylococcus schleiferi endocarditis and a simple scheme to identify clumping factor-positive staphylococci.* *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3353-6. Erratum in: *J Clin Microbiol* 2000 Jan;38(1):474.
6. Bologna JL, Jorizzo JL. *Dermatologic manifestations in patients with systemic disease, table 52.12. Dermatology Bologna 3rd edition.*
7. Konstantinou MP, et al. *Infective endocarditis in dermatology unit.* *Ann Dermatol Venereol* 2009;136.12:869-75.
8. Patel LM, et al. *Cutaneous signs of systemic disease.* *Clinics in dermatol* 2011;29.5:511-22.

Kaposissarcoom: drie patiënten met een verschillend verhaal

E. Vermander¹, T. Strobbe², O. Aerts³, A. Bervoets³, D. Creytens⁴, J. Lambert⁵

- ¹ Assistent dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen
² Consulent dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen
³ Stafid dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen
⁴ Stafid pathologische anatomie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen
⁵ Diensthoofd dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

Correspondentieadres:
 Evert Vermander
 Polikliniek dermatologie
 UZA
 Wilrijkstraat 10
 2650 Edegem
 E-mail: evert.vermander@uza.be

Wij stellen drie patiënten voor met een ongewone presentatie van kaposissarcoom.

Patiënt 1

Een 45-jarige patiënt wordt verwezen wegens verspreide, dieprode letsels, die sinds een maand bestaan. De man vermeldt tevens gewichtsverlies, nachtzweeten en veralgemeende vermoeidheid. Vier maanden eerder maakte de patiënt een griepaalsyndroom met rash door.

De patiënt heeft wisselende, homoseksuele contacten. De laatste hiv-controle, een jaar eerder, was negatief. Bij inspectie zien we op de romp, de benen en de voetzolen, verspreide, goedbegrensde, rode, verheven, angiomateuze plaques met gele halo (figuur 1). We palperen vergrote klieren in de hals. De penis schacht en de pubis vertonen talrijke



Figuur 1. Kaposissarcoom op de voetzool van patiënt 1.

mollusca contagiosa. Serologie is positief voor hiv. Aantal CD4+-cellen bedraagt 72/μl. Biopsie past bij kaposissarcoom (KS). Immuunhistochemie bevestigt de expressie van humaan herpesvirus 8 in de tumor. De patiënt wordt verwezen naar de dienst Tropische Geneeskunde, waar antiretrovirale therapie wordt opgestart.

Patiënt 2

Een 48-jarige patiënt met recente seroconversie en diagnose van hiv presenteert zich met blauwrode plaques op de rechterschoonheid en de rug en verspreide, vergrote klieren. Het aantal CD4-cellen is 315/μl en de virale load bedraagt 2.560.000 kopies/μl. Een biopsie bevestigt de diagnose van KS.

Ondanks behandeling met HAART, gaat de algemene toestand van de patiënt achteruit met verdere daling van de CD4-cellen tot 85/μl. De patiënt ontwikkelt een sepsis op *Serratia*, cytomegalovirusinfectie, epstein-barrvirusinfectie (EBV) en viscerale leishmaniase met een secundaire pancytopenie. Pathologisch nazicht van een vergrote klier toont aantasting door KS en afwijkingen die passen bij de ziekte van Castleman.

De algemene toestand verbetert na behandeling met liposomaal amfotericine B, pentamidine, ganciclovir en HAART-therapie. Het aantal en de grootte van de KS blijft echter toenemen. Patiënt wordt nauwelijks een maand later opnieuw opgenomen wegens febris e causa ignota. De diagnose van een hemofagocytair syndroom, vermoedelijk secundair op EBV wordt gesteld en behandeling met etoposide, dexamethasone en cyclosporine wordt opgestart. De KS op de voeten zijn ondertussen geëvolueerd naar grote, geïlcereerde plaques.

De algemene toestand van de patiënt blijft achteruitgaan en de chemotherapie wordt gestopt. Patiënt overlijdt twee weken later, minder dan een jaar na de besmetting met hiv.

Patiënt 3

Een 38-jarige patiënt van Turkse origine presenteert zich met een pijnloze verharding op de penis. De patiënt heeft geen systeemklachten en verkeert in goede algemene toestand.

Uit de anamnese weerhouden we een KS retroauriculair links vijftien jaar geleden, waarvoor heelkunde en radiotherapie (60 Gy) werden toegepast. De patiënt was toen hiv-negatief.

Klinisch zien we een solitaire, goedbegrensde, lichtblauwe, harde papel. Klierpalpatie is negatief voor adenopathieën. Serologie is negatief voor hiv. Het letsel wordt geëxcideerd en het pathologisch onderzoek toont een KS.

BESPREKING

KS is een multicentrische neoplasie veroorzaakt door het humaan herpesvirus 8 (HHV-8) dat niet alleen de huid maar ook de mucosae en de viscera kan aantasten. KS presenteert zich als blauwpaarse plaques tot nodules met omgevende halo.^{1,2} De histologie toont vertakkende, kleine bloedvaten omgeven door spoelvormige cellen. Deze spoelvormige cellen vormen kruisende bundels, die van elkaar gescheiden zijn door spleten, gevuld met erythrocyten. Zo ontstaat een zeefvormig patroon, karakteristiek voor KS. Immuunhistochemie is positief voor het *latency-associated-nuclear-antigen* van HHV-8. Er worden vier types beschreven.³ De klassieke vorm van KS presenteert zich voornamelijk op de onderbenen bij oudere mannen van Mediterrane origine. Vaak is er een geassocieerd lymfoedeem.^{1,2} Wij beschrijven een pseudo-KS bij een relatief jonge, seronegatieve man. Deze bijzonder zeldzame vorm van klassiek KS presenteert zich als een solitaire, pijnloze nodule op de glans. De voorkeursbehandeling van een pseudo-KS bestaat uit heelkunde.⁴ De in onze contreien best gekende vorm is KS voorkomend in het aids-stadium. Het ontstaan van een KS in een vroege fase van de hiv-infectie is echter

zeldzaam. Behandeling met HAART leidt tot herstel van de cellulaire immuniteit met in de regel secundaire regressie van het KS. De tweede patiënt uit de presentatie reageerde echter niet op HAART, maar ontwikkelde de ziekte van Castleman, een HHV8-geïnduceerd lymfoom, en vervolgens een lethaal hemofagocytair syndroom.² Een derde type is KS voorkomend bij immuuncompromitteerde, patiënten (organtransplantatie, kanker, auto-immuunziekten). De incidentie van KS posttransplant bedraagt 1% en is geassocieerd met cyclosporine. Behandeling met sirolimus (VEGF-inhibitor) kan dan overwogen worden.¹ Een laatste type van KS is de Afrikaans endemische vorm, met een incidentie tot 10% in bepaalde Afrikaanse landen.^{1,2}

LITERATUUR

1. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(2):179-206.
2. Krown SE, Singh JC. Classic Kaposi's sarcoma: clinical features, staging, diagnosis and treatment. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2012.
3. North PE, Kincannon J. Vascular neoplasms and Neoplastic-like proliferations. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier, 2008, p 1785-8.
4. Seleit I, Attia A, Maraee A, Samaka R, Bakry O, Eid E. Isolated Kaposi sarcoma in two HIV negative patients. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(2):24-26.

SAMENVATTING

Wij rapporteren drie patiënten met kaposisarcoom (KS). Twee patiënten waren hiv-positief en ontwikkelden reeds snel na seroconversie multiële KS. Eén van deze patiënten overleed na talrijke complicaties minder dan een jaar na de hiv-seroconversie. De derde patiënt, een 38-jarige, Turkse, hiv-negatieve man, presenteerde zich met een solitaire nodule op de glans. Een KS op de glans van een jonge, hiv-negatieve man is uiterst zeldzaam. Ten slotte worden de verschillende types van KS besproken.

TREFWOORDEN

kaposisarcoom – hiv – peniel kaposi sarcoma

SUMMARY

We present three patients with Kaposi sarcoma (KS). Two patients were HIV-positive and developed multiple KS soon after seroconversion. Due to multiple complications, one patient past away less than one year after seroconversion. The third patient, a 38-year old, Turkish man with negative HIV serology presented with a solitary, firm nodule on the glans penis. Localisation of KS on the glans penis of a young HIV-negative man is extremely rare. The different types of KS are discussed.

KEYWORDS

Kaposi sarcoma – HIV – Kaposi sarcoma

ARTIKELEN

Behandeling van cutane lupus erythematosus

P. De Haes

Dienst Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Correspondentieadres:

Prof. dr. P. De Haes

Dienst Dermatologie

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

St. Rafaël, Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

Cutane lupus erythematosus (CLE) verwijst naar inflammatoire afwijkingen in de huid die histologisch gekenmerkt worden door een combinatie van interfase pathologie samen met een oppervlakkig én diep dermaal lymfocytair infiltraat. Immuno-histologisch onderzoek toont karakteristiek, maar zeker niet obligaat, een bandvormige depositie van immuunglobulines en/of complementfactoren aan de dermo-epidermale junctie.¹

Op basis van klinische kenmerken wordt CLE volgens de gilliamclassificatie verder onderverdeeld in drie grote subgroepen: acute cutane lupus erythematosus (ACLE), subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) en chronische, meestal discoïde, cutane lupus erythematosus (CDLE). Patiënten met deze specifieke cutane lupusletsels kunnen in verschillende mate systeemaantasting hebben, gaande van frequente en meestal actieve onderliggende systeemlupus bij ACLE, milde systeemziekte bij SCLE tot geen enkele systeemaantasting bij de gelokaliseerde CDLE.¹ Een minimale screening naar systeemaantasting met bloedafname (completformule, CRP, sedimentatie, lever- en nierfunctie, ANF met subtypering, complementverbruik, anticardiolipine antistoffen en lupus anticoagulans) en urinesediment is dan ook bij iedere patiënt met CLE aanbevolen. De behandeling van deze CLE, al dan niet in het kader van een systeemlupus, vormt een belangrijke uitdaging gezien de belangrijke, maar soms onderschatte, impact op de levenskwaliteit van deze patiënten.² Deze behandeling bestaat meestal uit een combinatie van lokale en systemische middelen en is grotendeels vergelijkbaar voor de verschillende subtypes van CLE. Tot nu toe echter is geen enkel geneesmiddel goedgekeurd en geregistreerd specifiek

voor de behandeling van CLE (in tegenstelling tot systemische lupus erythematosus [SLE]). Bovendien zijn er volgens een Cochrane Database of Systematic Reviews van 2009 slecht twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies beschikbaar voor de behandeling van CLE.³ Recent werden nog twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies gepubliceerd waarbij in één studie tacrolimuszalf werd vergeleken met clobetasolpropionaatzalf en in een andere studie topisch R-salbutamol met placebo.^{4,5} Gelukkig verschenen er de laatste jaren wel enkele overzichtsartikelen van experts in CLE, die een leidraad kunnen bieden bij de behandeling van deze patiënten.^{1,6,7}

FOTOPROTECTIE

Zonblootstelling is reeds lange tijd gekend als een belangrijke uitlokkende omgevingsfactor voor cutane lupusletsels. Studies met gestandaardiseerde lichttestprotocollen hebben inderdaad bevestigd dat de verschillende subtypes van CLE in minder of meerdere mate kunnen uitgelokt worden door ultraviolet (UV)-stralen.⁸ Belangrijke bevindingen daarbij zijn dat:

- niet alleen UVB-, maar ook UVA-stralen karakteristieke lupusletsels kunnen uitlokken. Dit betekent dat patiënten niet beschermd zijn achter glas en ook niet door zonnecrèmes die onvoldoende UVA-protectie bieden. Uitzonderlijk is zelfs beschreven dat CLE uitgelokt werd door langdurige blootstelling aan 'verborgen' artificiële UVA-lichtbronnen zoals fotokopietoestellen.
- fotosensitiviteit bij lupus een laattijdige reactie is met een latentieperiode van meerdere dagen tot zelfs enkele weken. Daardoor leggen patiënten met lupus vaak niet het verband tussen zonblootstelling en opstoten van hun aandoening.

Uitleg over strikte zonprotectie is dan ook absoluut noodzakelijk bij iedere lupuspatiënt. Daarbij moet expliciete zonblootstelling zoals zonnebanken, zonnebaden en de middagzon tijdens de zomer zeker vermeden worden. Tegen de dagelijkse, niet expliciete zonblootstelling, dient patiënt zich te beschermen met kleding en breed spectrumzonnecrèmes (liefst met zowel fysieke als chemische UVB- en UVA-filters) met hoge beschermingsfactor (SPF \geq 50). Deze zonnecrèmes dienen aangebracht

te worden in voldoende hoeveelheid (2 mg/cm²), twintig tot dertig minuten voor blootstelling en nadien om de twee uur. Recente studies tonen aan dat hiermee inderdaad een goede bescherming mogelijk is.⁹ Toch blijft dit een niet eenvoudige opdracht in de dagelijkse realiteit.

LOKALE BEHANDELINGEN

Corticosteroiden

Hoewel er zeer weinig evidenced-based gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid van topische corticosteroiden bij CLE, leert de dagelijkse praktijk dat ze zeker hun waarde hebben. Bij gelokaliseerde en weinig mutilerende vormen van CLE kan zelfs een monotherapie met lokale corticosteroiden, samen met een goed uitgevoerde zonprotectie, voldoende zijn. Bij meer uitgebreide en/of esthetisch erg storende letsels zal een systemische behandeling opgestart moeten worden. Bij opstarten hiervan hebben bijkomende lokale corticosteroiden zeker ook een meerwaarde, gezien de gekende trage werking van de meeste voor CLE beschikbare systemische middelen. De sterkte en het vehiculum van het voor te schrijven corticosteroid is afhankelijk van de lokalisatie en de aard van de letsels. Globaal moet bij aanvang een voldoende potent corticosteroid gegeven worden om een effect te bekomen: midpotente corticosteroiden (bijvoorbeeld mometason fluoat, fluticasonpropionaat) voor gelaat en hals en potente tot superpotente corticosteroiden (bijvoorbeeld betamethason dipropionaat, clobetasolpropionaat) voor de rest van het lichaam.^{1,6} De behandeling met deze lokale corticosteroiden is natuurlijk beperkt in tijd gezien de gekende nevenwerkingen (atrofie, teleangiectasieën, rosacea).

Calcineurine inhibitoren

Voor beide topische calcineurine-inhibitoren, tacrolimus en pimecrolimus, zijn er de laatste jaren studies die hun efficiëntie aantonen voor de behandeling van CLE, voornamelijk in het gelaat. Tzung et al. toonden in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie aan dat 0,1% tacrolimuszalf even efficiënt is als clobetasolpropionaatzalf voor de behandeling van CLE-letsels in het gelaat.⁴ Recenter werd de efficiëntie van 0,1% tacrolimuszalf bevestigd in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde studie met dertig patiënten met verschillende subtypes CLE. Patiënten met lupus tumidus, SCLE en ACLE toonden een duidelijk betere respons dan patiënten met een CDLE.¹⁰ Dit is in overeenkomst met eerder gepubliceerde casereports en ook te verwachten gezien de moeilijke penetratie van deze grote moleculen in verdikte plaques. Ook met 1% pimecrolimuscrème, al dan niet onder occlusie gebruikt, werd in kleine niet gecontroleerde studies verbetering beschreven van CLE-letsels. In een dubbelblinde pilotstudie werd bij tien patiënten de efficiëntie van 1% pimecrolimuscrème vergeleken met 0,1% betamethasonevaleraatcrème voor de behandeling van matig tot ernstige CDLE in het gelaat. Beide groepen toonden een significante verbetering van respectievelijk 86 en 73%.¹¹

Persoonlijk acht ik calcineurine-inhibitoren nuttig in de behandeling van CLE:

- in het gelaat of andere reeds atrofie huidzones
- meer voor ACLE en SCLE dan voor CDLE
- vooral in rotatie met lokale corticosteroiden

SYSTEMISCHE BEHANDELINGEN

Antimalariamiddelen

Hydroxychloroquine en chloroquine

Hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) zijn de eerstelijnsbehandeling voor elke vorm van CLE waarvoor lokale behandeling ontoereikend is. Ze hebben een zeer goed efficiëntie- en veiligheidsprofiel indien rekening gehouden wordt met een aantal basisprincipes.

Efficiëntie

HCQ en CQ geven een goed therapeutisch resultaat in gemiddeld 75% (in de literatuur meldingen tussen 50 en 90%) van de patiënten met CLE.^{1,6} Er zijn geen studies beschikbaar die de efficiëntie van beide producten voor de behandeling van CLE vergelijken. In het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan HCQ gezien het gunstigere veiligheidsprofiel (zie lager). De hoge therapeutische respons op HCQ en CQ veronderstelt wel dat men deze producten voldoende hoog doseert en voldoende lang geeft. Klassiek wordt voor HCQ 400 mg/d en voor CQ 200-250 mg/d aanbevolen. Dit ligt meestal hoger dan wat standaard als onderhoudsbehandeling gegeven wordt bij systeemlupus. Hogere doses kunnen soms een beter en sneller effect geven, maar zijn beperkt door nevenwerkingen, zoals gastro-intestinale klachten en vooral verhoogd risico op oogtoxiciteit. Praktisch kan men, bij ernstige vormen van CLE, overwegen om 600 mg/d HCQ te geven of 300-350 mg/d CQ op voorwaarde dat dit beperkt is in tijd en na goedkeuring van de oftalmoloog.⁶ Belangrijk is om te beseffen dat zowel HCQ als QC zeer traag werkende middelen zijn, waarbij een eerste effect pas te verwachten is na vier tot acht weken en een maximale efficiëntie soms drie tot zes maanden vraagt. Dit moet zeker op voorhand duidelijk aan de patiënt vermeld worden. Overbrugging van die eerste weken vergt dan ook een bijkomende behandeling met lokale corticosteroiden en in sommige, zeer ernstige en uitgebreide cutane letsels ook systemische corticosteroiden.

In verschillende studies werd een verminderde werking van antimalariamiddelen vastgesteld bij rokers. Bovendien werd bij rokers uitgebreidere vormen van cutane lupus vastgesteld dan bij niet-rokers. Als een patiënt erin slaagt om te stoppen met roken, kunnen therapieresistente letsels opklaren zonder wijzigingen aan het behandelingsschema.⁶ Recent werd ook een verminderde respons op antimalariamiddelen beschreven bij patiënten die protonpompinhibitoren innemen.⁶

Veiligheid

De grootste zorg bij het voorschrijven van HCQ en CQ is het risico op oogtoxiciteit, meer bepaald op

irreversibele retinopathie. HQC en CQ kunnen ook corneale deposities geven maar deze zijn omkeerbaar na stoppen van de behandeling. Retinale deposities zijn onomkeerbaar en kunnen leiden tot blindheid. Het risico op retinopathie is groter voor CQ dan voor HCQ en is vooral gebonden aan excessieve dagdoses, veeleer dan aan hoge cumulatieve doses. Om dit risico te beperken dient men de maximale dagdosis van 6 tot 6,5 mg/kg voor HQC en van 3,5 tot 4 mg/kg voor CQ niet te overschrijden. Bovendien is een oftalmologisch nazicht absoluut noodzakelijk voor het starten van de behandeling en nadien om de zes tot twaalf maanden. Optreden van retinopathie is natuurlijk een absolute contraindicatie voor verdere toediening van HCQ of CQ. Bij andere oogproblemen dient steeds het advies van de oogarts gevolgd te worden betreffende het al dan niet veilig kunnen geven van de behandeling.^{1,6} Andere zeldzame maar belangrijke nevenwerkingen waardoor de behandeling soms gestopt moet worden zijn ernstige cutane reacties en myopathie. Toxicodermie, urticaria, pruritus, aquagene pruritus en TEN zijn zeldzaam beschreven op zowel HQC als CQ.⁶ In deze gevallen dient de behandeling onderbroken te worden tot beterschap van de cutane nevenwerkingen, maar kan nadien gepoogd worden om CQ op te starten in geval van reactie op HCQ en omgekeerd. Daarbij wordt aanbevolen om met lage doses te beginnen en traag op te bouwen. Bij ernstige urticaria met angioedeem en bij TEN is dit echter te risicovol en zijn andere behandelingen voor de CLE noodzakelijk. Combinatie van HQC en CQ is absoluut tegenaangewezen gezien de cumulatieve oogtoxiciteit. Myopathie is een minder gekende nevenwerking van CQ en in mindere mate van HQC. Hierop moet men vooral bedacht zijn bij patiënten die reeds langdurig behandeld zijn met relatief hoge doses. In extreme gevallen kan ook cardiomyopathie voorkomen. Frequentere, maar minder ernstige nevenwerkingen zijn vooral gastro-intestinale intolerantie, hoofdpijn, gejaagdheid en slapeeloesheid, depressie en haarverlies. Vervelend is de soms optredende blauwgrijze hyperpigmentatie van de huid, mucosae en nagels.

Quinacrine

Quinacrine is een ouder antimalariamiddel met een andere structuur dat niet kruisreageert met HQC en CQ. Het heeft een minder interessant efficiëntie- en veiligheidsprofiel dan HQC en CQ en het is momenteel ook niet meer verkrijgbaar als specialité (Mepacrine®). Wel kan de apotheker de grondstof nog bestellen en de comprimés volgens gewenste dosis samenstellen. Deze grondstof is een knalgeel poeder en dit maakt dat patiënten na enige tijd van behandeling een typische, maar reversibele, geelverkleuring van de huid, mucosae en nagels krijgen, wat esthetisch storend kan zijn. Deze geelverkleuring, samen met gastro-intestinale intolerantie bij een derde van de patiënten, regelmatig optreden van hoofdpijn en duizeligheid en de zeldzame, maar ernstige, dosisafhankelijke aplastische anemie (bij 100 mg/d in 1/500 000 patiënten) en

hepatitis (vooral bij doses boven 200 mg/d), maakt quinacrine minder interessant dan HQC en CQ.⁶ Toch is er één groot voordeel: quinacrine heeft geen oogtoxiciteit. Dit betekent dat het toch kan worden gegeven aan patiënten waarbij HQC en CQ tegenaangewezen zijn door oogproblemen. Bovendien kan quinacrine gecombineerd worden met HCQ of met CQ. Deze laatste combinatie is een interessante optie bij patiënten met een ernstige CLE die onvoldoende reageren op een correct gedoseerde en volgehouden behandeling met HQC of CQ in monotherapie.⁶ Klassiek wordt 100 mg/d quinacrine gegeven. Gezien de zeldzame, maar mogelijke hepatitis en aplastische anemie is een bloedafname aanbevolen voor start van de behandeling, twee en zes weken na aanvang van de behandeling en nadien driemaandelijks.

Retinoïden

In 1988 publiceerde de groep van Ruzicka et al. een open, prospectieve studie waarbij twintig patiënten met verschillende vormen van cutane lupus behandeld werden met acitretine 50 mg/d. Vijftien van deze patiënten hadden een duidelijke verbetering van de huidletsels.¹² Eveneens onder leiding van Ruzicka werd in 1992 een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie uitgevoerd waarin de efficiëntie van acitretine 50 mg/d werd vergeleken met HQC 400 mg/d bij respectievelijk 28 en 30 patiënten met cutane lupus. Deze studie toonde een vergelijkbare efficiëntie tussen beide middelen met een algemene verbetering van de huidletsels in 46% en 50% van de patiënten die respectievelijk acitretine en HQC namen. De beste resultaten werden gezien bij de hyperkeratotische, discoïde letsels, maar ook bij patiënten met SCLE werden goede resultaten beschreven.¹³ Later werden nog enkele casus en open studies gerapporteerd met goede therapeutische respons op isotretinoïne (doses van 0,2 tot 1 mg/kg/d werden gebruikt).¹⁷ In de praktijk dienen de zeer goede resultaten die Ruzicka et al. hebben beschreven toch te worden genuanceerd omdat acitretine niet frequent verdragen wordt bij doses van 50 mg/d. Met de meer haalbare doses van 25 tot 35 mg/d acitretine werden geen studies uitgevoerd in CLE. Persoonlijke ervaring en ervaring van andere auteurs tonen dat de efficiëntie van acitretine aan deze doses beduidend minder hoog is voor CLE en zeker niet te vergelijken is met HQC.¹ Toch werd terecht acitretine opgenomen in de Amerikaanse richtlijnen voor de behandeling van cutane lupus van 1996 als tweedelijnsbehandeling bij patiënten resistent tegen antimalariamiddelen.¹⁴ Voor een aantal patiënten, in het bijzonder met hyperkeratotische discoïde letsels, maar meer verwonderlijk ook soms met SCLE, biedt acitretine, vaak in combinatie met HQC of CQ, een goede therapeutische oplossing met een goed veiligheidsprofiel ook op lange termijn. De grootste beperking voor het gebruik van acitretine bij jonge vrouwen is het teratogeen vermogen. Een strikte contraceptie tijdens inname en tot twee jaar na stoppen van de behandeling is vereist.

Verder is een bloedafname met regelmatige controle van de leverfunctie en de lipiden noodzakelijk.

Thalidomide

Thalidomide, ooit ontwikkeld als een sedativum, heeft belangrijke, nog niet volledig begrepen, immuunmodulerende en anti-angiogenetische eigenschappen die geleid hebben tot het gebruik ervan in de oncologie en voor de behandeling van verschillende inflammatoire, auto-immune aandoeningen. Voor CLE is het vermoedelijk de krachtigste beschikbare behandeling. Verschillende studies tonen een goede therapeutische respons in 80 tot 90% van de patiënten, zowel voor CDLE als SCLE. In deze studies worden doses van 50 tot 400 mg/d gebruikt.⁷ De hogere doses (> 150 mg/d) worden echter zelden verdragen. Praktisch start men het best met 50 mg/d. Bij goede tolerantie en onvoldoende respons na twee weken kan de dosis opgedreven worden naar 100 mg/d. Uitzonderlijk zijn doses van 150 tot 200 mg/d noodzakelijk om een voldoende verbetering van de letsels te bekomen. Een beginnende respons is te verwachten na twee tot vier weken behandeling, maar voor een maximaal therapeutisch effect moet de behandeling toch twee tot vier maanden voortgezet worden. Daarna kan de dosis afgebouwd worden tot de laagste effectieve dosis (meestal 25 tot 50 mg/d). Bij stopzetten van de behandeling ziet men helaas zeer frequent (in meer dan 70 % van de patiënten) recidief van de huidletsels optreden.⁷ In een recente studie zag men minder recidief bij patiënten met SCLE dan bij CDLE.¹⁵

Ook is er een aantal belangrijke nevenwerkingen die het gebruik van thalidomide beperken. Het grootste en meest gekende risico is het teratogeen vermogen van thalidomide. Om dit zo goed mogelijk te controleren is de distributie, het voorschrijven en het afleveren van thalidomide zeer strikt gereguleerd (*Risk Management Program*; Celgene). Artsen en apothekers die thalidomide voorschrijven zijn geregistreerd bij de enige firma die thalidomide verdeelt (Celgene). Patiënten zijn eveneens geregistreerd en moeten een instemmingsformulier ondertekenen. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten twee efficiënte voorbehoedsmiddelen gebruiken en maandelijks een zwangerschapstest laten doen.⁷ Een tweede belangrijk neveneffect is de mogelijke ontwikkeling van een perifere sensibele polyneuropathie. Het optreden hiervan is onvoorspelbaar en in zeldzame gevallen ook onomkeerbaar. In een prospectieve studie bij 135 patiënten die thalidomide namen om dermatologische redenen werd een perifere polyneuropathie vastgesteld bij 25% van de patiënten.¹⁶ Een prospectieve studie specifiek bij patiënten met cutane lupus toonde de ontwikkeling van perifere sensibele neuropathie bij zeven van de veertien patiënten behandeld met thalidomide. Bij de meeste van deze patiënten werd deze perifere neuropathie vastgesteld na tien maanden behandeling.¹⁷ Het risico op ontwikkeling van een polyneuropathie is vermoedelijk afhankelijk van de dagdosis die men neemt en zou minimaal zijn onder de 25 mg/d. Zes- tot twaalfmaandelijks EMG-controles

voor vroegtijdige detectie is aanbevolen. Thromboembolische complicaties zijn gekend, voornamelijk bij patiënten met concomitante prothrombotische risicofactoren, zoals maligniteit, chemotherapie of de aanwezigheid van anticardiolipine antistoffen.⁷ Verder is het sedatief vermogen van thalidomide vaak een dosisgebonden beperkende factor voor de behandeling. Andere frequent beschreven nevenwerkingen zijn duizeligheid, constipatie, rash, gemoedsschommelingen en hoofdpijn. Meer zeldzame nevenwerkingen zijn nausea, bradycardie, orthostatische hypotensie, oedeem, xerostomie, leucopenie, erectiestoornissen en amenorroe.⁷

Methotrexaat

Sinds 1994 zijn er zeven publicaties betreffende het gebruik van methotrexaat (MTX) voor therapieresistente vormen van CLE.¹⁷ De voornaamste is de studie van Wenzel et al. in 2005, waarbij 43 patiënten met verschillende subtypes van CLE behandeld werden met MTX 10 tot 25 mg/week, oraal of intraveneus toegediend. Bijna alle patiënten (98%) vertoonden een beterschap van de cutane lupusletsels. De beste resultaten werden gezien bij patiënten met SCLE en gelokaliseerde CDLE (beter dan bij uitgebreide CDLE, cutane letsels bij systeemlupus, bij chilblain lupus en lupus panniculitis/profundus). De meeste van deze patiënten behielden hun reeds lang bestaande behandeling met HQ of lage doses corticosteroiden tijdens de studie. Slechts 7 van de 43 patiënten moesten hun behandeling met MTX onderbreken wegens ernstige nevenwerkingen. Intraveneuze toediening werd beter verdragen dan orale inname.¹⁸ In een opvolgstudie werden bij 15 van de 43 patiënten de i.v.-toediening omgeschakeld naar subcutane MTX-toediening, met behoud van efficiëntie.¹⁹ Verder werden in twee prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies goede effecten van MTX beschreven op de cutane letsels en de gewrichtsklachten bij patiënten met SLE.²⁰ Zeer recent werd in een vergelijkende studie, MTX 10 mg/week even efficiënt bevonden als CQ 150 mg/d voor het controleren van de huid- en gewrichtsproblemen bij SLE.²⁰ De nevenwerkingen van MTX zijn goed gekend, met als belangrijkste risico beenmergsuppressie, levertoxiciteit en teratogeen vermogen. Mits regelmatige opvolging van de patiënt met bloedafnames, bespreking van noodzaak tot contraceptie en kennis van interactie met andere geneesmiddelen, is MTX eveneens een interessante tweedelijnsbehandeling voor patiënten met hardnekkige, therapieresistente CLE.

Corticosteroiden

Er zijn maar zeer weinig indicaties om systemische corticosteroiden te gebruiken voor patiënten met een zuivere CLE. Dit in tegenstelling tot patiënten met SLE waar systemische corticosteroiden meestal de basisbehandeling vormen. Bij zeer ernstige, acute, uitgebreide vormen van CLE kan het nodig zijn om kortstondig (enkele weken) per orale corticosteroiden (methylprednisolone starten aan 0,5 – 1 mg/kg/d) te geven in afbouwschema om een

snel effect te bekomen. Daarbij worden dan best antimalariamiddelen of immuunsuppressiva (MTX, azathioprine, mycofenolaat mofetil) opgestart voor een controle van de letsels op langere termijn.^{1,6}

Dapson

Van 1981 tot nu is er een beperkt aantal publicaties met een tiental casus of kleine groepen patiënten die behandeld werden met dapson voor CLE.⁷ De resultaten bij SCLE en CDLE zijn zeer wisselend. Voor de zeldzame vorm van bulleuze LE (een subtype dat kan voorkomen bij patiënten met een SLE die autoantistoffen produceren tegen collageen VII) wordt dapson echter als eerstelijnsbehandeling naar voren geschoven. Ook voor urticariële vasculitis of orale aftosis bij patiënten met SLE kan dapson zeer nuttig zijn. Klassiek worden doses tussen 50 - 150 mg/d gebruikt.¹⁷ De voornaamste nevenwerkingen zijn dosisgebonden hemolytische anemie en methemoglobinemie en niet-dosisgebonden, ideosyncratische agranulocytose of hypersensitiviteitssyndroom. Dit alles vergt een goede opvolging met regelmatige bloedafnames. Voor start moet steeds een mogelijke glucose-6-fosfaatdeficiëntie opgespoord worden, aangezien dit tot een toegenomen toxiciteit leidt.

Azathioprine en mycofenolaat mofetil

Er is een zeer uitgebreide en lang bestaande ervaring met azathioprine voor de behandeling van SLE, voornamelijk lupus nefritis. Voor zuiver CLE zijn er echter maar een vijftal casereports gepubliceerd waarbij azathioprine gebruikt werd voor therapieresistente vormen van CLE, voornamelijk als bijkomend corticosteroïdsparend middel. De gebruikte doses zijn klassiek 100-150 mg/d en de voornaamste nevenwerkingen zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit, naast frequentere gastro-intestinale intolerantie en zeldzaam een hypersensitiviteitsreactie (met koorts, nausea, braken, diarree, rash en mogelijk shock) en pancreatitis. Voor het starten van een behandeling met azathioprine is de bepaling van de activiteit of mutaties van het thiopurine methyltransferase (TPMT) aangewezen, aangezien verminderde TPMT-activiteit leidt tot een verhoogd risico op beenmergtoxiciteit. Verder zijn natuurlijke regelmatige bloedafnames noodzakelijk. Azathioprine is opnieuw een traag werkend middel, met beginnend klinisch effect na een tot twee maanden.⁷

Mycofenolaatmofetil (MMF) is sinds 1995 goedgekeurd als immuunsuppressivum bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Off-label is er ook al veel ervaring in SLE, vooral bij lupus nefritis, waar MMF het gebruik van azathioprine grotendeels vervangen heeft. In dermatologie is er een aantal publicaties over het off-labelgebruik van MMF met wisselend resultaat, voornamelijk voor de behandeling van auto-immune blaarziekten en atopische dermatitis.²¹ Voor CLE zijn er vier publicaties waarbij in totaal bij negen patiënten met verschillende subtypes goede resultaten beschreven werden met MMF. In een prospectieve studie met tien patiënten met SCLE wordt een goed therapeutisch resultaat beschreven met een monotherapie met de maagsapresistente vorm van MMF (1440 mg/d)

zonder belangrijke nevenwerkingen.²² In een recente retrospectieve studie kregen 24 patiënten met verschillende subtypes van therapieresistente CLE MMF toegevoegd aan hun bestaande therapeutische schema. Alle patiënten toonden een zekere verbetering met volledige genezing van de huidletsels bij 62% van de patiënten. Om deze goede therapeutische respons te bereiken waren wel vrij hoge doses MMF (bij de meeste patiënten tot 3 g/d) nodig en moest de behandeling voldoende lang worden volhouden (beginnende therapeutische respons werd vastgesteld na gemiddeld 2,76 maanden behandeling). Drie patiënten moesten de behandeling onderbreken wegens belangrijke nevenwerkingen. Verder werd MMF in deze groep van patiënten goed verdragen. Er werden drie episodes van herpes zoster of herhaalde herpessimplexinfecties vastgesteld, maar dit leidde niet tot het onderbreken van de behandeling.²¹ Globaal kan men stellen dat MMF bij SLE azathioprine begint te vervangen omdat het een vergelijkbare efficiëntie heeft, maar beter verdragen wordt. De ervaring bij CLE is nog beperkt en gerandomiseerde, gecontroleerde studies ontbreken. De belangrijkste nevenwerkingen van MMF zijn dosisgebonden gastro-intestinale klachten, cystitis en virale infecties. Beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit zijn zeldzaam bij doses tot 2 g/d. Regelmatige bloedafnames blijven wel aangewezen. De kosten van dit geneesmiddel beperkt eveneens het gebruik ervan, maar het verschijnen van generieken maakt het meer toegankelijk.

Belimumab en andere biologics

De rapportering over het gebruik van biologicals voor CLE is zeer beperkt.¹

Er zijn twee patiënten met SCLE beschreven die een goede therapeutische respons hadden op etanercept. Maar er zijn eveneens gevallen beschreven waarbij SCLE werd geïnduceerd door etanercept. Het is gekend dat het gebruik van TNF-alfa-inhibitoren kan leiden tot productie van antinucleaire antistoffen en zeldzaam tot opflakkingen van SLE. Dit maakt dat het gebruik van TNF-alfa-inhibitoren in het algemeen niet aanbevolen wordt voor de behandeling van CLE. Met efalizumab was een aantal goede resultaten beschreven bij patiënten met CLE. Dit middel is echter van de markt genomen gezien het risico op progressieve multifocale leuko-encephalopathie. Ustekinumab, een inhibitor van de IL-17-siginaaltransductie, werd recent succesvol gebruikt bij een patiënte met SCLE en een man met psoriasis en hypertrofische CDLE.

Voor rituximab, een monoclonaal anti-CD20-antistof dat B-lymfocyten aanvalt, zijn vijf patiënten beschreven met gunstig effect op CLE: drie patiënten hadden een SLE met voornamelijk ernstige cutane manifestatie, één patiënt een zuivere SCLE en de derde patiënt een lupus profundus/panniculitis. Belimumab, een monoklonaal antilichaam tegen BlyS, een B-celoverlevingsfactor, is sinds 2011 goedgekeurd door de FDA en de EMA voor de behandeling van systeemlupus. Dit is het eerste nieuwe geneesmiddel in vijftig jaar dat een goedkeuring heeft gekregen specifiek voor de behandeling van SLE.²³

Tot nu toe zijn er echter geen specifieke data wat betreft het effect op de cutane lupusletsels. Echter, dit is de biological waarmee de komende jaren het meest ervaring in SLE zal zijn en dus vermoedelijk ook op de cutane letsels. Hopelijk zullen er ook studies komen specifiek voor patiënten met ernstige CLE, toch zijn er tot nu toe geen dergelijke studies officieel geregistreerd (clinicaltrials.gov).

ANDERE BEHANDELINGEN IN STUDIE

De opmars van de biologicals en de recente goedkeuring van belimumab voor de behandeling van ernstige SLE heeft een duidelijke impuls gegeven aan het onderzoek naar mogelijke behandelingen van SLE. Maar ook voor de behandeling van CLE is een aantal studies lopende of geregistreerd (clinicaltrials.gov). Daarbij wordt de werkzaamheid van gekende producten met een andere dermatologische indicatie bestudeerd in CLE (bijvoorbeeld Alitretinoïne en fumaarzuur), maar ook de efficiëntie en veiligheid van verschillende nieuwe moleculen. Zo zijn er fase 1- en fase 2-studies lopende met fosfodiesterase-4-inhibitoren (CC-10004 of apremilast en CC-11050; Celgene), met een sfgosine-1-fosfaatreceptoragonist (KRP-203; Novartis) ontwikkeld als nieuw immuunsuppressivum voor de transplantatiegeneeskunde, met een humaan monoklonaal antistof dat interferon-gamma bindt (AMG-811; Amgen) en met een neutraliserend humaan, monoklonaal antistof tegen Monocyte/macrophage Colony Stimulating Factor (PD-0360324; Pfizer).²³ Preliminaire, maar reeds gepubliceerde data zijn beschikbaar over de lokale behandeling met R-salbutamol en de systemische behandeling met lenalidomide.

R-salbutamol

Dit is een bèta-2-adrenoreceptoragonist die klassiek gebruikt wordt in de behandeling van astma. Het onderdrukt de activiteit van voornamelijk CD4+T-lymfocyten, maar ook van monocytten, macrofagen en langerhanscellen die eveneens talrijke bèta-2-receptoren hebben op hun oppervlak. Recent is er een olie-in-watercrème met 0,5% R-salbutamol beschikbaar voor lokaal gebruik. Deze crème werd in een eerste pilotstudie gebruikt bij vier SCLE- en vijf CDLE-patiënten met aanmoedigende resultaten, zodat er nadien een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase-2-studie is uitgevoerd bij 37 patiënten met CDLE. Deze laatste studie toonde na acht weken, tweemaal daags gebruik van 0,5% R-salbutamolcrème een significante verbetering van de schilfering en hypertrofie van de letsels en van de pijn en de jeuk. De algemene tevredenheid van de patiënten die R-salbutamol gebruikten lag ook hoger dan bij de groep die placebo smeerden.⁶ Deze studie zal hopelijk leiden tot verdere evaluatie van het nut van topisch R-salbutamol voor CLE.

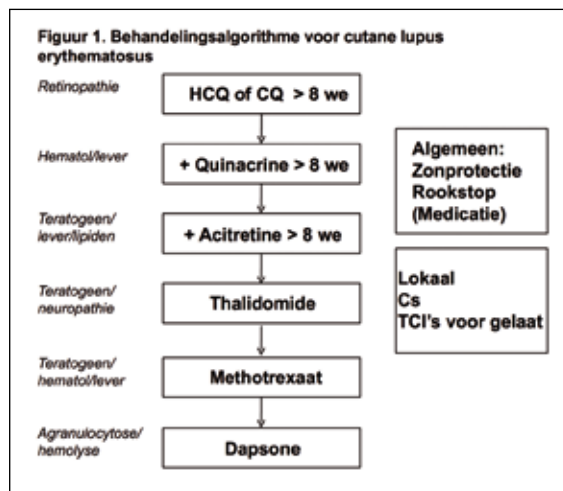
Lenalidomide

Lenalidomide is een structurele analogo van thalidomide, geregistreerd voor de behandeling van

multipel myeloom. Het heeft in vergelijking met thalidomide een krachtiger immuunmodulerend vermogen en vooral een beter veiligheidsprofiel met minder slaperigheid en lagere neurotoxiciteit. Tot nu toe verschenen er twee publicaties over het gebruik van lenalidomide voor de behandeling van CLE. In de eerste werden twee patiënten met ernstige CDLE behandeld met 5 tot 10 mg lenalidomide per dag. De eerste patiënt had een gunstige respons op lenalidomide, de tweede echter niet. Interessant was dat de eerste patiënt voordien ook een positief resultaat had met thalidomide, maar dit diende te stoppen omwille van secundaire perifere neuropathie. Deze neuropathie verdween tijdens de behandeling met lenalidomide. In een tweede zeer recente publicatie werden vijf patiënten met CDLE behandeld met lenalidomide 5 mg/dag. Vier van deze vijf patiënten hadden een gunstige therapeutische respons. Bij twee van deze vier respondenten had een behandeling met thalidomide in het verleden geen resultaat gehad. Opmerkelijk was dat één patiënt, ondanks goede verbetering van de cutane letsels, een toename van gewrichtsklachten en een nieuwe proteïnurie ontwikkelde tijdens de behandeling met lenalidomide waardoor de auteurs toch verwittigen voor een mogelijke activatie van systeemziekte bij bepaalde voorbeschikte patiënten met CLE. De ervaring met lenalidomide voor CLE is dus nog zeer beperkt en verdere studies zullen duidelijkere antwoorden over efficiëntie en vooral veiligheid moeten geven.

BESLUIT

Er zijn tot op heden bijzonder weinig data beschikbaar uit gerandomiseerde en gecontroleerde studies over de behandeling van CLE. Toch kan men op basis van jarenlange ervaring met de voornaamste producten en een aantal recente overzichtsartikelen van experts op dit terrein, een beslissingsboom voor de behandeling voorstellen (figuur 1). Algemene maatregelen als fotoprotectie en rookstop



Figuur 1. Behandelingsalgorithme voor cutane lupus erythematosus.

HCQ: hydroxychloroquine; CQ: chloroquine; Cs: corticosteroiden; TCI's: topische calcineurine inhibitoren; hematol: hematologie.

zouden met iedere patiënt besproken moeten worden. Een goede anamnese naar medicatiegebruik is ook belangrijk, aangezien in een aantal gevallen CLE uitgelokt kan zijn door medicatie.

Voor de beperkte vormen is een monotherapie met lokale corticosteroiden soms voldoende. In het gelaat kunnen de topische calcineurine-inhibitoren nuttig zijn, vooral bij afbouw van of in rotatieschema met lokale corticosteroiden.

Bij meer uitgebreide vormen of mutilerende letsels zijn de antimalariamiddelen duidelijk de eerste lijnsbehandeling. HQC krijgt globaal de voorkeur gezien de beperktere oftalmologische toxiciteit. Bij intolerantie of nevenwerkingen kan HQC vervangen worden door CQ. Voor beide producten is het uitermate belangrijk om voldoende lang en correct gedoseerd te behandelen alvorens de efficiëntie ervan te beoordelen. Wanneer na een achttal weken nog geen enkele verbetering is opgetreden, is associatie van quinacrine aan HCQ of CQ de volgende stap. Hiermee wordt in meer dan 70% van de patiënten een goede therapeutische respons verkregen.

Voor de zogenaamde antimalariaresistente vormen is een aantal therapeutische opties beschreven. De keuze daarvan is afhankelijk van het subtype van CLE, de uitgebreidheid van de letsels, de invloed van de CLE op de levenskwaliteit van de patiënt en de algemene medische achtergrond van de patiënt. Bij therapieresistente, meer chronische vormen van voornamelijk CDLE is acitretine een goede keuze, voornamelijk omwille van het goede veiligheidsprofiel op langere termijn. Bij de meer acute, uitgebreide, pijnlijke vormen van SCLE en CDLE zijn thalidomide en MTX te verkiezen. Thalidomide is duidelijk het krachtigste beschikbare middel, maar door de hoge recidiefcijfers bij behandelingsstop, het risico op een aantal belangrijke nevenwerkingen en de beperkte beschikbaarheid van het product is het gebruik ervan toch beperkt. Specifiek voor lupus profundus/panniculitis, bulleuze of urticaire vasculitis bij SLE is dapsone de beste keuze. Systemische corticosteroiden zijn enkel aangewezen bij heel ernstige, acute opstoten van CLE voor een beperkte periode en in combinatie met andere, eerder traag werkende middelen. Bij het falen van bovengenoemde behandelingen kan azathioprine of MMF, al dan niet in combinatie met perorale corticosteroiden, geprobeerd worden. Belangrijk in deze therapeutische cascade is dat vaak combinatiebehandelingen noodzakelijk zijn. Zo zal men bij onvoldoende respons op volgehouden behandeling met antimalariamiddelen het beste acitretine, MTX of thalidomide associëren aan de antimalariamiddelen en deze laatste niet stoppen, tenzij hiervoor contra-indicaties zijn.

Tot slot is het duidelijk dat er de komende jaren talrijke nieuwe studies op komst zijn voor de behandeling van SLE en hopelijk ook specifiek voor CLE.

LITERATUUR

- Hansen CB, Dahle KW. Cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy* 2012;25:99-111.
- Klein R, Moghadam-Kia S, Taylor L, Coley C, Okawa J, LoMonico J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:849-58.
- Jessop S, Whitelaw D, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD002954.
- Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007;156:191-2.
- Jemec GB, Ullman S, Goodfield M, Bygum A, Olesen AB, Berth-Jones J, et al. A randomized controlled trial of R-salbutamol for topical treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2009;161:1365-70.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e179-93.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e195-213.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1036-46.
- Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:37-48.
- Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:54-64.
- Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, Eskandari F. Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:776-80.
- Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988;124:897-902.
- Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992;127:513-8.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus: American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:830-6.
- Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol* 2012;166:616-23.

16. Bastuji-Garin S, Ochonicky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatological patients. *J Invest Dermatol* 2002;119:1020-6.
17. Briani C, Zara G, Rondinone R, Della Libera S, Ermani M, Ruggero S, et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2004;62:2288-90.
18. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005;153:157-62.
19. Huber A, Tüting T, Bauer R, Bieber T, Wenzel J. Methotrexate treatment in cutaneous lupus erythematosus: subcutaneous application is as effective as intravenous administration. *Br J Dermatol* 2006;155:861-2.
20. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012;15:62-8.
21. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:717-21.
22. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subcutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol* 2007;156:1321-7.
23. Landmark lupus approval opens door for next wave of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:243-5.

SAMENVATTING

Bij patiënten met een milde of beperkte vorm van cutane lupus erythematosus (CLE) is een lokale behandeling meestal voldoende. Topische corticosteroiden en een strikte zonprotectie vormen hier de hoeksteen van de behandeling. Uit recentere studies blijken ook topische calcineurine inhibitoren werkzaam te zijn, voornamelijk voor de behandeling van letsels in het gelaat. Bij ernstige, vaak esthetisch storende of uitgebreide letsels zijn de antimalariamiddelen hydroxychloroquine of chloroquine de eerstelijnsbehandeling. Een correct en volgehouden gebruik ervan, samen met een adequate lokale behandeling, leidt bij de meerderheid van de patiënten tot een regressie van de cutane lupusletsels. Bij onvoldoende resultaat is associatie van quinacrine aan de reeds gegeven hydroxychloroquine of chloroquine een volgende therapeutische optie. Bij therapieresistente CLE kunnen behandelingen met retinoiden, methotrexate, thalidomide, dapson, azathioprine en mycofenolaat mofetil een oplossing bieden. Daarbij moet dan steeds een balans gemaakt worden tussen enerzijds de ernst en de uitgebreidheid van de letsels en anderzijds de potentiële nevenwerkingen van deze middelen bij iedere individuele patiënt. Tot slot zijn er de laatste jaren verschillende nieuwe biologicals in studie voor de behandeling van systemische lupus erythematosus (SLE) en kreeg belimumab een FDA- en EMA-goedkeuring hiervoor. De effecten van deze biologicals, specifiek op de cutane letsels, zijn nog onduidelijk en dienen verder te worden bestudeerd en gevaloriseerd in gerandomiseerde, gecontroleerde studies.

TREFWOORDEN

cutane lupus erythematosus – lokale behandeling – systemische behandeling

SUMMARY

In patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE) and mild skin involvement, local therapy consisting of rigorous sun protection and topical corticosteroids may be sufficient. Recent reports have also shown efficacy of topical calcineurin inhibitors in patients with CLE, particularly on the face. The mainstay of treatment for disfiguring or widespread severe skin manifestations in CLE are the antimalarials hydroxychloroquine or chloroquine. Correct and sustained use of these agents, together with adequate topical therapy, will lead to regression of the skin lesions in most patients with CLE, irrespective of the subtype of the disease. If therapeutic response is insufficient, quinacrine can be added. For patients with severe and/or antimalarial-resistant disease, further therapies, such as retinoids, methotrexate, thalidomide, dapson, azathioprine or mycophenolate mofetil can be helpful in selected cases. However, side-effects and potential risks always need to be taken into consideration. In the past few years, different biologic agents have been studied for the treatment for systemic lupus erythematosus and very recently, belimumab obtained FDA and EMA approval for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. The efficiency of belimumab and other biologics for CLE is still unclear and needs to be further investigated in randomized, controlled trials.

KEYWORDS

cutaneous lupus erythematosus – topical treatment – systemic treatment

Antinucleaire antistoffen in de klinische praktijk: wat een medisch specialist moet weten van de laboratoriumspecialist

J. Damoiseaux

Medisch immunoloog, Laboratorium Klinische Immunologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Jan Damoiseaux

Laboratorium Klinische Immunologie

Maastricht University Medical Center

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

Telefoon: +31 (0)43 3876655

E-mail: jan.damoiseaux@mumc.nl

Het bepalen van antinucleaire antistoffen (ANA) wordt gezien als een belangrijke stap in het diagnostisch proces van de systemische auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematosus (SLE), het syndroom van Sjögren, systemische sclerose, myositis en mixed connective tissue disease (MCTD). Traditioneel wordt de aanwezigheid van ANA bepaald met behulp van een indirecte immunofluorescentie (IIF)-test.¹ In geval van SLE zijn de ANA zelfs opgenomen in de classificatiecriteria.² Volgens de evidence-based richtlijnen van de American College of Rheumatology (ACR) is de ANA-test, in geval van een sterke klinische verdenking op SLE, de beste laboratoriumtest.³ Dit is voornamelijk gebaseerd op de zeer hoge sensitiviteit van de ANA-test en de daaraan gekoppelde negatief voorspellende waarde. Indien de ANA-test positief is, kan de specificiteit van de ANA nader bepaald worden door het analyseren van antistoffen tegen dubbelstrengs (ds)DNA en extraheerbare nucleaire antigenen (ENA). Deze ENA bestaan uit een steeds grotere groep antigenen waarbij de termen extraheerbaar en nucleair niet altijd meer van toepassing zijn. Immers, ook veel cytoplasmatische antigenen, zoals de aminoacyl-tRNA-synthetases, worden tegenwoordig tot de ENA gerekend. De meest bekende ENA zijn: SSA (Ro), SSB (La), Sm, RNP, CENP-B, Scl-70 (topoisomerase I) en Jo-1 (histidyl-tRNA-synthetase). In 2009 is er enige ophef ontstaan over de bepaling van ANA naar aanleiding van de constatering in de Verenigde Staten dat de ANA-test

in SLE-patiënten vaker negatief was dan op basis van historische data verwacht werd.⁴ Dit bleek het gevolg van een nieuwe generatie testen waarbij er geen gebruik gemaakt wordt van de traditionele IIF op een substraat van humane epitheliale cellijnen (HEp-2), maar van geautomatiseerde immunoassays op basis van celextracten. Dit heeft geresulteerd in een *position statement* van de ACR waarin geclaimd wordt dat de IIF-test de gouden standaard is voor de bepaling van ANA.⁵ Indien er andere technieken gebruikt worden, dient vastgesteld te zijn dat de technieken ten minste even goed zijn als IIF, en dient naar de kliniek gecommuniceerd te worden dat er gebruik gemaakt wordt van een andere techniek.

Uit bovenstaande voorbeeld mag duidelijk zijn dat voor een juiste klinische interpretatie van laboratoriumuitslagen het belangrijk is dat er goede communicatie plaatsvindt tussen de medisch specialist en de laboratoriumspecialist. Dit betreft niet alleen informatie over de in gebruik zijnde testmethodes, maar vooral ook informatie over doorgevoerde veranderingen en bijbehorende consequenties ten aanzien van de interpretatie van de resultaten. In dit verhaal zal dit aan de hand van een aantal voorbeelden (ANA, anti-dsDNA-antistoffen en anti-SSA-antistoffen) geïllustreerd worden om aan te duiden dat de kliniek en het laboratorium op elkaar zijn aangewezen voor een adequate patiëntenzorg.⁶

ANTINUCLEAIRE ANTISTOFFEN

De ANA-test, bepaald volgens de gouden standaard IIF, is zeer nuttig voor de diagnose van SLE en systemische sclerose, en wordt gezien als een kritisch onderdeel van de diagnostische criteria van drug-induced lupus en MCTD.³ De ANA-test heeft echter zijn beperkingen voor de diagnose van het syndroom van Sjögren en myositis.³ Dit heeft te maken met het feit dat de detectie van SSA en Jo-1 (evenals de overige aminoacyl-tRNA-synthetases) met behulp van IIF in gebreke blijft. Ten aanzien van SSA heeft één diagnostica-firma dit ondervangen door de

gebruikte humane epitheliale cellijn te transfacteren met het SSA-gen (HEp-2000) waardoor de detectie van SSA verbeterd wordt, maar nog steeds een substantieel aandeel van de SSA-positieve sera mist. De aanbeveling is derhalve dat bij klinische verdenking op myositis (anti-Jo-1-antistoffen) of congenitaal hartblok/neonatale lupus/syndroom van Sjögren (anti-SSA-antistoffen) het aangewezen is om anti-ENA-antistoffen te bepalen onafhankelijk van de uitslag van de ANA-test.⁷ In de dermatologische praktijk zijn SSA-antistoffen bovendien belangrijk in het kader van subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) en dit ziektebeeld dient daarom ook opgenomen te worden in bovengenoemde aanbeveling.

Als alternatief voor de ANA-test zijn er momenteel meerdere testen beschikbaar die niet gebaseerd zijn op de IIF-test, maar op immuno-assays die gebruik maken van een mengsel van gedefinieerde antigenen. Formeel zou een dergelijke test niet als ANA-test aangemerkt dienen te worden,⁷ maar in de dagelijkse praktijk is dit wel het geval. In een Nederlandse enquête onder laboratoriumspecialisten is gebleken dat 15 van de 58 laboratoria (25,8%) die ANA-testen verrichten een alternatieve test uitvoeren in plaats van IIF.⁷ In België is dit slechts 3 van de 127 laboratoria (2,4%) [dr. M. van Blerk, persoonlijke communicatie].

Deze alternatieve testen worden in de regel gekenmerkt door een veel hogere specificiteit voor de systemische auto-immuunziekten dan de klassieke ANA-IIF-test, maar afhankelijk van het ziektebeeld waarvan de patiënt verdacht wordt, is de sensitiviteit variabel.⁸ In de vergelijking van de klassieke ANA-IIF-test en de alternatieve immuno-assays is het belangrijk te weten in hoeverre de voor een bepaalde ziekte relevante antigenen in de betreffende test aanwezig zijn, cq auto-antilichamen tegen deze antigenen gedetecteerd kunnen worden. Zoals eerder aangegeven, heeft de klassieke ANA-IIF-test een zeer hoge sensitiviteit voor met name SLE en systemische sclerose, maar dit gaat gepaard met een matige specificiteit.

In een oudere studie bleken bij een 1:40 verdunning van het serum maar liefst 31,7% van gezonde controles ANA-positief; voor een 1:80 en 1:160 verdunning was dit nog steeds 13,3% en 5,0%.⁹ In systemische sclerose vertonen de ANA vaak een nucleolair aankleuringspatroon. De antigenen verantwoordelijk voor dit aankleuringspatroon zijn vooralsnog slecht gekend en komen daarom niet of nauwelijks voor in de alternatieve immuno-assays. Dit impliceert dat de sensitiviteit voor SLE en systemische sclerose van deze alternatieve testen beperkt is. Anderzijds, door de goede beschikbaarheid van de SSA en Jo-1-antigenen in de alternatieve testen is de sensitiviteit van deze alternatieve testen voor ziektebeelden als het syndroom van Sjögren, congenitaal hartblok, neonatale lupus, SCLE en myositis beduidend beter. In geval van het syndroom van Sjögren is er mogelijk wel nog een rol weggelegd voor de ANA-test. In

het recent gepubliceerde ACR-voorstel voor nieuwe classificatiecriteria is er namelijk naast de traditioneel geassocieerde anti-SSA- en -SBB-antistoffen ook een plaats voor ANA wanneer ze in combinatie met reumafactor aanwezig zijn in een titer van $\geq 1/320$.¹⁰

ANTI-dsDNA-ANTISTOFFEN

Antistoffen tegen dsDNA zijn zeer bruikbaar in de diagnostiek van SLE en deze antistoffen zijn daarom ook opgenomen in de classificatiecriteria van de ACR.³ Aangezien dsDNA in overmaat aanwezig is in zowel interfase cellen als mitotische cellen zullen antistoffen tegen dsDNA vrijwel altijd reactiviteit geven in een ANA-test. Veelal resulteert dit in een homogeen patroon. Aangezien de ANA-test aangewezen is als screeningstest voor SLE (vide supra), kan deze test tevens dienen als screeningstest voor anti-dsDNA-antistoffen. Dit wordt bevestigd in de evidence-based richtlijnen van de ACR waarin gesteld wordt dat anti-dsDNA-antistofbepalingen alleen nuttig zijn in sera van patiënten met een positieve ANA.¹¹ In Nederland heeft dit zelfs geresulteerd in de aanbeveling voor laboratoriumspecialisten om in het diagnostisch traject, in ieder geval bij een gevonden homogeen ANA-patroon, de anti-dsDNA-antistofbepaling toe te voegen, dan wel het advies aan de medisch specialist te geven deze bepaling aan te vragen.⁷

Voor het bepalen van anti-dsDNA-antistoffen bestaat er een breed scala aan testmethoden, variërend van IIF (*Crithidia luciliae* als substraat), radio-immunoassays (waaronder de Farr-assay), immunoblot assays, en enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA; en varianten hiervan). Traditioneel wordt de Farr-assay als de gouden standaard gezien omdat deze test vooral de antistoffen met een hoge affiniteit detecteert.¹² Deze test maakt geen onderscheid tussen IgM- en IgG-antistoffen. Door de toename van het gebruik van anti-TNF- α -biologicals en de daarmee samenhangende inductie van voornamelijk IgM-anti-dsDNA-antistoffen,¹³ is de specificiteit van de Farr-assay echter gedaald. Bovendien blijkt deze test in de Nederlandse (2/63) en Belgische (2/115) laboratoria vrijwel niet meer voorhanden [dr. M. van Blerk, persoonlijke communicatie].⁷ Ten aanzien van de overige testen bestaat de algemene indruk dat de sensitiviteit van de IIF-bepaling relatief laag is, maar dat de specificiteit goed is; voor de ELISA-achtige immuno-assays zou het tegenovergestelde het geval zijn. Deze algemene aannames zijn echter kort door de bocht en worden niet ondersteund door de literatuur.¹¹ Afhankelijk van de geïncludeerde patiëntenpopulatie (criteria voor diagnose, diagnostische sera versus follow-upsera) en vooral ook de gebruikte controlepopulatie (ziektecontroles versus gezonde controles), en van de gekozen afkapwaarde voor een positief testresultaat, worden met één en dezelfde techniek zeer variabele waarden voor sensitiviteit en specificiteit gerapporteerd. Het is daarom van belang om de testkarakteristieken van de in gebruik zijnde anti-dsDNA-antistoffenbepaling te kennen.

In tegenstelling tot ANA hebben anti-dsDNA-antistoffen mogelijk ook een betekenis voor de follow-up van een patiënt met SLE aangezien deze antistoffen correleren met ziekteactiviteit.¹¹ Meerdere studies hebben onderzocht in hoeverre stijgingen in de anti-dsDNA-antistoffen voorspellend zijn voor een recidief van de ziekte [review in 11 en 14]. De algemene conclusie van de beschikbare meta-analyses is dat stijgingen van anti-dsDNA-antistoffen op zich niet voorspellend zijn voor een recidief, maar dat de geïncludeerde studies zeer heteroog zijn in opzet en dat mogelijke additionele biomarkers (complementfactor C3, C4, en/of anti-C1q-antistoffen) gecombineerd dienen te worden in toekomstige studies. In verband met de correlatie met ziekteactiviteit en de doorlopende discussie ten aanzien van de voorspellende waarde voor een recidief wordt het wel raadzaam geacht om de resultaten van anti-dsDNA-antistofbepaling (semi)kwantitatief te rapporteren. In Nederland gebeurt dit in 47 van de 63 laboratoria (74,6%) en in België in 69 van de 101 laboratoria (68,3%) [dr. M. van Blerk, persoonlijke communicatie].⁷

ANTI-SSA-ANTISTOFFEN

Het SSA/Ro-eiwit is, samen met het SSB/La-eiwit, onderdeel van een ribonucleoproteïne. Aanvankelijk is het SSA-eiwit beschreven als bestaande uit een 60-kDa-eenheid (SSA60) en een 52-kDa-eenheid (Ro52). Het 52-kDa-eiwit Ro52, recentelijk ook wel TRIM21 genoemd, blijkt echter geen onderdeel te vormen van het betreffende RNP-complex.¹⁵ In systemische auto-immuunziekten komen antistoffen voor tegen zowel SSA60 als Ro52. De klinische betekenis van deze autoantistoffen is echter verschillend.¹⁵ Antistoffen tegen SSA60 en Ro52 kunnen beide neonatale lupus en, in de ongeboren vrucht, een congenitaal hartblok veroorzaken.¹⁶ Daarnaast zijn beide autoantistoffen geassocieerd met het syndroom van Sjögren. In de (voorlopige) classificatiecriteria voor het syndroom van Sjögren wordt er geen expliciet onderscheid gemaakt tussen beide entiteiten.¹⁰ Het verschil zit met name in de relatief hoge prevalentie van anti-Ro52-antistoffen, in tegenstelling tot anti-SSA60-antistoffen, bij myositis en systemische sclerose.¹⁵ In SCLÉ is de situatie echter omgekeerd en komen anti-Ro52-antistoffen minder vaak voor dan anti-SSA60-antistoffen.¹⁷

Voor het detecteren van antistoffen tegen ENA, waaronder anti-SSA60 en anti-Ro52-antistoffen, worden veel verschillende technieken gebruikt. Een aantal hiervan biedt de mogelijkheid om beide autoantistoffen te onderscheiden, maar er zijn ook assays die alleen SSA60 als antigeen aanbieden of zelfs een mengsel van SSA60 en Ro52. Daarnaast blijken de resultaten van deze testen, voor zover ze het onderscheid maken, niet eenduidig gerapporteerd te worden.⁷ Beide antistoffen worden door een deel van de laboratoria apart gerapporteerd, terwijl er ook laboratoria zijn die deze antistoffen allebei onder de noemer anti-SSA-antistoffen rapporteren. In Nederland maken 17 van de 62 laboratoria

(27,4%) onderscheid tussen anti-SSA60 en anti-Ro52-antistoffen en 8 van deze laboratoria rapporteren de uitslagen ook afzonderlijk;⁷ in België maken 54 van de 114 laboratoria (47,4%) dit onderscheid in de analyse en 31 van deze laboratoria maken dit onderscheid ook in de rapportage [dr. M. van Blerk, persoonlijke communicatie]. Naar aanleiding van de Nederlandse enquête onder laboratorium specialisten en het verschil in klinische betekenis tussen anti-SSA en anti-Ro52-antistoffen zijn er een tweetal aanbevelingen gedaan.⁷ Allereerst wordt aanbevolen om beide antistoffen apart te detecteren en eveneens apart te rapporteren. Daarnaast is het raadzaam om bij klinische verdenking op een congenitaal hartblok, neonatale lupus of het syndroom van Sjögren en een negatieve testuitslag voor anti-SSA60-antistoffen, alsnog te testen voor anti-Ro52-antistoffen. Deze laatste aanbeveling is vanzelfsprekend overbodig indien de eerste aanbeveling wordt opgevolgd.

CONCLUSIE

Uitslagen van autoantistofbepalingen in het kader van systemische auto-immuunziekten, zoals SLE, het syndroom van Sjögren, systemische sclerose, myositis en MCTD, hangen nauw met elkaar samen.¹⁸ Om de uitslagen goed te kunnen interpreteren is het belangrijk dat de medisch specialist op de hoogte is, en blijft, van wat er in het laboratorium gebeurt, en verandert. Voor de medisch specialist zijn onder andere de volgende items van belang:

- Welke techniek wordt in het laboratorium gebruikt voor de bepaling van ANA?
- Wat zijn de testkarakteristieken van de in gebruik zijnde ANA-bepaling?
- Bestaat de mogelijkheid om in de rapportage van de ANA het patroon en de titer (eventueel kleuringsintensiteit) op te nemen?
- Welke techniek wordt in het laboratorium gebruikt voor de bepaling van anti-dsDNA-antistoffen?
- Wat zijn de testkarakteristieken van de in gebruik zijnde anti-dsDNA-antistoffentest?
- Bestaat de mogelijkheid om anti-dsDNA-antistoffen (semi)kwantitatief te rapporteren?
- Wordt er in de anti-ENA-bepaling van het laboratorium een onderscheid gemaakt tussen anti-SSA60- en anti-Ro52-antistoffen?
- Bestaat de mogelijkheid om anti-SSA60- en anti-Ro52-antistoffen afzonderlijk te rapporteren?

De doorlopende, tweezijdige communicatie tussen de medisch specialist en de laboratoriumspecialist over bovenstaande onderwerpen zal het wederzijds begrip voor elkaars discipline verhogen en dit zal ten goede komen aan de individuele patiënt en daarmee aan de algehele gezondheidszorg.

LITERATUUR

1. Holbrow E, Weir D, Johnson G. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J* 1957;2:732-4.
2. Hochberg MC. Updating the American College of

- Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
3. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. The American College of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434-44.
 4. Kroshinsky D, Stone JH, Bloch DB, Sepehr A. Case 5-2009: a 47-year-old woman with a rash and numbness and pain in the legs. *N Engl J Med* 2009;360:711-20.
 5. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420-2.
 6. Tozzoli R, Bizzaro N. The clinical autoimmunologist and the laboratory autoimmunologist: the two sides of the coin. *Autoimmun Rev* 2012;11:766-70.
 7. Damoiseaux J, Bakker-Jonges L, Cohen Tervaert JW, Derksen R, Hooijkaas H, Kallenberg C, et al.. Laboratoriumdiagnostiek van ANA, anti-dsDNA- en anti-ENA-antistoffen: aanbevelingen naar aanleiding van een enquête. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010;35:234-9.
 8. Beéck K Op De, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Mariën G, Blockmans D, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev* 2011;10:801-8.
 9. Tan EM, Felikamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11.
 10. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al., Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475-87.
 11. Kavanaugh AF, Solomon DH. The American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546-55.
 12. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Eng J Med* 1998;338:1359-68.
 13. Rycke L De, Baeten D, Kruithof E, Bosch F van den, Veys EM, Keyser F De. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implication in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192-2201.
 14. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:290-7.
 15. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 2009;8:632-7.
 16. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:101-8.
 17. Popovic K, Brauner S, Ek M, Wahren-Herlenius M, Nyberg F. Fine specificity of the Ro/SSA autoantibody response in relation to serological and clinical findings in 96 patients with self-reported cutaneous symptoms induced by the sun. *Lupus* 2007;16:10-7.
 18. Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW. From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmun Rev* 2006;5:10-7.

SAMENVATTING

Autoantistoffen tegen nucleaire antigenen, zoals antinucleaire antistoffen, anti-dsDNA-antistoffen en anti-ENA-antistoffen, spelen een belangrijke rol in de diagnostiek van systemische auto-immuunziekten. Door de grote verscheidenheid aan beschikbare technieken en de wijze waarop de resultaten aan de kliniek gepresenteerd worden, wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Continue communicatie tussen de medisch specialist en de laboratoriumspecialist is derhalve aangewezen voor optimale gezondheidszorg.

TREFWOORDEN

systemische auto-immuunziekten – antinucleaire antistoffen – diagnostiek

SUMMARY

Autoantibodies against nuclear antigens, like antinuclear antibodies, anti-dsDNA antibodies and anti-ENA antibodies, play an important role in the diagnosis of systemic autoimmune diseases. The great diversity in techniques available and the way test results are reported can influence correct interpretation of the results. Therefore, continuous communication between the clinician and the laboratory specialist is mandatory for optimal health care.

KEYWORDS

systemic autoimmune diseases – antinuclear antibodies – diagnostics

GEMELDE (FINANCIELE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

Onrust in opleidingsland

R. Waalboer Spuij

Voorzitter VADV

Een petitie via internet, kritische stukken in de *NRC*, artikelen in *Medisch Contact*, een reportage bij *Nieuwsuur*, duizend actievoerende aios in het LUMC. Het kan u niet ontgaan zijn dat er sinds het verschijnen van het Interdepartementaal Beleidsonderzoek (IBO)-rapport Universitaire Medische Centra onrust is ontstaan. Graag lichten we toe waar het om gaat en hoe de NVDV en de VADV gereageerd hebben.

In maart 2012 is het IBO-rapport Universitair Medische centra verschenen. Dit rapport is opgesteld door een werkgroep met als opdracht te onderzoeken of de bestaande manier van financieren en aansturen van de universitair medische centra nog doelmatig is en of vernieuwing wenselijk is. Dit alles uiteraard in het kader van benodigde bezuinigingen.

Uit dit rapport, dat te veelomvattend is om hier in zijn geheel te bespreken, komt een aantal opleidingsgerelateerde zaken naar voren. Zie voor het hele rapport: <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2012/05/23/rapport-interdepartementaal-beleidsonderzoek-universitair-medische-centra.html>

INTRANSPARANTIE BESTEDING OPLEIDINGSFONDS

Voordat de (onvermijdelijk) voorgestelde bezuinigingsmaatregelen de revue passeren, vermelden we de belangrijkste conclusie uit het rapport: het is volstrekt onduidelijk waaraan de ziekenhuizen het geld uit het opleidingsfonds (zo'n slordige € 150.000 per aios) uitgeven. In Den Haag heet dat intransparant. Ja ziekenhuizen, daar moet wat aan gebeuren, zo schrijft de werkgroep. Intussen kan het geld misschien ergens anders losgepeuterd worden, bijvoorbeeld bij de aios.

PROFIJTBEGINSEL

Al jaren is er in wisselende intensiteit een discussie in politiek Den Haag gaande over het al dan niet invoeren van het zogenaamde profijtbeginsel. Het profijtbeginsel is gebaseerd op de gedachte dat burgers (aios in dit geval) moeten bijdragen aan de kosten van de



door de overheid voortgebrachte voorzieningen (de specialistische opleiding) naar de mate van het profijt dat zij van die voorzieningen hebben (garantie op hoog inkomen). Hierbij wordt de opleiding tot piloot, een private opleiding waarvoor de student een lening moet afsluiten, als vergelijking gebruikt. Deze vergelijking is in meerdere opzichten onterecht. Het voorstel laat onder meer op pijnlijke wijze zien dat politici en ambtenaren het verschil tussen een student en een specialist-in-opleiding meestal niet kennen.

De werkgroep stelt voor om aios een gemiddelde eigen bijdrage van € 13.400 per opleidingsjaar te laten betalen. Het belangrijkste argument hiervoor is dat het inkomen van de medisch specialist 'fors hoger' is dan dat van de gemiddelde universitair afgestudeerde. Ook wordt gesteld dat de private investering van de specialist gering is. Voor een aios dermatologie betekent dit een onzes inziens niet geringe eigen bijdrage van € 67.000 voor de gehele opleiding, een kwart van het totale inkomen tijdens deze periode. Ook wordt voorbijgegaan aan het feit dat de aios niet-betalde opleidingsuren (tien per week) besteden aan patiëntenzorg. Dat het inkomen van juist de vrijevestigde specialisten onlangs flink gekort is, hetgeen weinig garantie geeft voor de toekomst, wordt gemakshalve (?) achterwege gelaten. En over de investering in de goodwill wordt ook met geen woord gerept.

VERKORTEN OPLEIDING KAN NIET

Ook werd er in het rapport gesteld dat de medisch specialistische vervolgoopleidingen ingekort zouden moeten worden tot het Europese minimum. Hierbij wordt voor Dermatologie en Venereologie een opleidingsduur van drie jaar vermeldt. Deze duur is gebaseerd op een verouderde Europese richtlijn waarbij tevens geen rekening gehouden wordt met de algemene internistische en/of chirurgische vooroplei-

ding (*common trunk*) zoals die in veel landen bestaat. Het bestuur van de VADV achterhaalde de correcte officiële berichtgeving van de UEMS (European Union Medical Specialists) sectie Dermato-venereologie waarin vermeld staat dat de officiële opleidingsduur voor landen zonder een *common trunk* (zoals Nederland) minimaal vijf jaar full time dient te zijn. Volgens de huidige Europese richtlijn zou de opleiding in Nederland dus niet verkort mogen worden. Deze bevinding heeft geleid tot een brief van het bestuur van de NVDV gericht aan het ministerie van VWS, waarin verzocht wordt de informatie uit de verouderde richtlijn te vervangen door de juiste. Collega-beroepsverenigingen hebben ook dergelijke fouten ontdekt. Hierop heeft de OMS alle beroepsverenigingen opgeroepen de juiste richtlijn te achterhalen opdat de OMS de fouten in het IBO-rapport voor alle opleidingen in één brief kon samenvatten. De OMS reageerde overigens direct na het uitkomen van het rapport al met een brief, waarin op heldere wijze uiteengezet werd hoe vrijwel alle in het rapport voorgestelde bezuinigingsmaatregelen een aanslag vormen op de kwaliteit van de specialistische opleiding en zorg.

Hoewel de regering het rapport niet officieel aan de kamer als beleid heeft voorgelegd, voelden aios de urgentie een krachtig signaal aan de minister van VWS af te geven. Op woensdagavond 22 augustus jongstleden deden zij dat door met duizend man/vrouw in witte jas te verschijnen op de door de Jonge Orde/LVAG georganiseerde Aios Aktie Avond. Hier gaf demissionair minister Schippers (VWS) aan dat haar partij (VVD) tegen de eigen bijdrage van aios is. Hiermee zou een meerderheid in de Tweede Kamer tegen zijn. Of dat na de verkiezingen nog zo is valt te bezien. Zoals uit de massale opkomst op 22 augustus is gebleken, is de actiebereidheid onder aios in ieder geval hoog. De VADV is tot slot zeer verheugd over het feit dat het bestuur van de NVDV besloten heeft zich uit te spreken tegen de voorstellen uit het IBO-rapport.

Wij zijn ons bewust dat bezuinigingen in de zorg nodig zijn. En dat een deel hiervan bij de opleiding tot medisch specialist gehaald moet worden is ook begrijpelijk. Maar laten we beginnen met helderheid ten aanzien van de besteding van het geld uit het opleidingsfonds. Dan praten we verder.

Dermato – venereoloog?

Colette van Hees¹, Vigfús Sigurdsson²

- ¹ *Secretaris NVDV bestuur*
- ² *Voorzitter domeingroep soa*

What's in a name - zijn wij allen venereoloog? De venereologie is de laatste jaren weer volop in beweging. Concentratie van die zorg vond al eerder plaats met de drempelvrije soa-poliklinieken in de grote steden en binnen de VoMil-regeling. Maar de zorg was toen nog wel grotendeels in de handen van de dermatoloog. In 2006 vond overheveling van de curatieve soa-zorg naar de GGD'en plaats, en dit had wederom verstrekken gevolgen voor de blootstelling van de beroepsgroep aan de patiënt met (verdenking op) soa.

Willen wij allen venereoloog blijven? Afgelopen voorjaar heeft u zich daarover uit kunnen spreken. Zeventig dermatologische maatschappen / klinieken / ziekenhuizen hebben op de enquête die de domeingroep soa opstelde gereageerd. Iets meer dan de helft van de zeventig respondenten (36/70) blijkt nog interesse te hebben in soa en samenwerking op dit gebied met de GGD. De andere helft (34/70) heeft geen belangstelling. Het blijkt dat de landelijke spreiding door de belangstellenden goed

is gedekt. Alleen in Oost-Nederland is de belangstelling wat ondervertegenwoordigd. Dit geldt met name voor Twente (figuur).

Wie bewaakt de kwaliteit van de venereologie? Uit onderzoek van de Inspectie naar de kwaliteit van de soa-opvang en -behandeling, dat in mei 2012 in de vorm van een rapport is uitgebracht, komt naar voren dat de GGD'en nog onvoldoende afspraken hebben gemaakt over de wijze waarop zij zich verzekeren van dermatologische expertise ten aanzien van diagnostiek en behandeling in het algemeen en van doorverwijzing of consultatie in geval van moeilijke patiënten (www.igz.nl). Een belangrijke passage in dit rapport luidt: de samenwerking met een dermatoloog is in meer dan de helft van de gevallen niet operationeel of geborgd. Het blijkt dat slechts 10 van de 25 GGD'en vastgelegde samenwerkingsafspraken met een dermatoloog hadden. Dat is een zorgelijke constatering. Hopelijk zal het IGZ-rapport leiden tot verbetering van de contacten tussen de GGD'en en de in soa geïnteresseerde dermatoloog. Er zijn daarbij nog wel wat onduidelijkheden bijvoorbeeld met betrekking tot de financiering. Een consult wordt gefinancierd via de DOT. Maar



voor andere taken (begeleiding, opleiding, overleg, enzovoort) bestaat nog geen goede honorering?

Dus wie blijft er in de toekomst nog veneroloog? Nu is het al zo dat dermatologen in hun opleiding niet overal evenveel soa's te zien krijgen. Het rapport van de Inspectie biedt aanknopingspunten om de GGD'en in deze regio's te wijzen op hun verantwoordelijkheid in deze. Maar garanties zijn er niet. De beslissingsbevoegdheid over de intensiteit van de betrokkenheid van de dermatoloog ligt bij de GGD'en. Misschien moeten we streven naar een opleiding venerologie in de helft van de opleidingsklinieken, dat ligt in lijn met de belangstelling onder de beroepsgroep nu. Waarbij belangstellende aios in een niet-soa-kliniek de mogelijkheid krijgen dit bij een wel-soa-kliniek te leren. Venereologie wordt dan een deelcertificaat, of sub- of superspecialisatie.

Wat moeten we nu doen? Als we alles laten gaan zijn we over 10-20 jaar de venerologie kwijt. Het andere uiterste is er hard tegen ingaan, maar dan moeten we ook investeren, bijvoorbeeld in een leerstoel venerologie, een 'taskforce' inrichten, lobbyen in Den Haag, enzovoort. Daartussenin zit de deelopleiding, waarbij in een beperkt aantal klinieken de venerologie nog tot het curriculum behoort. Het bestuur en de domeingroep soa verspreiden in ieder geval de uitkomsten van de enquête onder de

GGD'en. Wij vragen de dermatologen om ook zelf contact te leggen met de regionale GGD om te kijken of er goede afspraken kunnen worden gemaakt.

En dan die naam. Worden we 'gewoon' dermatoloog? Iets voor de volgende enquête.



Figuur. Verspreiding van dermatologieklinieken die wel geïnteresseerd zijn in venerologie