



# De wolf breidt zijn leefgebied uit

## Een ongewone juveniele cutane lupus erythematosus

A.G.M. Hendriks<sup>1</sup>, E.J.H. Schatorjé<sup>2</sup>, A. Amir<sup>3</sup>, E.P.A.H. Hoppenreijns<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>4</sup>

**Lupus erythematosus (LE) is een complexe auto-immuunziekte met een breed scala aan cutane en systemische manifestaties. Cutane LE kent op de kinderleeftijd een andere kliniek dan op de volwassen leeftijd en progressie tot systemische ziekte komt vaker voor. Aan de hand van een ongewone manifestatie van een juveniele cutane LE wordt geïllustreerd dat de classificatie van cutane LE niet altijd eenvoudig is. Tevens worden enkele verschillen tussen LE bij kinderen en volwassenen besproken.**

In de herfst zagen wij op het gecombineerde kinderdermatologie-reumatologie spreekuur een 13-jarig meisje met sinds de zomer ontstane, asymptomatische huidafwijkingen onder haar beide voeten. Twee jaar daarvoor was ze elders behandeld voor huidafwijkingen in het gelaat die toen zowel klinisch als histologisch pasten bij chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE). Destijds was behandeling met lokale corticosteroiden en Plaquenil 1 dd 200 mg succesvol. Toen wij patiënte zagen, gebruikte ze al maanden geen medicatie meer. Patiënte had op eigen initiatief de eerder voorgeschreven lokale corticosteroiden geprobeerd die geen effect hadden op haar nieuw ontstane huidafwijkingen onder de voeten. Anamnestic waren er behalve de eerder doorgemaakte CDLE geen andere klinische *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)-criteria aanwezig: geen ulcera, artritis, alopecie of neurologische problematiek (figuur 1). In haar familie kwamen geen dermatologische aandoeningen voor.

Bij dermatologisch onderzoek zagen we onder beide hielen doorlopend naar de laterale zijde van de voetzolen, scherp begrensde erythemateuze, mogelijk iets oedemateuze maculae met een vurige erythemateuze rand en een wat livide centrum zonder atrofie of desquamatie (figuur 2). De huidafwijkingen bevonden zich plantair, zónder betrokkenheid van de tenen. Histologisch onderzoek toonde een superficiële perivascularaire dermatitis met een milde grensvlakcomponent gepaard gaande met vacuolaire veranderingen aan de basale keratinocyten (figuur 3) en een aangezette basaalmembraan in de APAS-kleuring. In de alcian-bluekleuring werd een duidelijke toename van interstitieel mucine gezien in de reticulair dermis en deels ook nog subcutaan. De huidafwijkingen onder haar voeten werden gediagnosticeerd als cutane LE. Uitgebreid bloedonderzoek naar aanvullende SLICC-criteria toonde een positieve ANA en anti-SSA-antistoffen. Op basis van haar eerder doorgemaakte CDLE en positieve ANA voldeed patiënte in ieder geval aan twee SLICC-criteria (figuur 1). Afhankelijk van de classificatie van de huidafwijkingen onder haar voeten zou patiënte een derde SLICC-criterium hebben, hetgeen (nu) nog niet voldoende is om de diagnose systemische LE (SLE) te stellen.

### SLICC Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Vereisten: ≥ 4 criteria (ten minste 1 klinisch en 1 immunologisch criterium) OF histologisch bewezen lupus nefritis met positieve ANA of Anti-dsDNA

Klinische criteria	Immunologische criteria
1. Acute cutane lupus	1. ANA
2. Chronische cutane lupus	2. Anti-dsDNA
3. Orale of nasale ulcera	3. Anti-Sm
4. Niet-verlittende alopecie	4. Antifosfolipiden antistoffen
5. Synovitis in 2 of meer gewrichten	5. Laag complement (C3, C4, CH50)
6. Serositis	6. Directe Coombs' test*
7. Renale betrokkenheid	
8. Neurologische betrokkenheid	
9. Hemolytische anemie	
10. Leukopenie of lymfopenie	
11. Thrombocytopenie	

\*Niet meenemen in geval van hemolytische anemie  
Overgenomen uit: Petri M, et al. Arthritis and Rheumatism Aug 2012.

Figuur 1. Systemic lupus international collaborating clinics classification criteria (SLICC).

In dit artikel wordt de LE-classificatie volgens Gilliam [1] besproken en geïllustreerd dat deze classificatie niet altijd eenvoudig is. De indeling in (sub)acute LE versus chronische LE is van belang voor het stellen van de diagnose SLE volgens de SLICC-criteria. Daarnaast zullen de verschillen tussen LE bij volwassenen en kinderen worden besproken.

### BESPREKING

De klinische presentatie van cutane lupus erythematosus bij onze patiënte was alles behalve klassiek, waardoor het lastig was haar huidafwijkingen in te delen in de bekende subgroepen volgens Gilliam. [1] Deze classificatie verdeelt de diverse

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Kinderreumatoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

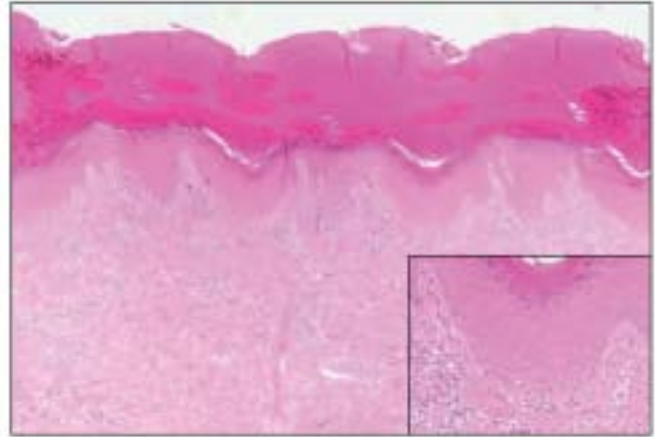


Figuur 2. Atypische lokalisatie huidafwijkingen onder de voeten.

morfologische varianten van een cutane LE onder in drie subgroepen: acute cutane LE (ACLE), subacute cutane LE (SCLE) en chronische cutane LE (CCLE). De chronologische toevoegingen ([sub]acuut en chronisch) impliceren een onderscheid in ziekteduur, maar gezien de variabele en erg onvoorspelbare presentatie van de huidafwijkingen lijkt deze annotatie discutabel. [2]

ACLE is zeer fotosensitief en presenteert zich vaak met de bekende *malar rash* op de zongeëxposeerde huid in het gelaat. Een minder bekende uiting van ACLE zijn gegeneraliseerde oedemateuze papels en plaques, lijkend op een polymorfe lichterruptie. Bij kinderen ziet men vaker medebetrokkenheid van de onderste extremiteiten en de niet-zongeëxposeerde gedeelten van de huid. Handpalmen en voetzolen kunnen soms betrokken zijn. [2,3] De associatie met SLE ligt boven de 90% en bijna alle patiënten met ACLE voldoen uiteindelijk aan de criteria voor systemische ziekten, maar de cutane manifestaties kunnen hier maanden tot jaren op vooruitlopen.

SCLE presenteert zich als een niet-verlittekenende huiderruptie op de zongeëxposeerde huid en kent twee varianten; de annulaire, polycyclische variant en de psoriasisvormige variant. In één derde van de patiënten wordt SCLE getriggerd door het gebruik van medicamenten, waaronder terbinafine, TNF- $\alpha$ -remmers en antihistaminica, die dagelijks binnen de dermatologische praktijk worden voorgeschreven. [4] Bij zowel volwassenen als kinderen is SCLE geassocieerd met positieve antilichamen tegen SSA/SSB/U1RNP. Deze variant wordt zelden bij kinderen gezien, maar is op de kinderleeftijd veel vaker geassocieerd met SLE (naar schatting 66-100%) dan op de volwassen leeftijd (20-40%). [3]



Figuur 3. Histopathologische bevindingen van de aangedane huid. Overzicht HE-kleuring met detail van de grensvlakontsteking met vacuolaire veranderingen en een enkele apoptotische keratinocyt.

CCLE kan worden onderverdeeld in gelokaliseerde en gegeneraliseerde discoïde LE (DLE), chilblain lupus (CHLE), lupus profundus/panniculitis en lupus tumidus. CHLE is een zeldzame variant van CCLE waarbij door expositie aan koude, pijnlijke en livide plaques en nodi kunnen ontstaan, waardoor onderscheid met perniones soms lastig is. Acraal kunnen ook erosies of ulceraties ontstaan. [5] Binnen het spectrum van cutane LE zijn de discoïde huidafwijkingen (DLE) de meest voorkomende vorm [6,7], maar op de kinderleeftijd is deze manifestatie relatief zeldzaam. Op de volwassen leeftijd is de associatie van een DLE met systeemziekte naar schatting 5-10% [8] terwijl dit bij kinderen 25-30% betreft. [3]

Naast de klinische manifestaties is histologisch onderzoek van meerwaarde voor het stellen van de diagnose cutane LE. LE-specifieke huidafwijkingen tonen bij histologisch onderzoek een grensvlakdermatitis met vacuolaire veranderingen en apoptose van basale keratinocyten. Soms gaat dit gepaard met een verdikte epidermale basaalmembraan, dermale mucinedepositie en een perivascuair en periadnexaal ontstekingsinfiltraat. [1,2] De (sub)acute beelden (ACLE en SCLE) tonen vaak een mild hoogdermaal perivascuair en interstitieel infiltraat van lymfocyten in combinatie met een verdikte basaalmembraan en dermale mucinedepositie. De basale vacuolisatie en apoptose zijn bij de (sub)acute beelden meestal meer uitgesproken dan bij de chronische. Bij DLE wordt behoudens een vacuolaire grensvlakdermatitis ook een dieper, dens perivascuair, interstitieel en periadnexaal ontstekingsinfiltraat gezien. Daarnaast ziet men verlies van adnexen, epidermale atrofie en folliculaire plugging. Echter, in de dagelijkse praktijk kunnen de histologische verschillen erg subtiel zijn, waardoor pathologisch onderzoek niet altijd kan bijdragen aan het onderscheid maken tussen ACLE en SCLE enerzijds en DLE anderzijds.

Naast juiste classificatie van de cutane vormen van LE, kan ook het stellen van de diagnose SLE een uitdaging zijn door de heterogene presentatie en het variabele beloop van de ziekte. Eerder gebruikte men wereldwijd de welbekende *American College of Rheumatology* (ACR)-criteria voor het stellen van de diagnose. Nadelen van deze ACR-97-criteria [9] zijn het feit dat

sommige aan elkaar gecorreleerde cutane manifestaties (zoals *malar rash* en fotosensitiviteit) apart worden gescoord, lage serum complementwaarden niet meegenomen worden in de criteria, en de diagnose SLE gesteld kan worden zónder dat er immunologische criteria bij de patiënt aanwezig zijn. Om deze redenen zijn in 2012 de SLICC-12-criteria geïntroduceerd. Onderzoek toont aan dat deze criteria sensitiever zijn dan de ACR-97-criteria en dat de diagnose SLE eerder gesteld kan worden. [9]

Juvenile SLE is een van de meest voorkomende systemische auto-immuunziekten op de kinderleeftijd, maar blijft een zeldzame ziekte bij kinderen met geschatte prevalentiecijfers wereldwijd variërend van 0,3 tot 8,8 per 100.000. [8] Naar schatting wordt 15-20% van de patiënten met SLE gediagnosticeerd op de kinderleeftijd en adolescentie. [8] Over het algemeen is de klinische presentatie van lupus op de kinderleeftijd ernstiger en gaat vaker gepaard met systeemziekte met betrokkenheid van multipale orgaansystemen dan bij manifestatie op de volwassen leeftijd. [10]

Een juiste classificatie van de cutane vormen van LE (ACLE, SCLE of CCLE) is dus enerzijds van belang voor het bepalen van de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte en anderzijds bij gebruik van de SLICC-criteria, voor het stellen van de diagnose SLE, doordat zowel acute als chronische CLE als apart SLICC-criterium is opgenomen. Omdat juvenile cutane LE veel vaker dan bij volwassenen overgaat in systeemziekte, is follow-up van kinderen en adolescenten met een cutane vorm van LE noodzakelijk.

Onze casus illustreert dat LE zich bij kinderen op een ongewone manier kan presenteren en dat de classificatie volgens Gilliam dan niet altijd eenvoudig is. De locatie van de huidafwijkingen op de *niet* aan zonlicht geëxposeerde huid zou bij onze patiënte pleiten voor een CCLE. DLE van de voetzolen is sporadisch beschreven. [11,12] De casus uit de literatuur toonden echter pijnlijke atrofische squameuze plaques en een histologie overtuigend passend bij een DLE. Gezien de locatie op de voeten zou men binnen het spectrum van een chronische cutane LE bij onze patiënte ook aan een CHLE kunnen denken, echter het verergeren van de huidafwijkingen in de zomer en het ontbreken van pijnlijke laesies of ulceraties aan de tenen pleiten hiertegen. Omdat er bij histologisch onderzoek geen diepe infiltraten werden aangetroffen in de dermis van patiënte, lijkt een classificatie richting (sub)acute LE beter passend. Ook de aanwezigheid van anti-SSA pleit hiervoor. Het volledig ontbreken van schilfering (de laesies waren maculeus

en mogelijk iets oedemateus) pleit voor een ACLE. In de literatuur is beschreven dat ACLE zich ook op de handpalmen en voetzolen kan presenteren. [2] Samenvattend is het classificeren van de huidafwijkingen van onze patiënte erg lastig, maar kan deze ongewone presentatie van juvenile LE volgens ons het best geclassificeerd worden als een ACLE.

Op dit moment heeft patiënte drie SLICC-criteria (positieve ANA, CDLE in het gelaat in het verleden, en nu een ACLE). Omdat het risico op het ontstaan van systemische ziekte bij kinderen hoger ligt dan bij volwassenen en zeker bij een ACLE heel hoog wordt ingeschat, werd herstart met Plaquenil 1 dd 200 mg en wordt patiënte ieder half jaar gevolgd via ons gespecialiseerde kinderdermatologie-reumatologie spreekuur.

*De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

### SAMENVATTING

Wij presenteren een casus van een ongewone manifestatie van juvenile cutane LE en illustreren dat classificatie van cutane LE soms moeilijk is. Naast klinische kenmerken, kan ook histologie behulpzaam zijn bij de juiste indeling. Classificatie van cutane LE is van prognostische waarde in verband met de kans op het ontwikkelen van systeemziekte en wordt gebruikt bij het stellen van de diagnose SLE volgens de SLICC-criteria. Bij kinderen kan cutane LE zich specifieker presenteren dan op de volwassen leeftijd, en gaat veel vaker over in SLE dan bij volwassenen.

### TREFWOORDEN

juvenile cutane lupus erythematosus – systemische lupus erythematosus – kinderen – classificatie – histopathologie – SLICC criteria

### SUMMARY

We present a patient with an unusual manifestation of juvenile cutaneous LE and illustrate that classification of cutaneous LE can be a real challenge. Besides clinical features, histological findings may be helpful for proper classification. This classification can help to prognosticate the risk for systemic disease and is used to diagnose SLE according to the SLICC criteria. In children, the clinical presentation of cutaneous LE may be less specific compared to adults and is more often associated with SLE.

### KEYWORDS

juvenile cutaneous lupus erythematosus – systemic lupus erythematosus – children – classification – histopathology – SLICC criteria

## Classificatie van cutane lupus erythematosus is niet altijd eenvoudig.

### CORRESPONDENTIEADRES

Anke Hendriks

E-mail: [anke.gm.hendriks@radboudumc.nl](mailto:anke.gm.hendriks@radboudumc.nl)