



Huidafwijkingen bij patiënten met reumatoïde artritis

S.M. Habib¹, E.M.G.J. de Jong², A.P.M. Lavrijsen³, K.D.Quint³, H.U. Scherer⁴, M.H. Vermeer³

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunaandoening die gekenmerkt wordt door een symmetrische polyarthritis. De prevalentie is geschat op 0,5%-1%. De ziekte presenteert zich veelal gedurende het vierde of vijfde decade van het leven. [1,2] RA is een multisysteemziekte, waarbij naast de gewrichten ook andere organen kunnen zijn aangedaan. Hoewel deze extra-articulaire manifestaties het meest frequent voorkomen bij patiënten die langdurig bekend zijn met (ernstige) RA, kunnen deze ook aanwezig zijn in de vroege stadia van de ziekte. De prevalentie van extra-articulaire verschijnselen is geschat op +/- 41% hoewel dit per studie verschillend is. Huidafwijkingen bij RA-patiënten worden beschouwd als een van de meest voorkomende extra-articulaire manifestaties. [3,4]

CUTANE MANIFESTATIES VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Bij RA kunnen verschillende soorten huidafwijkingen ontstaan die naast fysieke klachten ook een negatieve invloed op het psychosociale welzijn van patiënten hebben. Snelle herkenning van deze huidafwijkingen is daarom van klinisch belang. De behandeling van RA heeft in de afgelopen jaren een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Naast de anti-inflammatoire middelen is het gebruik van *disease-modifying antirheumatic drugs* en biologis toegenomen. Enerzijds lijkt het voorkomen van huidafwijkingen bij RA-patiënten te zijn verminderd omdat de onderliggende RA in vroegere stadia kan worden behandeld. Anderzijds kan de voorgeschreven medicatie leiden tot bijwerkingen, onder andere aan de huid. In dit artikel ligt de focus op de cutane manifestaties van RA. Hoewel er geen officiële indeling is gerapporteerd in de literatuur, zullen de cutane manifestaties bij RA worden uitgelicht aan de hand van de volgende indeling: noduleuze huidafwijkingen, (cutane) reumatoïde vasculitis, neutrofiele dermatosen, granulomateuze dermatitis en specifieke huidafwijkingen.

NODULEUZE HUIDAFWIJINGEN

De klassieke huidafwijking bij RA betreffen reumatoïde noduli (RN) (figuur 1A,B,D). Deze wordt gerekend tot de meest frequent voorkomende extra-articulaire manifestatie bij RA. [3] Naar schatting kunnen RN bij 25-30% van de patiënten met langer bestaande RA ontstaan. [3,5] RN zijn benigne maar klinisch relevante huidafwijkingen. Aangedane patiënten zijn vaak reumatoïde factor-positief, *anti-cyclic citrullinated peptide*-positief en ontwikkelen vaker gewrichtsdestructie. [6] RN zijn klinisch zichtbaar als vast aanvoelende, huidkleurige en mobiele subcutane noduli of nodi die kunnen variëren in grootte.

Voorkeurslokalisaties betreffen locaties waar de huid bij herhaling wordt onderworpen aan microtrauma of irritatie zoals de occipitale regio van het hoofd, de neusbrug (bij bril dragenden), metacarpofalangeale (MCP) gewrichten van de handrug, vingers, strekzijde van de armen, strekzijde van de ellebogen, knieën, voeten, lumbosacrale regio of de achillespeesregio. Alhoewel viscerale betrokkenheid zeldzaam is, kunnen noduli zelfs worden gevonden in de longen of het hart. Reumatoïde noduli kennen een uitgebreide differentiële diagnose waaronder subcutane granuloma annulare (ook pseudoreumatoïde nodus genoemd), calcinosis cutis, fibromen, xanthomen, subcutane sarcoïdose, metastasetumor, histoplasmose, amyloïdose, ganglioncyste, vreemdlichaamgranuloom, huidmaligniteit, epidermoïdcyste, synoviale cyste, (pseudo)jicht tophi, subcutane noduli bij systemische lupus erythematoses (SLE), nodulaire/keloïdale scleroderma, reumakoortsnoduli, of noduli bij necrobiosis lipoidica. Histopathologie kan in geval van twijfel zijn aangewezen om een onderscheid te kunnen maken. [5] Periarticulaire fibreuse nodi zijn in de literatuur ook beschreven bij Lyme borreliose. [7]

In veel gevallen zijn RN asymptomatisch waardoor ze onopgemerkt blijven. De huidafwijkingen kunnen wel cosmetisch ontsierlijk zijn. Noduli aan de handen of de voeten kunnen leiden tot pijn- en functionele klachten. Het beloop kan gecompliceerd worden door ulceratie en infectie. Het klinische beloop is niet precies te voorspellen. [5,8] Soms gaan de RN spontaan in regressie. In andere gevallen blijven de RN langdurig aanwezig en kunnen deze verergeren. In 1986 werd voor het eerst geobserveerd dat RN snel in aantal kunnen toenemen en groter worden onder behandeling met methotrexaat. [9]

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁴ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, LUMC, Leiden



Figuur 1. Klinisch (A,B,D) en histopathologisch (C) beeld van reumatoïde noduli. Het histopathologisch beeld toont een granulomateus reactiepatroon met centraal een zone met amorf materiaal (rode pijl) en de middelste zone met palissaderende macrofagen (blauwe pijl).

Dit wordt *accelerated rheumatoid nodulosis* genoemd en komt met name voor op de MCP en proximale interfalangeale (PIP)-gewrichten van de handen. [5] In een studie door Kerstens et al. werd dit beeld bij 8% van de RA-patiënten die met methotrexaat werden behandeld beschreven. [10] *Accelerated rheumatoid nodulosis* is inmiddels ook beschreven bij azathioprine-, etanercept-, leflunomide- en tocilizumabgebruik. [5,11] Zowel klinisch als histopathologisch vertoont *accelerated rheumatoid nodulosis* geen verschil ten opzichte van klassieke RN.

RN tonen bij histopathologie een granulomateus reactiepatroon met drie zones: (1) een centrale necrotische zone met amorf materiaal bestaande uit collageen, fibrine, eiwitten en celdebris (2) een middelste zone met palissaderende macrofagen (3) een buitenste granulomateuze zone met inflammatoire cellen bestaande uit plasmacellen, macrofagen en lymfocyten (figuur 1C). [5,8]

(CUTANE) REUMATOÏDE VASCULITIS

Reumatoïde vasculitis (RV) vormt een zeldzame complicatie van RA. In de huidige indeling van de vasculitis volgens de Chapel Hill Consensus Conferentie 2012 wordt RV geplaatst onder de vasculitis geassocieerd met systeemziekten. [12] RV komt bij 1-5% van de patiënten voor. In meer dan 75% presenteert RV zich aan de huid (cutane RV) of perifere zenuwen. Systemische vasculitis bij RA waarbij andere organen zijn aangedaan is zeer zeldzaam. Systemische vasculitis kent een

slechtere prognose in tegenstelling tot cutane RV. [13] De kans op het ontstaan van RV is verhoogd bij reumafactor-positieve patiënten die langdurig (> 10 jaar) bekend zijn met RA. RV komt vaker voor bij mannen en patiënten met reumanoduli. In de afgelopen jaren lijkt het aantal patiënten die RV ontwikkelen te zijn afgenomen, mogelijk door de opkomst van biologics. [5,14]

RV wordt beschouwd als een type III-overgevoelighedsreactie waarbij immunocomplexen neerslaan in de vaatwand. De Fc-staarten van de neergeslagen immunocomplexen activeren het complementsysteem waarna neutrofiële granulocyten worden aangetrokken die het endotheel beschadigen. [15] Het definiëren van het type vasculitis gebeurt op basis van de grootte van de vaten. In de huid betreft het met name de kleine en middelgrote vaten. [16] Wanneer bij een cutane RV de kleine vaten zijn aangedaan, toont het histologisch beeld een leukocytoclastische vasculitis. Klinisch kunnen (palpabele) purpura, petechiën, hemorragische vesikels en een niet-specifiek maculopapuleus erytheem zichtbaar zijn (figuur 2A). [5,17]

Een ander vasculaire bevinding bij RA-patiënten met RV zijn de bywaterlaesies die zichtbaar zijn aan de nagelriemen of vingertoppen (figuur 3). Deze berusten op een non-leukocytoclastische capillaritis en micro-infarcten van de superficiële dermale vaten. [18] In tegenstelling tot de RV die immuun-



Figuur 2A. Purpura, petechiën, hemorrhagische vesikels en een niet-specifiek maculopapuleus erytheem bij patiënt met cutane vasculitis.
 Figuur 2B. Het beeld zoals gezien kan worden bij livedo racemosa.

medieerd lijkt te zijn, is het ontstaan van bywaterlaesies gerelateerd aan lokale trauma van de huid. [19] Klinisch zijn de huidafwijkingen zichtbaar als bruin-erythemateuze purpurische papels. Er is geen associatie aangetoond tussen het bestaan van bywaterlaesies en progressie naar systemische vasculitis. [2,5,19] Cutane RV van de middelgrote vaten presenteert zich veelal met cutane ulcera, voornamelijk aan de onderste extremiteiten. Polyarthritis nodosa is een voorbeeld hiervan. Andere huidafwijkingen die passen bij een cutane RV van de middelgrote vaten zijn subcutane noduli, livedo racemosa (figuur 2B) of atrofie blanche. [2,5] Histopathologisch wordt RV gekarakteriseerd door fibrinoïde necrose van de vaatwanden, infiltratie van de vaatwanden met neutrofiële granulocyten, lymfocyten, plasmacellen en leukocytoclasie. [15]

NEUTROFIELE DERMATOSEN

Neutrofiële dermatosen betreft een groep inflammatoire huidafwijkingen die kunnen ontstaan in associatie met inflammatoire darmziekten, maligniteiten of auto-immuunziekten zoals RA. Histologisch wordt het infiltraat in de huid gedomineerd door neutrofiële granulocyten. [15] Gezien de ernst van deze aandoeningen is het van belang om deze huidziekten te herkennen en een associatie met de onderliggende RA te leggen. In het vervolg van dit artikel zullen twee neutrofiële dermatosen die bij RA-patiënten zijn beschreven worden uitgelicht.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) wordt gekarakteriseerd door zich acuut ontwikkelende cutane ulcera. De diagnose PG kan vaak op basis van het klinisch beeld worden gesteld. Het begint met een erythemateuze papel of pustel die zich ontwikkelt tot een pijnlijk irregulair en diep ulcus met opgeworpen en ondermijnde randen (figuur 4). Het is klinisch van belang om aan



Figuur 3. Bywaterlaesies worden gekarakteriseerd door bruin-erythemateuze purpurische papels.

PG te denken indien RA-patiënten zich presenteren met snel progressieve (pijnlijke) ulcera. De ulceratieve vorm van PG is het meest geassocieerd met RA. [2,15] In een retrospectieve cohortstudie werd bij 11,8% van de PG-patiënten RA gevonden. [20] Dit percentage varieert in de literatuur tot 50%. [5]

Histopathologisch onderzoek van ulcera bij PG is niet specifiek en toont dermaal oedeem met een neutrofiel ontstekingsinfiltraat. Ook kunnen er aanwijzingen zijn voor een secundaire vasculitis vanwege de chronische inflammatie. [5] Een huidbiopt kan een PG verergeren en leiden tot uitbreiding van het ulcus. Afname van een huidbiopt is vooral nuttig om een andere oorzaak of diagnose uit te sluiten. [15]

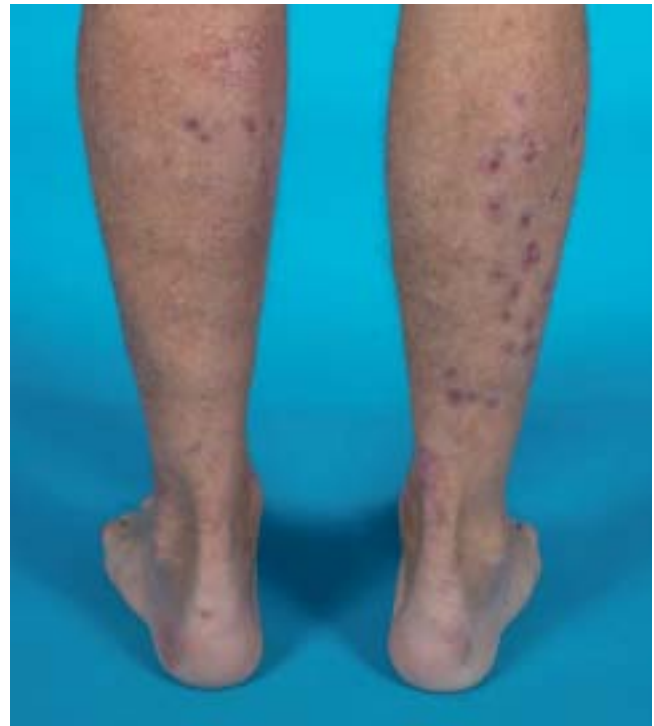
Cutane ulcera bij RA-patiënten komen veel voor, naar schatting bij 9% van de patiënten. [21] Behoudens PG kunnen ook andere onderliggende oorzaken ten grondslag liggen. Chronisch veneuze insufficiëntie (CVI) is een belangrijke oorzaak. Door de beperkte enkelmobiliteit en onvoldoende gebruik van de kuitspierpomp bij RA-patiënten kan het aangeboden veneuze bloed onvoldoende verwerkt worden. Dit kan leiden tot de symptomen van CVI, waaronder het *ulcus cruris*. [22] Andere differentiële diagnoses voor ulcera bij RA-patiënten betreffen ulcera door een vasculitis, neuropathische ulcera, maligniteit of bacteriële pyodermie. [15] Cutane ulcera kunnen ook ontstaan in het kader van het feltysyndroom. Dit is een aandoening die bij ongeveer 1% van de RA-patiënten voorkomt en gepaard gaat met splenomegalie en leukopenie. [23] Deze patiënten kunnen ook reumatoïde noduli ontwikkelen. [24]

Reumatoïde neutrofiële dermatose

Reumatoïde neutrofiële dermatose kan worden gezien bij patiënten met RA. Het is zowel bij reumafactor-positieve als -negatieve patiënten beschreven. Het huidbeeld is polymorf en wordt gekarakteriseerd door nodi, noduli of urticaria-achtige papels en plaques die vaak symmetrisch gelokaliseerd zijn aan de strekzijde van de onderarmen en handen. Ook de nek, de romp of benen (figuur 5) kunnen zijn aangedaan. De huidafwijkingen kunnen spontaan in regressie gaan of na verbetering van de ernst van de RA. [2,25] Klinisch kan het onderscheid met het sweetsyndroom, dat ook kan voorkomen bij RA-patiënten, moeilijk zijn. Het sweetsyndroom kent echter ook andere klinische manifestaties zoals koorts en leukocytose.



Figuur 4. Twee ulcera met paars/livide en ondermijnde randen bij een patiënt met *pyoderma gangrenosum*.



Figuur 5. Klinisch beeld van reumatoïde neutrofiële dermatose op de onderbenen. Het huidbeeld bij deze casus kenmerkte zich door paarse nodi, noduli en papels op de onderbenen.

GRANULOMATEUZE DERMATITIS

Twee granulomateuze dermatiden die zijn beschreven bij RA-patiënten zijn de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis en de palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis. Er is geen overeenstemming over de verwantschap tussen deze twee diagnoses. Beide aandoeningen zijn ook beschreven bij andere auto-immuunziekten zoals SLE, vasculitis, (hematologische) maligniteiten en medicatie. [15,26]

Interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis

De karakteristieke huidafwijkingen die bij deze diagnose voorkomen zijn in 1965 door Dykman et al. [27] beschreven. Zij beschreven patiënten met RA die subcutane lineaire banden (*rope sign*) ontwikkelden die vanaf de axilla via de flanken naar het abdomen liepen. Het klinisch beeld is polymorf. Interstitiële dermatitis kunnen zich ook presenteren met erythemateuze tot huidkleurige papels en plaques die symmetrisch kunnen voorkomen op bijvoorbeeld de binnenzijde van de bovenbenen (figuur 6), liezen, laterale zijde van de romp, armen



Figuur 6. Interstitiële granulomateuze dermatitis gekarakteriseerd door erythemateuze tot paarse papels en plaques die symmetrisch zijn verdeeld over de binnenzijde van de bovenbenen.

en benen. [28] De aandoening treft voornamelijk vrouwen en gaat gepaard met flares en remissies. [5,28,29] Histologie toont interstitiële granulomen zonder aanwijzingen voor een vasculitis. De differentiële diagnose omvat onder andere een granuloma annulare of een granulomateuze geneesmiddelenreactie. Bij een granulomateuze geneesmiddelenreactie wordt echter histopathologisch ook aantasting van de epidermis (vacuolaire grensvlakdermatitis) gezien. [5,28,30]

Palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis

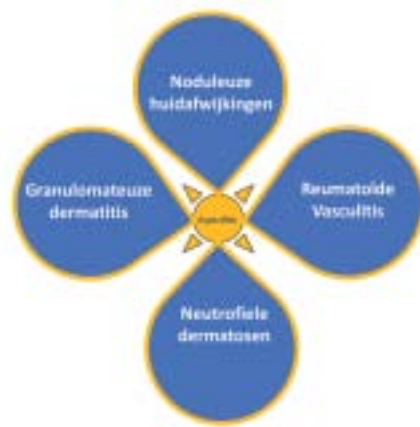
Palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis is een histologische beschrijving van een huidbeeld dat zich presenteert met urticaria-achtige papels. Gedurende het beloop kunnen de huidafwijkingen meer geïnfiltrateerd worden en kunnen annulaire plaques, wasachtige papels, pijnlijke subcutane nodi of geïndureerde lineaire banden ontstaan. Ze komen voornamelijk voor aan de (strekzijde van de) extremiteiten. [15,31] Histopathologische kenmerken zijn infiltratie van de dermis met neutrofiële granulocyten en afbraak van collageen, celdebris en palissaderende granulomateuze veranderingen. Zoals eerder genoemd, is er in de literatuur geen consensus over de verwantschap tussen deze diagnose en de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis. Ze kunnen worden beschouwd als twee pathologische varianten van hetzelfde ziektebeeld. Wel is er op basis van de histologie verschil te maken. In tegenstelling tot de interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis is er bij de palissaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis wel sprake van een leukocytoclastische vasculitis in de histopathologische beoordeling. [5,15]

SAMENVATTING

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunaandoening gekenmerkt door een progressieve, veelal symmetrische polyarthritis. RA is een multisysteemziekte, waarbij naast de gewrichten ook andere organen kunnen zijn aangedaan. De management van deze aandoening vereist om deze reden een multidisciplinaire aanpak. Huidafwijkingen bij RA-patiënten worden beschouwd als een van de meest voorkomende extra-artculaire manifestaties en vormen de focus van dit overzichtsartikel. Hoewel er geen officiële indeling is gerapporteerd in de literatuur, zullen de cutane manifestaties bij RA worden uitgelicht aan de hand van de volgende indeling: noduleuze huidafwijkingen, (cutane) reumatoïde vasculitis, neutrofiële dermatosen, granulomateuze dermatitis en aspecifieke huidafwijkingen.

TREFWOORDEN

reumatoïde artritis – cutane manifestaties – reumatoïde noduli – vasculitis



Figuur 7. Groepsindeling van cutane manifestaties van reumatoïde artritis.

ASPECIEKE HUIDAFWIJINGEN BIJ RA

Enkele voorbeelden van aspecifieke huidbeelden zijn atrofia cutis, erythema palmare, urticaria, acrale cutis laxa, longitudinale groeven aan de nagels of een livedo racemosa. Het raynaudfenomeen komt bij 2-17,2% van de patiënten voor. [15]

CONCLUSIE

Er zijn veel huidafwijkingen die kunnen voorkomen bij RA-patiënten (figuur 7). Noduleuze huidafwijkingen zijn de meest klassieke en meest voorkomende cutane manifestatie van RA. Deze huidafwijkingen kennen een uitgebreide differentiële diagnose. Een gedegen anamnese, lichamelijk onderzoek maar ook clinicopathologische correlatie is essentieel in de diagnostiek van de huidafwijkingen die kunnen ontstaan bij RA-patiënten. Goede samenwerking tussen de reumatoloog en dermatoloog is in dit kader van belang.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is an auto-immune disease characterized by a progressive and symmetric polyarthritis. RA is a multisystem disease. Not only the joints, but also organs can be affected in patients with RA. The management of RA requires a multidisciplinary approach. Cutaneous manifestations can be considered as the most frequent extra-articular manifestation and are the focus of this review. Although there is no official classification in the literature, we will describe the cutaneous manifestations of RA according to the following groups: nodules, (cutaneous) rheumatoid vasculitis, neutrophilic dermatoses, granulomatous dermatitis and aspecific skin findings

KEYWORDS

rheumatoid arthritis – cutaneous manifestation – rheumatoid nodule – vasculitis

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Meelad Habib

E-mail: s.m.habib@lumc.nl