



# Autoinflammatie en de huid

P.L.A. van Daele

De functie van ons immuunsysteem wordt vooral gezien als een bescherming tegen pathogene micro-organismen en virussen. Maar het immuunsysteem reageert op alle verstoringen van de evenwichtssituatie in het lichaam. Naast infecties kan men daarbij denken aan maligniteiten, waartegen een goed functionerend immuunsysteem ook bescherming biedt, aan trauma's of acute en chronische veranderingen in het metabolisme. Voor een optimale bescherming is een goede samenwerking tussen de componenten van het aangeboren immuunsysteem enerzijds en het verworven immuunsysteem anderzijds onontbeerlijk. Verstoringen in de een van de componenten kan leiden tot een immunodeficiëntie, vooral gekenmerkt door recidiverende infecties, maar ook tot overactiviteit zich uitende in autoimmuniteit, autoinflammatie of allergie. In dit artikel zal ik met name ingaan op autoinflammatie en hoe autoinflammatoire aandoening ook veelal tot uiting komen in de huid.

## AUTOINFLAMMATIE

Voorheen werd autoinflammatie vooral beschouwd als een ontregeling van het aangeboren immuunsysteem. Omdat echter ook het verworven immuunsysteem een rol speelt, is een goede definitie van autoinflammatoire ziekte: een aandoening die wordt gekenmerkt door een overmatige en ongecontroleerde ontstekingsreactie zonder duidelijke externe dreiging en zonder dat er sprake is van een antigeen waartegen deze reactie is gericht. [1,2]

Er is steeds meer duidelijkheid over de pathofysiologie van vooral de erfelijke autoinflammatoire aandoeningen. Veel van deze ziekten blijken te worden veroorzaakt door mutaties in genen die betrokken zijn bij het reguleren van ontstekingsreacties. Op basis van genetische afwijkingen en daardoor op basis van pathofysiologie worden autoinflammatoire aandoeningen ingedeeld in inflammasomopathieën, interferonopathieën, unfolded protein response/ endoplasmatisch reticulum stress syndroom, relopathieën en een groep die nog

niet nader geclassificeerd is. Uiteindelijk is bij al deze groepen het eindresultaat een overmatige productie van pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine-1 (IL-1) en interleukine-18 (IL-18), IL-6, TNF-alfa en interferonen, die een sleutelrol spelen in het ontstekingsproces. Naast de genetisch bepaalde erfelijke vormen van autoinflammatoire aandoeningen, bestaan er ook verworven vormen van autoinflammatie. In tabel 1 staan diverse autoinflammatoire aandoeningen aangegeven met daarbij ook het veronderstelde pathofysiologisch mechanisme. Let wel, deze lijst is verre van compleet, er zijn inmiddels al ruim 50 monogenetische autoinflammatoire ziektebeelden bekend en dat aantal groeit nog jaarlijks. [1]

Patiënten met autoinflammatoire aandoeningen kunnen zich presenteren met diverse klachten die vaak aanvalsgewijs optreden. Daarbij is koorts een belangrijk symptoom maar koorts hoeft niet bij iedere aanval voor te komen. Een ander frequent optredend fenomeen is huiduitslag. [3-5] Daarnaast kunnen patiënten klachten hebben van serositis (pericarditis,

Tabel 1. Een aantal autoinflammatoire ziekten met hun verondersteld pathofysiologisch mechanisme en voornaamste klinische verschijnselen

pathofysiologisch mechanisme	ziektebeelden	korte beschrijving kliniek
inflammasomopathie	FMF	koorts, serositis
	cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom	koorts, rash, neurologische symptomen, gehoorverlies, artralgie/artritis
	Blau syndroom	"Juveniele sarcoidose", uveitis, artritis, rash
interferonopathie	Aicardi-Goutières syndroom	encefalopathie, rash, hepatitis
unfolded protein response -/ endoplasmatisch reticulum stress syndroom	TNF-receptor-associated periodic syndroom (TRAPS)	koorts, spier en gewrichtspijn, buikpijn, rash
relopathie	haploinsufficiëntie van A20 (HA20)	orale en genitale ulcera, rash, artritis, oogontstekingen, koorts
niet geclassificeerd	deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2)	vasculopathie/vasculitis
	mevalonaat kinase deficientie (hyper-IgD syndroom)	koorts, artritis, buikpijn

Internist allergoloog – immunoloog

pleuritis of peritonitis) en hebben ze vaak last van de gewrichten. Deze gewrichtsklachten bestaan soms alleen uit pijn maar ook evidente artritis komt voor. Uiteindelijk zal de chronische of recidiverende inflammatie ook leiden tot orgaanschade. De stapeling van amyloid is een belangrijke complicatie van langdurige inflammatie en kan leiden tot nierinsufficiëntie.

Het stellen van een diagnose autoinflammatoire ziekte is niet altijd eenvoudig omdat de symptomen waarmee patiënten zich presenteren ook voorkomen bij andere aandoeningen, en dan met name bij infecties. Aanwijzing dat het om een autoinflammatoire ziekte gaat zijn het recidiverende karakter van de klachten, het familiair voorkomen en het bij herhaling negatief zijn van onderzoek naar potentiële microbiële verwekkers.

Laboratoriumonderzoek speelt een belangrijke rol in het stellen van de diagnose. Zo is er bij patiënten tijdens een aanval eigenlijk altijd sprake van een acute fase reactie met significante stijging van acute fase eiwitten zoals CRP, serum amyloid A en bezinking. Ook ferritine is bij een aantal autoinflammatoire aandoeningen een bruikbare inflammatieparameter, enerzijds bij het stellen van de diagnose, anderzijds om ook het beloop van de ziekte te vervolgen.

De behandeling van autoinflammatoire ziekten is vooral gericht op onderdrukking van de ontsteking om daarmee niet alleen klachten maar vooral ook langetermijnschade te voorkomen. Afhankelijk van het ziektebeeld en de ernst worden hiervoor NSAIDs, corticosteroiden, DMARDs en tegenwoordig ook steeds vaker biologicals ingezet.

## HUIDBETROKKENHEID BIJ AUTOINFLAMMATIE

Zoals boven aangegeven komt huidbetrokkenheid bij autoinflammatoire ziekten frequent voor. Soms is het zelfs het eerste symptoom. Daarbij kan de dermatologische uiting sterk verschillen afhankelijk van het onderliggend pathogenetisch mechanisme. Op basis van de voornaamste dermatologische uiting stelde Kanazawa in 2020 voor om de huidbeelden in te delen in de onderstaande categorieën (tabel 2), waarbij de laatste 2 categorieën in het algemeen niet direct beschouwd worden als autoinflammatoir. [6] Een dergelijke indeling kan helpen bij het opstellen van de differentiaal diagnose en

Tabel 2. Indeling van autoinflammatoire huidbeelden

• autoinflammatoire urticariële dermatose (AiUD) zoals bij cryopyrin-associated periodic syndrome
• autoinflammatoire neutrofiele dermatose (AiND) zoals bij pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum
• autoinflammatoire granulomatose (AiG) zoals bij het Blau syndroom
• autoinflammatoire chilblain lupus (AiCL) zoals bij het syndroom van Aicardi-Goutières
• autoinflammatoire lipoatrophy (AiL) zoals bij het syndroom van Nakajo-Nishimura
• autoinflammatoir angio-oedeem (AiAE) zoals bij hereditair angio-oedeem
• autoinflammatoire bulleuze ziekte (AiBD) zoals bij een granulaire C3 dermatose

bij gericht genetisch onderzoek als een aangeboren autoinflammatoire ziekte wordt vermoed. Tot op heden lijkt deze indeling helaas nog niet zijn plaats te hebben gevonden in de dagelijkse klinische praktijk.

Het zou voor dit artikel te ver gaan om alle dermatologische uitingen van autoinflammatoire ziekten te beschrijven maar enige kennis van huidafwijkingen die gezien kunnen worden bij relatief vaak voorkomende autoinflammatoire beelden is wel zinvol.

## FMF

Familiaire middellandse zee koorts (FMF) is de meest voorkomende aangeboren autoinflammatoire ziekte en wordt veroorzaakt door mutaties in het MEFV gen. Naast de aanvalsgewijze koorts en de serositis klachten die kenmerkend zijn voor FMF kan er ook sprake zijn van aanvalsgewijs optredende huidklachten. Klassiek is een 'erysipelas like' erytheem, vooral, maar niet alleen, op de onderbenen. [7] De uitslag komt met name voor bij kinderen en dan ook vooral bij patiënten met de M694V mutatie in het MEFV gen. In het algemeen gaat het erytheem ook weer binnen een paar dagen over. Ook een cutane vasculitis komt bij FMF vaker voor dan in de algemene bevolking. Profylactische behandeling met colchicine voorkomt aanvallen van koorts en serositis maar voorkomt ook huidmanifestaties. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op behandeling met colchicine en kan dan veelal effectief behandeld worden met anti-IL-1.

## TRAPS

TNF-alfa receptor geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS) kenmerkt zich door aanvalsgewijze koorts, die langer aanhoudt dan bij FMF, spier- en gewrichtspijn, en oogontstekingen. Meer dan 80% van de patiënten heeft bij een aanval ook een pijnlijk, niet jeukend en migrerend, centrifugaal erytheem. Behandeling bestaat uit het toedienen van NSAIDs en/of corticosteroiden bij een aanval. Ofschoon de naam van het ziektebeeld suggereert dan behandeling met anti-TNF het meest is aangewezen heeft behandeling met anti-IL1 de voorkeur om aanvallen te voorkomen. [7]

## CAPS EN SCHNITZLER SYNDROOM

Cryopyrine geassocieerde ziektebeelden (CAPS) worden vooral gekenmerkt door chronische urticaria ('urticariële dermatitis') die deels ook temperatuur afhankelijk is en nauwelijks reageert op antihistaminica. Opvallend heeft de patiënt daarbij meestal weinig last van jeuk maar eerder last van een brandend gevoel. Bij een deel van de patiënten blijven de klachten tot de huid beperkt maar CAPS kan ook leiden tot koorts, gehoorverlies, oog- en neurologische complicaties en amyloidose. Behandeling wordt uiteraard vooral bepaald door ernst van het beeld. Anti-IL-1 behandeling is bij deze inflammasomopathie die leidt tot overmatige productie van o.a. IL-1β, zeer succesvol ter preventie van klachten.

Het syndroom van Schnitzler is een verworven autoinflammatoir syndroom met vergelijkbare chronische urticaria (figuur 1), naast een monoklonaal IgM in het lab, die eveneens goed



Figuur 1. Urticariële dermatitis bij patiënte met Schnitzler syndroom

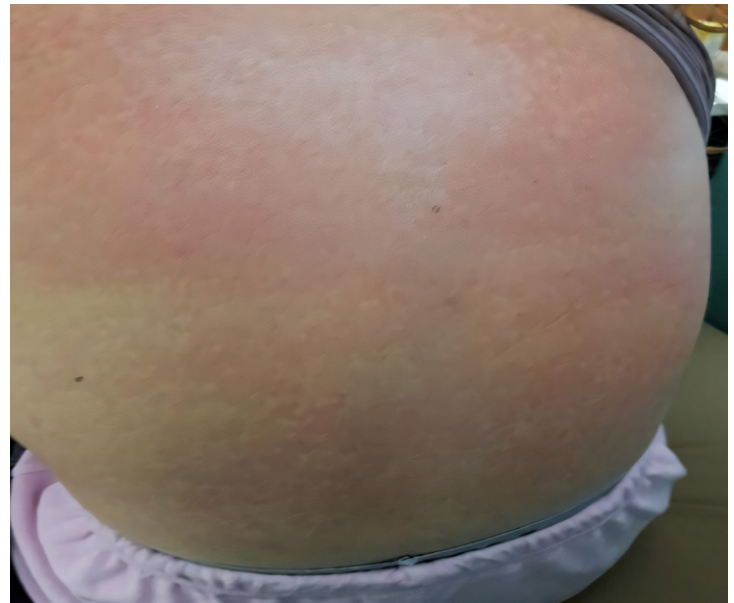
reageert op anti-IL-1. Waarschijnlijk speelt bij het Schnitzler syndroom een ontregeling van het inflammasoom ook een belangrijke rol. [8]

### DE ZIEKTE VAN STILL

De ziekte van Still, ook wel 'adult onset Still's disease' of 'systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)' genoemd, is een verworven autoinflammatoire ziekte zich uitend in aanhoudende koorts, keelpijn, artritis en in het laboratoriumonderzoek veelal een sterk verhoogd ferritine. De huidafwijking bij deze aandoening wordt meestal omschreven als zalmkleurig en maculeus of maculopapuleus (figuur 2). De huidafwijkingen zijn in het algemeen op zich niet een reden tot behandeling maar ze reageren, even als de andere klachten bij deze aandoening, op therapie met corticosteroiden en NSAIDs. Bij een ernstiger beloop van de ziekte wordt tegenwoordig steeds vaker al in een vroeg stadium, laagdrempelig anti-IL-1 behandeling ingezet. [9]

### VEXAS

In 2020 verscheen in *The New England Journal of Medicine* een artikel waarin 25 patiënten beschreven werden met een tot dan toe onbekende aandoening: het VEXAS-syndroom. De letters in het acroniem VEXAS staan respectievelijk voor: 'vacuolen', 'Ei-enzym', 'X-chromosoomgerelateerd', 'autoinflammatoir' en 'somatisch'. Deze aandoening lijkt vaker voor te komen dan eerder gedacht. Veelal wordt eerst een andere en daarmee onjuiste diagnose gesteld. Huidbetrokkenheid wordt



gerapporteerd bij bijna 90% van de vrijwel altijd oudere, mannelijke patiënten en kan zich sterk variabel presenteren. In een huidbiopt wordt veelal een neutrofiële dermatose teruggevonden. [10] Behandeling is lastig. Corticosteroiden moeten vaak langdurig en in hoge dosering gegeven worden om het beeld rustig te krijgen en te houden. Ondertussen zijn er wel gunstige resultaten beschreven van behandeling met azacitidine. [11]

### CONCLUSIE

Autoinflammatoire aandoening uit zich vaak in de huid. De dermatoloog is daardoor een onmisbare schakel in de diagnostiek en begeleiding van patiënten met dit type ziekte.

### SAMENVATTING

Bij autoinflammatoire aandoeningen is er sprake van een activatie van het immuunsysteem zonder dat daar een onderliggende reden zoals een infectie voor is. Autoinflammatoire aandoeningen worden ingedeeld op basis van het onderliggend pathogenetisch mechanisme. Ze kunnen zowel aangeboren als verworven zijn. De huid is een orgaan dat bij autoinflammatoire aandoeningen frequent is aangedaan. De aard van de huidafwijkingen kan ook helpen bij het vaststellen van welke autoinflammatoire aandoening sprake is. Behandeling bestaat, indien nodig, in het algemeen uit immunosuppressie. Waar in het verleden vooral gekozen werd voor DMARDs, wordt de plaats van biologicals, en dan met name van anti-IL-1 behandeling steeds prominenter.

### TREFWOORDEN

Autoinflammatoir syndroom - huidbetrokkenheid - biologicals - anti IL-1

## LITERATUUR

1. Rood JE, Behrens EM. Inherited autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:227-49.
2. Figueras-Nart I, Mascaro JM, Jr., Solanich X, Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
3. Davila-Seijo P, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):488-501.
4. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 110(1):32-8.
5. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):834-53.
6. Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
7. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
8. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticaria: urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162-70.
9. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's Disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10(4).
10. van Daele PLA, van der Made CI, Leavis HL, Hak AEL, Potjewijd J, Rutgers AB. [Chronic anemia and unexplained inflammation: think of VEXAS syndrome]
11. Chronische anemie en onverklaarde ontsteking. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167.
12. Aalbers AM, van Daele PLA, Dalm V, Valk PJM, Raaijmakers M. Long-term genetic and clinical remissions after cessation of azacitidine treatment in patients with VEXAS syndrome. *Hemasphere.* 2024;8(8):e129.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Paul van Daele

**E-mail:** p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl