



Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen en urticaria

V. Lucidarme¹, S. Vanderschueren², F. Staels³, P. De Haes⁴

Urticaria zijn een alomtegenwoordige pathologie, maar zijn niet altijd banaal. Met deze ziektegeschiedenis en bijhorend literatuurnazicht nodigen we de lezers uit mee te reflecteren over de brede differentiële diagnose van chronische urticaria en het diagnostisch dilemma die zij kunnen stellen bij therapieresistentie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A is een 62-jarige dame die meer dan twintig jaar gekend is met urticariële letsels. Op verwijzing van de perifeer dermatoloog kwam zij in ons universitair centrum terecht op 40-jarige leeftijd. Zij vertelde van sinds 3 jaar bestaande rode, verheven, vluchtige en matig jeukende letsels, suggestief voor urticaria. In de voorgeschiedenis weerhouden we een stabiele ziekte van Crohn. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ter hoogte van de décolleté, rug en ledematen multipale lenticulaire tot nummulaire, deels confluërende urticariële letsels (zie figuur 1, 2 en 3). Er werden destijds al enkele antihistaminica geprobeerd zonder beterschap.

Laboratoriumonderzoek toonde gestegen inflammatoire parameters (sedimentatie 30 mm/uur, CRP 26.2 mg/L). Dit werd initieel geweten aan de gekende Morbus Crohn. Er werd besloten tot de werkdiagnose van chronische spontane urticaria. Zij verdween een tiental jaar uit opvolging, maar

werd opnieuw verwezen naar de dienst dermatologie van het UZ Leuven gezien blijvende urticariële opstoten ondanks behandeling met antihistaminica en bovendien een evolutie naar meer persisterende, niet-vluchtige letsels. Het bloedbeeld bleef inflammatoir zonder reactivatie van de ziekte van Crohn en aldus zonder verklaring. Specifiek immuunglobuline E (IgE) voor courante allergenen bleek negatief en het serumtryp-tase was normaal. PET-CT toonde geen foci van infectie noch maligniteit.

Klinisch pasten de letsels op dat moment best bij urticariële vasculitis gezien sommige letsels meer dan 24 uur persisterden, het rood-paarsig aspect en het branderig eerder dan jeukend gevoel. Er werd een biopsie genomen dewelke oedeem



Figuur 1. Erythemateuze kwaddels.



Figuur 2. Meer confluërende urticaria-like letsels ter hoogte van de rug.

- ¹ Aios Dermatologie, UZ Leuven
- ² Hoogleraar en kliniekhofd Interne geneeskunde, UZ Leuven
- ³ Aios Interne geneeskunde, UZ Leuven
- ⁴ Hoogleraar Dermatologie, UZ Leuven



Figuur 3. Symmetrische urticariële letsels ter hoogte van de benen.

van de papillaire dermis alsook een perivasculair ontstekingscelinfiltraat opgebouwd uit lymfocyten en eosinofielen aantoonde: een beeld passend bij urticaria of urticariële vasculitis. Optimalisatie van de behandeling met antihistaminica en lokaal betamethasonedipropionaat werd ingesteld. Hieronder meerdere jaren stabiele situatie met uiteindelijk toch nood aan proefbehandeling met hydroxychloroquine. Deze laatste had geen effect en werd stopgezet. Ook behandeling met dapson tot een dosis van 100 mg/dag kon de urticariële opstoten niet voorkomen. Colchicine en doxycycline, twee andere anti-neutrofilaire middelen, werden niet verdragen omwille van diarree. We lieten de patiënte haar Urticaria Activiteit Score (UAS-7) bijhouden. Dit is een instrument waarbij de patiënt dagelijks een cijfer geeft voor aantal urticaria (score van 0 tot 3) en mate van jeuk (score van 0 tot 3). Zo krijgt men aan het einde van een week een totaalscore van 0 tot 42. Bij onze patiënte kwamen we uit op een score van 34. We opteerden ervoor omalizumab te associëren, een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen het Fc-domein van IgE, in een dosis van 300 mg per 4 weken. Omalizumab onderdrukt de mestceldegranulatie door competitieve inhibitie van IgE. Deze therapie werd 3 maanden verdergezet teneinde het maximaal therapeutisch effect te kunnen beoordelen. Bij controle echter weinig verbetering getuige ook de UAS-7 scores van 13-20. Zelfs opdrijven van de gebruikelijke dosis naar 450 mg om de 4 weken, op basis van literatuurgegevens voor hardnekkige chronische spontane urticaria, gaf geen afdoende beterschap. Omalizumab werd stopgezet en ciclosporine werd opgestart, eveneens zonder verbetering. Een nieuwe biopsie toonde een neutrofiele, urticariële dermatose zonder argumenten voor vasculitis. Dit kon passen bij het syndroom van Schnitzler, maar zowel clinico-anamnestic als biochemisch (herhaalde negatieve paraproteïnedetectie) waren hier onvoldoende argumenten voor.

Bij hernieuwde grondige anamnese, bleek dat patiënte intermitterende koortsoptosten ervoer tot 38°C. Zij had ook af en toe gewrichtsklachten en ooglast passend bij conjunctivitis. Gezien de beperkte respons op de multipale behandelingen, het chronisch inflammatoir labo en de koortsoptosten bleef er een vermoeden bestaan van een onderliggende auto-inflammatoire aandoening. Ondanks het pas ontstaan van de klach-

ten op middelbare leeftijd, werd toch genetisch onderzoek voor periodieke koortssyndromen ingezet. Deze toonde een pathogene mutatie aan in het NLRP3 (NOD-, IRR- en pyrine domein-bevattend proteïne) gen, zodat we de diagnose van een Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS) konden stellen. Er zijn geen personen met gelijkaardige klachten in de familie, mevrouw zelf heeft geen kinderen.

Er werd gestart met een interleukine- β inhibitor: canakinumab, die via subcutane injecties van 150 mg eenmaal om de 4 weken werd toegediend. De dag na haar eerste injectie waren de urticaria spoorloos verdwenen en tot op heden zijn de huidletsels evenals de koortsoptosten en gewrichtsklachten weggebleven.

BESCHOUWING

Definitie

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) behoren tot de groep van auto-inflammatoire aandoeningen. Zij worden ook cryopyrinopathieën en meer recentelijk NLRP3-geassocieerde auto-inflammatoire ziekte (NLRP3-AID) genoemd. [1]

Het syndroom omvat zelf drie entiteiten, van mild naar ernstig: familiaal koude urticaria syndroom (FCAS), Muckle-Wells syndroom (MWS) en neonatale-onset multisysteem inflammatoire ziekte (NOMID). Het zijn autosomaal dominante aandoeningen waarbij er een mutatie opgetreden is in het NLRP3 gen. Dit gen codeert voor een eiwit genaamd cryopyrine dat een essentiële rol heeft in het inflammasoom. Het zorgt voor de omzetting van pro-interleukine-1 naar de mature vorm door activatie van caspase-1. Er zijn verschillende mutaties beschreven, dewelke er allen toe leiden dat er een overproductie is van interleukine-1, wat er op zijn beurt toe leidt dat er een ongecontroleerde vrijzetting van cytokines en chemokines plaatsvindt. [2]

Symptomen

De voornaamste kenmerken zijn (1) recidiverende aanvallen van koorts met een inflammatoir bloedbeeld zonder dat er echter infectie of auto-immuunziekte aanwezig is, (2) oftalmologische klachten zoals conjunctivitis of uveïtis en (3) huidafwijkingen die typisch urticariële letsels betreffen. [3] De ziekte opstoten worden vaak uitgelokt door blootstelling aan koude.

Differentieel diagnose

In de differentiële diagnose dient het onderscheid gemaakt te worden met chronische spontane urticaria waarbij typisch jeuk op de voorgrond staat en urticariële vasculitis (UV) waarbij de letsels langer dan 24 uur persisteren en er histopathologisch kenmerken zijn van leucocytoclastische vasculitis. [3] Bij UV dient steeds gezocht te worden naar complementverbruik door op een bloedname C3, C4 en C1q te bepalen. Dit laat toe het onderscheid te maken tussen enerzijds de normocomplementemische urticariële vasculitis dewelke in de regel milder verloopt met lage kans op onderliggende pathologie en anderzijds de hypocomplementemisch vorm waarbij er meer frequent een onderliggend lijden kan worden gediagnosticeerd. Een ander syndroom dat met urticariële huidafwijkingen gepaard kan gaan, is het hypereosinofiel syndroom. Dit is een

hematologische aandoening waarbij er een ongecontroleerde toename is van afwijkende eosinofielen. Die verhoogde aanwezigheid van eosinofielen kan weefselschade geven. De diagnose dient overwogen te worden bij een hoge mate van eosinofilie (> 1500/μL) die persisterend is (langer dan 6 maanden aanwezig) en waarbij geen andere verklaring voor de eosinofilie (bijvoorbeeld parasitaire infectie, allergie, medicatie) gevonden kan worden.

Zoals bij onze casuspatiënte, moet er bij persisterende urticaria ook gedacht worden aan het syndroom van Schnitzler, zeker als er histopathologisch argumenten (aanwezigheid van neutrofielen) voor zijn. Urticaria zijn vaak de eerste klacht waarmee patiënten met Schnitzler syndroom zich presenteren en dit kan de andere symptomen met verscheidene jaren voorafgaan. Dit syndroom heeft als belangrijkste (en volgens de Strasbourg classificatiecriteria tevens verplichte) kenmerken de aanwezigheid van chronische urticaria en een monoclonale immuunglobuline M (IgM) gammopathie. Verder dienen er minstens twee van volgende mineure criteria aanwezig te zijn: (1) koorts, (2) artralgie of artritis, (3) botpijn, (4) lymfadenopathie, (5) hepato- en/of splenomegalie, (6) verhoogde sedimentatiewaarde, (7) leukocytose en/of (8) abnormale botmorfologie op radiografische onderzoeken. [4] Graag vermelden we ook dat persisterende urticariële erupties beschreven zijn bij andere auto-inflammatoire syndromen. Een voorbeeld hiervan is Adult-onset Still's disease (AOSD), een polygenetische aandoening waarbij de patiënt last heeft van aanvallen van hoge koorts, huidafwijkingen zoals urticaria en klassiek een zalmroze huiduitslag, keelpijn en artralgieën. [5] Een ander voorbeeld is het recent beschreven VEXAS (Vacuolen, E1 enzym, X-gebonden, Auto-inflammatoir Syndroom), een aandoening veroorzaakt door somatische mutaties in het UBA1 gen, dewelke codeert voor het ubiquitine-activerend enzym 1. Deze patiënten komen met klachten zoals koorts, algemene malaise, chondritis en huidafwijkingen, die ook hier persisterende urticariële letsels kunnen betreffen. [5]

Om de diagnose van een CAPS te bevestigen is er genetisch onderzoek nodig. Hiermee zal men een mutatie kunnen aantonen in het NLRP3 gen, meestal in exon 3. [3]

Behandeling

Op basis van de pathofysiologie is het logisch dat we de overproductie van interleukine-1 dienen tegen te gaan. Beschikbare producten hiertoe zijn anakinra, een IL-1 receptor antagonist die een dagelijkse subcutane injectie vereist, en canakinumab, een humaan anti-IL-1 bèta monoklonaal antilichaam dat gezien zijn langere halfwaardetijd minder frequent geïnjecteerd dient te worden. [6] Paracetamol en niet-steroidale inflammatoire middelen kunnen als adjuvante therapie ingezet worden, maar zijn niet de primaire behandeling. [2]

CONCLUSIE

Urticaria zijn meestal vlot te behandelen met antihistaminica. Echter, urticaria zijn niet altijd louter urticaria, zij kunnen deel uitmaken van een breder syndroom. Deze casus illustreert dat ook aan dergelijke syndromen gedacht dient te worden op

latere leeftijd. Bij atypische urticaria dient steeds een uitgebreide systeemanamnese te gebeuren om tijdig aanknopingspunten te verzamelen voor een auto-inflammatoir syndroom.

LEERPUNTEN

- Urticaria zijn fors jeukende, welbegrensde, erythemateuze of witte oedemateuze laesies die per definitie niet langer dan 24 uur aanwezig zijn (vluchtig).
- Zo de individuele letsels na aftekenen langer dan 24 uur ter plekke blijven, dient een biopsie genomen te worden om urticariële vasculitis uit te sluiten.
- Bij de work-up van elke patiënt met verdenking op chronische spontane urticaria dient een uitgebreide systeemanamnese te gebeuren teneinde argumenten voor een auto-inflammatoir syndroom te verzamelen.
- Bij cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) zijn de klachten te verklaren door een mutatie opgetreden in het NLRP3 gen.

TREFWOORDEN

cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen – CAPS – urticaria - NLRP3

KEYWORDS

cryopyrin-associated periodic syndromes – CAPS – urticaria – NLRP3

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Awad F, Assrawi E, Jumeau C, Odent S, Despert V, Cam G, et al. The NLRP3 p.A441V mutation in NLRP3 -AID pathogenesis: functional consequences, phenotype-genotype correlations and evidence for a recurrent mutational event. *ACR Open Rheumatol*. [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jan 11];1(4):267–76.
2. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers [Internet]. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2017 [cited 2021 Nov 17]:1–10.
3. Marzano A V, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 17];36:S32–8.
4. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermann JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up [Internet]. Vol. 68, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 Nov 24]:562–8.
5. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults [Internet]. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. 2021 [cited 2021 Nov 24].
6. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];65:223–44.

CORRESPONDENTIEADRES

Virginie Lucidarme

E-mail: lucidarmevirginie@gmail.com