



Patiënt met huidafwijkingen bij genetisch bewezen Blau-syndroom

E.B.M. Kroft¹, B. Kamphuis², J. de Jonge³, A.M. van Coevorden⁴, R.G.J. Frank⁵

Een 22-jarige man presenteerde zich met asymptomatische rode plekken op bovenbenen en elleboogplooien. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt het Blau-syndroom. Vanwege de zeldzaamheid van het Blau-syndroom is de beste behandeling onbekend. De hier gepresterde casus laat de dermatologische manifestaties van het Blau-syndroom zien en beschrijft de verschillen ten opzichte van een sarcoïdose.

CASUS

Een 22-jarige man presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met rode plekken op zijn bovenbenen en elleboogplooien sinds twee weken. De huidlaesies gaven geen klachten zoals jeuk of pijn. Zijn voorgeschiedenis vermeldt sinds de leeftijd van 8 jaar recidiverende uveïtis en artritis, waarbij door middel van genetisch onderzoek op 10-jarige leeftijd het Blau-syndroom werd vastgesteld. Aanvankelijk werd gestart met methotrexaat; dit is gestopt in verband met uitblijven goed therapeutisch effect en subjectieve bijwerkingen. In 2010 werd er gestart met adalimumab 40 mg per twee weken en sinds 2020 werd mycofenolzuur tweemaal daags 720 mg hieraan toegevoegd. Daarnaast gebruikt patiënt ultracortenol oogdruppels 2 dd in zijn rechteroog. Zijn resterende

voorgeschiedenis is blanco. Patiënt heeft nooit de tropen bezocht. In de familie is geen eerdere diagnose van het Blau-syndroom gesteld.

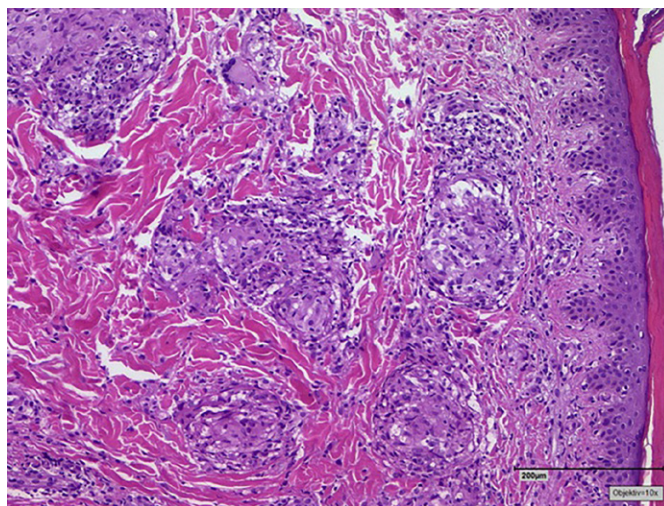
Bij dermatologisch onderzoek zagen we gedissemineerd op de bovenbenen en in de elleboogsplooien (figuur 1) lenticulaire scherp afgegrenste erythemateuze papels, confluerend tot plaques.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan cutane granulomateuze ontstekingen in het kader van het bekende Blau-syndroom, sarcoïdose, mycobacteriële infectie, interstitiële granulomateuze dermatitis en interstitiële granulomateuze genesmiddelreactie bij de adalimumab.

Een huidbiopt afgenomen van laesie op het bovenbeen liet



Figuur 1. Foto bij eerste presentatie



Figuur 2. Histopathologie (HE-kleuring) biopt rechterbovenbeen. Epithelioidie niet-verkazende granulomen met meerkernige reuscellen.

- 1 Dermatoloog, KliniekTwente, Oldenzaal
- 2 Coassistent, KliniekTwente, Oldenzaal
- 3 Patholoog, Institut für Pathologie, Duitsland
- 4 Dermatoloog KliniekTwente, Oldenzaal
- 5 Dermatoloog KliniekTwente, Oldenzaal en ziekenhuis Bernhoven, Uden

een epitheloïde granulomateuze ontsteking zien. Er worden niet-verkazende granulomen met meerkernige reuscellen zien. Er is geen evident beeld van een cutane sarcoïdose, geen beeld van mycobacteriële granulomateuze dermatitis (figuur 2).

De diagnose cutane granulomateuze ontstekingen in het kader van het Blau-syndroom werd gesteld. Voor zijn cutane granulomateuze ontsteking werd patiënt behandeld met clobetasolzalf. Twee weken dagelijks daarna om de dag (volgens fingertip units). Zijn systemische behandeling is onveranderd gebleven. Hierop verbeterde het huidbeeld aanzienlijk (figuur 3).



Figuur 3. Foto van rechterbeen 3 weken na behandeling met clobetasolzalf, het huidbeeld is aanzienlijk verbeterd.

BESPREKING

Het Blau-syndroom is een zeldzame autosomaal dominante aandoening die voor het eerst is beschreven door kinderarts Blau in 1985. [1] Het wordt veroorzaakt door een mutatie op het NOD2/CARD15-gen op chromosoom 16. [2] Deze erfelijke ziekte heeft overeenkomsten met sarcoïdose, met name wat betreft het huidbeeld. Het onderscheiden van de twee is van belang vanwege verschillen in beloop, prognose, respons op behandeling en de implicaties voor familieleden [3]. In de volgende secties zullen we ingaan op zowel de klinische presentatie als de diagnostische benadering van het Blau-syndroom, en ook de onderscheidende klinische kenmerken ten opzichte van sarcoïdose bespreken.

Early-onset sarcoïdose (EOS), ook wel juveniele sarcoïdose genoemd [4], werd vroeger als een aparte entiteit gezien van het Blau-syndroom, ondanks hun opmerkelijke overeenkomsten. Genetische diagnostiek bij deze patiënten wees uit dat zij dezelfde mutatie de novo hadden op het NOD2-gen. EOS en

het Blau-syndroom zijn dus twee namen voor dezelfde aandoening. Dit in tegenstelling tot sarcoïdose dat daarvan moet worden onderscheiden. [5,6] Early onset 'sarcoïdose' is dus een verkeerde naam, er is geen verband met een sarcoïdose.

De klinische presentatie van het Blau-syndroom wordt gekenmerkt door dermatitis (granulomateuze inflammatie van de huid), artritis en recidiverende uveïtis voor het vijfde levensjaar. [1,5] Echter, er zijn patiënten gemeld waarbij de eerste symptomen na het tiende levensjaar openbaarden. [7] Verder kan de granulomateuze ontsteking verschillende organen aantasten, wat leidt tot een verscheidenheid aan symptomen. Hierbij kan gedacht worden aan verstoorde long- en nierfuncties, hypertensie en terugkerende koorts. [3,5]

Sarcoïdose komt daarentegen voornamelijk voor op volwassen leeftijd. Ruim 70% van de mensen met een sarcoïdose kregen deze diagnose tussen 25 en 40 jaar oud. [8]

Het meest voorkomende symptoom bij het Blau-syndroom, dat bij 90% van de patiënten wordt waargenomen, is artritis. Dit presenteert zich vaak als symmetrische polyartritis, zwelling en erytheem van de pols-, metacarpophalangeale-, eerste metatarsophalangeale- en proximale interphalangeale gewrichten van de handen en voeten, enkelgewrichten en minder frequent de ellebogen. Vaak zijn er ook granulomateuze ontstekingen van de peri-artculaire structuren, met name bij de pols en dorsale zijde van de handen. Dit kan leiden tot een op Boutonnière lijkende misvorming van de vingers en ankylose van de polsen. [3,5]

In tegenstelling tot het Blau-syndroom manifesteert artritis bij sarcoïdose zich beduidend minder frequent, namelijk slechts bij 10-15% van de patiënten. Ook de presentatie is verschillend. Vaak geeft sarcoïdose een oligo-artritis in tegenstelling tot de poly-artritis die het Blau-syndroom geeft. Met name beiderzijdse artritis van de enkelgewrichten komt het meest frequent voor bij sarcoïdose. [3,8]

Huidontstekingen komen zeer frequent voor bij het Blau-syndroom, namelijk in 70-90% van de gevallen. Meest typisch zijn huidskleurige tot erythemateuze papels die bij langer bestaan kunnen confluëren tot meer bruine plaques. Vaak is de dermatose symmetrisch aanwezig en gelokaliseerd op de romp of de extremiteiten (het gelaat doet niet mee). Deze huidlaesies zijn niet pijnlijk, maar kunnen jeuken.

Multipole subcutane noduli komen ook regelmatig voor. Histopathologisch onderzoek van deze huidontstekingen laat niet-verkazende granulomen met meerkernige reuscellen zien [3,5], zoals bij deze casus.

In het geval van sarcoïdose is slechts bij 20-30% van de patiënten de huid aangedaan. Ook hier kan men multipole subcutane noduli en erythemateuze papels zien, maar de papels bij sarcoïdose zijn vaak groter dan de millimetergrootte papels bij het Blau-syndroom. [3] Histopathologisch onderzoek van een huidlaesie vertoont ook niet-verkazende granulomen, maar deze verschillen van die bij het Blau-syndroom, zoals aangetoond door Jansen et al. Bij het Blau-syndroom zijn er polycyclische granulomen te zien die grote granulomateuze complexen vormen zonder intergranulomateuze sclerose. Daarentegen vertoont sarcoïdose een dunne wand van lymfocyten en perigranulomateuze sclerose. [9]

Uveïtis komt bij 60-80% van de patiënten met het Blau-

Tabel 1. Verschillen Blau-syndroom en sarcoidose.

	Blau-syndroom	Sarcoidose
Leeftijd	<5 jaar	25-40 jaar
Erfelijkheid	Autosomaal-dominant	Niet erfelijk
Artritis	90%. Polyartritis.	10%. Oligoartritis.
Uveïtis	70%. Bilaterale panuveïtis.	20%. Anterieure uveïtis.
Dermatitis	80% van de patiënten. Rode tot bruine papels tot plaques op thorax en/of extremiteiten. Subcutane noduli.	25% van de patiënten. Rode papels en plaques. Subcutane noduli.
Longbetrokkenheid	Zeldzaam, 2 van de 193 patiënten met longbetrokkenheid.	>90% van de patiënten granulomateuze ontsteking van de longen. Iets minder dan de helft heeft luchtwegklachten.
Histopathologie	Polycyclische granulomen zonder intergranulomateuze sclerose	Granulomen met dunne wand van lymfocyten en perigranulomateuze sclerose

syndroom voor. Het meest typische is de bilaterale panuveïtis. Klinisch geeft dit pijn aan het oog, fotofobie en een wazig zicht. [5] 30% van de patiënten met uveïtis ontwikkelt verminderd zicht ten gevolge van deze ontsteking. Daarom behoeft het een snelle behandeling. [1]

Bij sarcoidose komt uveïtis minder frequent voor. Tien-30% van de sarcoidose-patiënten heeft een granulomateuze ontsteking in de ogen. Bij deze patiënten komt anterieure uveïtis het meeste voor, in tegenstelling tot panuveïtis bij het Blau-syndroom. [3,8]

Sarcoidose wordt vooral gekenmerkt door granulomateuze ontsteking van de longen bij tenminste 90% van de patiënten. Op een X-thorax zijn dan vergrote lymfeklieren in de hili en mediastinum. Ook kunnen diffuse parenchymateuze longafwijkingen te zien zijn. [10] Ruim de helft van de patiënten heeft geen luchtwegklachten. Als er klachten zijn, wordt voornamelijk dyspneu, pijn op borst en hoesten genoemd. [3,8] Granulomateuze ontsteking van de longen bij het Blau-syndroom is zeldzaam. Volgens Sfriso et al. hadden twee van de 193 patiënten longbetrokkenheid, waarvan een pneumonitis en een interstitiële longziekte. [5]

De diagnose van het Blau-syndroom begint met het vermoeden van de ziekte bij een kind dat de kenmerkende symptomen van dermatitis, artritis en uveïtis vertoont. Dit kan uitdagend zijn, gezien de symptomen zich mogelijk sequentieel manifesteren of er een symptoom kan ontbreken [3]. Een zorgvuldige familieanamnese is van belang gezien de autosomaal-dominante overerving. [1,2,5] Daarnaast is het van belang om een biopt te verkrijgen van de dermatitis of van een aangedaan gewricht om de typische niet verkazende granulomen aan te tonen. Histopathologisch onderzoek kan ook worden gebruikt om andere oorzaken van ontsteking te onderzoeken en eventuele alternatieve diagnoses uit te sluiten. Als er een vermoeden bestaat en het histopathologisch onderzoek het beeld van het Blau-syndroom vertoont, kan uiteindelijk genetische diagnostiek worden uitgevoerd om de definitieve diagnose te stellen. [3,5]

Vanwege de zeldzaamheid van het Blau-syndroom is de beste behandeling onbekend, hoewel nagenoeg alle patiënten behandeld worden met systemische immunosuppressiva, voornamelijk TNF-alfa blokkers. Gezien het invaliderende

karakter van de artritis en uveïtis, is spoedige behandeling noodzakelijk. De behandeling van uveïtis en dermatitis kan ondersteund worden met topische immunosuppressiva. [3,4] Een Japans cohort uit 2020 van Matsuda, et al. van 43 patiënten laat zien dat vroegtijdig starten van TNF-alfa blokkers cruciaal kan zijn om blijvende vermindering van het gezichtsvermogen te voorkomen. In het cohort werd slechts één patiënt blind in de biologicals-groep, terwijl vijf patiënten in de non-biologicals-groep blind werden. [11]

De behandeling van het Blau-syndroom vormt dus een uitdaging en vrijwel alle patiënten vereisen chronische immunosuppressieve therapie. [3]

LITERATUUR

1. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985 Nov;107(5):689-93. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80394-2. PMID: 4056967.
2. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. *CARD15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*. 2001 Sep;29(1):19-20. doi: 10.1038/ng720. PMID: 11528384.
3. Kaufman KP, Becker ML. Distinguishing Blau Syndrome from systemic sarcoidosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Feb 9;21(2):10. doi: 10.1007/s11882-021-00991-3. PMID: 33560445; PMCID: PMC9762981.
4. Blau syndroom/juvenile sarcoidose [Internet]. *Printo.it*. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NL/info/16/Blau-Syndroom-Juvenile-Sarcoidose>
5. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):44-51. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.028. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22884558.
6. Chiu B, Chan J, Das S, Alshamma Z, Sergi C. Pediatric sarcoidosis: A review with emphasis on early onset and high-risk sarcoidosis and diagnostic challenges. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Oct 25;9(4):160. doi: 10.3390/diagnostics9040160. PMID: 31731423; PMCID: PMC6963233.
7. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol*. 2008;28:S73-83.
8. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766. PMID: 33807303; PMCID: PMC8066110.
9. Janssen CE, Rose CD, De Hertogh G, et al. Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndro-

SAMENVATTING

Een 22-jarige man presenteerde zich met asymptomatische rode plekken op bovenbenen en elleboogplooien. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt het Blau-syndroom. Bij dermatologisch onderzoek werden gedissemineerde scherp begrensde rode papels en plaques op de bovenbenen en enkele rode papels op ellebogen gezien. Histopathologisch onderzoek liet granulomateuze ontsteking met niet-verkazende granulomen en meer-kernige reuscellen zien. De diagnose cutane granulomateuze ontsteking bij het Blau-syndroom werd gesteld. Behandeling met clobetasolzalf resulteerde in aanzienlijke verbetering. Deze casus laat de dermatologische manifestaties van het Blau-syndroom zien en beschrijft de verschillen ten opzichte van een sarcoïdose.

TREFWOORDEN

Blau-syndroom - juveniele sarcoïdose – sarcoïdose
- cutane granulomateuze inflammatie - cutane granulomateuze ontsteking - NOD2-gen – artritis – uveïtis
- erfelijke autoinflammatoire aandoeningen - erfelijke autoinflammatoire ziektes

SUMMARY

A 22-year-old man presented with asymptomatic red patches on his thighs and elbow folds. His medical history revealed the Blau Syndrome. Dermatological examination showed well-defined red lenticular papules and plaques. A skin biopsy revealed non-caseating granulomas with multinucleated giant cells, supporting the diagnosis of cutaneous granulomatous inflammation associated with Blau syndrome. Treatment with clobetasol ointment resulted in significant improvement of the skin condition. This case highlights the dermatological manifestations of Blau syndrome and the difference with a sarcoidosis.

KEYWORDS

Blau Syndrome - early onset sarcoidosis – sarcoidosis
- cutaneous granulomatous inflammation - NOD2-gen – dermatitis – arthritis – uveitis - Hereditary Autoinflammatory Diseases

me and Crohn disease. J Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;129(4):1076-84. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.004. PMID: 22464675.

10. Visschers G, Alberts C, Westra D. Bijzondere röntgenologische beelden bij longsarcoïdose [Unusual roentgenological pictures in lung sarcoidosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988 Jul 9;132(28):1290-4. Dutch. PMID: 3405328.
11. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by

genetic analysis of the NOD2 mutation. Ann Rheum Dis. 2020

Nov;79(11):1492-1499. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217320. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647028.

CORRESPONDENTIEADRES

Ilse Kroft

E-mail: Kroft@kliniektwente.nl