

# Blauwe plekken...

## Een diagnostische uitdaging

W.S. Hovius<sup>1</sup>, A. Simon<sup>2</sup>, P.M.J.H Kemperman<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> *Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*
- <sup>2</sup> *Interniste, afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen*
- <sup>3</sup> *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Waterland ziekenhuis, Purmerend*

*Correspondentieadres:*  
*Willemijn Hovius*  
*E-mail: w.s.hovius@amc.uva.nl*

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

---

#### **Anamnese**

Een 26-jarige dame werd in maart 2015 naar het psychodermatologiespreekuur verwezen met de vraagstelling gardner-diamondsyndroom (psychogene purpura), dit in verband met sinds anderhalf jaar bestaande onbegrepen pijnlijke roodblauwe laesies verspreid over het hele lichaam. Uitgebreide hematologische screening liet geen afwijkingen zien. De plekken beginnen klein en breiden binnen enkele dagen uit tot circa 20 cm doorsnede. Ze veranderen in kleur van rood naar blauw dan groen en geel en verdwijnen geleidelijk binnen enkele weken. Fysieke inspanning zou de klachten mogelijk doen verergeren.

De huidafwijkingen gaan gepaard met episoden van koorts en malaise.

Patiënte is elders bekend met gewrichtsklachten, die nog periodiek optreden in de knieën en handen. De reumatoloog stelde in 2006 de diagnose jeugd-reuma en afgelopen jaar oligoarthritis. Behandeling bestond uit intra-articulair corticosteroiden, later sulfasalazine en momenteel methotrexaat 7,5 mg per week. De voorgeschiedenis meldt tevens nog een doorgemaakte uveïtis in 2006. Familieanamnese vermeldt dat moeder bekend is met fibromyalgie. Patiënte heeft elders ter ondersteuning van haar klachten enkele gesprekken met een psychiater gehad, die een somatoforme persoonlijkheidsstructuur vaststelde.

#### **Dermatologisch onderzoek**

Lichamelijk onderzoek laat op de ventrale en laterale zijde van de onderste extremiteiten, alsmede op de bovenste extremiteiten en heupen tot maximaal 20 cm doorsnede matig tot scherp begrensde annulaire en polycyclische blauw-groen-geel-paarse maculae zien met centraal geïndureerde niet-wegdrukbare, erythemateuze nodi (figuur 1a en 1b).

#### **Aanvullend onderzoek**

Histologisch onderzoek op een incisiebiopt van het dijbeen toont een beeld van een milde, deels

septale, deels lobulaire panniculitis met hierin een rondkernig ontstekingsinfiltraat bestaande uit histiocyten en lymfocyten. Tevens opvallende erythrocytenextravasatie, zonder duidelijke tekenen van vasculitis. Het is niet geheel duidelijk of het een bloeding betreft die ontstaan is tijdens de excisie of dat er sprake is van pre-existente erythrocytenextravasatie. In enkele doorsnijdingen geringe vetnecrose (figuur 2a en 2b).

Laboratoriumonderzoek toonde een niet afwijkend algemeen bloedbeeld, normale stollingswaarden, normale complementfactoren, positieve antinucleaire antistoffen, antidubbelstrengs DNA en anti-ENA waren afwezig.

### Diagnose

Elders werd voor de differentiële diagnose gedacht aan een panniculitis, morbus Sweet, urticariële vasculitis, dermatitis artefacta en het gardner-diamondsyndroom (psychogene purpura).

### Beloop

Gezien de combinatie van huidafwijkingen, gewrichtsklachten en koortsepisoden overwogen we naast de diagnose gardner-diamondsyndroom de mogelijkheid van een auto-inflammatoire aandoening. We verwezen patiënte naar het Radboudumc met de vraagstelling of de klachten van patiënte bij een auto-inflammatoire aandoening zouden kunnen passen.

Het verrichte DNA-onderzoek naar auto-inflammatoire aandoeningen laat een mutatie in het NLRP 12-gen zien.<sup>1,3,4</sup> Bij moeder is deze mutatie niet gevonden. Bij vader van patiënte wordt deze NLRP 12-mutatie wel gevonden, vader is echter gezond. De significantie van de mutatie van dit specifieke gen is onbekend. Het leidt echter tot een stop codon, dus mogelijk zou het wel relevant kunnen zijn. NLRP

12-gerelateerde auto-inflammatoire aandoeningen zijn relatief nieuw en zeer zeldzaam. NLRP 12 zou een ontremde afgifte van onder andere interleukine 1 kunnen geven.

Patiënte heeft gedurende een maand Anakinra gekregen (een recombinant-IL-1-receptorantagonist).<sup>2,3</sup> Dit kan ontstekingsverschijnselen remmen als er sprake is van een ontremde afgifte van interleukine 1. Dit gaf geen verbetering van het huidbeeld noch van de gewrichtsklachten. Inmiddels krijgt patiënte een combinatie van infliximab en methotrexaat 15 mg per week. Het lijkt verbetering van de huidklachten te geven en nog onvoldoende verbetering van gewrichtsklachten.

### BESPREKING

Bij patiënte met onbegrepen blauwe plekken werd het gardner-diamondsyndroom overwogen, een zeldzaam klinisch beeld bestaande uit onverklaarbare pijnlijke ecchymosen. Gardner en Diamond beschreven dit klinisch beeld in 1955 en sindsdien zijn ruim 200 casus beschreven.<sup>5</sup>

De huidafwijkingen ontstaan meestal na lichamelijk trauma of chirurgie maar kunnen ook zonder voorafgaand trauma ontstaan. Er wordt een prodromale fase beschreven met malaise en moeheid. De huidafwijkingen geven aan het begin een branderige pijnlijke sensatie van de huid, waarna binnen enkele uren een induratie van de huid optreedt. Pijnlijke erythemateuze nodi of plaques evolueren binnen 48 uur naar ecchymosen, waarna de huidafwijkingen binnen enkele weken weer verdwijnen. De beschreven voorkeurslocaties zijn extremiteiten en romp. Geassocieerde symptomen zijn divers: koorts, artralgie, spierpijn, hoofdpijn en duizeligheid. gastro-intestinale klachten, bloedingen en conversie symptomen zijn ook beschreven bij het gardner-diamondsyndroom.<sup>6</sup>



Figuur 1a en 1b. Afwijkingen op het rechterbovenbeen en de rechterheup.

De aandoening wordt vooral beschreven bij Caucasische vrouwen met emotionele stress en eventueel psychiatrische co-morbiditeit. Laboratoriumonderzoek inclusief stollingsonderzoek is niet afwijkend. De pathofysiologie is onbegrepen. Er worden enkele mogelijke mechanismen beschreven: 1. Een lokale auto-immuun reactie op eigen erythrocyten (auto-erythrocyten sensitisatie) ; 2. Toename van fibrinolyse door verhoogde activiteit van tPA (tissue plasminogen activator) 3. Verhoogde stress waarbij toename van endogene glucocorticoiden en catecholamines fibrinolyse kunnen stimuleren. Auto-erythrocyten sensitisatie wordt door Gardner en Diamond beschreven als een klinische entiteit.<sup>5,6,7</sup> Intradermale injectie van autoloog bloed of rode bloedcellen resulteerden in ecchymosen, terwijl inspuiten met donorbloed of fysiologisch zout geen afwijkingen gaf. Deze bevinding is door anderen niet bevestigd en autoantistoffen of cytotoxische T lymfocyten tegen eigen erythrocyten zijn nooit beschreven.

Er is geen specifieke behandeling voor het gardner-diamondsyndroom. Symptomatische behandeling voor diverse klachten is beschreven. Hierbij worden genoemd o.a. antihistaminica, corticosteroiden, antidepressiva en ook medicijnen die effect hebben op permeabiliteit van vaten worden beschreven.

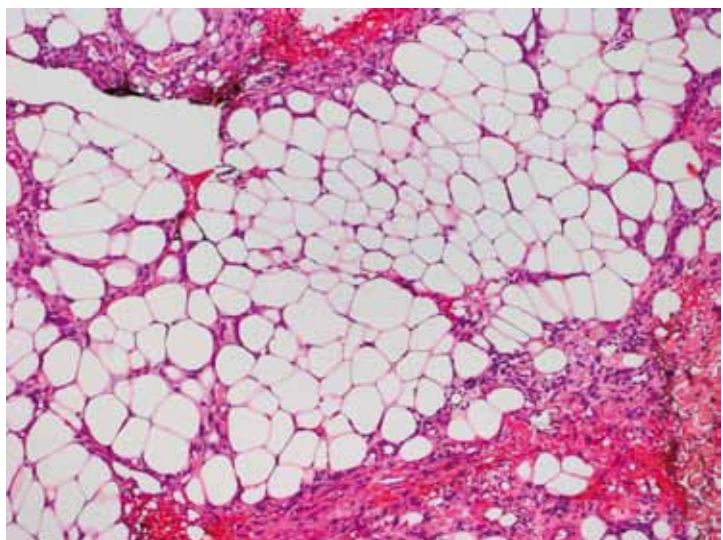
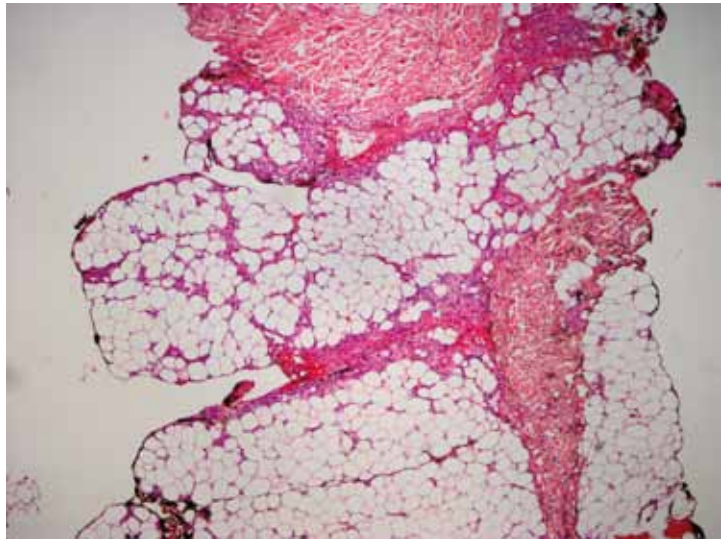
In de literatuur over het gardner-diamondsyndroom worden voor de differentiële diagnose onder andere genoemd erfelijke stollingsafwijkingen, small vessel vasculitis, bindweefselziekten, antifosfolipidensyndroom, drugsgebruik, gebruik van bloedverdunners, SSRI's of steroiden en dermatitis artefacta. De mogelijkheid van auto-inflammatoire aandoeningen is nog niet beschreven.

## CONCLUSIE

Bij bovengenoemde patiënte is er een sterke verdenking dat het mogelijk een auto-inflammatoir syndroom betreft. Er is tot op heden echter nog onvoldoende bekend over de klinische relevantie van een NLRP 12-genmutatie. Bij een beeld van psychogene purpura oftewel het gardner-diamondsyndroom is voor de differentiële diagnose een auto-inflammatoire aandoening te overwegen.

## LITERATUUR

1. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. Elsevier, Immunology letters 2014;161:226-30.
2. Frenkel J, Waterham HR. Auto-inflammatoire ziektebeelden: onverklaarbare koorts nader verklaard. Nederlands Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004;29:156-65.
3. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torreló A, Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. Clin Dermatol 2014;32:488-501.
4. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. Swiss Med Wkly. Review article, Published 19 June 2012, doi:10.4414/smww.2012.13602
5. Gardner FH, Diamond LK. Autoerythrocyte sensitization; a form of purpura producing painful bruising following autosensitization to red blood cells in certain women. Blood 1955;10:675.
6. Jafferany M, Bhattacharya P. Purpura (Gardner-Diamond Syndrome), 2015, Prim Care Companion CNS Disord 2015;17:10.4088/PCC.14bro1697.
7. Uthman IW, Moukarbel GV, Salman SM. Autoerythrocyte sensitization (Gardner-Diamond) syndrome. Eur J Haematol 2000;65:144-7.



Figuur 2a en 2b. Histologie bij 40x (a) en 100x (b) vergroting: Geïnt biopt met beeld van een milde, deels septale, deels lobulaire panniculitis met hierin een rondkernig ontstekingsinfiltraat bestaande uit histiocyten en lymfocyten. Tevens opvallende erythrocytenextravasatie, zonder duidelijke tekenen van vasculitis.

## SAMENVATTING

Een patiënte met onbegrepen blauwe plekken wordt beschreven. Uitgebreid laboratoriumonderzoek inclusief stollingsonderzoek is niet afwijkend. Histologie laat een panniculitis beeld zien. Het gardner-diamondsyndroom oftewel psychogene purpura wordt overwogen. De pathofysiologie van dit syndroom is onbekend. Pijnlijke rode huidafwijkingen worden beschreven die evolueren naar ecchymosen. In de literatuur worden als differentiële diagnose bij verdenking op het gardner-diamondsyndroom onder andere beschreven: erfelijke stollingsafwijkingen, small vessel vasculitis, bindweefselziekten, antifosfolipidensyndroom en gebruik van diverse medicijnen. De mogelijkheid van een auto-inflammatoire aandoening wordt niet beschreven. Bij onze patiënte, belast met NLRP 12-mutatie, is er mogelijk wel sprake van een auto-inflammatoire aandoening, waarvoor behandeling met methotrexaat in combinatie van infliximab verbetering van huidklachten lijkt te geven.

## TREFWOORDEN

gardner-diamondsyndroom – auto-inflammatoire aandoeningen

## SUMMARY

A patient with unexplained painful bruising is described. Extensive laboratory tests including coagulation studies do not show any abnormality. Histology shows signs of a panniculitis. The Gardner Diamond syndrome or psychogenic purpura is considered which is accompanied by painful red skin lesions that evolve into ecchymoses. The pathophysiology of this syndrome is unknown. In the literature the following differential diagnosis for Gardner Diamond syndrome is described: hereditary coagulation anomalies, small vessel vasculitis, connective tissue diseases, antiphospholipid syndrome and use of various medications. The possibility of auto-inflammatory diseases is not described. Our patient, carrier of an NLRP 12 mutation, however might have an auto-inflammatory condition. Treatment with methotrexate in combination with infliximab seems to improve the skin complaints.

## KEYWORDS

Gardner Diamond syndrome – auto-inflammatory disease

---

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen