

Een bijzondere reumatologische aandoening met dermatologische verschijnselen: multicentrische reticulohistiocytose

C.A.M. Bouman¹, D. Romijn², W.A.M. Blokkx³, M.C. Pasch⁴, M.E.C. Jeurissen⁵

¹ Arts-onderzoeker reumatologie, afdeling reumatologie, Sint Maartenskliniek Nijmegen

² aios dermatologie, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

³ Patholoog, afdeling pathologie, Radboudumc Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

⁵ Reumatoloog, afdeling reumatologie, Sint Maartenskliniek Nijmegen

Correspondentieadres:

C.A.M. Bouman, arts-onderzoeker reumatologie
Sint Maartenskliniek, afdeling reumatologie, Nijmegen
Tel. 024-3659284

E-mail: C.Bouman@maartenskliniek.nl

Multicentrische reticulohistiocytose is een zeldzame multisysteem aandoening van onbekende etiologie die wordt gekenmerkt door erosieve polyarthritis en papulonodulaire laesies aan huid en slijmvliezen. Wij presenteren een casus van een 67-jarige vrouw bij wie in eerste instantie werd gedacht aan pseudogicht, ook wel calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) genaamd. Met behulp van histopathologisch onderzoek van papulonodulaire laesies op de huid werd uiteindelijk de diagnose multicentrische reticulohistiocytosis (MRH) gesteld. Door vlotte en intensieve samenwerking tussen reumatoloog en dermatoloog kon de diagnose MRH in een vroege fase worden gesteld en kon succesvolle behandeling worden ingezet bij deze potentieel destructief verlopende aandoening.

CASUSBESCHRIJVING

In deze casus beschrijven wij een 67-jarige patiënte die werd verwezen naar de polikliniek reumatologie in verband met sinds enkele weken bestaande algehele malaise, moeheid, diffuse zwelling aan de handen en pijn aan beide knieën. Daarnaast was

sprake van papulonodulaire afwijkingen rond de nagelriemen van beide handen en rond de mond en neus met tevens een pijnlijke laesie in de mond. De voorgeschiedenis vermeldde alleen een mammaugmentatie beiderzijds met tussentijds vervanging van de prothesen in verband met ruptuur. Patiënte raakte in de loop van de maanden steeds meer beperkt, met name bij haar belangrijkste hobby golf. Daarnaast bemerkte zij een toenemende vermoeidheid en stijfheid.

Lichamelijk onderzoek

Wij zagen een niet-acuut zieke vrouw. Bij algemeen intern onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij inspectie aan de huid werden papulonodulaire afwijkingen gezien in het gelaat ter hoogte van de ala nasi (figuur 1), aan de onderlip (1-2 mm in doorsnede) en in de nek (figuur 2). Tevens was sprake van diffuus gezwollen handen met periunguaal oranjegele papels en teleangiëctasieën, 1-2 mm in doorsnede (figuur 3). Aan de onderbenen pretibiaal pitting oedeem. Bij reumatologisch onderzoek werd een polyarthritis geconstateerd aan met name DIP- en PIP-gewrichten van de handen en aan knieën en enkels.



Figuur 1. Oranjegele papels in het gelaat aan de ala nasi beiderzijds.



Figuur 2. Multipele oranjegele papels in de nek.



Figuur 3. Diffuus gezwollen handen met periunguaal teleangiëctasieën en oranjegele papels 1-2 mm in doorsnede.

Aanvullende diagnostiek

Laboratoriumdiagnostiek toonde normale ontstekingsparameters (BSE 5 mm/uur en CRP < 5 mg/l). Bloedbeeld, lever- en nierfunctie waren ongestoord. Immunglobulines waren niet afwijkend en reumafactor, anti-CCP en ANA waren negatief. Serologie op EBV, CMV en Parvovirus B19 waren eveneens negatief. Beeldvorming van handen (figuur 4), voeten, knieën en schouders toonden behoudens een forse hallux valgusstand aan de voeten geen bijzonderheden, met name geen erosies. Bij een kniepunctie met aansluitend polarisatiemicroscopie werden grote hoeveelheden calciumpyrofosfaat kristallen intracellulair in het synoviaalvocht aangetroffen, passend bij CPPD of pseudojicht.



Figuur 4. Enige versmalling en aanspitsing in de DIP- en PIP-gewrichten. Geen destructieve afwijkingen.

Histopathologisch onderzoek

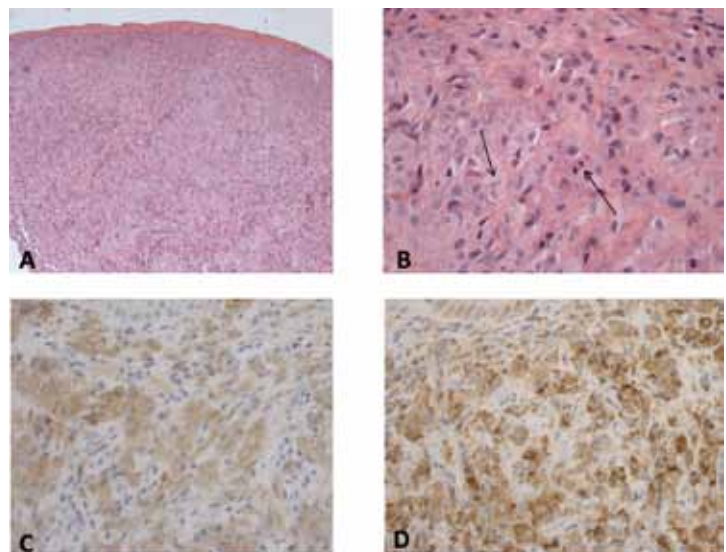
Via de dermatoloog werd een huidbiopt genomen van de afwijkingen rond de lip. Bij PA-onderzoek werd onder het epitheel een celrijke proliferatie gezien van grote histiocytoïde cellen (figuur 6B). Er was geen bijmenging van andere inflammatoire cellen, met name niet van eosinofielen. Tevens geen emperipolesis. De histiocytoïde cellen waren CD4-positief (figuur 5C, CD4 kleuring, 400x) en CD68-positief (figuur 5D, CD68, 400x). CD1a en S100 kleuringen waren beide negatief (hier niet getoond). Geen micro-organismen (PAS, Auramine negatief, niet getoond). Geen vetdruppeltjes in het cytoplasma in de Oil red O en Sudan Black kleuring. Differentiaal diagnostisch werd een xanthogranuloom of reticulohistiocytose overwogen.

Gezien het typische klinisch beeld in combinatie met bovenstaande uitslag van het PA-onderzoek werd de diagnose MRH gesteld.

Beloop

Onder de aanvankelijke verdenking CPPD werd colchicine gestart, waarop de knieklachten verbeterden, maar het overige huid- en gewrichtsbeeld persisteerde. Daarop werd prednison toegevoegd. Uit de literatuur blijkt dat behandeling van MRH met prednison meestal niet succesvol is. Bij bekendwording van de diagnose werden daarom colchicine en prednison gestaakt en werd gestart met methotrexaat 15 mg per week waarop een duidelijke verbetering ontstond. De zwelling van de handen nam af en het lopen lukte beter.

Gezien de associatie van MRH met onderliggende maligniteiten werd patiënte verwezen naar de internist en gynaecoloog. De internist vond op zijn gebied geen afwijkingen. Bij screening door de gynaecoloog werd middels echo en CT een forse cyste gevonden uitgaande van de rechter adnex, waarop een adnexextirpatie beiderzijds werd uitgevoerd. De cyste bleek benigne van aard te zijn. In verband met globusgevoel volgde onderzoek door de kno-arts en deze constateerde evenmin afwijkingen. Bij latere controles op de polikliniek reumatologie persisteerde met name artritis van de DIP- gewrichten. Bovendien behield patiënte forse stijfheid in haar handen en ook verdwenen de huidafwijkingen aan handen en gelaat niet volledig. Methotrexaat werd verder opgehoogd naar 25 mg per week en hydroxychloroquine 200 mg 2 maal daags werd toegevoegd. Verder werd prednison in een lage dosering herstart. Hierop trad een forse verbetering op van zowel de artritiden als het huidbeeld. Bij herhaling van de beeldvorming van de handen, één jaar na diagnose, waren inmiddels erosieve afwijkingen



Figuur 5. In figuur B een detail (HE, 400x) van histiocytoïde cellen: ruim eosinofiel cytoplasma met overwegend kleine niet-atypische kernen; een enkele niet-atypische mitose figuur is aanwezig. Figuur 5C CD4 positief en in figuur 5D CD68 positief.

zichtbaar in meerdere DIP- en PIP-gewrichten van beide handen, distaal meer dan proximaal (figuur 6).

BESCHOUWING

MRH is een zeldzame aandoening met minder dan 300 beschreven case reports wereldwijd.¹ Het is onderdeel van de groep van histiocytosen en gaat gepaard met uitgebreide papulonodulaire laesies in gelaat en periunguaal, gecombineerd met uitgebreide arthropathieën, artritis en vaak destructie van gewrichten. MRH is een voorbeeld van één van de meest destructieve vormen van chronische inflammatoire artritis. Over het algemeen is het beloop van deze aandoening agressiever dan bijvoorbeeld reumatoïde artritis of artritis psoriatica. Bij 45% van de patiënten met MRH ontstaat artritis mutilans. MRH komt wereldwijd voor en kan op iedere leeftijd ontstaan, maar voornamelijk tussen het veertigste en vijftigste levensjaar. Er is een man:vrouw verhouding van 3:1.²

De etiologie van MRH is onbekend. De aandoening ontstaat door granulomateuze proliferatie van histiocyten en het vrijkomen van cytokinen met macrofaagactivatie.^{1,2} Dit proces wordt geactiveerd door een nog onbekende uitlokkende factor. Gesuggereerde triggers zijn mycobacteriële infecties, onderliggend auto-immuunlijden en onderliggende maligniteit. Tot op heden is voor geen van deze mogelijke factoren afdoende bewijs.

Daarnaast is MRH geassocieerd met een aantal aandoeningen. De associatie met de ontwikkeling van carcinomen is het sterkst: in 25% van de gevallen werd een maligniteit beschreven, die zich in vrijwel alle gevallen binnen 2 jaar na het ontstaan van MRH ontwikkelde. Mammacarcinoom, maagcarcinoom, cervixcarcinoom, coloncarcinoom, longcarcinoom, ovariumcarcinoom, lymfoom, leukemie, sarcoom en melanoom zijn beschreven.^{3,4}

De symptomatologie van MRH kent vaak een sluipend begin. In 40% van de gevallen zijn de gewrichtsklachten het eerste symptoom van MRH. In 30% zijn de huidsymptomen de primaire presentatie, terwijl bij de overige 30% de huid- en gewrichtssymptomen samen voorkomen.⁵ In de meeste gevallen is uiteindelijk sprake van een combinatie van polyarthritis en papulonodulaire, roodbruine of vleeskleurige huidafwijkingen in gelaat, op de handen, nek en romp. Papeltjes rond de nagelriemen geven een 'kralensnoer-patroon' en deze afwijking wordt beschouwd als pathognomisch voor MRH. Het komt echter maar bij de helft van alle patiënten voor. Indien deze nodulaire afwijkingen over meerdere interfalangeaal gewrichten verspreid zijn, kunnen ze verward worden met Gottronse papels, zoals deze gezien worden bij dermatomyositis.⁶ MRH kan zich ook presenteren met specifieke symptomen als koorts, gewichtsverlies en malaise.⁵

De polyarthritis bij MRH is in 75% van de gevallen gelokaliseerd aan de interfalangeaal gewrichten van de handen. Destructieve arthropathie is daarbij het klassieke beeld, met name van de DIP-gewrichten.⁷



Figuur 6. Beeldvorming 1 jaar na de diagnose: evidente erosieve veranderingen, distaal meer dan proximaal. Beiderzijds peri-articulair ontkalkingsbeeld.

Indien ook de PIP-gewrichten zijn aangedaan, kan een zogenaamd 'opera glass' deformiteit ontstaan.⁴ Met name in het begin van het ziekteproces kunnen pijn en zwelling van de gewrichten ernstig beperkend zijn. Andere gewrichten die ook aangedaan kunnen zijn, betreffen knieën (65%), schouders (36%), polsen (46%), heupen (9%), enkels (9%), voeten (6%) en ellebogen (31%).⁴ Er is over de jaren een lichte daling zichtbaar in het aantal destructieve arthropathieën bij MRH. Waarschijnlijk is deze daling te verklaren door meer agressievere medicamenteuze interventies. MRH vertoont zowel klinisch als radiologisch overeenkomsten met reumatoïde artritis, waardoor er vertraging kan ontstaan in het stellen van de juiste diagnose. Een evident verschil tussen deze twee aandoeningen is de betrokkenheid van DIP-gewrichten bij MRH.⁸ Tevens ontbreekt bij MRH radiologisch periostale botnieuwvorming die wel bij reumatoïde artritis gezien wordt.^{9,10}

De diagnose is gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek in combinatie met de karakteristieke bevinding bij PA-onderzoek van een huidbiopsie: histiocytair, veelkernige reuscellen van het foreign body type. Daarnaast is beeldvorming van de aangedane gewrichten van belang.

Tot op heden bestaat er geen causale behandeling voor MRH en de medicamenteuze therapie is grotendeels empirisch. De huidafwijkingen kunnen erg beperkend zijn, maar met name de ernstige destructies van gewrichten vereisen een agressieve behandelstrategie.¹¹ In de meeste gevallen hebben corticosteroïden en NSAID's louter een symptomatisch effect.¹² Uit de literatuur blijkt dat behandeling met immuunsuppressiva bij het voorkómen van progressie van destructie zinvol is. Methotrexaat is hierbij de eerste keus. Bij het ontbreken van effect kan eventueel cyclofosfamide gekozen worden.¹²

Van behandelingen met biologicals (TNF α -blokkers, met name etanercept) zijn ook positieve effecten beschreven.¹³ Vaak ontstaat gemiddeld acht jaar na de diagnose MRH permanente remissie.¹¹ De destructie van de gewrichten is dan helaas irreversibel.

CONCLUSIE

MRH is een zeldzame systemische aandoening behorend tot de groep van histiocytosen. De ziekte wordt gekenmerkt door een combinatie van karakteristieke papulonodulaire huidafwijkingen naast een vaak destructieve artropathie/artritis van met name de handen. Aangezien er in bijna 50% van de gevallen sprake is van snel progressieve destructie van gewrichten, is diagnosestelling en behandeling in de vroege fase van de ziekte van groot belang. In verband met de associatie van MRH met maligniteit (in 25% van de gevallen) is het noodzakelijk om patiënten in een vroeg stadium te verwijzen naar andere specialisten zoals de internist en indien van toepassing de gynaecoloog. Een agressieve behandelingsstrategie met immuunsuppressiva wordt sterk aanbevolen.

Dit artikel is eerder geplaatst in het *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie*. 2015;2:43-46.

LITERATUUR

1. Trotta F, Castellino G, Lo MA. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):759-72.
2. Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, Klippel JH, Davis JC, Jr. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):930-8.
3. El-Haddad B, Hammoud D, Shaver T, Shahouri S. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis. *Rheumatol Int* 2011;31(9):1235-8.
4. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore)* 1969;48(4):287-305.
5. Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(6):524-31.
6. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher HR, Werth VP. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2 Suppl):S11-S14.
7. Santilli D, Lo MA, Cavazzini PL, Trotta F. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):485-7.
8. Krause ML, Lehman JS, Warrington KJ. Multicentric reticulohistiocytosis can mimic rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(4):780-1.
9. Campbell DA, Edwards NL. Multicentric reticulohistiocytosis: systemic macrophage disorder. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5(2):301-19.
10. Gold RH, Metzger AL, Mirra JM, Weinberger HJ, Killebrew K. Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatitis). An erosive polyarthritides with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;124(4):610-24.
11. Yap FB. Multicentric reticulohistiocytosis in a Malaysian Chinese lady: a case report and review of literature. *Dermatol Online J* 2009;15(1):2.
12. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol* 2006;24(6):486-92.
13. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004;140(8):919-21.