



Huidafwijkingen bij het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis

D.P. Hack

Dermatomyositis (DM) is een auto-immuunziekte, die onderdeel uitmaakt van de groep idiopathische inflammatoire myopathiën, waarbij een ontstekingsproces van de dwarsgestreepte spieren kan leiden tot krachtsverlies. Een ontstekingsproces van de huid kan tevens zorgen voor huidafwijkingen, die tegelijkertijd met de myopathie of vaker er voorafgaand aan kunnen ontstaan. De meer karakteristieke huidafwijkingen zijn veelal bekend bij de dermatoloog, maar er zijn subtypes van dermatomyositis (en ziektebeelden geassocieerd met dermatomyositis) die gepaard kunnen gaan met minder karakteristieke huidafwijkingen, waardoor het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt. Het antisynthetase syndroom (geassocieerd met dermatomyositis), MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis zijn hier voorbeelden van.

Het herkennen van de huidafwijkingen bij deze ziektebeelden is belangrijk zodat er tijdig vervolgdagnostiek en behandeling, bijna altijd multidisciplinair, ingezet kan worden. Deze patiënten kunnen anders namelijk een niet herkende myositis, interstitiële longziekte of onderliggende maligniteit met bijkomende morbiditeit en mortaliteit hebben.

HUIDAFWIJINGEN BIJ DERMATOMYOSITIS

De NVDV richtlijn 'Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis' (herzien in 2018) verdeelt huidafwijkingen bij dermatomyositis onder karakteristieke (afbeelding 1A-E) en compatibele verschijnselen (tabel 1). [1] Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en



Afbeelding 1. Karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

A. Het teken van Gottron en Gottronse papels

B. Heliotroop erytheem [Daniel, de auteur vraagt of je de ogen in deze foto achter een zwarte balk kunt zetten]

C. 'Shawl sign'

D. Poikiloderma atrophicum vasculare

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AmsterdamUMC en afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere

Tabel 1. Huidafwijkingen bij dermatomyositis. Bron: NVDV richtlijn 'Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis'

Huidafwijkingen bij dermatomyositis	
Karakteristieke verschijnselen	
Het teken van Gottron	Symmetrisch gelokaliseerde erythemateuze of livide atrofische maculae, met of zonder oedeem, aan interfalangeale of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en mediale malleoli
Gotttronpapels	Symmetrisch gelokaliseerde, livide niet-schilferende papels (en plaques) aan de dorsale zijden van de interfalangeale en/of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en mediale malleoli
Heliotroop erytheem	Rood-violetachtige verkleuring van de bovenoogleden of het periorbitale weefsel met of zonder oedeem
Erytheem	Erytheem symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van de handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek ('shawl sign'), coeur, gelaat en voorhoofd
Poikiloderma atrophicans vasculare	Symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van de handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek ('shawl sign'), coeur, gelaat en voorhoofd
Compatibele verschijnselen	
	Periunguaal erytheem, teleangiëctasieën, erytheem in het gelaat (niet rond de ogen), lichtgevoelig erytheem, pigmentatie van het gelaat/de nek/andere plaatsen, calcificaties van huid of spier, sclerodactylie, oedemateuze vingers/handen, ulcus aan de vingertoppen, ulcus aan de strekzijde van gewrichten, livedo reticularis, Raynaudfenomeen
Zelden	Erythrodermie, urticaria, hypertrichosis, panniculitis, folliculaire hyperkeratose, acanthosis nigricans, alopecia, lipatrofie, ichthyosis, papulaire mucinose en hyperkeratose van de handpalmen

Wong type dermatomyositis kunnen naast karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis ook minder voorkomende huidafwijkingen voor dermatomyositis laten zien, maar welke wel meer specifiek zijn voor deze subtypes.

ANTISYNTHETASE SYNDROOM

Het antisynthetase syndroom is een auto-immuunziekte, ook behorend tot de idiopathische inflammatoire myopathieën, waarbij patiënten antistoffen aanmaken gericht tegen een aminoacyl transfer RNA synthetase (meestal anti-Jo-1) en komt vaker voor bij vrouwen. Deze patiënten kunnen een dermatomyositis (of polymyositis) hebben als onderdeel van het antisynthetase syndroom. [2]

De meest voorkomende huidafwijkingen hierbij zijn scherp begrensde hyperkeratose en niet-jeukend erytheem op zowel de radiale als ulnaire en palmaire zijdes van de handen en vingers, met name de vingertoppen. Dit wordt ook wel 'mechanic hands' (afbeelding 2), zoals gezien kan worden bij monteurs, genoemd.



Afbeelding 2. 'Mechanic hands' bij het antisynthetase syndroom.

Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

'Mechanic hands' kan ook bij dermatomyositis voorkomen.

Het wordt vaak aangezien voor handeczeem, waardoor het tijdig stellen van de diagnose vertraging kan oplopen.

Een huidbiopt laat hyperkeratose, focale parakeratose, psoriasisiforme acanthose, een vacuolaire grensvlakontsteking met Civatte bodies. Een mononucleair perivascuair ontstekingsinfiltraat en mucine depositie in de dermis zien. [3]

De histologie verschilt van eczeem en is dus van meerwaarde om te differentiëren tussen handeczeem en het antisynthetase syndroom.

Er is een hogere prevalentie (86%) [4] en hogere ernst van een interstitiële longziekte met snellere progressie in deze patiënten vergeleken met dermatomyositis en polymyositis patiënten. Dit zorgt voor een hogere morbiditeit en mortaliteit.

Een hogere incidentie van een non-erosieve artritis, fenomeen van Raynaud, gastro-oesofageale reflux en/of onverklaarbare koorts is beschreven en patiënten hebben vaak een meer therapieresistente myositis (prevalentie 73%) en/of interstitiële longziekte. Het risico op een onderliggende maligniteit lijkt niet verhoogd vergeleken met de algemene populatie. [5]

MDA-5 DERMATOMYOSITIS

Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) geassocieerde dermatomyositis is een subvorm sinds 2005 bekend, die gepaard gaat met karakteristieke mucocutane afwijkingen. MDA-5 antistoffen zijn dermatomyositis specifiek en worden niet gevonden in andere auto-immuun bindweefselziekten of inflammatoire myopathieën. MDA-5 antistoffen correleren met ziekteactiviteit en kunnen niet detecteerbaar zijn als de ziekte onder controle is. [6]

Naast de karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis laat deze vorm specifieke huidbeelden voor dit subtype zien. Vaak zeer pijnlijke ulceraties (40-82%) zijn het meest uitgesproken huidbeeld hierbij, die vaak op de strekzijdes van gewrichten aanwezig zijn, diep zijn met soms hyperkeratotische crustae rondom. Ulceraties kunnen ook mucosaal voorkomen (50%). De cutane ulceraties zijn vaak aanwezig in



Afbeelding 3. Ulceratie in Gottronse papels bij een MDA-5 dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC



Afbeelding 4. Ulceratie in een teken van Gottron ter hoogte van de strekzijde van de elleboog bij een MDA-5 dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

Gottronse papels (afbeelding 3), vaak op de vingertoppen, of in het teken van Gottron (afbeelding 4). Soms komen ze voor op zonlicht beschonen gebieden. Het ontwikkelen van osteomyelitis of gangreen door de ulceraties kan leiden tot vinger amputaties. Ulceraties bij MDA-5 dermatomyositis zijn een sterke voorspeller voor het ontwikkelen van een interstitiële longziekte.

Palmaire pijnlijke papels, maculae en plaques (20-60%) zijn andere unieke huidafwijkingen, welke meestal erythemateus ogen, maar ook bleek/atrofisch kunnen zijn op een livide achtergrond. De ulceraties en palmaire papels/maculae/plaques worden waarschijnlijk door een occlusieve vasculopathie veroorzaakt. Andere huidafwijkingen zijn een niet cicatriciële

diffuse alopecia (78%), 'mechanic hands' (67%) en panniculitis (20%). [6]

Histologie van palmaire papels en ulcera laten vaak een occlusieve vasculopathie zien van de kleine en middelgrote vaten in de dermis. Intravasculaire fibrinedeposities worden gezien, pauci-inflammatoir of met een mononucleair celfiltraat. Daarnaast laat de histologie een grensvlakontsteking met Civatte bodies, pigmentincontinentie, een oppervlakkig en dieprekend perivascular/peri-adnexaal infiltraat zien en dermale mucine depositie. Deze kenmerken zijn gelijkend op een cutane lupus erythematosus. [7]

Een vaak snel progressieve interstitiële longziekte (39-92%), vaak in patiënten van Aziatische afkomst, zorgt voor een hoge morbiditeit en mortaliteit. Patiënten zijn vaak klinisch amyopatisch (46-50%).

Andere bijkomende systemische verschijnselen zijn artralgie/arthritis (13-82%) en koorts (46-69%).

Het risico op een onderliggende maligniteit lijkt niet verhoogd. [6]

WONG TYPE DERMATOMYOSITIS

Bij het zeldzame Wong type dermatomyositis, voor het eerst beschreven in 1969 en waarvan minder dan 45 casus bekend, kunnen er naast de karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis ook huidafwijkingen (afbeelding 5 en 6) ontstaan die erg lijken op pityriasis rubra pilaris (PRP). [8,9]

De erythemateuze hyperkeratotische folliculaire papels, confluerend tot plaques, komen over het gehele lichaam. Ze zijn met name prominent aanwezig op het voorhoofd, de nek en nabij de haargrens. Alopecia van de aangedane scalp is beschreven.

Op de voet- en handruggen zijn de papels vaak lineair gerangschikt over het verloop van zezen en benige uitsteekels. Een enkele patiënt heeft hyperkeratose van de handpalmen en voetzolen. Het wordt vaak aangezien voor PRP en dermatomyositis wordt initieel vaak initieel overwogen.

Histopathologie, afgenomen van de papels, laat compacte orthokeratose, afwisselend met parakeratose in een checkerboard patroon zien (zoals ook bij PRP wordt gezien) en (non-)



Afbeelding 5. Op pityriasis rubra pilaris gelijkende laesies bij een Wong type dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC



Afbeelding 6. Op pityriasis rubra pilaris gelijkende laesies bij een Wong type dermatomyositis.
Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

folliculaire epidermale invaginaties gevuld met keratine met een mononucleair cel infiltraat in de dermis en soms pigmentincontinentie. Vaak is er maar heel subtiel grensvlakontsteking aanwezig met mucine depositie, waar overheen gekeken kan worden. [9]

Vanwege het lage aantal bekende casus is er geen duidelijk verband tussen dit type dermatomyositis en bepaalde myositis-specifieke auto-antistoffen en geen duidelijkheid over

bijkomende systemische verschijnselen. Het voorkomen van interstitiële longziekte is niet goed beschreven. Deze vorm komt bij zowel kinderen als op oudere leeftijd voor en de incidentie van myositis lijkt vergelijkbaar met de 'klasieke vorm' van dermatomyositis. Het is niet geheel duidelijk of er een associatie is met onderliggende maligniteiten. [10]

CONCLUSIES

Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis geven minder klassieke huidafwijkingen, waarbij de dermatoloog de diagnose soms niet tijdig herkent en vervolgdagnostiek/behandeling vertraging oploopt. Hierdoor kunnen met name een bijkomende interstitiële longziekte en myositis ook gemist worden. Het risico op een onderliggende maligniteit bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis lijken niet verhoogd en bij Wong type dermatitis is dit onduidelijk (overzicht tabel 2). De NVDV richtlijn adviseert wel screening op maligniteiten bij volwassen dermatomyositis patiënten, de eerste drie jaar jaarlijks.[1] Vervolgdagnostiek wat de dermatoloog kan inzetten bij een vermoeden op dermatomyositis bestaat uit het afnemen van onder andere een huidbiopt en serologische (myositis specifieke) antistofbepaling. Anti-nucleaire antistoffen (ANA)/ANA cascade en een myositis blot worden hiervoor gebruikt. Belangrijk is om na te gaan welke antistoffen in de myositis blot van uw laboratorium bepaald kunnen worden, want dit kan verschillen per lab.

Tabel 2. Overzicht antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis

	Antisynthetase syndroom	MDA-5 dermatomyositis	Wong type dermatomyositis
Huidafwijkingen¹	'Mechanic hands'	Pijnlijke ulceraties (40-82%) vaak in Gottronpapels of teken van Gottron. Palmaire pijnlijke papels, maculae en plaques. Ook: diffuse non-cicatriciële alopecia (78%), mechanic hands (67%), orale ulceratie (50%), panniculitis (20%)	Erythemateuze hyperkerratotische folliculaire papels (op PRP gelijkend) confluerend tot plaques
Antistoffen	Anti-Jo1, Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-OJ, Anti-EJ, Anti-KS, Anti-Zo, Anti-SC, Anti-JS, Anti-YRS	Anti-MDA-5	Geen duidelijk verband van bepaalde antistoffen met het ziektebeeld
Histologie	Hyperkeratose, focale parakeratose, psoriasiforme acanthose, vacuolaire grensvlakontsteking met Civatte bodies, mononucleair perivascuair ontstekingsinfiltraat en dermale mucine depositie	Grensvlakontsteking met Civatte bodies, pigmentincontinentie, oppervlakkig en dieprekend perivascuair/peri-adnexaal infiltraat, occlusieve vasculopathie van de kleine en middelgrote vaten in de dermis en intravasculaire fibrinedeposities (pauci-inflammatoir of met een mononucleair celfiltraat)	Compacte orthokeratose, afwisselend met parakeratose in een checkerboard patroon (zoals ook bij PRP) en (non-) folliculaire epidermale invaginaties gevuld met keratine met een mononucleair celfiltraat in de dermis en soms pigmentincontinentie. Vaak heel subtiel grensvlakontsteking met dermale mucine depositie
Interstitiële longziekte	Prevalentie 86% en hoge ziekte-ernst met bijkomende morbiditeit en mortaliteit	Vaak snel progressief (39-92%) met een hoge morbiditeit en mortaliteit	Niet goed beschreven
Myositis	Prevalentie 73% en vaak therapieresistent	Vaak klinisch amyopatisch (46-50%)	Incidentie myositis lijkt vergelijkbaar met 'klasieke' van dermatomyositis
Kans op onderliggende maligniteit	Lijkt niet verhoogd	Lijkt niet verhoogd	Niet geheel duidelijk
Andere bijkomende systemische klachten	Non-erosieve artritis, fenomeen van Raynaud, gastro-oesofageale reflux en/of onverklaarbare koorts	Artralgie/artritis (13-82%) en koorts (46-69%)	Niet goed beschreven

¹ Naast de karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis

PRP Pityriasis rubra pilaris

Vraag naar niet-gebruikelijke spierpijn bij inspanning en ga na of er symmetrische spierzwakte optreedt aan de ledematen (proximaal), halsbuigspieren en slijkspiers. Bij afwezigheid van genoemde klachten kan er een amyopatische dermatomyositis spelen. Tevens kunnen bloedwaarden gerelateerd aan spierafbraak (met name creatinine kinase, lactaat dehydrogenase en ASAT/ALAT) afgenomen worden.

Ga na of er recent of in de voorgeschiedenis aanwijzingen zijn voor een interstitiële longziekte. Verdere diagnostiek en behandeling zal bijna altijd multidisciplinair moeten plaatsvinden (neuroloog, reumatoloog, internist, kinderarts, revalidatiearts en dermatoloog).

LEERPUNTEN

- De huidafwijkingen bij klassieke dermatomyositis kunnen tegelijkertijd met de myositis of vaker er voorafgaand aan ontstaan.
- Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis kunnen naast de karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis ook minder voorkomende huidafwijkingen voor dermatomyositis laten zien, maar welke wel meer specifiek zijn voor deze subtypes.
- Bij het antisynthetase syndroom ziet men vaak 'mechanic hands'.
- MDA-5 dermatomyositis laat (muco)cutane ulceratie zien, vaak bovenop karakteristieke afwijkingen voor dermatomyositis en palmar pijnlijke papels, maculae en plaques.
- Wong type dermatomyositis laat een op pityriasis rubra pilaris gelijkend huidbeeld zien.
- Een vaak snel progressieve interstitiële longziekte bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis zorgen voor een hoge morbiditeit en mortaliteit.

- Het risico op een onderliggende maligniteit bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis lijken niet verhoogd en bij Wong type dermatitis is dit onduidelijk.
- Vervolgdiagnostiek naar dermatomyositis wat de dermatoloog kan inzetten: een huidbiopt, serologische (myositis specifieke) antistof bepaling, bloedwaarden gerelateerd aan spierafbraak (met name creatinine kinase, lactaat dehydrogenase en ASAT/ALAT)
- Verdere diagnostiek en behandeling zal bijna altijd multidisciplinair moeten plaatsvinden (neuroloog, reumatoloog, internist, kinderarts, revalidatiearts en dermatoloog).

TREFWOORDEN

Antisynthetase syndroom - MDA-5 dermatomyositis - Wong type dermatomyositis

GEMELDE BELANGENVERSTRENGING

Geen

LITERATUUR

1. NVDV richtlijn 'Dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) en sporadische inclusion body'-myositis (sIBM)' (2005, herzien 2018)
2. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med*. 2016 Sep;23(5):218-226.
3. Mii S, Kobayashi R, Nakano T, Harada H, Okada M, Matsui Y, Fujii T, Eto H. A histopathologic study of mechanic's hands associated with dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1177-82.
4. Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1271-82.
5. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):210-7.
6. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):776-785.
7. Chan AWS, Cheung CM, Wong PC, Choi PCL, Ng JKM, Li JJX. Increased histological severity and chronicity of interface inflammation in anti-MDA5 dermatomyositis-A comparative dermatopathological analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023 Oct;26(10):2031-2036.
8. Wong KO. Dermatomyositis: a clinical investigation of twenty three cases in Hong Kong. *Br J Dermatol* 1969;81:544-547.
9. Kowalski EH, Kenney HM, Richardson CT. Wong-type dermatomyositis with interstitial lung disease and anti-SRP and -PM/Scl antibodies treated with intravenous immunoglobulin. *JAAD Case Rep*. 2023 Sep 9;41:26-29.
10. Mutasim DF, Egesi A, Spicknall KE. Wong-type dermatomyositis: a mimic of many dermatoses. *J Cutan Pathol*. 2016 Sep;43(9):781-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Dennis Hack

E-mail: d.p.hack@amsterdamumc.nl en dhack@flevoziekenhuis.nl