



*on***derm***meer*

onDERMeer compleet

VERZAMELEDITIE

Ruim tien jaar geleden tijdens een voorbereiding op een congres ontstond het idee om een inventarisatie te maken van het gebruik van ciclosporine voor verschillende huidziekten. Een redactie van dermatologen en een immunoloog begon deze serie om in kort bestek de therapeutische mogelijkheden van systemische immunosuppressiva te bespreken voor hardnekkige dermatosen met een immunologische achtergrond. Dermatologen in Nederland werden gevraagd om specifieke casus in te sturen voor publicatie: 'De casereports over immuungemedieerde dermatosen'.

Zo ontstonden de eerste tien à twaalf nummers. Hierna besloot de redactie om de horizon te verbreden en meer algemene immunologische werkingsmechanismen te bespreken, zonder de klinische en dermatologische aspecten uit het oog te verliezen: 'Over immuungemedieerde dermatosen'.

Er verschenen nummers over regulatoire T-cellen en biologicals, echter ook over pruritus en lokale behandeling van nagelpsoriasis. Het laatste nummer in deze serie viel recent bij u in de bus; over vitiligo en maligne melanoom. Ter afsluiting van dit project heeft de redactie een compilatie van de afgelopen 25 edities van onDERMeer in bijgewerkte versie gemaakt.

Bij deze willen alle redactieleden Novartis Pharma hartelijk dank zeggen voor de jarenlange ondersteuning van dit project.

Ik wens u veel leesplezier toe en moge dit een handig naslagwerk blijven.

Namens de redactie,

P.B. Nanninga

Immuun-gemedieerde dermatosen

De auto-immuun gemedieerde bulleuze dermatosen zijn onomstotelijk de bekendste immuun-gemedieerde dermatosen. Pemphigus, parapemphigus (steeds vaker, zoals in het buitenland, als pemphigoid aangeduid), lineaire IgA-dermatose, en varianten van verworven epidermolysis bullosa zijn de bekendste. Patiënten vormen auto-antistoffen tegen eiwitten die adhesie verzorgen en de auto-antigenen zijn inmiddels vrij precies bekend. Onduidelijk is echter waarom deze auto-antistoffen worden gemaakt. In immunologische termen, waarom wordt op enig moment de tolerantie voor auto-antigenen doorbroken en treedt er auto-immuniteit op?

Een andere bekende en tot de kern van de immuun-gemedieerde dermatosen gerekende huidziekte is lupus erythematoses (LE). Er bestaat een spectrum van LE van de huid, van de klassieke en veel voorkomende chronische discoïde LE (CDLE), via LE profundus, naar cutaan gedissemineerde CDLE, tot subacute cutane LE en huid-LE varianten bij systemische LE (SLE). Overlapsyndromen met pemphigus, sclerodermie, lichen planus en dermatomyositis komen voor, en daarmee is weer een aantal andere immuun-gemedieerde huidziekten genoemd.

Bij CDLE worden vaak antilichamen ter plaatse van de basaalmembraan-regio van de epidermo-dermale overgang waargenomen, maar over de specificiteit daarvan bestaat geen zekerheid. Men vermoedt dat het gaat om (meestal niet in de circulatie terug te vinden) antistoffen tegen DNA, die DNA herkennen op de celwand van basale keratinocyten. Dat DNA is daar terechtgekomen als gevolg van UV-schade, waardoor het beschikbaar komt voor binding met de antiDNA auto-antistoffen, waarna een immuuncomplex gemedieerde ontsteking ontstaat.

Contactallergisch eczeem is een van de meest bestudeerde ziekten van de huid in immunologisch opzicht. De belangstelling vanuit de immunologie voor dit beeld is het gevolg van het feit dat essentiële immunologische principes als sensibilisatie, vertraagd type (T-cel gemedieerde) overgevoeligheid, en elicitering in dierexperimentele contactdermatitis zo goed kunnen worden geanalyseerd.

Atopisch eczeem wordt ook wel tot de immuun-gemedieerde dermatosen gerekend. Wat de exacte immunopathogenese van deze aandoening is, staat echter niet vast. Er zijn onderzoekers die een grote rol zien weggelegd voor de vorming van allergeen-specifiek IgE. Dat is het centrale kenmerk van atopie, en de in de lymfeklieren gemaakte IgE-antistoffen sensibiliseren vervolgens via de circulatie de target-organen van atopie; respiratoir systeem, gastro-intestinaal systeem, en de huid. Maar er zijn ook onderzoekers die denken dat atopie kan bestaan zonder allergeen-specifiek IgE. Persoonlijk denk ik dat er dan van atopie geen sprake is, en heb ik voorgesteld het op atopisch eczeem gelijkende beeld dan atopiform eczeem of dermatitis te noemen (1,2).

Ten slotte psoriasis. De laatste twintig jaar is de gedachte geweest dat psoriasis een T-cel gemedieerde ziekte is, waar als gevolg van T-cel activatie hyperproliferatie en abnormale differentiatie van de epidermis optreedt. Tot op heden is echter geen auto-antigeen gevonden. Sterker nog, er is sprake van een verschuiving van het paradigma richting natuurlijke immuniteit (innate immunity). Psoriasis wordt meer en meer gezien als een ziekte waarbij alle elementen van het natuurlijke afweersysteem van de huid zijn geactiveerd. Voor specifieke T-cel responsen is geen plaats meer. Zonder aanwijsbare reden ontstaat een brede, niet-specifieke afweerrespons, waarbij de epidermale hyperplasie als onderdeel daarvan wordt beschouwd (3).

Prof. dr. J.D. Bos
Hoofd Afdeling Huidziekten AMC

1. Bos JD, Brenninkmeyer EEA, Schram ME et al. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Exp Dermatology* 2010;19:325-331
2. Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 415-417.
3. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: activation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.

Colofon

OnDERMeer verscheen 4x per jaar en werd gratis toegezonden aan dermatologen en dermatologen in opleiding.

Redactie

P.B. Nanninga, dermatoloog, AMC, Amsterdam

P.M. van Hagen, internist, ErasmusMC, Rotterdam

H.C.J. Liberton, dermatoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

H.B. Thio, dermatoloog, ErasmusMC, Rotterdam

E.R. Lonnee, dermatoloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam

S.K. Dekker, dermatoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

Illustraties: Nina Anamwat

Eindredactie: K. van Bilsen, ErasmusMC, Rotterdam

De redactie van Ondermeer is onafhankelijk.

Gesponsord door

 **NOVARTIS**
www.novartis.nl

De inhoud van deze uitgave geeft de mening van de auteurs weer en niet noodzakelijkerwijs die van Novartis Pharma B.V.

Inhoud

nr. 1	Constitutioneel eczeem	5
nr. 2	De ziekte van Behçet	11
nr. 3	Lichen Ruber Planus	16
nr. 4	Alopecia areata	23
nr. 5	De ziekte van Reiter	28
nr. 6	Chronische urticaria	33
nr. 7	Gebruik Ciclosporine	39
nr. 8	Mastocytose	46
nr. 9	Pemphigus vulgaris	55
nr. 10	Sarcoïdose	60
nr. 11	Het syndroom van Sjögren	66
nr. 12	Zwangerschapsdermatosen	87
nr. 13	Auto-antistoffen	93
nr. 14	De behandeling van constitutioneel eczeem met tacrolimus/pimecrolimus	106
nr. 15	De werking van mycofenolzuur	112
	Mycofenolzuur bij psoriasis	113
	Mycofenolzuur bij constitutioneel eczeem	115
nr. 16	Regulatoire T-cellen	120
nr. 17	Immuno-surveillance bij kanker	130
nr. 18	Pruritus: een multifactorieel probleem	138
nr. 19	Lokale behandeling van nagelpsoriasis	144
nr. 20	Imatinib mesylaat: een nieuwe behandeling bij systemische sclerose?	150
nr. 21	Het gebruik van ciclosporine A ter behandeling van plaque psoriasis anno 2009	156
	Ciclosporine A bij ernstig constitutioneel eczeem: aanbevelingen voor de praktijk	161
nr. 22	Behandeling van auto-immuunblaarziekten	168
nr. 23	Cutane manifestaties van diabetes mellitus	174
nr. 24	Biologicals: specifieke targeting in het immuunsysteem	183
nr. 25	Vitiligo: pathogenese, diagnose, behandeling en de relatie tot melanoom	190

Constitutioneel eczeem

P.B. Nanninga, dermatoloog, AMC, Amsterdam

Inleiding

Constitutioneel eczeem is een frequent voorkomende, chronische, jeukende, inflammatoire dermatose, die voorkomt in families met een erfelijke aanleg. Door deze aanleg worden er na blootstelling aan een allergeen, specifieke IgE-antilichamen geproduceerd die in een cascade van reacties zorgen voor een allergische reactie. De prevalentie in de westerse wereld is in de laatste dertig jaar verdubbeld en wordt nu geschat op vijftien tot dertig procent bij kinderen en twee tot tien procent bij volwassenen. De oorzaak is multifactorieel bepaald. Een scala van factoren heeft invloed op het grillige verloop van deze aandoening, die overigens vaak samen gaat of afgewisseld wordt met astmatische bronchitis en allergische rhinitis en/of conjunctivitis. Onder deze factoren vallen bijvoorbeeld genetische predispositie, IgE regulatie, epitheliale barrièrefunctie, omgeving, klimaat, voedingsgewoonten en psychosociale achtergrond.

Casus

Een 33-jarige vrouw heeft al vanaf haar tweede levensjaar last van eczeem, aanvankelijk op de romp en in de loop van de tijd wisselend over het hele lichaam. Zowel vader als moeder zijn bekend met eczeemklachten, astmatische bronchitis en allergische rhinitis.

Op 2-jarige leeftijd was de eerste opname in het ziekenhuis in verband met therapie resistente eczematuze erupties. In de loop van de tienerjaren volgden meerdere opnames wegens het compleet derailleren van het eczeem met heftige impetiginisatie over het gehele lichaam. Op 12-jarige leeftijd kwam patiënte in contact met een tante die op dat moment een actieve HSV-1 infectie had, wat resulteerde in frequente episoden van een eczema herpeticum. Inmiddels had zij via de longarts en KNO-arts ook medicatie voor haar astmatische brochitis gekregen.

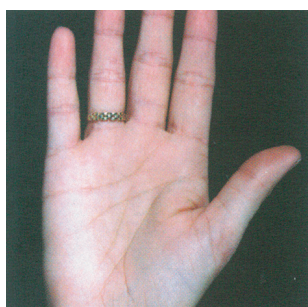
Intracutane testen en RAST-onderzoek lieten sterk positieve reacties zien op praktisch alle allergenen uit de screeningsreeks (Phadiatop) en vele uit de voedselmix. Het totaal IgE was sterk verhoogd, evenals het totaal aantal eosinofiele granulocyten. Epicutaan contact allergologisch onderzoek was negatief voor de Europese standaard reeks, de corticosteroïden reeks en de vehiculae (dermatologica) reeks.

Behandeling tot dan toe bestond uit teerzalven, corticosteroïden (klasse II en III) antibiotica en indifferente zalven en oliën. Op jong volwassen leeftijd volgden verschillende UV-kuren. Na haar tweede zwangerschap volgde een ernstige exacerbatie die ondanks een prednisonkuur met hoge doses gedurende enkele weken, een langdurige dagbehandeling noodzakelijk maakte.

Inmiddels is de thuiszorg frequent aanwezig ter ondersteuning van het gezin. Patiënte is door deze situatie psychosociaal dermate uit haar evenwicht dat het RIAGG uiteindelijk wordt ingeschakeld. Dan consulteert patiënte een Chinese kruidenarts die haar behandelt met aftreksels van kruiden, zalven en een dieet. Zij volgt dit zeer consequent met een redelijk goed resultaat. Zij moet hier na een jaar mee staken daar het voor haar, ondanks steun van de verzekering, financieel niet meer op te brengen is.

Opnieuw volgt een periode met heftig eczeem. Zij is langzamerhand ten einde raad. Besloten wordt haar te behandelen met ciclosporine (5 mg/kg lichaamsgewicht) onder controle van nierfunctie en bloeddruk. Na verloop van enkele weken komt het eczeem in rustiger fase en na drie maanden therapie wordt deze medicatie in het voorjaar afgebouwd en ten slotte gestaakt. Zij gebruikt dan indifferente lokale middelen en één- tot tweemaal per week een klasse II corticosteroïdenzalf.

In de daarop volgende herfst volgt wederom een periode met ernstig eczeem. Patiënte verzoekt om een nieuwe behandeling met ciclosporine.



Immunopathologie van constitutioneel eczeem

Door verschillende oorzaken kunnen diverse in de huid aanwezige immunocompetente cellen worden geactiveerd en door de productie van factoren en cytokines worden betrokken bij de regulering van de immuunrespons. Ook niet in de huid aanwezige immunocompetente cellen worden in een cascade van reacties aangetrokken en spelen aldus een rol bij het inflammatoire proces in de huid.

De belangrijkste celtypen zijn de T- en B-lymfocyten, eosinofiele granulocyten, keratinocyten en mestcellen. In het vereenvoudigde schema is de interactie tussen de verschillende celtypen weergegeven, met de T-lymfocyt in de spilfunctie (figuur 1). T-lymfocyten worden waarschijnlijk via zowel een antigeen-afhankelijke (aeroallergenen, voedselallergenen, bacteriële superantigenen) als een antigeen-onafhankelijke (irritantia) weg geactiveerd. De klassieke antigeen-afhankelijke weg loopt via de presentatie van het antigeen door een antigeen-presenterende cel (Langerhans cel) aan de T-lymfocyt die daardoor geactiveerd wordt (de Th2 cel). De antigeen-onafhankelijke weg die leidt tot activatie van T-lymfocyten loopt via cytokines uit keratinocyten die op hun beurt weer geactiveerd zijn door endogene of exogene stimuli (krabben, bacteriën zoals *Staphylococcus aureus*).

Twee hypothesen doen nu opgeld: de een stelt dat het primaire defect van immunologische oorsprong is met als gevolg een IgE-gemedieerde sensibilisatie. Hierdoor ontstaat een epiteliale barrière-dysfunctie door de lokale ontsteking. De andere hypothese zet deze barrière-dysfunctie op de voorgrond, een intrinsiek defect (genetisch?) in de keratinocyten zou hier verantwoordelijk voor zijn.

Bij meer dan negentig procent van de patiënten blijkt de huid gekoloniseerd te zijn met *Staph. aureus*. Dit heeft een negatief effect op de barrierefunctie van de huid, vergroot de ontstekingsreactie en genereert de specifieke IgE productie.

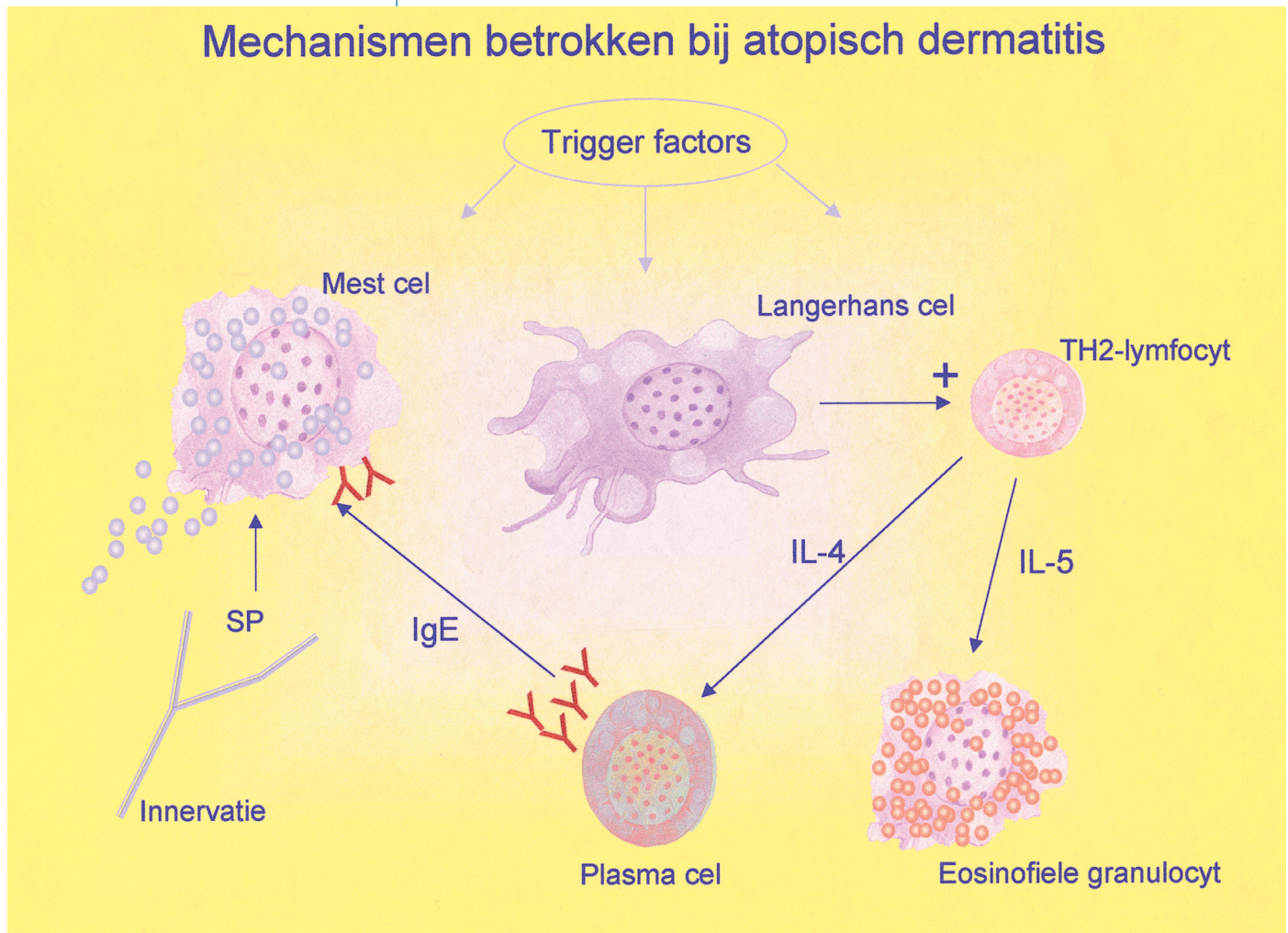
Geactiveerde T-lymfocyten zijn van het Th1 of Th2 type. Deze beide types indien geactiveerd leiden tot het vrijkomen van verschillende interleukines: IL-4 en IL-5 door Th2 cellen en IL-2 en interferon gamma door Th1 cellen. Bij atopische dermatitis zou er een toegenomen IL-4 en IL-5 productie zijn door dominantie van Th2 cellen. Deze dominantie zou ontstaan door een dysfunctie van de besproken barrierefunctie van de huid. Hierdoor kunnen grootmoleculaire stoffen als pollen en huisstofmijt-producten in de huid geraken met als gevolg het ontstaan van allergeenspecifieke T-cellen. IL-4 zet B-cellen aan tot transformatie in in IgE producerende plasmacellen. IgE bewerkstelligt de degranulatie van mestcellen. Deze mestcellen kunnen ook degranuleren via andere wegen zoals substance P dat onder andere vrijkomt uit huidzenuwvezels. IL-5 initieert een proliferatie van eosinofiele granulocyten. Deze worden verantwoordelijk gehouden voor de weefselschade die ontstaat tijdens het ontstekingsproces door secretie van toxische peptiden. Van IL-2 en interferon gamma wordt verondersteld dat zij het ontstekingsproces onderhouden.

Circulerende T-lymfocyten vinden hun weg naar de ontstekingshaard door het tot expressie komen van specifieke adhesiemoleculen op het vaatendotheel. Tevens kunnen T-lymfocyten binden aan keratinocyten die verscheidene factoren en chemo-attractanten produceren die het ontstekingsproces aldus onderhouden.

Bij het ontstekingsproces zijn dus verschillende compartimenten betrokken, zoals huid, het perifere bloed, het lymfestelsel en mogelijk het zenuwstelsel. De interactie kan worden beschouwd als een vicieuze cirkel waarin alle compartimenten met hun verschillende stimuli, ontstekingsmediatoren en vele reacties bijdragen tot het in stand houden van het klinisch waarneembare eczeem.

Het histologische beeld van constitutioneel eczeem kenmerkt zich door een hyperkeratotische en parakeratotische verhoorning van de epidermis die acanthotisch verbreed is. Tevens een perivascular lymfo-histiocytair infiltraat met exocytose. In meer acute stadia vallen spongiotische vesikels op.

Mechanismen betrokken bij constitutioneel eczeem



Figuur 1

Behandeling van constitutioneel eczeem

Er is in de loop der tijd een heel arsenaal aan therapiemodaliteiten voor constitutioneel eczeem ontwikkeld. Naast de lokale therapie met teer- en corticosteroïd-bevattende producten wordt al langere tijd gebruik gemaakt van UV-bestraling. Er dient natuurlijk aandacht zijn voor het herstel van de barrièrefunctie van de huid door het zeer regelmatig appliceren van emollientia. Het verminderen van de kolonisatie van met name Staph. aureus blijkt eveneens zeer zinvol. Ook zeer oude therapieën waaronder de traditionele Chinese kruidentherapie mogen zich weer in een toenemende belangstelling verheugen (zie tabel).

Aan deze behandelingen is de laatste tien jaar na veel onderzoek een nieuwe modaliteit toegevoegd, te weten de systemische immunosuppressieve middelen. Hieronder vallen ciclosporine, tacrolimus, rapamycine, ascomycine en cytokinen. Ciclosporine staat inmiddels als eerstekeuze middel genoteerd. We zullen deze nieuwe therapieën kort de revue laten passeren.

Ciclosporine, een polypeptide afkomstig uit een bepaalde schimmel, is een sterke inhibitor van de T-lymfocyt afhankelijke immuunrespons. Er bestaan tevens aanwijzingen dat ciclosporine degranulatie van mestcellen direct remt.

Het middel kent een dosis- en tijdgerelateerd aantal bijwerkingen zoals hypertensie en nefrotoxiciteit. Tevens bestaat er interactie met andere medicamenten uit verschillende groepen zoals azolen antibiotica, orale anticonceptiva en anti-epileptica. In een lokale toepassing is het tot op heden nog niet succesvol gebleken.

Tacrolimus, een immunosuppressief macrolide antibioticum is een sterke inhibitor van de T-helpercel proliferatie en is werkzaam in de systemische behandeling van psoriasis. Het kent een zelfde soort bijwerkingenprofiel als ciclosporine, echter het is tien tot honderd maal krachtiger. In een klinische studie heeft het middel bewezen werkzaam te zijn voor atopisch eczeem. In andere studies bleek het ook werkzaam in een lokale toepassing. Behalve enige irritatie heeft het in deze toepassing geen bijwerkingen vertoond, noch sensibilisatie. Het middel is echter nog niet commercieel verkrijgbaar.

Rapamycine is net als tacrolimus een macrolide antibioticum, met echter een andere werking: het blokkeert niet de productie van T-cel groeifactoren IL-2 en IL-4, maar vormt complexen met een bepaald bindingsproteïne en voorkomt zo activatie van kinases. Het werkt dus later in de celcyclus door remming van groeifactor gemedieerde signaal pathways. Het bijwerkingenprofiel omvat hypertriglyceridaemie, thrombocyopenie en leverenzymstijgingen. Het heeft een synergisch effect met ciclosporine en studies worden uitgevoerd om de bijwerkingen van beide middelen zo te reduceren.

Ook ascomycine behoort tot de macrolide antibiotica en kent sterke anti-inflammatoire eigenschappen resulterend in een verminderde activiteit van T-lymfocyten en daardoor een remmende werking op de keratinocyten. In ernstige psoriasis liet het in lokale toepassing bemoedigende resultaten zien. Studies worden nu uitgevoerd om deze werking bij constitutioneel eczeem te valideren.

Wat betreft de cytokines zijn er onderzoeken verricht naar de werkzaamheid van interferonen, met name de alpha en gamma typen. De biologische effecten omvatten onder andere controle van celgroei en celdifferentiatie en modulatie van zowel de humorale als de cellulaire immuunrespons.

De traditionele Chinese kruiden worden op maat voor de patiënt samengesteld en moeten worden gebruikt als adjuvans in het bad en als extract gedronken worden tezamen met een strikt dieet waarin gefrituurde producten en bepaalde groenten vermeden moeten worden. Ook zalven met daarin verwerkte kruiden worden gebruikt. Analyse van de verschillende kruiden liet zien dat deze zowel steroïdale als niet-steroïdale anti-inflammatoire eigenschappen bezitten alsmede antihistaminerge en zelfs immunosuppressieve.

Thans wordt veel onderzoek gedaan naar off-label gebruik van verschillende groepen medicamenten zoals mycophenolaat mofetil, methotrexaat, interferonen en pimecrolimus oraal. Daarnaast worden beschikbare biologics getest, waaronder infliximab en etanercept. Ook deze middelen blijken effectief bij sommige patiënten maar langdurig gebruik draagt het risico van infecties met zich mee en een vergrote kans op maligniteiten.

Tabel 1

Toegepaste therapieën bij constitutioneel eczeem

	Bewezen werkzaam	Experimenteel
Lokale middelen	Teer bevattende producten Corticosteroïd bevattende producten Indifferente zalven en olieën Antiseptica Tacrolimus Pimecrolimus	Ascomycine Chinese kruiden
Systemische middelen	Corticosteroïden UV-bestraling Ciclosporine	Methotrexaat Pimecrolimus Biologicals Tacrolimus Rapamycine Cytokines Chinese kruiden

Conclusie

Gezien het gegeven dat constitutioneel eczeem verloopt in exacerbaties en remissies en na enige tijd refractair wordt voor monotherapie lijkt een aanpak voor de behandeling ervan gelijkenis te vertonen met die van psoriasis, namelijk in een roterend schema. Hierin hebben meerdere van voornoemde middelen een plaats en lijken met name ciclosporine en UV therapie in aanmerking te komen voor systemische therapie.

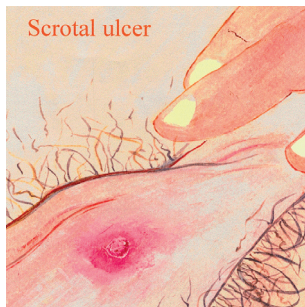
Referenties

- Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul; 118 (1): 209-13. Epub 2006 Jun 9. Review
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010 May; 22 (2): 125-37. Epub 2010 May 17.
- Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009 May; 123 (5): e808-14.
- Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010 Mar; 162 (3): 661-8. Epub 2009 Oct 26.
- Van Joost T, Stolz E, Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol*. 1987 Feb; 123 (2): 166-7.
- Brehler R, Hildebrand A, Luger TA. Recent developments in the treatment of atopic eczema. *J Am Acad Dermatol*. 1997
- De Rie MA, Bos JD. Cyclosporine immunotherapy. *Clin Dermatol*. 1997 Sep-Oct; 15 (5): 811-21. Review.
- Gupta AK, Sauder DN. The use of ciclosporine to treat cutaneous diseases. *Dermatologic Therapy* 1998; 5: 64-73
- Van Joost Th, Bos JD, Starink ThM. T-cell mediated dermatoses: an anthology of certain T cell mediated inflammatory dermatoses. Bohn van Stafleu Van Loghem, 1993.
- Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol*. 1999 May; 135 (5): 574-80. Review.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991 Jul 20; 338 (8760): 137-40.
- Van Leent EJ, Gräber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1998 Jul; 134 (7): 805-9.

De ziekte van Behçet

P.M. van Hagen, internist-immunoloog, Erasmus MC

Inleiding



Ulceratieve afwijkingen in de mond en aan de genitalia worden snel in verband gebracht met seksueel overdraagbare aandoeningen zoals herpes genitalis. Orale en/of genitale ulcera hebben een uitgebreide differentiaal diagnose zoals M. Crohn, SLE, erythema multiforme, trauma, tuberculose, fixed drug eruption en maligniteiten. Door de toegenomen immigratie worden artsen uit diverse disciplines steeds vaker geconfronteerd met een andere belangrijke oorzaak: M. Behçet, een ziekte die juist wordt gekenmerkt door orale en genitale ulceraties. De oorzaak van dit ziektebeeld is niet bekend; M. Behçet wordt daarom beschouwd als een auto-immuunziekte. De symptomalogie van de ziekte loopt sterk uiteen en de behandeling is dan ook sterk afhankelijk van de aangedane organen en de ernst van het klachtenpatroon. Ciclosporine is een internationaal geaccepteerde behandeling voor retinale vasculitis bij M. Behçet, maar kan ook een uitkomst bieden bij refractaire huidbetrokkenheid in het kader van M. Behçet.

Casus

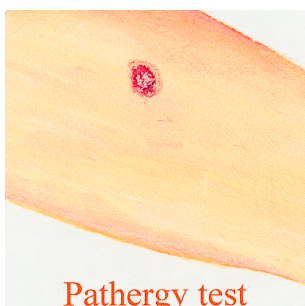


Patiënt is een 34-jarige Turkse man die de huisarts bezocht in verband met pijnlijke scrotale laesies. Hij werd onder verdenking van herpes genitalis door de huisarts behandeld met aciclovir. Bij onderzoek werden scrotale ulcera gezien met een diameter van één centimeter maar ook uitgebreide littekens. Omdat er anamnestic sprake was van recidiverende orale ulcera werd patiënt onder verdenking M. Behçet naar ons ziekenhuis verwezen.

Uit de verdere anamnese bleek dat patiënt sedert jaren recidiverende pijnlijke orale aften had. Verder was de patiënt enkele jaren geleden door de oogarts gezien in verband met een oogontsteking. Daarnaast had hij gewrichtsklachten van polsen, handen en enkels. Bij lichamelijk onderzoek werden een oppervlakkig ulcus gezien van het wangslimvlies en verder scrotale ulcera en littekens. PA onderzoek van de scrotale ulcera liet een niet-specifieke ulcererende ontsteking zien. HSV IgM en IgG waren negatief, evenals de HSV kweek en overige testen op seksueel overdraagbare aandoeningen inclusief HIV-test en luesserologie. De pathergietest was positief. Het routine laboratoriumonderzoek toonde geen duidelijke afwijkingen. Op grond van de recidiverende orale aften, genitale ulcera en positieve pathergietest werd de diagnose M. Behçet gesteld. Een actieve uveïtis werd door de oogarts uitgesloten.

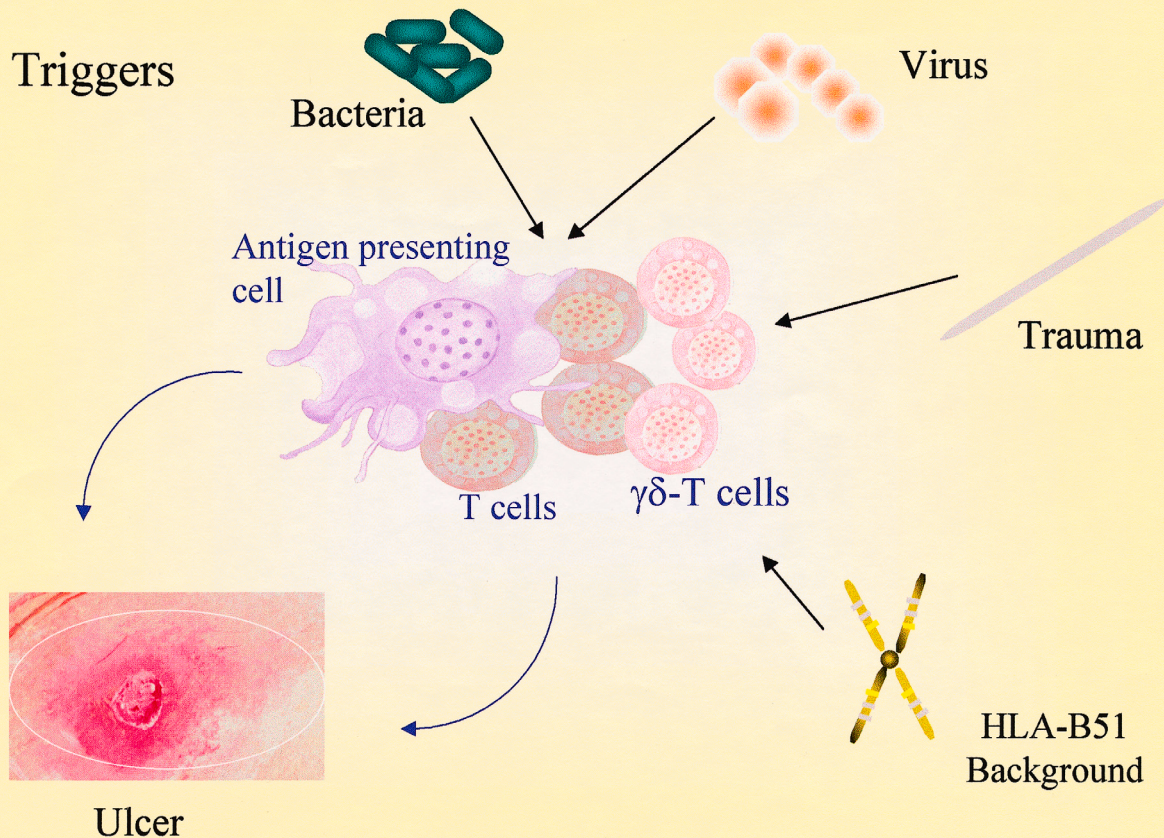
Patiënt had erg veel pijn door de scrotale laesies; het was voor hem onmogelijk om normale kleding te dragen. Door de huisarts werd reeds lidocaïne crème voorgeschreven. Er werd behandeling ingesteld met colchicine. Dit had helaas onvoldoende resultaat hetgeen bij patiënt tot depressieve verschijnselen leidde. Combinatie van colchicine met lage dosering prednison leidde wel tot remissie maar onder afbouw van de steroïden recidiveerden de scrotale ulcera. Reden om over te gaan op monotherapie met lage dosering ciclosporine (tweemaal daags 100 mg) wat leidde tot complete remissie van de ziekteverschijnselen.

Morbus Behçet



De Turkse dermatoloog Hulusi Behçet beschreef in 1937 een syndroom, bestaande uit een trias van recidiverende orale en genitale ulcera met daarbij oogontstekingen. Er bestaat geen specifieke laboratoriumtest, de diagnose wordt nog steeds gesteld op grond van het klinische beeld (tabel 1). De pathergietest (optreden van een papulopustel na subcutane injectie van fysiologisch zout) is een diagnostisch criterium, maar het percentage positieve testuitslagen is sterk afhankelijk van de onderzochte bevolkingsgroep en loopt daarom sterk uiteen (twintig tot tachtig procent). Een negatieve pathergietest sluit M. Behçet niet uit. Het blijft echter wel een zeer intrigerend fenomeen dat een trauma resulteert in een ontstekingsreactie. Ook op andere plaatsen kan na een trauma, zoals bijvoorbeeld na een arteriële punctie, bij een patiënt met M. Behçet, een ontstekingsreactie ontstaan met als uiteindelijk resultaat een

Factors in the pathophysiology of Behçet's disease



Figuur 1

vals aneurysma bijvoorbeeld. De ziekte van Behçet komt wereldwijd voor, met een verhoogde prevalentie in het gebied rond de Middellandse Zee en in Oost-Azië. Er bestaat een hoge prevalentie in het noorden van Japan (1:10.000) en een lage prevalentie in Europa (1:500.000). Voor Nederland zijn geen prevalentie-gegevens bekend. De meest romantische hypothese met betrekking tot deze prevalenties is dat verspreiding van deze ziekte (via verantwoordelijke genen) heeft plaatsgevonden langs de 'zijderups-route'. Er bestaat een associatie met het HLA-B51; ongeveer de helft van de patiënten is HLA-B51 positief. Het begin van de symptomen valt over het algemeen in de derde decade en betreft derhalve voornamelijk jong-volwassenen. In gebieden met een hogere prevalentie komt de aandoening vaker bij mannen voor dan bij vrouwen (m:v=5:1).

De etiologie is tot op heden onbekend. In figuur 1 zijn uiteenlopende mogelijke pathofysiologische mechanismen weergegeven die geopperd zijn in relatie tot M. Behçet dan wel met een verhoging van ziekteactiviteit. Histologisch wordt bij de ziekte van Behçet vaak een vasculitis of perivasculitis gezien. Deze kan alle vaatkalibers aantasten maar betreft met name kleine venen en arteriën. Histologisch onderzoek draagt niet direct bij tot het stellen van de diagnose, maar kan voor differentiaal diagnostische overwegingen wel degelijk van belang zijn. Opvallend is de infiltratie met T-lymfocyten zowel in de ontstekingsinfiltraten als ter plaatse van de pathergietest-reactie. Recent werd gesuggereerd dat vooral een bepaald type T-cel een rol lijkt te spelen, de zogeheten $\gamma\delta$ -T-cellen. Dit zijn T-cellen die betrokken zijn bij de initiële immuunreactie.

Deze cellen worden direct geactiveerd door weefselschade en zijn in staat om de verdere immuunrespons te activeren, onder andere via antigeen-presenterende cellen. Frequent worden ook auto-antilichamen tegen bestanddelen van het mondslijmvlies en endotheel gevonden welke geen pathogenetische rol spelen. Andere factoren zoals virale (bijvoorbeeld HSV) en bacteriële infecties (bijvoorbeeld streptococci), genetische predispositie en een defect in de immuunregulatie na blootstelling aan bepaalde infectieuze agentia zouden een rol kunnen spelen.

De ziekte van Behçet is een multi-orgaanziekte. Behalve vaak voorkomende verschijnselen zoals recidiverende orale afters en ulcera, genitale ulcera (64-90 procent), artritis (28-100 procent), huidafwijkingen (42-90 procent) en oogaandoeningen (27-79 procent), kan er sprake zijn van levensbedreigende vasculaire complicaties (tabel 2). Een regelmatig voorkomende invaliderende complicatie is toenemend visusverlies, uiteindelijk gevolgd door blindheid. Ook werd een associatie gevonden tussen het voorkomen van huidaandoeningen en uveïtis posterior. De mortaliteit bij M. Behçet bedraagt drie tot vier procent. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn geruptureerde aneurysmata, darmperforaties, meningoencefalitiden en haemoptoë.

Aangezien de etiologie onopgehelderd is, vindt symptomatische behandeling plaats. Mucocutane afwijkingen (ulcera) worden in eerste instantie lokaal behandeld met corticosteroïden en eventueel lidocaïne 2%. Bij onvoldoende respons van mucocutane Behçet is orale therapie met colchicine, salazopyrine, dapson, thalidomide of methotrexaat mogelijk. Bij artritis zullen rust en NSAIDs over het algemeen voldoende zijn. Systemische complicaties worden onder andere behandeld met orale corticosteroïden, ciclosporine, azathioprine, chloorambucil en cyclofosfamide. Ciclosporine is met name effectief bij uveïtis, genitale ulcera en tromboflebitis en ook bij erythema nodosumachtige en acneïforme laesies. Echter, ciclosporine is gecontraïndiceerd bij neuro-Behçet. Bij de behandeling van uveïtis en met name retinale vasculitis heeft ciclosporine reeds een plaats in de behandelingsstrategie.

Tabel 1
Criteria voor de diagnose van M. Behçet

<i>Recidiverende orale ulcera</i>	Minor/major afters of herpetiforme afters waargenomen door een arts of de patiënt, tenminste drie keer binnen een periode van twaalf maanden recidiverend
<i>Plus twee van de volgende criteria</i>	
<i>Recidiverende genitale ulcera</i>	Afters of littekens waargenomen door een arts of de patiënt
<i>Oogaafwijkingen</i>	Uveïtis anterior + posterior, cellen in glasvocht bij spleetlamp-onderzoek, retinale vasculitis
<i>Huidafwijkingen</i>	Erythema nodosumachtige, pseudofolliculaire of papulopustuleuze laesies of acneïforme noduli, waargenomen door een arts bij een volwassen patiënt die geen corticosteroïden gebruikt
<i>Positieve pathergietest</i>	Afgelezen na 24-48 uur door arts

Tabel 2
Symptomen en complicaties bij M. Behçet

OGEN

- iridocyclitis
- hypopyon
- uveïtis (anterior/posterior)
- chorioretinitis
- neuritis n. opticus
- vaatocclusie
- glaucoom
- blindheid

VATEN

- tromboflebitis
- diepe veneuze trombose
- occlusie vena cava superior/inferior
- longembolie en haemoptoë
- Budd-Chiari syndroom
- arteriële trombose
- aneurysmata

CZS

- aseptische meningitis
- meningoencefalitis
- stemmingsstoornis (euforie/depressie)
- dementie
- polyneuropathie
- verlammingen
- epileptische insulten

TRACTUS DIGESTIVUS

- malabsorptie
- diarree/obstipatie
- anorexie
- buikpijn
- erosies/ulcera (bijv. ulcus duodeni)
- melaena
- perforatie (terminaal ileum/coecum)

HUID

- ulcera/aften
- erythema nodosumachtige laesies
- Sweet syndroomachtige laesies
- maculopapuleuze en acneïforme efflorescenties (folliculitis)
- positieve pathergietest

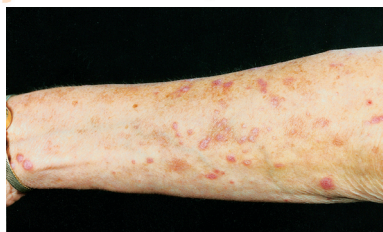
Referenties

- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Faridar A, Ashofteh F, Sadeghi Abdollahi B. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug; 29 (8): 823-33. Review
- Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res*. 2009 Oct; 301 (10): 693-702.
- Magro CM, Crowson AN. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 1995 Mar; 34 (3): 159-65. Review
- Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1997 May; 36 (5 Pt 1): 689-96.
- O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 May; 16 (2): 423-31. Review
- Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Stanford MR, Sanderson J, Lehner T. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1996 Mar 23; 347 (9004): 789-94.
- Yazici H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Dimitriadis I. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1996 Feb; 35(2): 139-41.
- Avci O, Gürler N, Güneş AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997 May; 36 (5 Pt 1): 796-7.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21; 341 (17): 1284-91. Review.
- Ten Hoopen H, vd Meijden WI, van Hagen PM. *NTVG* 1999; 143 (4): 177-80.

Inleiding



Figuur 1



Figuur 2

Lichen planus (LP), een idiopathische inflammatoire aandoening waarbij de huid, mucosae, haren en nagels aangedaan kunnen zijn, komt relatief weinig voor. De klassieke klinische presentatie wordt gekenmerkt door jeukende, rood-livide, vlakke en polygonale papels op de extremiteiten. De voorkeurslokalisaties zijn de flexorzijde van de polsen en onderarmen, alsmede de benen, glans penis en het mondslijmvlies. LP kent net als psoriasis een Köbner fenomeen. De aandoening kent geen raciale voorkeur, komt wereldwijd voor met een incidentie van 0.9-1.2 procent en zou beide seksen gelijk betreffen. Bij de mucosale vorm is sprake van een predelictie voor de vrouwelijke sekse (2:1). De ziekte treedt meestal op tussen het dertigste en zestigste levensjaar en heeft over het algemeen een zelflimiterend beloop in een tijdsbestek variërend van enkele maanden tot jaren. De mucosale vorm kent meestal een veel chronischer beloop.

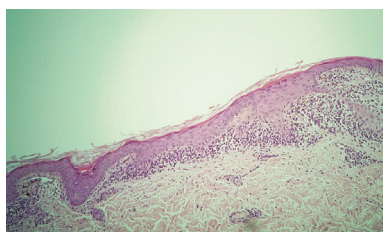
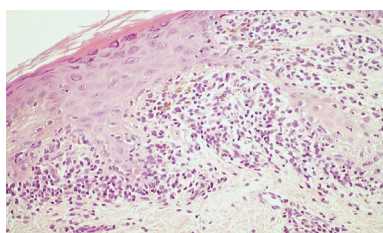
In de dagelijkse praktijk blijken er zeer veel verschillende morfologische varianten te bestaan (zie tabel 1), welke hier overigens niet allemaal besproken zullen worden. De hierboven reeds beschreven klassieke cutane vorm en de orale LP (OLP), die ongeveer acht maal vaker voorkomt, worden echter verreweg het meest gezien. Beide vormen worden vaak tegelijkertijd bij een patiënt waargenomen. Ongeveer vijftig procent van de cutane LP patiënten heeft ook orale afwijkingen, terwijl 20-34 procent van de patiënten met OLP ook de cutane vorm heeft. Bij OLP bestaat al geruime tijd onduidelijkheid over de mogelijke maligne onttaarding. Het risico zou tussen 0.5 en 2.5 procent liggen. Met name de atrofische, erosieve en ulceratieve OLP varianten staan hierom bekend. Mogelijk is de controverse over mogelijke maligne transformatie een gevolg van het feit dat er een niet aan LP gerelateerde aandoening bestaat, lichenoid dysplasie, welke vaak als LP gediagnostiseerd wordt. Verder zou het maligne potentieel van LP een gevolg kunnen zijn van de ontwikkeling van lichenoid dysplasie in de LP laesies. Orale LP zou, net als de cutane vorm niet maligne transformeren.

Bepaalde medicamenten (zie tabel 2) kunnen een ziektebeeld induceren dat klinisch moeilijk te onderscheiden is van de klassieke LP. Er is veelal sprake van een minder typische distributie en een meer polymorfe klinische presentatie. Meestal worden dan geen mucosale afwijkingen gezien en histologisch ziet men vaak zogeheten Civatte- lichaampjes (necrotische keratinocyten) en een polymorf infiltraat met eosinofielen, plasmacellen of neutrofielen. Ook kunnen LP-achtige huidafwijkingen worden gezien bij patiënten met chronische graft-versus-host ziekte, welke klinisch en histologisch niet te onderscheiden zijn van klassieke LP, en bij overlap syndromen (LP met lupus erythematoses en LP met parapsoriasis). De belangrijkste ziekten in de differentiaal diagnose zijn lichen nitidus, psoriasis, lichen simplex chronicus en lichen striatus.

Casus

Een 71-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een uterusextirpatie, appendectomie, irritable bowel syndroom en familiale hypercholesterolaemie, presenteert zich poliklinisch met sterk jeukende huidafwijkingen verspreid over het lichaam. Deze zouden sinds een half jaar bestaan en aanvankelijk ook enigszins geschilferd hebben.

Bij dermatologisch onderzoek was sprake van verspreid over de romp en extremiteiten aanwezige multipale vlakke, glanzende, livide, polygonale, deels confluërende papels (figuur 1). Een aantal van deze laesies toont bij nadere inspectie een streepvormig of netwerkvormig wit patroon op het oppervlak, de zogenaamde Wickhamse striae (figuur 2). Aanvullend histologisch onderzoek toont een licht verbrede epidermis met uitrijping naar hyperkeratose. Er is geen parakeratose aanwezig. Het stratum granulosum is wisselend verbreed en de basale laag toont op diverse plaatsen hydropische degeneratie waarbij tevens enkele dyskeratotische cellen gezien zijn. In de dermis wordt een bandvormig mononucleair infiltraat gezien met enige pigmentincontinentie (figuur 3).



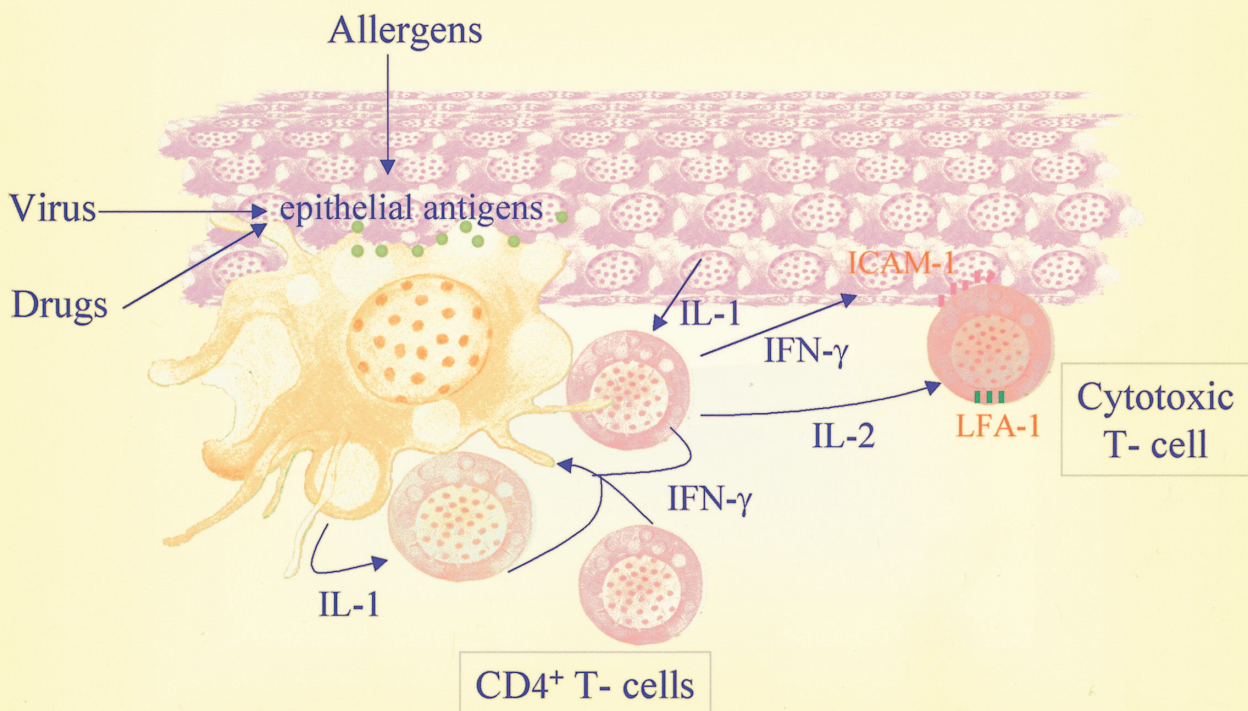
Figuur 3

Onder de klinische en histologische diagnose lichen planus werd vervolgens gestart met lokale PUVA, in combinatie met hydroxyzine voor de jeuk alsmede lokaal desoximethason emulsie. Desondanks werd in korte tijd een forse verergering van het klinische beeld geconstateerd. In verband met de heftige jeukklachten en de uitgebreidheid van het aangedane lichaamsoppervlak werd besloten als crisisinterventie te behandelen met oraal ciclosporine, 4 mg per kg lichaamsgewicht. Na één maand bleek sprake te zijn van een vrijwel complete remissie. Vervolgens werd na 2.5 maanden afgebouwd naar 2,5 mg per kg lichaamsgewicht en na nog eens tien dagen werd de ciclosporine gestaakt. Reeds na twee weken werden helaas weer nieuwe huidafwijkingen gezien. Nu werd achtereenvolgens behandeld met een orale stootkuur celestone, oraal plaquenil en UVB lichttherapie, allen helaas met onvoldoende resultaat. Besloten werd opnieuw met ciclosporine te behandelen, wat opnieuw leidde tot een snelle complete remissie. Na enige tijd werd dit weer gestaakt waarna patiënte tot op heden klachtenvrij bleef.

Immunopathologie van lichen ruber planus

Lichen ruber planus een immuungemedieerde dermatose waarvan de pathogenese onbekend is. Het geneesmiddelen geïnduceerde LP beeld is in een aantal gevallen mogelijk het gevolg van een remming van de prostaglandine E2 (PGE2) productie, die leidt tot verandering van de lymfocyten-keratinocyten interactie. Wanneer de huidafwijkingen niet het gevolg zijn van geneesmiddelen, chronische graft-versus-host ziekte of, in het geval van orale afwijkingen, van een contactallergie voor tandheelkundige materialen zoals kwik (amalgam), goud, palladium en harsmaterialen, spreekt men van idiopathische LP. De laatste tijd wordt frequent een associatie beschreven met chronische hepatitis als gevolg van het hepatitis C virus.

Factors in the pathophysiology of lichen planus



Dit suggereert een mogelijke infectieuze etiologie bij een deel van de tot op heden als idiopathische LP geclassificeerde LP gevallen. Ook de overgroei van candida bij sommige gevallen van OLP wijst in deze richting. Andere mogelijke etiologische factoren in de literatuur vermeld, zijn onder andere auto-immuunstoornissen, immuundeficiënties, voedselallergieën (OLP) en stress.

Bij idiopathische LP is sprake van een HLA-geassocieerde genetische gevoeligheid. Bij bepaalde families wordt een associatie gevonden met HLA-B7, en in mindere mate met AW19, B18 en CW8. In de Joodse gemeenschap wordt vooral een associatie met HLA-28 beschreven. HLA-DR1 blijkt universeel geassocieerd met LP. Wanneer wordt gekeken naar het histopathologisch substraat valt het toegenomen aantal Langerhans cellen in de vroege laesies op. Het dermale infiltraat bestaat hoofdzakelijk uit T- cellen en bij de dermo-epidermale overgang zijn dit voor veertig procent T-helper cellen (CD4+). Het infiltraat dat veel geactiveerde T-cellen (Ia+) toont is epidermotroop, waarschijnlijk als gevolg van een toegenomen expressie van intercellulair adhesie molecuul-1 (ICAM-1) op de keratinocyten. Samen met een vaak ook toegenomen expressie van het ICAM-1 ligand LFA-1 op de lymfocyten leidt dit tot een grotere lymfocyten-keratinocyten binding, die uiteindelijk leidt tot apoptose van keratinocyten. De keratinocyten gelegen boven het dermale infiltraat brengen HLA-DR+ tot expressie onder invloed van γ -interferon afkomstig van de geactiveerde T-lymfocyten. Op basis van deze observaties wordt gesuggereerd dat er bij LP waarschijnlijk sprake is van een lymfocytotoxisch effect op keratinocyten (figuur 4). Een (neo)antigeen in het basale epitheel wordt via de epidermale en dermale dendritische cellen aangeboden aan het immuunsysteem, waarna T-cellen gemobiliseerd en geactiveerd worden, resulterend in het ten gronde gaan van de keratinocyten als gevolg van bovengenoemd lymfocytotoxisch effect.

Behandeling van lichen ruber planus

Meestal kent LP een zelflimiterend beloop. Omdat de patiënt echter vrijwel altijd heftige jeukklachten heeft en de huidafwijkingen vaak zeer uitgebreid zijn, is adequate behandeling een eerste vereiste.

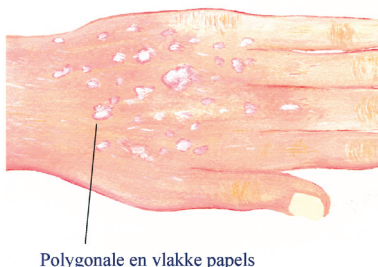
De behandelingsadviezen voor LP lopen sterk uiteen en tot op heden zijn geen overtuigende therapeutische strategieën gepubliceerd. Veel therapie-adviezen van experts zijn gebaseerd op persoonlijke ervaring en bij een evidence-based effectiviteitsanalyse worden geen grote gerandomiseerde trials met betrekking tot de in de literatuur beschreven LP behandelingsmodaliteiten gevonden (in de literatuur gepubliceerd voor maart 1998). Er zijn slechts drie kleine gerandomiseerde trials beschreven, welke geen duidelijke conclusie opleveren met betrekking tot de effectiviteit van de onderzochte behandeling.

In de dagelijkse praktijk wordt meestal gestart met lokale corticosteroïden, eventueel in combinatie met orale anti-jeuk medicamenten (bijvoorbeeld antihistaminica of centraal werkende farmaca). Door de vaak snelle progressie en uitbreiding over grote delen van het lichaam wordt echter frequent overgegaan op lichttherapie (PUVA of UVB), wel of niet in combinatie met retinoiden (acitretine). Lokale corticosteroïden zijn ook geïndiceerd bij OLP. Ook intermitterende stootkuren met oraal prednison kunnen noodzakelijk zijn, evenals intralaesionale corticosteroïden bij hypertrofische of hyperkeratotische laesies. Tot op heden worden systemische corticosteroïden via dagelijkse intraveneuze toediening of door middel van intramusculaire injecties alleen bij ernstige vormen of bij oesophagus LP toegepast.

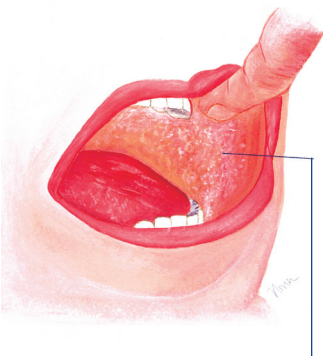
Overige gebruikte medicamenten zijn onder andere antimalaria middelen, ciclosporine, dapson, retinoiden, griseofulvine (500 mg/dag), INH, phenytoïne, azathioprine, cyclophosphamide, methotrexaat en mycofenolaat mofetil.

Omdat geactiveerde T-lymfocyten een belangrijke rol spelen bij LP wordt de laatste tijd steeds vaker ciclosporine voorgeschreven, een relatieve nieuwkomer in de behandeling van LP.

Lichen (ruber) planus



Lichen planus mucosae oris



Reticulaire witte tekening van het mondslijmvlies

Behandeling met een lage dosering (3 mg/kg lichaamsgewicht) geeft vaak al een bevredigend effect. Ook bij de orale vorm van LP kan ciclosporine zeer effectief zijn, waarbij men ook kan kiezen voor orale mondspoelingen. De literatuur is echter wisselend positief met betrekking tot de effectiviteit en eventuele systemische ciclosporine resorptie van deze mondspoelingen, die bovendien relatief duur zijn. De beschikbare literatuur suggereert dat de mondspoelingen effectief zijn wanneer er 3 keer daags gedurende vijf minuten gespoeld wordt met 5 ml ciclosporine 100 mg/ml. De precieze werking van ciclosporine bij LP is nog niet achterhaald, maar waarschijnlijk speelt een remming van de productie en van het vrijkomen van IL-1, afkomstig van monocytten, en van IL-2, afkomstig van T-helper cellen, een belangrijke rol. Ook de ICAM-1 expressie op keratinocyten wordt verminderd onder invloed van ciclosporine, waardoor de cytotoxische T-cellen minder goed aan hun target, de keratinocyten, kunnen binden. In tegenstelling tot de vaak snelle recidieven bij andere huidaandoeningen na behandeling met ciclosporine, wordt bij LP veelal een langere remissie bereikt.

Retinoiden zijn een groep synthetische vitamine A analogen gebruikt bij keratinisatie-stoornissen (etretinaat, acitretine) en acne (isotretinoïne). Ze hebben anti-inflammatoire eigenschappen en veranderen mogelijk ook keratinocyten oppervlakte antigenen. Zowel lokale als orale (25-50 mg/dag) behandeling met tretinoïne is beschreven bij orale en cutane LP. Ook etretinaat en acitretine (25-50 mg/dag) worden met succes gebruikt. Bij OLP worden echter vaak recidieven gezien na staken van de medicatie. Mucosale LP laesies kunnen behandeld worden met 0.05 tot 0.1% tretinoïne. Een nadeel van lokale retinoiden is het frequent optreden van irritatiereacties. De acceptatie van systemische retinoiden wordt helaas beperkt door voor retinoiden typische bijwerkingen waaronder cheilitis, conjunctivitis en xerosis. Het uitstellen van een zwangerschap tot twee jaar na de behandeling is niet nodig bij gebruik van isotretinoïne, wat een belangrijk voordeel is ten opzichte van acitretine en etretinaat. De in de literatuur beschreven effectiviteit van isotretinoïne moet echter nog steeds in een grote trial worden bevestigd. Monotherapie met retinoiden leidt zelden tot een complete remissie. Dit is de reden dat ze in de praktijk vooral als adjuvans therapie worden toegepast.

Griseofulvine heeft naast bewezen antimycotische werking ook anti-inflammatoire eigenschappen en 500 mg/dag gedurende vier weken is effectiever gebleken dan placebo. Het wordt vooral gepropageerd voor OLP. De beschreven effectiviteit bij LP is echter in zeer geringe mate reproduceerbaar gebleken. Het wordt in de dagelijkse praktijk dan ook meer empirisch voorgeschreven.

Dapson wordt bij een aantal inflammatoire en infectieuze huidziekten gebruikt. Het antilepra-middel beïnvloedt neutrofielen, via het myeloperoxidase-H₂O₂-halide systeem en moduleert het vrijkomen van chemotactische en inflammatoire stoffen afkomstig van mestcellen. Het gebruik hiervan bij LP is tot op heden beperkt gebleven. Het blijkt vooral gebruikt te zijn bij patiënten die klinisch veel kenmerken vertoonden van parapemphigus of van een meer erosieve vorm van LP. De toepassing van dapson lijkt dan ook beperkt tot de meer therapieresistente gevallen, vooral wanneer er sprake is van bulleuze of erosieve laesies.

Antimalariamiddelen worden soms toegepast bij LP. Zowel actinische als nagel LP zouden reageren op een behandeling met deze middelen. Ook voor deze groep van geneesmiddelen is een grote studie nodig die de effectiviteit hiervan bij LP evalueert.

Phenytoïne, INH, azathioprine, cyclofosfamide, methotrexaat en oppervlakkige radiotherapie zijn allen met wisselend succes toegepast bij LP. Ook zijn publicaties verschenen over behandeling van LP met levamisole, interferon α -2b, thalidomide, lage doses laag moleculair gewicht heparine, fotoforese, mycofenolaat mofetil en tacrolimus. Deze behandelingen moeten als experimenteel worden beschouwd totdat er meer inzicht en ervaring zijn verkregen met deze middelen. Voor chirurgische behandeling van LP komt alleen invaliderende palmoplantaire LP in aanmerking, waarbij de aangedane huid wordt geëxcideerd en het defect wordt gesloten met een splitskin graft.

In alle beschreven casuïstiek werd een complete en voortdurende remissie bereikt. Chirurgie kan een effectieve therapiemodaliteit zijn bij resistente en vooral invaliderende vormen van LP. Bij de erosieve, vaak pijnlijke OLP word tegenwoordig ook vaak behandeld met de CO2 laser. Tacrolimuszalf word bij OLP ook steeds vaker lokaal geprobeerd met wisselend resultaat.

Grote gerandomiseerde trials zijn hard nodig om de effectiviteit van de hierboven beschreven therapiemodaliteiten voor cutane en mucosale LP te objectiveren. Vooralsnog zal met name bij hardnekkige vormen van LP vaak empirisch worden behandeld.

Tabel 1

Vormen van lichen planus

Annulaire LP	Actinische LP
Atrofische LP	Bulleuze LP
Exfoliatieve LP	Erosieve LP
Hypertrofische LP	Lichen planopilaris
Lineaire LP	LP pemphigoides
LP pigmentosus	LP/ CDLE overlap
LP van de nagels	LP guttata
Mucosale LP	

Tabel 2

Medicijnen die geassocieerd kunnen zijn met de ontwikkeling van lichen planus

Allopurinol	Ketoconazole
Aminosalicylzuur	Labetalol
Arsenicum	Levomepromazine
Aspirine	Levamisole
Benoxaprofen	Lorazepam
Captopril	Mepacrine
Carbamazepine	Mercaptopropionylglycine
Chloroquine	Methyldopa
Chlorothiazide	Naproxen
Chlorpropamide	Penicillamine
Demeclocycline	Practolol
Diffunisal	Probenecide
Enalapril	Propranolol
Ethambutol	Quinidine
Feclofenac	Quinine
Flurbiprofen	Spironolactine
Goud	Streptomycine
Griseofulvine	Tetracycline
Hydrochlorothiazide	Tolazamide
Ibuprofen	Tolbutamide
Indomethacine	

Referenties

- Bogaert H, Sanchez E. Lichen planus: treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. *International Journal of Dermatology* 29: 157-158, 1990
- Boyd AS. New and emerging therapies for lichenoid dermatoses. *Dermatologic Clinics* 18:1: 21-29, 2000
- Camisa C, Neff JC, Rossana C, Barrett JL. Bullous lichen planus: diagnosis by indirect immunofluorescence and treatment with dapsone. *Journal of the American Academy of Dermatology* 14: 464-469, 1986
- Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Diseases* 5: 196-205, 1999
- Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol.* 134: 1521-1530, 1998
- Crotty CP, Su WPD, Winkelmann RK. Ulcerative lichen planus. Follow-up of surgical excision and grafting. *Archives of Dermatology* 116: 1252-1256, 1980
- Eisen D, Griffiths CEM, Ellis CN, Nickoff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 335: 535-536, 1990a
- Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporin rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *New England Journal of Medicine* 323: 290-294, 1990b
- Falk DK, Latour DL, King LE. Dapsone in the treatment of erosive lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 12: 567-570, 1985
- Farmer ER. Human cutaneous graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 85 (Suppl.): 124-128, 1985
- Femiano F, Cozzolino F, Gaeta GM et al. Recent advances on the pathogenesis of oral lichen planus (OLP). *Minerva Stomatol* 48: 151-159, 1999
- Ferguson MM, Simpson NB, Hammersley N. The treatment of erosive lichen planus with a retinoid-etretinate. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* 58: 283-287, 1984
- Giustina TA, Stewart JCB, Ellis CN, Regezi JA, Annesley T, et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Archives of Dermatology* 122: 534-536, 1986
- Handler HL. Isotretinoin for oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 10: 674, 1984
- Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22: 64-68, 1990
- Levell NJ, MacLeod RI, Marks JM. Lack of effect of cyclosporin mouthwash in oral lichen planus. *Lancet* 337: 796-797, 1991
- Levy A, Stempler D, Yuzuk S, Schewach-Millet M, Ronen M. Treatment of lichen planus with griseofulvin. Correspondence. *International Journal of Dermatology* 25: 405, 1986
- Massa MC, Rogers RS. Griseofulvin therapy of lichen planus. *Acta Dermato-Venereologica* 61: 547-550, 1981
- McCreary CE, McCartan BF. Clinical management of oral lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37: 338-343, 1999
- Meij van der EH, Schepman K.P., Smeele L.E. et al. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 307-310, 1999
- Moss ALH, Harman RRM. Surgical treatment of painful lichen planus of the hand and foot. *British Journal of Plastic Surgery* 39: 402-407, 1986
- Mostafa WZ. Lichen planus of the nail: treatment with antimalarials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 20: 289-290, 1989
- Mozannica N, Cattaneo A, Legori A, Pigatto P, Finzi AF. Immunohistologic evaluation of the effect of cyclosporine treatment on the lichen planus immune infiltrate. *Journal of the American Academy of Dermatology* 24: 550-554, 1991

- Naukkarinen A, Vaatainen N, Syrjänen KJ, Horsmanheimo M. Immunophenotyping of the dermal cell infiltrate in lichen planus treated with PUVA. *Acta Dermato Venereologica* 65: 398-402, 1985
- Nousari HC. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 135: 1420-1421, 1999
- Ortonne JP, Thivolet J, Sannwald C. Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (LP). *British Journal of Dermatology* 99: 77-88, 1978
- Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF. Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus. *British Journal of Dermatology* 122: 121-123, 1990
- Schewach-Millet M, Shpiro D, Sofer E. Actinic lichen planus: treatment with antimalarials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22: 325, 1990
- Scully C, Beyli M, Ferreira MC et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 9: 86-122, 1998
- Sloberg K, Hersle K, Mobacken L, Thilander H. Severe oral lichen planus: remission and maintenance with vitamin A analogues. *Journal of Oral Pathology* 12: 473-477, 1983
- Staus ME, Bergfeld WF. Treatment of oral lichen planus with low-dose isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 11: 527-528, 1984
- Stefanidou MP, Ioannidou DJ, Panayiotides JG, Tosca AD. Low molecular weight heparin; a novel alternative therapeutic approach for lichen planus. *British Journal of Dermatology* 141: 1040-1045, 1999
- Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *British Journal of Dermatology* 140: 338-342, 1999
- Verma KK, Sirka CS, Khaitan BK. Generalized severe lichen planus treated with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 79: 493, 1999
- Viglioglia PA, Villanueva CR, Martorano AD, Cahuepe AM, Trabelli CA, et al. Efficacy of acitretin in severe cutaneous lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22: 852-853, 1990
- Oral Lichen planus, Thesis, R. Laeijendecker, 2005, ISBN 90-5335-068-3
- Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010 Jan-Feb;28(1):100-8.

Inleiding

Celsus beschreef in het jaar 57 na Christus in het hoofdstuk 'De areis at earum curationibus' ophiasis en kale ronde plekken bij kinderen. Waarschijnlijk is dit een van de vroegste beschrijvingen van de auto-immuun haarziekte alopecia areata.



Alopecia (=kaalheid) areata (=pleksgewijs) wordt gekenmerkt door ronde of ovale kale plekken op de schedel. De kale plekken zijn scherp begrensd met vaak zogeheten uitroeptekenhaartjes aan de rand. Dat zijn kleine, slechts 3 tot 5 millimeter lange, donkergekleurde haartjes die in verhouding dik zijn aan de uiteinden en dun en licht aan de hoofdhuidzijde. Er is geen littekenvorming. Behaarde gebieden over het hele lichaam kunnen zijn aangedaan. Voorkeurslocaties zijn schedel, wenkbrauwen, wimpers en baardstreek. De ziekte behelst louter haarverlies maar soms klagen patiënten over andere symptomen als jeuk of haarpijn (in 10% van de gevallen).



De wereldwijde incidentie van alopecia areata is 0.05 – 0,1 procent. De ziekte komt bij beide seksen voor en kan op iedere leeftijd beginnen. De incidentiepiek ligt tussen het twintigste en dertigste levensjaar. Indien de ziekte begint voor de puberteit is vaak sprake van een ernstiger vorm van alopecia areata. De ziekte begint meestal plotseling, wordt vaak voor het eerst opgemerkt door de kapper en kent een zeer variabel klinisch beloop. Soms is de alopecia zeer kort aanwezig en wordt deze niet altijd door de patiënt bemerkt. De haarfollikels verdwijnen niet bij alopecia areata, zodat de potentie voor opnieuw groeien van de haren altijd aanwezig blijft. Bij ongeveer de helft van alle patiënten komt het haar binnen een jaar terug - zonder behandeling. In zeven tot tien procent van de gevallen ontstaat een chronische vorm van alopecia areata. Factoren die van invloed zijn op een slechtere prognose zijn onder andere een jonge leeftijd bij aanvang van ziekte, familiale alopecia areata, ophiasis type, neiging tot atopisch eczeem en aanwezigheid van andere auto-immuunziekten.

Ook nagelbetrokkenheid is een negatief prognostische factor. Bij tien procent van de patiënten zijn de nagels aangedaan. Rode lunula, kleine putjes in de nagels, trachyonychia, onycholysis en onychomadesis zijn voorbeelden van nagelafwijkingen bij alopecia areata. De nagelafwijkingen zijn soms eerder aanwezig dan de haaruitval.

Casus

Een vrouw met alopecia areata

Een 37-jarige vrouw met sinds vijftien jaar regelmatig alopecia areata laesies bezocht de polikliniek. Gedurende deze periode had zij twee jaar aaneengesloten last gehad van een alopecia totalis. De voorgeschiedenis vermeldt een rugoperatie in verband met een vernauwing ter hoogte van C2-C4.

Bij dermatologisch onderzoek werden twee kale plekken craniaal gezien met een diameter van vijf centimeter en een kale plek boven het linkeroor met een diameter van vier centimeter. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen.

Er werd gestart met Neoral 3mg/kg, gezien de uitgebreidheid van de laesies. De eerste maand had patiënte last van bijwerkingen. Ze klaagde met name over spierpijn en vermoeidheid. Ondanks deze klachten wilde ze graag doorgaan met de behandeling omdat er reeds na twee weken beginnende haargroei zichtbaar was. In totaal is de patiënte drie maanden behandeld met ciclosporine waarna de haren geheel teruggekomen zijn. Zij is nu reeds veertien maanden in remissie. Dit is voor haar de langste periode dat zij klachtenvrij is geweest.

Een man met alopecia areata

Een 45-jarige man bezocht de polikliniek voor een second opinion. Hij had sinds een jaar last van toenemende plekgebonden kaalheid. Elders werd hij behandeld met topicort-emulsie en solutio triamcinoloni spir.comp. fna zonder resultaat. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen. Wij startten de behandeling met diphencyprone in oplopende dosering.



Na drie maanden ontstond haargroei op de kale plekken maar na het stoppen van de behandeling kwam de alopecia areata weer in alle hevigheid terug. Er werd nu voor een behandeling met Neoral 3mg/kg gekozen.

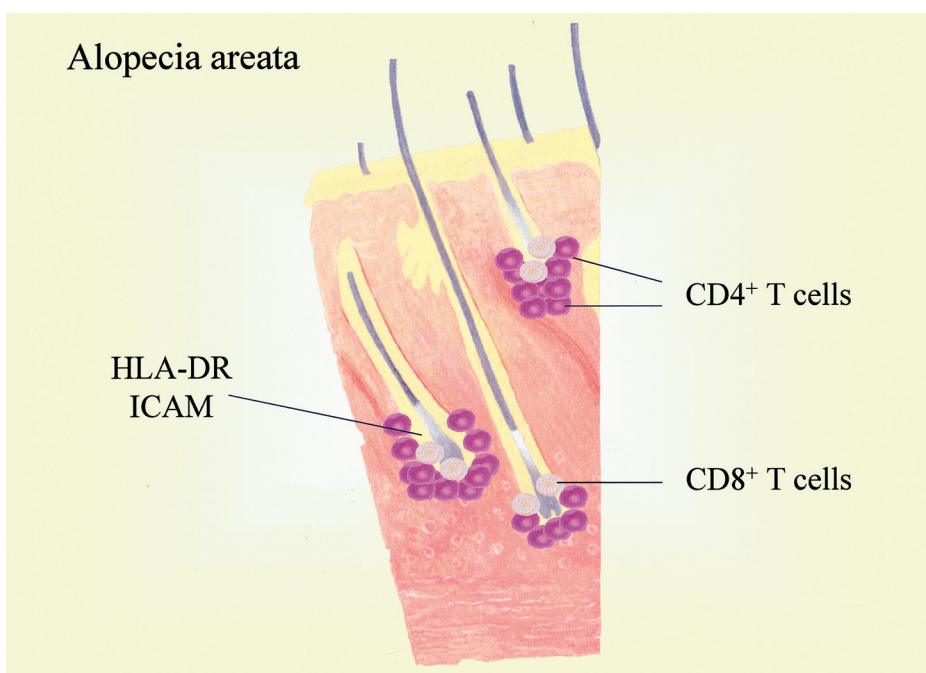
Vier weken na start met Neoral werden de eerste vellus haartjes zichtbaar en na vijf maanden had de patiënt zijn volledige haardos terug. Echter vier maanden na het stoppen met de Neoral had patiënt weer last van haaruitval. Patiënt wilde geen behandeling met Neoral meer omdat hij de bijwerkingen (in zijn geval vermoeidheid en hoofdpijn) te bezwaarlijk vond. Gekozen is toen voor een behandeling met een minoxidil 2% oplossing.

Immunopathologie

Alopecia areata is een auto-immuunziekte. Alhoewel het ziekteproces met name T-cel gemedieerd is, lijken auto-antistoffen tegen haarfollikels in anagen-fase ook een rol te spelen. Met immunofluorescentie is aangetoond dat deze antistoffen in negentig procent van de patiënten met alopecia areata worden aangetroffen. Bij controle-patiënten werden de antistoffen slechts in 37 procent gevonden. De auto-antistoffen zijn gericht tegen verschillende structuren van de haarfollikels in anagen-fase. Of deze antistoffen een directe rol spelen in de pathogenese of dat ze slechts een epifenomeen zijn, is tot op heden niet bekend.

Immunohistochemie toont perifolliculair infiltraten die voornamelijk bestaan uit T-lymfocyten samen met macrophagen en Langerhanscellen. Er is een toename van de T-helper/T-supressor-cel ratio(CD8/CD4). Herstel van de ratio, dus bij toename van het aantal T-supressor-cellen leidt tot remissie van de ziekte en hernieuwde haargroei.

Verder vindt men een verhoogde expressie van ICAM-1, HLA-ABC en HLA-DR moleculen op de cellen van de dermale papillen en de buitenste haarwortelscheden. Vrij recent is aangetoond dat er een associatie is tussen alopecia areata en HLA klasse II antigenen zoals HLA-DR 4 en HLA-DR 5. Patiënten met HLA-DR 5 krijgen op jeugdiger leeftijd alopecia areata en de ziekte is dan ook uitgebreider. HLA-DQ3 is een HLA-marker voor alle vormen van alopecia areata. Bij alopecia totalis en universalis worden vooral HLA-DR4 en HLA-DQ 7 gevonden.



De aanname dat alopecia areata een auto-immuunziekte is, is gebaseerd op de aanwezigheid van CD4 en CD8 lymfocyten rond de haarfollikels.

Naast de cellulaire component spelen ook cytokines waaronder $\text{TNF-}\alpha$ en IL-1b een belangrijke rol in de pathogenese van alopecia areata. Een van de belangrijkste cytokines in de pathogenese cascade is interferon-gamma ($\text{IFN-}\gamma$), een cytokine dat voornamelijk wordt geproduceerd door T-lymfocyten. In patiënten met alopecia areata wordt een afwijkende - verhoogde - expressie van $\text{IFN-}\gamma$ gevonden. De mate van expressie verschilt al naar gelang het type alopecia. Patiënten met alopecia totalis en alopecia universalis hebben significant verhoogde serum- $\text{IFN-}\gamma$ waarden ten opzichte van controle-patiënten. In het geval van gelocaliseerde alopecia is er geen significant verschil aangetoond. Het lijkt erop dat het meten van serum- $\text{IFN-}\gamma$ zinvol kan zijn om te helpen voorspellen wat voor type alopecia areata de patiënt zal ontwikkelen en wellicht ook de prognose te kunnen voorspellen. Meer onderzoek in deze richting moet echter nog worden verricht.

Behandeling

Er zijn verschillende therapieën voor alopecia areata en patiënten ondergaan in hun leven veelal meerdere soorten behandelingen. De keuze van de therapie wordt bepaald door de leeftijd van de patiënt en de uitgebreidheid van het haarverlies.

Intralesionale injectie met corticosteroïden

Deze immuunsuppressieve therapie is geschikt voor volwassenen bij wie de schedel voor minder dan vijftig procent is aangedaan of bij patiënten bij wie enkel wenkbrauw- en/of baardgebied zijn/is aangedaan. Het beste resultaat wordt gezien met triamcinolon acetonide 5 mg/ml (max. 3 ml). Er wordt een injectie om de vier tot acht weken gegeven en in totaal dient deze behandeling niet langer dan zes maanden te duren. Het nadeel van deze therapie is dat de injecties pijnlijk zijn en kunnen leiden tot atrofie. (De atrofie wordt vaak veroorzaakt door te grote hoeveelheden per keer te injecteren of door te frequent toedienen van injecties.) Topicale anesthetica kunnen worden dertig tot zestig minuten voor de behandeling worden aangebracht om de pijn te verminderen.

Topicale behandeling

Corticosteroïden

Topicale behandeling met corticosteroïden is de eerste keuze van behandeling bij kinderen. Bij volwassenen echter heeft deze monotherapie geringe kans van slagen. Wel is de therapie in combinatie met bijvoorbeeld minoxidil werkzaam.

Ditranol

Ditranol remt onder andere expansie van Langerhanscellen. Lokale therapie met ditranolcrème heeft vaak wel effect, maar pas na twee tot drie maanden. Een ander nadeel van deze behandeling is de kans op jeuk, huidirritatie en verkleuring van de hoofdhuid. De crème dient twintig tot zestig minuten per keer op de huid te worden aangebracht.

Minoxidil

Minoxidil stimuleert folliculaire DNA synthese. De behandeling is alleen geschikt voor alopecia areata patiënten met kleine aangedane plekken. Tijdens de therapie wordt er tweemaal daags een 2-5% oplossing minoxidil op de plekken aangebracht. Het effect kan worden versterkt door minoxidil te combineren met ditranol of betamethasondipropionaat. Ditranol moet dan twee uur na de tweede applicatie minoxidil worden aangebracht, betamethasondipropionaat dertig minuten na elke applicatie minoxidil. Het nadeel van deze behandeling is de kans op bijwerkingen als lokale irritaties, hypertrichose (met name boven de wenkbrauwen en laterale zijde wangen) en contacteczeem.

Diphenylcyclopropenon

Bij patiënten waarbij meer dan vijftig procent van de schedel is aangedaan, is diphenylcyclopropenon (DPC) vaak de eerste keuze. De werking van dit immuunmodulerend middel heeft waarschijnlijk te maken met afname van de peribulbaire CD4/ CD8 lymfocyten ratio en een verschuiving van de T-cellen van de perifolliculaire gebieden naar de interfolliculaire gebieden en de dermis. Gestart wordt met een concentratie van 2% daarna volgt een behandeling met oplopende concentraties van 0.015 tot 0,5%. Indien er na 24 weken geen reactie is, dan dient de therapie gestaakt te worden. Bijwerkingen zijn jeuk, cervicale lymfadenopathie, uitgebreid eczeem en blaarvorming.

Systemische therapie

PUVA

De behandeling bestaat uit twee á drie keer per week PUVA met geleidelijke toename van de UVA dosis. Er kan gekozen worden voor topicale of orale psoralenen. Het nadeel van deze therapie is de kans op verbrandingen (meer bij topicale psoralenen), snelle relapse en bovendien is een lange belichtingsperiode noodzakelijk.

Sulfasalazine

Sulfasalazine is in een aantal ongecontroleerde studies effectief gebleken bij 25 procent van de patiënten met alopecia areata. Tot 45 procent van deze groep ontwikkelde echter recidieven. Gestart wordt met sulfasalazine 0.5 gram twee keer daags gedurende een maand. Daarna wordt de dosis verdubbeld gedurende een maand. Ten slotte krijgt de patiënt vier maanden lang 1.5 gram tweemaal daags. Veel voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, koorts, hoofdpijn en huiduitslag.

Corticosteroiden

Systemisch corticosteroiden worden zelden toegepast bij alopecia areata. Dit vanwege de bekende bijwerkingen en snelle recidieven na stoppen van de therapie.

Ciclosporine

Orale ciclosporine wordt met wisselend succes toegepast in de behandeling van alopecia areata. Topicale ciclosporine-therapie heeft geen effect. Ciclosporine bindt aan immunophyllines in de T-lymfocyten en verhindert door het inhiberen van calcineurine de transcriptie van IL-2. Daardoor verhindert ciclosporine de productie van IFN- γ en de T-helpercel-activiteit. Bijwerkingen van ciclosporine zijn onder andere vermoeidheid, spierpijn en in een aantal publicaties is beschreven dat staken van therapie snel tot recidieven leidt.

Kinderen jonger dan tien jaar kunnen behandeld worden met minoxidil 2% oplossing, lokale steroïden of ditanol.

Ten slotte is het belangrijk alle patiënten bij wie meer dan 50 procent van de hoofdhuid kaal is, de gelegenheid te geven om een pruik of haarprothese aan te schaffen. Bij verlies van de wenkbrauwen is dermatografie een aanbevolen techniek.

Tabel 1:

Vormen van alopecia areata:

alopecia areata	patchy type/gedeelte schedel ophiasis: parieto-temporaal-occipitaal sisapho: fronto-parieto-temporaal
alopecia totalis	gehele schedel
alopecia universalis	gehele lichaam

Tabel 2:

Differentiaal diagnose:

alopecia androgenetica
telogeen effluvium
trichotillomanie
discoide lupus erythematosus
pseudopelade van Brocq
alopecia syphilitica

Tabel 3:

Associatie tussen alopecia areata en andere autoimmuunziekten:

schildklieraandoeningen
vitiligo
antigladspierweefsel
diabetes
pernicieuze anemie

Referenties

- Alkhalifah A, Alcantara A, Shapiro J et al.: Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 191-202. Review
- Gregoriou S, Papafragaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. Mediators Inflamm. 2010; 2010: 928030. Review
- Mukherjee N, Burkhart CN, Morrell DS. Treatment of alopecia areata in children. Pediatr Ann. 2009 Jul; 38 (7): 388-95. Review
- Hoffmann R, Happle R. Alopecia areata teil 1: Klinik, ätiologie, pathogenese. Der Hautarzt 1999; 50: 222-231.
- Hoffmann R, Happle R. Alopecia areata teil 2: Therapie. Der Hautarzt 1999; 50: 310-315.
- Price VH, Wood AJJ. Treatment of hair loss. The New England Journal of Medicine 1999; 341: 964-973.
- Mandani S, Shapiro J . Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 549-569.
- Orecchia G, Douville H, Marelli MA. Nail changes and alopecia areata. Ital. Gen. Rev. Dermatologica 1988; 25: 179-84
- Pericin M, Trueb RM, Topical immunotherapy of severe areata with diphenylcyclopropanone: evaluation of 68 cases. Dermatology 1998; 196: 418-21.

Inleiding

De ziekte van Reiter wordt gedefinieerd als een niet-suppuratieve polyarthrit die langer dan één maand duurt en die volgt op een urogenitale- of maagdarminfectie. De aandoening treedt voornamelijk op bij HLA-B27 positieve jonge mannen. Net als psoriasis arthropathica, colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn en spondylitis ankylopoëtica behoort de ziekte van Reiter tot de familie van seronegatieve spondylarthropathiën. Het mechanisme van de reactieve spondylarthropathiën is nog niet opgehelderd maar verschilt wezenlijk met reumatoïde artritis door de afwezigheid van reumafactoren. Behandeling met ciclosporine in ernstige gevallen is een goede optie. Een HIV-infectie moet dan wel uitgesloten zijn.

Casus

Een man van 35 jaar wordt verwezen in verband met drie weken bestaande voetwratten, een langdurige balanitis en recidiverende condylomata acuminata. Daaraan voorafgaand had hij afscheiding gehad uit de urinebuis. Bij onderzoek zien we condylomata acuminata op de voorhuid en penis, eczeem op het scrotum en op de voetzolen uitgebreide wratten. De luesserologie is negatief. De Chlamydia serologie is 1:512. Hij en zijn partner worden met doxycycline behandeld; de condylomen met podophylline 30% in collodium elasticum en de voetwratten met 25% salicylzuur in vaseline.



Vervolgens ontstaat een balanitis circinata en er is er op de voetzolen een gemacereerde veruciforme hyperkeratose met subcorneale bullae met pus (keratoderma blenorrhagicum). Op het wangslimvlies is een kleine lenticulaire witte macula. Daarna ontstaan min of meer tegelijk een conjunctivitis, artritis van vingers en tenen, forse nagelriem-ontstekingen en pusophoping onder de nagels. HLA-B27 is positief, de HIV en reumaserologie zijn negatief. Huidbiopten van de afwijkingen op de voetzool en de glans penis tonen een oppervlakkige psoriasiforme dermatitis met spongioforme pustels. Op grond van de combinatie keratoderma blenorrhagicum, balanitis circinata, conjunctivitis en seronegatieve artritis na een doorgemaakte niet specifieke urethritis, wordt de diagnose Ziekte van Reiter gesteld.



De huidafwijkingen worden zonder succes behandeld met acitretine 0.75 - 1 mg/kg/dg gedurende zes weken. Nadat de condylomen in regressie zijn gegaan, wordt de patiënt met een onderbreking van vier maanden twee jaar lang behandeld met 15 tot 25 mg methotrexaat per week. De methotrexaat wordt eerst oraal toegediend en later, in verband met gastro-intestinale problemen, intramusculair. Aanvullend wordt nog foliumzuur gegeven. Ondanks dit beleid persisteren de nagelafwijkingen en de gewrichtsklachten van de tenen.

Vervolgens wordt gestart met ciclosporine en wordt de methotrexaat uitgesloten. Met een dosering van 4 mg ciclosporine/kg/dag gaan de gewrichtsafwijkingen in remissie. De ciclosporinetherapie wordt uiteindelijk na 2.5 jaar gestopt in verband met maagdarmbezwaren. Na het staken recidiveren helaas alle huid- en gewrichtsafwijkingen, welke tot op heden persisteren. De patiënt houdt nog worstvormige gezwollen halluces met nagelriemontsteking en dyskeratose van nagels, hiel, penisschacht en glans penis.

Ziekte van Reiter



De incidentie van de ziekte van Reiter bedraagt 3:100.000. Meer dan zeventig procent van de patiënten is HLA-B27 positief. In Amerika is de man/vrouw ratio 6:1. De ziekte van Reiter kent een endemische en een epidemische vorm. De endemische of venerische vorm volgt de seksueel overdraagbare route. De epidemische of postdysenterie vorm volgt op een maagdarminfectie. De verwekker van de endemische vorm is vaak *Chlamydia trachomatis*. De epidemische vorm wordt door gramnegatieve bacteriën zoals *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* of *Campylobacter* veroorzaakt.



Na een veelal asymptomatische urethritis volgen één tot vier weken later artritis, oogafwijkingen en/of mucocutane afwijkingen (tabel 1 en 2). De gewrichtsklachten zijn chronisch, recidiverend en vaak invaliderend. De ziekte van Reiter is de meest frequente oorzaak van oligoarthropathie bij jonge mannen. De artritis begint abrupt en kan vooral in het kniegewricht een forse zwelling geven. Vooral voeten, enkels en knieën zijn aangedaan en soms ook pezen en ligamenten zoals de achillespees en de fascia plantaris (enthesopathie).

De vingers en tenen zijn veelal worstvormig gezwollen. De kleur varieert van geel tot rood. De oogklachten berusten op een milde, gewoonlijk dubbelzijdige conjunctivitis. Sommige patiënten ontwikkelen een uveïtis anterior of een iridocyclitis. De huidafwijkingen zijn doorgaans te vinden op de voeten, handen en nagels.



Slijmvliesafwijkingen worden met name gevonden op de penis, alsmede in de mondholte. Ze worden zelden gezien bij de epidemische vorm. Keratoderma blennorrhagicum begint meestal op de voetzolen met een rode macula die snel papulovesiculeus wordt. Wanneer het dak van de vesikel hyperkeratotisch wordt kan de kleur variëren van geel tot rood. De hyperkeratose breidt zich uit en kan wel 1 cm dik worden, waarbij de afwijkingen soms confluëren.

De nagels en de omgevende huid zijn ernstig aangedaan. De nagelriem wordt oedemateus en onder de nagels vloeien pustels samen leidend tot onycholysis. Putjesnagels worden -in tegenstelling tot psoriasis arthropathica- niet gezien. De huidafwijkingen zijn klinisch psoriasiform. De keratoderma is vaak self-limiting maar kan maanden persisteren.

Een ander bijna pathognomonisch kenmerk is de balanitis circinata, die in 36 procent van de gevallen gezien kan worden. Het begint met erythemateuze nattende erosieve laesies die confluëren tot een circinaire configuratie. Op de besneden penis drogen de laesies snel in tot crustae.

In de mond treedt bij zeventien procent van de patiënten een pijnloos stomatisbeeld op en bij histologisch onderzoek worden veel kenmerken van psoriasis gezien. De orale laesies kunnen soms bedekt zijn met een wit beslag.

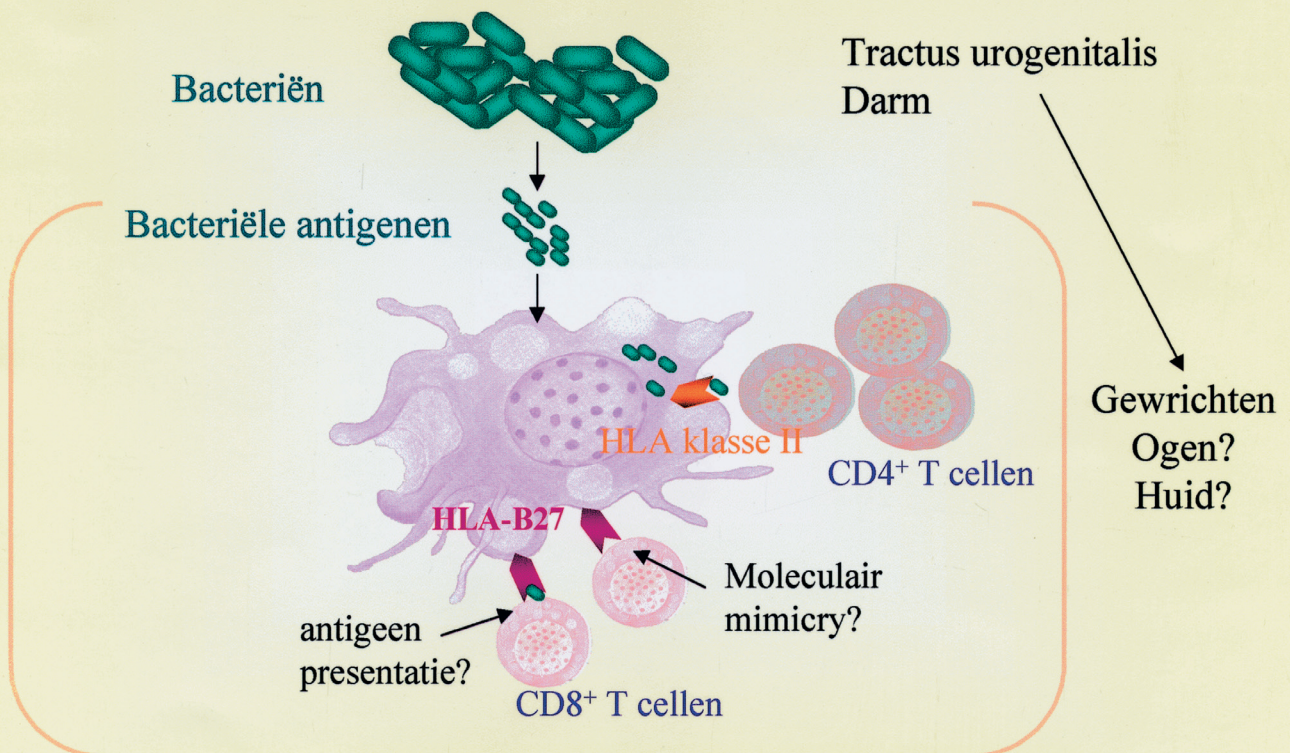
Pathofysiologie

De ziekte van Reiter wordt beschouwd als een reactieve ofwel steriele artritis als gevolg van een bacteriële infectie in de darm of tractus urogenitalis. Verscheidene bacteriën zijn nu geïdentificeerd als trigger van deze ziekte (tabel 3). Alhoewel nu veel bekend is over de moleculaire biologie van HLA-B27 is de immunologische consequentie van de interactie tussen dit HLA klasse 1 molecuul en de ziekteveroorzakende bacteriën grotendeels onbekend.

Ongeveer twintig procent van de HLA-B27 positieve mannen ontwikkelt de ziekte van Reiter na een chlamydia urethritis. Recent werden Chlamydia specifieke antigenen gevonden in fagocyten geïsoleerd uit synoviale vloeistof van ontstoken gewrichten. Bovendien werden ook Chlamydia RNA en DNA gevonden waardoor het de vraag is of er echt sprake is van een steriele ontstekingsreactie. Van Yersinia, Salmonella en Shigella werden specifieke lipopolysacchariden aangetoond in de gewrichten. Tot nu konden geen micro-organismen gekweekt worden uit ontstoken gewrichten. De aanwezigheid van dergelijke antigenen suggereert een chronische of intermitterende verspreiding van intacte micro-organismen en/of antigenen vanuit de darm of tractus urogenitalis naar de gewrichten en mogelijk naar oog en huid.

Daarnaast bestaat de mogelijkheid van een insufficiënte degradatie van micro-organismen en/of antigenen zodat het immuunsysteem geactiveerd wordt. Het causatieve micro-organisme wordt herkend door synoviale T-lymfocyten en induceert een proliferatiereactie. Deze respons betreft met name CD4⁺ lymfocyten en een HLA klasse II restrictieve respons, terwijl op basis van de expressie van een HLA klasse I molecuul eerder een CD8⁺ respons verwacht zou worden. De verhoogde titer IgA antistoffen die worden gevonden bij deze ziekte zijn gericht tegen de causatieve bacteriën.

Pathofysiologie van de Ziekte van Reiter



Behandeling

Ten aanzien van de urethritis: tetracycline of doxycycline. De huidafwijkingen worden behandeld gelijk aan psoriasis, dus met lokale corticosteroïden en/of teer; lichttherapie met of zonder acitretine per os. Ook kan behandeld worden met methotrexaat, PUVA-therapie en ciclosporine (cave HIV). Corticosteroïden hebben geen effect. Voor de oogafwijkingen is een consult van een oogarts geïndiceerd en de arthritis en enthesopathie kunnen het beste worden behandeld door een reumatoloog. Deze behandeling bestaat voornamelijk uit fysiotherapie en NSAIDs. Sulfasalazine is een alternatief voor degenen die niet op NSAIDs reageren. Ook kan worden behandeld met immunosuppressiva zoals methotrexaat, azathioprine en ciclosporine (cave HIV).

Tabel 1

Criteria van de ziekte van Reiter

1. Polyarthritis
2. urogenitale- of darminfectie
3. oogontsteking
4. mucocutane afwijkingen

In het bijzonder optredend bij HLA-B27 jonge mannen.

Tabel 2

Klinische kenmerken van de ziekte van Reiter

Artritis:

- voornamelijk van de onderste ledematen en sacroïliacale gewrichten
- bij de eerste aanval kunnen 4-5 gewrichten tegelijk aangedaan zijn
- aanvallen kunnen self-limiting zijn maar ook recidiveren en leiden tot chronische invaliditeit
- niet suppuratief
- reumafactoren negatief
- synovitis
- enthesopathie (achillespees ontsteking; fasciitis plantaris)

Urogenitaal:

- niet specifieke urethritis (of cervicitis)
- kan symptomeloos verlopen
- laag-gradige chronische prostatitis is mogelijk.
- Chlamydia serologie veelal positief; kweek vaak al negatief als arthritis zich openbaart.

Ogen:

- gewoonlijk milde bilaterale conjunctivitis.
- uveïtis anterior (plotselinge aanval van roodheid, pijn en wazig gezichtsverlies).

Huid en slijmvlies:

- keratoderma blenorrhagicum (15%), meestal 1-2 maanden na het begin van artritis en conjunctivitis; vnl. voetzolen, tenen en vingers.
- nagelriemontsteking.
- subunguale pustels.
- breekbare nagels.
- balanitis circinata (25-36%)
- pijnloze stomatitis (17%)

Histopathologie van de huid:

- gelijk aan psoriasis.

Tabel 3

Micro-organismen geassocieerd met de Zieke van Reiter in HLA-B27 positieve patiënten

Shigella flexnerii	zeker
Shigella sonnei	zeker
Salmonella	zeker
Yersinia enterocolitica	zeker
Yersinia pseudotuberculosis	zeker
Campylobacter jejuni	zeker
Chlamydia trachomatis	zeker
Chlamydia psittaci	mogelijk
Chlamydia pneumoniae	mogelijk
Ureaplasma urealyticum	mogelijk
Giardia lamblia	mogelijk
Brucella	mogelijk

Referenties

- Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. J Am Acad Dermatol. 2008 Jul; 59 (1): 113-21.
- Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthritis, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27 Ann Rheum Dis 1999 oct; 58 (10): 598-610
- Textbook of Dermatology, Rook/Wilkinson/Ebling, 6th edition Chapter 62 "Reiter's Disease" (R.M. Graham)
- Dermatology 2000, Braun-Falco, 2nd Revised edition
- Fitzpatrick Dermatology in General Medicine 3rd edition Fitzpatrick Chapter 180 "Reiter's Syndrome" (R. Winchester)

Inleiding



Chronische urticaria is een aandoening die wordt gedefinieerd als het dagelijks of bijna dagelijks optreden van jeukende kwaddels verspreid over het lichaam, gedurende ten minste zes weken. De term chronische idiopathische urticaria (CIU) betekent exclusie van onderliggende infecties, urticariële vasculitis, fysische urticaria en bekende causale voedingsmiddelen of geneesmiddelen. De exacte incidentie en prevalentie van CIU zijn niet bekend, maar de aandoening treedt op bij tenminste 0.1 procent tot mogelijk drie procent van de populatie. Het komt tweemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

De kwaddels bij CIU zijn glad, oedemateus, rood of roze en kunnen omgeven zijn door erytheem. Opbleken van het centrum kan resulteren in een annulair patroon. De laesies zijn meestal extreem jeukend en komen voor op zowel behaarde als onbehaarde huid en verdwijnen restloos binnen 24 uur. Ernstige vormen van CIU kunnen gepaard gaan met angio-oedeem. Deze subcutane of submucosale zwellingen kunnen langer persisteren dan de kwaddels en zijn meestal minder jeukend.

Bij acute urticaria wordt volgens de literatuur tussen de 21 en 83 procent van de gevallen een oorzaak gevonden, voornamelijk bestaande uit acute infecties, medicijngebruik en voedingsmiddelen. Fysische urticaria worden veroorzaakt door druk, kou, vibratie, zonlicht, water, inspanning, emotionele of warmte stress (cholinergische urticaria) of wrijving (dermografisme) en kunnen samengaan met CIU.

Casus 1



Een 43-jarige vrouw van Koerdische afkomst presenteert zich poliklinisch met sterk jeukende huidafwijkingen die meer dan drie maanden aanwezig zijn. Behandeling door de huisarts met clemastine gaf geen verbetering. Zij is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. Haar echtgenoot wordt vermist, hetgeen veel spanningen met zich meebrengt.

Bij dermatologisch onderzoek worden uitgebreide urticariële plaques gezien, verspreid over het lichaam. Aanvullend bloedonderzoek toont een normaal bloedbeeld met normale lever- en nierfuncties, normale waarden glucose, AST en totaal IgE. Het urine onderzoek toont ook geen bijzonderheden en een X-thorax laat geen afwijkingen aan hart, hili en longen zien. Een huidbiopt toont histologisch dermaal oedeem, dilatatie van bloedvaten en een perivascuair infiltraat opgebouwd uit monocyt en lymfocyten. Er is geen aanwijzing voor vasculitis.

Onder de klinische en histologische diagnose chronische urticaria wordt zij achtereenvolgens behandeld met loratadine, cetirizine, hydroxyzine, de combinatie loratadine en hydroxyzine en de combinatie loratadine en ranitidine zonder enig effect.

Vervolgens krijgt de patiënte prednison 30 mg per dag met een afbouwschema van 5 mg per 5 dagen. Hiermee wordt een goede verbetering verkregen, echter bij dalen onder de 15 mg prednison per dag krijgt zij direct weer urticaria. Aangezien het langdurig geven van prednison ongewenst is vanwege de bijwerkingen, wordt besloten haar te behandelen met ciclosporine, 3 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Hiermee is zij in vier dagen klachten vrij. Na drie maanden wordt de ciclosporine gestaakt. Een week later krijgt zij opnieuw huidafwijkingen maar duidelijk minder hevig dan voorheen.

Casus 2



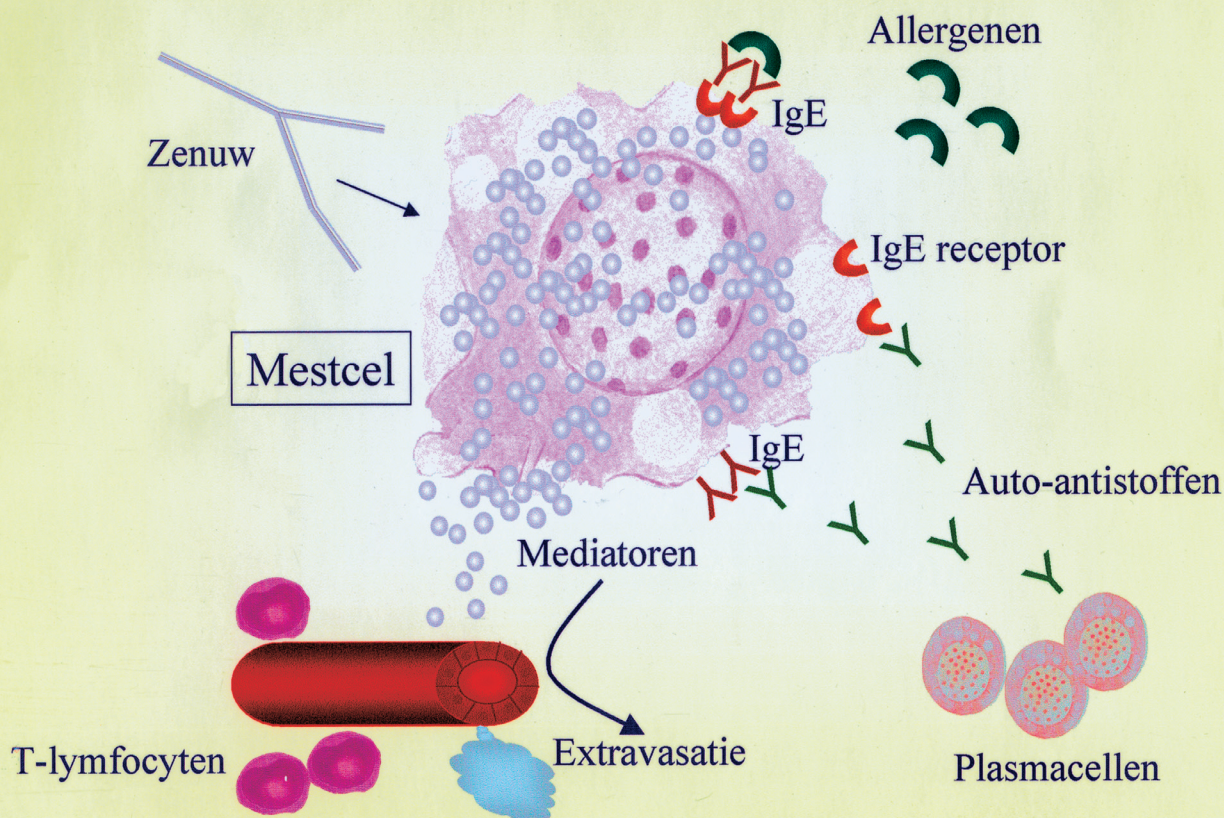
Een 42-jarige vrouw bezoekt de polikliniek met sinds enkele jaren bestaande jeukende huidafwijkingen verspreid over het lichaam. Zij heeft dagelijks last. In het verleden is zij met dit probleem al eens in een academisch ziekenhuis geweest. Patiënte is bekend met hypertensie waarvoor zij bisoprolol gebruikt. Bij dermatologisch onderzoek worden op de armen en benen multi-pele kleine urticariële laesies gezien. Aanvullend bloedonderzoek toont geen hematologische en biochemische afwijkingen.

Cutaan en intracutaan allergologisch onderzoek is negatief. Een huidbiopt toont enig dermaal oedeem, dilatatie van bloedvaatjes en een perivascuair rondkernig infiltraat. Er zijn geen aanwijzingen voor vasculitis.

Onder de diagnose chronische urticaria wordt zij achtereenvolgens behandeld met loratadine, cetirizine, de combinatie cetirizine en ranitidine en mizolastine zonder effect. Overleg met haar behandelend internist leert dat haar hypertensie mogelijk een zogenoemde 'white coat hypertensie' betreft. Hij gaat akkoord met behandeling met ciclosporine. Er wordt gestart met 200 mg per dag bij een lichaamsgewicht van 85 kg. Bij controle drie weken later is zij klachtenvrij. Na tien weken wordt de dosering ciclosporine verlaagd tot 100 mg per dag, maar daarna krijgt zij toch weer huidafwijkingen. Na ophogen tot 200 mg per dag is zij weer klachtenvrij. Haar bloeddruk blijft goed onder controle. Na zes maanden wordt de ciclosporine gestaakt, waarna zij vrij snel weer klachten krijgt.

Tussentijds bloedonderzoek toont een positieve *Helicobacter pylori* serologie. Na triple therapie (claritromycine, amoxicilline, omeprazol) gedurende één week heeft zij drie maanden lang duidelijk minder klachten, gevolgd door een heftige exacerbatie. Sindsdien wordt zij behandeld met ciclosporine 200 mg per dag gedurende maximaal zes maanden per jaar, afgewisseld met diverse antihistaminica. De laatste twee maanden reageert zij goed op 100 mg ciclosporine per dag.

Pathofysiologie van chronisch urticaria



Immunopathologie

Histopathologische kenmerken van laesionale huid van CIU bestaan uit dermaal oedeem, dilatatie van bloedvaten en een mild perivascuair infiltraat. Het infiltraat bestaat uit monocysten en CD4+ T-lymfocyten. Andere cellen die gevonden worden zijn mestcellen, eosinofielen en neutrofielen.

In tegenstelling tot urticariële vasculitis is er bij CIU geen aantasting van de vaatwanden, geen kernpuin en geen extravasatie van erythrocyten. Histamine speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van urticaria. Histamine bindt aan H1- en H2-receptoren op cutane bloedvaatjes, wat leidt tot vasodilatatie en toegenomen vaatpermeabiliteit met erytheem en oedeem als gevolg. Histamine geïnduceerde jeuk lijkt alleen door H1-receptoren gemedieerd te worden.

Het bewijs voor de rol van histamine in urticaria komt uit de bevinding van verhoogde hoeveelheden histamine in urticariële laesies. Een intradermale histamine-injectie leidt tevens tot een jeukende kwaddel. De belangrijkste bron van histamine in de huid is de mestcel. Basofiele leucocyten bevatten ook histamine. Geactiveerde mestcellen laten histamine vrij tezamen met andere mediators: prostaglandine D2, leukotriene C4 en cytokines waaronder IL-4, IL-8 en TNF- α . Prostaglandine D2 en leukotriene C4 zijn vasodilatoren en verhogen de permeabiliteit. TNF- α , IL-4 en leukotriene C4 geven een upregulatie van adhesiemoleculen op endotheelcellen en ondersteunen leucocyten-adhesie. De exacte rol van non-histamine mediators moet nog verder onderzocht worden.

Mestcelactivatie treedt op door binding aan twee of meer α -subunits van de high-affinity-IgE receptoren op de mestcel. Het blijkt dat bij dertig tot vijftig procent van de patiënten met CIU antilichamen worden gevonden tegen de high-affinity IgE receptor (anti-Fc ϵ RI). Het intradermaal injecteren van autoloog serum leidt bij deze patiëntengroep tot kwaddelvorming. Tevens hebben patiënten met auto-antilichaam positieve CIU een toegenomen incidentie van HLA-DR4 en vaker thyroid microsomaal antilichamen. Dit doet een auto-immuun oorzaak van CIU vermoeden.

Behandeling

Alle patiënten met chronische idiopathische urticaria moeten worden geadviseerd ACE-remmers, aspirine en andere NSAIDs te vermijden. Bij CIU is de behandeling symptomatisch.

Aangezien activatie van H1-receptoren jeuk en kwaddelvorming veroorzaakt zijn H1-antihistaminica de eerste keus bij de behandeling van urticaria. Er wordt meestal een onderscheid gemaakt tussen sederende en niet-sederende antihistaminica. Een sederend antihistaminicum kan nuttig zijn voor de nacht. Hydroxyzine is een potent sederend antihistaminicum. Enkele niet-sederende antihistaminica zijn loratadine, desloratidine, mizolastine, fexofenadine en levocetirizine. Cetirizine sedert meer dan placebo. De individuele respons op antihistaminica kan sterk variëren.

Het tricyclische antidepressivum doxepine heeft een duidelijke H1-antihistamine activiteit en is met name waardevol bij ernstige urticaria gepaard gaand met onrust of depressie. Het toevoegen van een H2 antagonist (ranitidine) kan een additioneel effect hebben bij een subpopulatie van CIU patiënten. Het is echter niet te voorspellen bij wie de combinatie van een H1- en een H2-antagonist meerwaarde heeft boven een H1-antagonist alleen. Een mestcelstabilisator als de calcium-antagonist nifedipine is bij kleine groepen patiënten gecombineerd met H1-antihistaminica. Het additionele positieve effect hiervan moet nog bevestigd worden.

In de praktijk lukt het niet altijd om CIU onder controle te krijgen met antihistaminica. Als deze middelen ontoereikend zijn, wordt veelal overgestapt op orale systemische corticosteroiden. Lokale corticosteroiden spelen overigens geen rol bij de behandeling van chronische urticaria.

Een dosering van 30 mg prednison per dag wordt meestal gehanteerd als startdosis, waarbij de dosering wordt afgebouwd als de urticaria verdwijnen. De kuur dient bij voorkeur binnen vier weken te worden beëindigd. Langer gebruik leidt bijna altijd tot verminderde effectiviteit en schadelijke bijwerkingen.

Vanaf 1991 zijn er in de literatuur studies verschenen over behandeling van CIU met ciclosporine. De gebruikte dosering in deze studies varieert, maar is gemiddeld 3 mg per kilo lichaamsgewicht per dag. Een goede verbetering wordt meestal binnen een week verkregen en na stoppen - na vier tot tien weken - blijft ongeveer zestig procent van de patiënten in volledige remissie. Bij de overige veertig procent treedt na staken een recidief op, soms minder hevig dan voorheen.

Het werkingsmechanisme van ciclosporine bij CIU is niet geheel duidelijk. Mogelijk berust de werking op remming van de productie van antistoffen tegen de IgE-receptor door B-lymfocyten. Een ander mechanisme is een indirect effect op de mestcel door suppressie van interleukine-synthese door T-lymfocyten waardoor mestcellen niet gestimuleerd kunnen worden. Een andere theorie betreft een directe remming van degranulatie van de mestcel door remming van het P-glycoproteïne kanaal. P-glycoproteïne is een transporteiwit dat functioneert als een membraanefluxpomp. Het komt onder andere in hoge concentraties voor in de wanden van de granula van mestcellen. Ook bij haematologische maligniteiten wordt P-glycoproteïne tot expressie gebracht, hetgeen leidt tot multiple drug resistance. P-glycoproteïne blokkade door ciclosporine wordt toegepast om deze resistentie tegen te gaan.

Dapson, een antimicrobieel middel, in een lage dosis van 25 mg per dag bleek effectief in een studie van elf patiënten met CIU, niet reagerend op antihistaminica. Klinische verbetering trad op in negen patiënten. Bij de overige twee patiënten werd de dosering Dapson opgehoogd tot 50 mg per dag hetgeen resulteerde in een complete remissie bij één patiënt en een gedeeltelijke verbetering in de andere.

Na stoppen met dapson hadden zeven patiënten een, in tijd variërende, remissie.

Sulfasalazine, een anti-inflammatoir 5-aminosalicylzuur derivaat, is in beperkt mate toegepast bij CIU. In een studie met negentien patiënten met CIU werd een significante verbetering waargenomen bij veertien patiënten. Vier toonden een lichte verbetering en bij één patiënt trad verslechtering op.

Als dosis werd gestart met twee maal per dag 500 mg, stapsgewijs opgehoogd tot twee maal per dag 1 gram. Enkele patiënten hadden langdurige remissies na staken van de sulfasalazine.

Met het immunosuppressivum tacrolimus is weinig ervaring voor wat betreft de behandeling van CIU. In een serie van negentien patiënten bemerkten twaalf patiënten (71 procent) een significante verbetering na twaalf weken behandeling. Eén van deze responders was voorafgaand zonder succes behandeld met ciclosporine. Twee patiënten stopten in verband met bijwerkingen. De dosering van tacrolimus is tweemaal daags 1 mg, op te hogen tot tweemaal daags 2 mg indien geen verbetering optreedt.

Omalizumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen IgE is in de VS geregistreerd voor de behandeling van astma. Het lijkt effectief te zijn bij CIU. Na een eerste case report over de succesvolle behandeling van een patiënt met koude urticaria in 2006, volgden meer positieve resultaten bij verschillende vormen van therapie resistente chronische urticaria.

In een trial werden twaalf patiënten met CIU met auto-antilichamen elke twee of vier weken behandeld met omalizumab gedurende zestien weken. Complete remissie trad op bij zeven patiënten en een gedeeltelijke verbetering bij vier patiënten. Slechts één patiënt toonde geen respons.

Immunoglobuline is een immuunmodulator middel dat invloed heeft op celadhesie, immunoregulatorie moleculen, complementfunctie, cytokinespiegels en productie van auto-antilichamen. Het aantal studies over behandeling van CIU met intraveneuze immunoglobuline (IVIg) is beperkt. De optimale dosis, het aantal infusies en de frequentie van toediening zijn onbekend. In een studie met 29 patiënten werd een verbetering gezien in 26 patiënten waarvan negentien met een totale remissie. Zij werden behandeld met IVIg in een dosering van 0.15 gram per kilogram lichaamsgewicht, elke vier weken. De duur van de behandeling varieerde van zes tot 51 maanden.

Plasmaferese is effectief gebleken in een kleine studie, waarbij tijdelijke verbetering werd verkregen bij 75 procent van de CIU patiënten.

Referenties

- Greaves MW. Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664
- Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of Chronic Idiopathic Urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465
- Henz BM, Zuberbier T. Urtikaria, neue Entwicklungen und Perspektiven. *Hautarzt* 2000; 51: 302-8.
- Mortureux P, Lecurte-Labreze C, Legrain-Lifermann V. Acute urticaria in infancy and early childhood. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319-23.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεRT autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 1998; 1: 243-51.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-52
- Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 403
- Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Eng J Med* 1994; 330: 1663-70.
- Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo controlled, cross-over trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 756-63.
- Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273-5.
- Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.
- Vena GA, Cassano N, Mastrolonardo M. The mechanism of action of cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Seminars in Clinical Immunology* 1997; 1: 21-30.
- Vena GA, Cassano N, Colombo D. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705
- Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 254.
- McGirt LY, Vasagar K, Gober LM. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1337.
- Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 145.
- Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569
- O'Donnell BF, Barr RM, Black AK. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br. J Dermatol* 1998; 138: 101.
- Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237.
- Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.

Het gebruik van ciclosporine buiten de transplantatie geneeskunde

D.A. Hesselink¹, P.M. van Hagen² en T. van Gelder^{1,3} Erasmus MC, afdeling ¹Interne Geneeskunde, sectie Transplantatie, sectie ²Klinische Immunologie en ³Apotheek

Introductie

Het immunosuppressieve geneesmiddel ciclosporine werd voor het eerst beschreven in 1976 en is vanaf het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw met succes toegepast ter preventie van acute afstoting na orgaantransplantatie en ter preventie van graft-versus-host ziekte bij beenmergtransplantatie. Nadien is het geneesmiddel ook toegepast bij een scala aan ziekten met een bewezen of verondersteld auto-immuunmechanisme. In dit artikel geven wij een beknopt overzicht van deze aandoeningen en beschrijven eventuele problemen die met het gebruik van het geneesmiddel gepaard gaan.

Toepassingen buiten de transplantatie geneeskunde

Nefrotisch syndroom

Vanwege de eerder opgedane ervaring bij het verrichten van niertransplantaties was het nefrotisch syndroom een van de eerste aandoeningen buiten de transplantatie geneeskunde waarbij ciclosporine werd toegepast. Bij de evaluatie van de behandelingsresultaten van het nefrotisch syndroom met ciclosporine bestaat een aantal problemen. In de eerste plaats is er het natuurlijk beloop van de ziekte. Van idiopathische membraneuze glomerulonefritis is bijvoorbeeld bekend dat slechts dertig procent van de patiënten een terminale nierinsufficiëntie ontwikkelt, terwijl in dertig procent van de gevallen een spontane remissie optreedt. Het overige deel van de patiënten behoudt gedurende jaren een stabiele mate van proteïnurie zonder nierfunctieverslechtering. Daarnaast kan ciclosporine nefrotoxiciteit en hypertensie als bijwerking hebben, die de behandelingsresultaten negatief kunnen beïnvloeden. Tot slot ontbreken in veel gevallen voldoende grote, placebo-gecontroleerde studies. De literatuur overziend kan worden gezegd dat de behandelingsresultaten bij de meeste vormen van het nefrotisch syndroom zijn tegengevallen. Momenteel lijken minimal-change glomerulopathie en idiopathische membraneuze glomerulonefritis de enige indicaties aangezien voor deze ziekten is aangetoond dat ciclosporine een remissie kan bewerkstelligen. In veel gevallen recidiveert de ziekte echter na het staken van het geneesmiddel. Behandeling met ciclosporine zou moeten worden overwogen bij patiënten met een glucocorticoïd-afhankelijke of glucocorticoïd-resistente vorm van minimal-change glomerulopathie en bij patiënten met idiopathische membraneuze glomerulonefritis met een hoog risico op het ontwikkelen van terminale nierinsufficiëntie. De laatste groep wordt gedefinieerd aan de aanwezigheid van ernstige proteïnurie (> 8 gram/ 24 uur) met of zonder nierfunctiestoornissen.

Reumatoïde Artritis

Reumatoïde artritis (RA) wordt beschouwd als een auto-immuunziekte en kenmerkt zich door een chronische ontsteking van diverse gewrichten, leidend tot proliferatie van synoviale cellen en uiteindelijk tot bot- en kraakbeendestructie. Ciclosporine is uitgebreid onderzocht in RA vanwege haar immunosuppressieve effecten en de daaraan gerelateerde anti-inflammatoire effecten. Uit diverse studies is gebleken dat ciclosporine een anti-reumatisch effect heeft dat vergelijkbaar is met andere tweedelijs middelen zoals methotrexaat, goud en penicillamine. Recente inzichten in de behandeling van RA hebben ertoe geleid dat de ziekte tegenwoordig eerder en agressiever wordt behandeld dan voorheen. Aangezien monotherapie met tweedelijs antireumatica veelal onbevredigende resultaten laat zien, zijn verschillende geneesmiddelcombinaties onderzocht. In een gerandomiseerd onderzoek waarin de combinatie ciclosporine en methotrexaat werd vergeleken met methotrexaat monotherapie, werd een superieur effect gevonden ten gunste van combinatie therapie. Ciclosporine-gerelateerde bijwerkingen traden weinig frequent op. In een studie waarin de combinatie ciclosporine en methotrexaat samen met intra-articulaire glucocorticoïd toediening werd vergeleken met sulfasalazine monotherapie, werd echter geen significant verschil tussen beide groepen aangetoond. De patiënten in dit onderzoek hadden echter een ernstige vorm van RA met een slechte prognose. De laatste jaren is een aantal nieuwe antireumatica op de markt verschenen, waarvan vooral de TNF- α blokkers etanercept en infliximab goede resultaten hebben laten zien, ook in combinatie met methotrexaat.

Het is momenteel nog niet duidelijk welke combinatie van antireumatica de beste behandelingsresultaten geeft. Het valt te verwachten dat in toekomstig onderzoek met name de combinaties met TNF- α blokkers zullen worden onderzocht. Mogelijk ook de combinatie anti-TNF- α en ciclosporine.

Inflammatoire darmziekten

De onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa met glucocorticoïden, aminosalicylaten of azathioprine gaat veelal gepaard met veel bijwerkingen. Bovendien zijn de behandelingsresultaten niet optimaal, met name bij ernstige vormen van inflammatoire darmziekte (IBD). Derhalve is ciclosporine ook getest als behandeling voor deze aandoeningen. In enkele kleine studies is een gunstig effect van ciclosporine op het beloop van de ziekte van Crohn beschreven, maar deze resultaten konden niet worden bevestigd in prospectief, placebo-gecontroleerd onderzoek. De situatie voor colitis ulcerosa lijkt gunstiger. Lichtiger et al. beschreven een goede respons op intraveneus toegediend ciclosporine in patiënten met een glucocorticoïd-refractaire exacerbatie. De resultaten op lange termijn lijken ook gunstig, zeker indien het middel samen met 6-mercaptopurine wordt gegeven: In zo'n zeventig procent van de behandelde patiënten kon een colectomie worden voorkomen. Het gebrek aan ervaring met het gebruik van ciclosporine, de angst voor en het beschikbaar komen van moderne geneesmiddelen voor de behandeling van IBD, hebben er desalniettemin toe geleid dat veel centra terughoudend zijn om het middel voor te schrijven.

Huidziekten

Ciclosporine wordt in de dermatologie voornamelijk gebruikt voor psoriasis vulgaris en constitutioneel eczeem. Ciclosporine wordt met zeer goed effect ingezet voor de volgende huidziekten: pustulaire psoriasis, pustulosis palmoplantis, erythrodermie bij psoriasis, pyoderma gangrenosum en pompholyx. Een goede klinische respons op ciclosporine is gerapporteerd bij chronische urticaria, uitgebreide lichen planus, ziekte van Behçet en chronische actinische dermatitis inclusief actinische reticuloid. Ciclosporine kan ook als een therapeutisch alternatief worden ingezet voor bulleus pemfigoid, epidermolysis bullosa acquisita, dermatomyositis en therapie resistente gegeneraliseerde jeukklachten. Er dient opgemerkt te worden dat voor de behandeling van de ziekte van Behçet en epidermolysis bullosa acquisita hogere doseringen van ciclosporine zijn gebruikt, dat wil zeggen groter dan 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Astma

Tegenwoordig weet men dat het merendeel van de klachten bij astma wordt veroorzaakt door een chronische ontsteking van de luchtwegen. De pathogenese van deze ontsteking heeft overeenkomsten met processen die plaatsvinden bij rejectie na transplantatie: een antigeen wordt door antigeen-presenterende cellen (APC) gepresenteerd aan T-lymfocyten. Hierna volgt activatie van die T-lymfocyten met uiteindelijk een vorm van ontsteking. Bij astma is die chronische ontsteking van de luchtwegen goed te bestrijden met glucocorticoïden, die meestal via inhalatie kunnen worden toegediend. Echter, een kleine groep astma patiënten is hiermee onvoldoende klachtenvrij te krijgen. Bij deze patiënten kunnen immunosuppressiva worden gebruikt, zoals methotrexaat, goud en ciclosporine. Ciclosporine lijkt met name de late reactie bij astma te beïnvloeden.

Uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis posterior (UP) is een T-lymfocyt gemedieerde ontsteking van het oog en kan geïsoleerd optreden of in het kader van een systeemziekte. UP is samen met diabetes mellitus de meest voorkomende oorzaak van blindheid en verlies van gezichtsvermogen in de Westerse wereld. Lange tijd was monotherapie met glucocorticoïden de behandeling van keuze voor deze auto-immuunziekte. Echter, glucocorticoïden moesten vaak hoog gedoseerd worden en langdurig worden gebruikt om de ziekte onder controle te krijgen.

Dit resulteerde in een hoge incidentie van glucocorticoïd-geïnduceerde bijwerkingen. Bovendien is glucocorticoïd monotherapie in veertig procent van de gevallen onvoldoende effectief. Ciclosporine in een dosering van 2.5-5 mg/kg/dag is zeer effectief gebleken als onderhoudsbehandeling van UP en het is hierdoor veelal mogelijk de glucocorticoïd dosering te reduceren.

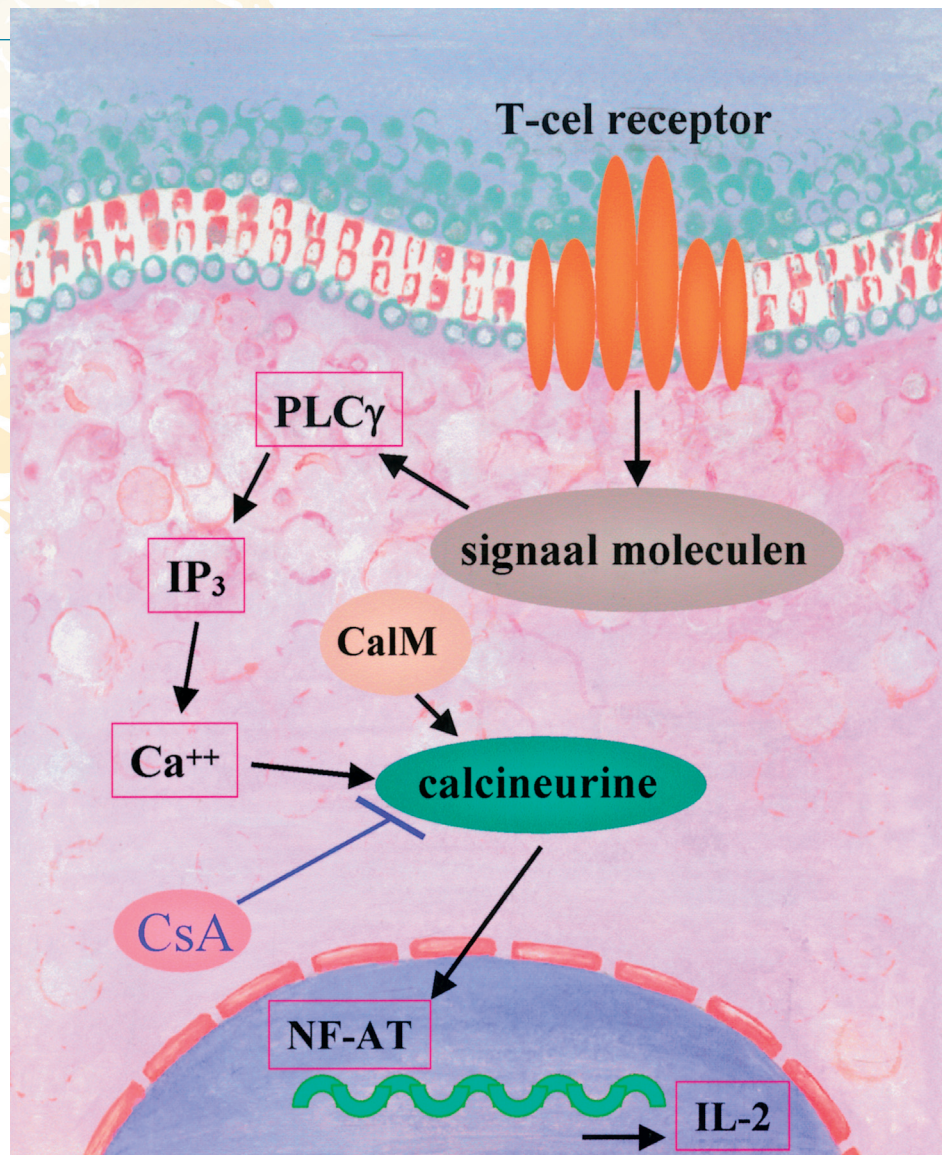
Therapeutic Drug Monitoring

De introductie van ciclosporine in de klinische orgaantransplantatie leidde tot een sterke afname van het aantal acute afstotingen en een toename van transplantaat en patient overleving. Deze gunstige effecten worden echter deels teniet gedaan door de bijwerkingen van het geneesmiddel wat in de begintijd erg hoog gedoseerd werd. De ernstigste bijwerking is nefrotoxiciteit. Het gebruik van ciclosporine kan leiden tot een acute nierfunctieverslechtering die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door constrictie van afferente glomerulaire arteriolen. Na staken van het medicament of een dosisreductie treedt meestal een volledig herstel van de nierfunctie op. Daarnaast kan langdurig ciclosporinegebruik leiden tot uitgebreide histologische veranderingen in de nier, resulterend in chronisch en veelal irreversibel, nierfunctieverlies. Daarnaast kan het gebruik van ciclosporine aanleiding geven tot hypertensie, hypercholesterolemie, glucose-intolerantie, tremor en hyperurikemie. Verder komen overmatige lichaamsbehaaringsproblemen en tandvleeshyperplasie frequent voor en deze geven met name bij kinderen de nodige problemen.

In de eerste klinische studies werd ciclosporine gedoseerd op basis van lichaamsgewicht. Al snel werd echter duidelijk dat het middel een nauwe therapeutische breedte heeft en de farmacokinetiek, zowel tussen als binnen individuele patiënten sterk variabel is. Bovendien heeft ciclosporine farmacokinetische interacties met diverse geneesmiddelen, zoals bepaalde antibiotica, calcium antagonisten, anti-epileptica en antimycotica. Om de effectiviteit van de ciclosporine behandeling bij orgaantransplantatie te vergroten en de ernst en de incidentie van bijwerkingen te verkleinen is gezocht naar alternatieve methoden om ciclosporine te doseren. Dit heeft geleid tot de toepassing van 'therapeutic drug monitoring' (TDM), ofwel het titreren van de ciclosporine dosis op geleide van bloedspiegels in plaats van op lichaamsgewicht.

Traditioneel wordt hiervoor de ciclosporine dalspiegel (de volbloed concentratie vlak voor inname van de volgende dosis, C₀) gebruikt. Recent onderzoek heeft laten zien dat de ciclosporine concentratie twee uur na inname (C₂) of een oppervlakte-onder-de-ciclosporine-curve in de eerste vier uur (area-under-the-curve, AUC₀₋₄) de variabiliteit in farmacokinetiek beter reflecteert en ook beter correleert met klinische uitkomsten na transplantatie. Inmiddels zijn zowel voor C₂ als voor de AUC₀₋₄ streefwaarden voor de novo transplantatiepatiënten vastgesteld.

Een belangrijk verschil met de transplantatie geneeskunde is dat bij auto-immuunziekten ciclosporine kan worden getitreerd op geleide van het biologisch effect. Immers, het doel van de immunosuppressieve behandeling bij orgaantransplantatie is om acute afstoting te voorkómen en zodoende wordt er naar empirisch vastgestelde en hoge ciclosporine spiegels gestreefd en gestart met een hoge dosering die later eventueel kan worden gereduceerd. Bij auto-immuunziekten is het veelal andersom: een lage startdosering en eventueel aanpassing op geleide van het klinisch beeld. Bovendien is de benodigde dosis ter voorkoming van acute afstoting veelal hoger dan die voor een effectieve behandeling van een auto-immuunziekte. TDM voor ciclosporine is derhalve ook niet gangbaar buiten de transplantatie geneeskunde. Toch is gebleken dat ciclosporine gebruik wel degelijk tot ernstige problemen kan leiden bij auto-immuunaandoeningen. Recent werd een onderzoek gepubliceerd naar de effecten van langdurig ciclosporine gebruik onder 41 patiënten met idiopathische uveïtis posterior. De gemiddelde duur van de ciclosporine behandeling was 44.9 ± 3.6 maanden.



Stimulatie van T-lymfocyten via de T-cel receptor medieert een cascade van intracellulaire signaal-overdracht. Zo wordt via fosfolipase C het inositol trifosfaat (IP₃) geïnduceerd. Het laatste maakt calcium vrij uit het endoplasmatisch reticulum. Het intracellulaire calcium met calmoduline (CalM) activeren calcineurine, wat weer nodig is voor de activatie van een aantal transcriptie factoren. Cyclosporine remt calcineurine waardoor de transcriptie factor NF-AT (nuclear factor- activated T cells) niet kan leiden tot activatie van het interleukine-2 gen.

De ciclosporine dosis werd gedurende vijf jaar follow-up van gemiddeld 4.3 ± 1.6 mg per kg lichaamsgewicht afgebouwd naar 1.8 ± 0.9 mg/kg. Het serum kreatinine voor de start van de behandeling was normaal (82 ± 13 $\mu\text{mol/L}$) in alle patiënten en steeg naar een waarde van 101 ± 14 $\mu\text{mol/L}$ na 5 jaar ($p < 0.0001$). Een aanzienlijk aantal patiënten onder ciclosporine therapie, hypertensie en een lichte stijging van het serum cholesterol. De bloeddruk was in de meeste gevallen te behandelen met één antihypertensivum. Een verslechtering van de nierfunctie met histologische afwijkingen in de nier is eveneens beschreven in een aantal studies onder met ciclosporine behandelde psoriasis patiënten.

Conclusie

Ciclosporine is met wisselend succes toegepast bij diverse auto-immuunziekten en is met name bij de behandeling van psoriasis en idiopathische uveïtis posterior effectief gebleken. De ernst van potentiële bijwerkingen en het beschikbaar komen van alternatieve geneesmiddelen hebben ertoe geleid dat veel clinici terughoudend zijn met het voorschrijven van het geneesmiddel. Aangezien nefrotoxiciteit en hypertensie ook kan optreden bij het gebruik van relatief lage doseringen, lijkt deze terughoudendheid terecht. Anderzijds kan door het betrachten van teveel voorzichtigheid aan veel patiënten een effectieve behandeling worden onthouden.

Steeds zal men de afweging moeten maken ten aanzien van de ernst van de aandoening in relatie tot het bijwerkingenpatroon van de medicamenteuze behandeling. Dit geldt vanzelfsprekend voor alle immuunsuppressieve therapieën. Indien voor behandeling met ciclosporine wordt gekozen, dan dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd, waarbij met name wordt gelet op de nierfunctie en de bloeddruk. Het toepassen van TDM van ciclosporine lijkt bij de behandeling van auto-immuunziekten weinig toe te voegen aan een dergelijke nauwgezette (poli)klinische controle, tenzij gekozen wordt voor een intensieve behandeling met relatief hoge doses of indien tevens medicamenten worden voorgeschreven waarvan bekend is dat zij een farmacodynamische interactie met CsA hebben.

Referenties

- Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, Werfel T. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 May; 7(5): 474-9. Epub 2009 Mar 19. Review. English, German.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of Cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-75
- Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38
- Zietse R, Weimar W. Indicaties voor ciclosporine bij de behandeling van het idiopathisch nefrotisch syndroom bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1749-53
- Donckerwolke RA, Walle JGJ van der. Behandeling van kinderen met idiopathisch nefrotisch syndroom met ciclosporine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1770-4
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-94
- Pisetsky DS, St.Clair EW. Progress in the treatment of rheumatic arthritis. *JAMA* 2001; 286: 2787-90
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41
- Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809-19
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9
- Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602
- Tijhuis GJ, Putte LB van de, Breedveld FC. Behandeling van reumatoïde artritis door blokkade van tumornecrosisfactor met infliximab of etanercept. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1880-5
- Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-51
- Hoffmann JC, Zeitz M. Treatment of Crohn's disease. *Hepato-gastroenterol* 2000; 47: 90-100
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92
- Actis GC. Cyclosporin for steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 830
- Ludwig D, Stange EF. Treatment of ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterol* 2000; 47: 83-9
- Bos JD, Rie MA de. Immunologie in de medische praktijk. VII. Psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2334-8
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61
- Ho VCY, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 643-51
- Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 3-10
- Khan LN, Kon OM, MacFarlane AJ, Meng Q, Ying S, Barnes NC, et al. Attenuation of the allergen-induced late asthmatic reaction by cyclosporin A is associated with inhibition of bronchial eosinophils, interleukin-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and eotaxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1377-82

- Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 1107-12
- Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmol* 1996; 103: 365-72
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705
- Gelder T van, Balk AHMM, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimar W. Renal insufficiency after heart transplantation: a case control study. *Nephrol Dial transplant* 1998; 13: 2322-6
- Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323-7
- Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 205-18
- Klupp J, Holt DW, van Gelder T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring can improve outcome in solid organ transplant recipients. *Transplant Immunol* 2002; 9: 211-4
- Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828-33
- Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *Biodrugs* 2001; 15: 279-90
- Levy GA, Burra P, Cavallari A, Duvoux C, Lake J, Mayer AD, et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on two hour post-dose levels (C2). *Transplantation* 2002; 73: 953-9
- Oellerich M, Armstrong VW. Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor Neoral therapy? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 40-6
- Isnard Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Beaufils H, Jouanneau C, Jaudon MC, Maksud P, et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2962-8
- Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K, Olsen S. Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 415-9
- Brown AL, Wilkinson R, Thomas TH, Levell N, Munro C, Marks J, et al. The effect of short-term low-dose cyclosporin on renal function and blood pressure in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 550-5
- Pei Y, Scholey JW, Katz A, Schachter R, Murphy GF, Cattran D. Chronic nephrotoxicity in psoriatic patients treated with low-dose cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 528-36
- Young EW, Ellis CN, Messana JM, Johnson KJ, Leichtman AB, Mihatsch MJ, et al. A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Kidney Int* 1994; 46: 1216-22
- Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):925-46; quiz 947-8.
- Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):949-72; quiz 973-4.

Mastocytose: meer dan een huidaandoening

P.L.A. van Daele, internist-immunoloog, Erasmus MC, afdeling Inwendige geneeskunde/ Immunologie

Inleiding

Mastocytose is een aandoening die wordt gekenmerkt door een woekering van mestcellen. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen een cutane vorm waarbij de mestcelproliferatie beperkt blijft tot de huid en een systemische variant waarbij er ook proliferatie is in extra-cutaan weefsel.

In 1869 werd de aandoening voor het eerst genoemd door Nettleship en Tay. Zij beschrijven een huidaandoening gekenmerkt door symmetrisch verspreide maculopapuleuze laesies en een urticariële reactie bij wrijven of krabben. In 1878 werd door Sangster de aandoening urticaria pigmentosa genoemd. Kort daarop werden door Ehrlich de mestcellen ontdekt. In 1887 werd gevonden dat de huidlaesies bij patiënten met urticaria pigmentosa grote hoeveelheden van deze mestcellen bevatten. Geleidelijk aan werd duidelijk dat patiënten met deze aandoening ook systemische symptomen vertoonden en in 1936 werd door Sézary voor het samengaan van huidafwijkingen en systemische symptomen de term mastocytose gelanceerd. Aanvankelijk werd nog gedacht dat de mestcelwoekering beperkt bleef tot de huid, maar in 1949 beschreef Ellis een systemische variant van mastocytose met aantasting van de viscerale organen. In de daarop volgende jaren werd ontdekt dat mastocytose ook voor kan komen zonder huidafwijkingen en dat mastocytose gepaard kon gaan met (niet mestcel) hematologische afwijkingen.

Epidemiologie

Mastocytose is een zeldzame aandoening. Betrouwbare studies over de incidentie ervan zijn nauwelijks beschikbaar. Schattingen over de incidentie van mastocytose in de Groot-Brittannië komen uit op een incidentie van 1 per 150.000 persoonsjaren. De aandoening komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Mensen van Kaukasische origine lijken iets vaker te zijn aangedaan.

Pathogenese

Mestcellen komen in vrijwel ieder orgaan in het lichaam voor. Ze zijn voornamelijk gelegen in de nabijheid van bloed en lymfevaten, perifere zenuwen en epitheliale oppervlakten. Er worden twee soorten mestcellen onderscheiden: de mucosale mestcellen die geassocieerd zijn met mucosa-epitheel en de bindweefselmestcellen. Door hun lokalisatie kunnen mestcellen diverse regulatoire, beschermende en inflammatoire functies uitoefenen. Mestcellen spelen onder andere een belangrijke rol in de verdediging tegen parasieten. Ze zijn in staat een groot aantal mediators te produceren.

De normale mestcel ontstaat uit een pluripotente CD34 positieve stamcel. De voorlopers van de mestcellen migreren naar de diverse weefsels alwaar uitrijping plaatsvindt. Voor uitrijping (en ook voor deling) van de mestcel is interactie nodig tussen de zogenoemde 'mast cell growth factor' en CD117, ook wel c-kit genoemd. C-kit is een tyrosine kinase receptor. Onderzoek heeft aangetoond dat bij veel en wellicht zelfs alle patiënten met mastocytose een mutatie bestaat in het gen dat codeert voor c-kit. Mastocytose is daarmee een klonale aandoening. Bij de meest gevonden mutatie wordt op nucleoside positie 2468 van c-kit mRNA een A vervangen door een T hetgeen leidt tot een asp816val (D816V) mutatie in het eiwit. Deze puntmutatie veroorzaakt een ligand onafhankelijk fosforylering van c-kit en daarmee een ligand onafhankelijke deling van de mestcellen.

Het klinische beeld bij mastocytose is echter zeer divers hetgeen suggereert dat mogelijk ook nog andere factoren een rol spelen. Een voorbeeld hiervan is dat een polymorfisme in de alfa-keten van de IL-4 receptor leidt tot een meer indolent beloop van mastocytose.

Ziekteverschijnselen kunnen het gevolg zijn van release van mestcel mediators (zie tabel 1), maar ook het gevolg van lokale accumulatie van mestcellen in het weefsel en weefsel-respons op cel-infiltratie. Vasodilatatie, hypotensie, flushing, vermoeidheid zijn voornamelijk het gevolg van systemische release van mediators. Lokale proliferatie van mestcellen kan onder andere leiden tot osteoporose, bloedbeeldafwijkingen en hepatosplenomegalie.

Klinisch beeld



Figuur 1. Verschillende verschijningsvormen van cutane mastocytose

A Urticaria pigmentosa



B Solitair mastocytoom



C Diffuse cutane mastocytose



D Telangiectasia macularis eruptiva perstans

Zoals eerder genoemd, wordt onderscheid gemaakt tussen een cutane en een systemische variant van mastocytose. Bij de cutane vorm van mastocytose worden vier verschillende huidbeelden gezien, te weten: het solitair mastocytoom, urticaria pigmentosa, telangiectasia macularis eruptiva perstans en de diffuse cutane mastocytose. Voorbeelden van de verschillende huidbeelden worden getoond in figuur 1.

Tabel 1: Mestcel mediators en ziekteverschijnselen

Ziekteverschijnsel	Mediator
<i>Systemisch</i>	
Vasculaire instabiliteit	Histamine, PGD ₂ , PAF
Vasopermeabiliteit	Histamine, PAF
Fibrose	Transforming Growth Factor β
Eosinofilie	IL-5
Lymfocyten infiltratie	IL-6, chemokines
Locale anticoagulatie	Heparine
Fibrinolyse	Weefsel type plasminogeen activator
Fibrinogenolyse	β -tryptase
Mest cel hyperplasie	IL-3, IL-6
Cachexie	Tumor necrosis factor
<i>Huid</i>	
Jeuk	Histamine
Urticaria	Histamine
<i>Longen</i>	
Bronchoconstrictie	Histamine, PGD ₂ , PAF, endotheline
Mucussecretie	Histamine, proteases, PGD ₂ , LT-C ₄
Longoedeem	Histamine, PAF
<i>Tractus digestivus</i>	
Hypersecretie maag	Histamine
Kramp en buikpijn	Histamine, PAF
Diarree	Histamine
<i>Skelet</i>	
Remodelering van bot	Tryptase, chymotryptische proteases
Osteoporose	Heparine, proteases

LT = leukotriene, PG = prostaglandine, PAF = platelet activating factor, IL = interleukine

Cutane mastocytose

Urticaria pigmentosa

Urticaria pigmentosa is veruit de meest voorkomende vorm van cutane mastocytose en komt voor bij circa negentig procent van de patiënten. Veelal gaat het om kinderen. In tachtig procent van de aangedane kinderen verschijnen de afwijkingen in het eerste levensjaar. Bij bijna de helft van hen verdwijnen de huidafwijkingen vervolgens weer. Indien de huidafwijkingen na het tiende levensjaar ontstaan verdwijnen ze vrijwel nooit meer. De huidafwijking bestaat uit een maculopapulaire rash die voornamelijk gelokaliseerd is op de bovenste en onderste extremiteiten, maar ook de romp kan aangedaan zijn. De handpalmen en voetzolen en het hoofd zijn niet aangedaan. Het teken van Darrier is vaak positief.

De huidafwijking kan gepaard gaan met jeuk, die uitgelokt kan worden door bijvoorbeeld temperatuurveranderingen. Verder kan blaarvorming optreden.

(Solitair) mastocytoom

Een mastocytoom is een afwijking, voornamelijk maar niet uitsluitend voorkomend in de huid, die ontstaat voor de zesde levensmaand. Systemische betrokkenheid komt niet voor. De afwijking gaat vaak spontaan in regressie. Chirurgische verwijdering is zelden noodzakelijk, maar wel curatief.

Diffuse cutane mastocytose

Bij diffuse cutane mastocytose is er, zoals de naam al zegt, een diffuse mestcel infiltratie in de huid waarbij de gehele huid aangedaan kan zijn. Ook deze cutane variant komt eigenlijk alleen op de kinderleeftijd voor en is uitermate zeldzaam. Door de infiltratie van de mestcellen kan de huid verdikt zijn en rood tot geel-bruin van kleur. De huid kan er echter ook normaal uit zien. De diagnose wordt gesteld aan de hand van een huidbiopt. Remissie treedt niet op. De afwijking gaat vaak gepaard met bloedingen, blaarvorming en ernstige systemische verschijnselen.

Teleangiëctasia macularis eruptiva perstans

Dit is de minst voorkomende cutane variant van mastocytose. Deze afwijking komt met name voor bij volwassenen en wordt gekarakteriseerd door rood tot bruine maculae met telangiectasieën. Er is een toename van mestcellen rond de capillairen en venulen van de oppervlakkige vaat plexus.

Systemische mastocytose

Naast de geïsoleerde vorm van cutane mastocytose worden 4 varianten van systemische mastocytose onderscheiden die al dan niet gepaard kunnen gaan met huidafwijkingen. Onderscheiden worden de indolente systemische mastocytose, systemische mastocytose met een AHNMD (associated hematologic clonal, non mast cell lineage disease), agressieve systemische mastocytose en mestcel leukemie. Voor het stellen van de diagnose systemische mastocytose zijn recent strikte criteria opgesteld (zie tabel 2).

Tabel 2: Diagnostische criteria voor diagnose mastocytose

Cutane mastocytose:

- typische huidafwijkingen + positieve histologie met typische infiltratie van mestcellen

Systemische mastocytose

- major criterium:
 - multifocale opeenhopingen van >15 mestcellen
- minor criteria:
 - >25% van de mestcellen is spoelvormig en atypisch
 - mutatie in codon 816 van c-kit proto-oncogen
 - aberrante expressie van CD2 of CD 25
 - serum tryptase > 20 µg/l

Diagnose systemische mastocytose is gesteld als:

- "major" criterium en één van de vier "minor" criteria aanwezig zijn
- drie van de vier "minor" criteria aanwezig zijn

Indolente systemische mastocytose

Voor het stellen van deze diagnose moet in ieder geval worden voldaan aan de criteria voor de diagnose systemische mastocytose. Een mestcel leukemie en een systemische mastocytose met AHNMD moeten door middel van beenmerg en bloedbeeld onderzoek worden uitgesloten.

Gekeken wordt naar de aanwezigheid van B- en of C-symptomen (zie tabel 3). C-symptomen mogen bij de indolente variant niet voorkomen. Organomegalie als gevolg van mestcelinfiltratie (B-symptoom) mag wel aanwezig zijn. In zo'n geval wordt dan gesproken van een 'smouldering' systemische mastocytose.

Het aantal mestcellen in een beenmerguitstrijk is meestal minder dan twintig procent. In een uitstrijk van het perifere bloed zijn geen mestcellen aantoonbaar. Huidafwijkingen komen frequent voor. Verder wordt vaak een lokale osteosclerose en beenmerg fibrose gevonden. Het tryptase gehalte is over het algemeen verhoogd.

Een aanzienlijk aantal patiënten met een indolente systemische mastocytose heeft de D816V mutatie.

Tabel 3: B en C-symptomen

B-symptoom	C-symptoom
Infiltratie mestcellen in beenmerg > 30 %	
Serum tryptase > 200 ug/l	
Dysmyelopoïese: Hypocellulair beenmerg met verlies van vetcellen of discrete tekenen van myelodysplasie of myeloproliferatie met normaal bloedbeeld	Organopathie Cytopenie Leukocyten < $1.0 \times 10^9/l$ Anaemie Thrombocyten < $100 \times 10^9/l$ (meer dan een kunnen aanwezig zijn)
Organomegalie: Hepatomegalie zonder ascites of andere tekenen van leverdysfunctie Lymfadenopathie (klieren op CT-scan > 2 cm) Splenomegalie zonder hypersplenisme	Organopathie Hepatomegalie met ascites, afwijkende leverenzymen en/of portale hypertensie Splenomegalie met hypersplenisme Malabsorptie met hypalbuminemie en gewichtsverlies Grote osteolytische bothaarden en/of ernstige osteoporose met pathologische fracturen

Systemische mastocytose met AHNMD

Dit een variant waarbij de systemische mastocytose geassocieerd is met een klonale hematologische (niet mestcel) aandoening. Het kan hierbij gaan om ziektebeelden als een MDS (myelodysplastische syndroom), MPS (myeloproliferatie syndroom), AML (acute myeloïde leukemie) of een non-Hodgkin lymfoom. De behandeling van de geassocieerde hematologische aandoening staat los van de behandeling van de systemische mastocytose.

Agressieve systemische mastocytose

Deze variant van systemische mastocytose onderscheidt zich van de indolente vorm door de aanwezigheid van C-symptomen (zie tabel). Orgaandysfunctie is daarmee een prominent symptoom. De totale hoeveelheid mestcellen in het lichaam is over het algemeen sterk verhoogd.

Mestcel leukemie

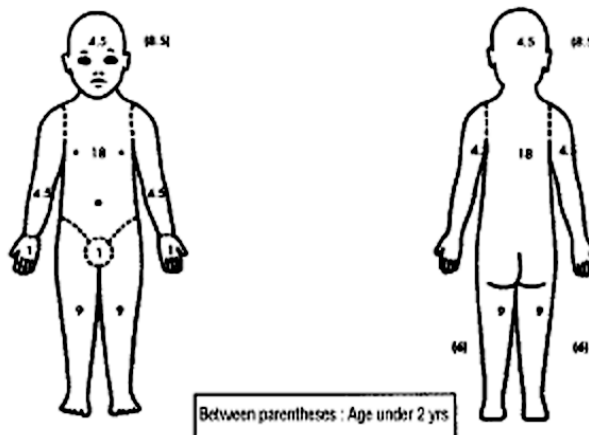
Deze zeer agressieve variant van systemische mastocytose kenmerkt zich door de aanwezigheid van (leukemische) mestcellen in het perifere bloed en een zeer sterk verhoogd aantal mestcellen in een beenmerguitstrijk. Bovendien zijn C-symptomen aanwezig. Huidafwijkingen zijn over het algemeen afwezig. De aandoening verloopt snel progressief en weinig patiënten overleven met of zonder behandeling een periode langer dan een jaar.

Diagnostiek

De diagnose mastocytose wordt aannemelijk op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij de anamnese dient een aantal zaken specifiek aan de orde te komen. Gevraagd moet worden naar symptomen als diarree, flushes, jeuk en anafylactische reacties. Verder dienen uitlokkende factoren te worden uitgevraagd. Bij het lichamelijk onderzoek dient uiteraard de huid nauwkeurig te worden onderzocht. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van de SCORMA (een maat voor de ernst van de huidafwijkingen, zie figuur 2). Bovendien moet gekeken worden naar aan- of afwezigheid van hepato- en of splenomegalie.

SCORMA INDEX

Institution : Name of patient :
 Physician : Date of birth :
 Date of visit : Patient number :



A: Extent please indicate the area involved []

B: Intensity average representative area []

Criteria	Intensity	Intensity items
1. Pigmentation / erythema	[]	0 = absent
2. Vesiculation	[]	1 = mild
3. Elevation	[]	2 = moderate
4. Positive Darier's sign	[]	3 = severe

C: Subjective Symptoms []

	Visual Analog Scale (by parents if child < 5 years)	
1. Provoking Factor(s)	0	10
2. Flushing	0	10
3. Diarrhoea	0	10
4. Pruritus	0	10
5. Localized Bone Pain	0	10

Scorma index: $A/5 + 5B + 2C/5$ []

Figuur 2: SCORMA

Laboratorium onderzoek is behulpzaam. Met name het serum tryptase is een waardevolle test voor het aantonen van systemische mastocytose en het heeft de bepaling van de uitscheiding van N-methylhistamine met de urine eigenlijk overbodig gemaakt.

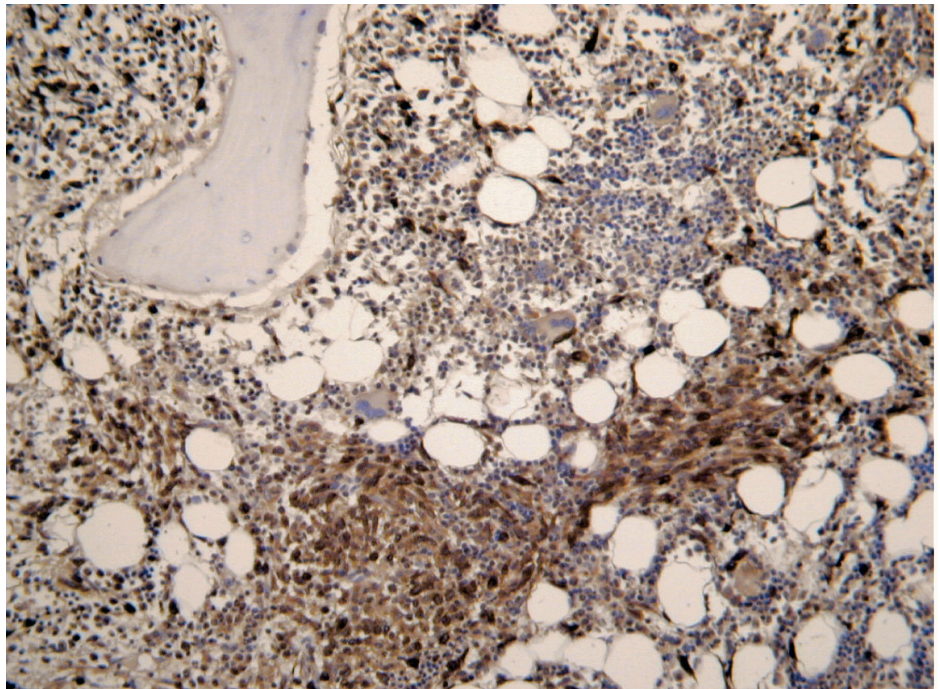
De diagnose (systemische) mastocytose staat of valt echter bij het aantonen van een toename van met name ook afwijkende mestcellen in een biopsie van huid of ander weefsel. Dat andere weefsel zal dan over het algemeen een botbiopsie zijn (figuur 3).

Is de diagnose systemische mastocytose gesteld dan zal nog een botmineraaldichtheidsmeting gedaan moeten worden voor het aantonen of uitsluiten van osteoporose. Verder zal dan ook vaak een echo van het abdomen verricht worden en zal het bloedbeeld worden gecontroleerd. Ernstige hematologische afwijkingen zullen echter reeds in het - voor het stellen van de diagnose systemische mastocytose afgenomen - beenmerg en botbiopsie gevonden zijn.

Behandeling

Vooraf dient te worden opgemerkt dat niet alle patiënten met mastocytose moeten worden behandeld.

Bij cutane mastocytose met uitsluitend cosmetische klachten kan lokale therapie met corticosteroïd crème of behandeling met PUVA zinvol zijn. Gaat de cutane mastocytose gepaard met klachten van jeuk, roodheid en zwelling dan kan aanvullend systemische therapie met H1 en H2-blokkers eventueel in combinatie met oraal cromoglycaat zinvol zijn. Daarnaast moeten dan factoren, zoals bepaalde voedingsmiddelen die volgens de anamnese de laesies activeren zoveel mogelijk worden vermeden.



Figuur 3 Botbiopsie van patiënt met systemische mastocytose. Tryptase kleuring. Onderin het beeld is een haard van spoelvormige mestcellen zichtbaar.

Met dank aan Dr. J.C. den Hollander, patholoog anatoom

Bij systemische mastocytose zal in de meerderheid van de gevallen therapie met name gericht zijn op preventie en behandeling van secundaire complicaties van de aandoening. Deels is de behandeling identiek aan die van een geïsoleerde cutane mastocytose. Factoren die anafylactische reacties kunnen geven, dienen zoveel mogelijk te worden vermeden. Verder dienen patiënten in het bezit te zijn van een Epipen. Bij onvoldoende effect van H1 en H2-blokkers kan behandeling met aspirine of een ander NSAID geprobeerd worden. Men dient er echter op beducht te zijn dat deze middelen overgevoelighedsreacties kunnen uitlokken. Als behandeling voor met mastocytose geassocieerde osteoporose verdient behandeling met bisfosfonaten, eventueel in combinatie met een calcium-preparaat en vitamine D de voorkeur.

Mestcel reducerende therapie wordt, deels experimenteel, toegepast in een minderheid van de patiënten en dan met name in die groep met een agressiever ziektebeloop. Interferon-alfa en cladribine (2CDA) blijken effectief, maar hebben aanzienlijke bijwerkingen. Momenteel wordt ook gekeken of met therapieën die specifiek de c-kit receptor remmen, gunstige effecten te behalen zijn.

Follow-up

Mastocytose is een chronische aandoening. Zeker bij de systemische variant zal met ruime intervallen een aantal zaken gecontroleerd moeten worden. Naast jaarlijkse anamnese en lichamelijke onderzoek is het advies om jaarlijks het bloedbeeld te controleren, tweejaarlijks een botmineraaldichtheidsmeting te verrichten en vierjaarlijks een echo van het abdomen.

Voorzorgsmaatregelen rondom operaties

Patiënten met mastocytose hebben een verhoogd risico op perioperatieve complicaties. Met name de anesthesist moet derhalve op de hoogte zijn van het feit dat een patiënt aan mastocytose lijdt, zodat perioperatieve voorzorgsmaatregelen genomen kunnen worden. Het volgende schema kan rondom operaties gebruikt worden:

Preoperatief dag voor OK

- prednisolon (Di-Adreson-F®) i.v., bolus 25 mg, en vervolgens 25 mg inlopen tot 24.00 uur
- clemastine(Tavegil®) 3 dd 2 mg p.o.

Preoperatief dag van OK

- vanaf 24.00 uur start prednisolon (Di-Adreson-F®) 75 mg / 24 uur
- clemastine(Tavegil®) 3 dd 2 mg p.o.
- sedatieve premedicatie: diazepam (Valium®) 0,5 mg / kg (max. 10 mg)

Peroperatief

- isofluraan
- adrenaline bij de hand houden

Postoperatief

- paracetamol
- aspirine, NSAID's, codeïne, opiaten, atropine, polymyxine B en procaine (cave mondbaden, oordruppels, neuszalven) gecontraïndiceerd, tenzij nog recent gebruikt zonder bijwerkingen reactie

Prognose

De prognose, vertaald als levensverwachting, voor patiënten met een geïsoleerde cutane mastocytose is goed. Zoals ook hierboven vermeld verdwijnen bij kinderen veelal de huidafwijkingen bovendien spontaan.

Bij de systemische variant van mastocytose hangt de prognose af van de variant. Patiënten met een indolente systemische mastocytose hebben een uitstekende prognose. Bij de agressieve systemische mastocytose en de mestcel leukemie is de prognose echter een stuk slechter. Zoals reeds eerder gezegd is de levensverwachting bij patiënten met een mestcel leukemie over het algemeen niet langer dan een jaar. Bij de variant van mastocytose die geassocieerd is met een hematologische aandoening wordt de prognose met name bepaald door de begeleidende hematologische ziekte. Men dient echter te beseffen dat patiënten vanuit de ene variant door kunnen gaan in een andere variant van mastocytose en dat de prognose daarmee gedurende het beloop van de ziekte kan veranderen.

Referenties

- Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*. 2007; 74(2): 121-32. Review
- Pettigrew HD, Teuber SS, Kong JS, Gershwin ME. Contemporary challenges in mastocytosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr; 38(2-3): 125-34. Review
- Austen KF. Systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 639-40.
- Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349: 1379-85.
- Valent P, Horny HP, Escribano et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus protocol. *Leukemia Research*. 2001; 25: 603-25.
- Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematology/oncology clinics North America* 2000; 14: 659-87.
- Marone G, Spadaro G, Granata F et al. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res* 2001; 25: 583-94.
- Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 619-23.
- Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *British J Dermatol*. 1998; 138: 489-95.
- Terrefi A, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 2001; 344: 307-9.
- Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993; 92: 1736-44.
- Nagata H, Worobe AS, Oh CK et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10560-4.
- Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ et al. Somatic c-kit activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis : establishment of clonality in human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996; 12: 312-4.
- Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M et al. Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1609-14.
- Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A. Mutation analysis of c-kit in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 357-64.
- Metcalfe D, Akin C. Mastocytosis: Molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 2001; 25: 577-82.
- Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-kit activating mutations : proposed mechanisms and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001; 25: 571-6.
- Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematology/Oncology Clin North America* 2000; 14: 517-35.
- Longley BJ, Ma Y, Carter E et al. New approaches to therapy for mastocytosis. *Hematology/Oncology Clin North America* 2000; 14: 689-95.
- Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-32.
- Heide R, Middelkamp Hup MA, Mulder PG, Oranje AP. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 273-6.

Pemphigus vulgaris

Maria W. Mulas, Gábor G. Tóth, Marcel F. Jonkman, Centrum voor de Blaarziekten,
Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Inleiding

Pemphigus is een chronische mucocutane bulleuze dermatose waarbij auto-antilichamen gevormd worden tegen de adhesiemoleculen desmogleïne 1 en/of desmogleïne 3. Deze adhesiemoleculen zitten op de celwand van keratinocyten van huid en slijmvliezen. De etiologie van de ziekte is tot op heden onbekend. De ziekte presenteert zich meestal tussen het veertigste en zestigste levensjaar. Er zijn verschillende typen pemphigus, waarvan pemphigus vulgaris ('gewone pemphigus') het vaakst voorkomt. Huidlaesies kunnen gelokaliseerd of gegeneraliseerd zijn en presenteren zich meestal als slappe bullae (variërend in grootte), die al snel veranderen in erosies met korstvorming. De voorkeursplaatsen zijn scalp, gelaat, coeur, schouders, oksels en liezen.

Pemphigus is zowel mentaal als fysiek een enorme belasting voor de patiënt. Zonder behandeling is de ziekte fataal binnen twee maanden tot vijf jaar met name door het ontstaan van uitgebreide secundaire huidinfecties. Met behandeling heeft de ziekte een mortaliteit van ongeveer vijf procent.

Casus

Een 61-jarige man wordt in december 2000 voor het eerst gezien met korstvorming op het voorhoofd door een dermatoloog elders. Histologisch onderzoek toont het beeld van actinische keratose. Patiënt wordt doorverwezen naar de chirurg, die de afwijking excideert en het defect sluit met vrije huidtransplantatie. De postoperatieve genezing is matig; de korstvorming neemt toe.

In juni 2001 wordt hij door een andere dermatoloog gezien met een fors ontstoken huidafwijking op het voorhoofd met crusteuze satellietlaesies en erosies in de mond en op de glans penis. De patiënt reageert minimaal op behandeling met clarithromycine 500 mg per dag, itraconazol 100 mg per dag en triamcinolonacetonide 0,1% in fucidinecrème. Opnieuw wordt histologisch onderzoek verricht waarbij wederom een actinische keratose wordt gezien maar nu van het acantholytische type. Vervolgens wordt de patiënt in oktober 2001 verwezen naar ons second opinion spreekuur.

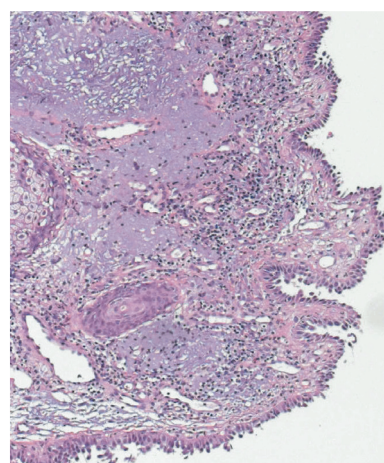
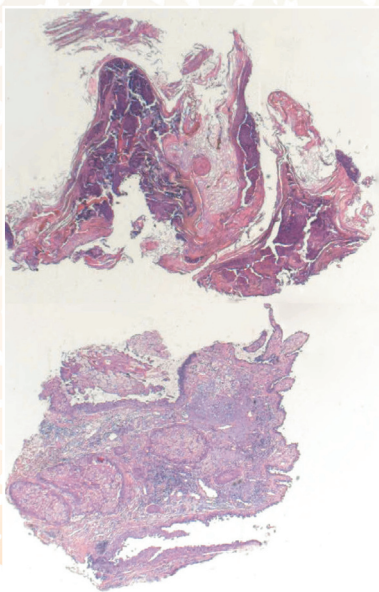


Figuur 1: Oktober 2001; Op het voorhoofd forse crusteuze plaques.

De man heeft in zijn voorgeschiedenis sarcoïdose. In de familie komen geen blaarziekten voor. Verder heeft deze patiënt geen medicijnen ten tijde van het poli-bezoek. Bij dermatologisch onderzoek worden forse crustae op voorhoofd, neus, pre-auriculair en op het behaarde hoofd gezien (figuur 1). Op het linker onderbeen bestaan vesikels en bullae. De glans penis en het preputium tonen erythemateuze maculae met erosies op het frenulum. Op het palatum oris zit een erosie. Het marginale en het directe teken van Nikolsky zijn positief.

Histopathologisch onderzoek van een vesikel aan de linkervoet toont suprabasale splijting in de epidermis met eosinofiele spongiose (figuur 2A en 2B). Directe immunofluorescentie van de gezonde huid laat langs de intercellulaire substantie (ICS) IgG en C3c deposities zien, met name in de suprabasale lagen van de epidermis (figuur 3). Indirecte immunofluorescentie op apenslokdarm toont anti-ICS IgG, titer >1:40. ELISA voor circulerend anti-desmogleïne 1 IgG is positief (index-waarde 45, normaal <14) evenals voor anti-desmogleïne 3 IgG (indexwaarde 185, normaal <7). Op grond van het klinische, histopathologische en immunologische gegevens wordt de diagnose pemphigus vulgaris gesteld.

Patiënt wordt geïncubeerd in de PEMPULS-trial. De thiopurine methyltransferase (TPMT) assay is 50 nmol/gHb/Hr (normaal >35) en DNA-screening op een drietal TPMT polymorfismen toont normale allelen. Detoxificatie van azathioprine (c.q. 6-mercaptopurine) via de TPMT-route is dus hoog-normaal. De standaardbehandeling bestaat uit prednison 80 mg verdeeld over twee giften per dag en azathioprine 250 mg 1 keer per dag, per os (3 mg/kg/dd) met een opstapdosis van 50 mg 1dd gedurende een week. Standaard wordt aanvullend etidroninezuur/



Figuur 2: Histologisch onderzoek.

- A) Overzicht met boven een los fragment van de epidermis met abnormale uitrijping. Daaronder een fragment dermis bekleed door basale cellen.
- B) Detail blaarbodem (dermis) met hierop basale cellen die als grafstenen deels wat los van elkaar staan. Hier is dus sprake van acantholyse en suprabasale splijting.

calciumcarbonaat (Didrokiet) voor osteoporose profylaxe en ranitidine 150 mg per dag voor maagbescherming bijgegeven. Naast de standaardbehandeling krijgt de patiënt maandelijks een orale pulsdosis dexamethason 300 mg of placebo op drie achtereenvolgende dagen in dagbehandeling. De prednison wordt afgebouwd volgens een protocollair stappenplan. Na 3 maanden ontstaan leverfunctiestoornissen (ASAT 48 U/L, ALAT 75 U/L, gamma-GT 220 U/L), waarop de dosering azathioprine wordt verlaagd naar 100 mg 1dd. Hierop normaliseren de niveaus van de leverenzymen.

Geleidelijk verbetert het klinisch beeld (figuur 4). Na vijf maanden (vijf puls cycli) is de prednison inmiddels afgebouwd tot 0 mg en is er sprake van complete remissie. Het huidbeeld is fraai opgeknapt behoudens een crusto-squameuze plaque rechts temporaal en enige postinflammatoire hyperpigmentatie (figuur 5). Na herstel van de leverfunctie-enzymen wordt de azathioprine weer verhoogd tot 250 mg per dag per os. Deze dosis wordt gecontinueerd gedurende een jaar. Er treden geen complicaties meer op van de azathioprine. De restafwijkingen worden lokaal nabehandeld met tetracycline 3% in clobetasoldipronionaat lotion. Patiënt wordt elke maand poliklinisch gecontroleerd.

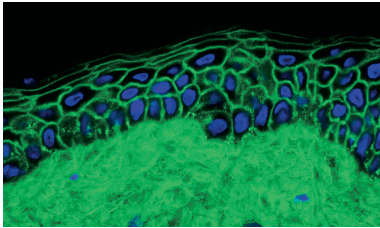
De protocollaire follow-up binnen de trial eindigt één jaar na de start van de pulstherapie. De patiënt heeft in het eerste jaar in totaal een remissieperiode (geen ziekteactiviteit en geen prednison) van 7 maanden gehad. De ELISA waarden bedragen 1 jaar na begin van de therapie: anti-desmogleïne 1 index-waarde 2 en anti-desmogleïne 3 index-waarde 76.

In december 2002, dus veertien maanden na het begin van de therapie krijgt de patiënt klachten van een rauw gevoel in de mond, waarvoor wij tetracycline suspensie 5 % FNA voorschrijven, hetgeen wel enig effect sorteert. Echter weer een maand later ontstaan in korte tijd twee nieuwe erosieve laesies op het voorhoofd (figuur 6). Er is weer sprake van ziekteactiviteit, hetgeen wordt bevestigd door de stijgende titer van de anti-desmogleïne 3 met index-waarde 107, terwijl de anti-desmogleïne 1 een index-waarde van 10 heeft en dus niet verhoogd is. Er wordt gestart met prednison 40 mg per dag. Hierop verbeteren de klachten in twee weken tijd aanzienlijk, waarna de prednison weer volledig kan worden afgebouwd.

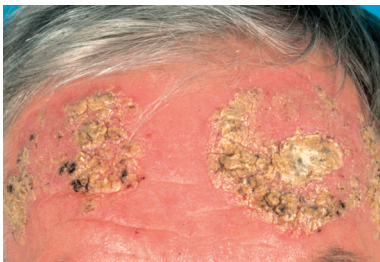
Bespreking

Pemphigus is afgeleid van het Griekse woord pemphix dat blaar betekent. Het is een levensbedreigende chronische blaarziekte, waarbij aanvankelijk de slijmvliezen zijn, maar later ook de huid betrokken is. Pemphigus komt wereldwijd voor met een incidentie die geschat wordt op 0.1-0.42 per 100.000 personen per jaar. Deze blaarziekte is zeldzaam in Europa en Noord-Amerika. De prevalentie en incidentie zijn verhoogd bij patiënten van Joodse afkomst (1.6-3.2 per 100.000). Endemische gebieden zijn bekend in Tunesië, Iran en India. Ongeveer 0.8 procent van alle dermatologische patiënten lijdt aan pemphigus. In Nederland wordt de incidentie op 0.29 per 100.000 geschat op basis van gegevens van de Nederlandse PALGA databank.

Het pemphigus spectrum wordt geclassificeerd op basis van: 1) het klinisch-pathologische ziektebeeld; 2) het auto-antigeen; 3) de auto-antilichaam subklasse (IgG en/of IgA). De twee hoofdvormen van pemphigus zijn pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF). Beide vormen komen voor tussen het vierde en zesde decennium. Daarnaast is het nuttig om te onderscheiden: fogo selvagem, IgA-pemphigus, drug-induced pemphigus, pemphigus erythematodes, neonatale pemphigus en paraneoplastische pemphigus. Pemphigus herpetiformis en pemphigus vegetans zijn klinische varianten en worden door ons niet als aparte entiteit beschouwd. Onze patiënt bijvoorbeeld had een vegeterende crusto-squameuze plaque op het voorhoofd, die wij wel vaker bij PV zien. Voorheen werd van pemphigus vegetans gesproken als de vegetaties bij de lichaamsopeningen of in de plooiën bestonden.



Figuur 3: Directe immunofluorescentie onderzoek van de gezonde huid. In de epidermis intercellulaire IgG deposits.



Figuur 4: November 2001; Voorhoofd één maand na behandeling met prednison, azathioprine en dexamethason/placebo in de PEMPULS-trial.

PV is de meest voorkomende pemphigusvorm en omvat ongeveer tachtig procent van alle patiënten met pemphigus. PV kenmerkt zich in de vroege fase door slijmvliesafwijkingen in de mondholte, conjunctivae of genitalia, en in de late fase door huiddeelname met slappe blaren die gemakkelijk kapot gaan en dan pijnlijke erosies vormen. PF omvat het merendeel van de resterende twintig procent van de patiënten met pemphigus. Bij PF is er geen slijmvliesbetrokkenheid. De huidafwijkingen bestaan uit schilferende crusteuze plaques met een aspect van bladerdeeg.

Pemphigus autoantilichamen zijn gericht tegen desmogleïne 1 en desmogleïne 3: twee transmembraan cadherines in het desmosoom, die essentieel zijn voor de adhesie tussen keratinocyten (figuur 7). Blaarvorming in de huid wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van antilichamen tegen desmogleïne 1, terwijl blaarvorming op de slijmvliezen voorkomt bij patiënten met antilichamen tegen desmogleïne 3. Bij PV zijn de autoantilichamen gericht tegen desmogleïne 3 later ook tegen desmogleïne 1 en bij PF alleen tegen desmogleïne 1.

De acantholyse bij PF manifesteert zich meestal boven, in of net beneden het stratum granulosum, terwijl die bij PV direct suprabasaal in de epidermis is gelegen. Het subtyperen van de diagnose pemphigus is belangrijk voor de prognose en de therapiemodaliteiten.

De diagnose pemphigus kan gesteld worden op het klinisch beeld. Het teken van Nikolsky is hierbij een waardevolle methode om acantholyse van de huid vast te stellen. Echter over de naamgeving, betekenis, interpretatie en uitvoering bestaan nog veel onduidelijkheden. Door de geschiedenis heen is het teken van Nikolsky aangepast door de verschillende klinici op basis van de inzichten en kennis, die men op dat moment had van immunobulleuze aandoeningen. In recente literatuur wordt een onderscheid gemaakt tussen de marginale en directe Nikolsky (Grando et al.; zie ook tabel 1).

Tabel 1. Klinisch-mechanische tekens bij blaarziekten

Ziekte	Pathologie	Tekens van Nikolskiy		Peervormige uitzakking ³	Blaarspreiding (teken van Asboe-Hansen/Lutz) ⁴	Perifocale subepidermale loslating (teken van Sheklakov) ⁵	Epidermale peeling (pseudo-Nikolskiy teken) ⁶
		Marginaal ¹	Direct ²				
PV, PF, SSSS	Epidermale acantholyse	Positief	Positief	Positief	Positief: blaar uitloper maakt scherpe hoek	Negatief	Negatief
BP, LAD, DH, EBA, bulleuze SLE, PCT	Dermo-epidermale loslating	Negatief	Negatief	Negatief	Positief: blaar uitloper maakt ronde hoek	Positief	Negatief
EM major, SJS/TEN	Exfoliatie van dode epidermis	Negatief	Negatief	Negatief	Positief	Positief	Positief

¹ Marginaal: vermogen om de epidermis van de huid te splijten tot ver buiten de eerder bestaande laesie, met uitbreiding over een grote afstand op de normaal uitziende huid door trekken aan het restant van de kapotte blaar of door wrijven aan de periferie van de laesie.

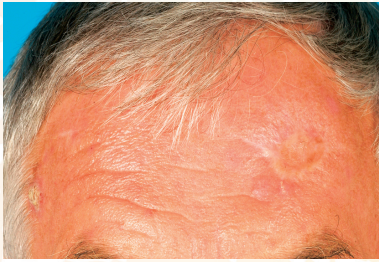
² Direct: vermogen om de epidermis te splijten in huidgebieden op afstand van de laesies door laterale druk met een vinger.

³ Oude blaren worden slap en zakken uit in een peervorm ten gevolge van gewicht van het exsudaat

⁴ Vermogen een blaar te vergroten in de richting van de periferie door mechanische druk op het blaardak van een intacte blaar.

⁵ Vermogen om de laesie over een beperkte afstand richting periferie uit te breiden door tractie aan het restant van de kapotte blaar, zodat kleine erosies ontstaan die vervolgens niet de tendens hebben om spontaan groter te worden, snel genezen en een druppel bloed vertonen.

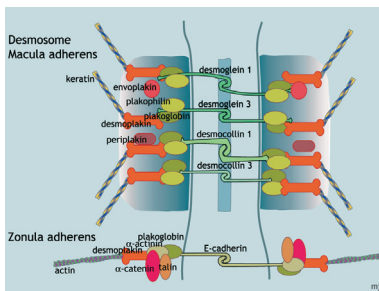
⁶ Vermogen om de gehele epidermis af te schuiven door laterale druk (wrijven) op erythemateuze huidgebieden.



Figuur 5: Februari 2002: Voorhoofd na vijf maanden behandeling; Restafwijking rechts temporaal. De status na vrije huid transplantatie op het voorhoofd is nu goed zichtbaar.



Figuur 6: Januari 2003; 15 maanden na het starten van de therapie, twee nieuwe erosieve laesies op het voorhoofd.



Figuur 7: Desmosomale complex met desmogleïne 1 en desmogleïne 3; twee transmembraan cadherines die betrokken zijn tussen de adhesie tussen keratinocyten.

De diagnose wordt onderbouwd met histologisch en immunofluorescentie onderzoek. De ELISA is een snelle en eenvoudige laboratoriumbepaling waarbij specifiek auto-antilichamen tegen desmogleïne 1 en desmogleïne 3 aangetoond kunnen worden. De anti-desmogleïne ELISA titers (indexwaarden) lopen parallel en misschien wel vooraf aan de ziekte-activiteit bij pemphigus, zodat therapeutische interventie bijtijds kan worden ingesteld.

Systemische glucocorticoiden zijn nog steeds het middel van eerste keuze bij de behandeling. De effecten op de algehele gezondheid bij langdurig gebruik hebben er echter toe geleid dat nieuwe behandelingsstrategieën noodzakelijk zijn. Bij mildere vormen van pemphigus kunnen topische klasse IV glucocorticoiden, nicotinamide in hoge dosis en tetracyclines in de initiële behandeling een rol spelen. Naast prednison worden adjuvante immuunsuppressiva voorgeschreven: azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide en mycophenolaat mofetil/mycopenolzuur. Ciclosporine is voldoende effectief bij pemphigus vulgaris.

De B-cel remmende biological rituximab (anti-CD20) kan een uitkomst bieden bij therapie resistente pemphigus vulgaris. Recent werd door Strowd et al. een algoritmische therapie voor pemphigus vulgaris voorgesteld. Hierbij dient men te starten met mycophenolaat mofetil 2 dd 1 gram per os samen met prednison in een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Indien onvoldoende verbetering wordt bereikt kan dan de dosering van mycophenolaat mofetil met een halve gram per dag worden opgehoogd. De prednison dosering blijft onveranderd staan op dagelijks 1 mg/kg lichaamsgewicht.

De maximale dosering van mycophenolaat mofetil bedraagt 3 gram per dag. Indien hiermee een completere remissie wordt bereikt, wordt geadviseerd de dosering van zowel prednison als mycophenolaat mofetil af te bouwen.

Bij therapieresistentie op deze combinatietherapie wordt aangeraden intraveneuze immuun globuline te gebruiken of rituximab s.c.

Zonder therapie is pemphigus fataal bij 75 procent van de patiënten binnen het eerste jaar van de ziekte. Sinds de komst van steroïden in 1950 is de mortaliteit gedaald tot vijf procent. Op dit moment wordt de mortaliteit met name bepaald door de complicaties van de therapie. De meeste bijwerkingen door langdurig steroïd gebruik zijn: diabetes mellitus, hypertensie, infectie (cave maskering), ulcus pepticum, verhoogde stollingsneiging, osteoporosis en vertraagde wondgenezing. Belangrijk is het gebruik van steroïdsparende adjuvantia, zoals azathioprine, mycophenolaat mofetil, cyclofosfamide, goud, tetracyclines, dapson, glucocorticoid pulstherapie, methotrexaat, intraveneuze immunoglobulinen, plasmaferese, immunofereze en intralesionaal steroïden. Het doel van de adjuvantia is de morbiditeit veroorzaakt door de langdurige behandeling van deze chronische blaarziekte te verminderen.

Referenties

- Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S et al. (2007) A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 357: 545–52
- Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: Emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul 13.
- Ljubojević, Lipozenčić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *JEADV* 2002; 16: 599-603.
- Morini JP, Jomaa B, Gorgi N, et al. Pemphigus Foliaceus in young woman; an endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; 129: 69-73.
- Pemphigus: Current Concepts. *Ann Int Med* 1980; 92: 396-405.
- Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1035-75.
- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman DMD, Posner LN. Pemphigus Vulgaris: Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex and initial lesion. *Oral medicine* 1974; 38: 382-7.
- Tóth GG. Management of Pemphigus. Thesis. University of Groningen, Groningen, the Netherlands, 2002.
- Jansen T, Messer G, Meurer M, Plewig G. Pemphigus vegetans. *Hautarzt* 2001; 52: 504-9.
- Mahe A, Flageul B, Cisse I, Keita S, Bobin P. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996; 134: 114-9.
- Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999; 282: 572-6.
- Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, et al. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 86-92.
- Tóth GG, Pas HH, Jonkman MF. Transition of pemphigus vulgaris into pemphigus foliaceus confirmed by antidesmoglein Elisa profile. *Int J Dermatol* 2002; 41: 525-7.
- Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775-80.
- Tóth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-7.
- Razzaque Ahmed A, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221-8.
- Savin JA. Corticosteroids and death in pemphigus. *J Am Acad Derm* 1983; 2: 275.
- Bystryń J, Steinman N. The adjuvant therapy of Pemphigus; an update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
- Kanwar J, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatology* 1994; 21: 655-9.

Inleiding

In 1877 beschreven twee dermatologen onafhankelijk van elkaar de ziekte sarcoïdose. De ziekte van Hutchinson of Boeck's ziekte - naar de Engelse en Noorse artsen - heette de aandoening toen en bovendien werd deze ziekte als een huidaandoening geduid. Indertijd zijn opvallend veel eigennamen verbonden geweest (tabel 1) aan het ziektebeeld dat uiteindelijk door dokter Boeck sarcoïdose werd genaamd naar de Griekse woorden 'sark' en 'oid' die samen 'vleesachtig' betekenen.

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteem ziekte van onbekende oorzaak die zich meestal presenteert door biliaire lymfadenopathie van de longen, longinfiltratie, oogontstekingen en huidontstekingen. Er wordt gedacht dat de granulomateuze ontsteking ontstaat door een immunologische reactie op de continue presentatie van slecht afbreekbare antigenen. Deze theorie wordt ondersteund door het feit dat een granulomateuze reactie wordt geïnduceerd door infectieuze agentia zoals mycobacteriën, parasieten maar ook door metalen als beryllium en aluminium. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het ziektebeeld sarcoïdose met speciale aandacht voor diagnose en behandeling.

Epidemiologie

De exacte incidentie en prevalentie van sarcoïdose zijn niet bekend, met name omdat de ziekte volledig subklinisch kan verlopen. Er wordt verondersteld op basis van populatie-screeningen dat dertig tot zestig procent van de gevallen een symptomatisch beloop heeft. De prevalentie wordt echter geschat op zo'n tien tot zestig per 100.000 inwoners in de meeste Europese landen. In landen met een hoge tuberculose-prevalentie en een beperkte gezondheidszorg bestaan in het geheel geen betrouwbare data. Er zijn wat betreft de prevalentie nogal wat geografische en raciale verschillen. Ook het ziektebeloop verschilt per ras. Sarcoïdose ontstaat acuter en geeft ernstigere symptomen bij negroiden dan bij caucasiërs.

Voorts is clustering van ziekte gerapporteerd bij patiënten die dichtbij elkaar wonen en binnen bepaalde beroepsgroepen zoals brandweerlieden en werknemers binnen de gezondheidszorg. Er lijkt ook een seizoensinvloed te bestaan. In Griekenland wordt zeventig procent van de sarcoïdose gediagnostiseerd in het voorjaar (tussen maart en mei). Dit is ook in andere landen, zoals Spanje en Japan, gerapporteerd. Er is uitgebreid onderzocht of er een relatie bestaat tussen sarcoïdose en micro-organismen. Hieruit zijn tot op heden geen harde bewijzen naar voren gekomen. Potentiële kandidaten zijn mycobacteriën en propionibacterium species. Van de laatste bacterie werd meer DNA gevonden in lymfeklieren van patiënten met sarcoïdose dan in klieren van patiënten met een maligniteit.

Sarcoïdose presenteert zich in zeventig tot negentig procent van de gevallen tussen het tiende en veertigste levensjaar. Er zijn verschillende aanwijzingen dat sarcoïdose een genetische achtergrond heeft. Ten eerste bestaan zoals genoemd raciale verschillen met betrekking tot ernst en prevalentie en incidentie. Ten tweede is er een verhoogde kans op de ontwikkeling van sarcoïdose wanneer de ziekte voorkomt bij eerste- of tweedegraads verwanten. Familiaire clustering vindt plaats bij ongeveer vijf tot zestien procent van de patiënten. Monozygote tweelingen ontwikkelen twee tot vier keer vaker sarcoïdose dan dizygote tweelingen. Ten derde werd bij 63 Duitse families met behulp van satelliet markers een 'linkage' gevonden op een deel van de MHC-regio op chromosoom 6 gevonden. Dit is in overeenstemming met voorgaande studies waarin associaties werden aangetoond tussen MHC klasse II moleculen en sarcoïdose. Sommige allelen zijn beschermend terwijl andere met de vatbaarheid voor ziekte geassocieerd zijn. Het ontbreken van een duidelijk genetisch patroon suggereert dat sarcoïdose een poly-gene aandoening is, die ontstaat na interactie met omgevingsfactoren. Verdere genetische studies zijn nodig om de relatie aan te tonen tussen de genetische predispositie en de ernst van de ziekte.

Tabel 1. Eigenbenamingen sarcoïdose door de tijd heen

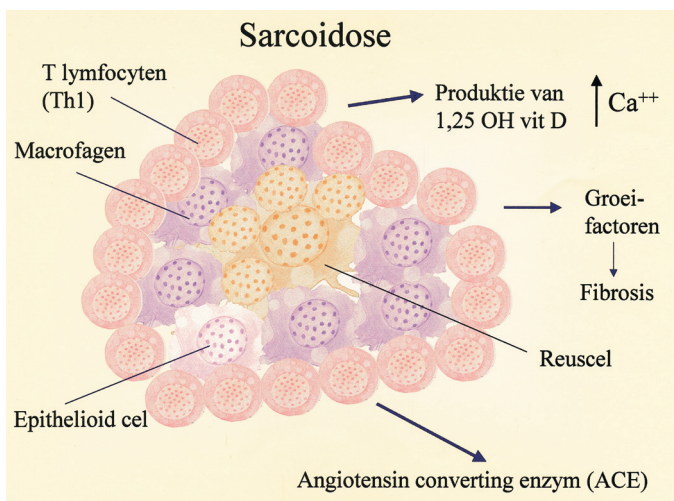
Besnier's disease
Besnier-Boeck disease
Besnier-Tenneson syndrome
Hutchinson-Boeck disease
Mylius-Schürman disease
Boeck-Schaumann disease
Besnier-Boeck sarcoid
Besnier-Boeck-Schaumann disease
Boeck's disease
Boeck's lipid
Boeck's miliary lipid
Hutchinson-Boeck granulomatosis
Moeller-Boeck sarcoid
Moeller-Boeck syndrome
Mortimer's disease
Schaumann's syndrome

Immunologische respons

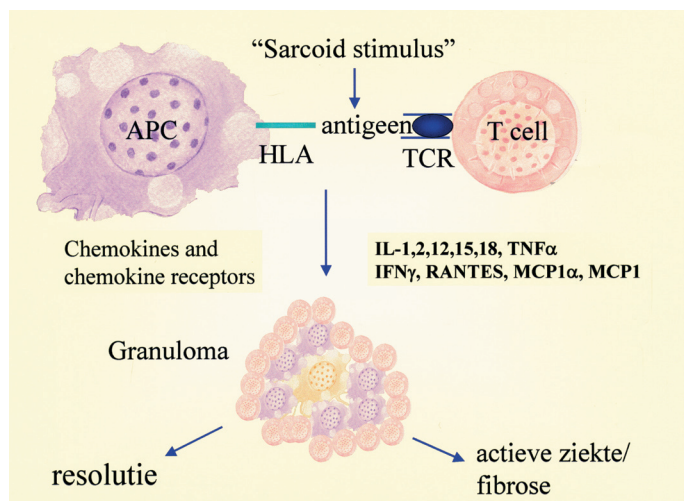
De karakteristieke histopathologie van sarcoïdose bestaat uit niet-verkazende granulomen in het biopt. Een granuloom is een chronische ontstekingsreactie die gevormd wordt door een ophoping van monocyten, lymfocyten, macrofagen, en fibroblasten (figuur 1). In een granuloom worden verder twee typische cellen aangetroffen: epithelioid cellen en meerkernige reuscellen. Epithelioid cellen zijn aggregaten van geactiveerde macrofagen die een palveisel-epitheelcelachtig uiterlijk hebben. Meerkernige reuscellen zijn gefuseerde macrofagen. Ze worden frequent in de buurt van epithelioid cellen aangetroffen.

Granulomen verdwijnen gewoonlijk maar kunnen ook aanleiding geven tot fibrose door de synthese van fibroblast stimulerende factoren. Er zijn drie belangrijke fases, de initiatiefase met een onbekende sarcoïd stimulus, de uiteindelijke resolutiefase of bij persisteren van de stimulus de chronische fase met fibrosevorming. De primaire ontstekingsrespons wordt gekenmerkt door een toegenomen productie van proinflammatoire cytokines en chemokines. Een van de centrale spelers in dit proces is $TNF-\beta$. Dit pluripotente cytokine stimuleert onder andere fibroblasten tot proliferatie en collageen synthese, zodat dit cytokine een rol speelt in de ontwikkeling van bijvoorbeeld longfibrose. De recente analyse van het cytokine netwerk in granulomen onderbouwt het concept van de immuunpathogenese van sarcoïdose. Deze is samengevat in figuur 2.

Bij sarcoïdose worden in het perifere bloed lage aantallen Thelper-cellen ($CD4+$ cellen) gevonden terwijl in de longspoeling (broncheoalveolaire lavage (BAL)) hoge aantallen $CD4+$ cellen worden gevonden hetgeen duidt op verplaatsing van compartiment. De alveolaire $CD4+$ cellen brengen een Th1-patroon tot expressie en hebben een hoge spontane IL-2 secretie. Dit in tegenstelling tot perifere $CD4+$ cellen. De T-lymfocyten brengen oligoclonaal T-cel receptoren tot expressie wat kan duiden op een lokaal antigeen-gedreven T-cel respons. De IL-1 release door alveolaire macrofagen is geassocieerd met een slechtere prognose terwijl de afgifte van TGF- β is geassocieerd met een betere prognose. Alveolaire macrofagen zijn eveneens actieve producenten van chemokines en cytokines zoals $TNF-\alpha$.



Figuur 1



Figuur 2

Tabel 2. Klinische kenmerken van sarcoidose

Orgaansysteem % betrokkenheid

Longen 95%

Bihilaire lymfadenopathie, restictieve en obstructieve ziekte, longfibrose

Bovenste luchtwegen 5-10%

Larynx en trachea obstructie, sinusitis

Oog 15-25%

Uveïtis, conjunctivitis, neuritis optica, lacrimaal klier ontsteking, conjunctivitis

Huid 20%

Erythema nodosum, papels, alopecia, lupus pernio, plaques

Lever 40-70%

Hepatomegalie, geelzucht

Hart 5-10%

Arrhythmie, cardiomyopathie

Centraal zenuwstelsel (5-10%)

Craniale neuropathie, Bell's palsy, aseptische meningitis, polyneuropathie

Speekselklieren (10%)

Speekselkliervergroting, sicca syndroom

Hematologie (30-50%)

Lymfadenopathie, splenomegalie, anaemie, lymfopenie, trombocytopenie

Gewrichten/spier (10-20%)

Polyartritis, myopathie

Endocrien (< 10%)

Hypopituitarisme, diabetes insipidus

Metabool 10-20%

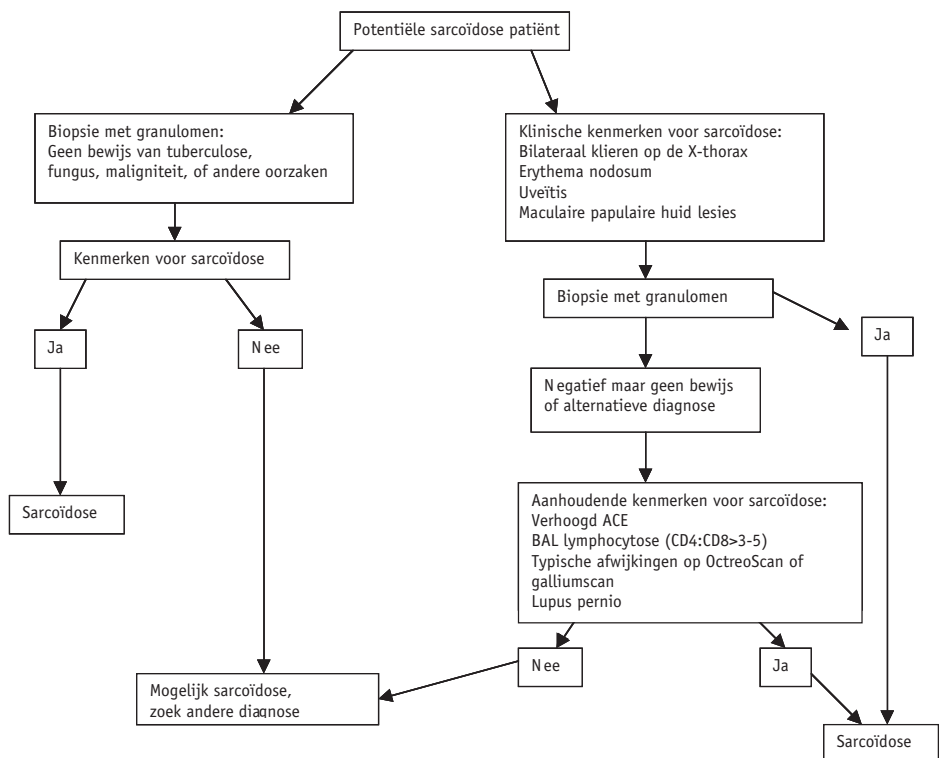
Hypercalciemie, osteoporose?

Renaal < 5%

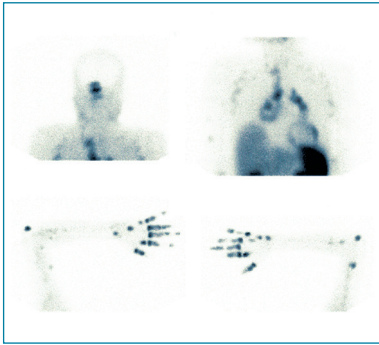
Nierstenen, nefrocalcinose

De kliniek van sarcoidose is vanzelfsprekend sterk afhankelijk van de ernst van betrokkenheid van de verschillende organen. Het algemene klachtenpatroon bij sarcoidose omvat: vermoeidheid, zwakte, malaise, koorts, en gewichtsverlies. In het beloop van sarcoidose bestaat vrijwel altijd een periode met longbetrokkenheid. Dit uit zich met name in droge hoest, dyspnoe en retrosternale pijn. Het meest kenmerkend is de bihilaire lymfadenopathie. Daarnaast komt parenchymale longbetrokkenheid voor. Dit belemmert het zuurstoftransport over de alveolaire membraan. Vele organen buiten de long kunnen betrokken worden bij deze multi-systeemziekte zoals samengevat in tabel 2. De percentages van de aangedane organen die gerapporteerd zijn in de literatuur variëren sterk. Het laatste hangt vooral af van de bestudeerde populatie, het geslacht en de manier waarop de potentieel aangedane organen zijn onderzocht. De meest frequent aangedane organen naast de longen zijn: huid, ogen, reticuloendotheliale system, spier en skelet, exocriene klieren, hart, nieren en centraal zenuwstelsel. Een granulomateuze ontsteking van een orgaan kan leiden tot een voorbijgaande of een persisterende functiestoornis. Het laatste hangt vaak samen met de ontwikkeling van fibrose. Granulomen produceren vele groeifactoren waaronder een aantal fibroblast activerende groeifactoren zoals vermeld in de immuunpathogenese. Het is dan een uitdaging om de ontsteking geïnduceerde fibrose te voorkomen

Centraal in de diagnose staat het histopathologisch onderzoek waarbij epithelioid granulomen aangetoond moeten worden. Deze zijn vrijwel altijd niet-necrotiserend, necrose wordt slechts bij uitzondering gevonden. Mycobacteriële infectie en schimmelinfecties gaan gewoonlijk wel gepaard met necrotiserende granulomen. Er bestaat een uitgebreide differentiaal diagnose met betrekking tot granuloomvorming. Naast infectieuze oorzaken moet er rekening mee gehouden worden dat bij maligne tumoren zoals bij de ziekte van Hodgkin, mammacarcinoom en longtumoren een granulomateuze reactie kan optreden. Symptomen zoals nachtzweeten, fors gewichtsverlies en koorts noodzaken tot uitsluiten van een infectie of maligniteit.



Figuur 3. Flow chart diagnose sarcoidose (afgeleid van Baughman et al., Lancet 2003).



Figuur 4

Er bestaat geen specifieke test voor de diagnose sarcoïdose. In figuur 3 is het diagnostisch stappenplan weergegeven wanneer een verdenking bestaat op sarcoïdose. Ook hier wordt het verkrijgen van een histologische bevestiging centraal gesteld. In dit schema is naast de bekende Galliumscan om granulomateuze haarden op te sporen ook de zogenaamde OctreoScan geplaatst. Dit is een zeer gevoelige methode om granuloomlokalisaties op te sporen voor een biopsie en om vast te stellen hoe uitgebreid het ziekteproces is (figuur 4). Ook een CT scan van de thorax kan bijdragen in de diagnose omdat hiermee ook mediastinale klieren, peribroncheale afwijkingen en subpleurale micronodiuli zichtbaar gemaakt kunnen worden.

Veel verwarring bestaat omtrent het zogenaamde ACE (angiotensine convertering enzyme) gehalte. Dit is verhoogd bij ongeveer vijftig tot zeventig procent van de patiënten met sarcoïdose en vooral bij de acute vorm. Een verhoogd ACE gehalte is niet specifiek en komt voor bij een groot aantal andere ziekten zoals de ziekte van Hodgkin, tuberculose, de ziekte van Gaucher etc. Bij sarcoïdose wordt in tien tot twintig procent van de patiënten een verhoogd calciumgehalte gevonden. Dit wordt veroorzaakt door de granulomen. Die kunnen 25-hydroxy-calciferol (vitamine D) hydrolyseren tot 1,25-dihydroxy-calciferol, de actieve vitamine D metaboliet, die zorgt voor een verhoogde calciumresorptie uit de darm en botten.

Sarcoïdose van de huid



Figuur 5

Bij gemiddeld twintig tot vijftig procent van de patiënten met sarcoïdose is de huid aangedaan. De huidlaesie die het sterkst geassocieerd is met sarcoïdose is erythema nodosum. Meestal ontstaat het huidbeeld aan het begin van de ziekte maar erythema nodosum kan tijdens het hele ziekteproces worden gevonden.

De huidlaesies bij sarcoïdose kunnen worden geclassificeerd als specifiek en niet-specifiek, waarbij de specifieke laesies granulomateus zijn en de niet-specifieke reactief. Specifieke sarcoïdlaesies manifesteren zich maculopapuleus, als noduli, plaques, subcutane noduli, littekeninfiltratie en als lupus pernio (figuren 5 en 6). Er bestaat geen relatie met de ernst of uitgebreidheid van ziekte, behalve dat erythema nodosum gezien wordt bij een vorm van sarcoïdose die zelflimiterend is.

Chronische huidsarcoïdose manifesteert zich doorgaans als niet pijnlijke en niet-jeukende plaques en subcutane noduli rond de haarlijn, oogleden, oren, neus, mond en de strekzijde van de extremiteiten. Annulaire plaques komen voor op het voorhoofd en leiden tot littekens en alopecia. Noduli worden later in het ziekteproces gevonden. Oude littekens kunnen ook geïnfilteerd worden door sarcoïdose. Een veranderend litteken kan duiden op activiteit van de sarcoïdose. De reden van infiltratie is onbekend. Lupus pernio is de meest karakteristieke huidlaesie bij sarcoïdose en duidt op fibrose.



Figuur 6

Behandeling

De behandeling van sarcoïdose hangt sterk af van de betrokken organen. Bihilaire lymfadenopathie op zich is bijvoorbeeld geen reden om te gaan behandelen. Een indicatie is wel bihilaire lymfadenopathie met parenchymale stoornissen en een ernstige diffusiestoornis.

Gelimiteerde sarcoïdose van de huid kan worden behandeld met topische en intralesionale steroïden. Ook intralesionaal chloroquine per maand is beschreven. Uitgebreide huidbetrokkenheid kan worden behandeld met systemische therapie. Verder wordt een behandeling aangeboden aan patiënten met neurosarcoïdose, betrokkenheid van het hart, nieren en ogen en bij hypercalciemie. In deze behandeling staan corticosteroïden nog steeds centraal. In tabel 3 zijn verschillende systematische therapieën opgenomen die worden toegepast voor de behandeling van sarcoïdose. Wel dient in aanmerking genomen te worden, dat er tot nu toe slechts enkele gecontroleerde studies verricht zijn.

Tabel 3. Systemische therapie voor sarcoïdose

Medicijn	Gangbare dosering	Gewone toxiciteiten	Commentaren
Corticosteroiden: Prednison Prednisolon	Begin: 20-40 mg dagelijks Handhaven: 5-10 mg dagelijks of om de dag	Diabetes, hypertensie, osteoporose, slapeloosheid, verhoogd risico van infectie	Meest bestudeerde medicijn voor sarcoïdose
Anti-malaria middelen Chloroquine Hydroxychloroquine	Chloroquine: 100 mg dagelijks Hydroxychloroquine: 200-400 mg per dag	Misselijkheid Retina toxiciteit	Geschikt voor huidziekte en hypercalcemia
Methotrexaat	10-20 mg per week; aangepaste dosering voor toxiciteit	Misselijkheid Neutropenia Hepatotoxiciteit Pulmonary fibrose (zeldzaam)	Geschikt voor chronische sarcoïdose. Heeft 6 maanden nodig om effectief te worden.
Azathioprine	50-150 mg dagelijks; aangepaste dosis voor toxiciteit	Misselijkheid Neutropenia	Minder bestudeerd dan methotrexaat. Vaker neutropenie en misselijkheid dan bij methotrexaat
Pentoxifylline	400-1200 mg dagelijks; aangepaste dosering voor toxiciteit	Misselijkheid	Gelimiteerd gebruik voor acute ziekte
Thalidomide	50-200 mg dagelijks; aangepaste dosering voor toxiciteit	Slaperigheid Misvormingen (belangrijkst) Teratogeen Constipatie Perifere neuropathie	Meest geschikt voor huidziekte. Minder effectief voor longziekte.
Cyclophosphamide	Oraal 50-150 mg per dag Intraveneus slag: 500-1500 mg elke 2-4 weken; aangepaste dosering voor toxiciteit	Neutropenia Misselijkheid Blaasontsteking Kankerverwekkend	Effectief, maar door toxiciteit gebruik beperkt alleen voor hardnekkige gevallen
Infliximab	begin 5 mg/kg intraveneus, week twee, en dan elke 4-8 weken	Verhoogde kans op infectie, vooral tuberculose Allergische reactie op infuus. Kan niet gegeven worden aan patiënt met ernstige Cardiale insufficiëntie.	Weinig data over effectiviteit Weinig informatie over dosering

Literatuur

- Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P, Horn LC. Sarcoidosis of the skin--a dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Feb; 24 (2): 125-37. Review
- Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. *BMJ*. 2009 Aug 28; 339: b3206. doi: 10.1136/bmj.b3206. Review
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-18
- Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Int Med* 2003; 253: 18-30
- English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* May 2001; 725-746
- Moller DR. Sarcoidosis. *Clinical Immunology; Principles and Practice*. Second Edition. Mosby, Edited by Rich, Fleisher, Shearer, Kotzin, Schroeder. 2001; Chapter 85: 85. 1-85.12
- Kwekkeboom DJ, Breeman WAP, Krenning EP, van Hagen PM. Octreotide scintigraphy in sarcoidosis *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1284-92

Het syndroom van Sjögren

Dr. Joop P. van de Merwe, internist-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Casus

Periode 1

Een 33-jarige vrouw was door de huisarts naar u doorverwezen omdat ze sedert 3 weken aan beide onderbenen veel bloeditstortinkjes had met een diameter van gemiddeld 2 cm. Ze heeft dit de afgelopen twee jaar nog 3 keer gehad. Op de vraag of ze andere klachten heeft vertelde ze dat ze bij perioden enkele weken last heeft van gezwollen en rode gewrichten van de handen, met name zijn dit de proximale interfalangeale gewrichten. Ook krijgt ze sedert een aantal jaren van zonlicht meestal rode huiduitslag. Verder vertelt ze dat ze erg moe is en zich griepig voelt als de afwijkingen aan de benen opspelen. U neemt een huidstansje van de afwijkingen van de onderbenen en doet wat bloedonderzoek.

Aan welke ziekte denkt u en wat verwacht u van de ingezette onderzoeken ?

Periode 2

Als u haar twee weken later op het spreekuur terugziet zijn de afwijkingen aan de benen verdwenen. De meeste bloeduitslagen zijn normaal (o.a. het serum kreatinine) met uitzondering van: BSE 110 mm, leukocyten $3,2 \times 10^9/\text{l}$, reumafactor 50 IE/ml en ANA 1:160. De anti-DNA is negatief. Het huidstansje toont het beeld dat u ook verwachtte, namelijk van een leukocyto-clastische vasculitis. De immunofluorescentie van de basale membraan is negatief. Bij het eerste bezoek van patiënte had u rekening gehouden met de diagnose lupus erythematoses disseminatus. Ze voldoet aan de ARA-criteria voor deze diagnose omdat er vier van aanwezig zijn: fotosensitiviteit, artritis, leukopenie en de positieve ANA.

Welke diagnose stelt u en waarom ? Kunt u alle gegevens van de patiënte met deze diagnose rijmen ?

Periode 3

Omdat de immunofluorescentie van de basale membraan in het huidbiopt negatief is gaat u toch twijfelen aan de diagnose lupus erythematoses disseminatus. Misschien is er toch sprake van subacute cutane LE of van bv. het syndroom van Sjögren. Als u gericht vraagt naar andere klachten, met name van de ogen en de mond, geeft ze toe dat ze altijd het gevoel heeft dat er zand in de ogen zit en dat ze altijd moet drinken bij het eten. Deze klachten zijn ongeveer vijf jaar geleden geleidelijk ontstaan en waren ook weleens een paar maanden weg. Sedert één of twee jaar heeft ze er dagelijks last van. Ze had geen idee dat dit misschien iets met de andere klachten had te maken. U doet nog wat aanvullend bloedonderzoek en vraagt de oogarts om een Schirmertest en bengaalsroodkleuring te doen. Het bloedonderzoek levert op dat er antistoffen zijn tegen SS-A/Ro, niet tegen SS-B/La; de Schirmertest is 8 mm beiderzijds en de bengaalsroodkleuring rechts 4+ en links 5+. U stelt nu de diagnose primair syndroom van Sjögren. U geeft als behandeling hydroxychloroquine, de eerste drie maanden 400 mg/dag, daarna 200 mg/dag.

Daarnaast geeft u ook pilocarpine 5 mg, 4-8x per dag in te nemen.

Periode 4

Drie maanden later ziet u haar terug en zijn haar oog- en mondklachten aanzienlijk verbeterd, de overige klachten van de gewrichten, moeheid en het griepgevoel niet. Zes maanden daarna vertelt ze dat ze geen noemenswaardige klachten van de gewrichten en huid meer heeft gehad. Ze is nog wel vaak moe maar kan veel meer doen, ze hoeft ook niet meer om 21.00 uur al naar bed te gaan door de moeheid.

Inleiding

Het syndroom van Sjögren is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte. De ziekte is gekenmerkt door klachten van de ogen en de mond welke worden veroorzaakt door een afwijkende samenstelling en/of verminderde vorming van traanvocht en speeksel. In de traan- en speekselklieren komt ontsteking voor, in de vorm van focale infiltraten met lymfocyten. Afwijkingen in de hoeveelheid en de samenstelling van het traanvocht en speeksel kunnen ook andere oorzaken hebben dan het syndroom van Sjögren. Zo kunnen nogal wat geneesmiddelen oorzaak zijn van veranderde samenstelling of secretie van traanvocht en speeksel. Voorbeelden hiervan zijn diuretica, beta-blockers en tricyclische antidepressiva. Ontstekingen van de traan- en speekselklieren kunnen eveneens andere oorzaken hebben.

Naast de klachten van de ogen en mond komen ook algemene klachten voor bij veel patiënten. Voorbeelden zijn moeheid, artralgie, het fenomeen van Raynaud en hypersensitiviteit vasculitis. Deze symptomen zijn evenwel niet kenmerkend voor het syndroom van Sjögren omdat ze niet bij iedere patiënt aanwezig zijn en ook vaak bij andere ziekten voorkomen.

Prevalentie

Het syndroom van Sjögren is een van de meest voorkomende auto-immuunziekten. De prevalentie van een ziekte wordt in hoge mate bepaald door de gebruikte criteria voor de diagnose en de samenstelling van de onderzochte groep uit de bevolking. Vier studies uit de jaren negentig van de vorige eeuw hebben de zogeheten Europese criteria (uit 1993) gebruikt. Hieruit blijkt dat van de volwassen bevolking ongeveer 0.6 procent lijdt aan het syndroom van Sjögren en dit betreft negen keer vaker vrouwen dan mannen. In een groot onderzoek uit 2008 naar het voorkomen van reumatologische aandoeningen onder de Amerikaanse bevolking is het aantal aangedane inwoners van de VS geschat op 0.5 tot 3 miljoen, waarvan het merendeel perimenopausale vrouwen. Volgens de nieuwere classificatie criteria van de American-European Consensus Group (AECG), is de prevalentie van primair Sjögren syndroom (pSS) ongeveer 0.2 procent onder de volwassen populatie met een jaarlijkse incidentie van 4:100.000. In een zeer recent Duits review over de epidemiologie van het syndroom van Sjögren wordt de vaak vermelde man/vrouw ratio van 1/9 in twijfel getrokken. De auteurs van het review, schatten de ratio op 1/20.

Ziekteverschijnselen

De meest voorkomende klachten van het syndroom van Sjögren zijn oog-irritatie, droge mond, moeheid, gewrichtspijn, spierpijn en het fenomeen van Raynaud. Andere verschijnselen van de ziekte komen in lagere percentages voor, zie tabel 1. Een aantal van de verschijnselen wordt verder toegelicht.

Ogen

Kenmerkende oogklachten zijn een branderig en/of jeukend gevoel en het gevoel alsof er zand of een vuiltje in de ogen zit. De klacht is meestal niet dat de ogen droog zijn! Verder kan het oogwit wat rood zijn en soms plakken de oogleden 's morgens. Vaak heeft men meer en eerder last dan anderen van sigarettenrook. De klachten nemen toe bij lezen en tv kijken en soms ook 's nachts. Om scherp te zien moet vaak eerst een paar keer worden geknipperd waardoor de traanfilm wordt ververs.

Mond

Vrijwel alle patiënten met het syndroom van Sjögren hebben last van een droge mond maar deze klacht is weinig specifiek. De meest kenmerkende mondklacht bij het syndroom van Sjögren is dat men moet drinken bij het eten van droog voedsel om het te kunnen doorslikken,

dit wordt het 'cracker sign' genoemd. De droge mond maakt praten vaak moeilijk en de keel kan zeer doen. Soms heeft men het gevoel dat er een prop in de keel zit, die men niet kan doorslikken. De slechte kwaliteit van het speeksel kan de oorzaak zijn van smaakveranderingen en ernstige cariës van de tandhalzen.

Infectie van de mond met *Candida albicans* komt bij meer dan de helft van de Sjögrenpatiënten voor. De klachten bestaan uit een branderige mond en tong, meestal met kapotte mondhoeken (figuur 1). De oorzaak is de droogte van de mond met verstoring van het evenwicht tussen candidasoorten en de residente bacteriële mondflora. Speekselklierzwellingen komen voor bij ongeveer twintig procent van de Sjögren-patiënten, vaak éénzijdig en periodiek. Figuur 2 toont een patiënte met dubbelzijdige zwellingen en een patiënte met een enkelzijdige zwelling.

De klacht van een droge mond moet niet worden verward met dorst. Dorst hoort niet bij het syndroom van Sjögren maar kan bijvoorbeeld wijzen op diabetes mellitus.

Tabel 1. Verschijnselen bij het syndroom van Sjögren, ingedeeld naar hoe vaak ze voorkomen

bij > 50% van de patiënten

oogirritatie
droge mond
artralgie
droge huid
droge vagina
erythemateuze orale candidiasis
griepig gevoel
spierpijn
vermoeidheid

bij 25-50% van de patiënten

bronchitis sicca
gehoorsvermindering
fenomeen van Raynaud
leukopenie
interstitiële nefritis
polyneuropathie (sensorische)
obstipatie
prikkelbare darmsyndroom
vasculitis

bij 5-25% van de patiënten

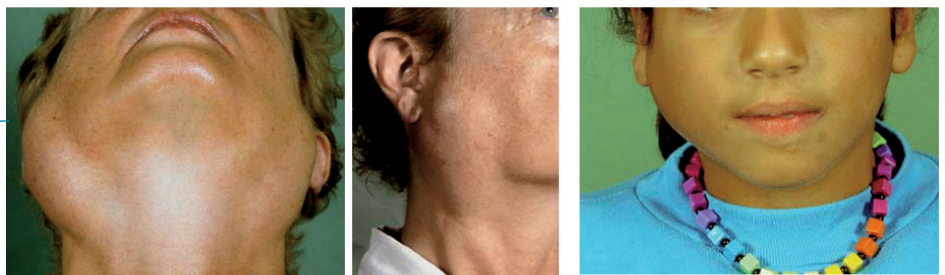
antifosfolipiden syndroom
artritis
carpale tunnelsyndroom
coeliakie
interstitiële cystitis
non-Hodgkin lymfoom
schildklierziekte
trigeminusneuralgie
trombopenie

bij < 5% van de patiënten

chronische atrofische gastritis
fibroserende alveolitis
glomerulonefritis
lymfocytair interstiële pneumonitis
myasthenia gravis
pernecieuze anemie
pancreatitis
uveïtis



Figuur 1. Droge tong. Een brandende tong en kapotte mondhoeken wijzen op een schimmelinfectie met *Candida albicans*.



Figuur 2. Zwellingen van de oorspeekselklieren bij het syndroom van Sjögren. Links: dubbelzijdige zwellingen; midden: detail; rechts: enkelzijdige zwelling bij een patiënte van 9 jaar met het syndroom van Sjögren.



Figuur 3. Fenomeen van Raynaud, een milde vorm. Let op de witte verkleuring van de vingers.

Moeheid

Moeheid is voor veel Sjögren-patiënten de ergste klacht. De vermoeidheid is vaak wisselend met goede en slechte dagen en komt soms plotseling op. Hoewel de moeheid al bij het opstaan aanwezig kan zijn, wordt ze meestal in de loop van de dag erger en neemt ze af na rusten. Moeheid berust bij een klein deel van de patiënten op anemie, hypothyreoïdie, metabole acidose door interstitiële nefritis of slaapgebrek door pijn of droge mond.

Spier- en gewrichtspijn

Pijn van spieren en gewrichten komt vaak voor bij het syndroom van Sjögren en is meestal wisselend van ernst en plaats. Als de gewrichten gezwollen, warm of rood zijn is er ontsteking (artritis). Artritis is meestal symmetrisch en betreft vaker de kleine gewrichten van de handen en voeten dan grote gewrichten zoals knieën of enkels. De artritis verdwijnt gewoonlijk vanzelf binnen enkele weken en veroorzaakt geen schade, dit in tegenstelling tot de artritis bij reumatoïde artritis.

Fenomeen van Raynaud

Het fenomeen van Raynaud (figuur 3) houdt in dat de handen en voeten in de kou blauw-wit verkleuren. Soms gebeurt dit al bij kamertemperatuur of onder de douche. De handen kunnen pijnlijk en stijf zijn. Het verschijnsel kan beperkt zijn tot de vingers (tenen), de gehele hand (voet) of tot aan de pols (enkel). De witte verkleuring ontstaat door ischemie bij spasmen van de bloedvaatjes. De blauwe verkleuring ontstaat door cyanose. Als de handen of voeten weer warm worden kunnen ze rood worden door de hyperemie. Soms ontstaan wondjes die slecht genezen aan de vingertoppen. Het fenomeen van Raynaud kan jaren voorafgaan aan het syndroom van Sjögren. Het komt ook vaak voor bij andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten en ook zonder bijkomende auto-immuunziekte.

Polyneuropathie

Polyneuropathie betreft meestal de gevoelszenuwen. Het veroorzaakt een doof gevoel van vooral de voeten, daar waar de sokken zitten. Er is klinisch een relatie met leukocytoclastische vasculitis. Het beloop van deze vorm van polyneuropathie is meestal mild. Motorische polyneuropathie heeft meer klinische gevolgen maar kan soms reversibel zijn. Deze vorm is zeldzaam.

Vasculitis

Vasculitis bij het syndroom van Sjögren is histologisch meestal een leukocytoclastische vasculitis met klinisch vooral roodblauwe plekken (bloeduitstortingen) aan de onderbenen. Het is een vorm van hypersensitiviteit vasculitis waarvan de hoofdoorzaken zijn: infecties, geneesmiddelen, lymforeticulaire maligniteiten, auto-immuunziekten en gegeneraliseerde vasculitiden. Bij een grote groep patiënten met hypersensitiviteits vasculitis wordt de oorzaak niet gevonden (idiopathische hypersensitiviteit vasculitis).

Interstitiële nefritis

Interstitiële nefritis is een - gewoonlijk onschuldige - ontsteking rondom de distale nier-tubuli. Hierbij wordt te weinig waterstof uitgescheiden waardoor de urine minder zuur en het lichaam te zuur (acidose) wordt. Dit heet distale renale tubulaire acidose (DRTA). Het lichaam compenseert de acidose door (chronische) hyperventilatie. In plaats van waterstof scheiden de nieren meer kalium uit. Dit kan leiden tot een kaliumtekort met spierzwakte en passagère verlamingsverschijnselen. Hyperventilatie kan zich uiten in tintelen van de handen, een licht gevoel in het hoofd, een gevoel van druk op de borst ('benauwdheid'), hartkloppingen of onbewust geeuwen en zuchten.

Interstitiële nefritis geeft in een klein percentage van de patiënten beschadiging van de glomeruli met nierfunctievermindering. Glomerulonefritis is zeldzaam bij het syndroom van Sjögren. De vraag doet zich dan voor of er in die gevallen (ook) sprake is van lupus erythematoses disseminatus.

Non-Hodgkin lymfoom

Een non-Hodgkin lymfoom komt bij vijf tot acht procent van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor, veelal in het speekselklierweefsel en/of aangrenzende lymfeklieren. Het betreft vooral MALT-lymfomen.

Interstitiële cystitis

Interstitiële cystitis is een blaasontsteking die niet door bacteriën wordt veroorzaakt. Mogelijk is het een auto-immuunziekte van de blaas. Deze aandoening komt tien keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Kenmerkende klachten zijn pijn bij een volle blaas die vermindert door plassen, vaak plassen (ook 's nachts) en aandrang. Antibiotica helpen uiteraard niet. Het eerste wat nodig is bij verdenking op interstitiële cystitis is het kweken van de urine als de patiënt cystitisklachten heeft. Bij een negatieve kweek is doorverwijzing naar een uroloog nodig.

Antifosfolipiden syndroom

Het antifosfolipiden syndroom wordt veroorzaakt door antistoffen tegen met fosfolipiden geassocieerde moleculen en veroorzaakt trombose in zowel aders als slagaders. Als dit bij zwangerschap in de placenta gebeurt, kan dit leiden tot vruchtdood. Het kan ook trombopenie veroorzaken en livedo reticularis. Trombopenie kan ook los van het antifosfolipiden syndroom voorkomen, eveneens door (andere) antistoffen.

Chronische atrofische gastritis

Bij chronische atrofische gastritis worden de klieren in het maagslijmvlies aangetast en neemt hun aantal af, reden waarom men spreekt van atrofische gastritis. Als er ook pariëtale cellen bij zijn betrokken, leidt dit tot achlorhydrie en een tekort aan intrinsic factor (IF). Omdat IF nodig is voor de opname van vitamine B12 in de dunne darm ontstaat pernicieuze anemie. Pernicieuze anemie kan ook ontstaan door antistoffen tegen IF waardoor vitamine B12 eveneens niet kan worden opgenomen.

Andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten

Het syndroom van Sjögren komt soms voor in combinatie met een andere gegeneraliseerde auto-immuunziekte. Er wordt dan vaak gesproken van het secundair syndroom van Sjögren maar dit betekent alleen dat er twee ziekten zijn, dus niet dat het syndroom van Sjögren het gevolg is van de andere ziekte. De genoemde gegeneraliseerde auto-immuunziekten hebben veel verschijnselen gemeen. Verschijnselen die zowel bij het syndroom van Sjögren als bij de andere ziekten kunnen voorkomen zijn onder andere artritis, fenomeen van Raynaud, vasculitis en leukopenie. Zoals het syndroom van Sjögren wordt gekenmerkt door de wijze van aantasting van de (functie van) traan- en speekselklieren, worden de andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten elk gekenmerkt door hun eigen specifieke verschijnselen (tabel 2).

Tabel 2 Gegeneraliseerde auto-immuunziekten die kunnen samengaan met het syndroom van Sjögren

ziekte	kenmerk
syndroom van Sjögren	wijze van aantasting van traan- en speekselklieren
reumatoïde artritis	wijze van aantasting van de gewrichten
lupus erythematodes disseminatus	wijze van aantasting van de huid
subacute cutane lupus erythematodes	wijze van aantasting van de huid
mixed connective tissue disease (MCTD)	combinatie van klinische verschijnselen en anti-RNP
sclerodermie	wijze van aantasting van de huid
CREST-syndroom	combinatie van klinische verschijnselen

Patiënten met een bepaalde gegeneraliseerde auto-immuunziekte kunnen sterk verschillen in het voorkomen van de niet-specifieke verschijnselen. Er zijn goede argumenten om de gegeneraliseerde auto-immuunziekten op de huidige wijze in te delen, onder andere in verband met de te verwachten schade en de beste behandeling. De genoemde ziekten komen echter zo vaak in combinatie voor of in tussenvormen, dat het de vraag is of er sprake is van twee ziekten.

Etiologie en pathogenese

Het syndroom van Sjögren wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, een ziekte die wordt veroorzaakt door het immuunsysteem. Het is niet bekend waarom het immuunsysteem op deze wijze reageert. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het een reactie is op een infectie met een virus of bacterie, op bepaalde leefgewoonten, op voeding of op iets anders uit de omgeving. De enige bekende factoren die de kans op de ziekte vergroten zijn: het vrouw zijn, het hebben van bloedverwanten (bijvoorbeeld moeder, tante of zus) met de ziekte en het hebben van een andere, gerelateerde auto-immuunziekte. Daarnaast hebben bepaalde HLA-antigenen een gering effect op de kans de ziekte te krijgen.

De oog- en mondklachten bij het syndroom van Sjögren ontstaan door afwijkingen in het traanvocht en speeksel. Omdat voor de diagnose van het syndroom van Sjögren ontsteking in het lipbiopt meestal als een voorwaarde wordt gehanteerd, spreekt het vanzelf dat deze ontsteking bij vrijwel iedereen met de diagnose syndroom van Sjögren wordt gevonden! Het lijkt logisch dat de ontsteking in de klieren de oorzaak is van de klachten maar nieuwe inzichten geven aanleiding om hieraan te twijfelen.

De ziekteverschijnselen kunnen via een aantal pathogenetische mechanismen ontstaan.

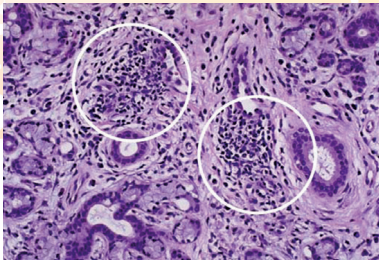
Auto-antistoffen

De functie van antistoffen is herkenning van het antigeen en het opwekken van een lokale immunologische reactie tegen dit antigeen. De aard van het antigeen waartegen het immuunsysteem reageert, bepaalt in hoge mate de gevolgen voor het individu. Als antistoffen bestanddelen van een virus of bacterie herkennen, geeft dat weerstand tegen de betreffende infectieziekte. Als de antistoffen zijn gericht tegen onschuldige uitwendige stoffen (bijvoorbeeld pollen), dan noemen we de reactie die dat veroorzaakt allergie. Als de antistoffen lichaamseigen stoffen herkennen én ziekteverschijnselen veroorzaken, spreken we van auto-immuunziekte.

De meest bekende auto-antistoffen bij het syndroom van Sjögren zijn antinucleaire antistoffen, waaronder die tegen SS-A/Ro en SS-B/La (positief in vijftig tot zeventig procent van de gevallen) en reumafactoren (veertig procent van de patiënten). SS-A/Ro en SS-B/La zijn eiwitten die in elke cel van ons lichaam voorkomen en een functie hebben bij de deling van cellen. Het is niet zeker of deze antistoffen ziekteverschijnselen kunnen veroorzaken bij Sjögren-patiënten; mogelijk vergroten ze de gevoeligheid van de huid voor zonlicht.

Als een vrouw met deze antistoffen zwanger is, komen de antistoffen via de placenta ook bij het kind terecht. Er bestaat dan een kans van ongeveer tien procent dat het kind neonatale lupus krijgt. De meest voorkomende verschijnselen bij de babies zijn huidafwijkingen vergelijkbaar met die bij subacute cutane lupus erythematoses. De huidafwijkingen verdwijnen spontaan in het eerste levensjaar. Ernstige complicaties die kunnen voorkomen zijn het hartblock met als mogelijk gevolg zelfs intra-uteriene vruchtdood.

Andere voorbeelden van ziekteverschijnselen die door auto-antistoffen kunnen worden veroorzaakt, zijn leukopenie, trombopenie en hemolytische anemie, veneuze en/of arteriële trombose (antifosfolipiden antistoffen) en hyper- of hypothyreoïdie (stimulerende of blokkerende antistoffen tegen de TSH-receptor).



Figuur 4. Speekselklierbiopt met twee focale infiltraten, aangegeven met witte cirkels. Let op de geringe oppervlakte van de infiltraten ten opzichte van die van het normale klierweefsel.

Immuuncomplexen

Immuuncomplexen zijn complexen van antistoffen, complement-eiwitten en antigenen. De vorming van immuuncomplexen is een fysiologisch verschijnsel en een manier waarop het lichaam zich ontdoet van overbodige stoffen, zoals resten van bacteriën. Afhankelijk van de samenstelling van de immuuncomplexen (type antistof en antigeen, grootte) kunnen ze in de wand van bloedvaten worden gevormd en vasculitis veroorzaken. Meestal uit zich dit als bloeditstortinkjes aan de onderbenen.

Focale lymfocyteninfiltratie

Focale lymfocyteninfiltratie (plaatselijke ophoping van lymfocyten) kan behalve in de traan- en speekselklieren ook voorkomen in andere organen zoals maag, alvleesklier en nieren. In het lipbiopt wordt focale lymfocyteninfiltratie ten behoeve van de diagnostiek uitgedrukt als de focusscore. Een focus is een ophoping van $\geq$ vijftig lymfocyten, de focusscore is het aantal van deze foci per vier vierkante milimeter weefsel.

De infiltraten kunnen de oorzaak zijn van beschadiging en functievermindering van de klieren maar dit komt waarschijnlijk veel minder vaak voor dan wordt gedacht. Normaal bestaat het oppervlak van een biopt voor ruim de helft uit kliercellen. Bij Sjögrenpatiënten is dat slechts voor een derde deel. Figuur 4 toont het lipbiopt met een focusscore van 4 van een Sjögrenpatiënte met een erg droge mond. De infiltraten kunnen dus niet de enige oorzaak zijn van de verminderde speekselvorming. De ervaringen met pilocarpine (zie verder) versterken het idee dat het ingewikkelder is dan tot nu toe werd gedacht.

Lymfomen

Op plaatsen waar focale lymfocyteninfiltraten aanwezig zijn ontstaat bij ruim vijf procent van de Sjögren-patiënten een non-Hodgkin lymfoom. Vaak zijn dit zogeheten MALT-lymfomen, die ontstaan uit lymfocyten in de slijmvliezen. De behandeling van lymfomen hangt af van het type lymfoom. De prognose van MALT-lymfomen is relatief gunstig in vergelijking met andere vormen van lymfomen.

Gevolgen van droge slijmvliezen

Droge slijmvliezen kunnen zelf weer de oorzaak zijn van afwijkingen. Het gebrek aan goed speeksel kan leiden tot tandhals cariës en mondinfecties met *Candida albicans*. De bacterie *Streptococcus mutans*, die een rol speelt bij tandbederf, komt in grotere aantallen voor in de mond bij Sjögren-patiënten.

Verstoring elektrolytenhuishouding

Interstitiële nefritis kan de oorzaak zijn van hyperchloremische metabole acidose met compensatoire (chronische) hyperventilatie en hypokaliëmie met spierzwakte en/of passagère verlamingsverschijnselen (zie terug).

120 kD a-fodrine

Japanse onderzoekers hebben gevonden dat een bepaalde muizenstam het syndroom van Sjögren krijgt als drie dagen na de geboorte de thymus wordt verwijderd. Ze vonden ook dat deze muizen antistoffen en T-lymfocyten hebben die reageren met 120 kD a-fodrine, een fragment van 240 kD a-fodrine. 240 kD a-fodrine is een eiwit dat vooral een rol speelt bij de vochtuitscheiding door cellen maar ook in de membraan van de meeste lichaamscellen voorkomt. Vervolgens hebben de onderzoekers 120 kD a-fodrine ingespoten bij de muizen zonder thymus. Het gevolg was dat deze geen Sjögren kregen. Het 120 kD a-fodrine is ook gevonden in de speekselklier van Sjögren-patiënten maar niet bij gezonden. Bij de patiënten herkennen de antistoffen en T-lymfocyten wel het 120 kD a-fodrine, maar niet het 240 kD a-fodrine. a-Fodrine speelt een rol bij de apoptose en de onderzoekers vermoeden dat bij de apoptose van cellen bij Sjögren-patiënten teveel 120 kD a-fodrine wordt gevormd. Sjögren-patiënten blijken in veel gevallen antistoffen te hebben tegen 120 kD a-fodrine. Er is meer onderzoek nodig om hiervan de echte betekenis te leren kennen.

Auto-antistoffen tegen muscarine M3-receptoren

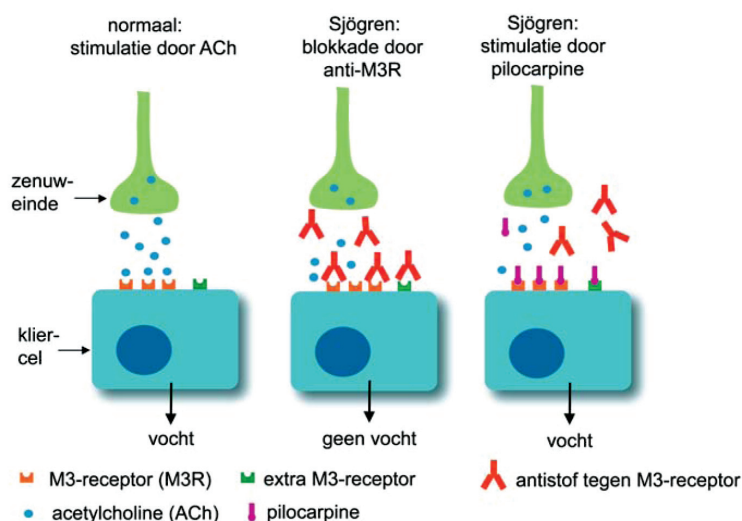
Uitgaande van NOD-muizen, een stam die onder andere het syndroom van Sjögren krijgt, hebben Amerikaanse onderzoekers een muis ontwikkeld zonder B-lymfocyten die dus geen antistoffen kan maken. Ze kregen net als de gewone NOD-muizen typische lymfocytinfiltraten in de speeksel- en traanklieren maar maakten een normale hoeveelheid speeksel en tranen. Dit was opmerkelijk omdat de opvatting was dat de infiltraten de droogte veroorzaken. Vervolgens bleek dat als antistoffen van gewone NOD-muizen of van patiënten met het syndroom van Sjögren bij de muizen zonder B-lymfocyten werden ingespoten, ze alsnog droogteverschijnselen kregen. Dit betekent dus dat de antistoffen zorgden voor de verminderde vochtafscheiding en niet de ontsteking in de klieren. Het bleek te gaan om antistoffen tegen de muscarine M3-receptoren, die onder meer aanwezig zijn op cellen van de traan- en speekselklieren. Normaal maken de klieren vocht als uit zenuweinden acetylcholine vrijkomt en bindt aan de M3-receptor (zie figuur 5).

De hypothese over de rol van auto-antistoffen tegen de muscarine M3-receptoren is interessant omdat ze kan verklaren waarom droogte-klachten kunnen ontstaan bij exocriene klieren zonder of met weinig ontstekingsinfiltraat en/of beschadiging. Bovendien sluit deze hypothese naadloos aan bij de gunstige werking van pilocarpine en cevimeline op de droogte-verschijnselen ongeacht de ziekte duur. De afgelopen jaren is er door verschillende onderzoekers geprobeerd om een bruikbare klinische test te ontwikkelen voor het aantonen van de antistoffen tegen M3-receptoren. Dit is tot nu toe niet gelukt.

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose syndroom van Sjögren wordt sedert een aantal jaren vooral gebruik gemaakt van de zogeheten Europese criteria. Deze zijn een aantal keren verbeterd, de laatste versie verscheen in 2002. Ze bestaan uit zes onderdelen (zie de originele Engelse tekst in tabel 3), samengevat als: oogklachten, mondklachten, oogtesten, lipbiopt, afbeeldend of functie-onderzoek van de speekselklieren en antistoffen in het bloed.

De diagnose syndroom van Sjögren kan worden gesteld als vier van de zes onderdelen aanwezig zijn of drie van de objectieve onderdelen 3 tot en met 6. Er wordt onderscheid gemaakt tussen primair en secundair syndroom van Sjögren. Met secundair wordt bedoeld dat er een tweede gegeneraliseerde auto-immuunziekte aanwezig is. De diagnose secundair syndroom van Sjögren kan worden gesteld als er slechts drie van de zes criteria aanwezig zijn, naast de andere auto-immuunziekte.



Figuur 5. Schematische voorstelling van de hypothetische oorzaak van de droogteverschijnselen bij patiënten met het syndroom van Sjögren.

Auto-antistoffen tegen de M3-receptor (M3R) blokkeren de binding van acetylcholine aan de M3R. Pilocarpine bindt aan de M3R ondanks de antistoffen. Merk op dat pilocarpine ook bindt aan M3-receptoren die normaal niet acetylcholine binden, dit kan de werking van pilocarpine verklaren ongeacht de eventuele rol van antistoffen.

Tabel 3. Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs - that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:

1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes)
2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)

IV. Histopathology:

In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain > 50 lymphocytes) per 4 mm² of glandular tissue

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:

1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitary or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts
3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer

VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:

1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Rules for classification

For primary SS

In patients without any potentially associated disease, primary SS may be defined as follows:

- a. The presence of any 4 of the 6 items is indicative of primary SS, as long as either item IV (Histopathology) or VI (Serology) is positive
- b. The presence of any 3 of the 4 objective criteria items (that is, items III, IV, V, VI)
- c. The classification tree procedure represents a valid alternative method for classification, although it should be more properly used in clinical-epidemiological survey

For secondary SS

In patients with a potentially associated disease (for instance, another well defined connective tissue disease), the presence of item I or item II plus any 2 from among items III, IV, and V may be considered as indicative of secondary SS

Exclusion criteria

Past head and neck radiation treatment

Hepatitis C infection

Acquired immunodeficiency disease (AIDS)

Pre-existing lymphoma

Sarcoidosis

Graft versus host disease

Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug)

Volgorde van onderzoek

De vraag doet zich voor hoe de Europese criteria in de praktijk worden gebruikt voor het stellen van de diagnose. Hiervoor bestaan geen uniforme regels. Een logische manier wordt nu beschreven. Eerst wordt nagegaan of de klachten van de ogen en de mond kenmerkend zijn voor het syndroom van Sjögren (zie tabel 3, onderdelen 1 en 2). Er wordt bloedonderzoek ingezet naar andere mogelijke oorzaken van de klachten en in verband met de diagnose worden antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La aangevraagd. Tevens wordt oogonderzoek afgesproken (Schirmertest en bengaals roodkleuring). Als alle uitslagen bekend zijn, zullen er van de criteria twee, drie of vier onderdelen aanwezig zijn. In het geval er vier onderdelen zijn, is de diagnose rond, bij drie onderdelen wordt het lipbiopt afgesproken (een focusscore ≥ 1 levert dan alsnog een zekere diagnose op) en bij twee onderdelen wordt geen verder onderzoek richting syndroom van Sjögren afgesproken, omdat het niet meer een zekere diagnose kan opleveren.

Het komt regelmatig voor dat iemand minder dan vier onderdelen van de criteria heeft. Als andere oorzaken van de klachten en afwijkingen zijn uitgesloten, kan het syndroom van Sjögren toch als enige aannemelijke verklaring overblijven. De verdere behandeling en controle is dan hetzelfde als bij personen die aan de criteria voldoen.

Behandeling

Door de grote variatie in klachten en afwijkingen kan de behandeling per patiënt grote verschillen vertonen, daarnaast komen er grote individuele verschillen voor in het effect van medicamenteuze behandeling. De diagnose syndroom van Sjögren houdt niet automatisch in dat behandeling nodig is. De mogelijkheid en noodzaak van behandeling hangt af van de afwijkingen, klachten en schatting van de risico's.

De volgende situaties zijn mogelijk:

- a. behandeling is medisch noodzakelijk
- b. de patiënt(e) wil behandeling voor een klacht
- c. behandeling is niet nodig of gewenst

Deze indeling heeft het voordeel dat het duidelijk is waarom een behandeling wordt gegeven, wat de maat is voor het resultaat en of de behandeling na een bepaalde periode moet worden voortgezet of gestopt. De indicaties tot behandeling kunnen worden onderverdeeld in die voor ontsteking, droogte en overige indicaties.

Droogte

Het syndroom van Sjögren is vooral een exocrinopathie, een afwijking van de functie van exocriene klieren. Per definitie betreft dit de ogen en de mond, maar de droogte kan zich ook uiten in andere organen zoals de neus, bronchiën, vagina, huid en darmen.

Voor droogteverschijnselen in sommige organen is lokale behandeling mogelijk zoals voor de ogen (kunsttranen), de mond (kunstspeeksel), de neus (zalf) en de huid (crème). Lokale behandeling kan, zeker bij milde klachten, voldoende effectief zijn. Nadelen zijn echter dat ze alleen plaatselijk werken en geen goede vervanging zijn van bijvoorbeeld het eigen traanvocht of speeksel. Systemische behandeling heeft een belangrijke plaats in de behandeling van droogte. Voordelen zijn dat het de vorming bevordert van de eigen secreties met de daarin beschermende stoffen en dat het vaak werkt op meer dan één plaats. Nadelen zijn de mogelijke bijwerkingen en dat ze op dit moment nog niet voor iedereen werkzaam en/of geschikt zijn. Geneesmiddelen die voor systemische behandeling worden gebruikt zijn vooral pilocarpine en het niet in Europa verkrijgbare, cevimeline. Er kunnen ook gunstige effecten worden gezien van bromhexine 3x 8-16 mg/dag of N-acetylcysteïne 3x 200 mg/dag. Zonodig kan pilocarpine met deze laatste middelen worden gecombineerd. Lokale behandelingen worden eerst besproken. De behandeling met pilocarpine wordt apart besproken.

Bij veel patiënten kunnen de irritatieklachten van de ogen verbeteren met kunsttranen, bij voorkeur niet vaker dan 4x per dag. Als het resultaat onbevredigend is kan het nut hebben een ander merk te proberen. Sommige mensen verdragen bepaalde conserveermiddelen niet die zijn toegevoegd aan flesjes met kunsttranen. Het loont dan de moeite om kunsttranen te proberen met een ander conserveermiddel of om over te gaan op kunsttranen zonder conserveermiddel. Deze worden geleverd in verpakkingen voor éénmalig gebruik of in een speciaal flesje (Comod-systeem) waarin ze drie maanden houdbaar zijn.

Mond

Voor de lokale behandeling van de mond zijn er kunstspeeksels in de handel, zoals bijvoorbeeld Xialine. Oral Balance is een gel die met name voor de nacht geschikt is. Nadeel is dat kunstspeeksel niet kan worden toegepast voor de problemen met het eten. Droogte van de mond kan tandhals cariës veroorzaken. Het gebruik van fluortabletten en/of -applicatie en frequente tandheelkundige controles, bijvoorbeeld één keer per drie maanden, is belangrijk om cariës te voorkomen.

Neus

Klachten van een droog neusslijmvlies kunnen lokaal worden behandeld met fysiologisch zout. Bij korstvorming kan een zalf met 10% Emserzout in oculentum simplex FNA of Nisita neuszalf worden gebruikt.

Huid

Veel patiënten met het syndroom van Sjögren hebben een droge huid. Belangrijk zijn algemene adviezen om kort te douchen met niet te heet water. Daarnaast kan het aanbrengen na het douchen op de nog natte huid van een crème (20% vaselinum album in cremor lanette I FNA) de klachten aanzienlijk verbeteren.

Vagina

Droogte van de slijmvlies van de vagina kan verschillende oorzaken hebben, zoals bijvoorbeeld de menopauze maar is ook een bekende uiting van het syndroom van Sjögren. Behandeling met pilocarpine verbetert bij ongeveer eenderde van de vrouwen de (klachten van) vaginale droogheid. Desgewenst kunnen glijmiddelen worden gebruikt zoals Sensilube.

Ontstekingen

Ontstekingen dienen in het algemeen te worden behandeld als ze beschadiging van een orgaan kunnen geven. Als dat pas op lange termijn is te verwachten, kan worden behandeld met hydroxychloroquine, gewoonlijk drie maanden 400 mg/dag, daarna 200 mg/dag. Als onherstelbare orgaanbeschadiging op korte termijn dreigt, kan tijdelijke behandeling met corticosteroiden nodig zijn, bij voorkeur in combinatie met hydroxychloroquine om een aantal maanden later de behandeling met corticosteroiden weer te kunnen stoppen. Voor ontstekingen waarvan geen blijvende schade is te verwachten maar toch behandeling van de bijkomende klachten nodig is, komt een prostaglandinesyntheseremmer, bij voorkeur een selectieve cox-2 remmer (zie verder), in aanmerking.

Ogen

Ontsteking van de traanklieren vraagt meestal niet om een aparte behandeling. Desgewenst kunnen de hierboven genoemde middelen worden gebruikt. Voor de ontsteking aan de voorzijde van de ogen kan de behandeling met de gewone kunsttranen worden aangevuld met oogdruppels met een ontstekingsremmend middel zoals bv. diclofenac, naproxen of ciclosporine.

Mond

Infectie met *Candida albicans* kan een branderige, rode tong en kapotte mondhoeven veroorzaken. Behandeling met tabletten werkt vaak beter dan lokale behandeling, bijvoorbeeld vijftien tot dertig dagen 200 mg fluconazol. Als de schimmelinfectie hierna terugkomt is behandeling gedurende drie maanden nodig met bijvoorbeeld 50 mg fluconazol per dag. Ook kan een ander

middel worden geprobeerd, bijvoorbeeld itraconazol dertig dagen 2x 100 mg/dag. Soms is de schimmelinfectie ongevoelig voor beide middelen. In dat geval kan een behandeling van veertien dagen met een combinatie van 200 mg fluconazol en 250 mg terbinafine per dag bij veel patiënten de candidiasis alsnog genezen. Candidiasis is voor een deel het gevolg van de droogte van de mond en behandeling met pilocarpine kan de kans hierop verkleinen.

Speekselklieren

Ongeveer één derde van de patiënten met het syndroom van Sjögren heeft last van enkel- of dubbelzijdige zwelling van de grote speekselklieren. Soms is de zwelling erg hinderlijk of pijnlijk en is behandeling nodig. Bedacht moet worden dat soms infecties en maligniteiten de oorzaak van de zwelling kunnen zijn. Het beloop is een belangrijke aanwijzing voor de meest waarschijnlijke oorzaak van de zwelling.

Zwellingen door het syndroom van Sjögren zelf vertonen meestal een langzaam golvend beloop met intervallen van drie tot twaalf maanden of langer. Er kunnen gunstige effecten worden gezien van hydroxychloroquine met pilocarpine en/of bromhexine. In zeldzame gevallen kan een kortdurende (bijvoorbeeld één à twee weken) behandeling met corticosteroiden zinvol zijn.

Zwellingen die van de ene op de andere dag ontstaan zijn het gevolg van bacteriële infectie. Ze ontstaan door ophoping van taai speeksel in enigszins misvormde afvoergangen van de speekselklieren. Een snelle behandeling met antibiotica (bijvoorbeeld doxycycline, amoxicilline of co-trimoxazol) kan secundaire schade beperken en snelle verbetering geven. Vaak kunnen patiënten de infecties voorkomen door 's morgens de speekselklieren vijf minuten te masseren en pilocarpine te gebruiken.

Zwellingen kunnen ook een uiting zijn van een non-Hodgkin lymfoom en bij verdenking hierop is immunohistologisch onderzoek noodzakelijk. Als zwellingen een voortdurend en/of terugkerend probleem vormen en er een verhoogd risico bestaat op een non-Hodgkin lymfoom (hoge bezinking, antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La, mono- of oligoklonale afwijkingen), kan verwijdering van de glandula parotis de enige oplossing zijn.

Gewrichten en spieren

Bij de afweging om een behandeling te starten voor artritis dient in aanmerking te worden genomen dat de gewrichten door het syndroom van Sjögren zelf vrijwel nooit worden beschadigd. Als er een tweede gegeneraliseerde auto-immuunziekte is, moet worden nagegaan of de artritis daarmee samenhangt. In het algemeen zal artritis worden behandeld bij reumatoïde artritis, in de hoop beschadiging van de gewrichten te voorkomen. Uit eigen onderzoek is gebleken dat voor het vroeg opsporen van reumatoïde artritis bij Sjögrenpatiënten de test op reumafactoren niet bruikbaar is. Deze test is bij veertig procent van de Sjögren-patiënten positief waarvan het overgrote deel geen reumatoïde artritis heeft of krijgt. De test op antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP) daarentegen is een gevoelige en specifieke indicator voor reumatoïde artritis bij Sjögrenpatiënten.

Spierontsteking (myositis) is relatief zeldzaam en lichte vormen behoeven geen behandeling of kunnen worden behandeld met hydroxychloroquine.

Longen

Droogte van de luchtwegen kan bronchitis sicca veroorzaken. Pilocarpine en/of bromhexine kan dit verbeteren. Longembolie kan een complicatie zijn van het antifosfolipiden syndroom en wordt behandeld met antistolling. De longen kunnen infiltraten bevatten met lymfocyten, te vergelijken met die in de speeksel- en traanklieren. Men spreekt dan van lymfocytair interstiële pneumonitis waarvoor meestal behandeling met prednison nodig is, soms aangevuld met azathioprine. Lichte vormen reageren soms goed op hydroxychloroquine. Bij actieve vormen van deze ontsteking ontstaat er soms een non-Hodgkin lymfoom in de longen. Hoewel er weinig over bekend is, is het aannemelijk dat door de droogte van de luchtwegen de kans op een infectie met bacteriën groter is dan normaal.

Huid

Huidafwijkingen door blootstelling aan zonlicht kunnen vaak worden behandeld met hydroxychloroquine 200 mg/dag. Door hydroxychloroquine wordt de huid echter soms gevoeliger voor zonverbranding en een eventuele psoriasis kan verergeren.

Nieren

Er kunnen tenminste drie verschillende nierafwijkingen voorkomen. Interstitiële nefritis geeft meestal geen verminderde nierfunctie. Behandeling is dan alleen nodig voor de eventuele bijkomende acidose, hypokaliëmie (geeft spierzwakte, soms paralyse) of hyperventilatie. Glomerulonefritis is bij het syndroom van Sjögren zeldzaam, in tegenstelling tot bij lupus erythematoses disseminatus (LED). Behandeling is afhankelijk van het type glomerulonefritis en vergelijkbaar met die bij patiënten met LED. Een derde nierprobleem kan zich voordoen als uiting van het antifosfolipiden syndroom, waarbij microtrombi (multipele) ischemische afwijkingen kunnen veroorzaken. De behandeling bestaat uit reguliere antistolling met een INR-streefwaarde van 3,0 - 3,5.

Bloedvaten

Vasculitis komt bij een kwart van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor, gewoonlijk als hypersensitivity vasculitis (leukocytoclastische vasculitis) met bijvoorbeeld urticaria of purpura aan vooral de onderbenen.

Diverse afwijkingen

Trombopenie en antifosfolipiden syndroom

Trombopenie komt bij ongeveer tien procent van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor en heeft alleen te worden behandeld bij (gevaar voor) bloedingen. In eerste instantie is dit met corticosteroïden en/of intraveneuze toediening van gammaglobulinen (IgG). Bij onvoldoende resultaat komt verwijdering van de milt in aanmerking. Ernstige auto-immuun-trombopenie is zeldzaam bij het syndroom van Sjögren en is verdacht voor lupus erythematoses disseminatus.

Trombopenie kan ook samenhangen met antifosfolipiden antistoffen in het kader van het antifosfolipiden syndroom (APLS) en is dan meestal betrekkelijk mild. Het APLS kan zich ook uiten als recidiverende arteriële en/of veneuze trombose (longembolie, hersentrombose, aseptische botnecrose) en bij herhaling vroegtijdig afbreken van de zwangerschap, gewoonlijk bij een zwangerschapsduur tussen drie en zes maanden. Behandeling bestaat uit reguliere antistolling, bij zwangerschap met laagmoleculaire heparine. De trombopenie bij APLS kan goed reageren op 38-120 mg carbasalaatcalcium per dag hoewel deze behandeling niet kan worden gestart in een periode met sterke bloedingneiging.

Fenomeen van Raynaud

Essentieel bij de behandeling van het fenomeen van Raynaud is het warmhouden van het gehele lichaam. Roken dient absoluut te worden nagelaten. Geneesmiddelen kunnen verbetering geven, eventueel alleen 's winters, zoals ketanserine 1-3x 20 mg /dag of nifedipine retard 2x 10 mg/dag. Soms moet deze behandeling worden gestaakt wegens hoofdpijnlachten of bloeddrukval. Als er zweertjes aan de handen of voeten zijn kan 38 mg/dag carbasalaatcalcium de genezing bespoedigen en nieuwe ulcera voorkomen.

Behandeling met pilocarpine

Doel van de behandeling met pilocarpine is om de speekselklieren meer speeksel en de traanklieren meer traanvocht te laten maken. Ook andere exocriene klieren werken soms beter zoals die in de neus, oren, buis van Eustachius, slokdarm en andere darmgedeelten, huid en vagina. De werking gaat een half uur na inname in en duurt ongeveer vijf uur.

Pilocarpine kan worden voorgeschreven als capsules die door de apotheek worden gemaakt of als tabletten (Salagen®). De dosis waarmee wordt begonnen is meestal 4x5 mg/dag. Bijwerkingen die kunnen optreden zijn bekende nevenwerkingen van het geneesmiddel zoals blozen, zweten en vaker plassen. Patiënten kunnen zelf beoordelen of ze bij deze bijwerkingen willen doorgaan of stoppen.

Al naar gelang de werking en bijwerkingen kan de dosis worden verhoogd of verlaagd. Bij een normaal lichaamsgewicht is de maximale dosis 4x per dag 10 mg. Deze dosis kan worden geprobeerd als het effect van de standaarddosering van 4x per dag 5 mg onvoldoende is en er geen hinderlijke bijwerkingen zijn. In plaats van 4x10 mg kan men ook 8x5 mg of desnoods 16x2.5 mg innemen: het voordeel van vaker een lagere dosis innemen is dat grote pieken van pilocarpine in het bloed worden vermeden, vooral van belang als een half uur na het innemen hinderlijk zweten als bijwerking zou optreden.

Pilocarpine kan samen worden gebruikt met andere geneesmiddelen. Bij combinatie met b-blockers is het raadzaam met een lagere dosis te beginnen omdat er dan geleidingsstoornissen in het hart kunnen voorkomen. Als de b-blocker werd ingenomen voor hypertensie is het vaak nuttig deze te vervangen door een calciumantagonist of een ACE-remmer. Bij personen met astmatische bronchitis kunnen de astmaklachten soms verergeren, ook een reden om met een lage dosis te beginnen.

Uit studies blijkt dat mondklachten verbeteren bij ongeveer zestig procent en oogklachten bij bijna de helft van de Sjögrenpatiënten.

Pilocarpine is afkomstig van een plant, de *Pilocarpus jaborandi*. Het werkt via binding aan de M3-muscarine-receptor op klieren zoals normaal gebeurt door acetylcholine (zie figuur 5). De binding van acetylcholine aan de M3-receptoren bij patiënten met het syndroom van Sjögren verloopt niet goed omdat er antistoffen tegen de M3-receptor zijn die dit min of meer blokkeren. Uit de effectieve werking van pilocarpine ongeacht de ziekte duur bij zestig procent van de patiënten met het syndroom van Sjögren blijkt dat de verminderde functie van de exocriene klieren niet eenvoudig het gevolg is van beschadiging van de klieren maar vooral van de verminderde mogelijkheid van acetylcholine om de M3-receptor te bereiken.

Behandeling met hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine en chloroquine behoren tot de veiligste geneesmiddelen met ontstekingsremmende en 'disease-modifying' eigenschappen. Naast de oorspronkelijke toepassing bij de behandeling en preventie van malaria, worden ze al vijftig jaar met succes toegepast bij de lange termijn behandeling van diverse chronische ziektebeelden zoals reumatoïde artritis en vormen van lupus erythematoses. Recente toepassingen betreffen onder andere het syndroom van Sjögren, sarcoïdose, polymyositis en vasculitiden. Besproken wordt hydroxychloroquine maar chloroquine heeft ongeveer dezelfde werkingen en bijwerkingen, waarbij 6.5 mg hydroxychloroquine overeenkomt met 3.0 mg chloroquine.

Bij het syndroom van Sjögren kan hydroxychloroquine niet alleen voor ontstekingen maar soms ook voor klachten zonder objectief waarneembare afwijkingen worden gebruikt. Ontstekingen bij het syndroom van Sjögren die kunnen worden behandeld met hydroxychloroquine zijn die van de speekselklieren, spieren, gewrichten, bloedvaatjes en zenuwen. Laboratoriumafwijkingen kunnen verbeteren zoals een verhoogde bloedbezinking, bloedarmoede en een verhoogd serum IgG. Hydroxychloroquine geeft ook vermindering van de kans op trombose door antifosfolipiden antistoffen, verlaging van het cholesterolgehalte en waarschijnlijk vermindert

het de kans op een non-Hodgkin lymfoom. Klachten waarvoor een proefbehandeling zinvol is zijn o.a. ernstige gewrichts- en spierpijn, terugkerend griepgevoel of koorts en invaliderende moeheid.

Voor een juiste toepassing is kennis vereist van de eigenschappen van hydroxychloroquine met betrekking tot de werking en bijwerkingen. Het duurt vaak twee tot zes maanden voordat verbetering merkbaar is. De belangrijkste, maar te voorkomen bijwerking bij lang gebruik is de maculopathie. Een maculopathie door hydroxychloroquine is een dubbelzijdige afwijking van de retina (netvlies) met defecten in de gezichtsvelden. Bij vroege herkenning en stoppen van de medicatie herstellen de afwijkingen of nemen ze niet toe.

Het is essentieel te doseren op basis van het (ideale) lichaamsgewicht en de nierfunctie. Aanbevolen wordt niet hoger te gaan dan 6.5 mg/kg/dag hydroxychloroquine of 3.0 mg/kg/dag chloroquine. Omdat chloroquines niet goed in vetweefsel worden opgenomen moet bij overgewicht het teveel aan vet niet worden meegeteld en worden gerekend met een lichaamsgewicht dat normaal zou zijn bij de lengte en het geslacht. Hoewel er geen oogafwijking bestaat waarbij hydroxychloroquine niet mag worden gegeven (uitgezonderd een maculopathie door een chloroquine), wordt toch geadviseerd een oogcontrole te doen in het eerste jaar van de behandeling. Dit hoeft dus niet vóór de behandeling te zijn omdat er nooit retina-afwijkingen door hydroxychloroquine zijn beschreven bij een behandelingsduur van korter dan negen maanden. Wanneer de volgende controle van het netvlies moet plaatsvinden, hangt af van hoe hoog het risico op een maculopathie wordt ingeschat. Het risico wordt bepaald door de dosis, het ideale lichaamsgewicht, de nierfunctie en hoe lang hydroxychloroquine al is gebruikt.

Een patiënt valt in de laag risicogroep als de dosis niet boven de 6,5 mg/kg ideaal gewicht/dag hydroxychloroquine is en men het korter dan vijf jaar heeft gebruikt. Van groot belang hierbij is dat de bovengrens van 6.5 omlaag moet worden bijgesteld evenredig aan een eventuele verminderde nierfunctie.

Een patiënt valt in de hoog risicogroep als de dosis boven de 6.5 (of lager als de nierfunctie verminderd is) mg/kg ideaal gewicht/dag hydroxychloroquine is of men het langer dan vijf jaar heeft gebruikt. Voor de laag-risicogroep is oogcontrole na vijf jaar gebruik nodig, voor personen in de hoog risicogroep wordt jaarlijkse controle aangeraden.

Voor veel patiënten met een lichaamsgewicht van 60-65 kg blijkt een dosis van 400 mg hydroxychloroquine per dag gedurende de eerste drie maanden en 200 mg/dag daarna, goed te werken. Als de klachten bij de dosisverlaging terugkomen kan afwisselend 200 en 400 mg per dag worden ingenomen of worden teruggegaan naar 400 mg/dag.

Andere bijwerkingen komen eveneens relatief weinig voor en betreffen vooral overgevoelighedsreacties (rode huiduitslag, koorts), het sneller verbranden in de zon, pigmentveranderingen in de huid en haaruitval (herstelt na stoppen). Psoriasis verergert vaak maar is geen absolute contra-indicatie. De eerste dagen van de behandeling heeft men soms last van wazig zien. Dit is onschuldig, heeft niets te maken met netvliesafwijkingen door overdosering en kan worden tegengegaan door de eerste week een halve dosering te gebruiken (meestal 200 mg/dag). Een zeldzame bijwerking van hydroxychloroquine is dubbelzien en/of (toename van) spierzwakte. Dit kan wijzen op subklinische myasthenia gravis.

Prostaglandinesyntheseremmers

Er zijn diverse groepen ontstekingsremmende geneesmiddelen, zoals corticosteroïden, prostaglandinesynthese remmers en hydroxychloroquine en colchicine. Met name op het gebied van de prostaglandinesynthese-remmers zijn er belangrijke nieuwe ontwikkelingen. Bij weefselbeschadiging wordt uit fosfolipiden van de membraan van witte bloedcellen met behulp van fosfolipase A2 arachidonzuur gevormd wat m.b.v. cyclo-oxygenase-2 (cox-2) onder andere prostaglandinen (PG) vormt. Deze PG geven ontstekingsverschijnselen zoals pijn, koorts en vaatverwijding (figuur 6). PG-remmers verminderen de ontsteking omdat ze cox-2 remmen. Alle tot voor kort op de markt zijnde PG-remmers remmen ook cyclo-oxygenase-1 (cox-1).

Voor de vorming van cox-1 is niet eerst weefselbeschadiging nodig; cox-1 wordt normaal voortdurend gevormd en niet speciaal door witte bloedcellen. Cox-1 is onder andere nodig voor de vorming van PG die het maagslijmvlies in stand houden en voor de functie van bloedplaatjes. PG-remmers die ook cox-1 remmen veroorzaken daarom soms beschadiging van het maagslijmvlies en bij elke gebruiker is de bloedstelping gestoord. Deze ongelukkige combinatie van effecten is de oorzaak van de maagbloedingen die als bijwerking van de PG-remmers voorkomen. De kans hierop wordt kleiner als gelijktijdig een protonpompremmers of misoprostol (herstelt prostaglandine-effect op het maagslijmvlies) wordt gebruikt.

PG-remmers worden massaal gebruikt en vele zijn zonder recept verkrijgbaar. Er wordt geschat dat ze in de Verenigde Staten jaarlijks 16.500 dodelijke maagdarmbloedingen veroorzaken. Omgerekend zou dit voor Nederland neerkomen op ongeveer achthonderd doden per jaar door het gebruik van PG-remmers.

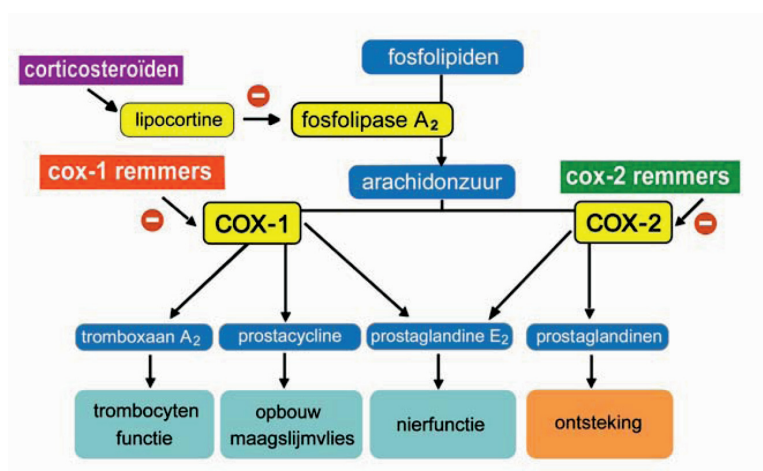
Sinds enkele jaren zijn PG-remmers op de markt die selectief cox-2 remmen. Door het ontbreken van het cox-1-effect is de kans op afwijkingen aan het maagslijmvlies veel kleiner en wordt de functie van de bloedplaatjes niet beïnvloed. De kans op maagbloedingen is daardoor veel kleiner. Opgemerkt moet worden dat de cox-2 remmers soms wel maagklachten (dyspepsie) kunnen geven en dat ze bij nierfunctiestoornissen en hypertensie de door cox-2 bewerkstelligde compensatiemechanismen in de nier kunnen remmen.

De oudere PG-remmers die ook cox-1 remmen zullen waarschijnlijk voor de behandeling van ontstekingen op termijn verdwijnen omdat er nu even effectieve en minder gevaarlijke alternatieven zijn (celecoxib, etoricoxib, valdecoxib). De totale kosten van het gebruik van selectieve cox-2 remmers zijn vergelijkbaar met die van de oudere middelen als de gunstige effecten op het gebruik van maagzuurremmers, ziekenhuisopnamen en operaties worden meegerekend.

Bij de behandeling van hart- en vaatziekten is vaak remming van de functie van bloedplaatjes (een cox-1 effect) gewenst. Dit kan op een veilige manier worden bereikt door lage doseringen aspirine. Selectieve cox-2 remmers hebben vanzelfsprekend niet dit effect en beschermen niet tegen hart- en vaatziekten.

Bekende bijwerkingen van de oude, niet-selectieve PG-remmers zoals urticariële reacties of AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) treden meestal niet op bij de selectieve cox-2 remmers.

De conclusie is onontkoombaar dat NSAID's die naast de gewenste remming van cox-2 ook cox-1 remmen beter niet meer kunnen worden gebruikt, tenzij er een speciale reden voor is. De selectieve cox-2 remmers behoren nu de eerste keuze te zijn.



Figuur 6. Schema van de effecten van prostaglandinesynthaseremmers op cyclo-oxygenase-1 en -2 (resp. cox-1 en cox-2).

Stroomdiagram voor de diagnose syndroom van Sjögren

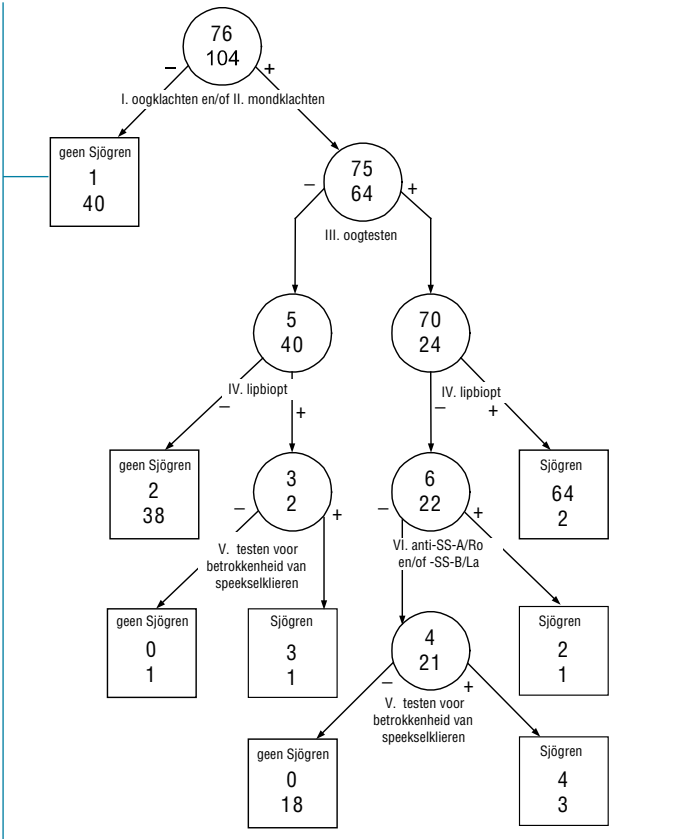
Onderzoek dat gericht is op het stellen van een diagnose heeft alleen nut als het, al dan niet in samenhang met andere onderzoeken, een bepaalde diagnose zeker kan maken of kan uitsluiten. Dan kan er toe leiden dat in een bepaalde fase van het diagnostische proces van verder onderzoek wordt afgezien omdat het al duidelijk is dat een bepaalde diagnose toch niet gesteld kan worden ongeacht de uitkomst van het verdere onderzoek. Het kan ook voorkomen dat verder onderzoek dat in andere situaties wel wordt gedaan, niet meer nodig is omdat de diagnose al voldoende zeker is.

Bij de publicatie in 2002 over de classificatie-criteria voor het syndroom van Sjögren is een schema opgenomen met de verschillende stappen om tot een diagnose te komen. Een schema hiervan is weergegeven in figuur 7. In afwijking van de in tabel 3 vermelde Rules for classification a en b, leidt het afwezig zijn van beide onderdelen 1 (oogklachten) en 2 (mondklachten) tot de classificatie 'geen Sjögren'. Onlogisch, kostbaar en patiëntonvriendelijk is evenwel dat al een lipbiopt wordt verricht of testen voor speekselklierbetrokkenheid (speekselflow, sialogram of speekselklierscan) worden gedaan voordat antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La (onderdeel 6) zijn bepaald terwijl deze bij vijftig tot zeventig procent van de Sjögrenpatiënten aantoonbaar zijn. Dit leidt er bij een deel van de patiënten toe dat de auto-antistoffen geen bijdrage kunnen leveren aan de diagnose omdat de diagnose al eerder zeker was door een lipbiopt of testen voor speekselklierbetrokkenheid.

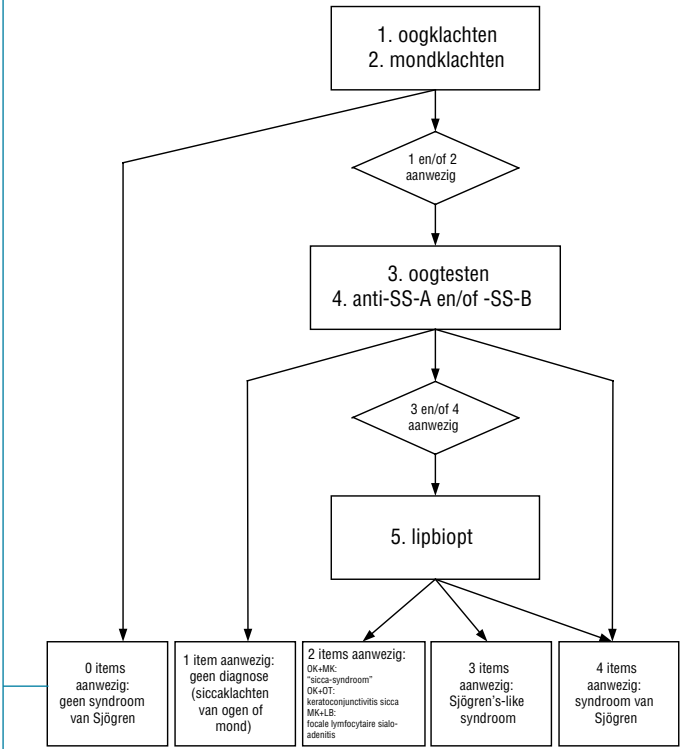
De auteur heeft een voorkeur voor de in figuur 8 weergegeven volgorde van onderzoek. In dit schema worden antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La al vroeg in de diagnostiek bepaald als onderdeel 1 en/of 2 aanwezig is. Een lipbiopt wordt pas uitgevoerd als het een zekere diagnose syndroom van Sjögren kan opleveren of mede van belang is om andere oorzaken (zoals sarcoidose of een lymfoom) van de klachten uit te sluiten. Omdat de classificatieregels vereisen dat minstens onderdeel 4 (afwijkend lipbiopt) of 6 (antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La) moet zijn aangetoond, is er nauwelijks nog een zinvolle bijdrage te verwachten van onderdeel 5 (speekselflow, sialogram of speekselklierscan). Een nadeel van de testen in onderdeel 5 is bovendien dat de methoden en interpretatie minder goed zijn gestandaardiseerd.

Als er minder dan vier onderdelen van de criteria kunnen worden aangetoond en andere oorzaken van de aanwezige onderdelen kunnen worden uitgesloten, wordt een beschrijvende diagnose gegeven die recht doet aan de veronderstelling dat het onderliggende proces hetzelfde is als dat van het syndroom van Sjögren (zie de vierkanten onderaan in figuur 8). Als consequentie wordt de afweging van behandelen op identieke wijze gemaakt als bij het syndroom van Sjögren het geval is.

Figuur 7. Stroomdiagram voor de diagnostiek van het syndroom van Sjögren (classification tree methode) met informatie over foutnegatieve en foutpositieve classificaties in de eindsituaties volgens de Europese criteria. De getallen in de circels en vierkanten geven het aantal patiënten in de betreffende knoop weer met resp. het syndroom van Sjögren (bovenaan) en ‘geen syndroom van Sjögren’ (onderaan).



Figuur 8. Stroomdiagram voor de diagnostiek van het syndroom van Sjögren zoals wordt gebruikt door de auteur. Zie de tekst voor verdere uitleg.



Differentiële diagnose van het syndroom van Sjögren

Voorbeelden van oorzaken van droogteklachten van de ogen

- geneesmiddelen (bv. b-blockers, diuretica, antidepressiva)
- vitamine-A deficiëntie
- niet-sluiten van de oogleden
- droge omgeving
- ziekten (bv. sarcoïdose, diabetes mellitus, ziekte van Parkinson, AIDS)

Voorbeelden van oorzaken van droogteklachten van de mond

- geneesmiddelen (bv. b-blockers, diuretica, antidepressiva, antihistaminica, slaaptabletten)
- bestraling in het hoofd-halsgebied
- chemotherapie
- beschadiging van zenuwen (bv. facialisparese)
- ziekten (bv. sarcoïdose, diabetes mellitus, ziekte van Parkinson, AIDS)
- diversen (o.a. angst, uitdroging, mondademhaling)

Voorbeelden van oorzaken van zwellingen van de grote speekselklieren

- systeemziekten (sarcoïdose, ziekte van Wegener)
- infectieziekten (viraal: AIDS, bof, mazelen; bacterieel)
- alcoholisme
- anorexia en bulimia
- tumoren (maligne: carcinoom, sarcoom, MALT lymfoom; benigne: adenoom)
- geneesmiddelen (isoproterenol)

Voorbeelden van ziekten met verhoogde frequentie van antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La

- subacute cutane lupus erythematoses
- lupus erythematoses disseminatus (betreft meestal patiënten waarbij ook onderdelen van het syndroom van Sjögren aanwezig zijn)
- neonatale lupus

Ziekten en omstandigheden die moeten worden uitgesloten volgens de Europese criteria voor de diagnose syndroom van Sjögren

- bestraling in het hoofd-halsgebied
- hepatitis C infectie
- AIDS
- lymfoom
- sarcoïdose
- graft-versus-host ziekte
- gebruik van geneesmiddelen met anticholinergische werking in een voorafgaande periode van 4x de halfwaardetijd van het geneesmiddel

Prognose

Het beloop van de ziekte verschilt per persoon. De klachten en afwijkingen vertonen vaak, zonder herkenbare aanleiding, een golvend beloop. De meest ingrijpende klacht is vaak de moeheid, gevolgd door de irritatie van de ogen en droogte van de mond. In grote lijnen is het beloop van de ziekte vaak stabiel. Sommige patiënten hebben na verloop van tijd nauwelijks last van de ziekte en kunnen er, met kleine aanpassingen, goed mee omgaan. Anderen daarentegen vinden dat hun leven door de ziekte volledig wordt vergald. Een groot deel van de patiënten met het syndroom van Sjögren zit hier tussenin.

De ziekte is gewoonlijk niet levensbedreigend waardoor de levensverwachting vrijwel normaal is. De moeheid, oogirritatie en mondproblemen hebben echter een grote negatieve invloed op de quality of life. Deze gevolgen van de ziekte worden vaak onderschat. Soms komen echter complicaties voor die ernstig zijn. Dit betreffen bijvoorbeeld het non-Hodgkin lymfoom (bij vijf tot acht procent van de patiënten), lymfocyttaire interstitiële pneumonitis en glomerulonefritis.

Samenvatting en conclusie

Het syndroom van Sjögren is een veel voorkomende ziekte. De diagnose wordt vaak met vele jaren vertraging gesteld. Ook is verwarring mogelijk met vormen van lupus erythematoses zoals lupus erythematoses disseminatus of subacute cutane lupus erythematoses. Voor de diagnose wordt in vrijwel de gehele wereld thans gebruik gemaakt van de Europese criteria. Het syndroom van Sjögren is gekenmerkt door de betrokkenheid van de traan- en speekselklieren maar vrijwel alle organen kunnen daarnaast bij de ziekte zijn betrokken. Veel aspecten van de ziekte zijn goed te behandelen, onder andere met pilocarpine en hydroxychloroquine. De prognose van de ziekte is qua levensverwachting goed maar de kwaliteit van het leven is ernstig aangetast bij een belangrijk deel van de patiënten. De belangrijkste complicatie van de ziekte is ontwikkeling van een non-Hodgkin lymfoom, vooral MALT lymfomen, bij vijf tot acht procent van de patiënten.

Referenties

- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010 Jul 28; 304 (4): 452-60. Review.
- Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H. Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol*. 1993 Jun; 20 (6): 962-6.
- Van De Merwe JP, Arendsen HJ. Interstitial cystitis: a review of immunological aspects of the aetiology and pathogenesis, with a hypothesis. *BJU Int*. 2000 May; 85 (8): 995-9.
- Van de Merwe JP, Yamada T, Sakamoto Y. Systemic aspects of interstitial cystitis, immunology and linkage with autoimmune disorders. *Int J Urol*. 2003 Oct; 10 Suppl: S35-8.
- Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science*. 1997 Apr 25; 276 (5312): 604-7.
- Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 23; 95 (13): 7538-43.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun; 61 (6): 554-8.
- Van Noord C, Hooijkaas H, Dufour-van den Goorbergh BCM, van Hagen MP, van Daele PLA, van de Merwe JP. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with Sjögren's syndrome to detect rheumatoid arthritis. Ingezonden voor publicatie.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25; 159 (2): 174-81.
- Vivino FB. The treatment of Sjogren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2001 (115): 1-9; discussion -13.

- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002 Jul; 109 (7): 1377-82.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17; 340 (24): 1888-99.
- Russo P, Capone A, Attanasio E, Baio G, Di Martino M, Degli Esposti L, et al. Pharmacoutilization and costs of osteoarthritis: changes induced by the introduction of a cyclooxygenase-2 inhibitor into clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jul; 42 (7): 879-87.
- Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug; 46 (8): 2201-6.
- West PM, Fernandez C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2003 Oct; 37 (10): 1497-501.
- Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11; 344 (2): 142.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001 Feb; 31 (2): 219-25.
- Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul; 108 (1): 47-51.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (9): 599-607.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Apr; 24 (2): 125-36.
- Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma*. 2004 Feb; 41 (1): 67-75.
- Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998 May; 57 (5): 291-5.
- Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, Garssen A, Kruize AA, Bijlsma JW, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun; 966: 320-6.

Inleiding

Tijdens de zwangerschap ontstaan er immunologische, endocriene, metabole en vasculaire veranderingen die zowel fysiologische als pathologische gevolgen voor de huid kunnen hebben. De veranderingen kunnen onderverdeeld worden in een aantal groepen:

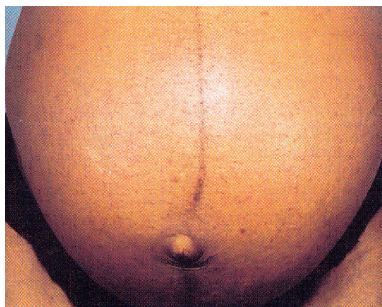
- fysiologische verschijnselen tijdens de zwangerschap;
- huidziekten die exacerberen tijdens de zwangerschap;
- huidziekten die ontstaan tijdens de zwangerschap.

Fysiologische verschijnselen tijdens de zwangerschap

Fysiologische veranderingen komen veel voor tijdens de zwangerschap.

Pruritis gravidarum

Pruritis gravidarum is het vervelendste verschijnsel tijdens de zwangerschap. Vooral de pruritus van het abdomen wordt gezien. De klachten worden veroorzaakt door allerlei huidziekten. Er moet eerst gekeken worden of de jeuk wordt veroorzaakt door huidziekten die ook buiten de zwangerschap jeuk kunnen veroorzaken, zoals constitutioneel eczeem, urticaria, lichen simplex chronicus etc.



Figuur 1.

Hyperpigmentatie

Hyperpigmentatie komt voor bij negentig procent van de zwangere vrouwen. De verkleuringen ontstaan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, nemen toe tijdens de rest van de zwangerschap en nemen af na de zwangerschap. De oorzaak is toename van het melanocyten-stimulerend hormoon (MSH). Het MSH neemt toe tot aan de baring en daalt dan zeer snel in concentratie. Ook werken oestrogenen en progesteron als melanocytenstimulatoren.

De hyperpigmentatie is vooral aanwezig rond de areolae, de genitale huid en de linea alba (figuur 1). Preëxisterende naevi en epheliden kunnen ook in pigmentatie en grootte toenemen. Na de zwangerschap neemt de pigmentatie af.

Melasma

Melasma komt voor bij zeventig procent van de zwangere vrouwen. Het ontstaat meestal vanaf de tweede helft van de zwangerschap. De pigmentatie neemt toe bij blootstelling aan UVB. Bij een derde van de niet-zwangere vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken wordt het ook gezien. De verdeling is meestal centrofaciaal (de wangen, het voorhoofd, de bovenlip, de neus en de kin). Het malare patroon wordt in 21 procent gezien (alleen de wangen en de neus). Het mandibulaire patroon komt het minst voor (zestien procent) (alleen de randen van de mandibula).

Bij melasma worden histologisch twee soorten pigmentatie gezien: een epidermaal type waarbij de meeste melaninedepositie in de basale melanocyten en in de suprabasale laag wordt gezien en een dermaal type met de meeste met melanine beladen macrofagen in de superficiële dermis en de diepe dermis.

Hirsutisme

Hirsutisme komt in verschillende mate voor. Plaatselijk wordt er een overbehaaring gezien op het gelaat, de extremiteiten en de rug. Tevens ontstaat er een dichtere haargroei op het behaarde hoofd. Binnen zes maanden postpartum komen er veel haren tegelijkertijd in de telogene fase en ontstaat er een fors telogeen effluvium. De oorzaak is een vertraagde conversie van anagene haren in telogene haren ten gevolge van de oestrogenen. Ook toename van de ACTH-productie, met als gevolg meer bijnierschors hormoon en de verhoogde androgeensecretie van de ovaria, leiden tot meer haren in de anagene fase.

Nagelafwijkingen

Vaak ziet men ook nagelveranderingen bij zwangere vrouwen. Het gaat dan vooral om distale onycholysis, subunguale hyperkeratosis en brittle nails.

Miliaria en hyperhidrosis

Meer eccriene klieractiviteit leidt tot miliaria en hyperhidrosis. Er wordt meer sebum geproduceerd in het laatste trimester van de zwangerschap. Het zou logischer zijn dat de productie zou afnemen omdat een verhoogde oestrogeenproductie de sebumsecretie onderdrukt. Ten gevolge van een sebotrofisch effect van de vergrote hypofyse stijgt de sebumproductie echter.

Bij vrouwen die borstvoeding geven blijft ook na de zwangerschap de sebumproductie verhoogd. Waarschijnlijk gebeurt dit onder invloed van hypofysehormonen zoals prolactine. Deze beïnvloeding gebeurt direct of via de beïnvloeding van androgenen.

Striae distensae

Striae distensae ontstaan bij negentig procent van de zwangere vrouwen. De striae bestaan uit in lengte en breedte variërende lineair verlopende paars/roze atrofische laesies met een rimpeling volgens de splijtlijnen van de huid. De laesies ontstaan door een combinatie van rekken van de huid en een toename van de adrenocorticale activiteit. Meestal is sprake van een familiale predispositie. De striae verdwijnen na de zwangerschap met achterlating van persisterende bleke atrofische banen.

Vasculaire veranderingen

Vasculaire veranderingen worden vooral veroorzaakt door een toename van de oestrogeenspiegels. Deze spiegels hebben een grotere invloed dan het toegenomen circulerende bloedvolume. Tussen de achtste en de twintigste week kunnen - vooral bij blanke vrouwen - naevi aranei ontstaan. In deze periode kunnen vrouwen ook last krijgen van erythema palmare (figuur 2). Dit verschijnsel verdwijnt vanzelf in de eerste weken postpartum.



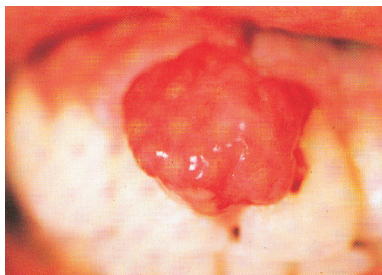
Figuur 2.

Varices ontstaan meestal in het gebied van de vena saphena magna maar soms in het vulvaire of perianale gebied. Vooral de laatste gebieden veroorzaken veel klachten. De oorzaak is belemmering van de veneuze terugvloed door de gravide uterus. Het dragen van een elastische kous en panty vermindert de klachten sterk.

Veel zwangere vrouwen ontwikkelen ook non-pitting oedeem van het gezicht, de oogleden, handen en voeten. De zwelling is vooral 's ochtends aanwezig en verdwijnt in de loop van de dag. In de loop van een normale zwangerschap ontstaat er een fysiologische water- en zoutretentie ten gevolge van een gemodificeerd dynamisch evenwicht tussen zoutretinerende en zoutuitscheidende factoren. Zout- en waterretinerend zijn ten eerste de stijging van de veneuze druk in de onderste ledematen, ten tweede het zoutretinerend effect van de oestrogenen op de nier-tubuli en ten derde de toegenomen aldosteron- en reninesecretie. Er is geen therapie bekend voor deze aandoening. Het is echter van belang te differentiëren tussen fysiologisch oedeem en oedeem veroorzaakt door een cardiale of renale oorzaak. Ook preëclampsisch oedeem moet in de differentiaal diagnose overwogen worden.

Mondslimvliesafwijkingen

Gingivitis is een veel voorkomend probleem tijdens de zwangerschap. De oorzaak is een toename van de vascularisatie in combinatie met een hoge oestrogeenconcentratie. Ongeveer tachtig procent van de zwangere vrouwen ontwikkelt gingivaal oedeem en roodheid van de gingivae. De ontsteking van de gingivae ontstaat in het eerste zwangerschapstrimester en neemt toe in de loop van de zwangerschap. De vergroting en verdikking van de interdental papillen kan zelfs leiden tot een epulis gravidarum (figuur 3). Dit ziet men bij twee procent van de vrouwen. De afwijking verdwijnt na de partus. Bij patiënten met slechte dentale hygiëne en lokale irriterende factoren houden de klachten langer aan.



Figuur 3.

Huidziekten die exacerberen tijdens de zwangerschap

Exacerbaties van huidziekten zijn meestal het gevolg van pruritus gravidarum. Bij behandeling van deze ziekten dient men rekening te houden met de zwangerschap. Huidziekten die kunnen exacerberen zijn:

- psoriasis vulgaris;
- acne vulgaris;
- urticaria;
- lichen planus;
- erythema nodosum;
- atopisch eczeem.

Infecties

Infecties zoals virale infecties (herpes simplex, varicella zoster) , bacteriële infecties (impetigo, trichomatoses, lepra) en schimmelinfecties ontstaan gemakkelijker. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door afgenomen cellulaire-immuniteit. Condylomata acuminata kunnen fors exacerberen en in sommige gevallen obstructie van het geboortekanaal veroorzaken. De condylomata acuminata dienen door middel van electro-coagulatie of excisie verwijderd te worden aangezien zij overgedragen kunnen worden aan de pasgeborenen. Middelen zoals podophylline zijn gecontraïndiceerd.

Zwangerschap kan het ontstaan van AIDS versnellen in een symptoomvrije HIV-positieve persoon. De ontwikkeling van pneumocystische pneumonie en listeriosis kan bij zwangeren leiden tot een fatale afloop.

Auto-immuunziekten

Ook auto-immuunaandoeningen kunnen exacerberen. Bij lupus erythematosus worden vooral cutane exacerbaties gezien gevolgd door arthritis. Neonatale LE wordt gezien bij babies van moeders met circulerende anti-RO (SSA) antilichamen en dit kan leiden tot een congenitaal hartblok. Het antifosfolipiden-syndroom is aanwezig met recidieven van spontane abortussen, livedo reticularis, migraine, hersenbloeding en/of thrombocytopenie.

Tumoren

Een aantal tumoren kan groter worden of in aantal toenemen tijdens de zwangerschap. Voorbeelden hiervan zijn granuloma pyogenicum, haemangioma, glomus tumor, dermatofibroom, leiomyoma, keloid, neurofibroma en naevi.

De invloed van zwangerschap op melanoma is nog controversieel.

Fox-fordyce ziekte

Fox-fordyce ziekte kan juist verbeteren tijdens een zwangerschap. Dit komt door reductie van de apocriene klieractiviteit.

Huidziekten die ontstaan tijdens de zwangerschap

Prurigo gravidarum of prurigo gestationis van Besnier

Veel zwangeren hebben last van jeukklachten. De oorzaak is waarschijnlijk multifactorieel. De klassieke zwangerschapdermatosen, geneesmiddelreacties, atopisch eczeem en scabiës kunnen onder andere verantwoordelijk zijn voor de pruritus. Bij prurigo gravidarum gaat het echter om jeuk zonder dat er huidafwijkingen gezien worden.

De klachten beginnen in het tweede of derde trimester en zijn vooral aanwezig op het abdomen, de handpalmen en voetzolen. De incidentie is 1:300 zwangerschappen.

De aandoening werd voor het eerst beschreven door Besnier in 1904. Hij noemde het Besnier's prurigo gestationis. Een andere oude benaming is papular dermatitis van Spangler. De huidafwijkingen ontstaan pas secundair. De klachten zijn gelijk aan prurigo nodularis bij niet-zwangeren.

Bij onderzoek worden er na een periode van jeukklachten papels en excoriaties op het abdomen en de extensiezijde van de extremiteiten gezien. PA onderzoek toont een chronisch inflammatoir infiltraat in het bovenste gedeelte van de dermis, soms met een epidermale component.

Mogelijk dat er bij prurigo gravidarum sprake is van een lichte cholestasis ten gevolge van oestrogenen. Gedacht wordt dat oestrogenen het transport van gal naar de galgangen belemmeren, hetgeen leidt tot verhoogde spiegels van galzouten in het serum, terwijl prostaglandines de drempelwaarde voor jeuk verlagen. De therapie bestaat uit antihistaminica, cholestyramine per os en emolientia.

Postpartum verdwijnen de klachten snel, maar bij iedere nieuwe zwangerschap is er een verhoogd risico op een recidief. Soms ziet men de klachten recidiveren bij start met orale anti-conceptiva. Prurigo gravidarum bij de moeder kan gepaard gaan met een verhoogde kans op een vroeggeboorte en laag geboortegewicht bij het kind.

Polymorfe eruptie van zwangerschap (PEP) ofwel Pruritische urticariële papels en plaques van zwangerschap (PUPP)

PEP is de meest voorkomende zwangerschapdermatose. De ziekte was voorheen bekend onder de namen 'pruritic urticarial papules en plaques of pregnancy', 'late onset prurigo of pregnancy', 'toxic erythema of pregnancy' en 'toxaemic rash of pregnancy'. De aandoening wordt vooral gezien bij primipara in het derde trimester of soms postpartum. Er is een toename in incidentie bij meerlingenzwangerschappen. De incidentie is 1:240 zwangerschappen. Zelden ontstaat een recidief in de volgende zwangerschappen.

De klachten zijn jeuk in de striae op de buik; meestal zijn er geen klachten in het gebied rond de navel. Later ziet men een uitbreiding naar de borsten en de armen. Het gelaat is nooit aangedaan. Bij dermatologisch onderzoek zijn er erythemateuze plaques, papels, kwaddels, purpura en vesikels te zien. De huidafwijkingen lijken op de laesies die gezien worden bij een zeer vroeg stadium van pemphigoid gestationis (figuur 4).

Het PA onderzoek toont spongiosis in de epidermis met een perivascuair of dermaal ontstekingsinfiltraat. Differentiaal diagnostisch moet er gedacht worden aan een pemphigoid.

De behandeling bestaat uit lokale applicatie van corticosteroïden (klasse I of II), emollientia en orale antihistaminica. In het uiterste geval wordt er gekozen voor systemische corticosteroïden en soms tot een vervroegde baring. Het kind wordt niet beïnvloed door de aandoening. De klachten verdwijnen vlak voor of vlak na de partus. Na de partus ziet men bij een aantal vrouwen een geringe postinflammatoire hyperpigmentatie. Soms ziet men tijdens de eerste menstruatie postpartum een tijdelijk recidief.

Pemphigoid (herpes) gestationis

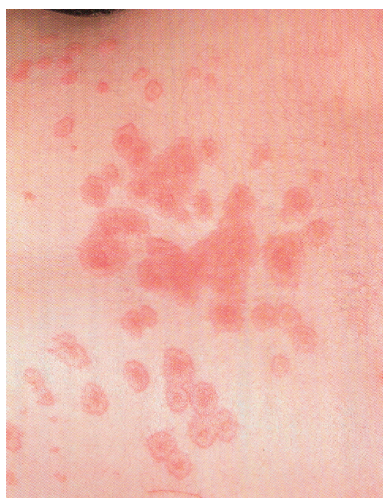
Pemphigoid gestationis (figuur 5) is een zeldzame maar ernstige zwangerschapsdermatose. De ziekte komt voor bij één op de 150.000 zwangerschappen. De klachten ontstaan in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Bij iedere zwangerschap recidiveert de aandoening gemakkelijk en met toename van de ernst (uitgezonderd van zogeheten skip zwangerschappen waarbij een vrouw met een voorgeschiedenis van herpes gestationis geen last heeft in een volgende zwangerschap). Pruritis een typisch kenmerk van pemphigoid gestationis.

Bij dermatologisch onderzoek ziet men jeukende erythemateuze laesies overgaand in annulaire of polycyclische laesies, bestaand uit vesikels en blaren. In de PA worden er in de vroege fase dezelfde afwijkingen als bij PEP gezien, later ontstaat er een subepidermale separatie met basaalcelnecrose en eosinofiele spongiosis (figuur 6). Karakteristiek zijn liniaire deposities van C3 en in 30% van de gevallen IgG langs de basaal membraan.

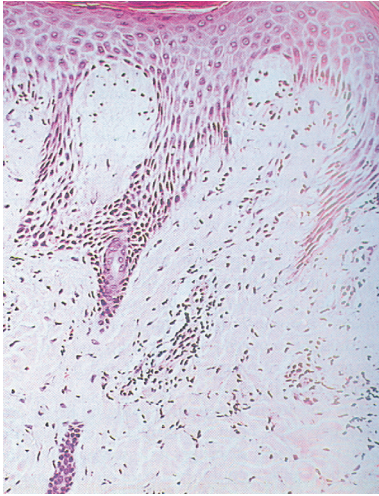
De pathofysiologie toont aan dat er een associatie is met HLA-DR3 en DR4.



Figuur 4.



Figuur 5.



Figuur 6.

Er is een sterke relatie met bulleus pemphigoid (delen hetzelfde target antigeen BP-180 kd, een component van hemidesmosomen). Anti-HLA antilichamen worden gevonden in het serum van patiënten met herpes gestationis.

In vijft tot tien procent van de patiënten worden bij de neonaat ook bullae gezien ten gevolge van circulerende antilichamen. Ook is er een grote kans op een laag geboortegewicht. Het laag geboortegewicht wordt veroorzaakt door een verminderde doorbloeding van de placenta. BP180 is aanwezig in het placenta amnion.

Milde gevallen reageren goed op topische steroïden. De meeste gevallen vereisen systemische behandeling met corticosteroïden, met graduele dosisreductie bij het afnemen van de klachten. Vaak wordt postpartum nog een exacerbatie gezien.

Orale anticonceptie leidt ook tot een opvlamming. In ernstige gevallen wordt postpartum Gosereline (synthetisch analogon van gonadoreline) gebruikt. Dit leidt tot een reversibele chemische ovariëctomie.

Het is belangrijk voor de prognose van moeder en foetus een onderscheid te maken tussen Pemphigoid gestationis en PEP. Het onderscheid kan gemaakt worden door het aantonen van anti-basaal laag antilichamen door middel van immunofluorescentie, immunoblotting of ELISA. NC16a ELISA is een snelle methode om onderscheid te maken tussen PG en PEP. NC16a is een onderdeel van BP180.

Impetigo herpetiformis

Impetigo herpetiformis is een zeldzame pustuleuze huidaandoening bij zwangere vrouwen. Klinisch lijkt de aandoening op psoriasis pustulosa van Von Zumbusch. Bij dermatologisch onderzoek ziet met erythemateuze maculae met kleine pustulae. De klachten ontstaan in het intertrigeneuze gebied en breiden zich daarna naar perifeer uit. Patiënten vertonen ernstige malaise. De pathofysiologie is niet geheel duidelijk maar er is vaak een verband met hypocalciëmie en hypoparathyreoïdie.

De behandeling bestaat uit systemische corticosteroïden en (indien nodig) bestrijden van de secundaire infecties. Een bacteriële kweek van de pustels toont geen bacteriën aan. Postpartum verdwijnen de klachten snel, maar deze kunnen recidiveren bij volgende zwangerschappen.

Pruritische folliculitis van de zwangerschap

Pruritic folliculitis van de zwangerschap (PFP) werd voor het eerst in 1981 beschreven door Zoberman en Farmer. De klachten bestaan uit gegeneraliseerde jeukende rode papels die in de vierde tot en met de negende maand van de zwangerschap ontstaan. De verschijnselen lijken op steroïd acne.

De PA toont hetzelfde beeld als bij een steriele folliculitis: acute folliculitis met een gemengd ontstekingsinfiltraat. De patiënt ondervindt weinig hinder van de huidafwijking en deze verdwijnt snel na de partus. De oorzaak van de aandoening is onbekend.

Tabel 1 Zwangerschapsdermatosen die ontstaan tijdens de zwangerschap

	P.E.P.	Pruritische Folliculitis	Prurigo Gravidarum	Pemphigoïd Gestationis
Aanvang	3e Trimester of Postpartum	2e en 3e Trimester	2e en 3e Trimester	2e en 3e Trimester
Lokatie	Begin in striae op de buik, later naar de borsten en de armen, nooit in het gelaat. De navel is meestal vrij	Gehele lichaam	Abdomen, handpalmen, voetzolen. Extensiezijde extremiteiten	Gehele lichaam
Kenmerken	Erythemateuze plaques, papels, kwaddels, purpurae	Gegeneraliseerde papels	Geen afwijkingen in begin, later wel door krabben	Vesiculae, bulleuze erupties, kwaddels
Genezing	Vlak voor of vlak na de partus	Binnen twee weken na de partus	Postpartum, soms aanwezig tot enkele weken in het puerperium	Na behandeling en postpartum

Referenties

- Heymann WR. Dermatoses of pregnancy update. J Am Acad Dermatol. 2005 May; 52 (5): 888-9.
- Wong R C, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy J Am Acad Dermatol 1984; 10; 929-940
- Vaughan Jones SA , Black M.M. Pregnancy dermatoses J Am Acad Dermatol 1999; 40: 233-241
- Kroumpouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy J Am Acad Dermatol 2001; 45: 1-19
- Powell AM et al. Usefulness of BP180 NC16a Enzyme Linked Immunosorbent Assay In the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. Arch Dermatol 2005; 141: 705-710
- Beckett MA, Goldberg NS. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy and skin distension. Arch Dermatol 1991; 127: 125-6
- Parish LW, Brenner S, Ramos-e-Silva M ; Women's dermatology, from infancy to maternity. Parthenon publishing group 2001

Bepaling van auto-antistoffen in de diagnostiek van gegeneraliseerde auto-immuunziekten

Prof. Dr. H. Hooijkaas, Immunologie, Erasmus MC

Auto-immuniteit en auto-immuunziekten

Auto-immuunziekten zijn aandoeningen waarbij immunologische reacties die gericht zijn tegen eigen lichaamsbestanddelen, structurele of functionele schade toebrengen aan weefsels of organen. Auto-immuunziekten komen bij tenminste vijf procent van de bevolking voor. Vrijwel ieder orgaan kan door een auto-immuunziekte worden aangedaan. Enkele voorbeelden van auto-immuunziekten zijn: reumatoïde artritis (o.a. gewrichten), insuline-afhankelijke diabetes mellitus (bèta-cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas), lupus erythematoses disseminatus (o.a. huid, nieren, gewrichten), myasthenia gravis (motorische eindplaatjes op spiercellen), pemphigus vulgaris (huid), de ziekte van Graves, hyperthyreoïdie en de ziekte van Hashimoto, hypothyreoïdie (schildklier).

Inmiddels is van vele auto-immuunziekten bekend hoe de schade in de weefsels en organen tot stand komt. Hoe echter de schadelijke auto-immuunreactie wordt geactiveerd en in stand gehouden, is meestal onduidelijk. Er bestaan hierover vele theorieën en het is niet waarschijnlijk dat er één theorie is die het ontstaan van alle auto-immuunziekten zal kunnen verklaren. Auto-immuunziekten zijn complexe aandoeningen waarbij meerdere oorzakelijke factoren zijn betrokken. Bij het ontstaan en ontwikkelen van het ziektebeeld spelen genetische, immunologische en hormonale factoren en factoren uit de omgeving (waaronder mogelijke ziekteverwekkers als virussen en bacteriën) een rol.

Er zijn inmiddels vele auto-antistofbepalingen ontwikkeld tegen evenzovele auto-antigenen. Soms zijn antistoffen direct betrokken bij een schadelijk auto-immuunproces, soms vormen ze slechts indirect een afspiegeling van weefselschade waarbij auto-antigenen zijn vrijgekomen waartegen vervolgens auto-antistoffen zijn opgewekt. Hoe het ook zij, de bepaling van auto-antistoffen is veelal goed bruikbaar in de diagnostiek van auto-immuunziekten en opent zelfs mogelijkheden om in een vroeg stadium ziekten op te sporen nog voordat de ziekte klinisch manifest is. Vroege behandeling is daardoor soms een reële optie geworden, waardoor weefsel-schade en complicaties kunnen worden voorkomen.

In het hierna volgende zal dieper worden ingegaan op enkele auto-antistofbepalingen die nuttig zijn voor de diagnostiek van gegeneraliseerde auto-immuunziekten.

Aanvragen van auto-antistofbepalingen

De immunodiagnostische laboratoria stellen de arts een scala aan auto-antistofbepalingen ter beschikking, maar wanneer moeten welke auto-antistofbepalingen worden aangevraagd?

Van belang is dat de aanvraag zich richt op één of enkele bepaalde ziekte(n). Het 'screenen' van patiënten met vage klachten op auto-antistoffen levert weinig informatie op voor de diagnose. Er moet tenminste een differentiële diagnose zijn met een geschatte kans op de ziekten op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en prevalentie. Het zal dus om de vraag gaan bij welke ziekten de bevindingen kunnen voorkomen en hoe groot de relevantie en de mogelijkheden zijn om van de betreffende ziekten de diagnose te stellen met behulp van aanvullende laboratoriumdiagnostiek.

Klachten die bij veel gegeneraliseerde auto-immuunziekten voorkomen zijn moeheid, gewrichtspijn en ontsteking, spierpijn, huid- en oogafwijkingen. Deze kunnen echter ook door bijvoorbeeld virale of bacteriële infecties of allergische reacties worden veroorzaakt. Als de 'gewone' oorzaken van de bevindingen minder aannemelijk zijn, kan er sprake zijn van auto-immuunziekten zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis (RA), syndroom van Sjögren, lupus erythematoses disseminatus (LED) sclerodermie of een vasculitis (bijv. polyarteritis nodosa, arteritis temporalis, ziekte van Wegener).

Antinucleaire antistoffen, reumafactoren en antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide

Bij een aantal auto-immuunziekten is de aanwezigheid van auto-antistoffen een belangrijke bijdrage aan of voorwaarde voor de diagnose. In classificatie-criteria voor zowel LED, mixed connective tissue disease (MCTD), RA als het syndroom van Sjögren zijn auto-antistoffen opgenomen (zie bijlagen A t/m D). Voor LED zijn dit: antinucleaire antistoffen (ANA), antistoffen tegen dubbelstrengs (ds) DNA, tegen het Sm antigeen en tegen fosfolipiden; voor MCTD: antistoffen tegen nRNP; voor RA: reumafactoren (RF); voor het syndroom van Sjögren: antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La.

De aanwezigheid van auto-antistoffen is echter geen bewijs voor een auto-immuunziekte. Geneesmiddelen zoals procainamide en hydralazine kunnen, naast de zogeheten geneesmiddelen-LED, evenzeer alleen maar ANA induceren. Ook infecties kunnen ANA veroorzaken (bijvoorbeeld mononucleosis infectiosa). Omgekeerd kan de ANA-test negatief zijn bij een gegeneraliseerde auto-immuunziekte.

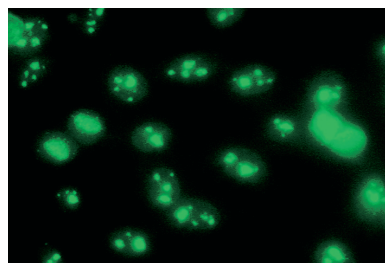
In deze bijdrage wordt aandacht besteed aan de bepaling van ANA, RF en anti-CCP antistoffen ten behoeve van de diagnostiek van gegeneraliseerde autoimmuunziekten. Voor uitgebreide informatie over de structuur en moleculaire biologie van nucleaire antigenen en de klinische en pathofysiologische betekenis van ANA wordt verwezen naar overzichtsartikelen (zie referentielijst).

Tabel 1. Laboratoriumtesten om ANA aan te tonen

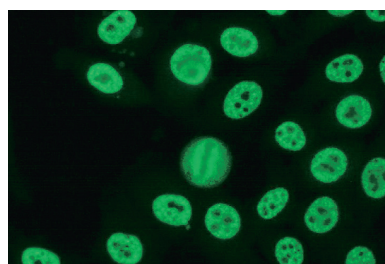
Techniek	Antigeensubstraat	Karakteristiek	Voordelen	Nadelen
indirecte immuno-fluorescentie (IIF)	humane epitheliale cellen (HEp-2, HEp-2000)	primaire screeningstest; toont grote reeks auto-antistof-specifiteiten aan incl. celcyclus- afhankelijke antigenen	gevoelig, eenvoudig, goed reproduceerbaar, relatief goedkoop, soms kenmerkende specifieke reactiepatronen, antistof (sub)klasse aantoonbaar; semikwantificeerbaar	geen nauwkeurige informatie over de structuur van de herkende antigenen; fluorescentie-microscopie
geldiffusie (Ouchterlony, counter-immuno-elektroforese)	weefselextracten (kalfs-, konijnenthy-mus; rundermilt)	klassieke follow-up test bij een positief resultaat in de IIF test	specifiek	vrij ongevoelig, moeilijk kwantificeerbaar; toont alleen precipiterende antistoffen aan
immunoblot-systemen ('klassiek')	a. natief eiwit, cel-kern-extracten (HeLa cellen) b. recombinant cel-kern-antigenen c. synthetische peptiden d. mengsels van a t/m c	veelal nog researchtechniek, blotstrips ook commercieel verkrijgbaar	gevoelig, specifiek, scheidt antigeensubstraat in grootte en levert in één incubatie een uitgebreid auto-antistofprofiel	gedenatureerd anti-geensubstraat waardoor soms epitooptool verlies, moeilijk te standaardiseren, bewerkelijk, moeilijk kwantificeerbaar, relatief duur
dotblot	natief (gezuiverd) en recombinant eiwit	follow-up test bij positieve IIF test	specifiek, goed te standaardiseren, snel	minder gevoelig, mogelijk epitooptool verlies
lijnblot	natief (gezuiverd) en recombinant eiwit, synthetische peptiden	follow-up test bij positieve IIF test	specifiek, gevoelig, goed te standaardiseren, levert in één incubatie, uitgebreid antistofprofiel	relatief duur, mogelijk epitooptool verlies
immuno-precipitatie	celkernextracten van in vivo radioactief gelabelde cellijnen (HeLa cellen)	vooral een researchtechniek	detecteert natieve antigene structuren; gevoelig en specifiek	arbeidsintensief; gebruik van radio-isotopen, moeilijk kwantificeerbaar, hoge kosten
ELISA	affiniteitgezuiverde en recombinant celkern-antigenen	follow-up test bij een positief resultaat in de IIF test; mogelijk ook inzetbaar als primaire screeningstest, afhankelijk van de samenstelling van het antigeen-substraat	zeer gevoelig, specifiek, eenvoudig en snel, automatiseerbaar, potentieel lage kosten, weinig antigeen nodig, antistofsubklasse aantoonbaar, goede kwantificering, mogelijk goede screeningsmethode	zeer zuiver antigeen-substraat nodig, kans op antigeen/epitooptool-verlies door zuiveringsprocedure van substraat en coating aan plastic drager ("ELISA plaat")

Bepaling van ANA

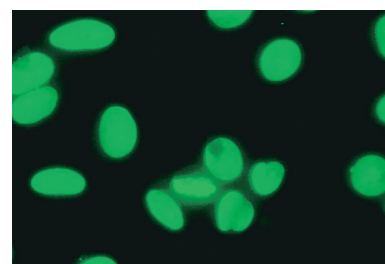
ANA kunnen een marker zijn voor bepaalde auto-immuunziekten. Patiënten maken meestal echter niet één type antistof maar vele zogeheten polyklonale antistoffen gericht tegen verschillende delen (epitopen) van één bepaald antigeen of tegen epitopen van meerdere antigenen. Deze polyklonale auto-antistoffen hebben elk hun eigen specificiteit, affiniteit, aviditeit, immunoglobuline (sub)klasse en titer. De huidige auto-antistof bepalingmethoden verschillen in het vermogen om dergelijke auto-antistoffen aan te tonen, waardoor met verschillende technieken verschillende klinische correlaties kunnen worden gevonden. Bij het in gebruik nemen van nieuwe testen zal de klinische predictieve waarde van de aan- of afwezigheid van auto-antistoffen anders kunnen zijn. Een gevoeliger test zal meer patiënten met een bepaalde ziekte identificeren maar misschien ook vaker positief zijn bij patiënten met andere ziekten en/of bij gezonde personen. Standaardisatie van auto-antistof testen en het gebruik van referentiepreparaten moet worden nagestreefd, bij voorkeur in samenhang met het ontwikkelen en evalueren van classificatie-criteria voor de diverse auto-immuunziekten en het verder ontrafelen van de biochemische en moleculaire structuur van de diverse auto-antigenen. De European Consensus Workshop on Autoantibodies in Rheumatic Diseases rapporteert regelmatig over de verschillende activiteiten op dit gebied.



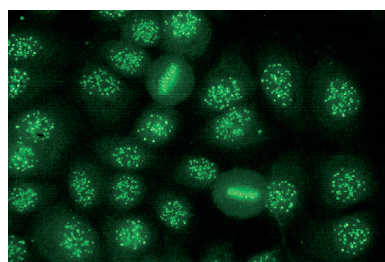
Nucleolair patroon



Gespikkeld patroon



Homogeen patroon



Centromeren

Het is gebleken dat het standaardiseren van laboratoriumtesten moeilijk te realiseren is, onder andere door de grote variatie aan antigeensubstraten die door de verschillende laboratoria worden gebruikt. De variatie tussen laboratoria kon worden verminderd door het invoeren van serologische standaarden. In tabel 1 is een aantal testsystemen opgenomen waarmee ANA kunnen worden aangetoond. Het betreft de indirecte immunofluorescentie (IIF), geldiffusie (Ouchterlony, counter immuno-elektroforese), immunoblotting, immuno-precipitatie en ELISA, met vermelding van de gebruikelijke antigeensubstraten, karakteristieken en voor- en nadelen van deze testen.

De ANA celkernpatronen, zichtbaar onder de immunofluorescentie-microscop bij de aanwezigheid van ANA in het serum van patiënten, zijn slechts matig gecorreleerd met antigenespecificiteiten. Alleen het zeer typerende gespikkelde patroon van antistoffen gericht tegen de centromeren in de celkern is maatgevend voor de aanwezigheid van antistoffen tegen centromeren. Overige fluorescentiepatronen zijn in het laboratorium soms richtinggevend voor vervolgonderzoek naar specifieke ANA profielen.

Bepaling van reumafactoren

Reumafactoren (RF) zijn auto-antistoffen van voornamelijk de IgM-klasse, gericht tegen het Fc-gedeelte van IgG. Bepalingmethoden berusten op de binding van RF aan dit Fc-gedeelte. Met agglutinatie testen zoals de Waaler-Rose test en de latex-fixatietest, wordt respectievelijk gebruik gemaakt van schapenerythrocyten (of bloedgroep O humane erythrocyten), gecoat met konijnen-IgG (anti-erythrocyten-antistoffen) of van latexbolletjes, gecoat met humaan IgG. Bij de nefelometrische methode wordt de hoeveelheid RF-IgG-complexen die ontstaan is nadat aan een patiëntenserum geaggregeerd IgG is toegevoegd, kwantitatief gemeten. Bij de ELISA-methode wordt serum gebracht op met IgG gecoate microtiterplaten, waarna de hoeveelheid gebonden RF wordt gemeten met antistoffen tegen humaan IgM.

Bepaling van anti-CCP antistoffen

Anti-CCP antistoffen zijn gericht tegen gecitrullineerde antigenen. Dergelijke antigenen ontstaan doordat peptidylarginine in peptidylcitrulline wordt omgezet door peptidylarginine-deiminases (PAD), waarbij een NH₂-groep wordt vervangen door een zuurstofatoom. Filaggrine is een dergelijk gecitrullineerd eiwit, waarvan bekend is dat patiënten met RA er antistoffen tegen kunnen maken de zogenoemde anti-perinucleaire factor (APF-antistoffen). Deze antistoffen blijken inderdaad specifiek gericht te zijn tegen de citrullinegroepen op het fillaggrine molecuul. Op basis van dit gegeven is een ELISA-test ontwikkeld met een cyclisch synthetisch gecitrullineerd peptide als testantigeen. Deze anti-CCP-test heeft inmiddels de APF test vervangen.

ANA, RF en anti-CCP antistoffen bij gegeneraliseerde auto-immuunziekten

De verschillende technieken tonen niet altijd dezelfde subpopulaties van auto-antistoffen aan waardoor ze met een bepaald patiëntens serum discordante resultaten kunnen geven. De keuze van een testsysteem is een compromis tussen sensitiviteit, specificiteit, gebruiksgemak, kostprijs en de wens van complete analyse van de auto-antistofproductie. Door gebruik van meer dan één test kunnen vaker antistoffen worden aangetoond maar dit kan onpraktisch of te duur zijn in verhouding tot het voordeel.

De bepaling van ANA, RF en anti-CCP antistoffen levert een auto-antistofprofiel op (zie tabel 2). ANA komen voor bij 65 procent van de patiënten met het primair syndroom van Sjögren en bij vrijwel alle patiënten met LED. Antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La antigenen worden gevonden in sera van patiënten met vooral het syndroom van Sjögren, LED, subacute cutane LE en neonatale lupus (reversibel erytheem of irreversibel congenitaal hartblok bij de pasgeborene). Neonatale lupus komt voor bij kinderen van moeders met antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La. Deze antistoffen zijn via de placenta van moeder naar kind overgedragen. Vrouwen met antistoffen tegen deze antigenen hebben bij zwangerschap ongeveer 2,5 procent kans dat het kind neonatale lupus zal hebben, maar de kans op herhaling is aanzienlijk groter (25 procent). Bij het syndroom van Sjögren zijn antistoffen tegen SS-A/Ro gerelateerd aan extraglandulaire manifestaties zoals vasculitis (o.a. huid), anemie, lymfopenie, trombopenie en hypergammaglobulinemie.

Antistoffen tegen ds-DNA en Sm zijn specifiek voor LED, anti-nRNP antistoffen komen per definitie voor bij MCTD maar worden ook gezien bij een deel van de patiënten met LED of met het syndroom van Sjögren. Verder zij hier nog opgemerkt dat ANA, meestal gericht tegen histonen en soms ook tegen SS-A/Ro, worden gezien bij geneesmiddelgeïnduceerde LED.

RF komen voor bij tachtig procent van de patiënten met RA en voorspellen een ernstiger ziektebeloop. Ze worden ook gevonden bij auto-immuunziekten zoals het syndroom van Sjögren (veertig procent), LED (25 procent) en bij chronische infectieziekten (o.a. lues, tuberculose, CMV- en EBV-infecties). Ook in het serum van gezonde personen zijn RF aanwezig maar in een lage concentratie. Ze worden mogelijk bij alle met name secundaire antistofreacties gevormd. RF spelen waarschijnlijk een fysiologische rol bij de vorming en klaring van immuuncomplexen.

Tabel 2. Percentage positieve uitkomsten van ANA, RF en anti-CCP antistoffen bij een aantal gegeneraliseerde auto-immuunziekten en bij gezonden

	RA	LED	pSS	sclero-dermie	MCTD	PM/DM	gezond
ANA	25	>99	65	30	100	20	-
ds-DNA	-	65	-	-	0	-	-
SS-A/Ro	-	35	70	-	0	-	-
SS-B/La	-	15	50	-	0	-	-
nRNP	-	35	15	20	100	-	-
Sm	-	20	-	-	0	-	-
topoisomerase I	-	-	-	25	0	-	-
ACA	-	-	-	30*	0	-	-
Jo-1	-	-	-	-	0	25	-
RF	80	25	40	-	-	-	-
CCP	80	-	-	-	-	-	-

-: <5%

*bij CREST (een variant van sclerodermie): 90

CREST: acronym van calcinosis, Raynaud fenomeen, oesophagus motiliteitsstoornis, scleroderma en teleangiectasia

RA: reumatoïde artritis

LED: lupus erythematoses disseminatus (SLE)

pSS: primair syndroom van Sjögren

PM/DM: polymyositis/dermatomyositis

ANA: anti-nucleaire antistoffen

ACA: anti-centromeer antistoffen

RF: reumafactoren

Gegevens afkomstig van referenties 7-11, 13-15, 31-34

Anti-CCP antistoffen worden vrijwel uitsluitend aangetroffen bij patiënten met RA (specificiteit 98-100 procent; sensitiviteit tachtig procent). De anti-CCP bepaling heeft daardoor een vergelijkbare gevoeligheid als de bepaling van de RF, maar een veel betere specificiteit, aangezien RF in ruime mate worden gevonden bij andere gegeneraliseerde autoimmuunziekten (tabel 2) en infectieziekten. Anti-CCP antistoffen zijn vaak jaren voor de eerste duidelijke klinische verschijnselen al in het bloed van toekomstige RA patiënten aantoonbaar en voorspellen (evenals RF) een ernstiger ziektebeloop. Dit biedt mogelijkheden om RA in een vroeg stadium met grote waarschijnlijkheid vast te stellen en het therapeutisch beleid daar mede op te baseren. Vooralsnog is de aanwezigheid van anti-CCP antistoffen niet opgenomen in de classificatiecriteria voor RA.

Toekomstige ontwikkelingen

Het type test heeft invloed op de prevalentie van auto-antistoffen. Het is niet duidelijk of de ELISA de belangrijkste routinetest zal worden bij het nader typeren van ANA. Er is commercieel een groot aantal verschillende ELISA-testen verkrijgbaar waarin affiniteitgezuiverde en/of recombinant celkernantigenen als antigeensubstraat worden gebruikt. Bij introductie van nieuwe testen dient altijd de correlatie tussen testuitslag en diagnose te worden geëvalueerd. Verkregen resultaten met betrekking tot sensitiviteit en met name specificiteit geven aan dat sommige ELISA's mits aldus getest, hun plaats in de detectie, typering en zelfs screening van ANA kunnen innemen, temeer daar de aanwezigheid van met name antistoffen tegen SS-A/Ro niet altijd door een positieve ANA IIF test (HEp-2; lever) wordt opgemerkt.

Uit tabel 3 blijkt dat bij zeven procent van een groep sera van Sjögrenpatiënten de ANA met de HEp-2-IIF test negatief is en toch antistoffen tegen SS-A/Ro bevat. In vier van deze zeven sera werden tevens antistoffen tegen SS-B/La gevonden. Het SS-A/Ro antigeen bestaat uit ribonucleoproteïnen die een complex vormen van RNA en eiwitten, waarvan het eerste een 60 kD polypeptide is (SS-A/Ro60), waaraan een tweede polypeptide van 52 kD is gebonden (SS-A/Ro52). Tegen beide eiwitten, of soms ook tegen één van beide, kunnen patiënten antistoffen maken. Zelfs het gebruik van een getransfecteerd en overgeëxprimeerd humaan 60 kD SS-A/Ro antigeen in HEp-2 cellen (de zgn. HEp-2000 cellen) bracht het percentage Hep-cel negatieve en SS-A positieve sera slechts terug van zeven tot zes procent. Dit bleek niet verwonderlijk aangezien deze sera antistoffen tegen SS-A/Ro52 bevatten en niet tegen SS-A/Ro60. Het feit dat sera in de IIF-test ANA-negatief kunnen zijn en toch positief voor antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La is in de literatuur bekend maar er wordt vaak aan voorbijgegaan. Zou er bij een negatieve ANA screeningstest (IIF) niet verder worden getest, dan worden deze positieve sera (met name anti-SS-A/Ro) gemist. Dit is ongewenst gezien de diagnostische betekenis van antistoffen tegen SS-A/Ro en SS B/La.

Tabel 3. Relatie tussen de aanwezigheid van ANA (IIF; HEp-2 en HEp-2000 cellen) en antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La (geldiffusie, immunoblotting, ELISA)

ANA		antistoffen tegen		
HEp-2	HEp-2000	SS-A/Ro	SS-B/La	Sjögren* (n=100) %
-	-	+	-	2
-	-	+	+	4
-	+	+	-	4

* de patiëntengroep bestond uit patiënten met primair syndroom van Sjögren (n=100)

De nieuwe ANA screenings-ELISA's, die een zo compleet mogelijk mengsel van kernantigenen afkomstig uit de kernen van cellijnen bevatten, waaronder SS-A/Ro, zullen hun waarde moeten bewijzen voor ze de klassieke IIF-testen als screeningstest kunnen vervangen. Hetzelfde geldt voor het gebruik van SS-A/Ro52 en SS-A/Ro60 ELISA's of immunoblotsystemen zoals de Line Immunoassay (LIA) ter vervanging van de klassieke SS-A/Ro ELISA's of immunodiffusiesystemen.

Na de introductie van diverse ELISA's en immunoblotsystemen zijn er inmiddels en worden er nog steeds geautomatiseerde screeningstest-systemen ontwikkeld voor het aantonen van ANA's, ds-DNA en andere ANA-specificiteiten. Deze testsystemen zijn (deels) gebaseerd op bestaande technologieën zoals het UniCap (Pharmacia) en Immulite systeem (DPC). Inmiddels kunnen met name de ANA screeningstests verregaand geautomatiseerd en gestandaardiseerd worden uitgevoerd (APTUS, Sigma Diagnostics en Cobas Core, Roche Diagnostics).

Het typeren van ANA's kan vervolgens in principe in afzonderlijke specifieke (geautomatiseerde) testen plaatsvinden. De analogie met bijv. allergietesten is daarbij overduidelijk. Toch mist een dergelijk typerings-systeem de aantrekkelijkheid van een in één incubatieronde verkregen typeringsresultaat zoals met behulp van een immunoblotsysteem kan worden bereikt. Een interessante ontwikkeling in dit opzicht is de microsphere-based multiplex analyse met behulp van flowcytometrische technieken. (Luminex LabMap Systeem). Met specifieke antigenen gecoate, verschillend gekleurde bolletjes (elk antigeen zijn eigen kleur (intensiteit) of kleurencombinatie) maken het mogelijk om in één serum-incubatie, volledig geautomatiseerd een auto-antistof-profiel op tafel te krijgen (BMD, Inova, Zeus). Dergelijke op de Luminex technologie gebaseerde systemen zijn er eveneens voor de bepaling van cytokine-profielen, specifieke IgE antistoffen, hormonen, HLA-antigenen en -antistoffen, virusantistoffen, tumormarkers etc. Een andere benadering is om auto-antistoffen te bepalen met behulp van microarrays bestaande uit panels auto-antigenen.

De meerwaarde van dergelijke nieuwe aansprekende testen die op flowcytometrische ('fluid phase') of microarray ('solid phase') technieken zijn gebaseerd, is voorlopig nog onderwerp van (validatie) onderzoek.

Bijlage A. Classificatie criteria voor lupus erythematoses disseminatus¹⁻³

Criterium Definitie

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. erytheem van het gelaat | Vlindervormig erytheem van het gelaat: diffuus erytheem, vlak of verheven, boven de jukbeenderen en/of neusrug: kan eenzijdig zijn. |
| 2. discoïde lupus | Erythemateuze verheven plekken met keratotische schilfering en folliculaire 'plugging'; atrofische littekenvorming kan in oude laesies optreden; kan overal op het lichaam aanwezig zijn. |
| 3. lichtovergevoeligheid | Ongebruikelijke huidreacties op blootstelling aan zonlicht, afgaande op anamnese of waarneming door arts. |
| 4. orale of nasofaryngeale ulcera | Meestal pijnloos. |
| 5. artritis | Artritis zonder erosies, waarbij twee of meer perifere gewrichten betrokken zijn, gekenmerkt door pijn, hydrops of weke-delenzwelling. |
| 6. serositis | Een of beide van de volgende:
a. pleuritis, een duidelijke anamnese van pleurapijn of pleuritis wrijven gehoord door een arts dan wel radiologische aanwijzingen voor pleuraverdikking en exsudaat.
b. Pericarditis, aangetoond door electrocardiologie of pericardiaal wrijven. |
| 7. nierafwijkingen | a. persisterende proteïnurie van meer dan 0,5 gram per dag of meer dan 3+ indien niet gekwantificeerd of
b. celcilindervorming: mogelijk erythrocyten, hemoglobine, granulair, tubulair of gemengd. |
| 8. neurologische stoornissen | a. insulten in afwezigheid van uremie, ketoacidosis, elektrolytenstoornis of eventuele oorzakelijke geneesmiddelen.
b. psychose |
| 9. hematologische stoornissen | a. hemolytische anemie met reticulocytosis en/of
b. leukopenie, minder dan $4 \times 10^9/l$ bij tenminste twee bepalingen en/of
c. lymfopenie, minder dan $1,5 \times 10^9/l$ bij tenminste twee bepalingen en/of
d. trombopenie, minder dan $100 \times 10^9/l$ in afwezigheid van eventuele oorzakelijke geneesmiddelen. |
| 10. immunologische stoornissen | a. antistoffen tegen natief DNA.
b. antistoffen tegen Sm of
c. antistoffen tegen fosfolipiden. |
| 11. antinucleaire antistoffen (ANA) | abnormale titer aan ANA door middel van immunofluorescentie of equivalente test in afwezigheid van geneesmiddelen die geassocieerd zijn met het 'drug-induced' lupussyndroom. |

- 1 De voorgestelde classificatie is gebaseerd op 11 criteria. Om te kunnen participeren in klinische studies moet een LED patiënt voldoen aan 4 of meer van de 11 criteria, die zijn gevonden hetzij na elkaar in de loop van de ziektegeschiedenis, hetzij tegelijk op een bepaald tijdstip, op enig moment tijdens klinische observatie.
- 2 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talai N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277.
- 3 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.

Bijlage B. Classificatie criteria voor "mixed connective tissue disease" (MCTD)¹

Serologisch

Antistoffen tegen n-RNP (sterk positief) aanwezig

Klinisch

Oedeem aan beide handen

Synovitis

Myositis (aanwijzingen uit laboratoriumuitslag of biopsie)

Fenomeen van Raynaud

Acrocyanosis (met of zonder proximale sclerodermie)

Voor de diagnose is nodig: het serologische criterium plus tenminste drie klinische criteria. Indien oedeem, fenomeen van Raynaud en acrocyanosis gecombineerd voorkomen zijn vier criteria nodig.

- 1 Alarçon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. Clin. Dermatol. 1994; 12: 309-316.

Bijlage C. De ACR-criteria voor de classificatie van reumatoïde artritis^{1, 2}

1. Ochtendstijfheid gedurende minimaal 1 uur³
2. Artritis simultaan aanwezig in drie of meer gewichtsgroepen (links of rechts PIP's, MCP's, pols, elleboog, knie, enkel, MTP's)³
3. Artritis van tenminste één handgewricht: pols, MCP, PIP³
4. symmetrische artritis³
5. subcutane reumanoduli
6. reumafactor aantoonbaar met een methode waarmee <5% van een populatie gezonden positief is
7. radiologische veranderingen (op X-hand/pols of -voet)

1 Arnett FC et al. The American Rheumatism association (ARA) revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-324.

2 Indien 4 van de 7 criteria aanwezig zijn, spreekt men van reumatoïde artritis.

3 Criteria moeten ten minste zes weken aanwezig zijn.

Bijlage D. Criteria voor de diagnose syndroom van Sjögren¹

1. oogklachten

definitie: bevestiging op ≥ 1 van de volgende vragen:

- a. dagelijks, aanhoudende, hinderlijke droge ogen >3 maanden
- b. steeds gevoel van zandkorrel of vuiltje in de ogen
- c. gebruik van >3 x per dag van kunsttranen

2. mondklachten

definitie: bevestiging op ≥ 1 van de volgende vragen:

- a. dagelijks gevoel van droge mond >3 maanden
- b. terugkerende of aanhoudende zwelling van speekselklieren als volwassene
- c. vaak drinken om droog voedsel door te slikken

3. oogafwijkingen

definitie: afwijkend resultaat van ≥ 1 van de volgende twee testen:

- a. Schirmer-I test (uitgevoerd zonder verdoving) ≤ 5 mm in 5 minuten
- b. bengaalsrood (of andere oogkleurstof) kleuring (≥ 4 vlg. Van Bijsterveld score)

4. histopathologie

definitie: focale lymfocyttaire sialoadenitis

- a. focusscore ≥ 1 in biopsie van kleine speekselklieren

5. speekselklierafwijkingen

definitie: afwijkend resultaat van ≥ 1 van de volgende drie testen:

- a. niet-gestimuleerde speekselvloed ($\leq 1,5$ ml in 15 min.)
- b. parotissialografie met diffuse verwijding van de gangen zonder tekenen van afsluiting van de hoofdgangen
- c. speekselklierscintigrafie met vertraagde uptake, verminderde concentratie en/of vertraagde uitscheiding van de tracer

6. auto-antistoffen

definitie: aanwezigheid in het serum van de volgende auto-antistoffen:

- a. antistoffen tegen SS-A/Ro of SS-B/La

Uitsluitingen

bestraald hoofd-halsgebied, hepatitis C infectie, AIDS, pre-existent lymfoom, sarcoïdose, graft-versus-host ziekte, gebruik van anticholinergische geneesmiddelen

Interpretatie

primair syndroom van Sjögren:

- a. 4 of meer van de items waaronder 5 of 6, of
- b. 3 van de items 3 t/m 6, of
- c. classificatie m.b.v. de classificatie tree¹

secundair syndroom van Sjögren:

bindweefselziekte (RA, SLE, sclerodermie, MCTD) plus één van de items 1 of 2 en twee van 3 t/m 5.

1 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 554-558.

Bijlage E

Gebruikte afkortingen:

ANA	: antinucleaire antistoffen, voorheen antinucleaire factoren (ANF) genoemd; verzamelnaam voor antistoffen tegen celkernbestanddelen.
CCP	: Cyclisch gecitruillineerd peptide. Antistoffen tegen dit peptide (anti-CCP antistoffen) zijn sterk verwant met de zg anti-perinucleaire factor (APF), ook wel perinucleaire factor (PNF) genoemd.
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay. Veel gebruikte laboratoriumtest om antistoffen tegen bijv. auto-antigenen, aan te tonen. De bodem van de incubatievaatjes van een zg ELISA-plaat, die 96 van deze vaatjes ("wells") bevat, is gecoat met het relevante (auto)antigeen, waarna patiëntensera worden toegevoegd. Aanwezige antistoffen zullen binden aan het voor hen relevante antigeen. Deze binding kan worden aangetoond met een 2e staps antistof (waaraan een enzym is gekoppeld) gericht tegen de reeds gebonden auto-antistof doordat een toegevoegd substraat door dit enzym in een kleurstof wordt omgezet. De kleurstof is vervolgens meetbaar met behulp van een spectrofotometer.
HEp-2	: Humane epitheliale larynxcarcinoma cellijn. Dient als substraat in de IIF test voor het aantonen van ANA.
HEp-2000	: Hep-2 cellijn, getransfecteerd met het gen dat codeert voor het SS-A/Ro gen (het betreft hier alleen het SS-A/Ro 60 gen, en niet het SS-A/Ro 52 gen).
IIF-test	: indirecte immunofluorescentie test. Klassieke laboratoriumtest waarbij bijv. serum van patiënten met mogelijke ANA in het bloed wordt aangebracht op objectglasjes gecoat met weefsel of cellen. De in het serum aanwezige ANA zullen binden aan de in het weefsel of cellen aanwezige celkernen, waarna deze gebonden ANA via een zg 2e staps antistof, waaraan een fluorescerend label is aangebracht, onder de fluorescentiemicroscopie kunnen worden aangetoond.
Jo-1	: afkorting patiëntennaam Jones. Een eiwit waartegen een deel van de patiënten met polymyositis / dermatomyositis antistoffen maakt.
LED	: lupus erythematosus disseminatus
LIA	: line immuno assay ("lijnblot"). Vorm van immunoblotting. Immunoblotting is een laboratoriumtechniek waarbij antigenen d.m.v. polyacrylamidegel-elektroforese van elkaar worden gescheiden en overgebracht ("geblot") op nitrocellulose. Stroken daarvan ("blotstrips") worden vervolgens geïncubeerd met te onderzoeken patiëntensera. Gebonden antistoffen worden aangetoond met enzym-gelabeld anti-humaan immunoglobulinen gevolgd door een enzymatische kleurreactie. Bij varianten van deze techniek ("dotblot" of "lijnblot") wordt gebruik gemaakt van op bekende posities op nitrocellulosestroken aangebrachte, sterk gezuiverde dan wel recombinante antigenen. Met deze techniek kunnen bijv. antistoffen tegen specifieke kernantigenen worden aangetoond.
RA	: reumatoïde artritis
RF	: reumafactoren. Dit zijn IgM-antistoffen tegen het Fc-gedeelte van IgG.
RNP	: ribonucleoproteïne
Scl-70	: Scleroderma-70. Een 70 kD eiwit waartegen een deel van de patiënten met sclerodermie antistoffen maakt.
Sm	: afkorting patiëntennaam Smith. Antistoffen tegen het Sm antigeen zijn specifiek voor LED.
SS-A/Ro	: Sjögren's syndrome A / Robertson (patiëntennaam). Antistoffen tegen SS-A/Ro komen vooral bij patiënten met het syndroom van Sjögren of LED voor.
SS-B/La	: Sjögren's syndrome B/ Lane (patiëntennaam). Antistoffen tegen SS-B/La komen vooral bij patiënten met het syndroom van Sjögren of LED voor.

Tot slot:

Bij de benaming van de verschillende celkern-antigenen worden nog steeds de oorspronkelijke ("klassieke") ingeburgerde namen gebruikt die veelal afkomstig zijn van afkortingen van namen van patiënten (Sm, Ro, La, Jo-1) of afkortingen van ziekten waaraan zij lijden (SS-A, SS-B), een combinatie van beide (SS-A/Ro, SS-B/La) of een combinatie van de ziektenaam met de serumreactie tegen kernantigenen met een bepaald molecuulgewicht (Scl-70).

De van deze patiënten afkomstige sera zijn a.h.w. de prototypen van de reactiviteiten die later ook bij andere patiënten met dezelfde aandoeningen werden gevonden (zie tabel 2). Deze benamingen worden nog steeds gebruikt, zelfs nu bekend is dat antistoffen tegen Scl-70 of Jo-1 gericht zijn tegen resp. de enzymen topo-isomerase I en histidyl-transfer RNA synthetase, beide betrokken bij eiwitsynthese processen in de cel.

Bijlage F

Antineutrofielen cytoplasmatische antistoffen (ANCA) behoren niet tot de celkern antistoffen (ANA). Ze zijn gericht tegen enzymen in de korrels van neutrofiele granulocyten en monocyten. Het betreft onder andere proteïnase-3 (PR-3) myeloperoxidase (MPO), elastase, lactoferrine en cathepsine-G. ANCA, die op klassieke wijze worden aangetoond door middel van een IIF test op donorleukocyten, kunnen worden ingedeeld in c-ANCA (cytoplasmatische fluorescentie, meestal berustend op een reactie tegen PR-3) en p-ANCA (perinucleaire fluorescentie, bij vasculitis patiënten meestal anti-MPO, maar ook anti-elastase). Bij een positieve uitslag van de ANCA-fluorescentietest dient een nadere karakterisering te worden uitgevoerd met behulp van gezuiverde antigenen, zoals PR-3 of MPO. Meestal wordt hiervoor een ELISA gebruikt. ANCA worden onder andere aangetoond bij de ziekte van Wegener, het syndroom van Churg-Strauss en andere vasculitiden (zie tabel 4).

Tabel 4. Percentage ANCA in verschillende vasculitiden

Ziekte	PR-3 ANCA	MPO ANCA	Negatief
Ziekte van Wegener	85	10	5
Microscopische polyangiïtis	45	45	10
Idiopathische crescentie glomerulonefritis	25	65	10
Churg-Strauss syndroom	10	60	30
Reuscel arteriitis	<5	<5	>95
Ziekte van Takayashu	<5	<5	>95
Gezond	<1	<1	>99

Referenties

- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
- Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1994; 12: 309-316
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism association (ARA) 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324
- Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-585
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558
- Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982; 33: 167-240
- Harley JB. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*. Heidelberg: Springer Verlag, 1987: 218-234
- Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL. Antinuclear antibodies (ANA's): diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 121-141
- Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151
- Harley JB. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *J Autoimmunity* 1989; 2: 383-394
- Mongey A-B, Hess EV. Antinuclear antibodies and disease specificity. *Adv Intern Med* 1991; 36: 151-169
- Fritzler MJ, Salazar M. Diversity and origin of rheumatologic autoantibodies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 256-269
- Chan EKL, Andrade LEC. Antinuclear antibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 551-570
- Saitta MR, Keene JD. Molecular biology of nuclear autoantigens. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 283-310
- Pisetsky DS (ed) Antinuclear antibodies. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 283-498
- Mühlen CA von, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 323-358
- Griesmacher A, Peichl P. Autoantibodies associated with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 189-208
- Venrooij WJ van, Charles P, Maini RN. The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases. *J Immunol Meth* 1991; 140: 181-189
- Charles P, Venrooij WJ van, Maini RN. The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases: 1989-1992. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 507-511
- Venrooij WJ van, Maini RN (eds). *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1993, 1994, 1996
- Tan EM, Fritzler MJ, McDougal JS et al. Reference sera for antinuclear antibodies. I. Antinuclear antibodies to native DNA, Sm, nuclear RNP and SS-B/A. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1003-1005

- Tan EM, Feltkamp TEW, Alarcón-Segovia D et al. Reference reagents for antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1331
- Feltkamp TEW. Standards for ANA and anti-DNA. *Clin Rheumatol* 1988; 9: 74-81
- Feltkamp TEW. Standards and reference preparations. In: van Venrooij WJ, Maini RN (eds) *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1993; A11: 1-12
- Leeuwen MA van, Limburg PC. Serologische diagnostiek bij reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 2267-2269
- Pruijn GJM, Vossenaar ER, Drijfhout JW, Venrooij WJ van, Zendman AJW. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005; 1: 1-7
- Venrooij WJ van, Rooij DJ de, Putte LBA van de, Habets WJ. De serologische herkenning van gedefinieerde kernantigenen bij collageenziekten: immunoblotting als nieuw diagnostisch hulpmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 1124-1129
- Westgeest AAA, Brink HG van den, Jong J de, et al. Routine testing for antinuclear antibodies: a comparison of immunofluorescence, counter immuno-electrophoresis and immunoblotting. *J Autoimmunity* 1988; 1: 159-170
- Meilof JF, Bantjes I, Jong J de, et al. The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies. A comparison of counterimmuno-electrophoresis with immunoblot, ELISA, and RNA precipitation assays. *J Immunol Meth* 1990; 133: 215-226
- Daniels TE, Talal N. Diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1987; 193-199
- Hawkins BR, O'Connor KJ, Dawkins RL, Dawkins B, Rodger B. Autoantibodies in an Australian population I. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979; 2: 211-215
- Wells JV, Nelson DS. *Clinical immunology illustrated*. Sydney, Williams and Wilkins, 1986
- Wallington TB, Gooi HC. Non-organ-specific autoantibodies. In: Gooi HC, Chapel H (eds.): *Clinical Immunology. A practical approach*. Oxford, IRL Press, 1990; 195-220
- Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Butcher BT, Conn D, Dawkins R, et al. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity, and specificity. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (3): 455-464
- Keech CL, McCluskey J, Gordon TP. Transfection and overexpression of the human 60-kDa Ro/SS-A autoantigen in HEp-2 cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73 (1): 146-151
- Fritzler MJ, Miller BJ. Detection of autoantibodies to SS-A/Ro by indirect immunofluorescence using a transfected and overexpressed human 60 kD Ro autoantigen in HEp-2 cells. *J Clin Lab Anal* 1995; 9 (3): 218-224.
- Pollock W, Toh BH. Routine immunofluorescence detection of Ro/SS-A autoantibody using HEp-2 cells transfected with human 60 kDa Ro/SS-A. *J Clin Pathol* 1999; 52: 684-687
- Maddison PJ, Provost TT, Reichlin MM. Serological findings in patients with 'ANA-negative' systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1981; 60: 87-94.
- Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 120-128
- Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1612-1618
- Homburger HA, Cahen YD, Griffiths J, Jacob GL. Detection of antinuclear antibodies: comparative evaluation of enzyme immunoassay and indirect immunofluorescence methods. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 993-999
- McCauliffe DP, Yin H, Wang LX, Lucas L. Autoimmune sera react with multiple epitopes on recombinant 52 and 60 kDa Ro (SSA) proteins. *J Rheumatol* 1994; 21: 1073-1080

- McCauliffe DP, Wang L, Satoh M, Reeves WH, Small D. Recombinant 52 kDa Ro (SSA) ELISA detects autoantibodies in Sjogren's syndrome sera that go undetected by conventional serologic assays. *J Rheumatol* 1997; 24: 860-866
- Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 32-40
- Tsuzaka K, Fujii T, Akizuki M, Mimori T, Tojo T, Fujii H, et al. Clinical significance of antibodies to native or denatured 60-kd or 52- kd Ro/SS-A proteins in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 88-92
- Meheus L, van Venrooij WJ, Wiik A, Charles PJ, Tzioufas AG, Meyer O, et al. Multicenter validation of recombinant, natural and synthetic antigens used in a single multiparameter assay for the detection of specific anti-nuclear autoantibodies in connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 205-214
- Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA testing. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1131-1136.
- Hiepe F, Dorner T, Burmester G. Antinuclear antibody- and extractable nuclear antigen-related diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 5-9
- Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-432
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71-81
- James K, Carpenter AB, Cook L, Marchand R, Nakamura RM. Development of the antinuclear and anticytoplasmic antibody consensus panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000, 7: 436-443
- Cook L. New Methods for detection of anti-nuclear antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 211-220
- Lock RJ, Unsworth DJ. Antibodies to extractable nuclear antigens. Has technological drift affected clinical interpretation? *J Clin Pathol* 2001; 54: 187-190
- Bayer PM, Bauerfeind S, Bienvenu J, et al. Multicenter evaluation study on a new HEp-2 ANA screening enzyme immune assay. *J Autoimmun* 1999; 13: 89-93
- Bossuyt X. Evaluation of two automated enzyme immunoassays for detection of antinuclear antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1033-1037.
- Martins TB, Burlingame R, Mühlen CA von, Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Evaluation of multiplexed fluorescent microsphere immunoassay for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 1054-1059
- Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, Haab BB, Kamachi M, Dean EJ, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. *Nat Med* 2002; 8: 295-301
- Hueber W, Utz PJ, Steinman L, Robinson WH. Autoantibody profiling for the study and treatment of autoimmune disease. *Arthritis Res* 2002; 4: 290-295
- Feng Y, Ke X, Ma R, Chen Y, Hu G, Liu F. Parallel detection of autoantibodies with microarrays in rheumatoid diseases. *Clin Chem* 2004; 50: 416-422

De behandeling van constitutioneel eczeem met tacrolimus/pimecrolimus

H.B. Thio, dermatoloog, Erasmus MC

Inleiding

Constitutioneel eczeem (atopische dermatitis) is een chronisch recidiverende en zeer jeukende inflammatoire aandoening die zich bij kinderen voordoet. In 80% van de gevallen begint deze aandoening voor het vijfde levensjaar; in zeldzame gevallen echter manifesteert de ziekte zich pas op volwassen leeftijd. Bij kinderen is eczeem vaak de eerste uiting van een atopische constitutie. De prevalentie bij kinderen is 15 à 20%; voor de hele bevolking is dit 2,5%, met andere woorden ongeveer 400.000 mensen. Bij kinderen is de voornaamste predilectieplaats het gezicht en bij volwassenen zijn dat de lichaamsplooiën.

Bij de pathogenese spelen meerdere factoren een rol, waaronder genetische predispositie, immunologische aspecten en stress. Ook bij exacerbaties kunnen factoren als voedselallergenen, secundaire infecties, weersomstandigheden en stress een rol spelen. Het verloop is wisselend en vaak chronisch.

De klassieke topische behandeling van constitutioneel eczeem bestaat uit corticosteroïden en eventueel teerzalf (zie ook kader). Er wordt aangenomen dat constitutioneel eczeem (evenals bijvoorbeeld psoriasis) een T-cel-gemedieerde aandoening is. Dit biedt aanknopingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe, topische geneesmiddelen, die gericht zijn op de remming van de T-cel functie. Daarvan zijn er in Nederland momenteel twee geregistreerd: tacrolimus (Protopic®) en pimecrolimus (Elidel®). In dit artikel wordt ingedaan op de toepassing van beide middelen bij constitutioneel eczeem.

Casus 1

In mei 2005 bezocht een 40-jarige man met zeer ernstig constitutioneel eczeem voor het eerst de polikliniek dermatologie. Hij had over het hele lichaam verspreid multiële erythemato-squameuze laesies met excoriaties, vooral in het gelaat en op de romp. De patiënt verklaarde al enkele maanden geen therapie te hebben gebruikt, overtuigd als hij was dat het niet zou helpen. Heftige jeuk en slaapproblemen hadden hem doen besluiten de polikliniek dermatologie te bezoeken. Hij bleek al sinds de leeftijd van drie maanden na de geboorte bekend met constitutioneel eczeem. Na de puberteit is hij een aantal jaren klachtenvrij geweest; echter sinds 5 jaar doen zich vaak forse exacerbaties voor. Een tijdlang heeft hij door de huisarts voorgeschreven corticosteroïdcrèmes en -zalven gebruikt. Omdat die volgens hem niet hielpen, bezocht hij een homeopaat, eveneens zonder resultaat.

Aanvullend onderzoek toonde een sterke reactie aan op *Dermatophagoïdes pteronyssius* (huisstofmijt). De behandeling die werd ingesteld, bestond 's morgens uit oraal levocetirizine 5 mg en lokaal cremor vaselinecetamacrogolis, en 's avonds bètamethasonpropionaat crème voor het lichaam en clobetasoncrème voor het gelaat. Daarnaast kreeg de patiënt 2x per week T1-01 UVB-therapie. De toestand van de armen en benen verbeterde, maar de huidafwijkingen op de borst en het gelaat persisteerden. Vooral de eczeem op het gelaat gaf veel problemen, omdat de patiënt 's nachts zijn huid stuk krabde.

De T101-belichting werd na 2 maanden gestaakt, omdat de huid na het eerste positieve resultaat toch weer exacerbeerde. Er werd overgegaan op ciclosporine: 3mg/kg/dag. De huidafwijkingen gingen hiermee eindelijk in remissie. Na 3 maanden werd de behandeling gestaakt. De klachten keerden toen langzamerhand terug, maar niet in zo hevige mate als voorheen. Vooral op het gelaat deed zich weer veel jeuk en irritatie voor.

Daarop is de patiënt begonnen met een altemnerend schema van 1 x daags Elidel en 1 x daags cremor lanette. Hiermee zijn de klachten tot op heden goed onder controle gebracht. Er bleek sprake van afkeer van corticosteroïdgebruik, wat de therapietrouw en daarmee de effectiviteit niet ten goede kwam.

Casus 2

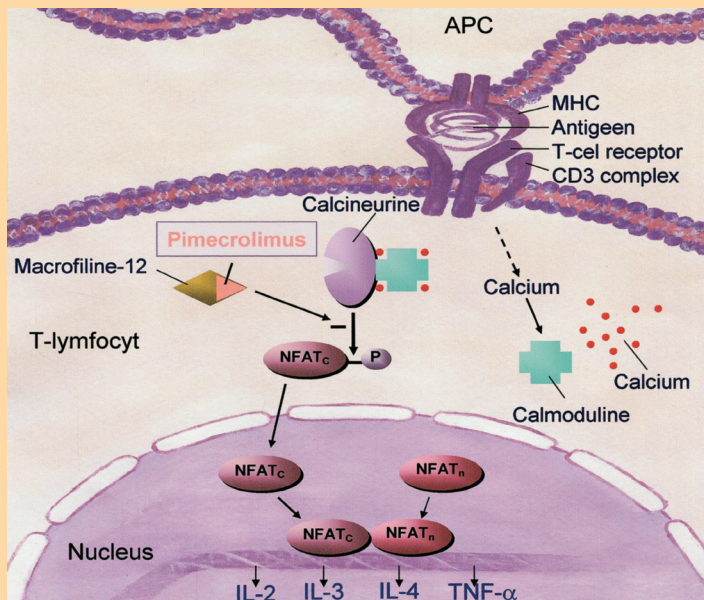
Sinds zijn geboorte (in 1999) is de patiënt bekend met constitutioneel eczeem. Tijdens het eerste levensjaar manifesteerde zich bovendien een koemelkallergie, die op de leeftijd van ongeveer 1,5 jaar weer verdween.

Het eczeem vertoonde de eerste jaren een wisselend verloop, waarbij exacerbaties maar zelden werden afgewisseld door remissies. Het lukte niet de eczeem goed onder controle te brengen, het nauwkeurig aanbrengen van de zalven en crèmes door de moeder ten spijt. Toegepast werden emollientia, corticosteroïdcrèmes (klasse I en II) en teerbevattende crèmes. Het meest problematisch was het gelaat. Dit leidde tot slapeloze nachten voor hem en zijn ouders, en op school werd hij ermee gepest.

Toen pimecrolimus als zelf beschikbaar kwam, zijn met de moeder van de patiënt de mogelijkheden van deze nieuwe therapie besproken. Al snel nadat zij ermee was gestart, werd een goed resultaat zichtbaar. Exacerbaties hebben zich sindsdien vrijwel niet meer voorgedaan. Als er al sprake is van een exacerbatie, dan gaat de huid snel weer in remissie. De bezoeken aan de polikliniek zijn teruggelopen van een keer in de drie weken tot twee keer per jaar. Vooral van belang is echter de toegenomen kwaliteit van leven. De patiënt slaapt weer een stuk beter, en dat geldt ook voor zijn ouders.

Remming van de immuunrespons

Remming van de immuunrespons door pimecrolimus: moleculair mechanisme



T-celactivering

- 1 Een T-cel wordt geactiveerd wanneer door een antigeenpresenterende cel (APC), bijvoorbeeld een Langerhans-cel, een antigeen in het MHC-complex wordt aangeboden aan de T-cel.
- 2 Activeringssignalen van het aan de T-cel gelieerde CD3-complex verhogen de intracellulaire calcium-concentratie.
- 3 Calcium induceert vorming van NFATn, en vrij calcium bindt met calmoduline.
- 4 Calmoduline-calcium bindt met het fosfaat calcineurine. Dat wordt hierdoor geactiveerd en defosforyleert NFATc, dat zich hierdoor naar de nucleus kan verplaatsen.
- 5 In de celkern associëren de subunits NFATn en NFATc. Dit complex bevordert de transcriptie van cytokinen zoals TNF-alfa en interleukine 2, 3 en 4.

Remming door tacrolimus/pimecrolimus

- 6 Tacrolimus zowel als pimecrolimus binden aan de intracellulaire ligand macrophilin-12.
- 7 Dit complex gaat een verbinding aan met calcineurine en blokkeert daarmee het vermogen om NFATc te defosforyleren, waardoor uiteindelijk geen inflammatoire cytokinen gevormd kunnen worden.

Remming immuunrespons door tacrolimus

FK506 (tacrolimus) is evenals pimecrolimus een voorbeeld van de aanzienlijke diversiteit en complexiteit van de chemische structuren die gesynthetiseerd kunnen worden door microben. FK506 werd ontdekt in 1984 tijdens een zoektocht in Japan naar interleukine-II-inhibitoren in microben. In een grondmonster werd een bodembacterie gevonden die de naam *Streptomyces tsukubaensis* (met het nummer 9993) kreeg, naar de plaats waar deze gevonden was, de berg Tsukuba. Hieruit werd het nieuw immuunsuppressivum FK506 geïsoleerd. Overigens zijn streptomycines bacteriën, maar ze worden vaak verward met schimmels. Weliswaar hebben ze een zuurstofafhankelijke groei en vormen ze een mycelium, het ontbreekt hen echter aan een kernmembraan en een chitine- of glucanerijke celwand, twee essentiële criteria voor schimmels. Tacrolimus is een hydrofoob macrolide antibioticum.

Tacrolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van ciclosporine. Beide stoffen binden met hoge affiniteit aan immunofilinen, dit zijn selectief immunosuppressivabindende eiwitten.

Tacrolimus onderbreekt evenals ciclosporine het signaal tussen de T-cel-receptorstimulatie en de transcriptie van de genen. Wanneer T-celreceptoren worden gestimuleerd door middel van antigeenbinding, neemt de intracellulaire calciumspiegel toe. Calcium bindt aan calmoduline en activeert het fosfatase calcineurine. Dit verwijdt bij activering een fosfaatgroep van de nucleaire factor van geactiveerde T-cellen (Nuclear Factor of Activated T-cells, ofwel NFAT). Aangetoond is dat tacrolimus T-cel activering remt door met hoge affiniteit te binden aan het eiwit macrofiline-12. Er wordt dan een complex gevormd van tacrolimus-macrofiline-12, calcium, calmoduline en calcineurine, dat de genoemde fosfataseactiviteit van calcineurine blokkeert. Hierdoor wordt de defosforylering en translocatie van NFATc voorkomen. NFAT activeert de transcriptie van genen coderend voor lymfokinen, waaronder interleukine-2 (IL-2) en interferon-gamma.

Daarnaast is aangetoond dat tacrolimus het vrijkomen van mediators van mestcellen en basofielen in de huid voorkomt. En verder wordt de expressie van de 'high affinity' IgE-receptoren (FcεRI) op mestcellen verminderd.

Na de ontdekking van tacrolimus werd het allereerst getest als antibacterieel middel, echter met teleurstellende resultaten. De eerste succesvolle toepassing in de kliniek was als immuunsuppressivum bij orgaantransplantaties. Allereerst werd tacrolimus gebruikt om afstoting van een donorlever tegen te gaan, later werd het ook bij niertransplantaties ingezet. In 1993 werd tacrolimus in Japan op de markt gebracht als Prograf®, geïndiceerd voor het onderdrukken van afstotingsreacties bij levertransplantaties en het voorkomen van een graft-versus-host reactie na beenmergtransplantaties. Daarnaast is het in Japan geregistreerd als immuunsuppressivum voor de behandeling van *myasthenia gravis*. In Nederland werd tacrolimus 10 jaar geleden geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van afstotingsreacties na transplantaties.

Een toenemend aantal ziekten blijkt een belangrijke immunologische component te hebben, wat betekent dat behandeling met immuunmodulerende middelen effectief zou kunnen zijn. Dit geldt ook voor psoriasis en constitutioneel eczeem, waar bij ernstige vormen bijvoorbeeld ciclosporine een belangrijke rol kan spelen. De precieze oorzaak van constitutioneel eczeem is weliswaar nog niet precies opgehelderd, maar er zijn zeer sterke aanwijzingen dat het immuunsysteem een centrale rol speelt. Lange tijd zijn de voornaamste topische opties corticosteroiden en teer geweest. Tacrolimus en pimecrolimus vormen voor het eerst sinds lange tijd een alternatief bij constitutioneel eczeem. Tacrolimus is sinds eind 2002 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van constitutioneel eczeem; pimecrolimus verscheen voor deze indicatie in april 2003 op de Nederlandse markt als Elidel®.

De effectiviteit van tacrolimus is onderzocht in een aantal grote registratiestudies, waaronder een studie waaraan 316 patiënten deelnamen. Tacrolimus zelf werd toegepast bij patiënten met matig tot ernstige atopische dermatitis. Bijwerkingen waren voornamelijk een branderig gevoel (47%), jeuk (24%) en erytheemvorming (12%). Een onderzoek onder 180 kinderen (7-16 jaar) resulteerde in een verbetering afhankelijk van de gebruikte dosering. Behalve lichte en meestal voorbijgaande huidirritatie is er mogelijk een licht verhoogde kans op folliculitis en activering van oude herpesinfecties.

Remming immuunrespons door pimecrolimus

Pimecrolimus is de andere in Nederland geregistreerde topicale immunomodulator. De zoektocht naar pimecrolimus is het gevolg van het gebrek aan werkzaamheid van het topicaal toepassen van ciclosporine. Het molecuul van ciclosporine is namelijk te groot om de barrière van de huid te passeren.

Pimecrolimus kreeg na zijn ontdekking in eerste instantie de naam SDZ ASM 981. Het is sterk verwant aan tacrolimus en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme, maar is afkomstig van een andere bacteriesoort *Streptomyces*, te weten *ascomyces* (voluit: *Streptomyces hydroscopicus* var. *ascomyces*). Ook is de indicatie niet helemaal dezelfde: pimecrolimus is bedoeld ter behandeling van mild tot matig-ernstig constitutioneel eczeem, tacrolimus voor matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Pimecrolimus werkt specifiek op de huid en minder op andere organen dan tacrolimus (en ciclosporine). De anti-inflammatoire werking van pimecrolimus is gericht op de remming van de synthese en afgifte van de inflammatoire cytokinen door de T-cellen. Het heeft geen direct effect op andere cellen, zoals keratinocyten, fibroblasten of endotheelcellen.

De effectiviteit van pimecrolimus is vastgesteld in gecontroleerde korte- en langere termijnstudies (tot twee jaar) bij in totaal 5000 volwassenen, kinderen en zuigelingen. Er hebben zich geen relevante systemische bijwerkingen voorgedaan bij patiënten met atopisch eczeem die zijn behandeld in klinische studies. Een studie bij zuigelingen (n=251) die gedurende een jaar werden behandeld met pimecrolimus of vehiculum, liet geen significant verschil zien in het aantal gemelde bijwerkingen.

Pimecrolimus biedt de arts - met ervaring in de cutane behandeling van atopische dermatitis - een alternatief voor conventionele therapie met corticosteroïden bij patiënten met mild tot matig ernstig eczeem. Het kan bij patiënten vanaf 2 jaar worden ingezet als kortdurende symptomatische behandeling en als intermitterende onderhoudsbehandeling om exacerbaties te voorkomen. Pimecrolimus werkt corticosteroïdbesparend, omdat de te behandelen exacerbaties in aantal teruglopen. Het kan veilig op het gelaat en gevoelige andere delen van de huid worden aangebracht zonder dat de huid atrofieert of striae gaat vertonen.

Het is van belang dat bij de langdurige behandeling van atopische dermatitis de behandeling met pimecrolimus wordt begonnen bij de eerste tekenen en symptomen, en dat deze wordt voortgezet zolang zich nog symptomen voordoen. Na stopzetting dient de behandeling meteen hervat te worden bij terugkerende tekenen van atopische dermatitis. Zoals uit de genoemde langetermijnstudies is gebleken, kan het aantal exacerbaties en het gebruik van corticosteroïden hierdoor worden verminderd.

Concluderend

De lokale immunosuppressief werkende middelen zijn een welkome aanvulling in de behandeling van patiënten met een atopisch eczeem. Hoewel de patiënt het liefst een pil zou slikken, betekent de verhoogde veiligheid in vergelijking met de systemisch gebruikte immunosuppressiva, dat deze middelen makkelijker inzetbaar zijn. In vergelijking met de bijwerkingen bij het gebruik van steroïdcrèmes betekenen deze middelen, door het ontbreken van deze bijwerkingen, een zeer bruikbaar alternatief.

Verschillen tussen therapieën:

De belangrijkste verschillen in werking tussen enerzijds corticosteroïden en anderzijds tacrolimus en pimecrolimus zijn de volgende:

- * Bij gebruik van corticosteroïden kan de huid op den duur dunner worden, bij tacrolimus en pimecrolimus is die kans niet aanwezig.
- * Bij langdurig gebruik van corticosteroïden doet zich tachyfylaxie voor, de werkzaamheid van tacrolimus en pimecrolimus echter vermindert niet.
- * Corticosteroïden veroorzaken minder vaak huidirritatie dan tacrolimus en pimecrolimus.
- * Corticosteroïden mogen (in beperkte) mate worden toegepast bij kinderen jonger dan 2 jaar; tacrolimus en pimecrolimus zijn geregistreerd voor gebruik vanaf 2 jaar.
- * Corticosteroïdzalf is (in beperkte mate) te gebruiken bij kinderen jonger dan 2 jaar. Bij tacrolimus is het gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar nog niet voldoende onderzocht.
- * De FDA heeft in 2005 een waarschuwing uitgevaardigd betreffende het lokale gebruik van tacrolimus en pimecrolimus bij atopische dermatitis, in verband met een mogelijk verhoogd risico van kanker. Dit is gebaseerd op gegevens van diermodellen; bij mensen is enig causaal verband tussen het gebruik van de middelen en kanker niet bewezen.
- * Naast het verschil in de werkzame stoffen kan bij voorschrijven rekening houden met de wens een al dan niet vette basis te willen gebruiken. Tacrolimus is verwerkt in een zalf en pimecrolimus in een crème.
- * Teerzalf: Voor de komst van de corticosteroïdzalven was teer een van de zeer weinige middelen tegen eczeem. Het heeft nog steeds een (beperkte) plaats binnen het therapeutisch arsenaal. Teerzalf (meestal liquor carbonis detergens (LCD) 10% zalf) heeft net als corticosteroïden een ontstekingsremmend effect op de huid. Teerzalf wordt bijvoorbeeld voorgeschreven om de behandeling met corticosteroïden enige tijd te kunnen onderbreken.

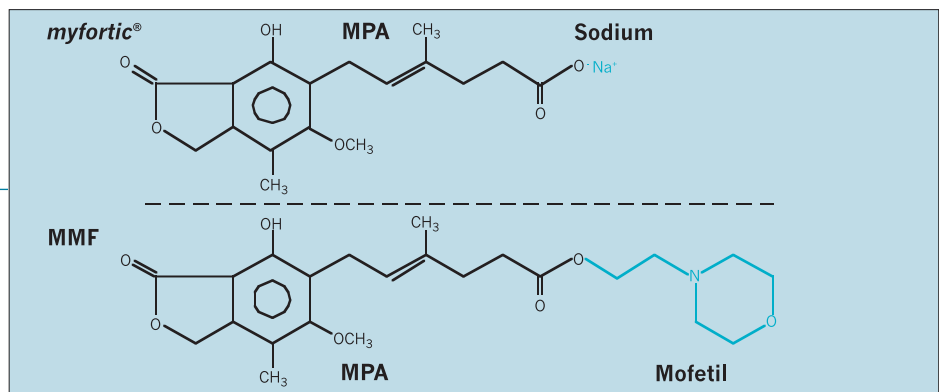
Literatuur

- Bos JD, Kapsenberg ML et al. Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 1338-41.
- Reitamo S, Wollenberg A et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006
- Boguniewicz M, Fiedler VC et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-44.
- Stuetz A, Grassberger M, meingassner JG. Pimecrolimus (elidel, SDZ ASM981) Preclinical Pharmacologic Profile and Skin Selectivity. *Semin Cuta Med Surg* 2001; 20: 233-41.
- Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (3): 643-55.
- Luger T, van Leent EJM, Graeber M et al. SDZ ASM981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 788-94.
- Ho V, Gupta A, Kaufmann R et al. Safety and efficacy of non-steroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155-62.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Kapp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*; 110: 1-8
- Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271-7
- Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin Inhibitors in Pediatric Atopic Dermatitis: A Review of Current Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2010 Nov 10.
- Kapp A, Kapp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-84
- Taneja C, Antaya RJ, Berger A, Marshall TS, Seifeldin R, Oster G. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in adults with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2010 Apr; 9 (4): 372-6.
- Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A et al. Systemic exposure, tolerability and efficacy of pimecrolimus 1% cream in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88 (11): 969-73.
- 1-B-tekst Elidel.

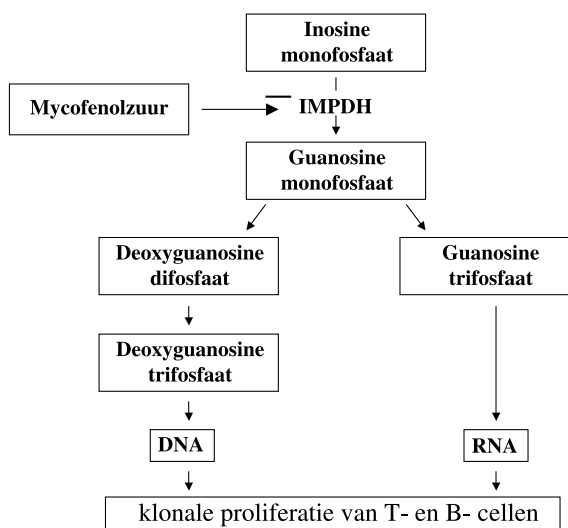
Inleiding

Het enteric-coated mycofenolaat (Myfortic®) is een natriumzout van mycofenolzuur en heeft een molekulgewicht van 342. Mycofenolaat mofetil (CellCept®) is een pro-drug en wordt na resorptie door plasma-esterasen omgezet in het werkzame mycofenolzuur (zie figuur 1). Voor geactiveerde lymfocyten proliferatie zijn de purine nucleotiden (guanosine en deoxyguanosine) essentieel. In het lichaam zijn twee bronnen voor deze nucleotiden. Ten eerste de novo synthese en ten tweede de "hergebruik pathway". Deze laatste pathway is minder efficiënt in lymfocyten zodat deze meer afhankelijk zijn van de novo synthese. Het enzym Inosine Mono-Phosphate DeHydrogenase (IMPDH) is verantwoordelijk voor de de novo synthese van guanosine nucleotiden. Mycofenolzuur is een sterke selectieve remmer van dit enzym door binding aan de NAD⁺ site van IMPDH waardoor de werking non-competitief geremd wordt. Dit leidt tot een tekort aan deoxyguanosine trifosfaat wat essentieel is voor lymfocytenproliferatie. Andere cellen hebben de eigenschap om gebruik te maken van de "hergebruik pathway" waardoor mycofenolzuur vrij specifiek op lymfocyten aangrijpt.

Samenvattend is mycofenolzuur een selectieve remmer van IMPDH in T- en B- lymfocyten en hierdoor een krachtig immuunsuppressivum, dit is samengevat in figuur 2 (afgeleid van Budde et al. Drug Evaluation, 2004).



Figuur 1



Figuur 2

Aan de hand van de ervaringen bij enkele patiënten met psoriasis vulgaris en atopisch eczeem zal de inzetbaarheid van mycofenolzuur per os bij de behandeling van deze chronisch inflammatoire dermatosen de revue passeren.

Immuunpatogenese van psoriasis

Psoriasis kent evenals vele andere inflammatoire aandoeningen een erfelijke component. HLA-Cw6 wordt tegenwoordig steeds meer gezien als hoofdkandidaat locus voor PSORS-1 (PSORiasis Susceptibility gene 1).

De ziekteactiviteit wordt echter grotendeels bepaald door verscheidene immuunsysteem activerende omgevingsfactoren. Vele jaren werd pathogenetisch gedacht aan een louter epidermale aandoening. De introductie van immuunsuppressieve geneesmiddelen zoals ciclosporine in de jaren 70 hebben door hun succesvolle effect op psoriasis de inzichten betreffende de pathogenese in belangrijke mate doen veranderen in de richting van een meer immunologische, T-cel-gemedieerde aandoening. Een mogelijk causaal auto-antigeen is tot op heden nog niet geïdentificeerd. De T-lymfocyten zijn al in verhoogde mate in de huid aanwezig, voordat er klinisch manifeste epidermale veranderingen zijn opgetreden. In de psoriasis plaques is er sprake van een overmaat aan type 1 cytokinen (o.a. interferon γ , IL-2, IL-12) en een relatief tekort aan type 2-cytokinen (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Deze disbalans kan verklaren waarom zogenaamde Th2-gemedieerde ziekten als astmatische bronchitis en atopisch eczeem relatief minder frequent voorkomen bij psoriasis patiënten. De laatste tijd zijn er ook aanwijzingen dat een relatief deficiënt regulatoire T-cel populatie mogelijk een belangrijke rol speelt in de pathogenese van psoriasis.

De chronische cutane inflammatie gaat eveneens gepaard met een verhoogde productie van angiogenetische factoren leidend tot een toegenomen dermale vaak verwijde vascularisatie in de dermale papillen van een psoriasis plaque.

Casus 1

Een vrouw heeft sinds 20 jaar rode, schilferende huidafwijkingen op het behaarde hoofd, aan de palmaire zijde van beide handen en aan de onderbenen. Momenteel heeft zij voornamelijk last van jeuk en pijn ter plaatse van de huidafwijkingen aan de handen. Tot op heden heeft zij voornamelijk potente lokale corticosteroïden als behandeling gehad met een onvoldoende behandelingsresultaat. In de familie komt psoriasis aan vaderszijde voor. Patiënte is niet belast met een atopische constitutie. Zij is bekend met een met chloorthalidon adequaat behandelde hypertensie.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid aan de strekzijde van de extremiteiten, met name ter plaatse van de ellebogen en de knieën, de romp en beide handpalmen, wisselend geïnfiltreerde, scherp begrensde, erythemato-squameuze plaques met plaatselijk een positief kaarsvetfenomeen.

Na een uitgebreid uitleg over de beschikbare behandelingsvormen bij psoriasis, heeft zij besloten mee te doen aan een bij ons op de polikliniek lopende open pilot studie naar de effectiviteit van mycofenolzuur bij psoriasis vulgaris. Dit onderzoek was opgebouwd uit een actieve behandelperiode van 12 weken, gevolgd door een behandelingsvrije follow-up periode van opnieuw 12 weken. Gedurende de eerste 6 weken kreeg zij mycofenolzuur (Myfortic) in een dosering van 2x daags 720 mg en vervolgens 1x daags 720 mg gedurende de daaropvolgende 6 weken.

Op week 0 bedroeg haar PASI (= Psoriasis Area and Severity Index) 12.2. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkende bevindingen gedaan. Na 6 weken behandeld te zijn met mycofenolzuur, 2x daags 720 mg, was er sprake van een afname van de PASI-score op week 6, namelijk van 12.2 naar 6.3. Op week 6 werd de dosering mycofenolzuur gehalveerd naar 2x daags 360 mg. Van week 6 tot week 12 kreeg patiënte deze dosering. Bij beoordeling op week 12 was de PASI-score 6.4. Overigens dient vermeld te worden dat bij oriënterend bloedonderzoek geen afwijkende bevindingen werden gedaan. Van week 12 tot week 24 vond de follow-up periode plaats. Gedurende deze 12 weken trad er geen exacerbatie van haar psoriasis op. Op week 24 bedroeg de PASI-score onveranderd 6.4. Patiënte zelf was in het algemeen tevreden over de behandeling met mycofenolzuur en vermeldde dat de verbetering van haar psoriasis huidafwijkingen voornamelijk optrad bij een dosis van 2x daags 720 mg mycofenolzuur.

Enkele weken na beëindiging gaf zij aan een exacerbatie van de huidafwijkingen te krijgen, met name ter plaatse van de handpalmen en de voetzolen. Zij was hierdoor zeer beperkt in haar dagelijkse werkzaamheden. Er werd besloten opnieuw te starten na goedkeuring te hebben gekregen van haar zorgverzekeraar, met mycophenolzuur in de voor haar meest effectieve dosis van 2x daags 720 mg.

Casus 21 S 2

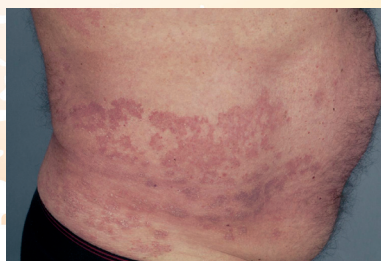


Foto 1



Foto 2

Een 62-jarige man heeft sinds 1959 langzaam in ernst toenemende, rode, schilferende huidafwijkingen, waarbij de diagnose psoriasis vulgaris werd gesteld. Tot op heden heeft hij verschillende lokale en systemische therapeutica gehad: corticosteroïden, Vitamine D3, ditranol, teer, UVB-lichttherapie, PUVA-fotochemotherapie (gedurende 1977 tot 1997), methotrexaat in een dosering van 7,5 mg per week (gestaakt in verband met leverfunctiestoornissen en vermoeidheidsklachten), acitretine 50 mg per dag (eveneens gestaakt in verband met bijwerkingen, met name lichtovergevoeligheid) en etanercept (onvoldoende behandelingsresultaat). In de familie komt psoriasis voor. Verder is hij belast met een atopische constitutie, zich manifesterend in hooikoorts. Verder vermeldt de medische voorgeschiedenis laterale compartiment gonarthrose van de linkerknie, nierstenen en hernia umbilicalis. Momenteel gebruikt hij als medicatie Salofalk en Nexium. Patiënt heeft, na een uitgebreid uitleg van onze onderzoeksarts, besloten mee te doen met de mycophenolzuur-studie bij psoriasis vulgaris.

Bij lichamelijk onderzoek werd een verhoogde bloeddruk gevonden van 159/107 mmHg. Voor nadere analyse en eventuele behandeling van deze verhoogde bloeddrukwaarden werd patiënt verwezen naar de huisarts.

Op dag 0 werd gestart met mycophenolzuur (Myfortic) in een dosering van 2x daags 720 mg per os. Direct op de eerste dag heeft hij na inname last van diarree. Bij navraag bleek dat hij de medicatie zonder voedsel had ingenomen. Hem werd geadviseerd de tabletten voortaan elke dag met voedsel in te nemen. Enkele dagen later namen zijn diarreeklachten langzaam af. Bij het begin van de studie bedroeg de PASI-score 13 en na 6 weken behandeling met mycophenolzuur (1440 mg per dag) was deze 11. Bij bloedonderzoek werd een verhoogde gamma-GT gevonden van 52 U/L. Protocollair werd de dosis van mycophenolzuur op week 6 gehalveerd van 1440 naar 720 mg per dag. Na 12 weken was de PASI-score gedaald naar een waarde van 5. Bij laboratoriumonderzoek werd opnieuw een verhoogde gamma-GT gevonden van 61 U/L. In de 12 weken durende follow-up periode werd patiënt maandelijks gezien op de polikliniek. Gedurende deze periode daalde de PASI-score verder op week 16 naar 4 en na 24 weken naar een eind PASI-score van 3. Patiënt gaf aan het einde van de studie aan tevreden te zijn met de mycophenolzuur behandeling. Behoudens de diarree tijdens de eerste paar dagen had hij verder geen last van andere bijwerkingen.

Mycofenolzuur bij constitutioneel eczeem

Auteurs: I.S. Nijhof, Drs. I.M. Haeck, Prof. Dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, Dr. M.S. de Bruin-Weller
Afdeling Dermatologie, UMCU, Utrecht

Inleiding

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende, chronische inflammatoire huidziekte. Het beloop van de ziekte wordt gekenmerkt door exacerbaties en remissies en resulteert veelal in een verminderde kwaliteit van leven. De incidentie van deze invaliderende aandoening is stijgende, met name in geïndustrialiseerde landen.

Het chronische beloop van de ziekte maakt vaak langdurige en intensieve behandeling met voornamelijk locale immunosuppressieve middelen noodzakelijk. Naast indifferente crèmes en zalven, vormen lokale corticosteroïden al meer dan 50 jaar de bakermat van de therapie. Ondanks het feit dat deze middelen ten gevolge van hun sterke anti-inflammatoire eigenschappen een zeer gunstig effect hebben op het eczeem, kunnen exacerbaties vaak niet voorkomen worden. Een stijgende groep patiënten met ernstig CE benodigt systemische therapie middels orale immunosuppressieve middelen om de aandoening onder controle te krijgen. Het middel van eerstekeus is momenteel ciclosporine (CsA). Het langdurig gebruik van CsA kan echter beperkt worden door nefrotoxiciteit en hypertensie. Een goede monitoring van serumcreatinine en bloeddruk is dan ook van groot belang. Daarnaast ervaren sommige patiënten tijdens gebruik van CsA subjectieve bijwerkingen, zoals spierpijnen en vermoeidheid. Ook is er een groep patiënten die niet reageert of zelfs verergert onder CsA gebruik. Tenslotte hebben we tijdens het gebruik van CsA gezien dat bij een aantal patiënten het totaal IgE in het serum stijgt. Veel patiënten met constitutioneel eczeem zijn ook atopisch aangelegd en ervaren klachten van bijvoorbeeld allergisch astma of allergische rhinitis. Een stijging van het totaal IgE heeft een ongunstig effect op deze atopische klachten. CsA heeft een inhiberend effect op T-cellen. Er is behoefte aan een medicijn dat behalve de T-cellen, ook de B-cellen remt, waarbij de verwachting is dat het totaal IgE in het serum zal dalen en zodoende een gunstig effect heeft op het atopisch klachtenpatroon. Om deze redenen is er behoefte aan een nieuw oraal immunosuppressief middel voor de behandeling van ernstig therapie-resistent CE. Mycofenolzuur, Myfortic®, is een oraal immunosuppressivum dat zowel de B- als de T-cellen remt en zou een goed alternatief kunnen zijn voor patiënten met ernstig CE die niet of controversieel reageren op CsA.

Pathogenese constitutioneel eczeem

De pathogenese van CE is nog niet geheel opgehelderd, maar lijkt multifactorieel bepaald. CE wordt gekarakteriseerd door T-cel activatie en eosinofilie in het perifere bloed. Bij 80-85% van de CE-patiënten is er daarnaast sprake van een verhoogd serum IgE, ookwel extrinsiek CE genoemd. CE zonder verhoogd serum IgE wordt wel intrinsiek CE genoemd.

In de huid wordt CE immunohistochemisch gekarakteriseerd door de aanwezigheid van o.a. CD4+ T-cellen, eosinofiele granulocyten en IgE-positieve mestcellen.

In de acute fase van het eczeem is er sprake van een dominantie van Thelper(Th)2-cellen. Th2-cellen produceren o.a. de interleukines IL-4, IL-5 en IL-13. IL-4 en IL-13 reguleren de IgE-productie door B-cellen en de aantrekking van eosinofielen naar de huid. IL-5 stimuleert de proliferatie en differentiatie van eosinofiele granulocyten.

Bij intrinsiek CE is IL-5 ook verhoogd, maar zijn de interleukines IL-4 en IL-13 niet verhoogd. Dit verklaart het feit dat intrinsiek CE geen verhoging van het totaal IgE in het serum laat zien, maar er wel sprake is van eosinofilie.

In de chronische fase van CE domineren de T-cellen van het Th1-subtype, die o.a. interferon-(IFN- γ) produceren, dat waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij het onderhouden van de chronische ontsteking.

De CD4+ cellen in de huid van CE-patiënten zijn in staat tot de inductie van apoptose van keratinocyten. Dit veroorzaakt spongiose, een histologisch kenmerk van CE.

De migratie van inflammatoire cellen, zoals T-cellen en eosinofielen wordt gemedieerd door chemokines, gevormd in de huid, en de expressie van chemokine- receptoren op inflammatoire cellen.

Voor het aantrekken van T-lymfocyten vanuit de bloedbaan naar de huid zijn een tweetal chemokines van belang: 'Thymus and Activation-Regulated Chemokine' (TARC) en 'Cutaneous T cell-attracting Chemokine' (CTACK).

TARC wordt voornamelijk geproduceerd door endotheel cellen en zorgt voor de migratie van T-cellen uit de bloedbaan naar de huid.

CTACK wordt geproduceerd door keratinocyten en is chemotactisch voor T-cellen. Beide chemokines zijn eveneens meetbaar in het serum en de hoogte van de serumconcentratie correleert met de ziekteactiviteit van CE. Met name TARC blijkt een goede objectieve ziekteparameter en kan gebruikt worden voor het vervolgen van het effect van therapie.

Verklaring gebruikte afkortingen:

SASSAD = Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity index; 6 delen van het lichaam (armen, handen, benen, voeten, hoofd en hals) worden gescored op een driepuntsschaal (0-3) voor 6 intensiteitsparameters; erytheem, nattend aspect, excoriaties, droge huid, kloven en lichenificatie. Score: 0-108. De maximale score wordt bereikt indien de 6 lichaamsdelen voor alle 6 intensiteitsparameters 3 punten scoort ($3 \times 6 \times 6 = 108$).

TARC = Thymus and Activation Regulated Chemokine; een specifieke objectieve parameter voor de ziekteactiviteit bij patiënten met constitutioneel eczeem. De concentratie in het serum neemt toe bij toenemende ziekteactiviteit en af bij succesvolle behandeling. Dit chemokine zou dus kunnen dienen als biochemische marker voor de ziekte-activiteit van CE.

SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; een klinische huidscore om de ernst en uitgebreidheid van atopisch eczeem zo objectief mogelijk te definiëren. Ontwikkeld door the European task Force on Atopic Dermatitis in 1993. Bij de SCORAD wordt de uitgebreidheid van het eczeem met de bekende regel van negen aangegeven, terwijl 6 intensiteitsparameters (roodheid, oedeem/papels, nattend/crustae, excoriaties, lichenificatie en droge huid) voor één representatieve plaats wordt bepaald. Subjectieve parameters als slapeloosheid en jeuk staan apart en kunnen eventueel worden weggelaten voor klinisch onderzoek. Score: 0-103

LSS = Leicester sign score; een klinische huidscore om de ernst en uitgebreidheid van atopisch eczeem zo objectief mogelijk te objectiveren.

Casus 1

Een 50-jarige man werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek dermatologie in verband met ernstig, therapieresistent constitutioneel eczeem. Patiënt lijdt al zijn gehele leven aan eczeem, maar de afgelopen 3 jaar was het eczeem toegenomen in ernst. Patiënt heeft geen astma of rhinitisklachten. Zijn moeder heeft ook constitutioneel eczeem. Behandeling tot dan toe bestond uit lokale corticosteroïden (klasse II en III), emoliëns, zo nodig antibioticakuren en antihistaminica.

Bij dermatologisch onderzoek werden zeer uitgebreide erythemasquameuze, deels nattende laesies gezien, met name gelokaliseerd in het gelaat, de nek, armen en benen. De huidscore, SASSAD, bedroeg 60 punten. Onder de klinische diagnose ernstig constitutioneel eczeem, waarbij lokale therapie onvoldoende effect heeft gesorteerd, werd besloten ciclosporine (Neoral®) 5mg/kg te starten onder controle van nierfunctie en bloeddruk. De uitgangswaarde van zijn bloeddruk was normaal en aanvullend bloedonderzoek toonde, behoudens een sterk verhoogd IgE (4914 kU/l) en een sterk verhoogd serum TARC (1505 pg/ml), geen afwijkingen.

Met ciclosporine 5mg/kg verdwenen de huidafwijkingen binnen een aantal dagen. Na 3 weken bedroeg de SASSAD nog 23 punten en het serum TARC was gedaald tot 922 pg/ml. Het totaal IgE bleef daarentegen hoog, was zelfs verder gestegen (6882 kU/l). De bloeddruk bleek na

3 weken echter flink gestegen. Er werd gestart met enalapril en de dosis ciclosporine werd verlaagd. Ondanks adequate bloeddrukbehandeling, bleef de bloeddruk hoog op controles. Daarnaast stegen het serumcreatinine (van 100 naar 124 $\mu\text{mol/l}$) en de cholesterolwaarden. Bovendien ondervond patiënt veel klachten van spierkrampen en nam zijn spiermassa af. Deze klachten belemmerden hem in zijn functioneren als beroepsmilitair. Besloten werd de ciclosporine af te bouwen en de lokale therapie te intensiveren. De spierkrampen namen af en de bloeddruk normaliseerde. Ook het serumcreatinine en de cholesterolwaarden normaliseerden. Echter patiënt exacerbeerde opnieuw. We hebben geprobeerd de dosis ciclosporine opnieuw te verhogen, maar het eczeem bleef ondanks dosisverhoging actief en de tensie en het serumcreatinine liepen opnieuw op. De SASSAD-score bedroeg nu 65 punten, het serum TARC 3330 pg/ml en het totaal IgE 6438 kU/ml.

Besloten werd te starten met mycofenolzuur 2dd720mg, terwijl de ciclosporine geleidelijk zou worden afgebouwd tot 0 mg/kg met een overlap van 4 weken. Sinds een jaar gebruikt patiënt nu mycofenolzuur 2dd720mg. Patiënt heeft nu milde erythematosquameuze laesies wisselend gelokaliseerd over het lichaam, waarvoor lokaal corticosteroïden worden gebruikt. Patiënt voelt zich fitter, heeft een betere conditie, heeft geen klachten van spierkrampen meer en ervaart ook geen andere subjectieve bijwerkingen, waardoor hij zonder problemen in staat is zijn beroep uit te oefenen. Sinds het gebruik van mycofenolzuur laat het aanvullend bloedonderzoek geen afwijkingen zien en is ook de bloeddruk onder controle. De SASSAD bedraagt nu 20 punten, het serum TARC is nog niet bepaald en het totaal IgE in het serum is flink gedaald sinds het gebruik van mycofenolzuur (1883 kU/l).

Atopisch syndroom

Veel CE-patiënten hebben ook een andere atopische aandoening, zoals astma (30-45% van de CE-patiënten), allergische rhinitis (50% van de CE-patiënten), allergische conjunctivitis en/of voedselallergie. Het samen voorkomen van meerdere atopische aandoeningen wordt het atopisch syndroom genoemd.

Ondanks de vaak torenhoge serum IgE concentraties bij CE-patiënten, blijkt de provocerende rol van allergenen over het algemeen duidelijker aanwezig bij de atopische luchtwegaandoeningen.

Wanneer bij een ernstig CE, wat niet goed reageert op intensieve lokale therapie, eventueel gecombineerd met UV therapie, gekozen wordt voor een oraal immunosuppressivum, zou het ideaal zijn als dit immunosuppressivum ook de andere atopische aandoeningen positief zou beïnvloeden.

Ciclosporine A is momenteel het enige geregistreerde orale immunosuppressivum voor de behandeling van ernstig CE. CsA is een medicijn waarvan de werking berust op potente remming van T-cellen. Het is een goede therapeutische optie voor ernstig CE, maar heeft geen effect op eventuele andere atopische aandoeningen. De waargenomen stijging van het serum IgE tijdens de behandeling met CsA bij een subgroep van patiënten zou het beloop van eventuele andere atopische aandoeningen theoretisch zelfs negatief kunnen beïnvloeden. Met name voor de groep ernstig atopische CE-patiënten bestaat de behoefte aan een immunosuppressivum dat zowel een remmend effect op B- als op T-cellen heeft. Mycofenolzuur bezit deze werking.

Casus 215 2

Een 36-jarige man werd verwezen naar de polikliniek dermatologie in verband met ernstig, zeer moeilijk onder controle te krijgen constitutioneel eczeem. Patiënt is zeer atopisch aangelegd; hij heeft allergisch astma, allergische rhinitis en is vanaf de babyleeftijd bekend met constitutioneel eczeem. Vanaf zijn 17e levensjaar heeft hij veel exacerbaties en remissies gekend. Hij heeft een voedingsallergie voor pinda en kiwi. Ook de familie-anamnese is positief voor eczeem bij beide broers.

Patiënt is in het verleden behandeld met alle klassen corticosteroïden en topicaal tacrolimus (Protopic®). Ook is lichttherapie geprobeerd, zowel UVB als Bad-Puva. Beiden baatten onvoldoende. Patiënt is vervolgens langdurig onder behandeling geweest met azathioprine (Imuran®). Daarmee ging het aanvankelijk goed, maar na verloop van tijd brak het eczeem er in alle hevigheid doorheen. Ook verhogen van de onderhoudsdosis had geen verbeterend effect op de huid. Na het beëindigen van de azathioprine heeft hij meerdere malen een kuur prednison gekregen met steeds slechts een paar weken interval, omdat het klinisch beeld anders niet te hanteren bleek. De laatste 6 weken voor poliklinisch bezoek bij ons heeft hij 2x per week UVA-1 lichttherapie gehad, maar ook dit baatte onvoldoende.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in het gelaat erythemateuze, geëxcorieerde papels, voortvloeiend tot plaques. Tevens beiderzijds conjunctivitis en peri-orbitaal oedeem. Over het gehele lichaam geïnfiltreerde huid met pigmentveranderingen en verspreid papels en krab-effecten, waarbij vooral het V-gebied en de knieholten aangedaan waren.

Patiënt is hier gestart met ciclosporine (Neoral) in een dosering van 5mg/kg onder controle van nierfunctie en bloeddruk. De uitgangswaarde van zijn bloeddruk was normaal en aanvullend bloedonderzoek liet, behoudens een torenhoog IgE (25.540 kU/l), geen afwijkingen zien. Met ciclosporine was het eczeem aanvankelijk goed onder controle. Echter patiënt ontwikkelde een hoge bloeddruk, waarvoor amlodipine werd gestart. Tevens liepen het serumcreatinine en ureum op. Afbouwen van de dosis lukte niet, omdat het eczeem enorm exacerbeerde.

Patiënt werd vervolgens opgenomen. Tijdens deze opname werd de ciclosporine gestaakt en tacrolimus oraal (Prograft) 0,1mg/kg/dag gestart. Tevens werd de lokale therapie geïntensifieerd. Aanvankelijk verbeterde de huid, echter hij werd belemmerd in zijn functioneren door tremoren in handen en benen. Dit is een bekende bijwerking van tacrolimus. Na een aantal weken werd het eczeem ook weer enorm actief. De tacrolimus werd gestaakt. Sinds begin van dit jaar is patiënt gestart met mycofenolzuur (Myfortic) 2dd 720mg. Inmiddels gebruikt hij 7 maanden mycofenolzuur. Sindsdien is het eczeem nog matig actief, met name in de knieholten en in het gelaat, maar stabiel. Er hebben geen exacerbaties van het eczeem meer plaats gevonden. Hij ervaart geen subjectieve bijwerkingen en ook zien we geen objectieve bijwerkingen. De SCORAD-index is gedurende de afgelopen 7 maanden gedaald van 38,5 naar 28. De LSS is gedaald van 20/47 naar 18/21. De uitgebreidheid van het eczeem is dus sterk afgenomen. De plaatsen waar het eczeem zich nog bevindt, is het matig actief aanwezig, waarvoor lokale therapie met een klasse-III-corticosteroïd wordt gebruikt. De totale waarde van het IgE bedraagt nu 18.770 kU/l.

Referenties

- Hijnen DJ, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, de Bruin-Weller MS. Cyclosporin A treatment associated with an increase in total serum IgE levels in a subgroup of atopic dermatitis patients. *J of Dermatitis*, in press.
- Berth-Jones J. Six-area, six-sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996; 135 (suppl 48): 25-30.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993; 186: 23-31.
- Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997; 195: 10-19.
- Hijnen DJ, de Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, de Jong E, Bruijnzeel-Koomen, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic disease: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 334-40.
- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb; 117: S475-80.
- Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol*. 2003 May-Jun; 21 (3): 225-40.
- Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov; 43 (4): 247-54.

Introductie

Een gezond immuunsysteem is in staat veel antigenen te herkennen. Lichaamsvreemde eiwitten activeren het immuunsysteem; op lichaamseigen eiwitten reageert een gezond immuunsysteem niet. Het immuunsysteem is met andere woorden tolerant voor auto-antigenen. Er zijn twee soorten tolerantie: centrale en perifere tolerantie. Centrale tolerantie wordt gecreëerd in de thymus door middel van negatieve selectie. Onrijpe T-cellen die receptoren tot expressie brengen die te sterk binden met auto-antigeen-HLA complex (gepresenteerd door APCs en thymus epitheel), gaan daar in apoptose. (B-cellen ondergaan ook een negatieve selectieprocedure, maar dan in het beenmerg.) Niet alle auto-antigenen worden gepresenteerd in de thymus. Uitgerijpte T-cellen kunnen dus ook perifeer auto-antigenen tegenkomen. Als herkenning optreedt, leidt dat normaliter tot anergie (functionele inactivatie) of actieve suppressie van deze T-cellen. Regulatoire T-cellen spelen een belangrijke rol bij het in stand houden van de perifere tolerantie en dan met name voor wat betreft de actieve suppressie van auto-reactieve T-cellen.

Reeds in de jaren '70 van de vorige eeuw beschreef Gershon T-cellen die zowel cel-gemedieerde als humorale immuunreacties kunnen onderdrukken. Hij noemde de cellen suppressor-cellen. Kort na de publicatie van Gershon kwam Sehon met het idee dat deze suppressor-cellen zouden bijdragen aan tumorgroei in muizen. Bewijs leveren was echter jarenlang een probleem en er werden dan ook hardop twijfels geuit omtrent het bestaan van dergelijke cellen. Inmiddels is genoeg experimenteel onderzoek verricht, waarmee het bestaan van suppressor-cellen is aangetoond. De naam is obsoleet; er zijn nu meerdere soorten T-cellen met suppressieve werking bekend en die vallen alle onder de term regulatoire T-cellen. De bekendste zijn de zogeheten adaptieve of induceerbare regulatoire T-cel (iTreg) en natuurlijke regulatoire T-cel (nTreg). Deze typen zijn geaccepteerde belangrijke spelers in het immuunsysteem. Over de herkomst, functie en betekenis van de Tregs is echter nog veel onbekend, hoewel sinds een paar jaar veel experimenteel onderzoek met vooral de nTregs wordt verricht, die meestal simpelweg met Tregs worden aangeduid. De immuunregulerende werking van Tregs biedt wellicht therapeutische mogelijkheden ter preventie of behandeling van maligniteiten, afstotingsreacties van allograften en auto-immuunziekten.

In de komende hoofdstukken wordt de huidige stand van zaken omtrent de kennis en mogelijkheden van nTregs belicht (die verder in dit schrijven met Tregs worden aangeduid), aan de hand van verschillende onderzoeken en publicaties. Hierbij is met name gefocust op Tregs in samenhang met auto-immuunziekten en waar mogelijk wordt ook aandacht besteed aan Tregs in de huid.

Regulatoire T-cellen

Sakaguchi maakte in de jaren '80 van de vorige eeuw een eind aan de discussie omtrent een mogelijke subpopulatie T-cellen die immuunresponsen kon inhiberen. Hij toonde aan dat in de thymus een subpopulatie CD4⁺ T-lymfocyten wordt gevormd die migreert naar de periferie en daar (mede) zorgt voor inhibitie van auto-immuniteit.

In 1995 demonstreerde Sakaguchi dat in vivo de CD4⁺ cellen met suppressieve werking ook CD25 (de α -keten van de IL-2-receptor) tot expressie brengen. Muizen en ratten waarvan de thymus is verwijderd, ontwikkelen systemische auto-immuunaandoeningen, evenals depletie van CD4⁺/CD25⁺ T-cellen. In afwezigheid van CD4⁺/CD25⁺ T-cellen ontwikkelen zich bij muizen ook sneller excessieve of verkeerd gerichte immuunresponsen op microbiële antigenen, wat bijvoorbeeld kan leiden tot IBD (inflammatory bowel disease). Co-transfer van CD25⁺ Tregs met de CD4⁺/CD25⁺ T-cellen voorkomt de ontwikkeling van experimenteel geïnduceerde auto-immuunaandoeningen als gastritis, thyroïditis en type 1 diabetes, hetgeen bewijst dat CD4⁺/CD25⁺ T-cellen de responsen van autoreactieve T-cellen in vivo kan onderdrukken.

Inmiddels zijn CD4+/CD25+ T-cellen ook bestudeerd in humaan perifeer bloed en zijn voor deze cellen dezelfde eigenschappen beschreven als die van de muis.

Markers

Regulatoire T-cellen worden tegenwoordig gedefinieerd als een subpopulatie CD4+ T-cellen die zowel CD25 als Foxp3 tot expressie brengen. Er kleven echter wat problemen aan deze twee markers.

CD25

Toen eenmaal bekend was dat CD25 een vereiste is voor de ontwikkeling van Tregs, is dit membraaneiwit lange tijd als marker gebruikt bij verder onderzoek naar deze cellen. Hoewel die experimenten waarbij CD25 als marker diende tot mooie resultaten hebben geleid, is gebleken dat CD25 expressie toch niet voldoende discrimineert. CD25 komt op zowel CD4+ als CD8+ T-cellen voor en bovendien hebben niet alle CD4+/CD25+ cellen een suppressieve werking. Alleen CD4+ T-cellen met een hoge expressie van CD25 (CD25^{bright}) zijn functioneel suppressief. Een uitzondering daarop bestaat ook: Tregs in de huid blijken ook wanneer ze CD4+/CD25^{medium}/Foxp3+ zijn, functioneel te zijn.

Foxp3

Sinds kort is de transcriptiefactor Foxp3 bekend als differentiërende marker voor goed functionerende Tregs. Het wild-type Foxp3-eiwit (scurfin) bestaat uit een zinkvinger domein, een leucine zipper motief en een DNA bindend forkhead-domein. Foxp3 speelt een centrale rol in de ontwikkeling en functionaliteit van Tregs. De transcriptiefactor richt zich tegen specifieke delen van promotors van verschillende genen die coderen voor cytokines, waaronder IL-2. Expressie van Foxp3 leidt tot inhibitie van IL-2 productie. Het niet tot expressie brengen van IL-2 is mogelijk een verklaring voor het anergische karakter van Tregs.

De bijdrage van Foxp3 aan de suppressieve functie en de ontwikkeling van Tregs is in 2001 door Brunkow aangetoond in zogeheten scurfy muizen. Deze muizen dragen een Foxp3-mutatie die leidt tot verlies van het forkhead-domein van scurfin, waardoor het eiwit zijn functionaliteit verliest. Onbehandelde scurfy muizen sterven aan X-gebonden recessieve multi-lymphoproliferatieve auto-immuunaandoening gekenmerkt door hyperactieve T-cellen. Fontenot heeft in 2005 aangetoond dat wanneer in muizen Foxp3 expressie wordt geblokkeerd in de T-cel lijn, deze muizen fenotypisch niet te onderscheiden zijn van de scurfy muizen.

Geschiedenis scurfy muizen

De Engelsman William L. Russell was wetenschapper aan de afdeling Mammalian Genetics in het laboratorium van Oak Ridge (VS). Hij onderzocht daar de effecten van radioactiviteit op genen bij muizen. In 1949 ontdekte hij per toeval een nest muizen waarvan een aantal een schilferige huid had en onderontwikkeld was. Russell euthanaseerde de muizen meteen; zieke muizen waren niet bruikbaar. Toen hij enkele dagen later bij een nest van een aanverwante muis dezelfde rare zieke jongen zag, kwam hij op het idee de muizen te testen op een genetische afwijking. De muizen kregen de naam scurfy, vanwege hun schilferende huid. Russell ontdekte een overervingspatroon waarbij alleen mannelijke muizen de afwijkingen ontwikkelden en vrouwtjes wel de ziekte konden doorgeven aan hun nageslacht. Het 'scurfy-gen' bleek op het X-chromosoom te liggen en werd de eerste bekende geslachtsgebonden aandoening bij muizen. Heel soms waren ook vrouwelijke muizen aangedaan. Die bleken later van het XO-genotype te zijn. Pas veel later, in de jaren '90 van de vorige eeuw, bestudeerde Virginia Godfrey in Oak Ridge diezelfde scurfy muizen om te ontdekken wat de oorzaak was van de afwijkingen.

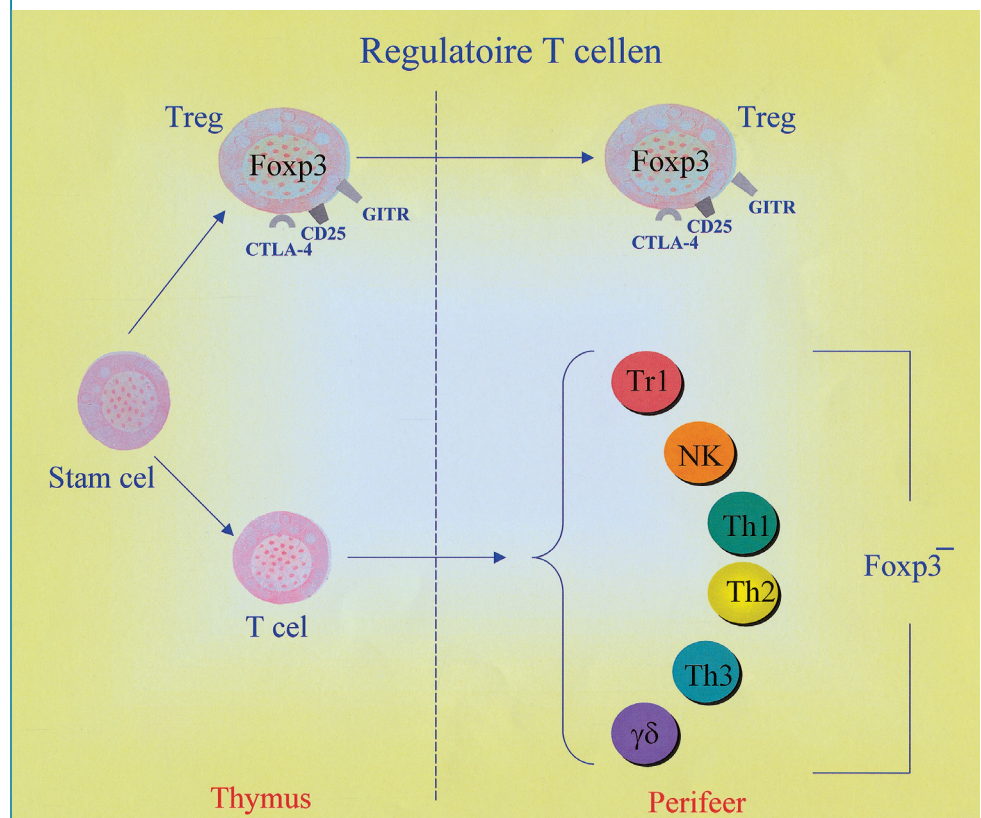
Mutaties in het Foxp3-gen bij mensen leiden tot het IPEX-syndroom, een X-gebonden auto-immuunziekte gekenmerkt door immuundysregulatie, polyendocrinopathie en enteropathie. IPEX wordt beschouwd als de humane equivalent van de scurfy-ziekte bij muizen. Toch zijn ook enkele casus beschreven van IPEX-patiënten die helemaal geen mutatie in het Foxp3-gen hebben.

In 2006 heeft Gavin aangetoond dat net als CD25 ook Foxp3 in hoge mate tot expressie moet komen om humane CD4+/CD25+ T-cellen hun suppressieve functie te geven. Een praktisch probleem is dat Foxp3 uitsluitend intracellulair tot expressie komt. Het eiwit wordt vooralsnog met PCR aangetoond, maar daarmee is het lastig exacte mate van expressie aan te geven.

Overige markers

CD4+/CD25+ T-cellen zijn ook op andere markers getest en dan met name op membraangebonden markers. Voorbeelden van eiwitten die geassocieerd zijn met Tregs zijn CTLA-4 (CD152), CD69, TLR-4 en GITR. Deze eiwitten spelen een belangrijke rol in de activatie van de Tregs. Hoewel ze dus duidelijk een correlatie met expressie van CD25 hebben, is in proeven met muizen aangetoond dat al deze markers ook kunnen worden geïnduceerd op geactiveerde CD4+/CD25- T-cellen. Als specifieke marker voor Tregs zijn ze dus niet geschikt.

Tregs in de huid blijken verschillende andere markers te hebben. Hirahara heeft ontdekt dat deze Tregs een 'skin-homing profiel' hebben: naast de reguliere markers brengt een grote meerderheid van deze cellen ook CLA (80%), CCR4 (96%) en CCR6 (73%) tot expressie.



Ontwikkeling

Tregs ontwikkelen hun suppressieve fenotype in de thymus, daar waar auto-antigenen worden gepresenteerd. Voor uitrijping naar Treg is specifiek een α - of β -keten in het T-cel receptor-complex (TCR) vereist. Deze ketens zorgen ervoor dat de affiniteit tussen TCR-complex en auto-antigenen (gekoppeld aan type 2 MHC-complex) sterk genoeg is om de Tregs anergisch te maken en ze hun suppressieve karakter te laten ontwikkelen, maar te zwak om klonale deletie van de autoreactieve cellen te veroorzaken.

IL-2 is ook onontbeerlijk voor de vorming van Tregs. Dit cytokine heeft een scala aan effecten op T-lymfocyten: het verhoogt de expressie van IL-2R α - en β -ketens, stimuleert transcriptie van verschillende oncogenen (bijv. c-myc en c-fos) en pro-overlevingsgenen als bcl-2 maar ook pro-apoptotische genen als fas-ligand. In tegenstelling tot de meeste T-cellen kunnen Tregs na activatie géén IL-2 maken. Experimenten met verschillende soorten knock-out muizen hebben aangetoond dat het blokkeren van de IL-2 cascade leidt tot sterk verminderde aantallen CD4+/CD25+ thymocyten en een volledige afwezigheid van deze cellen perifeer.

IL-2 en Tregs in vitro

In vivo is IL-2 van essentieel belang voor de overleving van Tregs. Shevach heeft aangetoond dat IL-2 in vitro bovendien belangrijk is voor het activeren van de regulerende functie van Tregs. Wanneer CD4+/CD25+ cellen alleen worden geactiveerd door anti-CD3 overleven en prolifereren de Tregs slecht én vertonen die Tregs minimale suppressieve activiteit. Na toevoeging van exogeen IL-2 worden zowel overleving, proliferatie en immuun-suppressieve functie beter.

Naast de TCR α - en β -ketens en IL-2 zijn ook AIRE (auto-immuun regulator) en lichaampjes van Hassall belangrijke factoren voor het ontwikkelen van Tregs. De transcriptiefactor AIRE stimuleert expressie van auto-antigenen op antigeen-presenterende cellen (APC's). Hoe dat precies gebeurt, is niet bekend.

Lichaampjes van Hassall zijn speciale epitheliale cellen in de medulla van de thymus. Ze produceren onder andere thymic stromal lymphopoietin (TSLP), een IL-7achtige cytokine. Kortgeleden heeft Watanabe een nieuwe bepalende factor voor het ontwikkelen van Tregs ontdekt: lichaampjes van Hassall stimuleren via TSLP dendritische cellen in de thymus om veel CD80 (ligand voor CD28) en CD86 (ligand voor CTLA-4) tot expressie te brengen. Beide zijn co-stimulators voor T-cel activatie. De door TSLP-gestimuleerde dendritische cellen kunnen CD4+/CD8-/CD25- T-cellen laten prolifereren en differentiëren tot CD4+/CD25+/Foxp3+ cellen ofwel: Tregs.

Foxp3 is naast een marker vooral een belangrijke factor voor de ontwikkeling van Tregs. In experimenten met muizen is gedemonstreerd dat Foxp3 mRNA en het Scurfin-eiwit vrijwel alleen in CD4+/CD25+ T-cellen tot expressie komen.

Ook in muizen is aangetoond dat een kleine populatie CD4+/CD25- T-cellen die Foxp3 tot expressie brengen wél een regulatoire functie hebben. Muizen waarin Foxp3 in hoge mate tot expressie komt, maken een verhoogd aantal Tregs aan. Scurfy muizen of muizen waarbij Foxp3 is uitgeschakeld, blijken geen CD4+/CD25+ T-cellen te kunnen maken met suppressieve functie. Wel worden in die muizen grote aantallen geactiveerde CD25+ non-regulatoire T-cellen aangetroffen. Sakaguchi heeft inmiddels laten zien dat retrovirale transductie van Foxp3 in CD4+/CD25-/Foxp3- T-cellen leidt tot goed functionerende CD4+/CD25+/Foxp3+ T-cellen van muizen. In humane cellen lijkt dit ook te kunnen.

Activatie

Tregs zijn zeer gevoelig voor antigeen-stimulatie. Ze worden al geactiveerd bij een antigeen-aanbod dat tien tot honderd keer lager is dan vereist voor activatie van andere CD4⁺ T-cellen. Activatie treedt op in secundaire lymfoïde organen door interactie tussen de TCR en het antigeen gepresenteerd door het type 2 MHC-complex. Het suppressieve karakter van Tregs wordt dus in werking gezet door specifieke antigenen. De reactie van Tregs is echter non-specifiek.

Cytotoxisch T-lymfocyt antigeen (CTLA-4) lijkt van groot belang voor suppressie door Tregs zowel in vitro als in vivo. Als CTLA-4 met Fab-delen van anti-CTLA-4 monokonaal antilichaam (mAb) in vitro wordt afgeschermd, komt de suppressie van Tregs volledig tot stilstand. Sakaguchi vermoedt dat Tregs niet alleen worden geactiveerd na interactie tussen antigeen aan type-2 MHC-complex en TCR maar ook via interactie tussen CTLA-4 en CD80 en CD86 op APCs. Er zijn echter experimenten gedaan met CTLA-4-deficiente muizen waarbij wel auto-immuunziekten zijn ontstaan, maar duidelijk ook goed functionerende Tregs aanwezig zijn. In vitro leidt stimulatie van Tregs via TLR-4 met een hoge concentratie lipopolysaccharide (LPS) tot celproliferatie. Bovendien hebben die geactiveerde Tregs een sterkere suppressieve werking en blijven ze langer leven.

Onlangs hebben Clark en Kupper aangetoond dat Tregs in de huid kunnen worden geactiveerd zonder antigeenstimulatie. Ex-vivo proliferatie van Tregs uit de huid kan worden geïnduceerd met huid-fibroblasten die IL-15 tot expressie brengen. De geactiveerde cellen remmen de proliferatie van alle non-Tregs. De condities ex-vivo zijn vergelijkbaar met de micro-omgeving in een stukje ontstoken huid. Chronische stimulatie van dermale fibroblasten met TNF- α leidt tot expressie van membraangebonden IL-15. In huidbiopten van patiënten met discoidale lupus erythematosus zijn dergelijke IL-15 presenterende fibroblasten aangetroffen. Bij gezonde mensen zijn dergelijke huid-fibroblasten niet aangetoond.

Suppressie mechanismen

Tregs kunnen functies van een behoorlijk aantal verschillende cellen van het immuunsysteem remmen. Zo onderdrukken ze CD25⁺ T-cellen en CD8⁺ T-cellen en inhiberen ze productie van veel cytokines door ontstekingscellen. Over de manieren waarop die suppressie geschiedt, is nog veel niet bekend. Er bestaan nu verschillende hypothesen, voor zowel cel-cel gemedieerde suppressie, remming via cytokines en ook mogelijke cytotoxiciteit van Tregs.

Cel-cel contact gemedieerde suppressie

De variëteit aan membraan-eiwitten als CTLA-4, CD80 en CD86 op Tregs duidt op een cel-cel contact gemedieerde suppressie. Bovendien is zowel voor Tregs van muizen als van mensen aangetoond dat geen suppressie plaatsvindt, wanneer tussen Tregs en doelwitcellen een semi-doorgankelijk membraan wordt gezet. CTLA-4 is mogelijk direct betrokken bij de suppressie via interactie met CD80 en CD86 op dendritische cellen (DCs). Na contact maken de DCs metaboliëten (bijvoorbeeld kynurenine) die lokaal een sterk immuunsuppressieve werking hebben. Ook wordt gedacht dat CTLA-4 op Tregs expressie van CD80 en CD86 op DCs remt, waardoor DCs andere T-cellen niet meer kan stimuleren.

Cytokines

Dat cytokines een grote rol spelen bij het onderdrukken van immuunresponsen is inmiddels wel een geaccepteerd feit. Toch is nog weinig bekend over welke cytokines nu precies wat doen. In een aantal onderzoeken is aangetoond dat TGF- β in vivo onmisbaar is als mediator tussen Tregs en doelwitcellen. TGF- β komt voor op de membraan van Tregs. Over de rol van TGF- β bij suppressie door Tregs is nog veel discussie. Wel is bekend dat bij Treg-gemedieerde onderdrukking van colitis TGF- β van belang is. Door monoclonale antilichamen tegen TGF- β te injecteren bij muizen met SCID zonder colitis, wordt colitis geïnduceerd. Bij SCID-muizen met

colitis waarbij TGF- β wordt ge-upreguleerd, verdwijnt het ontstekingsbeeld in de darm-mucosa. Heel recent heeft Uhlig aangetoond dat in muizen Tregs in de lamina propria van de darm door lokale secretie van IL-10 colitis onder controle wordt gehouden. In veel in vivo experimenten brengen geactiveerde Tregs IL-10 tot expressie, maar er zijn ook testen bekend waarin IL-10 geen vereiste bleek voor de suppressie door Tregs.

Cytotoxiciteit

Hoewel zeker niet de gehele suppressie met cytotoxiciteit verklaard kan worden, zijn er wel aanwijzingen dat Tregs op verschillende effector-T-cellen kunnen doden. Zo duidt onderzoek van Grossman op mogelijke cytotoxiciteit van Tregs door afgeven van perforine, waarmee onder andere monocysten kunnen worden gedood.

Ziekten geassocieerd met Tregs

Zoals reeds eerder beschreven, dragen Tregs bij aan de immunologische homeostase en zelf-tolerantie. Daarnaast spelen ze een suppressieve rol bij immuunresponsen op onder andere autologe tumorcellen, microben, allergenen, allogene orgaantransplantatie en foetus tijdens zwangerschap. Ziekten waarvan wordt aangenomen dat Tregs een belangrijke rol spelen in de pathogenese zijn IPEX, SLE, RA, psoriasis, IBD, colitis, type 1 diabetes mellitus en allerlei allergische aandoeningen. Onderzoeksresultaten spreken elkaar echter veelal tegen. Een aantal ziektebeelden wordt nader toegelicht.

IPEX

Zoals eerder al kort is aangestipt, is IPEX een X-gebonden immuunaandoening waarbij sprake is van immuun-dysregulatie, polyendocrinopathie en enteropathie. Patiënten met IPEX hebben een verhoogde kans op auto-immuunziekten waaronder ichthyosiforme dermatitis, type 1 diabetes mellitus, thyreoïditis en hemolytische anemie. Afwijkingen in het Foxp3-gen zijn duidelijk de belangrijkste, zo niet de enige oorzaak, van deze ziekte. Dertien verschillende mutaties van Foxp3 zijn al aangetoond en beschreven en in een vorig jaar verschenen review schrijft Torgerson dat hij zeventien andere mutaties heeft gevonden. Deze zijn echter nog niet beschreven. In vrijwel alle gevallen is sprake van een sterk verminderd aantal of totale afwezigheid van Tregs.

SLE

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een auto-immuunziekte die meestal meerdere organen aantast. Huidafwijkingen treden bij 75 procent van de SLE-patiënten op. Karakteristiek voor de aandoening zijn vasculaire ontsteking, polyklonale B-cel activatie en aanwezigheid van auto-antistoffen. De hypothese dat verminderde aantallen of minder goed functionerende Tregs oorzaak kunnen zijn van SLE is populair. Aanvankelijk wezen veel onderzoeksresultaten ook in die richting. Veel patiënten hebben verlaagde aantallen Tregs in hun bloed wanneer sprake is van actieve ziekte. Onderzoek van Lin toont echter dat patiënten met actieve SLE hogere mRNA-concentraties van Foxp3 in hun CD4+ T-cellen hebben dan gezonde mensen (controle-groep) en patiënten met inactieve SLE.

IBD

Bij vrijwel alle IPEX-patiënten is sprake van irritable bowel disease (IBD: colitis ulcerosa (CU) of morbus crohn) en bij grote aantallen muizen met auto-immuunaandoeningen wordt inflammatoire colitis aangetroffen. Ook is aangetoond dat concentratieverhoudingen CD4+ T-cellen- Tregs in de lamina propria van darmen van gezonde mensen vergelijkbaar zijn met die in perifeer bloed van gezonde mensen. Uit deze gegevens wordt afgeleid dat Tregs waarschijnlijk van belang zijn voor immunologische homeostase in de darmen en dat afwijkingen aan Tregs. Bij zowel patiënten met Crohn als CU worden in perifeer bloed lage concentraties Tregs gemeten tijdens actieve ziekte. In de darmmucosa worden dan juist verhoogde aantallen Tregs gevonden. Het is nog niet duidelijk of hier sprake is van migratie van Tregs. De Tregs van IBD-patiënten functioneren normaal.

RA

Rheumatische artritis (RA) is een auto-immuunziekte, gekenmerkt door gezwollen en pijnlijke gewrichten als gevolg van chronische ontsteking. Naar de relatie tussen Tregs en RA is betrekkelijk veel onderzoek gedaan. De resultaten van de studies zijn in dit geval verrassend eenduidig: tijdens actieve ziekte worden verlaagde concentraties Tregs aangetroffen in perifere bloed en juist hoge aantallen in synoviaal vocht van aangedane gewrichten. De Tregs uit het synoviaal vocht hebben hoge expressie van Foxp3, CTLA-4, GITR en andere markers, wat duidt op een vergevorderde differentiatie. Ze hebben dan ook een sterkere suppressieve werking dan de Tregs uit het perifere bloed.

Psoriasis

Psoriasis is een chronische auto-immuunaandoening van de huid (met uitzondering van psoriasis arthropatica) waarin T-cellen een grote rol spelen. In aangedane plekken worden lage aantallen Tregs gevonden. Onderzoeken reeds verricht naar Tregs bij psoriasis, behelzen vrijwel allemaal kleine populaties patiënten. Sugiyama heeft zeventien psoriasis-patiënten vergeleken met vijftien gezonde mensen. Alle deelnemers blijken een vergelijkbaar aantal Tregs te hebben in hun bloed. Tregs van de patiënten in de huidlaesies blijken echter niet goed te functioneren: de inhiberende capaciteit van de Tregs is sterk verminderd. Activatie van CD4+/CD25- T-cellen wordt niet goed geblokkeerd en bovendien wordt de proliferatie van hyperreactieve psoriasis-effector T-cellen niet adequaat geremd. Opmerkelijk is de bevinding van Sugiyama dat in de laesies Tregs van psoriasis-patiënten zich niet kunnen vermeerderen.

In Nijmegen is vorig jaar bij zeven psoriasis-patiënten aangetoond dat zowel de dermis als epidermis van laesies een significante hoeveelheid Tregs bevatten, terwijl in de huid van gezonde mensen Tregs niet aanwezig zijn.

AD

Atopische dermatitis (AD) of eczeem is een veel voorkomende chronische, terugkerende huidontsteking als reactie op allergenen. Als een ontsteking optreedt, migreren T-helpercellen van het type 2 (Th-2 cellen) naar de dermis. Onder invloed van IL-12 veranderen die Th-2 cellen van fenotype en gaan ze onder andere grote hoeveelheden IFN- γ en TNF- α produceren. Deze effector cytokines en dan met name IFN- γ leiden tot apoptose van keratinocyten. Deze cellen gaan hierop zelf chemokines produceren die expressie van IFN- γ stimuleren. Hierdoor breidt de apoptose van de keratinocyten steeds verder uit tot in de epidermis. AD-laesies zijn histologisch te herkennen aan dermale mononucleaire infiltraten en spongiosis (sereus exudaat) in de epidermis. Verhagen heeft van vijftien patiënten AD-laesies onderzocht. In de laesies blijken geen Tregs aanwezig zijn, wel CD25+/Foxp3- T-cellen. In biopsies van niet-aangedane huid van dezelfde patiënten werden ook geen Foxp3+ cellen aangetroffen. In de laesies blijken de belangrijkste Treg-cytokines TGF- β en IL-10 wel in hoge mate aanwezig te zijn. Volgens Verhagen worden die cytokines door andere soorten regulatoire T-cellen geproduceerd dan de natuurlijke Treg. Voorts suggereert hij dat de Foxp3- cellen wellicht een belangrijke rol spelen bij het onder controle houden van ontstekingsreacties in de huid.

Therapie met Tregs

Bij veel (auto-)immuunaandoeningen worden tijdens actieve ziekte doorgaans sterke immuun-suppressiva voorgeschreven. Deze medicijnen (steroïden, cytotoxische medicatie) hebben ernstige bijwerkingen en kunnen infecties, nieuwe auto-immuunziekten en zelfs maligniteiten induceren. Indien bovengenoemde ziektebeelden inderdaad in sterke mate gecorreleerd zijn met Tregs, lijkt het beïnvloeden van Tregs - zowel aantallen als functie - ten einde die ziekten in bedwang te houden of zelfs te voorkomen, een logische en wenselijke stap.

Therapie met Tregs is nu nog toekomstmuziek, maar de belangstelling is groot; het aantal onderzoeken groeit gestaag. Een groot voordeel van eventuele therapie met Tregs is dat de cellen ex vivo vermeerderd en gemanipuleerd kunnen worden. Patiënten zullen dus met autologe cellen behandeld kunnen worden. Een groot nadeel lijkt het feit dat de suppressieve werking van Tregs niet specifiek is en ook moet heel goed worden onderzocht of immuunsuppressie met behulp van Tregs niet leidt tot verhoogde kans op tumoren of infecties.

Referenties

- R.K. Gershon, A disquisition on suppressor T cells, *Transplant Rev* 26, 170–185 (1975)
- Fujimoto, S., Greene, M. and Sehon, A.H. Immunosuppressor T cells in tumour bearing host. *Immunol. Commun.* 4 201-217 (1975)
- Moller G. Do suppressor T-cells exist? *Scand J Immunology* 1988; 27 (3): 247-50
- Sakaguchi S, Takahashi T, Nishizuka Y. Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis. II Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med* (1982); 156: 1577–1586.
- Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T-cell subset. I. Evidence for the active participation of T-cells in natural self-immune response. *J Exp Med* (1985); 161: 72–87.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T-cell subset. V. Neonatal administration of cyclosporin A causes autoimmune disease. *J Immunol* 1989; 142: 471–480.
- Sakaguchi, Natural arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22, 531-562 (2004)
- S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, M. Asano, M. Itoh and M. Toda, Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 155 (1995)
- Maloy, K.J., and Powrie, F. 2001. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat. Immunol.* 2: 816-822 REVIEW
- Suri-Payer E, Amar AZ, Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol* 1998; 160: 1212-1218.
- Baecher-Allan C, Hafler DA. Suppressor T cells in human diseases. *J Exp Med* 2004; 200 (3): 273-276 REVIEW
- Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167: 1245-1253
- Hirahara K, Liu L, Clark RA, Yamanaka K, Fuhlbrigge RC, Kupper TS. The majority of human peripheral blood CD4+CD25highFoxp3+ regulatory T cells bear functional skin-homing receptors. *J Immunol.* 2006 Oct 1; 177 (7): 4488-94
- Hong S, Wilson MT, Serizawa I, Wu L, Singh N, Naidenko OV, Miura T, Haba T, Scherer DC, Wei J, Kronenberg M, Koezuka Y, Van Kaer L. The natural killer T-cell ligand alpha galactosylceramide prevents autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Nat Med.* 2001 Sep; 7 (9): 1052-6
- M.E. Brunkow, E.W. Jeffery, K.A. Hjerrild, B. Paeper, L.B. Clark and S.A. Yasayko et al., Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse, *Nat Genet* 27 2001
- Fontenot, J. D., Rasmussen, J. P., Williams, L. M., Dooley, J. L., Farr, A. G. and Rudensky, A. Y., Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor Foxp3. *Immunity* 2005 22: 329-341
- Virginia L. Godfrey, Scurfy mice: a model for autoimmune disease, *Oak Ridge National Laboratory Review* Vol. 26, No. 1
- R.S. Wildin, F. Ramsdell, J. Peake, F. Faravelli, J.L. Casanova and N. Buist et al., X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy, *Nat Genet* 27 2001
- C.L. Bennett, J. Christie, F. Ramsdell, M.E. Brunkow, P.J. Ferguson and L. Whitesell et al., The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of Foxp3, *Nat Genet* 27 2001
- Gavin, M. A., Torgerson, T. T., Houston, E., deRoos, P., Ho, W. Y., Stray-Pedersen, A., Ocheltree, E. L. et al., Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006 103: 6659-6664

- Shevach, E. Regulatory/Suppressor T Cells in Health and Disease *Arthritis & Rheumatism* Vol. 50, No. 9, September 2004, pp 2721–2724 REVIEW
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, Young DA, Shevach EM, Collins M, et al. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid- induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16: 311–23
- Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999; 162: 5317–5326
- Papiernik M, de Moraes ML, Pontoux C, Vasseur F, Penit C. Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R alpha chain, resistance to clonal deletion and IL-2 dependency. *Int Immunol* 1998; 10: 371–378
- Wan, Yisong Y. & Flavell, Richard A. The roles for cytokines in the generation and maintenance of regulatory T cells. *Immunological Reviews* 212 (1), 114–130 REVIEW
- Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller AC, Horak I . Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253– 261
- Suzuki H , et al. Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor beta. *Science* 1995; 268: 1472– 1476
- Willerford DM, Chen J, Ferry JA, Davidson L, Ma A, Alt FW . Interleukin-2 receptor alpha chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. *Immunity* 1995; 3: 521– 530
- Antov A, Yang L, Vig M, Baltimore D, Van Parijs L . Essential role for STAT5 signaling in CD25+CD4+ regulatory T cell homeostasis and the maintenance of self-tolerance. *J Immunol* 2003; 171: 3435– 3441
- Snow JW, Abraham N, Ma MC, Herndier BG, Pastuszak AW, Goldsmith MA . Loss of tolerance and autoimmunity affecting multiple organs in STAT5A/5B-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 5042– 5050
- Malek TR, Yu A, Vincek V, Scibelli P, Kong L . CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2Rbeta-deficient mice. Implications for the nonredundant function of IL-2. *Immunity* 2002; 17: 167– 178
- Thornton AM, Piccirillo CA, Shevach EM . Activation requirements for the induction of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *Eur J Immunol* 2004; 34: 366– 376
- Peterson, P., K. Nagamine, H. Scott, M. Heino, J. Kudoh, N. Shimizu, S.E. Antonarakis, and K.J. Krohn. 1998. APECED: a monogenic autoimmune disease providing new clues to self-tolerance. *Immunol. Today*. 19: 384–386
- Watanabe N , et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005; 436: 1181– 1185
- Khattari, R., Cox, T., Yasayko, S.A., Ramsdell, F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat. Immunol.* 4: : 337–342 (2003)
- Sakaguchi, S. 2004. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22: : 531–562 REVIEW
- Fontenot, J.D., Gavin, M.A., and Rudensky, A.Y. 2003. . Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 4: : 330–336
- Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International Immunology* 1998; 10: p.1969–1980
- Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, et al. 2000. Immunologic self tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 192: p.303–310
- Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International Immunology* 1998; 10: p.1969–80
- Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: p.225–52, REVIEW

- J.D. Fontenot, A.Y. Rudensky, Molecular aspects of regulatory T cell development, *Seminars in Immunology* 16 (2004) 73–80).REVIEW
- Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med.* 2007 Jan 23.REVIEW
- Tang, Q. et al. (2004) Distinct roles of CTLA-4 and TGF- β in CD4+CD25+ regulatory T cell function. *Eur. J. Immunol.* 34, 2996–3005).
- Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 2003; 197: p.403-11
- Clark RA, Kupper TS. IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood.* 2007 Jan 1; 109 (1): 194-202
- Takahashi, T. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.* 10, 1969–1980 (1998)
- Thornton, A.M. and Shevach, E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J. Exp. Med.* (1998) 188, 287–296
- Fallarino, F. et al. (2006) The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J. Immunol.* 176, 6752–6761
- Kingsley, C.I. et al. (2002) CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J. Immunol.* 168, 1080–1086
- Uhlig, H.H. et al. (2006) Characterization of Foxp3+CD4+CD25+ and IL-10-secreting CD4+CD25+ T cells during cure of colitis. *J. Immunol.* 177, 5852–5860
- Powrie F, Carlino J, Leach MW, Mauze S, Coffman RL . A critical role for transforming growth factor- β but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB α CD4+ T cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2669– 2674
- Grossman, W.J. et al. (2004) Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 21, 589–601
- Torgerson TR, Regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 Aug; 28 (1): 63-76 REVIEW
- Lee JH, Wang LC, Lin YT et al (2006) Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 117: 280–286
- Torgerson TR, Regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 Aug; 28 (1): 63-76 REVIEW
- Maul J, Loddenkemper C, Mundt P et al (2005) Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25 (high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 128: 1868–1878
- De Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS et al (2004) CD4+ CD25 (bright) regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 172: 6435–6443
- Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ et al (2004) Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch Dermatol* 140: 466–472
- Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, McCormick TS, Cooper KD. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *Immunol.* 2005 Jan 1; 174 (1): 164-73
- Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, van Erp PE. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in Psoriasis. *Dermatology* 2006; 213 (2): 111-117
- Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA (2006) Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J. of Allergy and Clin. Immun., Vol. 117, Issue 1, Pages 176-183*

Introductie

Wereldwijd is huidkanker het meest voorkomende type kanker onder de blanke bevolking en de incidentie van aan UV-licht gerelateerde huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) stijgt fors. De ultraviolette (UV) straling aanwezig in zonlicht is meestal een van de sleutelfactoren in de pathogenese van huidkanker en hierover wordt dan ook veel geschreven.

Naast UV-straling zijn ook andere factoren van wezenlijk belang. Zo heeft Sprecher heel recent aangetoond dat genetische variatie een belangrijke rol speelt in de individuele respons op het oncogene effect van UV-straling. Een andere belangrijke factor is de status van het immuunsysteem, getuige het feit dat de incidentie van huidkanker onder immuun-gecompromiteerde patiënten hoger is dan gemiddeld. Patiënten die langdurige immuunsuppressieve therapie hebben ondergaan, - bijvoorbeeld transplantatie-patiënten - ontwikkelen tot wel dertig keer vaker een plaveiselcelcarcinoom en dan met name op plekken van het lichaam die langdurig zijn blootgesteld aan zonlicht zoals het gelaat, de nek en de handrug.

De plek waar de huidtumoren veelal verschijnen, is sterk gerelateerd aan zonlicht-expositie, maar dat verklaart niet waarom juist immuungecompromiteerde patiënten zoveel meer kans hebben op huidkanker. Een mogelijke verklaring voor dit feit is dat een groeiend aantal tumoren virus-gerelateerd zijn. Een goed voorbeeld hiervan is het Kaposi-saroom dat sterk in verband wordt gebracht met het humaan herpes virus type-8.

Hieronder volgt een drietal voorbeelden van een patiënt waarbij het onderdrukken van het immuunsysteem mede heeft geleid tot de ontwikkeling van maligne huidtumoren.

Casus 1

Een destijds 51-jarige man werd 9 jaar geleden voor het eerst naar de polikliniek dermatologie verwezen in verband met veel wrachtige huidlaesies. Hij had in 1983 een niertransplantatie ondergaan waarvoor hij momenteel nog 10 mg prednison en 150 mg azathioprine gebruikt. De patiënt ging al jaren regelmatig op vakantie naar Kreta. Hij was nooit bij een dermatoloog geweest. Bij dermatologisch onderzoek werden enkele hyperkeratotische elementen gezien, die goed pasten bij actinische keratosen en verrucae vulgaris. Bovendien werden op de rechter schouder en onder de linker oksel twee voor huidkanker verdachte laesies gezien. Histo-pathologisch werd vastgesteld dat het respectievelijk een plaveiselcelcarcinoom en een basaalcelcarcinoom waren. Sindsdien werden bij deze patiënt 62 basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen verwijderd. Met name de plaveiselcelcarcinomen in het gelaat gedroegen zich zeer agressief en moesten deels gereëxcideerd worden. Tot nu toe heeft zich geen metastasering voorgedaan. Met name in de laatste twee jaar zijn progressief meer huidtumoren ontstaan. Begin 2007 ontwikkelde de patiënt leverfunctiestoornissen door het langdurige azathioprinegebruik. Inmiddels krijgt hij sirolimus in plaats van azathioprine. Deze patiënt zal waarschijnlijk huidkanker blijven ontwikkelen zolang hij immuunsuppressie nodig heeft.

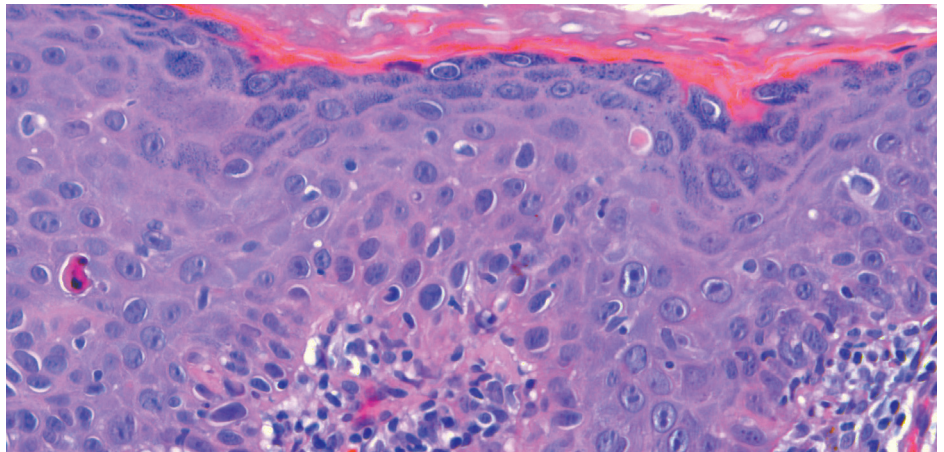
Casus 2

Een 73-jarige man is via de polikliniek nefrologie verwezen naar de polikliniek dermatologie in verband met niet genezende plekjes in het gelaat en op de romp, nadat hij al meerdere keren had aangegeven zich over deze plekken zorgen te maken. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldt onder andere een prostaatcarcinoom waarvoor in opzet curatieve radiotherapie is ingezet. Voorts is de patiënt wegens terminaal nierfalen op de wachtlijst voor een niertransplantatie gezet. De man heeft in het verleden lange tijd in de tropen doorgebracht. Bovendien is hij jaren als bouwvakker werkzaam geweest. Bij dermatologisch onderzoek worden in het gelaat en op de romp een negental voor basaalcelcarcinoom verdachte elementen gezien.

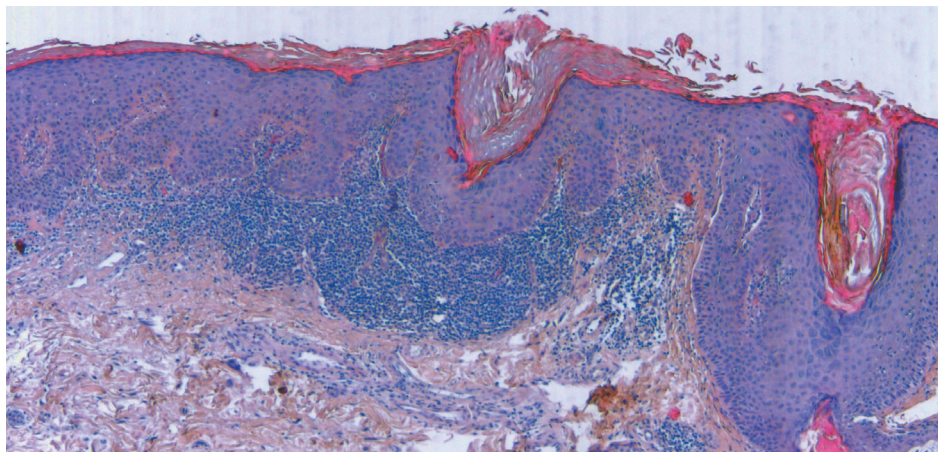
De meeste van deze basaalcelcarcinomen kunnen met conventionele chirurgie geopereerd worden. Een drietal zal behandeld worden middels Mohs' micrografische chirurgie volgens verse weefselvariant. Het basaalcelcarcinoom onder het rechteroog zal worden gereconstrueerd met hulp van de afdeling plastische chirurgie. Ook zal tijdens deze Mohs' operatie een oogarts aanwezig zijn. Deze patiënt heeft reeds meerdere huidmaligniteiten voor zijn transplantatie ontwikkeld. Te verwachten valt dat het aantal nieuwe huidtumoren na een transplantatie met langdurige immuunsuppressie nog zal stijgen.

Casus 3

Een 57-jarige patiënte die in 1981 een niertransplantatie had ondergaan (en sindsdien azathioprine en prednison gebruikt), kwam in 1991 voor het eerst op de polikliniek dermatologie in verband met een plaveiselcelcarcinoom. Sindsdien is bij patiënte een 26-tal huidmaligniteiten geëxcideerd. Omdat bij deze patiënte eruptief zeer snel achter elkaar nieuwe elementen ontstaan, worden deels ook kleine beginnende en nieuwe eruptieve laesies (keratoacantomen of plaveiselcelcarcinomen) kleiner dan 1 cm geëxcideerd. Voorts is met de patiënte al meerdere keren therapie met acitretine in een dosis van 0,5 mg per kilogram lichaamsgewicht besproken. De patiënte heeft zich in het verleden vrij veel aan zonlicht blootgesteld en zij heeft bovendien lange tijd gerookt. Te verwachten valt dat zonder de medicatie het aantal huidlaesies zal toenemen.



Een actinische keratose met een opvallend uitgebreid inflammatoir infiltraat in de dermis (vergroting 100x)



Een actinische keratose met een opvallend uitgebreid inflammatoir infiltraat in de dermis (vergroting 40x)

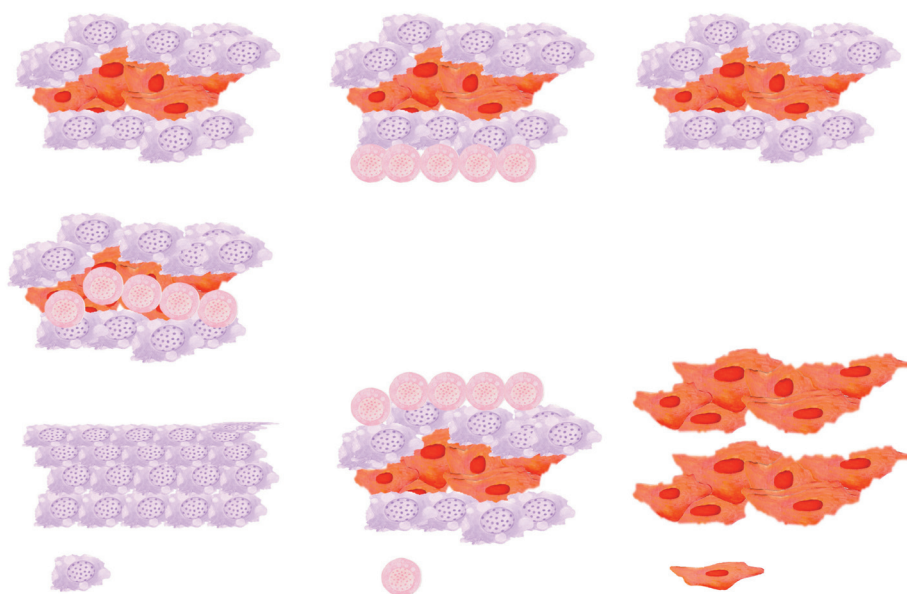
Kanker en het immuunsysteem

De hypothese dat het immuunsysteem tegen kanker beschermt, werd voor het eerst door Ehrlich in 1909 gepostuleerd. In de jaren 50 van de vorige eeuw werd deze hypothese gemodificeerd en in de jaren tachtig verfijnd, na veel onderzoek met onder andere naakte muizen. Men gaat er tegenwoordig van uit dat het immuunsysteem op drie verschillende manieren aandeel heeft in de preventie van huidtumoren.

Allereerst biedt het immuunsysteem bescherming tegen virusgeïnduceerde tumoren door de virale infectie te beteugelen. Ten tweede wordt door eliminatie van pathogenen een ontstekingsreactie voorkomen die kan leiden tot een tumorvriendelijk milieu. Tenslotte kan het immuunsysteem tumorcellen elimineren met behulp van tumorspecifieke antigenen of moleculen. Deze manier van beschermen geschiedt via het zogeheten 'tumor immuun surveillance systeem'. Aangenomen wordt dat het immuunsysteem kankercellen herkent en deze verwijdert voordat deze uit kunnen groeien; zie figuur 3. Dit systeem is zeker niet feilloos, want tumoren ontwikkelen zich ook bij patiënten met een schijnbaar intact immuunsysteem.

Heel nieuw is het nog verder te ontwikkelen model van 'tumor immuno-editing', dat een completere beschrijving geeft dan het huidige 'tumor immuun surveillance systeem', van de relatie tussen immuun-systeem en tumorontwikkeling. Dit tumor immuno-editing concept is onderverdeeld in drie fasen: eliminatie (designated elimination), evenwicht (equilibrium) en ontsnapping (escape); zie figuur 3.

De eliminatie-fase komt overeen met de 'tumor surveillance', waarbij tumorcellen worden verwijderd die zijn ontstaan door een falend intrinsiek tumor suppressor mechanisme. De eliminatie van tumorcellen kan echter onvolledig zijn. In dat geval ontstaat een evenwicht tussen de tumorcellen en het immuunsysteem, zo veronderstelt men nu. Tijdens deze evenwichtsperiode houden de tumorcellen zich ogenschijnlijk rustig, maar in veel gevallen ontstaan nieuwe mutaties. Het immuunsysteem heeft in deze periode nog steeds kans met een nieuwe tumorspecifieke respons de tumorcellen te elimineren. Lukt dit niet en houdt de evenwichtsperiode aan, dan stijgt de kans op immuun-respons-resistente tumorcellen. Dit zijn cellen waarvan belangrijke reparatie- of suppressor-genen als p53 zijn gemuteerd. Deze tumorcellen leiden tot verdere tumorprogressie (escape). In actinisch beschadigde huid zijn meer dan honderd gebieden met cellen met potentieel autonome tumorgroeimogelijkheden.



Figuur 3

Toch is de kans op autonome tumorgroei bij een intact immuunsysteem laag gebleken. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat genmutaties zoals p53, p16(INK4a) and Ha-ras slechts sporadisch voorkomen. Bovendien worden actinische keratosen altijd omgeven door een dicht infiltraat wat duidt op een lokale immunresponse.

DNA beschadiging en immunologie

Slechts één tot twee procent van al het zonlicht dat de aarde bereikt, heeft een golflengte tussen de 290 en 320 nm. Toch is voornamelijk dit zogeheten UV-B licht verantwoordelijk voor door zonlicht ontstane DNA-schade. Expositie aan UV-B straling is duidelijk gerelateerd aan alle vormen van huidkanker. Langdurige blootstelling aan UV-B straling leidt tot functionele veranderingen van zowel de normale huidcellen als de infiltrerende cellen. Bovendien heeft blootstelling aan UV-B straling ook een immuunsuppressieve werking. In de dermatologie wordt dit fenomeen gebruikt voor therapeutische doeleinden. UV-B therapie (lichttherapie) wordt ingezet bij onder andere vitiligo, psoriasis, atopisch eczeem en lichen planus.

In een muizenmodel vormen de regulatoire T-cellen (Tregs) een belangrijke schakel in de fotocarcinogenese van de immuunrespons. Tregs zijn in staat ontstekingscellen en -factoren te inhiberen, wat heel belangrijk is voor de immunologische homeostase. Tregs kunnen echter ook anti-tumorale effectorcellen inhiberen. Hoewel Tregs lang geleden zijn ontdekt, is het werkingsmechanisme van deze cellen nog niet helemaal duidelijk. Wel is bekend dat UV-licht Tregs kan activeren. Door UV-licht geactiveerde Tregs zijn CD4+/CD25+ cellen die ook CTLA-4 (CD152) tot expressie brengen. CTLA-4 is een membraaneiwit dat co-stimulatie inhibeert en daardoor immuunsuppressief werkt.

UV-geïnduceerde Tregs produceren het anti-inflammatoire interleukine-10 (IL-10). Dit wekt de suggestie dat IL-10 een belangrijke mediator is voor de door UV-geïnduceerde immuunsuppressie, die uiteindelijk kan leiden tot tumortolerantie. Additioneel leidt UV-straling ook tot inhibitie van antigeenpresentatie door Langerhanscellen in de huid. Op deze wijze is zowel de inductie van het immuunsysteem als ook de eerste protectie voor antigenen geïnhibeerd. De functie van de Langerhanscellen wordt door UV-straling zelf aangetast omdat UV-straling cytotoxisch is. Bovendien leidt UV-straling tot IL-10 productie door Tregs. Sommige huidtumoren produceren zelf IL-10. Dit duidt erop dat IL-10 een rol heeft in de tumorgenese. Melanomen hebben een duidelijk slechtere prognose wanneer ze IL-10 produceren. Er zijn ook interleukines met een immuun-stimulatoir effect op antigeen-presenterende cellen. Mogelijk kunnen IL-12 en IL-23 de immuunsuppressie van UV-licht en IL-10 inhiberen. Een tekort aan IL-12 leidt tot tumor-angiogenese en proliferatie.

Het immuno-editing model

In het immuno-editing model zijn zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem betrokken bij het remmen van de tumorgenese. Het beste laten zich de effecten van cytokines, celfuncties en gendefecten in het muizenmodel bestuderen. Aan de hand van het muizenmodel is goed te zien, dat wanneer bij CD8+ T-cellen en natural killercellen (NK-cellen) het enzym perforine ontbreekt, de eliminatie van tumorcellen moeilijker wordt. Dit leidt tot een toename van de ontwikkeling van B-cel lymfomen. Muizen met een ontbrekend TNF-gerelateerde apoptose inducerende ligand (TRAIL) ontwikkelen op latere leeftijd eveneens lymfomen. TRAIL activeert een lysosomaal systeem dat leidt tot apoptose.

Het model beschrijft ook hoe het immuunsysteem de tumorgenese juist kan stimuleren. Reeds in 1863 legde Virchow verband tussen plekken van chronische inflammatie en het ontstaan van kanker. Om de carcinogenese bij inflammatie te begrijpen is het belangrijk de functie van inflammatie bij wondgenezing en infectie te kennen. Een gezonde ontstekingsreactie is zelf-limiterend; dysregulatie van een of meerdere factoren die een rol spelen in het helingsproces kan leiden tot proliferatie, overleving en migratie van cellen, neoplasie en uiteindelijk dus

carcinogenese. Belangrijke factoren van het aangeboren immuunsysteem in dit verband zijn bijvoorbeeld selectines en chemokines als TGF- β , TNF- α . Onderzoek met muizen heeft aangetoond dat cyclo-oxygenase-2 (COX-2) huidkanker kan faciliteren. Inmiddels worden COX-2 remmers met succes bij actinische keratosen ingezet als therapie.

Therapeutische mogelijkheden

Voor het onderdrukken van carcinogenese lijkt het garanderen van een efficiënte immuunrespons op antigenen dan wel ontregelde cellen een must. Het versterken van een immuunrespons kan op verschillende manieren.

De makkelijkste vorm van protectie waarbij het immuunsysteem wordt 'opgepept' is vaccinatie. Vaccineren tegen kanker behoort tot de mogelijkheden tegenwoordig. Een voorbeeld hiervan is de hepatitis B vaccinatie; door het voorkomen van de infectie daalt de prevalentie van leverkanker. Een ander bekend voorbeeld is de recent geïntroduceerde HPV- vaccinatie bij tienermeisjes die de kans op een cervicale neoplasie en uiteindelijk een infiltratief groeiend cervixcarcinoom significant reduceert.

In het geval van een melanoom wordt duidelijk dat incubatie van melanoomcellen met dendritische cellen niet voldoende is om een anti-tumorrespons op te wekken. Verbetering van een dergelijke respons valt pas te verwachten wanneer de precieze antigenen bekend zijn. Toch wordt nu al geprobeerd tumorvaccinatie te verbeteren met nieuwe adjuvante therapeutica. Een voorbeeld hiervan is het gebruik van de Toll-like receptor-9 (TLR-9) agonist. TLR-9 activeert voornamelijk humane B-cellen en plasmatoïde dendritische cellen en versterkt de immuunrespons aanzienlijk. De agonist wordt nu aan verschillende virusvaccinaties toegevoegd en zou de anti-tumorrespons moeten stimuleren. Dit wordt momenteel onderzocht bij melanoom patiënten.

T-cellen kunnen voor therapeutische doeleinden worden ingezet wanneer ze op dusdanige wijze worden gekweekt dat ze tumorspecifieke antigenen herkennen. De eerste successen met gekweekte T-cellen bij virusinfecties zijn reeds geboekt. Zo hebben Dudley et. al. aangetoond dat tumorregressie kan worden bereikt met ingespoten 'anti-tumor T-cellen' die in vitro zijn gekweekt. Mogelijk is dit model verder te verbeteren door bijkomende vaccinatie met dendritische cellen. Toch is het niet aannemelijk dat grote reeds bestaande tumoren volledig in regressie gaan door vaccinatie door T-cel-activatie alleen. Gecombineerde therapieën zullen waarschijnlijk worden ontwikkeld, bijvoorbeeld vaccinatie met dendritische cellen in combinatie met immuunstimulatorische moleculen.

Opties zijn er voor een blokkade van CTLA-4. Deze blokkade resulteert in een toename van effector T-cellen en afname van suppressieve T-cellen. Dit heeft vermoedelijk een groot anti-tumor-effect. Belangrijk is wel te onderzoeken of een dergelijke blokkade ook auto-immuunziekten kan induceren. Bovendien bestaat de kans dat de geïnduceerde immuunrespons zo hevig verloopt, dat die moeilijk is te controleren.

In klinische studies is de CTLA-4 blokkade al bij patiënten met een melanoom toegepast in combinatie met vaccinatie of andere adjuvante therapie (monoclonale antilichamen). Dit heeft reeds tot een duidelijke tumorreductie geleid. Monoklonale antilichamen en kinase-remmers hebben reeds een veelvoudige rol in de behandeling van verschillende soorten kanker bewezen en mogelijk dat een combinatie van deze met een immuun-modulerende therapie effectiever is. Vooralsnog werkt de immuun-modulerende therapie het best bij beginnende vormen van kanker, waarbij het tot een volledige eliminatie van de tumorcellen kan komen. Een goed voorbeeld hiervan is de behandeling voor basaalcelcarcinomen, actinische keratosen en lentigo maligna met imiquimodcrème.

Referenties

- R.K. Gershon, A disquisition on suppressor T cells, *Transplant Rev* 26, 170–185 (1975)
- Fujimoto, S., Greene, M. and Sehon, A.H. Immunosuppressor T cells in tumour bearing host. *Immunol. Commun.* 4 201-217 (1975)
- Moller G. Do suppressor T-cells exist? *Scand J Immunology* 1988; 27 (3): 247-50
- Sakaguchi S, Takahashi T, Nishizuka Y. Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis. II Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med* (1982); 156: 1577–1586.
- Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T-cell subset. I. Evidence for the active participation of T-cells in natural self-immune response. *J Exp Med* (1985); 161: 72–87.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T-cell subset. V. Neonatal administration of cyclosporin A causes autoimmune disease. *J Immunol* 1989; 142: 471–480.
- Sakaguchi, Natural arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22, 531-562 (2004)
- S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, M. Asano, M. Itoh and M. Toda, Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 155 (1995)
- Maloy, K.J., and Powrie, F. 2001. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat. Immunol.* 2: 816-822 REVIEW
- Suri-Payer E, Amar AZ, Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol* 1998; 160: 1212-1218.
- Baecher-Allan C, Hafler DA. Suppressor T cells in human diseases. *J Exp Med* 2004; 200 (3): 273-276 REVIEW
- Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167: 1245-1253
- Hirahara K, Liu L, Clark RA, Yamanaka K, Fuhlbrigge RC, Kupper TS. The majority of human peripheral blood CD4+CD25highFoxp3+ regulatory T cells bear functional skin-homing receptors. *J Immunol.* 2006 Oct 1; 177 (7): 4488-94
- Hong S, Wilson MT, Serizawa I, Wu L, Singh N, Naidenko OV, Miura T, Haba T, Scherer DC, Wei J, Kronenberg M, Koezuka Y, Van Kaer L. The natural killer T-cell ligand alpha galactosylceramide prevents autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Nat Med.* 2001 Sep; 7 (9): 1052-6
- M.E. Brunkow, E.W. Jeffery, K.A. Hjerrild, B. Paeper, L.B. Clark and S.A. Yasayko et al., Disruption of a new forkhead/ winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse, *Nat Genet* 27 2001
- Fontenot, J. D., Rasmussen, J. P., Williams, L. M., Dooley, J. L., Farr, A. G. and Rudensky, A. Y., Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor Foxp3. *Immunity* 2005 22: 329-341
- Virginia L. Godfrey, Scurfy mice: a model for autoimmune disease, *Oak Ridge National Laboratory Review* Vol. 26, No. 1
- R.S. Wildin, F. Ramsdell, J. Peake, F. Faravelli, J.L. Casanova and N. Buist et al., X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy, *Nat Genet* 27 2001
- C.L. Bennett, J. Christie, F. Ramsdell, M.E. Brunkow, P.J. Ferguson and L. Whitesell et al., The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of Foxp3, *Nat Genet* 27 2001
- Gavin, M. A., Torgerson, T. T., Houston, E., deRoos, P., Ho, W. Y., Stray-Pedersen, A., Ocheltree, E. L. et al., Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006 103: 6659-6664

- Shevach, E. Regulatory/Suppressor T Cells in Health and Disease *Arthritis & Rheumatism* Vol. 50, No. 9, September 2004, pp 2721–2724 REVIEW
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, Young DA, Shevach EM, Collins M, et al. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid- induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16: 311–23
- Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999; 162: 5317–5326
- Papiernik M, de Moraes ML, Pontoux C, Vasseur F, Penit C. Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R alpha chain, resistance to clonal deletion and IL-2 dependency. *Int Immunol* 1998; 10: 371–378
- Wan, Yisong Y. & Flavell, Richard A. The roles for cytokines in the generation and maintenance of regulatory T cells. *Immunological Reviews* 212 (1), 114–130 REVIEW
- Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller AC, Horak I . Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253– 261
- Suzuki H , et al. Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor beta. *Science* 1995; 268: 1472– 1476
- Willerford DM, Chen J, Ferry JA, Davidson L, Ma A, Alt FW . Interleukin-2 receptor alpha chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. *Immunity* 1995; 3: 521– 530
- Antov A, Yang L, Vig M, Baltimore D, Van Parijs L . Essential role for STAT5 signaling in CD25+CD4+ regulatory T cell homeostasis and the maintenance of self-tolerance. *J Immunol* 2003; 171: 3435– 3441
- Snow JW, Abraham N, Ma MC, Herndier BG, Pastuszak AW, Goldsmith MA . Loss of tolerance and autoimmunity affecting multiple organs in STAT5A/5B-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 5042– 5050
- Malek TR, Yu A, Vincek V, Scibelli P, Kong L . CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2Rbeta-deficient mice. Implications for the nonredundant function of IL-2. *Immunity* 2002; 17: 167– 178
- Thornton AM, Piccirillo CA, Shevach EM . Activation requirements for the induction of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *Eur J Immunol* 2004; 34: 366– 376
- Peterson, P., K. Nagamine, H. Scott, M. Heino, J. Kudoh, N. Shimizu, S.E. Antonarakis, and K.J. Krohn. 1998. APECED: a monogenic autoimmune disease providing new clues to self-tolerance. *Immunol. Today*. 19: 384–386
- Watanabe N , et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005; 436: 1181– 1185
- Khattari, R., Cox, T., Yasayko, S.A., Ramsdell, F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat. Immunol.* 4: : 337–342 (2003)
- Sakaguchi, S. 2004. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22: : 531–562 REVIEW
- Fontenot, J.D., Gavin, M.A., and Rudensky, A.Y. 2003. . Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 4: : 330–336
- Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International Immunology* 1998; 10: p.1969–1980
- Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, et al. 2000. Immunologic self tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 192: p.303–310
- Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International Immunology* 1998; 10: p.1969–80
- Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: p.225–52, REVIEW

- J.D. Fontenot, AY. Rudensky, Molecular aspects of regulatory T cell development, *Seminars in Immunology* 16 (2004) 73–80).REVIEW
- Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med.* 2007 Jan 23.REVIEW
- Tang, Q. et al. (2004) Distinct roles of CTLA-4 and TGF- β in CD4+CD25+ regulatory T cell function. *Eur. J. Immunol.* 34, 2996–3005).
- Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 2003; 197: p.403-11
- Clark RA, Kupper TS. IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood.* 2007 Jan 1; 109 (1): 194-202
- Takahashi, T. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.* 10, 1969–1980 (1998)
- Thornton, A.M. and Shevach, E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J. Exp. Med.* (1998) 188, 287–296
- Fallarino, F. et al. (2006) The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J. Immunol.* 176, 6752–6761
- Kingsley, C.I. et al. (2002) CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J. Immunol.* 168, 1080–1086
- Uhlig, H.H. et al. (2006) Characterization of Foxp3+CD4+CD25+ and IL-10-secreting CD4+CD25+ T cells during cure of colitis. *J. Immunol.* 177, 5852–5860
- Powrie F, Carlino J, Leach MW, Mauze S, Coffman RL . A critical role for transforming growth factor- β but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB α CD4+ T cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2669– 2674
- Grossman, W.J. et al. (2004) Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 21, 589–601
- Torgerson TR, Regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 Aug; 28 (1): 63-76 REVIEW
- Lee JH, Wang LC, Lin YT et al (2006) Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 117: 280–286
- Torgerson TR, Regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 Aug; 28 (1): 63-76 REVIEW
- Maul J, Loddenkemper C, Mundt P et al (2005) Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25 (high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 128: 1868–1878
- De Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS et al (2004) CD4+ CD25 (bright) regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 172: 6435–6443
- Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ et al (2004) Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch Dermatol* 140: 466–472
- Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, McCormick TS, Cooper KD. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *Immunol.* 2005 Jan 1; 174 (1): 164-73
- Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, van Erp PE. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in Psoriasis. *Dermatology* 2006; 213 (2): 111-117
- Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA (2006) Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J. of Allergy and Clin. Immun., Vol. 117, Issue 1, Pages* 176-183

Pruritus: een multifactorieel probleem

drs. H.C.J. Liberton, afdeling Dermatologie, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

Introductie

Jeuk of pruritus wordt gedefinieerd als een onplezierige sensatie die leidt tot een krabimpuls en die de kwaliteit van leven sterk beïnvloedt. De etiologie van pruritus is multifactorieel. Jeuk kan direct worden opgewekt door fysische of door chemische stimuli. Neurofysiologische en -immunologische processen zorgen voor de jeuksensatie als reactie op deze signalen. Ontstekingsmediatoren kunnen een grote productie van intracutane neurotrofinen induceren. Dit zijn peptiden die het sensibele zenuwstelsel gevoeliger maken bijvoorbeeld door inductie van groei van nieuwe axonen. De drempelwaarde voor jeuk gaat daardoor naar beneden, de expressie en/of de gevoeligheid van andere receptorsystemen die betrokken zijn bij de jeukontwikkeling neemt toe. De ontsteking wordt onderhouden door de mestcel en door het krabben zelf. Zo ontstaat er een vicieuze cirkel.

Pruritus wordt onderverdeeld in 4 groepen:

Pruritoceptieve jeuk

Jeuk die begint in de huid als gevolg van inflammatie, xerosis of huidbeschadigingen. De jeuksensatie wordt doorgegeven via de C-zenuwvezels, die ook verantwoordelijk zijn voor de geleiding van 'trage pijn'. Pruritoceptieve jeuk komt onder andere voor bij eczeem, urticaria, scabiës en als reactie op insectenbeten.

Neuropathische jeuk

Jeuk die ontstaat in het sensibele deel van het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals post-herpetische zoster, jeuk bij multipale sclerose en hersentumoren. Verminderde sympatische geleiding is waarschijnlijk verantwoordelijk voor deze symptomen.

Neurogene jeuk

Jeuk die eveneens in het CZS doch echter zonder aantoonbare neuropathologie ontstaat. Voorbeelden zijn jeuk van renale of hepatische orgine. Opiïde neuropeptiden spelen hierbij een causale rol.

Psychogene jeuk

Jeuk die voorkomt bij bijvoorbeeld parasietenwaan.

Casuïstiek

Patiënt A is een 53-jarige vrouw met sinds vier jaar bestaande jeukklachten. Vooral warmte versterkt de pruritus. Bij onderzoek zien we erythemateuze noduli en excoriaties op haar armen. Diverse orale en lokale middelen hebben geen effect gehad op haar klachten. Een biopsie toont een prurigo nodularis aan. Emla-crème in combinatie met capsäicine-creme FNA doorbrak uiteindelijk de jeukcyclus.

Patiënt B is een 63-jarige man die sinds anderhalf jaar last heeft van toenemende jeuk. Aanvankelijk ontwikkelt hij laesies aan zijn armen, later breidt de jeuk uit naar de rest van het lichaam. Bij onderzoek zien wij nodulair erytheem en forse excoriaties.

Ook hier toont een biopsie een prurigo nodularis aan. De tot nu toe gebruikte middelen hebben niet tot verlichting van de klachten geleid en de patiënt en zijn echtgenote zijn ten einde raad. We starten een behandeling met ciclosporine 3mg/kg/dg. Na veertien dagen heeft de patiënt minder jeukklachten. Na dertien weken verdwijnen de klachten. Zes weken naar het stoppen met de ciclosporine komen de klachten echter terug, zij het in mindere mate. De patiënt behandelt zijn jeukklachten nu met tacrolimus-creme. Indien de klachten toenemen zal weer gestart worden met ciclosporine.

Patiënt C is een 43-jarige man die door zijn huisarts reeds tweemaal is behandeld voor scabiës, als hij op de polikliniek wordt gezien in verband met aanhoudende jeukklachten. Allereerst wordt gedacht aan een xerosis cutis, veroorzaakt door de twee scabiës-behandelingen. Een emolliens wordt voorgeschreven. Omdat dit middel niet helpt, wordt laboratoriumonderzoek verricht. Er wordt een verhoogde BSE gevonden. Navraag leert dat de patiënt al maanden gebitsproblemen heeft. Onderzoek door de kaakchirurg toont een abces aan in de onderkaak van de patiënt. Na behandeling van het abces verdwijnen de jeukklachten vanzelf.

Jeuk: één klacht, multiple ontstaanswijzen

Pathogenese

Sensibele C-vezels zijn ongemyleiniseerde neuronen met een lage geleidingssnelheid. C-vezels zijn vooral bekend als trage-pijngeladers. De uiteinden van de vezels fungeren als nociceptor ('pijnsensor'). De uiteinden zijn gespecialiseerd voor een bepaalde stimulus: sommige reageren op druk, andere op temperatuur en weer andere op chemische stoffen. Er zijn echter ook C-vezels met zeer uitgebreide uiteinden die reageren op histamine en andere pruritogene stoffen en juist niet op druk en temperatuur. Deze uiteinden, die in de papillaire dermis en epidermis zitten, worden pruriceptoren ('jeuksensoren') genoemd.

De specificatie van de neuronen wordt bepaald door hun spinale connectie en niet door specifieke perifere receptoren. Het uitlokken van jeuk geeft een reactie (via het dorsale ganglion) naar de gyrus cinguli anterior, het supplementaire motorisch centrum en de inferior parietale lobus. Er is sprake van een linkerhemisfeer predominantie.

De hersenen kennen geen jeukcentrum. Jeuksensatie is multidimensionaal en de hersengebieden die worden geactiveerd bij jeuk, overlappen gebieden die worden geactiveerd bij pijn. Er bestaat daarom bidirectioneel antagonisme tussen pijn en jeuk. Pijn inhibeert jeuk maar inhibitie van pijn kan juist jeuk veroorzaken.

Activatoren van directe zenuwuiteinden

Vele jaren heeft men gedacht dat histamine de enige mediator is van jeuk. Recent onderzoek heeft echter aangetoond dat deze hypothese niet klopt. Ook andere perifere mediators zoals cytokines en proteasen spelen een belangrijke rol bij jeuk; deze worden hieronder samenvattend besproken:

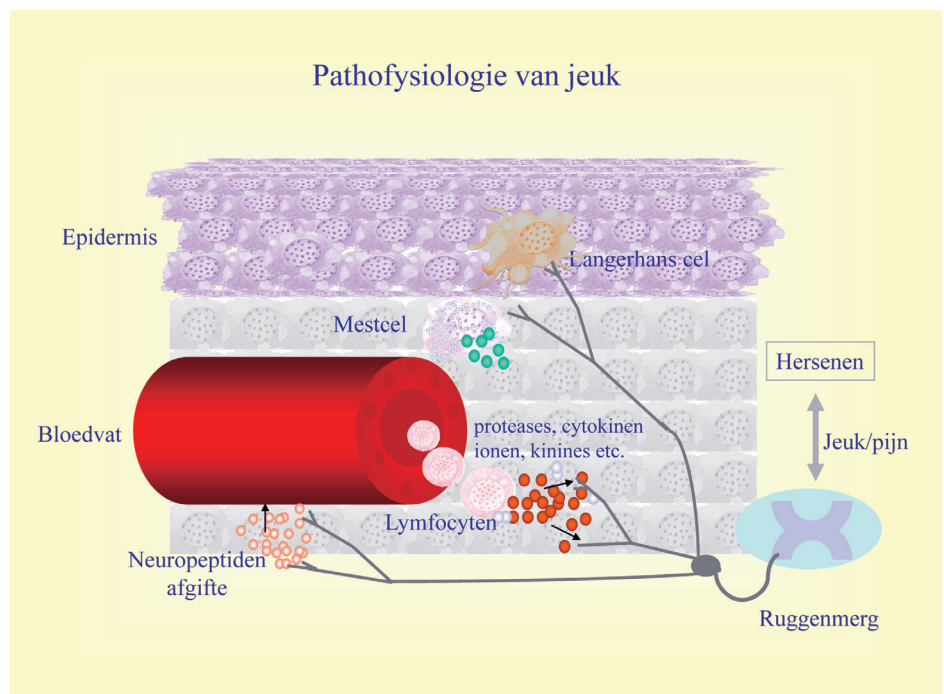
- Opiïde peptiden zijn belangrijke centrale mediators. Ze werken via μ -, κ - en δ -opiïd receptoren die zich ook onder andere bevinden op keratinocyten en zenuwvezels. μ -Opiïd antagonisten werken in op het centraal zenuwstelsel, κ -opiïd antagonisten werken in op ruggemerniveau. Soms echter kan een antagonist die anti-pruritisch werkt pijn tot gevolg hebben.
- Activatie van cannabinoïd-receptoren op sensibele vezels, mestcellen en keratinocyten inhibeert mestceldegranulatie, neuropeptide release and jeuktransmissie. Cannabinoïd agonisten kunnen een rol spelen bij de behandeling van jeuk omdat ze op meerdere plaatsen werkzaam zijn.
- Endotheline (ET) is een pro-inflammatoir neurohormoon en tevens pruritogeen dat wordt geproduceerd door endotheelcellen. Er zijn verschillende soorten endotheline en ET-1, 2 en -3 induceren neurogene inflammatie die geassocieerd is met een branderige jeuk, zoals bijvoorbeeld bij rosacea.
- De type 1 vanilloïden receptor (VR1) is een niet-selectieve receptor die vanilloïden zoals bijvoorbeeld capsaïcine bindt. De receptor is ook bekend als de transient receptor potential vanilloïd 1 (TRPV1). Cannabis, zuur milieu en een omgevingswarmte van meer dan 41 graden Celsius kunnen TRPV1s activeren. TRPV1s zijn moleculen die op de non-selectieve calcium-permeabele sensibele transductiekanalen werken. Zij signaleren bijvoorbeeld

temperatuurverschillen en osmotische veranderingen. Binding van vanilloïden aan TRPV1s leidt tot depolarisatie en vrijkomen uit granulae die neuropeptiden zoals substance P (SP) of calcitonine gene-related peptide (CGRP) bevatten. De zenuwvezels transporteren deze neuropeptiden naar het ruggenmerg en veroorzaken jeuk of een branderige pijn. TRPV1s zijn aanwezig op sensibele neuronen, mestcellen, epidermale en haarfollikel-keratinocyten, Langerhanscellen, glad spierweefsel en sebocyten. TPRV1 activatie beïnvloedt epidermaal- en haarfollikel proliferatie, differentiatie, apoptose en vrijkomen van cytokinen. Bij patiënten met prurigo nodularis wordt een toegenomen expressie van de TPRV1s op de keratinocyten gezien. TPRM8 receptoren lijken op TRPV1s; ze behoren tot dezelfde receptor (ionkanaal) familie. TPRM8s zitten op C-sensibele zenuwuiteinden en fungeren als koudesensoren. (8 tot 28 graden Celcius). TPRM8s worden ook geactiveerd door stoffen als menthol die een koude sensatie geven. Stimulatie van TPRM8 geeft vermindering van jeuk.

- Proteasen zijn eiwitsplitsende enzymen. Daarnaast zijn ze ook pruritogeen. Bij inflammatoire aandoeningen worden proteasen zoals tryptase, trypsine en chymotrypsine in grote hoeveelheden lokaal aangetroffen bij jeuk. Niet alleen veroorzaken zij jeuk maar vaak ook een brandende pijn. Activatie van mestcellen geeft een vrijkomen van tryptase. Tryptase stimuleert de C-vezels via protease activator receptor 2 (PAR 2). De geactiveerde vezels geven de informatie door aan het centrale zenuwstelsel wat oedeem, plasma extravasatie en een jeuksensatie veroorzaakt. Additioneel leidt binding van tryptase aan PAR2 tot een lokale release van substance P. Substance P activeert neurokinine-1 (NK1) receptoren op de mestcellen. Proteasen spelen dus een rol bij de communicatie met de zenuwcellen. Zowel bij ontstekingen en pijn als bij jeuk. Jeuk, geïnduceerd door proteasen, kan geblokkeerd worden door antihistaminica. PAR2 kan worden geactiveerd door endogene proteasen zoals trypsines en kallikrienes maar ook door exogene proteasen als bacteriën en huistofmijten.
- Prostaglandines (werkzaam via prostanoïd receptoren) hebben een belangrijke synergetische functie bij jeuk. Zij versterken de jeuk door histamine. Ook veroorzaakt prostaglandine E2 (PGE2) een verlaagde drempelwaarde voor histamine. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een niet-specifiek effect op de zenuwuiteinden.
- Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) veroorzaakt histamine release van mestcellen. De receptor voor VIP is het vasoactive intestinal peptide pituitary adenylate cyclase activating peptide (VPAC). Deze receptor wordt gevonden in Merkelcellen en sensibele zenuwvezels.
- De interleukines 2,4,6,8 en 31 spelen een belangrijke rol bij het uitlokken van jeuk. IL-2 veroorzaakt jeuk door het activeren van een subpopulatie van cutane C-vezels. Deze vezels zijn ook chemosensitief voor histamine, bradykinine en capsäicine. Bradykinine versterkt het effect van IL-2. Bij atopisch eczeem is er een verlaagde interferon-alpha productie en een hoge IL-4 productie. T-cellen produceren IL-31 tijdens een ontsteking. Ze activeren daarmee monocyten en keratinocyten via de IL-31 receptor. IL-31 is een recent ontdekt interleukine dat voornamelijk geproduceerd wordt door type 2 T-helper cellen. Ook het superantigeen van staphylococcon geeft snel inductie van IL-31. Staphylococcale enterotoxinen induceren IL-31 in leukocyten. Staphylococcon-kolonisatie van de huid veroorzaakt via IL-31 een sterke jeukprikkel. De IL-31-receptor is extra sensitief bij atopisch eczeem en prurigo.
- Bradykinine werkt via de bradykininereceptoren B1R en B2R en veroorzaakt voornamelijk pijnklachten. B2R antagonisten verminderen echter jeukklachten.
- Corticotrophin releasing hormone (CRH) is werkzaam via de corticotrophin releasing hormone receptor type 1 (CRH-R1) die op keratinocyten en Merkelcellen zit en via de CRH type 2 receptor (CRH-R2) op beenmergcellen en Merkelcellen. Activatie van CRH-R1 leidt tot release van histamine, cytokines, TNF-alpha en vascular endothelial growth factor (VEGF). CRH is een belangrijke mediator bij stressreacties. Het moduleert inflammatie, immuniteit en jeuk.

- Neurotrofines zoals nerve growth factor (NGF) en neurotrofine-4 spelen ook een belangrijke rol bij de pathologie van jeuk. NGF wordt uitgescheiden door keratinocyten, Merkelcellen en fibroblasten. Serumwaarden van NGF zijn verhoogd bij atopisch eczeem. Brainderived neurotrophic factor (BDNF) induceert chemotaxis van eosinofielen.

Chronische huidontstekingen veroorzaken lokaal sterke jeuk. Dit wordt veroorzaakt door meerdere mechanismen tegelijk: uit mestcellen komen histamine, tryptase, $\text{TNF-}\alpha$, prostaglandinen en leukotrienen. Keratinocyten laten proteasen en β -endorphinen vrij en T-cellen laten onder meer IL-2, IL-6 en IL-31 vrij. Perifere sensibele zenuwuiteinden bevatten receptoren voor al deze prurigenen.



Immuuncellen, epitheliale en endotheliale cellen kunnen via zogeheten pruritogenen jeuksignalen afgeven die vanuit de periferie via dorsale ganglia en het ruggermerg het centrale zenuwstelsel bereiken. Speciale gebieden in de hersenen worden geactiveerd, wat leidt tot perceptie van jeuk en neiging tot krabben.

Behandeling

De behandeling van pruritus is complex omdat er vele factoren zijn die een rol spelen bij het veroorzaken en onderhouden van jeuk. Bij het kiezen van een anti-jeukmiddel bij huidziekten is het van belang te weten welke cruciale jeukmediatoren bij die ziekten een rol spelen. Als de jeukmediatoren bekend zijn, kan het jeukproces in de periferie, het ruggemerg en in het centraal zenuwstelsel gericht beïnvloed worden. Beter inzicht in de manier waarop het centraal zenuwstelsel de jeuk verwerkt, zal leiden tot betere behandelingsmethoden.

Bij atopisch eczeem is het allereerst belangrijk de inflammatie en de xerosis van de huid te behandelen. Verdere anti-jeuk behandelingen zijn topicale corticosteroïden, TL01, UVB en ciclosporine. Alleen anti-histaminica voorschrijven is niet voldoende en van de anti-histaminica zijn alleen de sedatieve anti-histaminica effectief bij atopisch eczeem.

TRPV-receptoren spelen een grote rol bij prurigo nodularis. Topicale capsaïcine kan hierbij werkzaam zijn. Capsaïcinecrème in concentraties van 0,025-0,075% is een veelgebruikt en probaat middel. Irritatie van de capsaïcinecrème kan worden tegengegaan met Emla-crème. Ook thalidomide geeft vermindering van prurigo nodularis klachten, waarschijnlijk door lokale neurotoxiciteit.

Tacrolimus, pimecrolimus en ciclosporine inhiberen de productie van cytokinen zoals IL-2. Zij kunnen op deze manier de jeuk verminderen. Ook is recent ontdekt dat tacrolimus en pimecrolimus binden aan TRPV-receptoren. Dit kan hun bijwerking zoals een brandend gevoel in het begin van de therapie verklaren.

Doordat IL-31 receptoren extra gevoelig zijn bij atopisch eczeem en prurigo, kan de IL-31 receptor een belangrijk doel zijn bij de ontwikkeling van anti-pruritus medicatie. Evenals de ontwikkeling van PAR2-antagonisten, NGF-antagonisten en protease-remmers.

Tachtig procent van de patiënten met cholestasis heeft last van pruritus. De jeuk is vooral gelokaliseerd op handpalmen en voetzolen. Dit wordt vooral veroorzaakt door de μ -opioïde neuropeptiden. Opioiden antagonisten zoals Naloxon en Naltrexon kunnen nuttig zijn. Alleen of samen met colestyramine 4-16 gr/dg. Rifampicine 300mg/dg gedurende veertien dagen is werkzaam bij biliaire cirrhose. Rifampicine voorkomt opname van galzuren door hepatocyten.

Renale pruritus komt voor bij 47 tot 90 procent van de patiënten met een chronische nier-aandoening. Renale pruritus is gecorreleerd aan een sterke daling van de kwaliteit van leven en mortaliteit. Bij acuut nierfalen wordt geen pruritus gezien. De behandeling kan bestaan uit gabapentin 300mg 2x per week of Naltrexon 50mg/dg. De uremische pruritus is erger in de zomer. Pruritus veroorzaakt door uremie zal mogelijk in de toekomst behandeld kunnen worden door κ -opioïd agonisten.

Bij een aantal interne aandoeningen zoals polycythemia vera, lymfomen en carcinoïd syndroom gaat de pruritus vaak vooraf aan de diagnose. Vaak verdwijnt bij deze aandoeningen de pruritus bij de behandeling van de ziekten. Het gebruik van aspirine bij polycythemia vera vermindert de jeuk.

Een nieuw veelbelovend middel is Sangre de Grado afkomstig uit het Amazonegebied. Dit middel werkt goed bij jeuk die is veroorzaakt door insectenbeten.

Neuropathische jeuk is moeilijk te behandelen. Alleen lage doses lidocaine en oraal gabapentine hebben enigszins effect.

Toekomstig onderzoek zal zich voornamelijk concentreren ook op de antagonistische interactie tussen pijn en jeuk.

Nieuwe analgetica en antipruritus medicatie zullen gezamenlijk ontwikkeld worden. Het is echter van groot belang de lokale pathofysiologie te kennen en hiervoor specifieke medicatie te ontwikkelen.

Referenties

- Stander S, Steinhoff M et al. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. Arch Dermatol. 2003 Nov; 139 (11): 1463-70
- Sonkoly E, Muller A et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J.Allergy Clin Immunol.2006 Feb ; 117 (2) :411-7
- Ikoma A,Steinhoff M et al. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci 2006 Jul; 7 (7): 535-47
- Steinhoff M, Bienenstock J et al. Neurophysiological,neuroimmunological and neuroendocrine basis of pruritus. J Invest Dermatol 2006 Aug; 126 (8): 1705-18
- Paus R, Schmelz M, et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. J Clin Invest 2006 May; 116 (5): 1174-1185

Lokale behandeling van nagelpsoriasis

HCJ Liberton, afdeling Dermatologie, Elkerliek ziekenhuis, Helmond

P.B. Nanninga, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

Introductie

Psoriasis is een redelijk frequent voorkomende ziekte. In Nederland is de incidentie 2,5 procent. Vijftig tot tachtig procent van de mensen met psoriasis heeft vaak last van aangedane nagels. Er zijn aanwijzingen dat bij mensen met psoriasis en artritis psoriatica nagelafwijkingen tot in 85 procent van de gevallen voorkomen. Daarnaast komt nagelpsoriasis zonder afwijkingen aan huid of gewrichten voor bij vijf tot tien procent van de bevolking. Soms blijken nagelafwijkingen het eerste symptoom van psoriasis te zijn.

De meeste patiënten met nagelpsoriasis ervaren de aandoening als een groot probleem. Behalve het cosmetische aspect worden ook beperkingen in het werk en zelfs pijn gerapporteerd. Bovendien zegt meer dan de helft van de patiënten door de afwijkingen te worden gehinderd in het dagelijks leven. Handelingen als schoenveters vastmaken en kleine objecten oppakken lukken soms niet, in verband met een veranderd gevoel in de vingers en of pijn. De kwaliteit van leven wordt duidelijk aangetast.

Zeker in het geval van geïsoleerde nagelpsoriasis is lokale therapie voor de hand liggend. Maar nagelpsoriasis is moeilijk te behandelen. Gezien de zichtbaarheid en het ongemak van de aandoening wensen patiënten een effectieve en vooral snelle therapie. De gemiddelde behandeltime is echter drie à vier maanden en de eerste twee maanden is er sowieso geen zichtbare verbetering omdat een nagel twee maanden nodig heeft om opnieuw te groeien (een vingernagel groeit met 0,1 mm/dag, een teennagel half zo snel). Daarnaast is de behandeling zelf soms pijnlijk, lastig en ontsierend. Denk bij dit laatste aan occlusiemateriaal. Al deze factoren zullen over het algemeen de therapietrouw niet bevorderen.

Nagelpsoriasis

Nagelafwijkingen



Typische putjes in nagelplaat (vingerhoedaspect)

De meest voorkomende afwijking aan de nagels is het zogeheten vingerhoedaspect, putjes in de nagels. Indien aanwezig in milde vorm hebben patiënten dit vaak zelf nog niet in de gaten. Aan het andere eind van het spectrum staat complete nageldystrofie met uitgebreide paronychia.

In de differentiële diagnose van geïsoleerde nagelafwijkingen met of zonder paronychia staan onychomycose en bacteriële infecties. Ook andere dermatosen waaronder lichen planus, alopecia areata en bijwerkingen van geneesmiddelen of contactfactoren (contactallergenen, water en zeep) kunnen eenzelfde klinisch beeld geven. Bij twijfel dienen deze diagnoses natuurlijk te worden uitgesloten.

Bij patiënten met een aangetoonde nagelpsoriasis komen overigens vaker infecties met schimmels en of bacteriën voor. Deze moeten worden behandeld alvorens de psoriasis (unguum) wordt aangepakt.

Veel voorkomende afwijkingen aan de nagelmatrix zijn putjes, trachyonychia, dystrofie en leuconychia. Bij problemen aan het nagelbed staan onycholysis, subunguale hyperkeratose, olievlekfenomeen, pustulosis en splinterbloedinkjes op de voorgrond. Indien de nagelwal is aangedaan zien we ook een paronychium.

Naast huid, nagels en gewrichten kunnen ook haren door psoriasis worden aangetast. Haar kan dunner worden en zelfs uitvallen. De haarafwijkingen bestaan net als bij de aangedane nagels uit verruwing van het oppervlak door putjesvorming. De putjes zijn echter alleen zichtbaar onder de elektronenmicroscop.



Links: olievlekfenomeen
Midden: totale onychodystrofie
Rechts: subunguale hyperkeratose

Leuconychia gevolge van distale onycholysis

NAPSI

Naar analogie van de Psoriasis Area Severity Index (PASI) hebben Rich *et al.* de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) geïntroduceerd. Met de NAPSI kan de ernst van de nagelaandoening worden geëvalueerd. Bij de bepaling van de score worden alle nagels in kwadranten onderverdeeld. In elk kwadrant wordt gekeken naar nagelmatrix- en naar nagelbedafwijkingen. Per verandering in een kwadrant wordt een score van één genoteerd. Dit resulteert in een maximale score van acht per nagel, maximaal vier voor nagelmatrixafwijkingen en vier voor nagelbedafwijkingen. Er bestaan al verschillende modificaties op deze index. In de dagelijkse praktijk is het frequent evalueren van twintig nagels op deze manier onhandig maar voor vergelijking van verschillende studies waarin therapeutische opties worden geëvalueerd, is dit onontbeerlijk. Helaas zijn zowel het aantal studies als de daarin geëvalueerde patiënten gering.

Koebner fenomeen

Patiënten met nagelpsoriasis moeten worden geattendeerd op het feit dat het Koebner fenomeen ook voor de nagels geldt. Dit betekent dat men (micro)traumata moet vermijden, de nagels kort moet houden en regelmatig moet verzorgen (invetten). Veelvuldig reinigen onder de nagel en het terugduwen van de nagelwal kunnen tot nieuwe laesies van de nagelpsoriasis leiden. Ook het dragen van kunstnagels is af te raden; het regelmatig verwijderen van de kunstnagels en de lijm kan de nagels verder beschadigen. Nagels lakken kan géén kwaad.

Therapie

Het hele scala van opties dat voor de huid en de gewrichten voorhanden is, kan ook worden gebruikt voor de nagels. Een keuze dient in samenspraak met de patiënt worden gemaakt en eventuele comorbiditeit en contraïndicaties zullen moeten worden afgewogen. Bij putjes in enkele nagels zal de therapie anders zijn dan bij iemand met dystrofische veranderingen aan tien vingernagels en een gering aantal kleine plaques op de huid.

Lokale therapie

Klasse III en IV corticosteroïden worden het meest gebruikt. De zalf moet één- dan wel tweemaal daags worden aangebracht op de kortgeknipte nagel al of niet onder occlusie. Bijwerkingen zijn het ontstaan van teleangiëctasieën en atrofie van de huid rondom de nagel. Ondanks een vaak trage respons blijft deze therapie gezien de kosten een eerste optie bij een niet zeer uitgebreide vorm van nagelpsoriasis. Een aan te brengen lak met tot 8% clobetasol 0,05% hoeft minder frequent aangebracht te worden en zou de kans op bijwerkingen reduceren.

Het injecteren van klasse II steroïden in de matrix is een tweede optie. Daar dit zeer pijnlijk is, moet dit onder blokanesthesie plaatsvinden, tweemaal per maand. Een alternatief is het inbrengen van triamcinolon acetonide 0,1% met een dermojet. Triamcinolon acetonide oplossing (0,05 tot 0,1 ml) wordt tweemaal per maand in de proximale nagelwal gespoten op vier plekken per nagel. De duur van de behandeling is zes maanden. Beide technieken geven kans op nagelatrofie, subunguale bloedingen en cystevorming. Tot zeventig procent van de patiënten zou met een van deze therapieën gebaat zijn, hoewel onycholyse maar in de helft van de gevallen verbeterde. Deze resultaten blijken uit studies uit de jaren '70 van de vorige eeuw. Deze studies hadden echter allen een verschillende opzet, doseringsregime en uitkomst.

Lokaal aangebrachte vitamine D preparaten (tweemaal daags, drie tot zes maanden lang) pakken vooral de hyperkeratose aan, zonder noemenswaardige bijwerkingen. In een studie met 58 patiënten was betamethason in combinatie met salicylzuur even effectief als calcipotriol zalf in het reduceren van de nageldikte. In beide gevallen betrof de reductie van de hyperkeratose vijftig procent na vijf maanden tweemaal daags aanbrengen. Andere markers van verbetering werden niet gegeven.

Tazaroteen 0,1% in een gel of crème tweemaal daags voor drie tot zes maanden verbetert zowel nagelmatrix als nagelbed afwijkingen. Met name de onycholyse neemt significant af. Uit een studie van Scher *et al.* bleek met name dat Tazaroteen 0,1% onder occlusie goede resultaten geeft. Rigoupoulos heeft tazaroteen 0,1% crème met 0,05% clobetasol propionaat crème direct vergeleken. Zijn studie is de enige waarin veranderingen zijn gemeten aan de hand van de NAPSI. Na drie maanden behandelen verbeterden de olievlekken (85 procent), de putjes (75 procent), de onycholyse (58 procent) en de hyperkeratose (55 procent). Nagels behandeld met tazaroteen bleven langer zonder afwijkingen (met name de hyperkeratose) dan die behandeld met steroïd. Huidirritatie, een branderig gevoel en vervelling rond de nagels werden als bijwerkingen gemeld van tazaroteen.

5-fluorouracil (5-FU) in crème aangebracht laat gemengde resultaten zien. De Jong *et al.* hebben een studie uitgevoerd met 5-FU (1%) in combinatie met ureum-propyleenglycol (voor betere penetratie). Zij behandelden 57 patiënten en zagen dat de combinatietherapie na vier maanden een significant beter effect op bijna alle parameters gaf dan therapie met 5-FU alleen. 5-FU therapie alleen gaf hyperpigmentatie, huidirritatie en nagelverlies in een hoog percentage van de behandelde patiënten. De suggestie van sommige auteurs om 5-FU eerst op een enkele nagel toe te passen om de bijwerkingen te evalueren, lijkt bij deze therapie waardevol.

Ook anthraline (0,4-2%) in vaseline wordt gebruikt voor nagelpsoriasis met redelijk resultaat: tot zestig procent verbetering in putjes en onycholyse na eenmaal daags aanbrengen gedurende vijf maanden. Soms wordt een reversibele pigmentatie van de nagel gemeld.

Ciclosporineoplossing (drie delen maïsolie mengen met zeven delen ciclosporinedrank) lokaal aangebracht tweemaal daags met een kwastje is getest in een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie van zestien patiënten. Drie van de acht patiënten die ciclosporine-oplossing kregen, vertoonden complete resolutie en de overige vijf een forse verbetering. Bijwerkingen werden niet gezien.

Beschouwing

Voor de behandeling van de klassieke ernstige plaquepsoriasis en de psoriasis arthropatica met of zonder nagelafwijkingen bestaan al vele systemische behandelingen. Uit de oudheid kennen we de lichttherapie en de combinatie van psoralenen en UV. Ook corticosteroïden, fumaraten, retinoïden en methotrexaat zijn beproefde en uitgebreid geteste en bestudeerde farmaca. Sinds de introductie van ciclosporine, afkomstig uit de transplantatiewereld, staat onderzoek van psoriasis als immuungemedieerde dermatose weer op de kaart. Systemische behandeling met ciclosporine en lokaal calcipotriol bij patiënten met een uitgebreide psoriasis inclusief een forse aantasting van de nagels, gaf in een gerandomiseerde studie onder 54 personen voor de combinatie therapie een significant beter resultaat.

De introductie van de biologicals heeft de zoektocht naar betere therapieën weer een impuls gegeven. Voor de behandeling van geïsoleerde nagelpsoriasis blijft het zoeken naar veilige en eenvoudige lokaal toe te passen medicijnen. Wellicht moet het ideaal gezocht worden in een combinatie van een keratolytische stof en een modern middel dat specifiek ingrijpt op de immuungemedieerde pathogenese van psoriasis.

Uit alle hier besproken meestal open studies blijkt dat een lokaal aangebrachte combinatie van middelen een significant beter resultaat geeft dan een monotherapie.

Voor een uitgebreide nagelpsoriasis met aantasting van bijna alle nagels zou een systemische therapie beter gebruikt kunnen worden om een verbetering te induceren. Later zou dan overgestapt kunnen worden op een lokaal middel als onderhoudstherapie.

Tabel I

Nagelmatrix:	putjes (vingerhoed), rode puntjes in de lunula en leuconychia
Nagelbed:	onycholyse, subunguale hyperkeratose, olievlekfenomeen en splinterbloedinkjes
Nagelwal:	paronychia



Nagelafwijkingen bij psoriasis (olievlekfenomeen en distale onycholysis) die vaak voor een onychomycose worden aangezien

Literatuur

- Farber EM, Nail L. Nail psoriasis. *Cutis* 1992; 50: 174-8
- van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata and onychomycosis. *Dermatol Clin* 2000; 18: 37-46
- De Jong EM, Seegers BA, Gulink MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 1986; 13: 585-92
- de Berker D. Diagnosis and management of nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2002; 14: 165-72
- Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 2008; 26: 448-59
- Gregoriou S, Kalogeromitros D, Kosionis N, et al. Treatment options for nail psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3: 339-44
- Kumar B, Soni A, Saraswat A, et al. Hair in psoriasis, blinded scanning electron microscopic study. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 491-4
- Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 206-212
- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB et al. Psoriasis of the nail; Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on the therapy *J am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27
- Piraccini BM, Tosti A, Iorizzi M, et al. Pustular psoriasis of the nails: treatment and long-term follow-up of 46 patients. *Br J Dermatol* 1998; 139: 655-9
- Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, et al. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream . *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 140-???
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0,1 % versus clobetasol propionate 0,05 % cream: a double-blind study. *Acta Derm. Venereol.* 2007; 87: 167-8
- Sanchez Regana M (et al. Nail psoriasis ; a combined treatment with 8% clobetasol nail lacquer and tacalcitol ointment. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2008
- Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*, 1998; 139: 655-9
- Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, et al. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol J Onlin*, 2005; 11: 5
- Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*, 2001; 68, 355-358
- Bianchi L, Soda R, diluvio L, et al. Tazarotene 0,1% gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open, prospective study. *Br J Dermatol* 2003; 149: 207-9
- De Jong EM, Menke HE, van Praag MC, van de Kerkhof PC. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study. *Dermatology* 1999; 199: 313-8
- Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 231-3
- Cannavo SP et al. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporine: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology* 2003; 206: 153-6
- Feliciani C, Zampetti A, Forleo P et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 122-5.

Imatinib mesylaat: een nieuwe behandeling bij systemische sclerose?

dr. P.L.A. van Daele, afdeling klinische immunologie, ErasmusMC, Rotterdam

Introductie

Systemische sclerose (SSc) is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte die wordt gekarakteriseerd door fibrose, vasculopathie en neerslag van extracellulaire matrixeiwitten (met name collageen) in zowel de huid als de interne organen. Veelal worden voor de ziekte specifieke auto-antistoffen gevonden (antistoffen tegen centromeren, en anti-topoisomerase I antistoffen ook wel anti Scl-70 genoemd). Ook andere minder specifieke antistoffen kunnen voorkomen, zoals anti-RNP en Jo 1 antistoffen. Met name aantasting van de interne organen (tractus digestivus, hart, longen en nieren) is geassocieerd met een duidelijk toegenomen mortaliteit en morbiditeit. Longbetrokkenheid is heden ten dage een belangrijke oorzaak van overlijden bij patiënten met SSc. Zowel longfibrose als pulmonale hypertensie wordt als pulmonale complicatie gezien.

SSc is een zeldzame aandoening: in Nederland is ongeveer 1 op de 100.000 personen door de ziekte aangedaan. SSc komt circa vier maal vaker bij vrouwen voor dan bij mannen. De etiologie van de ziekte is onbekend en ook de pathogenese blijft voornamelijk grotendeels onbegrepen. Wel staat buiten kijf dat de fibroblast de effectorcel van deze ziekte is.

Huidbetrokkenheid bij systemische sclerose

De huid is bij SSc een van de eerst aangedane organen. Veelal beginnen de klachten met het fenomeen van Raynaud, waarbij er een verkleuring van de vingers (wit - blauw - rood) optreedt bij temperatuurswisseling of bij emotie. (Het fenomeen van Raynaud komt overigens ook bij de verder gezonde bevolking frequent voor. Naar schatting is het fenomeen van Raynaud bij wel tien procent van de jonge gezonde vrouwen aanwezig.) Vervolgens wordt de huid strakker, hetgeen zich kan uitbreiden over het gehele lichaam. Indien de huidafwijkingen zich uitbreiden voorbij de ellebogen wordt in het algemeen gesproken van een diffuse SSc. Blijven de huidafwijkingen beperkt tot het gebied tot aan de ellebogen dan spreken we van een gelimiteerde SSc.

De huid van het gelaat kan zowel bij de diffuse als de gelimiteerde SSc zijn aangedaan. Bij de diffuse SSc wordt vaak in het begin van de ziekte een zwelling van de handen gezien, hetgeen bekend staat als 'puffy hands'. Digitale ulcera, meestal gelegen op de distale falanx, treden later in het ziektebeeld op en kunnen uiteindelijk als gevolg van secundaire infectie aanleiding geven tot veel problemen. Amputatie van een of meerdere vingers (en/of tenen) is niet ongebruikelijk. Goede verzorging van de digitale ulcera kan voor een deel amputatie voorkomen.

Naast de diffuse en de gelimiteerde vorm van systemische sclerose komen ook nog vormen van gelokaliseerde sclerodermie voor, waaronder morphea en lineaire sclerodermie. Bij deze vormen is geen sprake van aantasting van de interne organen. Verwijzing naar een reumatoloog of immunoloog is voor deze vorm van sclerodermie dan ook in het algemeen niet noodzakelijk. Overigens kunnen de huidafwijkingen wel dusdanig van ernst zijn dat agressieve systemische behandeling aangewezen kan zijn. Met name bij kinderen kan bijvoorbeeld lineaire sclerodermie op een van de extremiteiten aanleiding geven tot secundaire groeistoornissen van de aangedane ledemaat.

Huidige behandelingsmogelijkheden

Voor patiënten met SSc bestaat een aantal behandelingsmogelijkheden. De behandeling is vooral gericht op het voorkomen van complicaties van de interne organen of van symptomen veroorzaakt door reeds ontstane aantasting van de interne organen. Tot op heden is er echter geen genezing voor systemische sclerose.

Orgaanspecifieke behandelingsmogelijkheden SSc

Orgaan	Aandoening	Therapie
Nier		ACE remmer
Longen	Pulmonaire hypertensie	Bosentan, sildenafil, prostacycline
	Pulmonaire fibrose	Steroïden, cyclofosfamide, anti-TNF-alpha
Gastro-intestinaal		Metoclopramide, domperidon
Huid		Methotrexaat

De fibroblast

Zoals de naam al zegt, is de fibroblast de belangrijkste cel in het fibroseproces. Fibroblasten kunnen uitgebreid prolifereren en collageen synthetiseren. Proliferatie van fibroblasten en (pro)collageen synthese staan onder invloed van onder andere Platelet Derived Growth Factor (PDGF) en Transforming Growth Factor β (TGF β). Dit blijkt onder andere uit het feit dat in fibrotisch weefsel de expressie van deze twee groeifactoren duidelijk is toegenomen en het feit dat remming van beide mediators in proefdiermodellen leidt tot afname van fibrosevorming. In het spoelvocht dat bij een zogenaamde broncho-alveolaire lavage (BAL) bij patiënten met SSc wordt afgenomen wordt ook een toegenomen concentratie PDGF gevonden. Verder blijkt de PDGF-receptor op de fibroblasten van patiënten met SSc sterker tot expressie te komen. Recent werden in het serum van patiënten met SSc stimulerende auto-antistoffen tegen de PDGF-receptor gevonden. Ook de TGF β -receptoren (zowel type I als type II) komen bij patiënten met SSc verhoogd tot expressie. TGF β stimuleert, na binding aan zijn receptor, c-Abl kinase activiteit, wat op zijn beurt weer de expressie van extracellulaire matrix eitwitten stimuleert.

Imatinib mesylaat

Imatinib mesylaat is een geneesmiddel dat met name wordt gebruikt in de behandeling van patiënten met een Philadelphia chromosoom positieve chronische myeloïde leukemie. Imatinib mesylaat blokkeert de Abl-kinase activiteit van het fusie-gen Bcr-Abl. Naast Bcr-Abl blijkt imatinib mesylaat ook andere kinases te blokkeren waaronder PDGFR-kinase en TGF β gestimuleerde Abl-kinase activiteit zelf. In muizen blijkt imatinib mesylaat bleomycine geïnduceerde longfibrose te kunnen voorkomen.

Bovengenoemde feiten maken imatinib mesylaat een veelbelovend geneesmiddel in de behandeling van fibroserende ziektes zoals systemische sclerose. Recent behandelden we een patiënt met een therapie resistente progressieve SSc met imatinib mesylaat.

Relatief frequent voorkomende bijwerkingen imatinib mesylaat:

vochtretentie, oedeem van het gelaat (periorbitaal), pijn op de borst, vermoeidheid, koorts, duizeligheid, slapeloosheid, depressie, angst, huiduitslag, jeuk, hypokaliëmie, misselijkheid, diarree, overgeven, winderigheid, gewichtstoename, dyspepsie, anorexie, toegenomen bloedsneiging, thrombocytopenie, leukopenie, nachtzweeten, anemie, ascites, pleuravocht, hepatotoxiciteit, spierpijn, gewrichtspijnen

Patiëntpresentatie

Een 69-jarige vrouw was sinds vier jaar bekend met SSc. Ze had last van het strakker worden van de huid van het gelaat, onderbenen en onderarmen. Met name de handfunctie ging in toenemende mate achteruit. De gemodificeerde Rodnan huidscore (zie bijlage) bedroeg 18. Haar ziekte werd gecompliceerd door betrokkenheid van de interne organen, met name haar longen. Voor de longfibrose werd de patiënte intensief behandeld met onder ander cyclofosfamide en corticosteroïden gedurende een periode van zes maanden. De behandeling verdroeg de patiënte goed: behoudens een voorbijgaande hyponatriëmie deden zich geen complicaties voor. Ondanks de behandeling bleek met name haar longfibrose progressief. Op achtereenvolgend gemaakte HR-CT-scans was sprake van progressieve fibrose. Haar inspanningstolerantie bleek afgenomen en de totale longcapaciteit was onder behandeling gedaald van 60 naar 54 procent van voorspeld. De diffusie capaciteit (DLco) bleef onder deze behandeling stabiel sterk verlaagd (36 procent).

Gezien de achteruitgang van de longfunctie onder behandeling werd besloten tot het verrichten van een BAL om een onderliggende infectie of alveolitis uit te sluiten of aan te tonen. Daarbij werden transbronchiale bipten afgenomen. Uit deze bipten werden fibroblasten geïsoleerd, die vervolgens werden opgekweekt voor verder onderzoek naar remming van fibroblast proliferatie remming met imatinib mesylaat.

Laboratorium onderzoek

De fibroblasten werden gekweekt in foetaal kalfsserum. Aan de helft van de fibroblastenkweken werd vervolgens imatinib mesylaat toegevoegd in een dosis van 2.5 µg/mL. Hierna werden zowel de fibroblastenkweken met als die zonder toegevoegd imatinib mesylaat gestimuleerd met recombinant humaan PDGF-BB. Proliferatie van de fibroblasten werd bepaald na 24 uur stimulatie met behulp van een methyleen blauw colorimetrische assay.

Naast PDGF gestimuleerde proliferatie werd ook gekeken naar de collageen productie door de fibroblasten. Dit werd gedaan door te kijken naar de transcriptie van collageen messenger RNA onder invloed van TGFβ. (Voor uitgebreide informatie over deze methode zie originele artikel: van Daele PL et al. Is imatinib mesylaat a promising drug in systemic sclerosis? Arthritis Rheum. 2008 Aug; 58 (8): 2219-24.)

Na 24 uur stimulatie met PDGF was er duidelijk proliferatie van de fibroblasten. Deze proliferatie kon worden geremd door pre-incubatie met imatinib mesylaat. Verder bleek imatinib mesylaat de TGFβ-gestimuleerde collageen messenger RNA transcriptie duidelijk te remmen. De basale fibroblast proliferatie en de basale collageen messenger RNA productie (zonder stimulatie) werden niet door imatinib mesylaat geremd.

Resultaten

Op basis van de boven beschreven effecten in vitro werd, nadat informed consent was gegeven, onze patiënte behandeld met imatinib mesylaat 400 mg 1 maal daags. Met deze behandeling werd twee maanden na het staken van de cyclofosfamide behandeling gestart. Naast imatinib mesylaat gebruikte de patiënte ook een lage dosis corticosteroïden.

Ongeveer één maand na starten van de behandeling rapporteerde de patiënte een subjectieve verbetering van de strakheid van haar huid en een verbetering van de handfunctie. Na drie maanden behandeling bleek haar Rodnan skin score ook evident afgenomen te zijn (van 18 bij begin van behandeling, tot 12 na drie maanden). Gedurende de daarop volgende maanden bleef de patiënte subjectief verbeteren waardoor ze weer in staat was om zelf haar boodschappen te doen. Echter in de Rodnan skin score trad gedurende die periode geen verdere verbetering op.

Gedurende de behandeling werden ook HR-CT scans van de longen gemaakt. Onder behandeling trad geen verdere verslechtering van het HR-CT beeld. Ook de longfunctie verslechterde niet verder onder behandeling. Zelfs was er sprake van een lichte en doorgaande verbetering van haar diffusie capaciteit gecorrigeerd voor het alveolaire volume.

De behandeling met imatinib mesylaat verdroeg de vrouw goed. Als belangrijkste bijwerking trad wat periorbitaal oedeem op. We zijn van mening dat de gevonden effecten in vivo het gevolg waren van de behandeling met imatinib mesylaat ofschoon theoretisch de voorafgaande behandeling met cyclofosfamide ook nog een bijdragend effect kan hebben gehad. De patiënte wordt overigens nog steeds behandeld met imatinib mesylaat.

Discussie

SSc is een ernstige systeemziekte waarvoor tot op heden nog geen enkele behandeling onomstotelijk effectief is gebleken. De behandeling is derhalve voornamelijk symptomatisch.

Hier beschrijven we een patiënte die lijdt aan een progressieve SSc ondanks voorgaande behandeling met cyclofosfamide en die vervolgens wordt behandeld met imatinib mesylaat. Aan de behandeling voorafgaand onderzoek van gekweekte longfibroblasten van patiënte had reeds aangetoond dat zowel de PDGF gestimuleerde proliferatie als de TGF β gestimuleerde collageen messenger RNA transcriptie in vitro effectief kon worden geremd. De concentratie imatinib mesylaat die bij de in vitro experimenten werd gebruikt is een concentratie die bij normale orale doseringen in vivo ook wordt gehaald. Onder behandeling met imatinib mesylaat stabiliseerde de longafwijkingen en was er een verbetering van de huidafwijkingen bij patiënte.

De door ons gevonden in vitro resultaten komen overeen met de gegevens die eerder door de groep van Distler werden gepresenteerd over huidfibroblasten. Disler *et al.* toonden ook een positief effect van imatinib mesylaat aan op door bleomycine geïnduceerde longfibrose bij muizen. Het effect dat wij zagen op de longfibroblasten werd eerder ook al gezien door Distler *et al.* in fibroblasten afkomstig uit de huid. De groep van Distler kon overigens geen verschil aantonen in de remming door imatinib mesylaat tussen patiënten met en zonder SSc. In het door ons uitgevoerde onderzoek werden geen longfibroblasten van controle patiënten gebruikt. De vraag of het gevonden effect specifiek is voor patiënten met SSc kan derhalve niet worden beantwoord. Desalniettemin, de resultaten van dit onderzoek en het onderzoek uitgevoerd door de groep van Distler tonen aan dat de fibroblasten afgenomen uit twee organen die door SSc frequent worden aangetast (huid en long), in vitro effectief kunnen worden geremd in met behulp van imatinib mesylaat. Tot op heden waren er echter geen data over behandeling met imatinib mesylaat bij mensen met SSc voorhanden. Dit is dan ook het eerste rapport waarbij een positief effect wordt gevonden van imatinib mesylaat behandeling bij een therapie resistente patiënte met SSc.

Imatinib mesylaat blijkt een specifieke en daardoor relatief weinig toxische remmer te zijn van de pathologische productie van extracellulaire matrix eiwitten. Onze patiënte had behoudens wat periorbitaal oedeem geen bijwerkingen van de behandeling. Recent zijn er echter wel gegevens gepubliceerd over patiënten die een decompensatio cordis ontwikkelden tijdens behandeling met imatinib mesylaat voor overigens geheel andere aandoeningen.

Op basis van de bovenbeschreven resultaten denken we dat verder onderzoek naar de behandeling van patiënten met therapie resistente SSc met imatinib mesylaat is aangewezen. Recent zijn we dan ook een open label onderzoek gestart waarbij de planning is om een tiental patiënten te includeren. Indien de resultaten uit dit onderzoek wederom positief uitvallen zal een dubbelblinde gerandomiseerde studie volgen.

Bijlage

Rodnan Huid Score

Totale huid score: Verdikt, gespannen, houtrig, lederen en verhard, zijn termen die veelvuldig worden gebruikt om de huid van patiënten met SSc te beschrijven.

Positie van de patiënt: lichaam horizontaal, hoofd mag in comfortabele houding, knieën gebogen in comfortabele stand, meestal 90°.

Huid score: de meest aangedane (meest verdikte) plek in het te beoordelen gebied wordt gemeten. Een goede meting wordt verricht door met alleen de vingertoppen licht te knijpen en in één soepele beweging.

Punten:

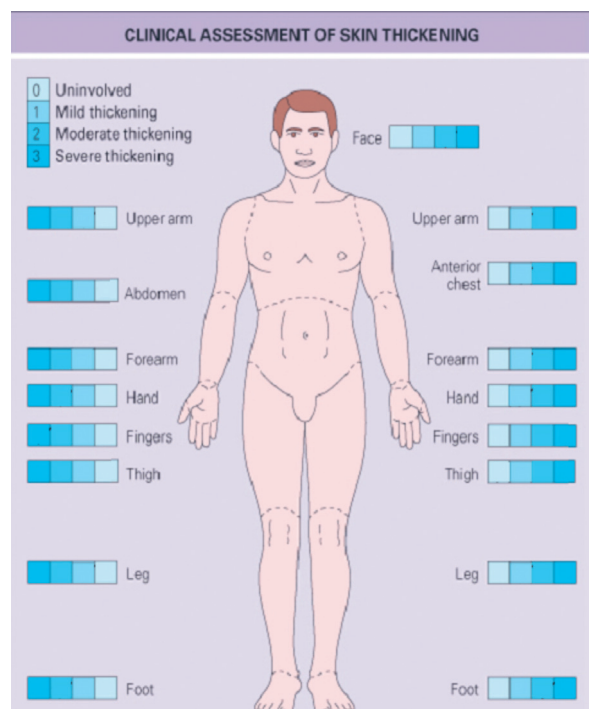
Voor elk gebied:

- 0 = normaal
- 1 = verdikt
- 2 = verdikt, niet mogelijk in te drukken
- 3 = verdikt, niet beweeglijk

maximum score (17 gebieden 0-3 punten per gebied) = 51

Gebieden:

- Gezicht: vermijd de wangen, meet de huid op de jukbeenderen en het voorhoofd
- Borstkas (anterior): vermijd sternum
- Abdomen: vermijd de mid-lijn tussen navel en symphysis pubis
- Bovenarmen: meest aangedane plekken zijn meestal de extensor-gebieden.
- Onderarmen:
- Handruggen: vermijd huid rond pols en MCP's
- Vingers: meet de middelste falanx
- Dijbenen
- Onderbenen
- Voetruggen



Referenties

- Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367: 1683-91.
- Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? [review]. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1721-33.
- Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1995; 22: 1876-83.
- Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2667-76.
- Daniels CE, Wilkes MC, Edens M, Kottom TJ, Murphy SJ, Limper AH, et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF- and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 1308-16.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
- Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-5.
- Dik WA, Versnel MA, Naber BA, Janssen DJ, van Kaam AH, Zimmermann LJ. Dexamethasone treatment does not inhibit fibroproliferation in chronic lung disease of prematurity. *Eur Respir J* 2003; 21: 842-7.
- Dik WA, Pike-Overzet K, Weerkamp F, de Ridder D, de Haas EF, van der Spek P, et al. New insights on human T cell development by quantitative T cell receptor gene rearrangement studies and gene expression profiling. *J Exp Med* 2005; 201: 1715-23.
- Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 311-22.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908-16.

Het gebruik van ciclosporine A ter behandeling van plaque psoriasis anno 2009

Drs. E. Hajdarbegovic, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Introductie

CsA neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling van plaque psoriasis. Het is doorgaans een heel effectief middel. Echter, CsA therapie kan significante bijwerkingen hebben, waarvan de belangrijkste structurele en functionele nierschade en hypertensie zijn. In dit artikel wordt aan de hand van een casus getoond hoe met CsA bij plaque psoriasis om te gaan.

Patiëntselectie

Een 55-jarige man met ernstige plaque psoriasis wordt regelmatig vervolgd op het psoriasis spreekuur in verband met zijn systemische therapie met methotrexaat. Onder methotrexaat heeft hij een jaar lang acceptabele PASI-scores gehad. De laatste twee maanden is er echter sprake van een exacerbatie: de PASI-score is opgelopen tot 25. De dosering methotrexaat is op dat moment 25 mg per week. Een nieuwe aanpak is vereist.

De meest logische stap lijkt nu het starten van ciclosporine (CsA). Voor het starten van CsA is het naast het stellen van een juiste indicatie belangrijk alle contra-indicaties na te lopen. CsA kan een interactie aangaan met een groot aantal medicamenten. Een slechte nierfunctie is tevens een contra-indicatie voor behandeling met CsA. Wanneer de patiënt in het verleden met PUVA is behandeld wordt dit als een relatieve contra-indicatie gezien. Dit geldt ook voor patiënten met hypertensie. Een zwangerschap en infectieziekten horen anamnestic uitgesloten te zijn.

Effectiviteit

Onze patiënt is een gezonde man zonder voorgeschiedenis en zonder andere medicatie. Er wordt besloten ciclosporine te starten in de gebruikelijke dosering van 3 mg/kg/dag in twee doses. De patiënt maakt zich zorgen over de effectiviteit van deze nieuwe pil.

Over de effectiviteit van ciclosporine bij plaque psoriasis bestaat geen twijfel. De NVDV en het CBO hanteren een effectiviteit van 61 procent partiële remissie (PASI verbetering van >75 procent), samengesteld uit de resultaten van meerdere studies (CBO richtlijn 2005). Dit percentage is vergelijkbaar met zestig procent die bij de patiënten behandeld met methotrexaat behaald wordt. Volgens deze richtlijn zijn het remissiepercentage en de snelheid waarmee de remissie wordt bereikt sterk afhankelijk van de dosering. De werkzaamheid van CsA bij plaque psoriasis ten opzichte van methotrexaat werd vergeleken in drie klinische, gerandomiseerde studies. De resultaten hiervan zijn vermeld in tabel 1.

De twee grote studies maakten gebruik van sample size berekening ter opsporing van klinisch relevante verschillen met een power van 0.90.

Na twaalf weken behandeling leek het ciclosporine meer daling van de PASI score te bewerkstelligen. In de studie van Sandhu *et al.* werd het methotrexaat hoger gedoseerd en CsA lager en was de sample size meer dan half zo klein. Opvallend is dat in de met MTX groep van Heydendael *et al.* significant meer misselijkheid werd gerapporteerd en dat in de CsA groep hoofdpijn, spierpijn en paresthesiën vaker voorkwamen dan in de MTX groep.

Studie	Aantal patiënten	Dosering CsA en MTX	Gemiddelde PASI bij baseline	Behandelingsduur	Uitkomst
Sandhu <i>et al.</i> 2003	30	MTX:20-30mg/wk CsA:125-300mg/dag	MTX:27.6 CsA:29.6	12 weken	MTX:98.5% PASI reductie CsA:85.6% PASI reductie
Heydendael <i>et al.</i> 2003	88	MTX:15-22.5mg/wk CsA:3-5mg/kg/dag	MTX:13.4 CsA:14.0	16 weken	MTX:62% PASI reductie CsA:73% PASI reductie
Flystrom <i>et al.</i> 2007	68	MTX:7.5-15mg/wk CsA:3-5mg/kg/dag	MTX:14.1 CsA:15.5	12 weken	MTX:58% PASI reductie CsA: 72% PASI reductie

Tabel 1.

De remissieduur was voor de met CsA behandelde psoriasis patiënten relatief kort vergeleken met andere therapieën. Dit kwam wellicht door het feit dat patiënten die CsA kregen veelal ernstigere vormen van psoriasis hebben. Dit verschijnsel wordt inderdaad niet gezien bij patiënten met matige psoriasis. In de review van Koo *et al.* uit 1999 kwam een gemiddelde remissieduur van zes weken naar voren. Deze leek verder afhankelijk van de maximale verbetering tijdens de behandeling. Ho *et al.* toonden verder aan dat abrupt stoppen met CsA niet tot kortere remissietijd leidt.

Bijwerkingen

Het volgende punt dat door de goed geïnformeerde patiënt wordt aangekaart, zijn de bijwerkingen. "Ik heb op internet gelezen dat ciclosporine slecht is voor de nieren dokter."

Naast de minder gezondheidsbedreigende subjectieve bijwerkingen zoals paresthesiën en hoofdpijn is er bij CsA gebruik een verhoogde kans op hypertensie en nierschade. Vijftien procent van de patiënten moet stoppen wegens bijwerkingen in het eerste jaar. Dit percentage wordt groter naarmate de behandeling langer duurt en is ongeveer vijftig procent na twee jaar. De NVDV en CBO adviseren de behandeling niet langer dan twaalf weken voort te zetten en regelmatig bloeddruk- en bloedcontroles uit te voeren. Er zijn studies bekend waarin patiënten tot acht jaar behandeld werden met CsA zonder significante bijwerkingen.

Voor de aanvang van de behandeling wordt wat uitgebreider lab geprikt. Daarna volstaat het tweewekelijks, of vierwekelijks bepalen van creatinine en het meten van de bloeddruk (zie tabel 2).

	Baseline	Week 2	Week 4	Week 6-12
Lab	Panel 1*	Panel 2**	Panel 2	Panel 2
Bloeddruk meten	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabel 2. Schema voor controles tijdens behandeling met CsA

* Panel 1

ASAT, ALAT, AF, bilirubine γ -GT, LDH
cholesterol, triglyceriden, BSE, Hb, leuco's en differentiaal, trombocyten
creatinine, ureum, natrium, kalium, magnesium, urinezuur
Nuchter prikken en berekenen creatinineklaring

**Panel 2

Creatinine

Panel 1 kan tijdens iedere visite opnieuw laagdrempelig worden ingezet. De bloeddruk wordt iedere twee weken gecontroleerd. Bij optreden van hypertensie i.e. >160 mmHg systolisch of >95 mmHg diastolisch meting na twee weken herhalen.

Nierschade

De effecten van CsA op de nierfunctie zijn zowel reversibel als irreversibel van aard. Het lijkt erop dat CsA tot verstoringen in meerdere systemen leidt. In het review van Busauschina *et al.* uit 2004 worden de betrokken pathways genoemd. In de acute fase is vooral de sterke vasoconstrictie veroorzaakt door CsA van het grootste belang. Deze wordt bewerkstelligd door verstoringen in de sympathicus, expressie van endotheline-1 en thromboxaan. Daarnaast wordt het renine-angiotensine systeem geactiveerd door hyperplasie van het juxtaglomerulaire apparaat. Na drie jaar behandeling met CsA zal in ongeveer de helft van de patiënten het serumcreatinine met meer dan dertig procent stijgen.

De reversibele component van de nefrotoxiciteit heeft uitsluitend effect op de hemodynamiek van de nier. De pathologische tekenen van de irreversibele component zijn arteriolaire hyalinose, tubulaire atrofie en interstitiële fibrose.

Irreversibele schade is geassocieerd met langer gebruik, grotere cumulatieve dosis, hogere dagelijkse dosis CsA en het optreden van acute nefrotoxiciteit. Na een jaar CsA therapie in gebruikelijke dosering is er in ongeveer een derde van de patiënten histologische schade aan de nier. De klinische betekenis hiervan is onbekend.

Hypertensie

Het ontstaan van hypertensie door ciclosporinegebruik wordt onder andere toegeschreven aan grotere gevoeligheid van waterhomeostase voor natrium. Onderdelen van de pathofysiologie zijn de renale en systemische vasoconstrictie. Het voorkomen van verhoogde bloeddruk na de start van behandeling met CsA werd onderzocht in zeven veiligheidsstudies. Deze staan in tabel 3. De prevalentie van hypertensie lijkt niet gerelateerd aan de dosering van ciclosporine.

Trial	Aantal patiënten	Gemiddelde dosering en schema	Behandelingsduur	Voorkomen hypertensie	Definitie hypertensie
Ho <i>et al.</i> 1998	400	4 intermitterende cycli: 2.5-4.0 mg/kg/dag	1 jaar	12%	Sys>160 of diastolisch>95 mmHG
Ho <i>et al.</i> 2001	76	2.5-4.2 mg/kg/dag intermitterend	2 jaar	23.7%	Sys>160 of diastolisch>95 mmHG
Grossman <i>et al.</i> 1996	122*	<5mg/kg/dag	3-76 mnd, 53 mediaan	24%	Systolisch>160 of diastolisch >95mmHg
Berth-Jones <i>et al.</i> 1997	41	5mg/kg/dag intermitterend, 12 wk max	1 jaar	10%	Diastolisch>95 mmHg
Feutren <i>et al.</i> 1990	529	2,5-5 mg/kg/dag continu	1 jaar	10.6%	Systolisch>160 of diastolisch >95mmHg
Mrowietz <i>et al.</i> 1995	88*	<5mg/kg/dag continu	6-30 mnd	8%	10% stijging systolisch of diastolisch
Laburte 1994	251 twee groepen	119 patiënten 2.5 mg/kg/dag 132 patiënten 5mg/kg/dag continu	21 mnd	22%	Diastolisch>95mmHg

Tabel 3. Prevalentie van de novo hypertensie na starten van behandeling met CsA

* In deze onderzoeken werden patiënten geïnccludeerd die eerder al een goede reactie op CsA lieten zien.

De bloeddruk is 135/85 mmHg en het serumcreatinine is 90 µg/L na twee weken behandeling met CsA. Vier weken na het starten van CsA verschijnt de patiënt opnieuw ter controle. De PASI score is nu 15 en er is geen sprake van bijwerkingen. Wegens de matige respons wordt besloten de dosering tot 5 mg/kg/dag te verhogen. Er wordt een poliklinische controle over twee weken afgesproken. De patiënt komt nu met een PASI score van 2. Hij is zeer tevreden over zijn huid. Echter hij heeft wat last van tintelingen in de handen en voeten. Daarnaast heeft hij een aantal dagen flinke hoofdpijn gehad. De bloeddruk is nu 145/95 mmHg met het serumcreatinine van 105 µmol/L.

Een kortdurende hypertensie draagt waarschijnlijk nauwelijks bij aan de verhoging van het cardiovasculaire risico. Bij CsA gebruik kan het wel een uiting zijn van een overmatige renale vasoconstrictie. De hypertensie die op deze wijze ontstaat, is goed te behandelen met nifedipine. Er bestaat veel ervaring met dit middel bij CsA geïnduceerde hypertensie vanuit transplantatiegeneeskunde waardoor dit middel vaak ingezet wordt bij psoriasis patiënten. Een andere optie is het verlagen van CsA dosis. De keuze is afhankelijk van de PASI score. Bij optreden van een serum creatinine stijging van meer dan dertig procent wordt het gebruik van CsA gestaakt. Vervolgens is het zaak het creatinine te vervolgen en bij uitblijven van een daling de patiënt door te verwijzen naar de nefroloog.

Weer twee weken later verschijnt de patiënt op de poli. Ditmaal is de PASI-score 0 maar de klachten van hoofdpijn en tintelingen beginnen nu heel vervelend te worden. De bloeddruk is 150/95 mmHg en het serumcreatinine is 104 µmol/L. De dermatoloog besluit de dosis te verlagen tot 3 mg/kg/dag. Tijdens een vervolgspraak twee weken later is het PASI-score onveranderd en zijn de klachten volledig verdwenen. Ook de tensie is terug op de oude waarde. De behandeling wordt nog een half jaar voortgezet zonder bijwerkingen en met een PASI-score rond de nul.



Plaque psoriasis voor en na behandeling met ciclosporine

Referenties

- Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, *et al*: Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 158: 116, 2008
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, *et al*: Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349: 658, 2003
- Sandhu K, Kaur I, Kumar B, *et al*: Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 30: 458, 2003
- Levell NJ, Shuster S, Munro CS, *et al*: Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 75: 65, 1995
- Koo J, Lebwohl M: Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 41: 51, 1999
- Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, *et al*: Intermittent short courses of cyclosporine micro-emulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 44: 643, 2001
- Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, *et al*: Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 130: 366, 1994
- Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, *et al*: Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 132: 623, 1996
- Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K, *et al*: Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. Studies on pretreatment and posttreatment kidney biopsy specimens. *J Am Acad Dermatol* 26: 415, 1992
- Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ: Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 36: 229S, 2004
- Powles AV, Hardman CM, Porter WM, *et al*: Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 138: 443, 1998
- Young EW, Ellis CN, Messana JM, *et al*: A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Kidney Int* 46: 1216, 1994
- Pei Y, Scholey JW, Katz A, *et al*: Chronic nephrotoxicity in psoriatic patients treated with low-dose cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 23: 528, 1994
- Korstanje MJ, Bilo HJ, Stoof TJ: Sustained renal function loss in psoriasis patients after withdrawal of low-dose cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 127: 501, 1992
- Svarstad E, Helland S, Morken T, *et al*: Renal effects of maintenance low-dose cyclosporin A treatment in psoriasis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1462, 1994
- Magina S, Santos J, Coroas A, *et al*: Salt sensitivity of blood pressure in patients with psoriasis on ciclosporin therapy. *Br J Dermatol* 152: 773, 2005
- Coroas AS, de Oliveira JG, Magina S, *et al*: Cyclosporine enhances salt sensitivity of body water composition as assessed by impedance among psoriatic patients with normal renal function. *J Ren Nutr* 14: 226, 2004
- Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, *et al*: Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 141: 283, 1999
- Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, *et al*: Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 136: 527, 1997
- Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, *et al*: Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 122 Suppl 36: 57, 1990
- Mrowietz U, Farber L, Henneicke-von Zepelin HH, *et al*: Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: results of a multicenter study. German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 33: 470, 1995

Ciclosporine A bij ernstig constitutioneel eczeem: aanbevelingen voor de praktijk

Dr. M.S. de Bruin-Weller, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Inleiding

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende chronische huidziekte. Mild tot matig CE is over het algemeen goed behandelbaar met lokale therapie, eventueel in combinatie met lichttherapie. Er is echter een groep patiënten met ernstig CE die niet goed onder controle is te krijgen. Intensieve lokale therapie werkt dan niet en behandelingsmogelijkheden in de vorm van systemische immunosuppressie zijn nog zeer beperkt voor deze aandoening. Dit in tegenstelling tot psoriasis waarvoor sinds de introductie van de biologicals legio immunosuppressieve therapieën mogelijk zijn.

Anno 2009 is ciclosporine A (CsA) het enige geregistreerde orale immunosuppressieve middel voor de behandeling van ernstig CE. Vanaf begin jaren '90 van de vorige eeuw zijn vele studies verricht naar het effect van CsA bij CE. Al deze studies laten een sterke klinische verbetering zien die snel optreedt (binnen 2 weken). CsA remt transcriptie van T-cel cytokinen-genen en dan met name die van IL-2 maar downregulatie van IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha en IFN-gamma expressie is ook beschreven.

Patiënten met ernstig CE die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie, al dan niet in combinatie met antihistaminica of UV behandeling, komen in principe in aanmerking voor behandeling met CsA. In dit artikel wordt een kort literatuuroverzicht gegeven over CsA bij CE. Ook wordt uitgebreid ingegaan op praktische aspecten met betrekking op CsA therapie.

CsA bij ernstig CE:

Literatuur

Uit goed gecontroleerde studies van Sowden *et al.* en Van Joost *et al.* blijkt kortdurend (zes tot acht weken) gebruik van CsA 5 mg/kg bij ernstige constitutioneel eczeem patiënten zeer effectief. Bovendien hebben Salek *et al.* en Wahlgren *et al.* aangetoond dat deze aanpak tot een significante verbetering van kwaliteit van leven leidt; een forse afname van jeukklachten kan al optreden binnen een week na aanvang van therapie met ciclosporine.

In een meta-analyse beschrijven Schmitt *et al.* 602 volwassen patiënten met ernstig CE, gerekruteerd in totaal vijftien studies, die zijn behandeld met CsA. Belangrijke bevindingen uit deze meta-analyse zijn o.a.:

- De ziekte-activiteit verminderde consistent in alle studies. Na zes tot acht weken continue behandeling met CsA was de gemiddelde klinische verbetering rond de 55 procent (range 29-90 procent). Er wordt hierbij wel opgemerkt dat de meeste patiënten geen adequate lokale therapie gebruikten.
- In studies waar verschillende dosis regimes werden vergeleken, bleek een hogere startdosis een snellere klinische respons te geven. Na twee weken behandelen werd 22 procent reductie in ziekteactiviteit gevonden bij een relatief lage dosis CsA (3 mg/kg), terwijl bij een startdosis van 4-5 mg/kg een afname van veertig procent werd geconstateerd.
- In slechts drie studies was het lange termijn effect (circa één jaar) van CsA onderzocht. De gemiddelde relatieve verbetering in deze studies lag rond de vijftig procent. Het drop-out percentage in deze studies was echter aanzienlijk (62, 35, en 28 procent).
- Er werden hoge relaps percentages (ernst ziekte > 75 procent t.o.v. van baseline ernst) gevonden na staken van de therapie, variërend van circa vijftig procent na twee weken tot circa tachtig procent na zes weken na staken van de therapie (onderzocht in drie studies). Dit ondanks onderhoudsbehandeling met lokale corticosteroïden.
- Significante verbetering van kwaliteit van leven werd gevonden in drie studies.
- Met betrekking tot bijwerkingen werd een verhoging van het serum creatinine van > 30 procent gevonden bij 10.9 procent van de patiënten, per maand actieve behandeling. Nieuw gediagnosticeerde hypertensie werd gevonden bij 5.8 procent, infecties bij 12.4 procent en gastro-intestinale symptomen bij 40.3 procent van de patiënten. De bijwerkingen en uitval waren dosisafhankelijk.

In een eigen retrospectieve studie bij 73 patiënten met ernstig CE die behandeld werden met CsA met doses variërend van 2,5-5 mg/kg reageerde 77 procent van de patiënten goed op de behandeling, zestien procent matig. Zeven procent reageerde niet of averechts. Na staken van de behandeling kreeg 55 procent van de patiënten een relaps, waarvan acht procent meer symptomen had dan voor de behandeling.

Er werden relatief milde, reversibele effecten gevonden op de serum creatinine spiegel en bloeddruk.

Behandeling met CsA

Behandeling met CSA in de praktijk

Indicatiestelling

De indicatie voor de behandeling met CsA bij ernstig CE wordt gesteld in zowel de tweede als derde lijn. De betrokken behandelaar moet voldoende ervaring hebben met het gebruik van CsA en voldoende tijd kunnen en willen investeren in de begeleiding van de patiënt. Het is van groot belang goed na te gaan of het eczeem inderdaad niet goed onder controle is te krijgen met intensieve lokale therapie. Daarvoor is het noodzakelijk een goed beeld te krijgen van het al dan niet adequaat toepassen van de lokale therapie en de therapietrouw. De rol van de dermatologische verpleegkundige daarin is essentieel. Een deel van de patiënten met ernstig CE die wordt verwezen voor behandeling met orale immunosuppressiva blijkt na intensieve begeleiding op het verpleegkundig spreekuur toch in remissie te komen met lokale therapie. Patiënten zijn vaak 'smeermoe' en hebben het vertrouwen in hun zalven verloren. Opnieuw motiveren en instrueren geeft vaak verrassende resultaten.

Voorafgaand aan de behandeling

Wat de patiënt moet weten

Voorafgaand aan de behandeling dient de patiënt goed geïnformeerd te worden over de werking en bijwerkingen van CsA, het liefst zowel mondeling als schriftelijk. Het belang van de frequente controlebezoeken moet worden benadrukt. Met betrekking tot de bijwerkingen moet met name de kans op hypertensie en nierfunctiestoornissen worden besproken. Dit onderstreept namelijk het belang van het volgen van het controleschema. Het is ook belangrijk te melden dat de bijwerkingen veelal reversibel zijn en dat feedback van de patiënten van groot belang is. Een verhoogde kans op huidmaligniteiten bij het gebruik van CsA wordt vaak wel aangegeven, ondanks het feit dat in de literatuur geen bewijs is te vinden voor verhoogde kans bij gebruik van CsA bij auto-immuun aandoeningen. Het vermijden van extreme zonblootstelling en het gebruik van zonprotectie wordt vaak wel geadviseerd, maar ook hiervoor biedt de literatuur geen bewijs.

De patiënt moet goed geïnformeerd worden over mogelijke interacties tussen CsA en andere medicatie, met name zelfzorgmiddelen, zoals NSAID's. Bij iedere bezoek aan een andere arts moet het gebruik van CsA gemeld worden. Ook moet de patiënt weten dat bij koortsende ziektes/infecties altijd overleg moet plaatsvinden met huisarts of voorschrijvend dermatoloog in verband met eventueel staken van de immunosuppressieve medicatie tijdens de infectie.

CsA therapie biedt geen definitieve oplossing voor CE. Er is veelal een snelle remissie na start van de behandeling. Daarna moet gezocht worden naar een goede onderhoudsdosering. Tijdens de behandeling met CsA moet de patiënt er telkens op worden gewezen de lokale therapie adequaat te blijven gebruiken; pas dan kan een goede onderhoudsdosering CsA bepaald worden. Patiënten zijn vaak bang voor de bijwerkingen van lokale corticosteroïden dan voor de bijwerkingen van CsA. Hierdoor wordt de lokale behandeling vaak helemaal gestaakt tijdens de behandeling met CsA.

De patiënt moet geïnformeerd worden over het feit dat de behandelduur beperkt is en het traject na staken van CsA moet al even aan de orde komen. Ondanks het feit dat een deel van de patiënten ook na staken van CsA in remissie blijft, zal een groot deel van de patiënten ook na staken van CsA weer intensieve lokale behandeling moeten toepassen. Voor deze groep is de behandelperiode met CsA een 'time-out'. Zo nodig kan wel weer een nieuwe behandel-episode met CsA worden gestart. De patiënt moet geïnformeerd worden over het feit dat er geen consensus is over de duur van een behandel-episode.

Screening vooraf

In de anamnese moet aandacht besteed worden aan de medische voorgeschiedenis, met name met betrekking tot pre-existente hypertensie, eerdere nierfunctiestoornissen, maligniteiten in het verleden en medicatiegebruik (inclusief zelfzorgmiddelen, cave NSAID's).

De huid moet zorgvuldig geïnspecteerd worden: de ernst van het eczeem moet worden gedocumenteerd (liefst m.b.v. scorelijsten zoals SCORAD of EASI). Voor het vervolgen van het effect van de behandeling kan eventueel ook gekozen worden voor de PGA (= physician global assessment, zie ook onderhoudsfase). Tevens moet de huid gescreend worden op eventuele maligniteiten. De bloeddruk moet gemeten worden (liefst 2x). Indien deze te hoog is (definitie hypertensie systolisch >160 mmHg, diastolisch > 95 mmHg) kan overwogen worden deze een aantal malen door de huisarts te laten controleren alvorens een beslissing te nemen tot start therapie.

Het standaard laboratoriumonderzoek voor start van CsA omvat minimaal haemogram, leucocyten met differentiatie, leverfuncties, creatinine, triglyceriden en cholesterol (zie tabel 1). Het spreekt vanzelf dat op indicatie extra laboratorium onderzoek aangevraagd kan worden. Bij afwijkende waarden (evt. bij herhaling) is overleg met de huisarts geïndiceerd voor verder onderzoek en inschatten relevantie voor contra-indicatie start CsA.

Pre-existente nierfunctiestoornissen of hypertensie

Pre-existente nierfunctiestoornissen zijn een absolute contra-indicatie voor behandeling met CsA; pre-existente hypertensie is echter een relatieve contra-indicatie.

Bij een pre-existente hypertensie is het allereerst van belang de indicatiestelling opnieuw te overwegen. Indien CsA toch geïndiceerd blijft, kiezen wij er vaak voor om de bloeddruk eerst adequaat in te laten stellen door de huisarts. Wanneer de bloeddruk adequaat gereguleerd is, kan gestart worden met de behandeling met CsA in overleg met de huisarts met intensieve monitoring van de bloeddruk (advies 2x/week via huisarts). Wanneer de bloeddruk goed onder controle is bij bereiken van de onderhoudsdosis CsA, kan de frequentie van bloeddrukcontroles plaatsvinden conform het normale monitoring schema (tabel 1).

Initiatie fase van de behandeling (eerste 6-8 weken)

Startdosis

Over het algemeen wordt gekozen voor een startdosering (5 mg/kg), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2.5-3 mg/kg). Een vergelijkende studie naar 2 dosis regimes (groep A start 5 mg/kg, dalen tot 3 mg/kg en groep B start 3 mg/kg, stijgen naar 5 mg/kg) liet geen verschil zien in effectiviteit en bijwerkingen. Direct na het voorschrijven van de medicatie moet de huisarts schriftelijk geïnformeerd worden, dit in verband met mogelijke interactie met voorgeschreven co-medicatie en te nemen acties bij ernstige infecties etc.

Controles

Tijdens deze eerste fase moeten frequente controles uitgevoerd worden om het effect op de huid goed te beoordelen en eventuele bijwerkingen goed te registreren.

Wij kiezen er vaak voor de patiënt 3 en 6 weken na start van de behandeling te zien om de huid te beoordelen en de dosis eventueel aan te passen. Tevens vindt dan controle van bloeddruk en serum creatinine plaats.

Onderhoudsfase van de behandeling

Bepalen onderhoudsdosis (vaak tussen 6-12 weken na start behandeling)

Het bepalen van de onderhoudsdosis is sterk individueel en vindt plaats op basis van klinisch beeld en eventuele objectieve en/of subjectieve bijwerkingen. Juist bij het bepalen van de onderhoudsdosis is het van belang de patiënt te wijzen op adequaat gebruik van lokale therapie. Tijdens de eerste fase is het eczeem vaak dusdanig sterk verbeterd dat de lokale therapie gestaakt is. Het is van belang de patiënt te melden dat er meestal een korte re-activatie van het eczeem optreedt binnen enkele dagen na dosisverlaging van de CsA, welke veelal voor een groot deel reversibel is. Het is dus niet aan te raden om in een dergelijk geval de dosis CsA direct weer te verhogen; vaak is er sprake van spontane verbetering of kan de re-activatie van het eczeem opgevangen worden met lokale corticosteroiden.

Bij de meeste patiënten ligt de onderhoudsdosering CsA rond de 2.5-3 mg/kg.

In deze fase van het zoeken naar de onderhoudsdosis houden wij vaak een controle frequentie van 4 weken aan. Bloeddruk en serum creatinine wordt bepaald bij ieder bezoek; serum cholesterol en triglyceriden wordt vaak eenmalig herhaald na 3 maanden.

Controles in onderhoudsfase (meestal na circa 3 maanden)

In de onderhoudsfase wordt veelal een controlefrequentie van 3 maanden aangehouden. Tijdens iedere visite moet de huid goed beoordeeld worden (liefst huidscore, evt PGA) en de dosis zo nodig aangepast worden. Het gebruik van lokale corticosteroiden moet goed gedocumenteerd worden (welk middel, hoe vaak en hoe veel gesmeerd). Bloeddruk en serum creatinine moet bepaald worden. Het is in deze fase van belang de patiënt goed te motiveren om op controle te komen; gezien de vaak langdurige remissie zijn een aantal patiënten geneigd hun controleafspraak af te zeggen, omdat het toch goed gaat. Mogelijkheden om dit te ondervangen is een oproep/controle systeem via het poli secretariaat en/of niet meer medicatie voorschrijven dan voor 3 maanden.

Ciclosporine is een goede behandeloptie voor patiënten (zowel volwassenen als kinderen > 2 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem, die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie. Wel is intensieve controle van bloeddruk en laboratoriumwaarden noodzakelijk.

De werkgroep is van mening dat minimale monitoring het volgende in dient te houden:

- Voor aanvang behandeling: haemogram, leucocyten+differentiatie, leverfuncties, creatinine, triglyceriden en cholesterol.
- Gedurende de eerste 3 maanden 3-4 wekelijkse controle: controle bloeddruk en serum creatinine.
- Eénmalige controle serum cholesterol en triglyceriden bij eerste of tweede herhalingsconsult.
- Vanaf 3 maanden controle 1x per 2 à 3 maanden bloeddruk en serum creatinine.

Monitoring van de bloedspiegels van ciclosporine wordt niet geadviseerd.

Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingen-profiel.

Naast beoordeling van de status van het eczeem moet de huid geïnspecteerd worden op eventuele maligniteiten.

Tabel 1. Aanbevelingen uit CBO richtlijn Constitutioneel Eczeem

Totale behandelduur

Gezien de nog beperkte ervaring met langdurig gebruik van CsA bij CE is het moeilijk een maximale behandelduur aan te geven. Behandelperiodes van 6-12 weken als crisisinterventie zijn inmiddels gebruikelijk. Behandelperiodes tot één jaar blijken effectief en goed te verdragen, mits de controles worden uitgevoerd. Bijna alle data over lange termijn effecten van CsA zijn afkomstig uit de transplantatie geneeskunde, waarbij altijd combinaties van verschillende immunosuppressiva gebruikt worden.

In onze eigen studie populatie met een gemiddelde behandelduur van 1,3 jaar (variërend van enkele weken tot ruim 7 jaar) vonden wij geen relatie tussen de duur van de behandeling en bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen. Ook werden er geen huidmaligniteiten gevonden. Uiteraard geven deze gegevens geen garantie op veiligheid op lange termijn. Het is van belang voor het starten van de behandeling de patiënt goed te informeren dat er nog geen consensus is over de duur van de behandeling, maar dat na zekere tijd toch geprobeerd zal worden de behandeling weer af te bouwen.

Staken van de medicatie: afbouwen of direct stoppen?

CsA hoeft in principe niet afgebouwd te worden. De behandeling kan acuut gestaakt worden, bijvoorbeeld wanneer er ernstige bijwerkingen optreden. Het is dan wel te verwachten de klachten weer snel toenemen. Wanneer het streven is de CsA te staken omdat het eczeem tot rust is gekomen, kan eventueel wel gekozen worden voor afbouwen, dit om een snelle rebound te voorkomen. Vaak is er dan al sprake van een onderhoudsdosis van 2,5-3 mg/kg. Deze kan dan in vrij korte tijd (bv 4-6 weken) verder afgebouwd worden.

Bijwerkingen tijdens de behandeling

De meest voorkomende objectieve bijwerkingen tijdens het gebruik van CsA zijn hypertensie en nefrotoxiciteit.

Nefrotoxiciteit is de meest beperkende bijwerking voor langdurig gebruik van CsA bij niet-levensbedreigende indicaties zoals CE. Nefrotoxiciteit ten gevolge van CsA behandeling is geassocieerd met een verminderde renale doorbloeding, vermoedelijk als gevolg van vasoconstrictie van de arteriolen. Ondanks het relatief vaak voorkomen van nierfunctiestoornissen tijdens het gebruik van CsA, is er zelden sprake van irreversibele schade. De nefrotoxiciteit is dosisafhankelijk en een herstel van de nierfunctie treedt meestal snel op na dosisreductie of staken van de behandeling. Langdurig gebruik van CsA, vooral in hoge doses, kan echter wel resulteren in irreversibele veranderingen (interstitiële fibrosis, tubulus atrofie en hyalinosis van de arteriolen). Deze irreversibele veranderingen treden met name op bij ouderen, pre-existente nierafwijkingen en hoge doses. Bij een stijging van het serum creatinine van > 30 procent ten opzichte van de baseline, gemeten op twee achtereenvolgende momenten, ook wanneer het serum creatinine nog binnen de normaal waarden valt, moet de dosis CsA verlaagd worden. Afhankelijk van de mate van stijging van het serum creatinine kan de dosis met 25-50 procent verlaagd worden. Verdere dosisaanpassing vindt plaats op geleide van de regelmatige metingen van het serumcreatinine. Gelijktijdig gebruik van NSAID's doet de kans op nefrotoxiciteit sterk toenemen en moet dus sterk ontraden worden. Hypertensie en nefrotoxiciteit tijdens het gebruik van ciclosporine zijn niet geassocieerd.

De etiologie van het ontstaan van hypertensie tijdens de behandeling is voor een groot deel onbekend. Beïnvloeding van het renine-angiotensine systeem, effecten op catecholaminen en beïnvloeding van het prostaglandine metabolisme zijn beschreven tijdens CsA gebruik. Kenmerkend is dat de hypertensie geleidelijk ontstaat en over het algemeen mild tot matig is. Een potentiële risicogroep zijn de patiënten met een pre-existente hypertensie. Er worden geen vaste cut-off waardes gehanteerd in Nederland. Interventie is met name noodzakelijk bij een trendmatige stijging van de tensie en bij bloeddrukwaarden hoger dan 160 mm Hg systolisch en hoger dan 95 mm Hg diastolisch, gemeten op twee opeenvolgende gelegenheden (= definitie hypertensie).

Wanneer tijdens het controle-bezoek een verhoogde tensie geconstateerd wordt, is het aan te raden de tensie twee keer per week door de huisarts te laten bepalen alvorens actie te ondernemen. Blijkt er inderdaad sprake te zijn van een verhoogde tensie dan moet allereerst overwogen worden of de behandeling met CsA nog voortgezet moet worden gezien de ernst van het eczeem. Is er nog steeds een indicatie, dan kan medicamenteuze behandeling van de hypertensie overwogen worden. Hypertensie welke zich ontwikkeld tijdens het gebruik van CsA wordt bij voorkeur behandeld met calciumantagonisten bv amlodipine 5-10 mg.

Met name bij het begin van de behandeling en bij het gebruik van hoge doses CsA worden regelmatig gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, spier/gewrichtspijn, tintelingen van de extremiteiten gemeld. Deze bijwerkingen verdwijnen meestal na dosis reductie in de onderhoudsfase. In sommige studies wordt een verhoogde incidentie van bovenste luchtweg infecties en huidinfecties beschreven.

Typische bijwerkingen van CsA zijn hypertrichosis en gingiva hyperplasie. Deze bijwerkingen komen relatief weinig voor en reageren over het algemeen goed op dosisreductie.

Behandeling met CsA en ontwikkeling van maligniteiten

Er zijn geen goede gegevens over het voorkomen van huidmaligniteiten tijdens het gebruik van CsA bij CE patiënten. Bij patiënten met psoriasis die behandeld waren met CsA is wel een verhoogd risico beschreven op huidmaligniteiten, echter met name bij patiënten die tevens behandeld waren met PUVA, UVB en/of methotrexaat.

Het voorkomen van lymfomen is sporadisch beschreven gedurende langdurige behandeling met CsA maar deze patiënten hadden allen ook eerdere behandeling met orale immunosuppressiva ondergaan of waren behandeld met lichttherapie. Het voorkomen van lymfomen bij patiënten met CE is echter ook beschreven bij patiënten die nooit orale immunosuppressiva hadden gebruikt. Op basis van de huidige onderzoeksgegevens kan niet geconcludeerd worden dat het gebruik van CsA bij CE patiënten is geassocieerd met het een verhoogd risico op het voorkomen van lymfoproliferatieve aandoeningen. Er is behoefte aan prospectieve evidence-based studies naar dit onderwerp.

Referenties

- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY *et al.* Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991 July 20; 338 (8760): 137-40.
- van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994 May; 130 (5): 634-40.
- Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD *et al.* Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993 October; 129 (4): 422-30.
- Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70 (4): 323-9.
- Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007; 87 (2): 100-11.
- Hijnen DJ, ten BO, Timmer-de ML, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 January; 21 (1): 85-9.
- Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J *et al.* The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996 September; 135 Suppl 48: 15-20.
- Krupp P, Monka C. Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990 June; 122 Suppl 36: 47-56.
- Sinha A, Velangi S, Natarajan S. Non-Hodgkin's lymphoma following treatment of atopic eczema with cyclosporin A. *Acta Derm Venereol* 2004; 84 (4): 327-8.
- Kirby B, Owen CM, Blewitt RW, Yates VM. Cutaneous T-cell lymphoma developing in a patient on cyclosporin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002 August; 47 (2 Suppl): S165-S167.
- Fletcher CL, Orchard GE, Hubbard V, Whittaker SJ, Edelson RL, Russell-Jones R. CD30 (+) cutaneous lymphoma in association with atopic eczema. *Arch Dermatol* 2004 April; 140 (4): 449-54.

Introductie

Binnen de auto-immuunblaarziekten zijn twee groepen te onderscheiden, te weten pemphigus met blaren in de epidermis en pemphigoid met blaren onder de epidermis. Het onderscheid tussen deze beide auto-immuunblaarziekten is zowel klinisch als histologisch te maken, waarbij de immunofluorescentie (IF) diagnostiek van cruciaal belang is. Tot de groep van pemphigus worden gerekend pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastische pemphigus en IgA-pemphigus. Tot het spectrum van de pemphigoiden behoren onder andere bulleus pemphigoid, papuleus pemphigoid, slijmvliespemphigoid, lichen planus pemphigoides, lineaire IgA-dermatose en epidermolysis bullosa acquisita.

Deze update gaat over de behandeling van pemphigus vulgaris en van bulleus pemphigoid.

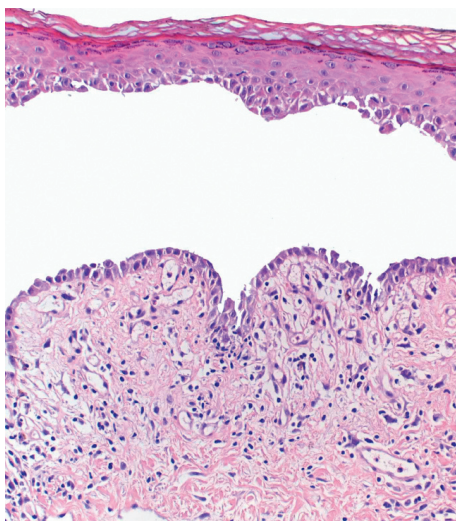
Pemphigus vulgaris begint klassiek met pijnlijke erosies in de mondholte en daarna volgen slappe blaren en erosies op de huid. De huid kan worden afgeschoven: het teken van Nikolsky is positief (afbeelding 1a/b). Histologisch onderzoek van een huidbiopt van de blaarrand laat intra-epidermale splijting zien op basis van acantholyse. Hierbij blijft de basale cellaag verbonden aan de basale membraan, maar staan de keratinocyten los van elkaar, wat doet denken aan een rij grafzerken (afbeelding 2).



Afbeelding 1a: Crustae en erosies bij pemphigus. Met zwarte pen is de plek aangegeven waar het teken van Nikolsky (direct) wordt uitgevoerd.

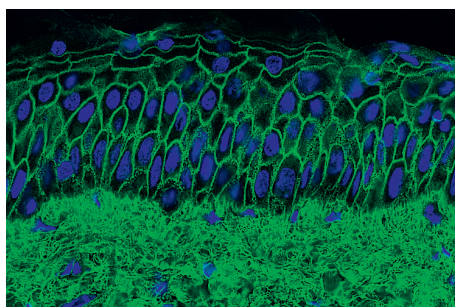


Afbeelding 1b: Teken van Nikolsky (direct) is positief.



Afbeelding 2: Histologisch onderzoek bij pemphigus vulgaris laat intra-epidermale splijting zien, waarbij de basale cellaag verbonden blijft aan de basale membraan. Dit doet denken aan een rij grafzerken ('tombstones').

Het huidbiopt voor IF onderzoek moet bij voorkeur worden afgenomen van perilesionale huid en kan worden zonder te vriezen worden verstuurd in fysiologisch zout met gewone post. Het biopt moet dan binnen 24 uur verwerkt worden. Directe IF microscopie laat klassiek een intercellulaire afzetting van IgG zien in een zogeheten 'kippengaas patroon' (afbeelding 3). Bij indirecte IF op apen-oesofagus met serum van de patiënt wordt intercellulaire binding gezien van IgG gericht tegen epitheel (ICS), en met ELISA zijn circulerende IgG-auto-antistoffen aantoonbaar tegen desmogleïne-3 en indien de huid ook is aangedaan tegen desmogleïne-1.

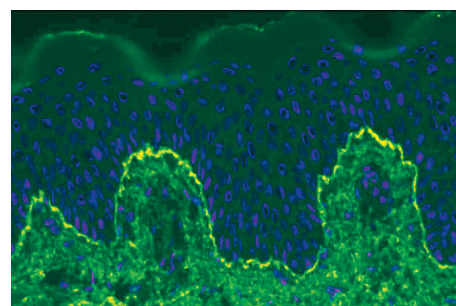


Afbeelding 3: Directe immuunfluorescentie microscopie bij pemphigus vulgaris laat intercellulaire afzetting van IgG zien in een zogenaamd "kippengaas patroon".

Bulleus pemphigoid (afbeelding 4) manifesteert zich klinisch met pral gespannen vesikels of blaren al dan niet (monomorf) op een erythemateuze ondergrond (polymorf). Ook zijn er vaak andere efflorescenties dan bullae zoals erythemateuze maculae, urticariae, en papels. De aandoening jeukt vaak heftig. Het teken van Nikolsky is negatief; wel is de blaar tot de rand af te wrijven (pseudo-Nikolsky). Histologisch onderzoek van een huidbiopt van de blaarrand laat een subepidermale splijting gezien, waarbij de holte gevuld is met een eosinofiel granulocytair infiltraat. Directe IF microscopie laat klassiek een lineaire afzetting van IgG en C3c zien langs de epidermale basale membraanzone (EBMZ), in een n-geserreerd patroon (afbeelding 5). Serum IF onderzoek toont IgG gericht tegen de EBMZ die aankleurt in het dak van de zoutgespleten huid. Immuunblotting laat IgG-auto-antistoffen zien gericht tegen BP180 en BP230, dit zijn de klassieke bulleus pemphigoid-antigenen.



Afbeelding 4: Bulleus pemphigoid, pralgespannen bullae op een erythemateuze basis.



Afbeelding 5: Directe immuunfluorescentie microscopie bij bulleus pemphigoid laat een lineaire afzetting van IgG en C3c zien langs de epidermale basale membraanzone (EBMZ), in een n-geserreerd patroon.

Casuïstiek

Patiënt A is een 32-jarige man die ons consulteerde wegens sinds 3 maanden bestaande blaasjes in de mond. Tot die tijd waren deze zonder succes behandeld met lokale antimycotica. Bij navraag vermeldde hij bloedingen uit het linker neusgat. Aan de overige slijmvliezen en de huid had hij nooit afwijkingen bemerkt. Het eten kauwen ging zeer moeizaam.

Bij dermatologisch onderzoek waren buccaal beiderzijds en op de bovenlip erosies zichtbaar; op de onderlip was een witgele vesikel gelokaliseerd. Op de overige slijmvliezen en op de huid bestonden op dat moment geen afwijkingen.

Allereerst toonde PCR van het blaasjesvocht geen aanwijzingen voor een herpes simplex infectie. Histologisch onderzoek van de buccale mucosa toonde suprabasale blaarvorming op basis van acantholyse. Directe IF microscopie van wangmucosa toonde intercellulaire deposities van IgG 3+ en C3c +/-2+ in de epidermis. Indirecte IF microscopie liet IgG binding (titer >1:40) zien in een ICS patroon. Immuno-blot onderzoek was negatief. ELISA was positief voor anti-desmogleïne-3 IgG (index >150), maar negatief voor anti-desmogleïne-1 antilichamen. De diagnose mucosale pemphigus vulgaris oris werd gesteld.

In afwachting van het hulponderzoek werd gestart met topicaal clobetasolhydrogel 2-3 keer daags. Vervolgens werd overgegaan op prednisolon 80 mg/dag met vlot afbouwschema in 4 maanden. Gelijktijdig werd gestart met azathioprine 3 mg/kg/dag. Osteoporoseprofylaxe en maagprotectiva werden hier aan toegevoegd. In verband met optredende leverfunctiestoornissen werd azathioprine vervangen door methotrexaat 15 mg/wk. Dit veroorzaakte op ten duur mucositis, waarop de methotrexaat werd vervangen door mycofenolaat mofetil 2000 mg/dag. De patiënt heeft sindsdien geen klachten meer.

Patiënt B is een 74-jarige dame die zich presenteerde met hevige jeukklachten, vooral 's nachts. In het begin was aan de huid niets te zien maar in de loop van weken ontstonden rode bultjes en blaren van ongeveer 1 cm grootte. Patiënte gaf aan blaren in de mond te hebben gehad, maar niet bij de schede.

Dermatologisch onderzoek liet diverse tot 1 cm grote pral gespannen vesikels zien, lenticulaire erythemateuze maculae, excoriaties en erosies op armen, benen en rug. Het teken van Nikolsky was negatief, zowel op de rand van een laesie (marginale Nikolsky) als op de gezond ogende huid (directe Nikolsky). De slijmvliezen waren aanvankelijk niet afwijkend.

Histologisch onderzoek toonde een subepidermale blaar met daarin eosinofiele granulocyten. In de onderliggende dermis bevond zich een gering perivasculair gelegen ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten met bijmenging van enkele eosinofiele granulocyten.

Directe IF microscopie van een perilesionaal huidbiopt van de bovenarm toonde afzettingen van IgG (3+), IgA (2+) en C3c (+) langs de EBMZ in n-geserreerd lineair patroon. Indirect IF onderzoek op apen-oesofagus was negatief, maar op zoutgespleten huid werd echter IgG (1+) in het dak aan getroffen. Bij immuno-blot werden positieve reacties gezien van IgG en IgA tegen BP180. De diagnose bulleus pemphigoid (mengvorm IgG/IgA) werd gesteld.

Behandeling werd gestart met clobetasolcrème. Omdat dit onvoldoende effect had werd de behandeling omgezet in prednisolon 60 mg/dag (in afbouwschema) met azathioprine 250 mg/dag. Dit gaf een snelle remissie met afbouwen van prednisolon binnen 5 maanden. De azathioprine werd aanvankelijk gecontinueerd maar de patiënte ontwikkelde leverfunctiestoornissen die niet binnen 4 weken verbeterden na halvering van de dosis. Azathioprine werd hierop vervangen door mycofenolaat mofetil 2000 mg/dag. Dit heeft ze naar volle tevredenheid gedurende een jaar gebruikt, waarna er myopathie ontstond. Na halvering van de dosis mycofenolaat mofetil gaat het momenteel goed met haar en is zij zonder klachten.

Therapie

Clobetasolcrème voor auto-immuunblaarziekten

De systemische behandeling van auto-immuunblaarziekten met corticosteroïden kan ook met lokale middelen worden bereikt. Dit is veiliger. Hiervoor passen wij clobetasolcrème toe volgens het onderstaande schema. Het is de bedoeling om de crème over het hele lichaam toe te passen, ongeacht de locatie van de laesies. De hoeveelheid clobetasolcrème die aangebracht moet worden is afhankelijk van het gewicht en het aantal nieuwe blaren dat per dag nieuw ontstaat:

Behandelingscategorie		Dosis			
		Maand 1	Maand 2	Maand 3	Maand 4
A	< 10 blaren*	20g 1x per dag	20g om de dag	20g 2x per week	20g 1x per week
B	> 10 blaren*	30g 1x per dag	30g om de dag	30g 2x per week	30g 1x per week

*Het aantal nieuwe blaren dat gemiddeld per dag ontstaan is in de voorafgaande 3 dagen.

Een exacerbatie wordt gekenmerkt door ≥ 3 nieuwe blaren of het verschijnen van urticariële laesies op 3 opeenvolgende dagen gedurende de periode dat clobetasolcrème wordt afgebouwd of na staken van de therapie na 4 maanden.

Bij patiënten die clobetasolcrème aan het afbouwen zijn, wordt geadviseerd de dosis op te hogen naar het voorgaande niveau.

Bij patiënten die de therapie na 4 maanden gestaakt hebben wordt het volgende schema aangehouden:

Type exacerbatie		Dosis			
		Maand 1	Maand 2	Maand 3	Maand 4
Gelokaliseerde exacerbatie**		10 g 1x per dag	10g om de dag	10g 2x per week	10g 1x per week
Matig ernstige, niet-gelokaliseerde exacerbatie***		20 g 1x per dag	20g om de dag	20g 2x per week	20g 1x per week
Uitgebreide exacerbatie****		30 g 1x per dag	30g om de dag	30g 2x per week	30g 1x per week

** = blaren op één lokalisatie

*** = ≤ 10 nieuwe blaren per dag op tenminste 2 lokalisaties

**** = > 10 nieuwe blaren per dag

Overige lokale behandelingen zijn tetracycline 5% suspensie FNA mondspoelingen of tetracycline 3% in oculentum simplex bij ano-genitale laesies. Ook kan, als het aantal lesies beperkt is, intralesionale injectie met triamcinolon (Kenacort) 10 mg nog een optie zijn.

Prednisolon

Indien clobetasolcrème onvoldoende werkzaam of toepasbaar is, of bij ernstigere gevallen, dan is oraal prednisolon aangewezen. Dit wordt gestart in een dosering van 20-40 mg bij pemphigoïd en 80 mg bij pemphigus. Het afbouwschema is als volgt: 80-60-40-30-25-20-15-10-7,5-5-2,5-0 mg/dag in stappen van 2 weken. Bij een exacerbatie wordt de dosis verhoogd met 2 stappen en wordt daarna langzamer afgebouwd in stappen van 4 weken. Bij veel patiënten kan na 4-6 maanden de prednisolon gestaakt worden, waarna het adjuvans nog een jaar gecontinueerd blijft.

Adjuvans

Met monotherapie van prednisolon doe je een patiënt in de meeste gevallen echt tekort. Deze blijft afhankelijk van dit medicijn met een berucht iatrogeen profiel. Daarom gebruiken wij naast prednisolon vrijwel altijd een immunosuppressief adjuvans, dat steroïdsparend bedoeld is en na staken van de prednisolon als monotherapie dient te worden voortgezet.

De adjuvans in volgorde van voorkeur zijn:

1. azathioprine 2-3 mg/kg/dag
2. mycofenolaat mofetil 2000-3000 mg/dd of mycofenolzuur 1440-2160 mg/dag
3. methotrexaat 15 mg/week (met foliumzuur 5 mg/week 24-48 uur na inname)
4. diafenylsulfon (Dapson) 50-150 mg/dag (bij lineaire IgA-dermatose)
5. cyclofosfamide 1-2 mg/kg/dag (bij slijmvliespemphigoid).

Wanneer ook deze middelen niet het gewenste effect tot stand brengen, kan gebruik worden gemaakt van infusiotherapie met immuunglobulinen (IVIg), plasmaferese (immunofereze) of en rituximab.

IVIg is het intraveneus toedienen van humane immuunglobulinen, gewonnen uit het plasma van minimaal duizend donoren met een eiwitfractie van minimaal 95% IgG (vb. Nanogam, Flebogamma). Het exacte werkingsmechanisme is onbekend, maar de gedachte is dat er relatief minder auto-reactief IgG circuleert en dat het auto-reactieve IgG dat er nog circuleert in versnelde mate wordt afgebroken. Het wordt toegediend in 2 g/kg/maand in een reeks van 4 gelijkverdeelde doses, veelal een cyclus van 2 dagen iedere 2 weken, in totaal 6 maanden. Dan volgt evaluatie of voortzetting zinvol is. Deze therapie kan, na opstarten in een klinische setting in opname of dagbehandeling, als thuistoediening voortgezet worden.

Plasmaferese is het vervangen van plasma door albumine oplossing. Bij immunofereze wordt IgG, door binding aan een proteïne G kolom, vervangen door albumine oplossing of IVIg. De behandeling is kostbaar en tijdrovend. Om plasmacel rebound na IgG depletie te voorkomen wordt altijd een immunosuppressivum aan de behandeling toegevoegd.

Rituximab is een monoclonaal antilichaam, gericht tegen het CD20-antigeen van B-lymfocyten. Deze B-lymfocyten kunnen dan geen autoreactieve immuunglobulinen meer produceren. Het middel werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van non-Hodgkin-B-cellymfoom en gebruikt in één cyclus van vier wekelijkse infusies van 375 mg/m² lichaamsoppervlakte, waarbij de B-lymfocyten ongeveer tussen dag 180 en 270 weer detecteerbaar waren. In de praktijk zijn B-cellen binnen een week langdurig verdwenen na 1 infuus van 500 mg rituximab. Inmiddels is rituximab ook geregistreerd voor reumatoïde arthritis met een schema van 2 keer 1000 mg. Voor pemphigus gebruiken wij een dosering van 2 keer 500 mg, nadat voor andere auto-immuungemedieerde aandoeningen is gebleken dat dit ook voldoende is en mogelijk een vermindering van bijwerkingen geeft. Rituximab is een infusiotherapie die altijd klinisch wordt toegepast, maar met de komst van extramurale infusieklinieken is ook de (financiële) drempel verlaagd.

Overig

Naast deze medicamenteuze therapieën zijn ook de ondersteunende adviezen van grote waarde voor de patiënten. Wondverbanden, tape en gazen met siliconenadhesie (Mepilex) kunnen veel pijn doen verminderen. Daarnaast kunnen kunsttranen, kunstspeeksel, niet-irriterende tandpasta en eventuele voedingssuppletie zeer veel bijdragen voor de patiënten. Als laatste dient gewezen te worden op de website van de vereniging voor patiënten met pemphigus en pemphigoid (www.pemphigus.nl); daar kan de patiënt antwoord vinden op vele vragen.

Referenties

- Joly P, Roujeau JC, Benichou J. A comparison of oral and topical steroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-7.
- Jonkman MF. A simple and effective approach to pemphigus. *Indian J Med Sci* 2007; 61 (3): 126-7.
- Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545-52.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: iii2-22.
- Van Duinen KF, Mulder AB, Jonkman MF. Rituximab voor de behandeling van refractaire auto-immuunblaarziekten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009; 19: 116-22.

Cutane manifestaties van diabetes mellitus

Drs. S. van Hattem, AIOS, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. H.B. Thio, dermatoloog, afdeling dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Bijna alle diabetici ontwikkelen uiteindelijk huidafwijkingen door lang bestaande effecten van diabetes op de microcirculatie en het collageen in de huid. Infecties komen frequenter voor bij diabetes mellitus (DM) type II, terwijl bij DM type I meer auto-immuun gerelateerde aandoeningen voorkomen. Bovendien kunnen op korte termijn cutane problemen ontstaan vanwege bijwerkingen van orale glucose verlagende middelen en insuline. Het herkennen van huidafwijkingen die kunnen passen bij een endocrinologische aandoening zoals diabetes en de bijwerking van de therapie, is belangrijk omdat een patiënt op deze manier tijdig aan de onderliggende aandoening behandeld kan worden.

Dit artikel beschrijft de cutane manifestaties die zijn geassocieerd met DM type I en II, evenals de cutane manifestaties van de glucose verlagende middelen.

Huidafwijkingen geassocieerd met DM type I

Bullosis diabeticorum

Diabetische bullae zijn asymptomatische, spontaan ontstane blaren gevuld met steriel vocht op een non-inflammatoire basis. Voorkeursplaatsen zijn de voetzolen, de zijkant van de voeten en minder frequent op de handen. Ze ontstaan met name bij patiënten met lang bestaande DM en perifere neuropathie, vaker bij mannen dan bij vrouwen. Ongeveer een half procent van alle diabeten ontwikkelt diabetische bullae, waarbij DM type I patiënten vaker zijn aangedaan. Behandeling is symptomatisch en expectatief, omdat de meeste blaren - wanneer infectie uitblijft - spontaan genezen zonder littekenvorming binnen twee tot drie weken. Alleen wanneer de blaren last veroorzaken kunnen ze doorgeprikt worden met intact laten van het blaardak.

Necrobiosis lipoidica

Het volledig ontwikkelde klinische beeld van necrobiosis lipoidica (foto 1) is diagnostisch: niet schilferende plaques met een geel atrofisch centrum, teleangiectasieën en een erythemateuze of livide rand die opgeworpen kan zijn. Voorkeursplaats is de pretibiale regio.

Het is een vrij zeldzame aandoening met onbekende etiologie die bij 0.3-1.6 procent van de diabetes patiënten wordt gevonden. De huidafwijkingen kunnen ontstaan voor het manifest worden van de diabetes. Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen en bij patiënten met DM type I treedt op jongere leeftijd necrobiosis op dan bij patiënten met DM type II en zonder DM. Metabole controle heeft geen bewezen effect op het beloop, al is wel beschreven dat strikte glucosecontrole bij diabetes patiënten de incidentie verlaagt. Behandelingsmogelijkheden bestaan uit applicatie van een topicaal steroïd (met/zonder occlusie), intralesionaal steroïden (in actieve rand) en bij zeer uitgebreide casus systemisch steroïden. Gunstig effect van aspirine, chloroquine en ciclosporine zijn beschreven in case reports.

(Orale) lichen planus

Klinisch worden polygonale erythemateuze afgeplatte papels gevonden bij lichen planus (LP, foto 2). Voorkeursplaatsen zijn de dorsale zijde van de polsen, de voeten en de pretibiale regio. Orale LP kenmerkt zich door witte reticulaire strepen op het wangslijmvlies of de lippen. Behandeling bestaat uit topicaal corticosteroïden of oraal ciclosporine.

Er is gezocht naar een associatie tussen diabetes en lichen planus - met name de orale vorm. Echter, men heeft vooral onderzocht wat de prevalentie van DM in LP patiënten is, in plaats van de prevalentie van LP in DM patiënten. Petrou-Amerikanou *et al.* hebben een hogere prevalentie van orale LP beschreven in DM type I patiënten versus een controle groep, wat niet bij DM type II patiënten werd gevonden.



Foto 1: Necrobiosis lipoidica



Foto 2: Lichen planus

Periunguale teleangiëctasieën

Deze zijn met het blote oog zichtbare rode, lineaire, gedilateerde capillaire venulen periunguaal. Ze zijn het resultaat van verlies van capillaire loops en dilatatie van de overgebleven capillaren. Een prevalentie tot 49 procent is beschreven bij diabetes. Periunguale teleangiëctasieën worden frequent geassocieerd met desquamatie en erytheem van de nagelriemen en met gevoelige vingertoppen.

Vitiligo

Vitiligo (depigmentatie van de huid) komt vaker voor bij patiënten met DM type I. Van alle diabetes patiënten heeft één tot zeven procent vitiligo versus 0.2 tot één procent van de reguliere populatie. Het mechanisme achter deze associatie is nog niet opgehelderd, maar een mogelijke verklaring ligt in het polyglandulair auto-immuun syndroom (PAS). Dit is een zeldzame endocrinopathie gekenmerkt door het voorkomen van minstens twee insufficiënte endocriene klieren op basis van een auto-immuun mechanisme. Bij PAS type I komen vitiligo en gonade insufficiëntie vaker voor, terwijl PAS type II gekenmerkt wordt door bijnierinsufficiëntie, auto-immuun schildklierandoeningen en DM type I. PAS type II komt vaker voor (geschatte prevalentie 1:20.000) en heeft mogelijk een autosomaal dominant overervingpatroon.

Over het algemeen is de behandeling van vitiligo onbevredigend. Adviezen ten aanzien van zonprotectie moeten worden gegeven. Voor vitiligo vulgaris en acrofaciale vitiligo kan smal-spectrum UVB (TL-01) therapie gegeven worden. Voor segmentale vitiligo en stabiele vitiligo vulgaris/acrofacialis met beperkt oppervlak kan autologe transplantatie worden verricht. Bij universele vitiligo wordt een terughoudend beleid geadviseerd. Mocht tot behandeling worden besloten dan kan verdere depigmentatie in een hiervoor gespecialiseerd centrum plaatsvinden. Camouflage therapie is eveneens een optie.

Huidafwijkingen geassocieerd met DM type II

Gele nagels

Bij oudere DM type II patiënten lijken vaker gele nagels gevonden te worden. Een prevalentie van veertig tot vijftig procent is beschreven, maar soms worden gele nagels ook gevonden bij gezonde ouderen en bij patiënten met onychomycose. De gele verkleuring van de nagels die bij diabetes wordt gevonden is het meest uitgesproken bij het distale uiteinde van de nagel van de hallux. Mogelijk komt het door stapeling van eindproducten van het glycolysatie proces, zoals ook bij de gele verkleuring in de diabetische huid, al is dit nog niet bevestigd.

Diabetische verdikking van de huid

Diabetes wordt geassocieerd met het dikker worden van de huid bij alle DM patiënten. De verdikking wordt vooral gezien met het toenemen van de leeftijd, dit in tegenstelling tot het dunner worden van de huid bij de normale veroudering.

Diabetische verdikking van de huid komt voor in drie vormen. Bij de eerste vorm is sprake van gegeneraliseerde asymptomatische maar door ultrasonografie meetbare verdikking van de huid. De tweede vorm bestaat uit een klinisch duidelijke verdikking van de huid van vingers en handen. Verschillende manifestaties zijn mogelijk: van papels op de vingergewrichtjes (Huntley papels) tot het diabetisch handsyndroom. Huntley papels zijn multipale kleine papels, gegroepeerd op de extensorzijde van vingers, op de knokkels of periunguaal. Het diabetisch handsyndroom begint vaak met stijfheid van de metacarpophalangeale gewrichten met progressie naar 'limited joint mobility'. De prevalentie varieert van acht tot vijftig procent. Als complicatie kan Dupuytren contractuur optreden. Verdikking van de huid op de dorsale zijde van de handen is bij twintig tot dertig procent van alle diabetes beschreven.

De derde vorm betreft diabetisch scleredema, waarbij de huid van de bovenzijde van de rug en de nek significant dikker wordt. Soms breidt deze verdikking zich uit naar de deltoïdeus en lumbale regio. Er kan een peau d'orange aspect van de huid optreden, vaak gepaard gaand met verminderde sensitiviteit voor pijn en aanraking in het aangedane gebied. Scleredema wordt beschreven bij 2.5 tot veertien procent van de patiënten met DM, vooral bij langdurig

bestaande DM en wordt soms verward met scleredema van Buschke. Dit is een zeldzame aandoening waarbij gebieden van dermale verdikking voorkomen - met name in het gelaat, op armen en handen - die frequent ontstaan aansluitend aan een bovenste luchtweginfectie. Scleredema van Buschke komt voornamelijk voor bij vrouwen en verdwijnt spontaan binnen maanden tot jaren. Dit in tegenstelling tot scleredema diabeticorum, dat voorkomt bij patiënten die langdurig DM hebben, zonder voorafgaande infectie, gewoonlijk permanent bestaat en gelimiteerd is aan de nek en bovenste deel van de rug. Er bestaat geen adequate behandeling voor scleredema diabeticorum.

Skin tags (acrochordon)

Skin tags zijn kleine, gesteelde, zacht aanvoelende, vaak gepigmenteerde huiduitstulpingen op oogleden, in de nek en axillae. Een aantal studies heeft een relatie aangetoond tussen multipiele skin tags en diabetes en tussen skin tags en insuline resistentie. Crook beschrijft dat skin tags zijn geassocieerd met het typische atherogene lipiden profiel wat gezien wordt in insuline resistentie: verhoogd triglyceride gehalte en een laag gehalte aan high-density-lipoproteïne (HDL) cholesterol. In een grote studie van patiënten met skin tags, had 25 procent van de patiënten DM en acht procent een gestoorde glucose tolerantie.

Behandeling is niet nodig. Mocht de patiënt behandeling wensen dan is verwijdering m.b.v. een schaar, cryotherapie of electrodessicatie een optie. Skin tags kunnen gezien worden als teken van gestoorde glucose tolerantie en verhoogd cardiovasculair risico.

Diabetische dermopathie

Diabetische dermopathie wordt gekenmerkt door zogeheten shin spots en gepigmenteerde pre-tibiale papels. Shin spots presenteren zich als multipiele, bilaterale, asymmetrische, annulaire of irregulaire rode papels of plaques op de extensor zijde van de onderbenen. De afwijkingen kunnen ontstaan voorafgaand aan een gestoord glucose metabolisme. Meestal worden alleen eindstadia gezien van de shin spots: atrofische, litteken-achtige, gehyperpigmenteerde fijn schilferende maculae. Diabetische dermopathie komt voor bij zeven tot zeventig procent van de diabeten. Het is niet pathognomisch voor DM, twintig procent van de niet-diabeten heeft soortgelijke huidafwijkingen.

Verscheidene studies vonden ernstige microvasculaire complicaties in patiënten met diabetische dermopathie, wijzend op een mogelijke associatie met een verhoogd risico op versneld optreden van diabetische complicaties.

Behandeling van diabetische dermopathie is niet effectief, sommige laesies verdwijnen spontaan.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN, foto 3) presenteert zich als gehyperpigmenteerde vettig aanvoelende plaques in de flexuren. Vaak is AN asymptomatisch, maar de plekken kunnen pijnlijk en gemacereerd zijn. De donkere kleur ontstaat door verdikking van het keratine-houdend superficiële epitheel. In combinatie met insulineresistentie wordt het over het algemeen als benigne beschouwd. Soms kan AN echter optreden als paraneoplastisch teken (met name bij maagcarcinomen) als bijwerking van bepaalde medicatie (bijvoorbeeld corticosteroïden) en bij verschillende endocrinopathiën (bijvoorbeeld acromegalie of Cushing). Ook bij een insuline-resistente diabeet moet een onderliggende oorzaak worden uitgesloten.

Bij de pathogenese speelt waarschijnlijk het hoge gehalte aan circulerend insuline een rol. (Insuline bindt aan de insulin-like groei factor receptoren en stimuleert zo de groei van keratinocyten en dermale fibroblasten.)



Foto 3: Acanthosis nigricans

De meest effectieve behandeling is verandering van levensstijl: gewichtsreductie en voldoende beweging kunnen de insulineresistentie verminderen. Als AN optreedt als complicatie bij obesitas, dan is AN reversibel bij gewichtsreductie. Asymptomatische laesies behoeven geen behandeling. In geval van maceratie kunnen topische middelen die salicylzuur of retinoïden bevatten, worden gebruikt. Systemisch retinoïden kunnen AN verbeteren, na staken treedt er echter een recidief op.

Verworven perforerende dermatose

Verworven perforerende dermatose wordt gezien bij patiënten met nierfalen, DM type II of type I. Klinisch bestaat het uit twee tot tien millimeter grote, bolvormige papels en noduli met een hyperkeratotische plug. Voorkeursplaatsen zijn de extremiteiten, romp, dorsale zijde van de handen en in mindere mate het gelaat. Het Koebner fenomeen kan voorkomen bij deze aandoening. De laesies zijn chronisch maar kunnen spontaan genezen na maanden bij vermijding van trauma en krabben. Behandeling kan bestaan uit topicale keratolytica, PUVA, UVB, topicale en orale retinoiden, topicale en intralesionale steroïden, orale antihistaminica en cryotherapie.

Calciophylaxis

Calciophylaxis is een kleine vaten vasculopathie die gepaard gaat met calcificatie van de vaatwand door intimaproliferatie, fibrosering en thrombosering. Klinisch wordt eerst een gevoelige plek met erytheem gevonden, soms omgeven door ecchymose of een bleke verkleuring. Uiteindelijk leidt ischemie tot subcutane noduli en slecht genezende necrotiserende ulcera. Deze kunnen een port d'entrée voor pathogenen vormen. Voorkeursplaatsen zijn gebieden met een dikkere subcutane laag zoals mammae, abdomen en dijen. Het komt het meest frequent voor bij patiënten met nierfalen, met name Caucasische vrouwen en degenen met obesitas of DM type II zijn at risk. De prevalentie in dialyse patiënten is één tot vier procent. De prognose van calciophylaxis is ongunstig gezien de slechte wondgenezing en het risico op secundaire infectie van de huid met kans op sepsis. Adequate pijnbestrijding van de ischemische pijn is noodzakelijk en verder zijn gewichtsreductie en strikte regulatie van het glucosegehalte erg belangrijk.

Eruptieve xanthomen

Deze presenteren zich als gegroepeerde miliair grote (één tot twee millimeter), soms jeukende, gele papels met een erythemateuze halo. Voorkeursplaatsen zijn de extensorzijden van extremiteiten en billen. Ze komen voor bij < 0.1 procent van de diabetische patiënten. Eruptieve xanthomen worden geassocieerd met een verhoogd gehalte aan triglyceride-rijke lipoproteïnes. Deze lipiden verandering is geassocieerd met familiale hypertriglyceridemie en DM, waarbij door verlaagde lipoproteïne lipase-activiteit en verlaagde klaring van chylomicronen en very-low-density lipoproteïnen hypertriglyceridemie ontstaat. Behandeling bestaat uit goede controle van het koolhydraat- en lipidemetabolisme.

Granuloma annulare: niet geassocieerd met DM

Alhoewel er veel onderzoek naar gedaan is, is een associatie nooit bewezen tussen gelokaliseerde granuloma annulare en DM. Een associatie tussen DM en gegeneraliseerde granuloma annulare is controversieel. Klinisch zijn er ovaal- tot ringvormige maculae te zien met een verheven rand van huidkleurige tot erythemateuze papels. De grootte varieert van enkele millimeters tot centimeters. Voorkeursplaatsen zijn dorsale zijde van de handen en armen. Gelokaliseerde granuloma annulare verdwijnen vaak spontaan, in tegenstelling tot de gegeneraliseerde vorm. Als behandeling is sporadisch succes beschreven met topicale, systemische en intralesionale steroïden; isotretinoïne, chlorambucil, cryotherapie, chlorpropamide, chloroquine, nicotinamide, dapson, anti-malaria middelen en PUVA.

Huidinfecties

Huidinfecties komen bij twintig tot vijftig procent van de diabeten voor (meer frequent in DM type II patiënten) en zijn frequent geassocieerd met slechte glucosecontrole. Slechte microcirculatie, perifere vasculopathie, perifere neuropathie en een verlaagde immuun respons zijn mogelijke verklaringen voor de verhoogde gevoeligheid van diabeten om infecties te krijgen.

Candida infectie

Een Candida infectie kan een eerste uiting van DM zijn. Perlèche is een klassiek teken van DM bij kinderen en een gelokaliseerde Candida infectie in de genitale regio bij vrouwen heeft een sterke associatie met diabetes. Dit presenteert zich als erytheem, schilfering. Typisch zijn satellietlaesies met papels en pustels. Een Candida infectie kan zich ook presenteren als paronychia, balanitis, balanoposthitis of intertrigo. De drie laatstgenoemde kunnen bij mannen een eerste uiting zijn van diabetes. Behandeling bestaat uit adequate glucoseregulering en topicale antimycotica.

Infecties met dermatophyten

Superficiële infecties worden vaak veroorzaakt door *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* en *Epidermophyton floccosum*. Onychomycose en tinea pedis bij diabetici moeten worden behandeld omdat die als port d'entrée kunnen dienen voor andere infecties, met name bij patiënten met neurovasculaire complicaties en intertrigo.

Bij *T. rubrum* wordt witte poederachtige schilfering zonder inflammatie gevonden op handpalmen of voetzolen. De nagels zijn ook frequent aangedaan. *T. mentagrophytes* geassocieerde intertrigo of inter-digitale infectie presenteert zich vaak met maceratie en oppervlakkige schilfering met een actief rode rand. Als behandeling worden lokaal indrogende middelen gebruikt in combinatie met een topicaal imidazolpreparaat.

Bacteriële infecties

Pyodermie-achtige infecties zoals impetigo, folliculitis, karbunkels, furunculosis, ecthyma en erysipelas kunnen een ernstiger en uitgebreider beloop hebben bij diabetes. Behandeling bestaat uit adequate controle van glucosespiegel en zo nodig systemisch antibiotica. Erythrasma, veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, komt vaker voor bij obese diabetici. Klinisch presenteert het zich als enigszins glanzende gehyperpigmenteerde plaques met actieve rand in de huidplooiën. Zweet, frictie en maceratie spelen een rol bij het ontstaan. Bij gebruik van de Wood's lamp is een karakteristiek koraal kleurige fluorescentie zichtbaar. Behandeling bestaat uit topicaal of systemisch erythromycine. Preventie van zweten, frictie en maceratie kan de kans op erythrasma verkleinen.

Zeldzame infecties

Slechte metabole controle en ketoacidose kunnen aanleiding geven tot ernstige infecties met normaliter niet-pathogene micro-organismen zoals mucormycosis door *Phycomycetes* en anaerobe cellulitis door *Clostridium* species. Behandeling bestaat uit goede metabole controle, agressief débridement en intraveneuze antibiotica.

Maligne otitis externa, vaak door een *Pseudomonas aeruginosa* veroorzaakt, kan bij oudere diabetici fataal verlopen. De invasieve infectie kan vanuit de externe gehoorgang verspreiden tot de schedelbasis en het cerebrum. Irrigatie en drainage van de gehoorgang in combinatie met antibiotica en soms débridement is de therapie van keus. Een genezingsratio van meer dan negentig procent kan worden bereikt door parenteraal of oraal quinolonen toe te dienen.

Huidreacties op insuline

Onzuiverheden in insulinepreparaten, de aanwezigheid van koeien- of varkensproteïnen, het insulinemolecuul zelf of additiva kunnen allergische reacties veroorzaken. Sinds het gebruik van humaan insuline is de incidentie van insuline-allergie gedaald: het wordt nu bij minder dan één procent van de insuline-afhankelijke diabetici beschreven. Allergische reacties op insuline kunnen worden onderverdeeld in lokale directe reacties, gegeneraliseerde reacties, vertraagde type reacties of bifasische reacties:

- Lokale directe reacties bereiken binnen vijftien tot dertig minuten de maximale intensiteit en verdwijnen vaak binnen het uur. Klinisch presenteert het als erytheem, wat urticarieel kan aandoen. Het is waarschijnlijk een immuunglobuline E (IgE) gemedieerde aandoening.
- Gegeneraliseerde reacties kunnen voortkomen uit directe reacties, waarbij het erytheem en/of urticaria uitbreidt tot een gegeneraliseerde vorm. Anaphylaxis komt zelden voor.
- Vertraagde type reacties komen het meest frequent voor. Ongeveer twee weken na start van de insuline injecties is een jeukende nodus te vinden op de plaats van de injectieplaats, 4-24 uur na de injectie.
- Bifasische reacties komen zelden voor en presenteren zich als een directe en vertraagde reactie tegelijk, vaak met algehele malaise klachten. Het wordt gezien als een Arthus-immun complex reactie.

Overige complicaties van insuline injecties

Andere lokale complicaties op de huid zijn onder andere keloïdvorming, hyperkeratotische papels, purpura en gelokaliseerde pigmentatie. Behandeling bestaat uit het wisselen van de insuline naar een zuiverder insulinepreparaat. Andere opties zijn antihistaminica, het toevoegen van glucocorticoiden aan de insuline, de insulinentherapie stoppen of desensibilisatie therapie.

De belangrijkste immunologische bijwerking is IgE gemedieerde anaphylaxis, die behandeld kan worden door dosis reductie of desensibilisatie voor insuline.

Verder kunnen lipoatrofie en/of lipohypertrofie voorkomen als complicatie. Lipoatrofie uit zich als circumscripte, ingezonken gebieden ter plaatse van de injectieplaats, een half tot twee jaar na start van de insulinebehandeling. Dit ziet men met name bij kinderen en obese vrouwen. Mogelijk wordt het veroorzaakt door de lipolytische componenten in het insulinepreparaat of door een inflammatoir proces gemedieerd door het immuuncomplex. Andere theorieën bestaan uit cryotrauma door te koud ingespoten insuline, mechanisch trauma door de hoek van de injectie en lokale hyperproductie van TNF- α door macrofagen geïnduceerd door de geïnjecteerde insuline. Sinds de introductie van gezuiverde recombinant humaan insuline komt lipoatrofie nog maar zelden voor.

Lipohypertrofie lijkt klinisch op lipomen en presenteert zich met zachte dermale noduli op plaatsen waar frequent geïnjecteerd wordt. Lipohypertrofie wordt gezien als een lokale respons op de lipogene werking van insuline en kan voorkomen worden door rotatie van de injectieplaats.

Huidafwijkingen door insulineanalogen

In de literatuur zijn slechts enkele case reports te vinden over huidafwijkingen door insulineanalogen zoals insuline lispro, insuline glargine en insuline detemir. De beschreven complicaties variëren van reacties op de injectieplaats, vitiligo tot IgE-gemedieerde anaphylaxis. Behandeling hangt af van de ernst van de complicatie. Mogelijkheden zijn desensibilisatie, rotatie van de injectieplaats of een combinatie van beide.

Huidafwijkingen door orale glucoseverlagende middelen

Huidafwijkingen door orale glucoseverlagende middelen

Eerste generatie sulfonylureumpreparaten

Bij deze groep orale glucoseverlagende middelen (bijvoorbeeld tolbutamide) worden het meest frequent huidafwijkingen beschreven. Tussen de één en vijf procent van de patiënten ontwikkelt huidafwijkingen binnen twee maanden na starten van deze medicatie. Klinisch komt de maculo-papulaire rash het meest frequent voor, die verdwijnt na het staken van de medicatie. Andere huidafwijkingen die gevonden worden zijn: gegeneraliseerd erytheem, urticaria, lichenoidale erupties, erythema exsudativum multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema nodosum en fotosensitiviteitsreacties.

Tweede generatie sulfonylureumpreparaten

Bij deze middelen (bijvoorbeeld glimepiride), zijn fotosensitiviteitsreacties, urticaria, pruritus en tevens één casus van een lichenoidale geneesmiddelreactie beschreven.

Overige orale glucoseverlagende middelen

Metformine (Glucophage), behorend tot de biguanide-groep, is de eerste keus in de behandeling van DM type II. Beschreven huidafwijkingen bij metformine zijn onder andere psoriatische drug erupties, erythema exsudativum multiforme en leucocytoclastische vasculitis. In Litt's Drug Eruption Manual staat tevens dat bij gebruik van metformine in één tot tien procent van de patiënten last fotosensitiviteitsreacties krijgt. Ook erytheem, exantheem, pruritus en urticaria zijn beschreven als complicatie bij gebruik van metformine.

Acarbose (Glocobay) wordt in minimale hoeveelheden geabsorbeerd in de darm: slechts één procent van de dosis bereikt de bloedbaan. Daarom zijn er slechts weinig bijwerkingen bij beschreven. Kono et al. hebben een casus van acarbose-geïnduceerde gegeneraliseerde erythema multiforme beschreven. Poszepcynska-Guigné *et al.* hebben als eersten gerapporteerd over acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose na Acarbose.

Thiazolinedionen: oedeem is beschreven als bijwerking bij rosiglitazone en pioglitazone.

Referenties

- Landau, J. and E. Davis, *The small blood vessels of the conjunctiva and nailbed in diabetes mellitus*. Lancet, 1960. 2: p. 731.
- Huntley, A., *Diabetes mellitus:review*. Dermatology Online Journal, 1995. 1 (2).
- Ahmed, I. and B. Goldstein, *Diabetes mellitus*. Clin Dermatol, 2006. 24 (4): p. 237-46.
- Petzelbauer, P., K. Wolff, and G. Tappeiner, *Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids*. Br J Dermatol, 1992. 126 (6): p. 542-5.
- Sibbald, R.G. and R.K. Schachter, *The skin and diabetes mellitus*. Int J Dermatol, 1984. 23 (9): p. 567-84.
- Ferringer, T. and F. Miller, 3rd, *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Dermatol Clin, 2002. 20 (3): p. 483-92.
- Cohen, O., et al., *Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited*. Med Hypotheses, 1996. 46 (4): p. 348-50.
- Nguyen, K., K. Washenik, and J. Shupack, *Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine*. J Am Acad Dermatol, 2002. 46 (2 Suppl Case Reports): p. S34-6.
- Stanway, A., M. Rademaker, and P. Newman, *Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin*. Australas J Dermatol, 2004. 45 (2): p. 119-22.
- Dittmar, M. and G.J. Kahaly, *Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88 (7): p. 2983-92.
- Forschner, T., S. Buchholtz, and E. Stockfleth, *Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature*. J Dtsch Dermatol Ges, 2007. 5 (6): p. 467-75.
- Richtlijn vitiligo. 2006.
- Petrou-Amerikanou, C., et al., *Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes*. Oral Dis, 1998. 4 (1): p. 37-40.
- Nikoleishvili, L.R., et al., *Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus*. Georgian Med News, 2006 (131): p. 43-6.
- Lithner, F. and S.O. Hietala, *Skeletal lesions of the feet in diabetics and their relationship to cutaneous erythema with or without necrosis on the feet*. Acta Med Scand, 1976. 200 (3): p. 155-61.
- Collier, A., et al., *Change in skin thickness associated with cheiroarthropathy in insulin dependent diabetes mellitus*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 292 (6525): p. 936.
- Libecco, J.F. and R.T. Brodell, *Finger pebbles and diabetes: a case with broad involvement of the dorsal fingers and hands*. Arch Dermatol, 2001. 137 (4): p. 510-1.
- Jelinek, J.E., *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Int J Dermatol, 1994. 33 (9): p. 605-17.
- Huntley, A.C., *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Dermatol Clin, 1989. 7 (3): p. 531-46.
- Brik, R., M. Berant, and P. Vardi, *The scleroderma-like syndrome of insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev, 1991. 7 (2): p. 120-8.
- Jennings, A.M., P.C. Milner, and J.D. Ward, *Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes*. Diabet Med, 1989. 6 (1): p. 43-7.
- Perez, M.I. and S.R. Kohn, *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. J Am Acad Dermatol, 1994. 30 (4): p. 519-31; quiz 532-4.
- Cole, G.W., J. Headley, and R. Skowsky, *Scleredema diabetorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 1983. 6 (2): p. 189-92.
- Kahana, M., et al., *Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus*. Acta Derm Venereol, 1987. 67 (2): p. 175-7.
- Margolis, J. and L.S. Margolis, *Letter: A frequent sign of diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1976. 294 (21): p. 1184.
- L, G.H., *Dermatological complications of obesity*. Am J Clin Dermatol, 2002. 3: p. 497-506.
- Scheinfeld, N.S., *Obesity and dermatology*. Clin Dermatol, 2004. 22 (4): p. 303-9.
- Crook, M.A., *Skin tags and the atherogenic lipid profile*. J Clin Pathol, 2000. 53 (11): p. 873-4.

- Tompkins, R.R., *Skin tags and diabetes*. Arch Dermatol, 1977. 113 (10): p. 1463.
- Sibbald, R.G., S.J. Landolt, and D. Toth, *Skin and diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1996. 25 (2): p. 463-72.
- Hermanns-Le, T., A. Scheen, and G.E. Pierard, *Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management*. Am J Clin Dermatol, 2004. 5 (3): p. 199-203.
- Katz, R.A., *Treatment of acanthosis nigricans with oral isotretinoin*. Arch Dermatol, 1980. 116 (1): p. 110-1.
- Morton, C.A., et al., *Acquired perforating dermatosis in a British dialysis population*. Br J Dermatol, 1996. 135 (5): p. 671-7.
- Saray, Y., D. Seckin, and B. Bilezikci, *Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20 (6): p. 679-88.
- Wilmer, W.A. and C.M. Magro, *Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment*. Semin Dial, 2002. 15 (3): p. 172-86.
- Muller, S.A., *Dermatologic disorders associated with diabetes mellitus*. Mayo Clin Proc, 1966. 41 (10): p. 689-703.
- Meurer, M., M. Stumvoll, and R.M. Szeimies, *[Skin changes in diabetes mellitus]*. Hautarzt, 2004. 55 (5): p. 428-35.
- Grammer, L., *Insulin allergy*. Clin Rev Allergy, 1986. 4 (2): p. 189-200.
- Richardson, T. and D. Kerr, *Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies*. Am J Clin Dermatol, 2003. 4 (10): p. 661-7.
- Barranco, R., et al., *Systemic allergic reaction by a human insulin analog*. Allergy, 2003. 58 (6): p. 536-7.
- Burge, M.R. and J.D. Carey, *Vitiligo associated with subcutaneous insulin lispro infusion in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2004. 27 (1): p. 275-6.
- Durand-Gonzalez, K.N., et al., *Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy*. Diabetes Care, 2003. 26 (7): p. 2216.
- Blumer, I.R., *Severe injection site reaction to insulin detemir*. Diabetes Care, 2006. 29 (4): p. 946.
- Darmon, P., et al., *Type III allergy to insulin detemir*. Diabetes Care, 2005. 28 (12): p. 2980.
- Deerochanawong, C., et al., *Glimepiride in type 2 diabetes mellitus Thai patients*. J Med Assoc Thai, 2001. 84 (9): p. 1221-8.
- Noakes, R., *Lichenoid drug eruption as a result of the recently released sulfonylurea glimepiride*. Australas J Dermatol, 2003. 44 (4): p. 302-3.
- Koca, R., et al., *Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report*. Dermatol Online J, 2003. 9 (3): p. 11.
- Burger, D.E. and S. Goyal, *Erythema multiforme from metformin*. Ann Pharmacother, 2004. 38 (9): p. 1537.
- Klapholz, L., E. Leitersdorf, and L. Weinrauch, *Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 293 (6545): p. 483.
- Ben Salem, C., et al., *Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis*. Ann Pharmacother, 2006. 40 (9): p. 1685-7.
- Litt, *Litt's drug eruption reference manual*. London:Taylor and Francis, 2001.
- Balfour, J.A. and D. McTavish, *Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus*. Drugs, 1993. 46 (6): p. 1025-54.
- Kono, T., et al., *Acarbose-induced generalised erythema multiforme*. Lancet, 1999. 354 (9176): p. 396-7.
- Poszepczynska-Guigne, E., et al., *[Acute generalized exanthematous pustulosis induced by drugs with low-digestive absorption: acarbose and nystatin]*. Ann Dermatol Venereol, 2003. 130 (4): p. 439-42.

Biologicals: specifieke targeting in het immuunsysteem

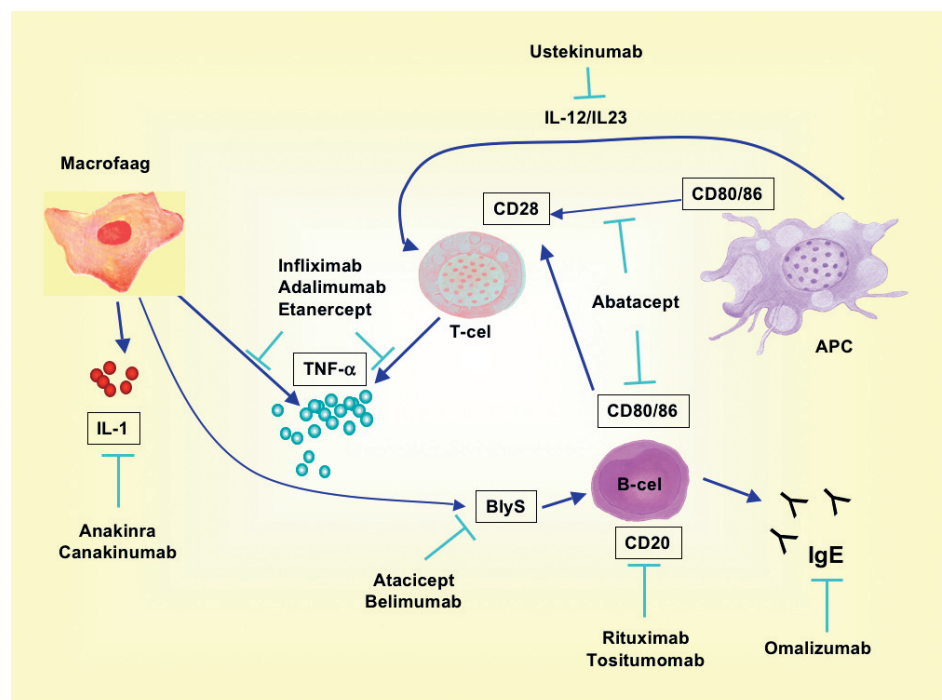
Drs. K. van Bilsen, Erasmus MC

Introductie

Een goed functionerend immuunsysteem beschermt het lichaam tegen microben zoals virussen en bacteriën. Een overactief immuunsysteem echter, kan zich richten tegen de eigen weefsels. Dit leidt dan tot schade van de organen met als gevolg een gestoorde orgaanfunctie. Ziekten veroorzaakt door een overactief immuunsysteem worden immuungemedieerde ziekten genoemd en indien ook een bekende autoreactieve immunologische component bestaat - zoals bijvoorbeeld een antistof gericht tegen eigen weefsel - wordt gesproken van een autoimmuunziekte. Een voorbeeld hiervan is de veel voorkomende ziekte van Graves' waarbij de patiënt een overactieve schildklier heeft ten gevolge van stimulerende antistoffen gericht tegen de TSH-receptor.

De algemene behandeling van immuungemedieerde ziekten is suppressie van het immuunsysteem. In de jaren '40 van de vorige eeuw is ontdekt dat glucocorticosteroïden aangrijpen op veel plaatsen in en een remmende werking hebben op het immuunsysteem. Deze ontdekking heeft een enorme bijdrage geleverd aan de vermindering van de morbiditeit en de mortaliteit. Glucocorticosteroïden worden dan ook veelvuldig en succesvol ingezet tegen deze aandoeningen. Er kleven echter ook nadelen aan therapie met steroïden; met name bij langdurig gebruik in hoge dosering kan het bijwerkingsspatroon de toepassing beperken. Daarom wordt steeds vaker therapie met lagere doseringen steroïden gecombineerd met andere immuunsuppressiva gegeven. Dit resulteert in een vermindering van glucocorticosteroïd gerelateerde bijwerkingen maar de steroïdsparende medicatie heeft meestal ook een significant bijwerkingsspatroon. Door de recente ontwikkelingen in de moleculaire immunologie zijn er nieuwe therapeutische mogelijkheden beschikbaar in de vorm van zogenaamde biologicals. Dit zijn door eukaryote cellen geproduceerde eiwitten, veelal monoklonale antistoffen, die op een specifieke wijze een immunologische reactie kunnen remmen.

Het immuunsysteem kent een complexe opbouw bestaande uit immuun-competente cellen en pro- en anti-inflammatoire mediators zoals cytokines. Bij (auto)inflammatoire ziekten is de balans binnen het immuunsysteem verstoord. Door de sterke ontwikkeling van immunologisch onderzoek zijn verschillende celtypen en mediators geïdentificeerd die een centrale rol spelen



Figuur 1. Biologicals grijpen aan op de verschillende onderdelen van het immuunsysteem. Hier enkele voorbeelden.

bij ontsteking. Deze cellen of mediators zijn dan ook een target geworden voor de specifieke immuunmediërende behandelingen waartoe ook de nieuwere therapieën met biologicals behoren. Momenteel zijn de belangrijkste klassen van biologicals monoklonale antistoffen en fusie-eiwitten. Er zijn vele potentiële targets zoals specifieke membraanmoleculen op B- en T-cellen, ontstekingsmediators zoals cytokines, chemokines en immuunglobulines. De werking van deze biologicals is gebaseerd op blokkering van de interactie tussen immuuncellen, verwijdering van ontstekingsmediators of directe destructie van een bepaalde immunologische effectorcellen (zie figuur 1).

Therapeutische monoklonale antistoffen

Vrijwel alle therapeutische monoklonale antistoffen worden gebruikt in de bivalente vorm van IgG. De therapeutische monoklonale antistoffen worden initieel vaak gemaakt in de muis waardoor de antistof geheel bestaat uit muizenewit. Het nadeel hiervan is dat de patiënt antistoffen gaat aanmaken tegen de therapeutische antistof waardoor het metabolisme versnelt, de plasmahalfwaardetijd vermindert en de beschikbaarheid van de therapeutische antistof dus vermindert en bovendien een ernstige klinische reactie opgewekt kan worden. Door een monoklonaal eiwit te humaniseren - dus chimeer te maken, wordt een monoklonaal minder antigeen. Dit is mogelijk door het koppelen van het muizen Fab-deel (het variabele deel van een antistof) aan het humane Fc-deel (het constante deel). Het bekendste voorbeeld hiervan is infliximab, een anti-TNF monoklonale antistof die sinds tien jaar succesvol wordt toegepast in de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en psoriasis. Om volledig humane antistoffen te maken, wordt gebruik gemaakt van een transgene muis die een voornamelijk humaan immuunrepertoire tot expressie brengt. De humorale respons in een dergelijk model levert humane antistoffen op en met klassieke hybridoma techniek kunnen zo 'humane antistoffen' geproduceerd worden. Doordat het proces van de hypermutatie in de transgene muis intact blijft, kunnen op deze wijze hoog avide therapeutische humane antistoffen geproduceerd worden.

Sinds kort wordt ook gebruik gemaakt van zogeheten antistof libraries (geheel in vitro). Een voorbeeld hiervan is adalimumab, een humane monoklonale anti-TNF- β antistof die succesvol wordt toegepast in de behandeling van vele inflammatoire ziekten zoals reumatoïde artritis. Volledig humane therapeutische monoklonale antistoffen generen minder vaak in vivo antistoffen maar ook antistofvorming tegen humane sequenties is zeker niet uitgesloten. Antistofvorming betekent overigens niet per definitie ineffectiviteit van het medicament. Zolang het Fc-fragment van de therapeutische antistof intact is, blijven de effectorfuncties zoals complementafhankelijke cytotoxiciteit, antistof-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en antistof-afhankelijke fagocytose behouden.

Het constante gedeelte van een antistof speelt om een andere reden een belangrijke rol in de farmacologie: het bepaalt de lengte van de halfwaardetijd van de antistof in plasma. De halfwaardetijd hangt af van de mate van recycling van de therapeutische antistof via de foetale Fc receptor (FcRn) die tot expressie komt in endotheelcellen. Deze FcRn bindt met het Fc-gedeelte van een antistof waarna de antistof beschermd is tegen afbraak in een endotheelcel. Daarnaast medieert de FcRn transport (van apicale naar basale zijde) en recycling (van apicale naar apicale zijde) van antistoffen door de cel heen. In het geval van recycling wordt een antistof dus terug de circulatie ingebracht en zo de halfwaarde tijd verlengd. De halfwaardetijd van een antistof kan ook worden verlengd door pegylering van het eiwit zoals in het geval van Certolizumab, een gehumaniseerde anti-TNF- β antistof die wordt gebruikt voor behandeling van reumatoïde artritis. De plasmahalfwaardetijd wordt door pegylering verlengd tot circa 14 dagen. Post-translationele modificatie zoals glycosylering heeft overigens ook een effect op plasmahalfwaardetijd van therapeutisch IgG. Antistoffragmenten zoals single-chain antistoffen kunnen ook een alternatief vormen voor full-size IgG. Kleinere antistoffragmenten kunnen doorgaans dieper in weefsel penetreren, wat vooral in de oncologie van belang is.

Psoriatische afwijkingen geïnduceerd door anti-TNF- α

Een klein aantal patiënten dat wordt behandeld met anti-TNF- α ontwikkelt een huidaandoening of krijgt een opvlamming van een bestaande huidaandoening. In reviews worden percentages van vijf tot acht procent genoemd. Beschreven cutane manifestaties onder anti-TNF- α therapie (met een duidelijke correlatie) zijn onder andere eczemateuze, lichenoid en granulomateuze reacties en cutane vasculitis. De meest voorkomende huidafwijking bij anti-TNF- α therapie is psoriasis, nieuw verworven of opvlammend. Er zijn inmiddels meer dan 110 case reports over geschreven. Palmair-plantair pustulaire psoriasis (zie foto) wordt het meest beschreven maar ook de guttate vorm, plaque vorm en psoriasis vulgaris kunnen optreden. Patiënten met in de voorgeschiedenis psoriasis die een opvlamming of verergering van hun huidbeeld krijgen, ontwikkelen vaak laesies op andere plekken dan voorheen. Histologische bevestiging van de diagnose is overigens in slechts veertig procent van de gevallen beschreven.

Stoppen met de behandeling leidt in veruit de meeste gevallen tot het verdwijnen van de psoriasis maar meestal is dat niet nodig. De psoriasis dient wel actief te worden behandeld met sterke topicale corticosteroïden, keratolytica, vitamine D analogen, lichttherapie en soms met methotrexaat of ciclosporine. In onze ervaring is een lage dosering ciclosporine (2 dd 75 mg) al heel effectief.

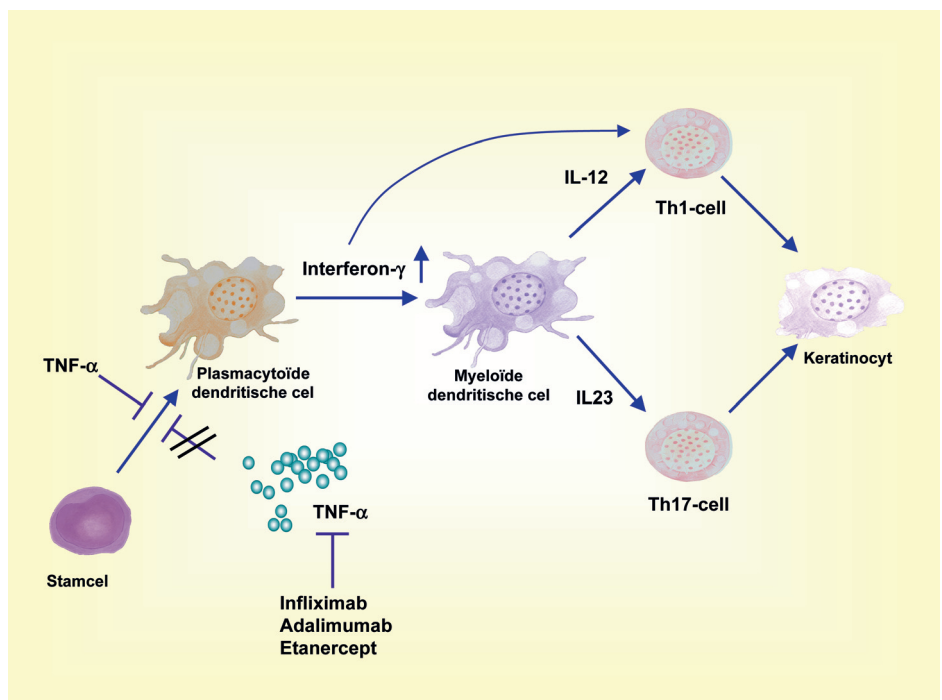
In meer dan 75 procent van de gevallen leiden bovengenoemde behandelingen tot remissie van de psoriasis, alhoewel niet altijd een totale remissie wordt bereikt. Wisselen van anti-TNF- α medicatie werkt soms ook. In een aantal case reports is beschreven dat bij hervatten van de anti-TNF- α na discontinuëren van de medicatie (omdat de primaire aandoening verergert bijvoorbeeld), de psoriasis terugkeerde maar dan wel goed te behandelen was.

De oorzaak van door TNF-blokker geïnduceerde psoriasis is waarschijnlijk gelegen in een verandering van zowel cellulaire componenten als van de cytokine expressie in de huid. Dit wordt weergegeven in figuur 2. Waarom dit proces slechts bij een deel van de patiënten optreedt, is vooralsnog niet duidelijk.



Foto 1. Palmair pustulaire psoriasis

Figuur 2. Differentiatie van een stamcel naar plasmacytoïde dendritische cel wordt geremd door TNF- α . Deze plasmacytoïde dendritische cellen zijn potente producenten van interferon- γ . Dit cytokine stimuleert myeloïde dendritische cellen tot het produceren van IL-12 en IL-23 met als gevolg meer Th1- en Th17-cellen die de uiteindelijke psoriatiforme laesie veroorzaken. Bovendien zorgt interferon- γ voor een verdere toename van de homing van T-cellen in de huid.



Fusie-eiwitten

Fusie-eiwitten vormen een goed alternatief voor therapeutische antistoffen. Fusie-eiwitten zijn samengesteld uit het extracellulaire oplosbare deel van een receptor en het constante gedeelte van een antistof. Het Fc-gedeelte blijft functioneel en bindt dus bijvoorbeeld complement maar verlengt bovendien de halfwaardetijd van het fusie-eiwit. Het bekendste fusie-eiwit is etanercept, een TNF-receptor-Fc fusie-eiwit dat reeds jaren wordt toegepast bij de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis. Het construct kan ook zo gesynthetiseerd worden dat de effectorfunctie van het Fc-deel verloren gaat, zoals bij abatacept. Etanercept bindt aan TNF- α zodat dit niet aan de TNF-receptor kan binden en daardoor de inflammatoire cascade niet wordt geactiveerd.

Remming pro-inflammatoire cytokines

Cytokines zijn belangrijke regulerende eiwitten van het immuunsysteem; ze kunnen de immunologische cascade activeren dan wel remmen. Overproductie van pro-inflammatoire cytokines leidt tot verstoring van de immunologische balans. Zo hebben patiënten met reumatoïde artritis, psoriasis en uveïtis een te hoge productie van TNF- α . Remming van dit pro-inflammatoire cytokine leidt tot sterke vermindering van de ziekteactiviteit. TNF- α vervult een centrale rol in de immunologische cascade en is daarom een geschikt target voor biologicals.

Door remming van de immuunrespons zijn patiënten gevoeliger voor het ontwikkelen van infecties zoals tuberculose, reden waarom voorafgaande aan de therapie een uitgebreide screening wordt verricht naar eventuele latente tuberculose. De frequentie van bacteriële infecties is overigens beperkt bij gebruik van TNF- α -blokkers en komt neer op 3.6 procent indien gecombineerd met methotrexaat (MTX alleen 1.6 procent). Combinatie van anti-TNF- α met meerdere immuunsuppressieve middelen doet de infectiefrequentie wel duidelijk toenemen. De discussie omtrent het optreden van tumoren bij gebruik van anti-TNF- α is in volle gang. Het is geaccepteerd dat een toename bestaat van de incidentie van non-Hodgkin lymfomen en vermoedelijk niet ten aanzien van solide tumoren. Door zorgvuldige registratie zal in de toekomst mogelijk duidelijk worden of er toch een significante correlatie bestaat. Biologicals worden vooral ingezet bij uitgebreide refractaire inflammatoire ziekten waarbij de kans op ontwikkeling van maligniteiten sowieso verhoogd is. Ook de toegepaste therapieën voorafgaande aan biologicals kunnen bijdragen aan een verhoogde incidentie voor maligniteiten.

De laatste jaren zijn meerdere biologicals ontwikkeld tegen verschillende cytokines. In tabel 1 staat een aantal samengevat en in figuur 1 wordt de plaats waar die cytokines aangrijpen in de immunologische cascade weergegeven. Er zijn in Nederland cytokineremmers geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, psoriasis en spondylitis ankylopoetica. Verder worden biologicals vergoed waarvan in de literatuur is aangetoond is dat ze een positief effect hebben op het ziektebeloop en er sprake is van zogenaamde rationele therapie (overexpressie van TNF- α) zoals in geval van uveïtis. Tegenwoordig worden constant nieuwe biologicals ontwikkeld gericht tegen cytokines of hun receptor. Vele nieuwe biologicals zijn reeds in klinische of onderzoeksfase (zie tabel 1).

B- en T-cel ablatieve therapie

B-cellen vervullen een belangrijke rol bij de initiatie en het onderhoud van de immuunrespons. Ze fungeren als antigeenpresenterende cel, cytokineproducent en ze leveren co-stimulatoire signalen die nodig zijn voor T-cel activatie. Bovenal produceren B-cellen antistoffen die een van de belangrijkste onderdelen van de humorale afweer vormen. Soms produceren B-lymfocyten echter ook pathologische antistoffen zoals de anti-neutrofiele-cytoplasmatische-antistoffen (ANCA) bij de ziekte van Wegener.

Rituximab is een chimere monoklonale antistof gericht tegen CD20, een B-lymfocyt marker. Deze komt tot expressie op voorloper B-cellen en rijpe B-cellen maar niet op uitgedifferentieerde plasmacellen. Rituximab is initieel ontwikkeld voor de behandeling van B-cel Non-Hodgkin lymfomen maar gezien de centrale functie van de B-cel in de immuunrespons is rituximab ook toepasbaar bij inflammatoire aandoeningen zoals Wegener's granulomatosis. Rituximab induceert lysis van CD20-positieve B-lymfocyten, onder andere door complement activatie, antistof-afhankelijke celcytotoxie (ADCC) en apoptose. Na infusie van rituximab ontstaat een volledige B-cel depletie in het perifere bloed. De B-cellen blijven ongeveer 3 tot 8 maanden weg. Omdat plasmacellen niet aangedaan worden door de therapie blijft het IgG gehalte gewoonlijk stabiel. Vanzelfsprekend is de vaccinatierespons na behandeling na behandeling met rituximab wel aangedaan.

T-cellen kunnen ook autoreactief zijn en dus bijdragen aan inflammatoire ziekten. Geactiveerde T-cellen kunnen worden geremd door modulatie van het T-cel receptor (TCR) -CD3 complex. Een anti-CD3 specifieke therapeutische antistof (met een verminderd actief Fc-deel) is in staat om anergie en/of apoptose van T-cellen te induceren. Opvallend is dat regulatoire T-cellen (FOXP3+) die juist de immuunrespons remmen, relatief resistent zijn (in lagere dosis) tegen deze anti-CD3 geïnduceerde celdood. Deze verandering van de immunologische balans kan dan ook bijdragen aan de therapeutische respons. Uit recente fase 1 en 2 trials blijkt behandeling met een anti-CD3 antistof de ontwikkeling van diabetes mellitus type 1 waarschijnlijk te remmen. Patiënten met een initieel hogere beta-celmasse in de eilandjes van Langerhans bij de start van de therapie hebben een betere respons. Omdat effector T-cellen vaak betrokken zijn bij de (auto)immuunrespons wordt gekeken naar de toepassing van anti-CD3 antistoffen bij verschillende inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn, graft versus-hostreactie en artritis psoriatica.

Samenvatting

De laatste jaren is het therapeutisch repertoire voor behandeling van inflammatoire ziekten in forse mate uitgebreid, met name door de beschikbaarheid van biologicals. Deze therapieën grijpen meestal meer specifiek aan in de immunologische cascade. Door de toepassing van biologicals zijn ook onverwachte pathofysiologische elementen duidelijk geworden. Zo wordt rituximab met succes ingezet tegen multiple sclerose wat duidt op een belangrijke rol van B-cellen in dit ziektebeeld.

Een nadeel van de meeste therapieën met biologicals is dat ze gecontinueerd moeten worden ten einde opvlamming van ziekte te voorkomen. Continue gebruik kan leiden tot bijwerkingen, zoals een verhoogd risico op mycobacteriële infecties bij TNF- α blokkerende therapie of JC-virus infecties bij gebruik van natalizumab. Niettemin heeft de ontwikkeling van biologicals bijgedragen tot een sterk verminderde morbiditeit en verbetering van levenskwaliteit bij veel patiënten met een doorgaans chronische immuungemedieerde inflammatoire ziekte.

Tabel 1. Biologicals geregistreerd of in onderzoeksfase die toegepast worden bij immuun-gemedieerde ziekten

Biological	Structuur	Target
Cytokineremmers en receptorblokkers		
Infliximab	Chimeer IgG	TNF- α
Adalimumab	Humaan IgG	TNF- α
Certolizumab	Gepegyleerd Fab fragment	TNF- α
Golimumab	Humaan IgG	TNF- α
Etanercept	Fusie eiwit	TNF- α
Tocilizumab	Gehumaniseerd IgG	IL-6
Anakinra	Gemodificeerde receptor	IL-1
Canakinumab	Humaan IgG	IL-1
Ustekinumab	Humaan IgG	IL-12/IL-23
AIN457	Humaan IgG	IL-17
Biologicals die B-cellen remmen		
Rituximab	Chimere monoclonale antistof	CD20 op B-cellen
Epratuzumab	Gehumaniseerd IgG	CD22
Atacicept	Fusie eiwit	BlyS
Belimumab	Gehumaniseerd IgG	BlyS
Biologicals die T-cellen remmen		
Daclizumab	Gehumaniseerd IgG	IL-2 receptor
Basiliximab	Chimeer IgG	IL-2 receptor
Alefacept	Fusie-eiwit	Interactie van LFA-3 op APCs en CD2 op T cells
Abatacept	Fusie-eiwit	CD28 gemedieerde T-cel costimulatie
Adhesiecel –modulators		
Natalizumab	Gehumaniseerd IgG	$\alpha 4\beta 1$ en $\alpha 4\beta 7$ integrines
Efalizumab	Gehumaniseerd IgG	CD11a
Omalizumab	Gehumaniseerd IgG	IgE

Referenties

- Chatenoud L, Bluestone JA. *CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity*. Nat Rev Immunol. 2007 Aug; 7 (8): 622-32.
- Laurindo IM, Scheinberg M. *Why do some biologic agents induce psoriasis or psoriasiform lesions?* Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Apr; 4 (4): 168-9.
- Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. *Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clin Pharmacol Ther. 2008 Nov; 84 (5): 548-58.
- Rothe A, Power BE, Hudson PJ. *Therapeutic advances in rheumatology with the use of recombinant proteins*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Nov; 4 (11): 605-14.
- Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. Nat Rev Drug Discov. 2009 Sep; 8 (9): 695-6.
- Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. *B-cell-directed therapies for autoimmune disease*. Nat Rev Rheumatol. 2009 Aug; 5 (8): 433-41.
- Favas C, Isenberg DA. *B-cell-depletion therapy in SLE--what are the current prospects for its acceptance?* Nat Rev Rheumatol. 2009 Dec; 5 (12): 711-6.
- Clinical Immunology: Principles and Practice* by Rich RD. ISBN-10: 0-323-04404-2
- Bonnet N. et al. *Cutaneous events during anti-TNF alpha therapy: A prospective observational study of 41 cases*. Ann Dermatol Venerol. 2010 Jan; 137 (1): 12-20.
- Joseph F Kerbleski and Alice B Gottlieb, *Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments*, Gut, 2009 58: 1033-1039.
- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. *Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action*. Arthritis Rheum. 2008 Jul 15; 59 (7): 996-1001.

Vitiligo: pathogenese, diagnose, behandeling en de relatie tot melanoom

L. Nieuweboer-Krobotova en R. M. Luiten. Afdeling Huidziekten en Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP), Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam en afdeling Dermatologie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL)

Introductie

Vitiligo is een verworven, goedaardige huidaandoening, met een vaak progressief beloop. Pigmentcellen in de huid, haren en slijmvliezen verdwijnen - door onbekende oorzaak - waardoor cosmetisch ontsierende maculae ontstaan. Deze maculae zijn vaak symmetrisch en scherpbegrensd en verschillend van grootte en vorm. De aandoening komt voor bij één tot twee procent van de bevolking, ongeacht de raciale achtergrond. Vitiligo kan op iedere leeftijd ontstaan maar in de meeste gevallen treedt de huidaandoening voor het twintigste levensjaar op.

Vitiligo kwam al in de oudheid voor. De eerste melding was in 1400 voor Christus in het Indiase heilige boek 'Atarva Verda'. In de Bijbel werden witte plekken aangeduid met het Hebreeuwse woord 'Soeraat'. De verwarring tussen vitiligo en lepra overheerste in die tijd, waarbij de term 'Soeraat' werd vertaald in lepra in zowel de Griekse als de Engelse vertaling van de Bijbel. Deze verwarring van lepra met vitiligo is een belangrijke oorzaak voor het sociale stigma dat verbonden is aan witte plekken op de huid. Behalve de psychosociale gevolgen is een verhoogd risico op zonverbranding in de laesie sterk aanwezig. Aangenomen wordt dat vitiligo is afgeleid van het Latijnse woord 'vitellius', wat kalf betekent. Er komen witte plekken voor bij zwartbont rundvee, vergelijkbaar met vitiligo.

Pathogenese van vitiligo

De precieze oorzaak van vitiligo is (nog) niet bekend. Momenteel wordt het verdwijnen van melanocyten toegeschreven aan genetische predispositie, neurochemische factoren die vrijkomen uit de zenuwuiteinden of toxische stoffen die interfereren met de melanine synthese en daarmee destructie van melanocyten veroorzaken, en autoimmuniteit tegen de melanocyten. Het klinisch beeld van vitiligo kenmerkt zich door periodes van stabilisatie en progressie van de depigmentatie. Stress factoren in de huid, zoals verwondingen, hoge doses UV of hormonale veranderingen kunnen uitbreiding van de depigmentatie veroorzaken.

De auto-immuunhypothese is gebaseerd op de activatie van immuunresponsen die melanocyten vernietigen. Stress factoren kunnen deze immuunresponsen versterken via de activatie van Langerhans-cellen in de huid. Ook kunnen stoornissen in het beschermingsmechanisme van normale melanocyten dat toxische voorstadia van melanine en vrije radicalen wegvangt, een rol spelen in het ontstaan van vitiligo. In vitiligopatiënten is aangetoond dat de redox-enzymen, zoals catalase en thioredoxinreductase die vrije radicalen neutraliseren, verminderd aanwezig zijn in de huid.

Samenvattend is de pathogenese van vitiligo waarschijnlijk een combinatie van de genoemde factoren, waarbij de veranderde biochemische processen aanzetten tot auto-immuniteit, die nog versterkt kan worden door een erfelijke gevoeligheid voor auto-immuunziekten. De observatie dat vitiligo vaak geassocieerd is met andere auto-immuunziekten, zoals uveïtis, diabetes mellitus en auto-immuun schildklieraandoeningen, geeft al aan dat gevoeligheid voor auto-immuunziekten, zoals een genetische predispositie voor een tekort aan immuunregulatie, een rol speelt bij vitiligo.

De rol van autoimmunititeit in vitiligo

Er zijn veel aanwijzingen voor de rol van auto-immuniteit in het ontstaan van vitiligo. Behandelmethoden met een immuunsuppressieve werking, zoals UVB bestraling of UVA in combinatie met corticosteroïden, kunnen uitbreiding van de depigmentatie remmen en zelfs repigmentatie van de vitiligo-laesies induceren.

In de peri-laesionale vitiligo-huid is een verhoogd aantal T-lymfocyten aanwezig vlakbij de melanocyten. Deze voornamelijk CD8+ lymfocyten brengen activatie-markers tot expressie zoals de Interleukine-2 receptor (IL-2R, CD25), het cytokine interferon- γ (IFN- γ)- en cytotoxische mediators als Granzyme B en perforine. De infiltratie van deze T-lymfocyten in de peri-laesionale vitiligo-huid duidt op activatie van het immuunsysteem gevolgd door migratie van T-lymfocyten naar de huid.

In het bloed en in de laesionale huid van vitiligo-patiënten worden T-lymfocyten aangetroffen met T-celreceptoren die gericht zijn tegen de melanocyt differentiatie antigenen MART-1, gp100 en tyrosinase. Deze T-lymfocyten brengen ook de specifieke homing receptor voor de huid, cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), tot expressie en de hoeveelheden van deze T-lymfocyten correleren met de mate van depigmentatie van de huid. Recent is aangetoond dat de cytotoxische T-lymfocyten in de peri-laesionale vitiligo-huid actief in staat zijn om melanocyten in non-laesionale huid te doden. Dit is een directe aanwijzing dat de lymfocyten in de vitiligo-huid depigmentatie kunnen veroorzaken.

In het bloed van vitiligo-patiënten komen ook autoantilichamen voor, die specifiek zijn voor melanocyt differentiatie antigenen. Het is niet bekend of deze auto-antilichamen betrokken zijn bij de pathogenese van vitiligo of juist een gevolg zijn van de aandoening.

Diagnose van vitiligo

Er zijn verschillende klinische vormen van vitiligo bekend, met mogelijk verschillende etiologieën. Een in de praktijk goed bruikbare indeling is die twee hoofdtypen van vitiligo onderscheidt, te weten: non-segmentaal (gegeneraliseerde) en segmentaal (gelokaliseerde) vitiligo.

Het eerste type, non-segmentale vitiligo, wordt beschouwd als een auto-immuun huidaandoening. Dit is gebaseerd op het feit dat vitiligo bij verschillende auto-immuunziekten voorkomt met antilichamen tegen diverse weefsels. Tevens wordt peri-laesionaal van sommige vitiligo laesies een lymfocytair infiltraat beschreven.

Bij het tweede type, segmentale vitiligo, zou er sprake zijn van de neurochemische mediators uit de zenuwuiteinden, die depigmentatie in een dermatomaal distributiepatroon veroorzaken. Het aanwezig zijn van neuro-vegetatieve afwijkingen en morfologische veranderingen van de zenuwen (axon-degeneratie) in peri-laesionale gebieden ondersteunen deze theorie.

Deze indeling heeft therapeutische en prognostische implicaties voor de praktijk. Een aantal verschillende huidafwijkingen met hypo- en depigmentatie kan vitiligo simuleren. Voorbeelden zijn piebaldisme en het syndroom van Waardenburg, naevus depigmentosus, tubereuze sclerose, post-inflammatoire hypopigmentatie, pityriasis alba, pityriasis versicolor, hypomelanoses idiopathica guttata, sclerodermie en lichen sclerosus et atrophicus. De juiste differentiële diagnostiek is van belang, omdat voor sommige van deze pigmentstoornissen vaak effectieve therapieën beschikbaar zijn.

Behandeling van vitiligo

Tot op heden is helaas geen enkele behandeling beschikbaar die vitiligo volledig kan genezen. Met de huidige therapiemodaliteiten kunnen in de meeste gevallen echter wel een acceptabele graad van repigmentatie en stabiliteit van het proces worden bereikt. Hiervoor zijn zowel medicamenteuze als chirurgische behandelmethoden beschikbaar.

Bij patiënten, die op meer dan tachtig procent van het lichaamsoppervlak vitiligo hebben en die ongevoelig zijn voor therapie gericht op repigmentatie, kan overwogen worden het resterende pigment te verwijderen. Reversibel en irreversibel depigmenterende stoffen zoals hydrochinon en de monobenzyl ether van hydrochinon worden als 'depigmentatie' therapie gebruikt om de ontsierende restpigmentatie op de zichtbare plaatsen te verwijderen. Dit is een veilige, werkzame en goedkope therapie, die gecombineerd kan worden met de pigmentlaser (Q-switched Robijn laser, 694 nm) om de effectiviteit van de behandeling te verhogen en te versnellen. Deze methode is werkzaam onder voorwaarde dat patiënten een positief Köbner-fenomeen vertonen.

Als aanvullende maatregelen, die bij begeleiding van vitiligo-patiënten zonder meer horen, kunnen breed-spectrum zonnebrandcrèmes en een goed dekkende camouflage en als laatste micropigmentatie (tatoeage) genoemd worden. De laatste is een invasieve methode voor het 'repigmenteren' van laesies met extern ijzeroxide-pigment. Een nadeel van de tatoeage is dat het geen zonnebescherming biedt en de laesies niet meekleuren na de zonexpositie.

PUVA en UVB 311nm smal spectrum

De combinatietherapie psoraleen ultraviolet-A (PUVA) is decennia lang de meest populaire behandeling van vitiligo geweest. Deze methode werd voor het eerst in 1948 gerapporteerd als een succesvolle behandeling voor vitiligo. De ultraviolette straling, die bij PUVA gebruikt wordt, heeft een maximum golflengte tussen de 320nm en de 360nm. De systemische toepassing van psoraleen moet ongeveer twee uur voor blootstelling aan UVA gebeuren. De meeste repigmentatie treedt op in het gezicht en op het lichaam. Acrale delen zoals bij UVB therapie zijn min of meer immuun. Er zijn soms 100 tot 300 bestralingen nodig om bijna complete repigmentatie te verkrijgen.

Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw heeft de lamp met ultraviolet-B (UVB) smal spectrum (met emissie rond 311nm) een belangrijke plaats ingenomen als een van de therapiemogelijkheden voor psoriasis en eczeem. In de jaren negentig wordt dit UV spectrum voor het eerst gebruikt als therapie modaliteit voor vitiligo. In een vergelijkende klinische studie bleek UVB therapie voordelen te hebben ten opzichte van therapie met psoraleen-UVA (PUVA). UVB gaf bij de meerderheid van de patiënten snellere repigmentatie dan PUVA. Het percentage van repigmentatie in de vitiligo-laesies varieerde van 25 procent tot zelfs honderd procent. De laesies acraal gelegen repigmenteren gering, net als bij PUVA behandeling. De behandelduur wordt meestal op twaalf maanden gesteld met een frequentie van tweemaal per week. UVB 311nm heeft in vergelijking met PUVA therapie de volgende voordelen: kortere behandelingstijd per sessie, lagere cumulatieve dosis, geen applicatie van psoraleen (hierdoor bij systemische toediening geen misselijkheid), minder kans op fototoxische reactie, jeuk, droge huid en hyperkeratose, geen bescherming van ogen na de belichting nodig zoals na orale inname van psoraleen, minder contrast tussen normaal gepigmenteerde en vitiligo huid.

Kort nadat UVB therapie met emissie rond 311 nm is geïntroduceerd, komt de Excimer laser 308 nm voor gefocuste therapie voor vitiligo op de markt. De introductie van de Excimer laser 308 nm bracht een nieuwe kwaliteit: beperkte belasting van de huid in de vitiligo-therapie. Dit aspect speelt een belangrijke rol vooral bij jonge patiënten waar de bescherming van de niet aangedane huid tegen de onnodige belichting prioriteit heeft.



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Punch biopteurs met een doorsnede van 1 mm, 1,5 mm en 2 mm



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Petriscaal met biopten

UVA of UVB 311nm in combinatie met lokale corticosteroiden

Het anti-inflammatoir effect van lokaal toegepaste corticosteroiden is het beste te merken in een vroeg stadium van melanocyten destructie. De werking wordt door toepassing van UV therapie versterkt. Corticosteroiden dienen korte tijd op een beperkt lichaamsoppervlak te worden aangebracht, om bijwerkingen zoals atrofie, striae en teleangiëctasieën te voorkomen. De combinatie met UVA /UVB 311nm-belichting kan veilig thuis toegepast worden. Deze methode is qua effectiviteit met name voor de laesies in het gezicht en op het lichaam vergelijkbaar met PUVA. De regelmatige controle bij de dermatoloog blijft een vereiste.

Immuunomodulerende preparaten

Calcineurine remmers waren oorspronkelijk goedgekeurd voor de behandeling van atopische dermatitis. Atopische dermatitis therapie studies hebben aangetoond dat deze stoffen veilig zijn voor kinderen. Een groeiend aantal case reports en kleine series tonen aan dat deze inhibitors ook repigmentatie in vitiligo induceren en bevorderen, vooral in het gezicht en de hals. In gevoelige huidgebieden zoals die in het gezicht hebben calcineurine remmers op de lange termijn duidelijke voordelen ten opzichte van corticosteroiden. Lokale applicatie van immuunomodulerende stoffen, met name tacrolimus, als monotherapie of in combinatie met UVB, is gepubliceerd als een effectieve behandeling vooral bij kinderen met vitiligo.

Chirurgische behandelingen

Niet-gekweekte transplantatie methode: Minigrafting (punch-grafting techniek)

Autologe huidtransplantatie is geïndiceerd wanneer bij stabiele vitiligo andere therapie modaliteiten geen of weinig resultaat hebben opgeleverd. Een nauwkeurige voorselectie van geschikte patiënten aan de hand van anamnese, het klinisch beeld en het uitvoeren van de zogenoemde 'minigrafting test' is essentieel. Het testen van de stabiliteit van non-segmentale vitiligo middels een proeftransplantatie kan helaas niet voorkomen dat succesvol getransplanteerde gebieden secundair door re-activatie van het depigmentatie-proces wit worden. Dit geldt niet bij de segmentale vorm van vitiligo, waar het beloop gekenmerkt wordt door stabiliteit. Minigrafting is geschikt voor veel plaatsen op het lichaam waaronder lippen, oogleden, genitalia, tepels en vingers.

Deze techniek maakt gebruik van punch-biopsen van één tot en met drie millimeter die afkomstig zijn van een gepigmenteerde donorplaats (meestal heup of rug). De gepigmenteerde biopsen worden in de gedepigmenteerde acceptorplaats geïmplantéerd waar eerder even grote biopsen zijn verwijderd. De bijwerking (cobblestoning), die soms in de acceptorplaats ontstaat, is te voorkomen door dunne punch-biopsen voor transplantatie te gebruiken. De gehypopigmenteerde laesies vertonen geen uitgroei vanuit de biopsen en zijn daarom niet geschikt voor minigrafting (zoals bij vitiligo tricolore). Om een optimale repigmentatie te verkrijgen moeten de getransplanteerde gedepigmenteerde plaatsen worden nabelicht.



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Voor UVB lichttherapie



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Na 6 maanden UVB lichttherapie



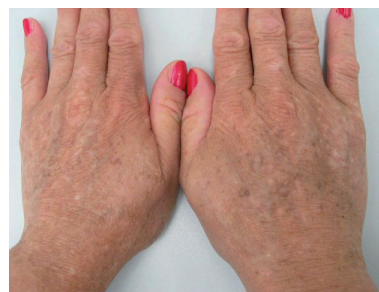
© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Voor autologe huidtransplantatie (minigrafting)



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Tijdens de minigrafting



© Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen - L. Nieuweboer

Het resultaat van autologe huidtransplantatie (minigrafting)

Niet-gekweekte transplantatie methode: Thiersch methode (thin split skin grafts)

Voor grotere gebieden en voor laesies die hypopigmentatie vertonen, kan gebruik worden gemaakt van dunne Thiersch-transplantaten (thin split skin grafts). Bij deze methode wordt een huidlapje van 0,25mm dikte met een dermatoom uit de donorplaats verwijderd. Deze wordt op een vitiligo-laesie geplaatst waar van tevoren dermabrasie middels bijvoorbeeld de Erbium Yag laser is verricht. De vaak voorkomende miliavorming onder het transplantaat is voorbijgaand van aard. De acceptorplaats hoeft geen nabehandeling te krijgen. Om de repigmentatie op de donorplaats te stimuleren is lichttherapie vaak nodig.

Niet-gekweekte transplantatie methode: Epidermale celsuspensie

De epidermale celsuspensie-methode maakt gebruik van een 'schraapsel met melanocyten' dat is te verkrijgen van het ultradunne huidlapje. Het lapje wordt afgenomen op dezelfde manier als bij de Thiersch methode. Nadat van het transplantaat met behulp van trypsine epidermis van de dermis wordt gescheiden, schraapt men de zo blootgelegde melanocyten van deze twee lagen af. De celpopulatie wordt in een draagmedium (suspensie) verwerkt en geapliceerd op de van tevoren gedermabradeerde acceptorplaats. Deze techniek is geschikt voor het behandelen van grotere gebieden met behoud van een klein donorplaats. Ook laesies die naast depigmentatie tevens hypopigmentatie vertonen zijn voor deze transplantatie geïndiceerd. De nabelichting is geïndiceerd voor de donorplaats, soms ook voor het acceptorgebied.

Gekweekte transplantatie methode

Het principe van deze transplantatie is het aantal melanocyten te vermenigvuldigen, zodat er grotere gebieden kunnen worden getransplanteerd bij gebruik van een kleine donorplaats. Melanocyten worden verkregen van een donorplaats, bijvoorbeeld de heup, de bil of de rug. De kweekmethode van de cellen duurt vier tot zes weken. Als er na deze periode genoeg cellen beschikbaar zijn, kunnen ze worden teruggeplaatst op de gedepigmenteerde gebieden waar van tevoren dermabrasie is uitgevoerd. Voor een optimale pigmentatie kunnen de getransplanteerde gebieden samen met de donorplaats worden nabehandeld met lichttherapie.

Vitiligo door huidblekende stoffen

Van een aantal chemische fenolverbindingen is bekend dat ze een blekende werking hebben op de huid. Deze stoffen worden toegepast in huidblekende crèmes om een lichtere huidskleur te verkrijgen of om hyperpigmentatie te behandelen. De bekendste huidblekende stof is hydrochinon. De werking van hydrochinon is het gevolg van een interactie met het enzym tyrosinase dat verantwoordelijk is voor de pigment-synthese. Hydrochinon werkt als een alternatief substraat voor tyrosinase en remt daarmee de pigmentsynthese. Andere stoffen die voorkomen in cosmetica met een huidblekende werking zijn bijvoorbeeld arbutine (in veenbessen en bosbessen), zoethoutwortel-extract (glabridine) en moerbei, maar de blekende werking van deze stoffen is niet bewezen.

Huidbleking wordt ook klinisch toegepast voor de behandeling van vitiligo universalis om de resterende gepigmenteerde huid te bleken. Derivaten van hydrochinon, zoals monobenzyl ether van hydrochinon (MBEH ofwel monobenzone) en 4-methoxyfenol (ofwel monomethyl ether van hydrochinon) hebben een krachtiger huidblekend effect dan hydrochinon zelf. Van deze stoffen is ook gebleken dat ze depigmentatie op afstand van de blootgestelde huid kunnen veroorzaken. Het gebruik van monobenzone door gezonde individuen heeft niet alleen een blekend effect maar kan zelfs tot permanente depigmentatie van de huid leiden. Deze vorm van chemisch-geïnduceerde depigmentatie is klinisch en histologisch niet te onderscheiden van vitiligo vulgaris. Deze observaties geven aan dat er potentieel risico is op het ontwikkelen van vitiligo bij chemische huidbleking met deze stoffen.

Het ontwikkelen van vitiligo na blootstelling aan chemische fenolverbindingen is ook bekend uit de arbeidsdermatologie. Vitiligo komt in verhoogde mate voor in bepaalde beroepen waarbij men regelmatig in contact komt met chemische stoffen, zoals para-tertiarybutylfenol in lijm en ingrediënten van pesticiden. De werking van monobenzone is voor het eerst beschreven als component van rubber handschoenen die huidbleking en vitiligo veroorzaakte bij gezonde werknemers. Dit effect was aanleiding om monobenzone niet meer toe te passen in producten, maar wel klinisch voor zijn huidblekende werking. Dermatoloog Mosher introduceerde monobenzone in 1977 als depigmentatie-therapie voor vitiligopatiënten.

Vitiligo en melanoom

Het ontstaan van vitiligo in melanoompatiënten is geassocieerd met een gunstige prognose. Zowel in het bloed als in de vitiligo-huid van deze patiënten komen T-lymfocyten en antilichamen voor die gericht zijn tegen melanocyt differentiatie antigenen. Hoewel vitiligo slechts zelden spontaan optreedt in melanoompatiënten (ongeveer 0.1 procent), is de prevalentie sterk verhoogd na immuuntherapie (tien tot dertig procent). Vitiligo treedt niet op in alle melanoompatiënten met antimelanoom-immuniteit; in deze patiënten is de respons dan waarschijnlijk gericht tegen antigenen die niet op normale melanocyten voorkomen.

In adoptieve transfer studies werden de toegediende T-lymfocyten teruggevonden in de gedepigmenteerde huidlaesies van de melanoompatiënten, wat duidt op de betrokkenheid van deze geactiveerde T-lymfocyten in vitiligo. Dit suggereert dat de immuunrespons die effectief de melanocyten in de huid aantast ook een remmende werking heeft op de uitgroei van nog aanwezige melanoomcellen. Zowel in het bloed als in een biopt van de peri-laesionale vitiligo-huid van een van deze patiënten zijn dan ook T-lymfocyten aangetroffen die de melanocyt differentiatie antigenen MART-1 en gp100 herkennen. Beide antigenen kwamen ook tot expressie in het melanoomweefsel van deze patiënt. Deze bevindingen geven aan dat immuuntherapie voor het melanoom de autoreactieve T-lymfocyten activeert, die naast melanoomcellen ook normale melanocyten kunnen vernietigen.

Ook na chemotherapie (cisplatin/dacarbazine/carmustine) samen met IL-2 en IFN- α kan vitiligo optreden en dit correleert significant met de klinische respons ($p=0.031$) en de tweejaarsoverleving ($p=0.0012$) van de melanoompatiënten. Bij vaccinatie met dendritische cellen en antigene peptiden is dezelfde correlatie beschreven, evenals de correlatie van vitiligo met antitumor immuniteit. Het ontstaan van vitiligo is dus een goede graadmeter voor de effectiviteit van de antimelanoom immuunrespons na immuuntherapie.

Andere auto-immuunziekten die kunnen optreden bij immuuntherapie zijn uveïtis, auto-immuun thyroïditis, DNA- of schildklierspecifieke antilichamen of insulineafhankelijke diabetes. In een uitgebreide follow-up studie van tweehonderd melanoompatiënten gedurende 45 maanden na therapie met IFN- $\alpha 2b$ is aangetoond dat al deze auto-immuunziekten, inclusief vitiligo, gezamenlijk een significant prognostische waarde hebben voor een gunstig klinisch verloop van het melanoom ($p<0.001$, recidievrije en overall overleving).

In immuuntherapie-studies in de zwarte muizenstam C57BL/6 is aangetoond hoe vaccinatie met gp100-peptide en IL-2 de gp100-specifieke T-lymfocyten activeert en aanzet tot het vernietigen van zowel autologe B16 melanoomcellen als normale melanocyten, resulterend in vitiligo. Bij vaccinatie met de GM-CSF-producerende B16 melanoomcellen correleert het antitumor effect met zowel het aantal melanoomspecifieke cytotoxische T-lymfocyten als de mate van depigmentatie. Net als in patiëntenstudies toont dit muismodel aan dat door remming van CTLA-4 vitiligo vaker optreedt na melanoomvaccinaties. Dit geeft aan dat een verminderde regulatoire T-celfunctie drempelverlagend werkt op de inductie van zowel antitumor immuniteit als vitiligo.

Huidbleking als immuuntherapie voor melanoom

Als vitiligo een gunstig effect heeft op de prognose voor een melanoom, zou het opwekken van vitiligo dan ook bruikbaar zijn als immuuntherapie voor een melanoom? Deze vraag heeft de onderzoeksgroep van de afdeling Huidziekten en de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) onder leiding van dr. R.M. Luiten de afgelopen jaren onderzocht, met als resultaat de succesvolle ontwikkeling van een nieuwe vorm van immuuntherapie voor melanoom met een significant therapeutisch effect in preklinische studies. Uitgaande van de hierboven beschreven huidblekende en vitiligo-inducerende werking monobenzone, richtte het onderzoek zich op de werking van monobenzone als anti-melanoomtherapie.

Monobenzone verhoogt de immunogeniciteit van melanocyten en melanoomcellen, en wekt een immuunrespons op die zowel melanocyten als melanoomcellen aanvalt. Het immunologisch effect van monobenzone wordt nog verder versterkt door immuun-stimulerende adjuvantia zoals imiquimod en CpG oligodeoxynucleotiden. De combinatie van monobenzone crème en imiquimod geeft een significant vertraging in de tumorgroei van subcutane B16 melanomen in de C57BL/6 muizenstam. Monobenzone/imiquimod (MI) therapie leidt ook tot een verlengde overleving van de muizen. Het effect van MI therapie om systemische immuniteit tegen een melanoom te induceren kan nog verder worden versterkt door toevoeging van CpG. In de behandelde muizen is sprake van activatie van melanoom-reactieve T-lymfocyten, natural killer-cellen evenals een antilichaamrespons tegen het melanoom. Bovendien induceert de behandeling ook een immunologische memory respons die beschermend werkt tegen tumoruitgroei na afloop van de behandeling. In ongeveer de helft van de muizen die goed reageren op de therapie treedt depigmentatie van de vacht op (vitiligo) als bijwerking van de therapie. Naast irritatie en schilfering van de huid op de plaats van behandeling heeft de therapie geen bijwerkingen.

De therapeutische werking van deze nieuwe vorm van immuuntherapie betreft dus het opwekken van immuniteit tegen zowel melanocyten als melanoom, die een directe tumorgroei-vertraging geeft en een mogelijke bescherming tegen secundaire tumorgroei op langere termijn. Het is toepasbaar in een brede groep patiënten ongeacht HLA haplotype. MI therapie zal binnenkort voor het eerst klinisch worden getest als lokale therapie bij melanoompatiënten met cutane melanoommetastasen op het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL).

Referenties

- Sutton, R. L. J. 1986. Sixteenth Century Physician and His Methods: Mercurialis on Diseases of the Skin. Lowell Press, Kansas City.
- Kakourou, T. 2009. Vitiligo in children. *World J. Pediatr.* 5: 265-268.
- Gawkrodger, D. J., A. D. Ormerod, L. Shaw, I. Mauri-Sole, M. E. Whitton, M. J. Watts, A. V. Anstey, J. Ingham, and K. Young. 2010. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad. Med. J.* 86: 466-471.
- Njoo, M. D., R. M. Vodegel, and W. Westerhof. 2000. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am. Acad. Dermatol.* 42: 760-769.
- Thissen, M., and W. Westerhof. 1997. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 36: 386-388.
- Baltas, E., Z. Csoma, F. Ignacz, A. Dobozy, and L. Kemeny. 2002. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch. Dermatol.* 138: 1619-1620.
- Westerhof, W., and L. Nieuweboer-Krobotova. 1997. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch. Dermatol.* 133: 1525-1528.
- Silverberg, N. B. 2010. Update on childhood vitiligo. *Curr. Opin. Pediatr.* 22: 445-452.
- Westerhof, W., L. Nieuweboer-Krobotova, P. G. Mulder, and E. J. Glazenburg. 1999. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch. Dermatol.* 135: 1061-1066.
- Passeron, T., N. Ostovari, W. Zakaria, E. Fontas, J. C. Larrouy, J. P. Lacour, and J. P. Ortonne. 2004. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch. Dermatol.* 140: 1065-1069.
- Travis, L. B., J. M. Weinberg, and N. B. Silverberg. 2003. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch. Dermatol.* 139: 571-574.
- Lahiri, K. 2009. Evolution and evaluation of autologous mini punch grafting in vitiligo. *Indian J. Dermatol.* 54: 159-167.
- Fongers, A., A. Wolkerstorfer, L. Nieuweboer-Krobotova, P. Krawczyk, G. G. Toth, and J. P. van der Veen. 2009. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br. J. Dermatol.* 161: 1105-1111.
- Kahn, A. M., and M. J. Cohen. 1998. Repigmentation in vitiligo patients. Melanocyte transfer via ultra-thin grafts. *Dermatol. Surg.* 24: 365-367.
- Olsson, M. J., and L. Juhlin. 2002. Long-term follow-up of leucoderma patients treated with transplants of autologous cultured melanocytes, ultrathin epidermal sheets and basal cell layer suspension. *Br. J. Dermatol.* 147: 893-904.
- Le Poole, I. C., P. K. Das, R. M. van den Wijngaard, J. D. Bos, and W. Westerhof. 1993. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp. Dermatol.* 2: 145-153.
- Schallreuter, K. U., P. Bahadoran, M. Picardo, A. Slominski, Y. E. Ellassiuty, E. H. Kemp, C. Giachino, J. B. Liu, R. M. Luiten, T. Lambe, I. C. Le Poole, I. Dammak, H. Onay, M. A. Zmijewski, M. L. Dell'Anna, M. P. Zeegers, R. J. Cornall, R. Paus, J. P. Ortonne, and W. Westerhof. 2008. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp. Dermatol.* 17: 139-140.
- Le Gal, F. A., M. F. Avril, J. Bosq, P. Lefebvre, J. C. Deschemin, M. Andrieu, M. X. Dore, and J. G. Guillet. 2001. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J. Invest Dermatol.* 117: 1464-1470.
- Palermo, B., R. Campanelli, S. Garbelli, S. Mantovani, E. Lantelme, V. Brazzelli, M. Ardigò, G. Borroni, M. Martinetti, C. Badulli, A. Necker, and C. Giachino. 2001. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J. Invest Dermatol.* 117: 326-332.

- van den Boorn, J. G., D. Konijnenberg, T. A. Delleijm, d. van, V, J. D. Bos, C. J. Melief, F. A. Vyth-Dreese, and R. M. Luiten. 2009. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients. *J. Invest Dermatol.*
- van den Wijngaard, R. M., A. Wankowicz-Kalinska, C. Le Poole, B. Tigges, W. Westerhof, and P. Das. 2000. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 80: 1299-1309.
- Ogg, G. S., D. P. Rod, P. Romero, J. L. Chen, and V. Cerundolo. 1998. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J. Exp. Med.* 188: 1203-1208.
- Lang, K. S., C. C. Caroli, A. Muhm, D. Wernet, A. Moris, B. Schitteck, E. Knauss-Scherwitz, S. Stevanovic, H. G. Rammensee, and C. Garbe. 2001. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J. Invest Dermatol.* 116: 891-897.
- Kemp, E. H., E. A. Waterman, and A. P. Weetman. 2001. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 34: 65-77.
- Fisher, A. A. 1985. Contact leukoderma (vitiligo) hyperpigmentation and discolorations due to contactants. In *Contact dermatitis*, Third Edition ed. A. A. Fisher, ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 675-685.
- Mosher, D. B., J. A. Parrish, and T. B. Fitzpatrick. 1977. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br. J Dermatol* 97: 669-679.
- Bystryń, J. C., D. Rigel, R. J. Friedman, and A. Kopf. 1987. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch. Dermatol* 123: 1053-1055.
- Nordlund, J. J., J. M. Kirkwood, B. M. Forget, G. Milton, D. M. Albert, and A. B. Lerner. 1983. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am. Acad. Dermatol* 9: 689-696.
- Quaglino, P., F. Marengo, S. Osella-Abate, N. Cappello, M. Ortoncelli, B. Salomone, M. T. Fierro, P. Savoia, and M. G. Bernengo. 2010. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann. Oncol.* 21: 409-414.
- Banchereau, J., A. K. Palucka, M. Dhodapkar, S. Burkeholder, N. Taquet, A. Rolland, S. Taquet, S. Coquery, K. M. Wittkowski, N. Bhardwaj, L. Pineiro, R. Steinman, and J. Fay. 2001. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 61: 6451-6458.
- Slingluff, C. L., Jr., G. R. Petroni, G. V. Yamshchikov, D. L. Barnd, S. Eastham, H. Galavotti, J. W. Patterson, D. H. Deacon, S. Hibbitts, D. Teates, P. Y. Neese, W. W. Grosh, K. A. Chianese-Bullock, E. M. Woodson, C. J. Wiernasz, P. Merrill, J. Gibson, M. Ross, and V. H. Engelhard. 2003. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin. Oncol.* 21: 4016-4026.
- Dudley, M. E., J. R. Wunderlich, P. F. Robbins, J. C. Yang, P. Hwu, D. J. Schwartzentruber, S. L. Topalian, R. Sherry, N. P. Restifo, A. M. Hubicki, M. R. Robinson, M. Raffeld, P. Duray, C. A. Seipp, L. Rogers-Freezer, K. E. Morton, S. A. Mavroukakis, D. E. White, and S. A. Rosenberg. 2002. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 298: 850-854.
- Phan, G. Q., J. C. Yang, R. M. Sherry, P. Hwu, S. L. Topalian, D. J. Schwartzentruber, N. P. Restifo, L. R. Haworth, C. A. Seipp, L. J. Freezer, K. E. Morton, S. A. Mavroukakis, P. H. Duray, S. M. Steinberg, J. P. Allison, T. A. Davis, and S. A. Rosenberg. 2003. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 100: 8372-8377.

- Schreiber, S., E. Kampgen, E. Wagner, D. Pirkhammer, J. Trcka, H. Korschan, A. Lindemann, R. Dorffner, H. Kittler, F. Kasteliz, Z. Kupcu, A. Sinski, K. Zatloukal, M. Buschle, W. Schmidt, M. Birnstiel, R. E. Kempe, T. Voigt, H. A. Weber, H. Pehamberger, R. Mertelsmann, E. B. Brocker, K. Wolff, and G. Stingl. 1999. Immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a vaccine consisting of autologous interleukin 2-transfected cancer cells: outcome of a phase I study. *Hum. Gene Ther.* 10: 983-993.
- Luiten, R. M., E. W. Kueter, W. Mooi, M. P. Gallee, E. M. Rankin, W. R. Gerritsen, S. M. Clift, W. J. Nooijen, P. Weder, W. F. van de Kastele, J. Sein, P. C. van den Berk, O. E. Nieweg, A. M. Berns, H. Spits, and G. C. de Gast. 2005. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J. Clin. Oncol.* 23: 8978-8991.
- Soiffer, R., T. Lynch, M. Mihm, K. Jung, C. Rhuda, J. C. Schmollinger, F. S. Hodi, L. Liebster, P. Lam, S. Mentzer, S. Singer, K. K. Tanabe, A. B. Cosimi, R. Duda, A. Sober, A. Bhan, J. Daley, D. Neuberg, G. Parry, J. Rokovich, L. Richards, J. Drayer, A. Berns, S. Clift, G. Dranoff, and et al. 1998. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13141-6.
- Yee, C., J. A. Thompson, P. Roche, D. R. Byrd, P. P. Lee, M. Piepkorn, K. Kenyon, M. M. Davis, S. R. Riddell, and P. D. Greenberg. 2000. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J. Exp. Med.* 192: 1637-1644.
- Richards, J. M., D. Gale, N. Mehta, and T. Lestingi. 1999. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 17: 651-657.
- Chianese-Bullock, K. A., E. M. Woodson, H. Tao, S. A. Boerner, M. Smolkin, W. W. Grosh, P. Y. Neese, P. Merrill, G. R. Petroni, and C. L. Slingluff, Jr. 2005. Autoimmune toxicities associated with the administration of antitumor vaccines and low-dose interleukin-2. *J. Immunother.* 28: 412-419.
- Gogas, H., J. Ioannovich, U. Dafni, C. Stavropoulou-Giokas, K. Frangia, D. Tsoutsos, P. Panagiotou, A. Polyzos, O. Papadopoulos, A. Stratigos, C. Markopoulos, D. Bafaloukos, D. Pectasides, G. Fountzilias, and J. M. Kirkwood. 2006. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N. Engl. J. Med.* 354: 709-718.
- Overwijk, W. W., M. R. Theoret, S. E. Finkelstein, D. R. Surman, L. A. de Jong, F. A. Vyth-Dreese, T. A. Delleimijn, P. A. Antony, P. J. Spiess, D. C. Palmer, D. M. Heimann, C. A. Klebanoff, Z. Yu, L. N. Hwang, L. Feigenbaum, A. M. Kruisbeek, S. A. Rosenberg, and N. P. Restifo. 2003. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 198: 569-580.
- Sutmoller, R. P., L. M. van Duivenvoorde, A. van Elsas, T. N. Schumacher, M. E. Wildenberg, J. P. Allison, R. E. Toes, R. Offringa, and C. J. Melief. 2001. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25(+) regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J. Exp. Med.* 194: 823-832.
- van den Boorn, J. G., D. Konijnenberg, E. P. Tjin, D. I. Picavet, N. J. Meeuwenoord, D. V. Filippov, J. P. van der Veen, J. D. Bos, C. J. Melief, and R. M. Luiten. 2010. Effective melanoma immunotherapy in mice by the skin-depigmenting agent monobenzone and the adjuvants imiquimod and CpG. *PLoS One* 5: e10626.

