



Cutane manifestaties van interne ziekten

M.V. Starink

De huid is met regelmaat aangedaan als gevolg van interne/systemische aandoeningen. Soms op een heel specifieke manier, bijvoorbeeld vlindervormig exantheem bij (acute) systemische lupus erythematosus en helio-troop erytheem bij dermatomyositis. Soms op een heel aspecifieke manier; jeuk kan bijvoorbeeld vele interne oorzaken hebben. Huidafwijkingen kunnen voorafgaan aan de 'interne' diagnose of pas later in het ziekteproces ontstaan. In dit artikel zullen als voorbeeld twee 'acute' huidziekten uit de groep van de 'neutrofiele dermatosen' worden besproken. In een groot aantal gevallen is er hierbij sprake van onderliggende interne ziekten. Aandacht hiervoor is cruciaal.

Grofweg kunnen interne ziekten die gepaard kunnen gaan met huidafwijkingen in enkele groepen worden ingedeeld (zie kader 1). Een compleet overzicht valt buiten het bestek van dit artikel. Als voorbeeld zullen daarom twee min of meer 'acute' huidziekten uit de groep van de 'neutrofiele dermatosen' worden beschreven. In een groot aantal gevallen is er bij neutrofiele dermatosen sprake van onderliggend lijden, waaronder inflammatoire darmziekten en hematologische ziekten. Soms is de onderliggende ziekte bekend, soms lopen de huidafwijkingen vooruit op de uiteindelijke diagnose. Hoe dan ook is het noodzakelijk om bij deze groep van dermatosen op zoek te gaan naar een onderliggende interne oorzaak.

NEUTROFIELE DERMATOSEN

De neutrofiele granulocyt is massaal aanwezig in het circulerende bloed en reageert snel op signalen/chemokines. Hierdoor is het één van de eerste cellen die op de plek van inflammatie aanwezig is om ongewenste indringers aan te vallen. De neutrofiel doet dit onder andere door fagocytose en degranulatie, waarbij enzymen worden losgelaten die erop gericht zijn de indringer onschadelijk te maken. Deze enzymen zijn echter ook schadelijk voor normaal weefsel, waaronder vaten en extracellulaire matrix. Bij neutrofiele dermatosen is er sprake van activatie van neutrofiele granulocyten in afwezigheid van infectie. Degranulatie leidt tot beschadiging van normaal weefsel. Voorbeelden van neutrofiele dermatosen zijn auto-inflammatoire aandoeningen, Sweet syndroom, pyoderma gangrenosum en Morbus Behcet.

PYODERMA GANGRENOSUM

Pyoderma gangrenosum (PG) is een relatief zeldzame (1:100.000) huidaandoening die gekenmerkt wordt door acuut optredende, progressieve, pijnlijke ulcera. De ulcera zijn bij voorkeur op onderbenen (pretibiaal) gelokaliseerd, maar kunnen elk deel van de huid en slijmvliezen aandoen. Er bestaan

Kader 1.

Interne ziekten die met regelmaat gepaard gaan met huidafwijkingen

Auto-immuun (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, dermatomyositis, sarcoidosis, sero-negatieve artritis, reumatoïde artritis, auto-inflammatoire aandoeningen).

Infectieus (bijvoorbeeld syfilis, Lyme borreliosis, tuberculose, hepatitis C infectie, endocarditis).

Endocrinologisch en metabool (bijvoorbeeld diabetes mellitus, schildklierziekten, Cushing, Addison, hyperlipidemie).

Gastro-intestinaal (bijvoorbeeld inflammatoire darmziekten, coeliakie, bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome/BADAS, levercirrose).

Renaal (nierfalen met pruritus, calciphylaxis, nefrogene systemische fibrose, perforerende dermatose, Henoch-Schonlein purpura).

Neoplastisch/paraneoplastisch (bijvoorbeeld cutane metastasen, cutane locaties van lymfoom; paraneoplastische dermatosen zoals Bazex syndroom, paraneoplastische pemphigus, Sweet syndroom, dermatomyositis, amyloidosis; en syndromen zoals Cowden, Peutz-Jeghers, basaalcel naevus syndroom en FAMMM).

Voeding (bijvoorbeeld Pellagra).

verschillende varianten: klassiek/ulceratief, bulleus, pustuleus en superficiael/vegetatief. De ulcera hebben in het geval van klassieke PG een vrij karakteristiek klinisch aspect en beloop. Meestal begint het met een pijnlijke papulopustuleuze afwijking op erythemateuze tot livide, geïndureerde ondergrond. Het kan geluxeerd worden door trauma (pathergie), bijvoorbeeld een verwonding, een insectensteek, een biopsie of operatie. Deze afwijking necrotiseert waardoor er een ulcus ontstaat. Het ulcus breidt snel uit, zowel richting de diepte als centrifugaal. Een grillig gevormde, paarse tot grijze, ondermijnde/overhangende rand is karakteristiek. Dit is het gevolg van het feit dat de inflammatie met name dermaal gelokaliseerd is en secundaire necrose van de epidermis geeft. Het centrum heeft meestal een purulent aspect. De diepte wisselt, bij ernstige vormen kan het ulcus tot in de onderliggende spieren, pezen en botten reiken. Het aantal ulcera varieert van één tot velen (zie afbeelding 1). [1]

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 1. Pyoderma gangrenosum in verschillende stadia: papulopustels en een diep ulcus met in de bodem pezen zichtbaar. Grillige randen met livide verkleuring (Fotoarchief Amsterdam UMC).

PG komt op elke leeftijd voor, met name tussen 20 en 50 jaar. Vaker bij vrouwen.

In 50-70% van de gevallen is PG geassocieerd met al dan niet manifeste, onderliggende ziekten. Daarom moet worden gezocht naar onderliggende systemische ziekten. Bekende voorbeelden zijn: inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, Morbus Crohn: rond 30%), artritis (rond 20%) en hematologische aandoeningen (myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie: 5-10%) en verschillende autoinflammatoire aandoeningen, zoals de syndromen PAPA (pyogene artritis, PG en acne), PASH (PG, acne en suppuratieve hidradenitis) en PAPASH (mengbeeld PAPA en PASH). [1]

Bij *inflammatoire aandoeningen* wordt meestal een langzaam groeiend ulcus gezien met veel granulatieweefsel en soms spontane genezing met achterlaten van atrofische, 'cribriforme' (= zeefachtige) littekens. Meestal treft dit jongere patiënten. Bij *hematologische aandoeningen* is het beloop acuter met gedissemineerd over het lichaam hemorrhagische en purulente, vesiculobulleuze afwijkingen, die snel ulcereren.

Kader 2.

Diagnostische criteria Pyoderma gangrenosum (1 major + 4 minor)

Major criteria

Biopsie van ulcusrand toont neutrofiel infiltraat.

Minor criteria

1. infectie uitgesloten.
2. pathergie positief.
3. voorgeschiedenis met inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis.
4. papel, pustel of vesikel die binnen 4 dagen na ontstaan gaat ulcereren.
5. perifeer erytheem, ondermijnde wondranden, pijnlijk ulcus.
6. multiple ulceraties, waarvan tenminste 1 pretibiaal.
7. cribriform of "gekreukt papier" litteken(s) op plekken van gezezen ulcus.
8. afname van grootte van ulcus binnen 1 maand na starten immunosuppressieve medicatie.

Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461-466.

Vaak zijn deze ook op de handruggen gelokaliseerd. [2] Ook is er vaak sprake van koorts. Meestal oudere patiënten.

PG is een klinische diagnose, die per exclusionem wordt gesteld. Histopathologie (bij voorkeur van huid vlak naast ulcus, in livide rand) is aspecifiek. Over het algemeen worden neutrofiële infiltraten gezien, met kernpuin en soms vasculitis. Bij laboratoriumonderzoek wordt vaak forse leukocytose gevonden. [3] De diagnose wordt met regelmaat in eerste instantie gemist en bijvoorbeeld behandeld als infectie of vasculitis. Zie kader 2 voor de diagnostische criteria.

PG is een chronische, moeilijk te behandelen ziekte.

Behandeling bestaat uit lokale corticosteroiden (op ulcus en randen), intralesionaal corticosteroiden (geïnjecteerd vanuit het ulcus om pathergie te voorkomen), meestal gecombineerd met systemische corticosteroiden. Vaak moeten andere systemische immunosuppressiva worden toegevoegd, bijvoorbeeld ciclosporine en TNF-alfa remmers (met name Infliximab in hoge dosering). [4] Uiteraard moet ook de eventuele onderliggende aandoening worden behandeld.

SWEET SYNDROOM

Sweet syndroom of *acute febrile neutrophilic dermatosis* wordt gekenmerkt door pijnlijke erythematuze papels, plaques en nodi met fors oedeem, wat het aspect geeft van pseudo-vesikels/bullae (zie afbeelding 2). Soms ontstaan er in de afwijkende pustels en echte blaren. Er kan sprake zijn van centrale gelige verkleuring, wat doet denken aan schietschijflaesies. Op de onderbenen liggen de afwijkingen soms diep, wat het aspect geeft van erythema nodosum. De voorkeurslocaties zijn hoofd, nek, armen en handen. Afwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van trauma (pathergie). Meestal is er bij Sweet syndroom sprake van bijkomende koorts (40-60%), algehele malaise, gewrichtsklachten, spierpijn en oogklachten. [5]

De exacte prevalentie is onbekend. Het kan op elke leeftijd voorkomen, met een voorkeur voor 30-60 jaar. Het komt vaker voor bij vrouwen (4:1). In 50% van de patiënten is er sprake van een trigger of onderliggend lijden. Ruim 20% heeft een



Afbeelding 2. Sweet syndroom met papels en plaques met pseudovesikels/bullae. Tevens enkele subtiele pusteltjes zichtbaar (Fotoarchief Amsterdam UMC).

Kader 3.

Diagnostische criteria Sweet syndroom (2 major + 2 minor)

Major criteria

- acuut ontstaan van pijnlijke erythematuze plaques en/of nodi.
- histopathologie met dense neutrofiële infiltraten, zonder leukocytoclastische vasculitis.

Minor criteria

- koorts > 38°C of algehele malaise.
- associatie met maligniteit, inflammatoire aandoening of zwangerschap of vooraf respiratoire of gastro-intestinale infectie of vaccinatie.
- goede respons op systemische corticosteroïden of kaliumjodide.
- abnormale laboratorium bevindingen bij presentatie (3 van de 4 vereist: BSE > 20, leukocyten > 8, neutrofielen > 70%, verhoogde CRP).

van den Driessche P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994 Oct;31(4):535-56

onderliggende interne maligniteit (meestal hematologisch, met name acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) [6], 25% heeft een voorafgaande infectie (meestal bovenste luchtweginfectie of gastro-intestinale infectie). Sweet syndroom kan ook ontstaan als gevolg van medicatie (met name granulocyte-colony stimulating factor/G-CSF en immunotherapie), inflammatoire darmziekten, auto-immuunziekten en zwangerschap. [5] Bij *hematologische aandoeningen* is er meestal sprake van een uitgebreid, gedissemineerd beeld, vaak met blaarvorming en soms ulceratie. Het komt vaker voor op handen of in de mond. Patiënten zijn gemiddeld ouder en in tegenstelling tot andere vormen van Sweet komt het even vaak bij mannen als bij vrouwen voor. Bij labonderzoek wordt vaker anemie, trombocytopenie en/of leukopenie gevonden. [6] Bij histologisch onderzoek wordt vaker de his-

tiocytaire, subcutane [7] of lymfocyttaire variant van Morbus Sweet gevonden (zie verderop).

Voor de diagnose zijn criteria opgesteld (zie kader 3). Laboratoriumonderzoek toont meestal leukocytose met een (fors) gestegen aantal neutrofielen, hoge BSE en CRP. [5,8] Histopathologie toont een diffuus of perivasculair, voornamelijk neutrofiel infiltraat, meestal zonder een echte vasculitis. Verder fors oedeem in de papillaire dermis, in heftige gevallen leidend tot een subepidermale blaar. De epidermis is meestal normaal, soms is er spongiose, soms exocytose van neutrofiële granulocyten, die subcorneale pustels kunnen vormen. In dieper gelegen nodulaire laesies (onderbenen) kan het infiltraat beperkt zijn tot het subcutane vet. [5] Er bestaan enkele histologische varianten die vaker worden gezien bij onderliggende hematologische ziekten: de *histiocytoïde* variant met immature myeloïde cellen die lijken op histiocyten [7] en de *lymfocyttaire* variant.

De aandoening is over het algemeen self-limiting in 1 tot 3 maanden, maar kan bij 30% recidiveren. Genezing vindt meestal plaats zonder littekenvorming. Prednison (0,5-1mg/kg/dg) gedurende enkele weken is een zeer effectieve behandeling. [5] Bij een gering aantal laesies kunnen lokale corticosteroïden volstaan.

CONCLUSIE

Pyoderma gangrenosum en Sweet syndroom zijn twee voorbeelden van ziekten waarbij dieper moet worden gekeken dan de huid. Deels kan de dermatoloog dit doen, maar meestal is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk.

SAMENVATTING

Interne aandoeningen geven met regelmaat huidafwijkingen. Soms ontstaan deze later, soms lopen de huidafwijkingen vooruit op andere symptomen van de interne ziekte. De dermatoloog heeft hierbij een belangrijke rol, zowel als behandelaar van de huidziekte als medebehandelaar in de zoektocht naar een interne diagnose. Neutrofiële dermatosen vormen een groep van huidziekten die vaak zijn geassocieerd met onderliggende aandoeningen. Als voorbeeld hiervan worden pyoderma gangrenosum en syndroom van Sweet besproken.

TREFWOORDEN

huidafwijkingen – interne ziekten - pyoderma gangrenosum - Sweet syndroom

SUMMARY

Internal disorders regularly cause skin abnormalities. Sometimes these arise later, sometimes the skin abnormalities precede other manifestations of the internal disease. The dermatologist plays an important role in this, both as a practitioner of the skin disease and as a co-practitioner in the search for an internal diagnosis. Neutrophilic dermatoses are a group of skin diseases that are often associated with underlying conditions. As an example of this, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome are discussed.

KEYWORDS

skin disorders - internal disease - pyoderma gangrenosum – Sweet's syndrome

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Jun 1;13(3):191-211.
2. Ruocco E, Sanguiliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Sep;23(9):1008-17.
3. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):461-466.
4. Maverakis E, Marzano A.V., Le S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 6, 81 (2020).
5. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jul 26;2:34.
6. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JR, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol*. 2013 May;42(5):1516-22.
7. Lin J, Zhang Q, Chen M. Subcutaneous histiocytoid Sweet's syndrome in a patient associated with myelodysplastic syndrome-refractory anemia. *J Dermatol*. 2012 Jan;39(1):99-101.
8. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):535-56.

CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

E-mail: m.v.starink@amsterdamumc.nl