



Autoinflammatoire (huid)aandoeningen

Heleen de Koning

Autoinflammatoire syndromen zijn aandoeningen die het gevolg zijn van overmatige activatie van het aangeboren immuunsysteem, in tegenstelling tot autoimmuunziekten die vooral het verworven immuunsysteem betreffen (tabel 1). Het betreft echter een spectrum aangezien bij meerdere aandoeningen zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem betrokken zijn. [1] Bij autoinflammatoire aandoeningen leiden genetische mutaties tot overmatige activatie of defecte remming van ontsteking, wat afhankelijk van het aangedane eiwit leidt tot een scala aan symptomen. Dit kan variëren van koorts en artritis tot conjunctivitis en lipodystrofie.

In dit artikel worden de belangrijkste autoinflammatoire syndromen die gepaard gaan met huidsymptomen besproken, verdeeld in vier hoofdgroepen: inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF-κB-pathieën en enkele uit de groep van overige autoinflammatoire syndromen. In het tweede deel wordt de benadering omgedraaid en wordt besproken welke huidaandoeningen bij bepaalde autoinflammatoire syndromen kunnen horen.

Autoinflammatoire syndromen zijn aandoeningen die het gevolg zijn van een disfunctie in het aangeboren immuunsysteem, waarbij de lichaamseigen weefsels onterecht ontsteken zonder een infectie of auto-immunreactie als oorzaak. Bij veel van deze syndromen spelen genetische mutaties een belangrijke rol, wat leidt tot een verstoorde regulatie van ontstekingsprocessen. Hoewel de meeste autoinflammatoire syndromen systemische symptomen veroorzaken, kunnen ook de huid en de daaruit voortvloeiende symptomen van groot belang zijn. In dit overzicht worden de belangrijkste autoinflammatoire syndromen die gepaard gaan met huidsymptomen besproken, verdeeld in vier hoofdgroepen: inflam-

masomopathieën, interferonopathieën, NF-κB-gerelateerde syndromen en andere zeldzame aandoeningen. [2,3] Van iedere categorie volgen enkele voorbeelden.

1. INFLAMMASOMOPATHIEËN

Inflammasomen zijn eiwitcomplexen die de activatie van onder andere het potente pro-inflammatoire cytokine interleukine-1β (IL-1β) reguleren. Genetische mutaties in genen die betrokken zijn bij inflammasomen kunnen leiden tot overmatige productie van IL-1β en verschillende autoinflammatoire syndromen.

1.1 CAPS (cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen)

De cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) zijn autoinflammatoire aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties in het NLRP3-gen, dat codeert voor het eiwit cryopyrine, een belangrijk onderdeel van het inflammasoom. Drie belangrijke aandoeningen vallen onder CAPS: de familiale koude urticaria (FCAS), Muckle-Wells-syndroom (MWS) en de neonatale multisysteem inflammatoire ziekte (NOMID). Ze erven autosomaal dominant over, maar er zijn ook tientallen

Tabel 1. Autoinflammatie versus autoimmunititeit

	Autoinflammatoir	Autoimmuun
	Activatie aangeboren immuunsysteem	Activatie verworven immuunsysteem
Genetisch	> monogeen	> polygeen
Immunologisch mechanisme	Continue activatie of defecte remming van proinflammatoire cytokines	Auto-reactieve T-cellen en/of antistoffen (falende immuuntolerantie)
Aanvang	> kinderleeftijd	> volwassenen
Familie	> familiair (AD/AR)	Soms familiale autoimmuunziekten
Bijkomende klachten	> (periodieke) koorts; breed spectrum	< koorts; breed spectrum klachten
Diagnostiek o.a.	- CRP, BSE, leuko-diff, SAA tijdens klachten - genpanel of gericht sequencen	- Hb, leuko-diff, kreat etc - auto-antistoffen
Therapie	o.a. anti-IL-1, JAK-remmers	o.a. hydroxychloroquine, methotrexaat, ciclosporine, JAK-remmers

(Kinder)dermatoloog, Erasmus MC en Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

casus beschreven van somatisch mosaïcisme. [4] FCAS wordt gekarakteriseerd door herhaalde koortsaanvallen, gewrichtspijn en urticariële dermatitis, meestal na blootstelling aan koude temperaturen.

Bij MWS gaat urticariële dermatitis samen met artritis, conjunctivitis, koorts en doofheid.

NOMID is de meest ernstige vorm van CAPS en begint bij de geboorte. Naast urticariële dermatitis en koorts krijgen patiënten mutilerende artritis en neurologische klachten.

1.2 PAPA-syndroom (pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en acne)

Zoals het acroniem aangeeft, komt bij dit syndroom de trias pyoderma gangrenosum, artritis en acne conglobata voor. Pyoderma gangrenosum komt vaak op de onderbenen voor. Het PAPA-syndroom wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het PSTPIP1-gen, wat leidt tot een dysregulatie van de ontstekingsreacties.

1.3 FMF (Familiaire mediterrane koorts)

Familiaire mediterrane koorts is een autosomaal recessieve aandoening die wordt gekarakteriseerd door episodes van koorts en serositis (vaak peritonitis of pleuritis). De kenmerkende cutane uiting is erysipelas-achtig erytheem op de onderbenen en voeten. Mutaties in het MEFV-gen, dat codeert voor het eiwit pyrine, leiden tot overactivatie van IL-1 β . Zoals de naam impliceert, wordt deze aandoening vooral gezien bij mensen van Turkse, Armeense, Arabische en Sephardisch Joodse afkomst.

2. INTERFERONOPATHIEËN

Interferonopathieën zijn aandoeningen die gepaard gaan met een overmatige productie van type I interferonen (IFN-I), zoals IFN- α en IFN- β . Deze stoffen zijn cruciaal voor de afweer tegen virussen, maar kunnen ook bijdragen aan chronische ontstekingen. Genetische mutaties die de regulatie van interferonen verstoren, kunnen leiden tot de ontwikkeling van interferonopathieën. In principe kunnen bepaalde autoimmuunziekten, zoals lupus erythematoses, ook tot deze groep gerekend worden. Er is dan ook veel overlap in de symptomen.

2.1 AGS (Aicardi-Goutières-syndroom)

Dit is een ernstige aandoening die in de eerste maanden na de geboorte tot uiting komt met neurologische klachten zoals spasticiteit, psychomotore retardatie en epileptische insulpen. Het typische huidbeeld dat hierbij voorkomt is perniones. Mutaties onder andere de genen TREX1, SAMHD1 en ADAR leiden tot dit fenotype en de overerving is meestal autosomaal recessief.

2.2 CANDLE-syndroom (chronische atypische neutrofiële dermatose met lipodystrofie en verhoogde temperatuur)

Bij het CANDLE-syndroom komen verschillende huidafwijkingen voor vanaf het eerste levenjaar: 1) acrale perniosis achtige plaques aan vingers, tenen, neus, oren vanaf de geboorte of op peuterleeftijd; 2) recidiverende annulaire erythemateuze of livide plaques vanaf peuterleeftijd of kinderleeftijd; 3) lipodystrofie, eerst in het gelaat, onder de ogen en op de wan-

gen, later ook op de romp en extremiteiten, wat vaak voor de leeftijd van 2 jaar begint; 4) perioraal and perioculair livide-odeemateuze plaques vanaf peuter of kinderleeftijd. Daarnaast is er sprake van recidiverende koorts en kunnen op termijn andere organen aangedaan raken. Het CANDLE-syndroom is autosomaal recessief en wordt veroorzaakt door mutaties in het PSMB8-gen. Dit is betrokken is bij het immunoproteasoom dat signaaleiwitten afbreekt. CANDLE valt onder het bredere spectrum van PRAAS (proteasoom-geassocieerde autoinflammatoire syndromen).

2.3 SAVI-syndroom (STING-geassocieerde vasculopathie met aanvang in de kindertijd)

In de eerste levensmaanden ontstaan bij dit autosomaal dominante syndroom koorts, polyarthritis en op termijn progressieve interstitiële longfibrose. De typerende livide pernionis-achtige huidafwijkingen van de acra betreffen de wangen, neuspunt, oren, vingers en tenen, waarbij ulceraties en necrose kunnen ontstaan. Deze kunnen door koude worden uitgelokt. Het SAVI-syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het STING-gen, wat leidt tot ongeremde interferonproductie.

3. NF- κ B-PATHIEËN

De NF- κ B-signaleringsroute speelt een sleutelrol in de regulatie van ontstekingen. Mutaties in genen van deze route kunnen leiden tot overmatige ontstekingsreacties, wat kan leiden tot een scala aan autoinflammatoire syndromen. Hieronder volgt een selectie.

3.1 Blau-syndroom

Blau-syndroom is een autosomaal dominante aandoening die wordt gekarakteriseerd door chronische granulomateuze ontsteking, met name in de huid, ogen (uveïtis) en gewrichten (symmetrische polyarthritis van vooral polsen, handen en voeten). Het huidbeeld betreft vele tientallen rode tot bruine papeltjes op romp en/of ledematen. Het Blau-syndroom komt meestal tot uiting voor het 5e levensjaar en wordt veroorzaakt door mutaties in het NOD2-gen, dat betrokken is bij de activering van NF- κ B. Het klinische en histologische beeld kan lijken op sarcoidose, maar dat ontstaat pas op volwassen leeftijd.

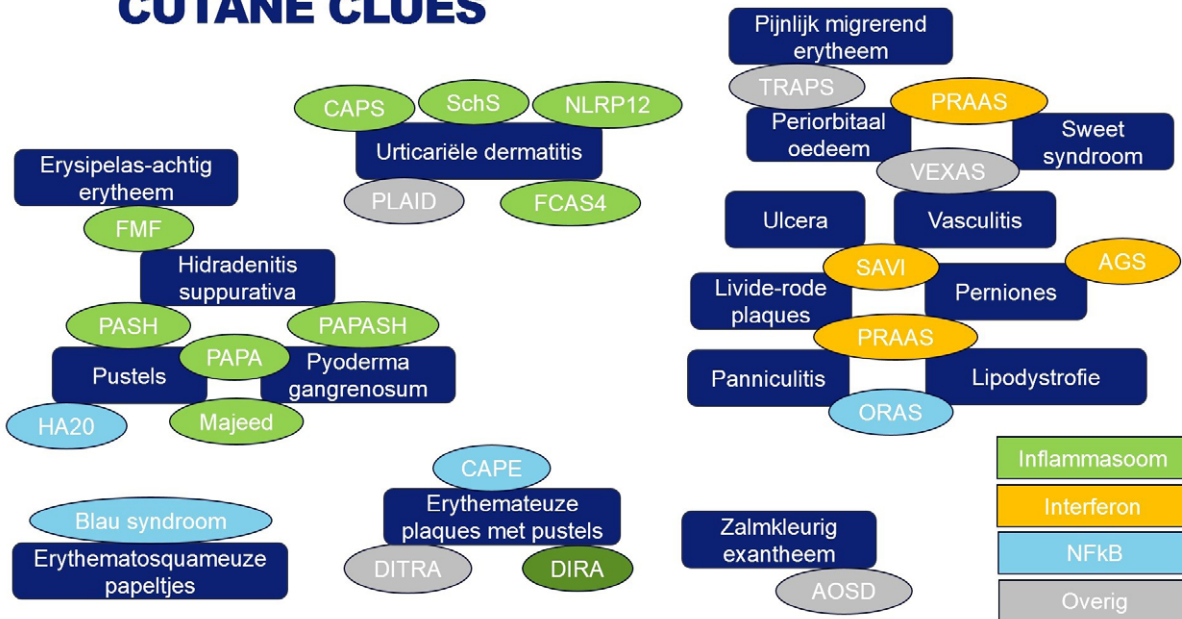
3.2 HA20-syndroom (Haploinsufficiëntie van A20)

De huidafwijkingen bij dit autosomaal dominante syndroom variëren van pustels, vasculitis, urticaria tot maculae. Patiënten hebben pijnlijke orale en genitale ulcera die gepaard gaan met recidiverende koorts, artritis en soms inflammatoire darmziekte. HA20 wordt veroorzaakt door mutaties in het TNFAIP3-gen, dat betrokken is bij de remming van NF- κ B activiteit.

3.3 CAPE syndroom (CARD14-geassocieerde papulosquameuze dermatose)

Het fenotype bij CAPE varieert van psoriatiforme erythematosquameuze plaques en gegeneraliseerde pustulaire psoriasis tot pityriasis rubra pilaris. Het is een autosomaal dominante aandoening met mutaties in het CARD14-gen, dat NF- κ B activeert.

CUTANE CLUES



Figuur 1: Cutane clues voor autoinflammatoire aandoeningen

AGS: Aicardi-Goutières-syndroom; AOSD: syndroom van Still; CAPS: cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen; CAPE: CARD14-geassocieerde papulosquameuze dermatose; DIRA: deficiëntie van de interleukin-1 receptor antagonist; DITRA: deficiëntie van de interleukin-36 receptor antagonist; FCAS4: familiair koude autoinflammatoir syndroom 4; FMF: familiale mediterrane koorts; HA20: haploinsufficiëntie van A20; NLRP12-AID: NLRP12-geassocieerd autoinflammatoir syndroom; ORAS: otulin-gerelateerd autoinflammatoir syndroom; PAPA: pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en acne; PAPASH: pyogene artritis, pyoderma gangrenosum, acne vulgaris, en hidradenitis suppurativa; PASH: pyoderma gangrenosum, acne en hidradenitis suppurativa; PLAID: PLCG2-geassocieerde immuundysregulatie; PRAAS: proteasoom-geassocieerd autoinflammatoir syndroom (waaronder CANDLE: chronische atypische neutrofiele dermatose met lipodystrofie en verhoogde temperatuur); SAVI: STING-geassocieerde vasculopathie met aanvang in de kindertijd; SchS: Schnitzler syndroom; TRAPS: TNF-receptor geassocieerd periodiek syndroom; VEXAS: vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatoir, somatisch.

4. OVERIGE AUTOINFLAMMATOIRE SYNDROMEN

4.1 VEXAS-syndroom (Vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatoir, somatisch)

VEXAS-syndroom neemt een bijzondere plaats in binnen de autoinflammatoire syndromen, aangezien dit een verworven aandoening is die wordt veroorzaakt door somatische mutaties in het UBA1-gen, dat een rol speelt in de ubiquitinatie.

Aangezien deze mutaties pas later in het leven optreden en het UBA1 gen op het X-chromosoom ligt, wordt deze aandoening vrijwel uitsluitend gezien bij oudere mannen. Het is een zeer ernstig en vaak fataal inflammatoir syndroom met koorts, relapsing polychondritis van neus en oor, buik- en longbetrokkenheid en hematologische aandoeningen zoals myelodysplastisch syndroom. Cutane uitingen zijn neutrofiele

Tabel 2. Handvat bij verdenking autoinflammatoir syndroom

Anamnese	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aanvang op kinderleeftijd (soms latere aanvang) 2. Cutane inflammatie met systemische symptomen: o.a. koorts, gewrichts-/botpijn, oogklachten, buikklachten, groeiachterstand, neurologische klachten 3. Aangedane familieleden, consanguiniteit
Lichamelijk onderzoek	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primaire efflorescenties en distributie 2. Bijkomende kenmerken: artritis, conjunctivitis, chondritis, lipodystrofie, lymfadenopathie, groeiachterstand, etc.
Aanvullend onderzoek	<ol style="list-style-type: none"> 1. Huidbiopsie 2. Bloedonderzoek (tijdens klachten!): BB met diff. CRP, BSE, SAA, NF, (evt IgG, IgM, IgA) 3. Gericht genetisch onderzoek (in expertisecentrum) 4. Verwijzen naar kinderarts/internist (gespecialiseerd in autoinflammatoire aandoeningen)
Behandeling	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hangt af van specifieke aandoening; bijvoorbeeld IL-1 remming bij inflammasomopathieën JAK-remmers bij een deel van de interferonopathieën 2. Tevens: cave genetische counseling

dermatose (lijkt op Sweet syndroom), urticaria, periorbitaal oedeem en (leukocytoclastische) vasculitis. [5]

4.2 DITRA-syndroom (deficiëntie van de interleukin-36 receptor antagonist)

Deze aandoening bestaat uit uitgebreide erythematosquamuze en pustuleuze plaques. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het IL36RN-gen, dat codeert voor een antagonist van de IL-36-receptor, die specifiek betrokken is bij ontstekingsreacties in de huid.

4.3 AOSD (Adult-onset Still's Disease)

AOSD komt voor bij volwassenen en het beeld bestaat uit hoge koorts, gewrichtspijn, keelpijn en een zalmroze exantheem. Hoewel bekend is dat IL-1 β en IL-6 een belangrijke rol spelen in de pathogenese, is nog geen (genetische) oorzaak achterhaald.

Voor dermatologen zijn cutane uitingen altijd het vertrekpunt voor het stellen van een diagnose. In figuur 1 is schematisch

weergegeven welke huidaandoeningen voorkomen bij de verschillende autoinflammatoire syndromen. Daarbij is te zien dat verschillende inflammasomopathieën en interferonopathieën clusteren rond bepaalde cutane symptomen.

Tot slot wil ik u met tabel 2 een handvat meegeven wanneer u differentiaal diagnostisch aan een autoinflammatoire aandoening dient te denken.

CONCLUSIE

De dermatoloog kan een belangrijke rol spelen in het herkennen van autoinflammatoire syndromen. Specifieke cutane uitingen kunnen een clue vormen bij het stellen van de diagnose van verschillende inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF- κ B-pathieën en andere syndromen. Gedurende de afgelopen decennia zijn tientallen syndromen genetisch ontrafeld, wat gerichte behandeling met bijvoorbeeld IL-1-antagonisten en JAK-remmers mogelijk maakte.

SAMENVATTING

Autoinflammatoire aandoeningen kenmerken zich door spontane activatie van componenten van het aangeboren immuunsysteem. Dit kan ontstaan door een activerende mutatie of door wegvallen van een remmende factor. Afhankelijk van het aangedane gen wordt een bepaalde inflammatoire cascade geactiveerd. Grofweg zijn de autoinflammatoire aandoeningen in te delen in enkele hoofdgroepen: de inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF- κ B-pathieën, en een groep van overige aandoeningen. Dit artikel geeft een overzicht van

deze aandoeningen en biedt handvatten om vanuit een dermatologisch perspectief deze aandoeningen te herkennen.

TREFWOORDEN

Autoinflammatoir – autoinflammatie – inflammasomopathieën – interferonopathieën

KEYWORDS

Autoinflammatory – autoinflammation – inflammasomopathies – interferonopathies

LITERATUUR

1. Lamas A, Faria R, Marinho A, Vasconcelos C. The mosaic of systemic lupus erythematosus: From autoimmunity to autoinflammation and immunodeficiency and back. *Autoimmun Rev.* 2024;23(12):103675.
2. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol.* 2024;51(9):848-61.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentjevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):832-42.
4. Cooper MA. Somatic mosaicism in genetic errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(3):759-67.
5. Kosmider O, Posseme C, Temple M, Corneau A, Carbone F, Duroyon E, et al. VEXAS syndrome is characterized by inflammasome activation and monocyte dysregulation. *Nat Commun.* 2024;15(1):910.

CORRESPONDENTIEADRES

Heleen de Koning

E-mail: h.d.dekoning@erasmusmc.nl