

Cutane necrose als eerste manifestatie van het antifosfolipidensyndroom

S.M. Habib¹, R. van Doorn², A.P.M. Lavrijsen²

¹ Aios huidziekten, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

S.M. Habib

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling huidziekten, B1Q-84

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden.

E-mail: s.m.habib@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 44-jarige man had sinds maart 2008 last van recidiverende huidnecrosen op beide benen en de rechterhandrug (figuur 1). Deze huidlaesies waren zeer pijnlijk en invaliderend. Het bloedbeeld, de elektrolyten, nierfunctie en leverfunctie waren niet

afwijkend. Bij patiënt werd uitgebreid stollingsonderzoek verricht waarbij het lupus anticoagulans positief bleek, terwijl dit tweemaal eerder gedurende het beloop negatief was getest. Het anti-anticardioline was bij twee bepalingen zwak positief met een negatief IgM-anticardioline. Na goed overleg met de stollingsarts werden de resultaten van deze waarden als reactief beschouwd. Cryoglobulines, ANF en ANCA waren negatief.

Histopathologisch onderzoek van een geïnfiltreerde plaque op zijn rechterbovenbeen toonde een acute dermatitis met een oppervlakkige en diepe necrotiserende vasculitis en vorming van microthrombi (figuur 2). Immunofluorescentie diagnostiek leverde geen specifiek beeld op. In overleg met de reumatoloog werd uiteindelijk de werkdiagnose cutane polyarteriitis nodosa gesteld. Er werd gestart met prednisolon vanaf april 2009 (60 mg per dag) in combinatie met azathioprine (150 mg per dag), waarna enige verbetering leek op te treden. In de loop der maanden kreeg patiënt bijwerkingen van prednison-



Figuur 1a en 1b. Cutane necrose bij patiënt met het antifosfolipidensyndroom.

gebruik. Deze bestonden uit spierzwakte, ernstige vermoeidheid, gewichtstoename en uitgebreide pityrosporum folliculitis op de romp. Hierdoor werd besloten de prednison af te bouwen en uiteindelijk te stoppen in september 2010 met continuering van de azathioprine.

Ongeveer een jaar hierna, in 2011, presenteerde patiënt zich met een diepe veneuze trombose (DVT) van het linkerbeen. Hierbij had hij geen pulmonale klachten. Anamnestic kon geen uitlokkende factor worden achterhaald voor het ontstaan van het trombosebeen. Er werd opnieuw stollingsonderzoek ingezet, waarbij IgG- en IgM-anticardioline antistoffen en lupus anticoagulans positief bleken. IgM- en IgG- 2-glycoproteïne I waren negatief. Kort hierna presenteerde patiënt zich met multipole longembolieën. Vanwege dit klinisch beloop en de positieve uitslagen van het laboratoriumonderzoek werd de werkdiagnose cutane polyarteriitis nodosa verworpen en de diagnose antifosfolipidensyndroom (AFS) gesteld. Bij AFS is er een levenslange indicatie voor antistolling en patiënt werd op fenprocoumon ingesteld met een INR van 2-3. Ondanks het gebruik van anticoagulantia werd het verdere beloop gecompliceerd door geleidelijke pulmonale achteruitgang en meerdere recidiverende trombosen (waaronder DVT's en longembolieën) resulterend in overlijden van patiënt in maart 2013.

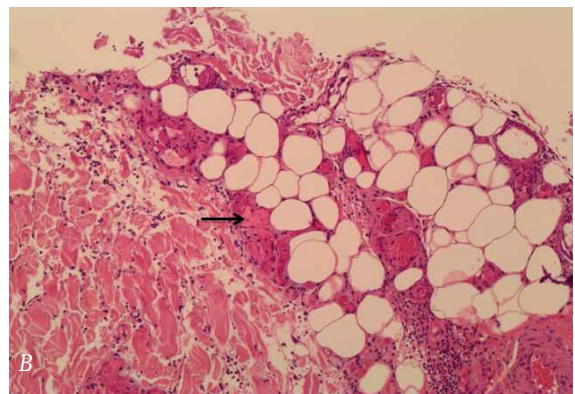
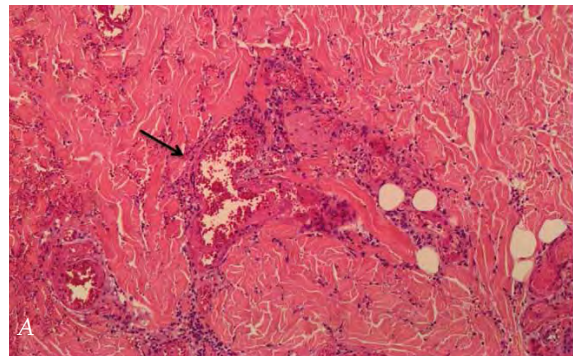
BESPREKING

AFS wordt ook wel het hughessyndroom genoemd en is voor het eerst beschreven in 1983 door professor Hughes uit Londen. AFS is een systemische auto-immuunziekte. De aandoening wordt onder andere gekenmerkt door de aanwezigheid van antifosfolipideantistoffen, arteriële/veneuze trombose en recidiverende obstetrische complicaties.¹

De exacte prevalentie van AFS is niet precies bekend, maar wordt geschat op 0,5%.¹ Zoals vele andere auto-immuunziekten komt het AFS vaker voor bij vrouwen. AFS kan primair of secundair voorkomen. Primaire AFS komt zonder onderliggende oorzaak voor bij meer dan 50% van de gevallen. De term secundaire AFS wordt gebruikt

wanneer het AFS voorkomt in het kader van andere systemische auto-immuunziekten. Het voorkomen van systemische lupus erythematoses (SLE) is sterk geassocieerd met secundaire AFS. Echter, AFS kan ook voorkomen in associatie met reumatoïde artritis, sjögrensyndroom, dermatomyositis, systemische vasculitis of systemische sclerodermie.²

De exacte oorzaak voor het ontwikkelen van het AFS is niet precies bekend. Waarom antifosfolipiden antistoffen leiden tot een pro-trombotische staat is evenmin volledig opgehelderd. Er wordt in de literatuur gehypothetiseerd dat een interactie tussen deze antifosfolipideantistoffen, trombocyten en endotheelcellen in de vaatwand zorgt voor een hypercoagulabele staat.^{1,3}



Figuur 2. Histologisch preparaat (40x objectief) waarbij een oppervlakkige en diepe necrotiserende vasculitis (A) en vorming van microtrombi werden waargenomen (B).

Tabel 1. Sapporocriteria voor de diagnose antifosfolipidensyndroom.⁸

Klinische criteria	Minimaal 1 episode van arteriële of veneuze trombose Obstetrische complicaties: A. ten minste eenmaal een onverkleerde dood van een genetisch normale foetus van ten minste 10 weken B. ten minste eenmaal vroeggeboorte van een normale foetus voor de 34e week van de zwangerschap als gevolg van (pre-)eclampsie of placenta-insufficiëntie C. drie of meer opeenvolgende, onverkleerde miskramen voor de 10e week zwangerschap
Laboratoriumcriteria¹	A. de aanwezigheid van anticardiolipine antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse B. de aanwezigheid van het lupus anticoagulans C. de aanwezigheid van anti-β ₂ -glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse

De diagnose AFS kan gesteld worden indien er sprake is van ten minste 1 klinisch en 1 laboratoriumcriterium.
¹= een voorwaarde is dat er twee bloedmonsters zijn afgenomen met een interval van ten minste 3 maanden.

De criteria voor het stellen van de diagnose AFS, beschreven in de Sapporo criteria, zijn in 2006 in Sydney gereviseerd. Op basis van deze criteria berust de diagnose AFS zowel op klinische verschijnselen (een of meer veneuze of arteriële trombose (n) en recidiverende obstetrische problematiek) als op laboratorium diagnostiek. Voor de diagnose AFS is ten minste 1 klinisch en tenminste 1 laboratorium criterium vereist.^{1,4} Naast aanwezigheid van de anticardiolipine antistoffen en lupus anticoagulans voldeed onze patiënt uiteindelijk aan de Sapporo criteria voor de diagnose AFS nadat er sprake was van DVT en longembolieën.

Trombose kan in ieder bloedvat voorkomen. Bij AFS komt veneuze trombose vaker voor dan arteriële trombose. Gebaseerd op de studie resultaten van een cohort studie met 1000 AFS patiënten volgt dat diep veneuze trombose voorkomt bij 31.7% van de patiënten en pulmonale embolieën bij 9.0%. Arterieel komt AFS-gerelateerde trombose onder andere voor in de cerebrale vaten, resulterend in bijvoorbeeld een herseninfarct (13%) of transiënte ischemische aanval (TIA) (7%).² Obstetrische complicaties kunnen ook voorkomen bij patiënten en maken deel uit van de klinische criteria (Tabel 1).⁴ De laboratoriumcriteria voor de diagnose AFS berusten op de aanwezigheid van antilichamen tegen fosfolipide-bindende eiwitten in het serum van de patiënt. Dit zijn anticardiolipine antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse, het lupus anticoagulans (ook een immunoglobuline) en/of de aanwezigheid van anti-β₂-glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse. Een voorwaarde is dat er twee bloedmonsters zijn afgenomen met een interval van tenminste 3 maanden, zodat onderscheid gemaakt kan worden tussen tijdelijke of AFS-gerelateerde aanwezigheid van de autoantistoffen.⁴ Noemenswaardig is dat serum antifosfolipideantistoffen ook verhoogd zijn in 1-5% van de mensen in de gezonde populatie.²

De prevalentie van cutane afwijkingen bij AFS varieert in diverse studies (4-55%). Uit een studie onder

200 AFS-patiënten kwam naar voren dat cutane afwijkingen bij gemiddeld 49% van de patiënten met AFS voorkomen. In 30,5% van de patiënten zijn de huidafwijkingen het eerste symptoom.^{5,6} Uit een cohortstudie met 1000 AFS-patiënten kwam naar voren dat livedo reticularis de meest voorkomende cutane manifestatie betreft (24,1%). Andere cutane manifestaties van AFS zijn cutane necrose (2,1%), ulcera aan de onderste extremiteiten (5,5%), pseudo-vasculitis laesies (3,0%), digitaal gangreen (3,3%) en (sublinguale) splinterbloedingen (0,7%).^{2,4} Tot slot zijn (trombocytopenische) purpura en anetodermie beschreven als cutane afwijkingen bij AFS.⁵ Deze manifestaties zijn niet opgenomen in de Sapporo-criteria, zijn niet specifiek en kunnen ook bij andere vasculaire occlusiesyndromen voorkomen.^{2,6} Desondanks kunnen deze huidafwijkingen klinisch relevant zijn en wijzen in de richting van de diagnose AFS. Retrospectief gezien betrof de belangrijkste cutane manifestatie bij onze patiënt recidiverende cutane necrosen.

AFS kan zich ook presenteren met neurologische (herseninfarct, migraine, TIA, epilepsie, chorea, encefalopathie), oftalmologische (amaurosis fugax, retinale arterie trombose), hematologische (trombocytopenie, hemolytische anemie), cardiovasculaire (hartklepafwijkingen, myocardinfarct, klepvegetaties), nefrologische (vena of arteria renalis trombose, glomerulaire trombose, renaal infarct) en gastro-intestinale (miltinfarct, oesofageale of mesenteriale ischemie) afwijkingen.⁴ AFS kan leiden tot multi-orgaanfalen. Dit is het geval bij het zeer zeldzame zogenoemde catastrofale AFS, ook wel ashersonsyndroom genoemd, hetgeen voorkomt bij < 1% van de patiënten met AFS en een hoge mortaliteit (> 50%) kent.^{2,6} Hierbij kan de patiënt in dagen tot weken trombose ontwikkelen in meerdere orgaansystemen. Dit treedt op als gevolg van trombose in de grote vaten, maar vooral de microvasculatuur (onder andere die van de huid, hersenen, nieren en longen).^{1,2} Behandeling en preventie van trombose is een belangrijke hoeksteen in het management van AFS. Het stellen van de indicatie tot behandeling met

anticoagulantia kan in een vroege fase van ontwikkeling van AFS wanneer nog niet aan de diagnostische criteria wordt voldaan problematisch zijn. Tot op heden is er geen behandeling die de vorming van de autoantistoffen tegengaat. De behandeling van AFS is veelal secundair profylactisch. Patiënten met het AFS en doorgemaakte trombose dienen levenslang secundaire profylactische behandeling met orale antistolling te gebruiken. Bij mannen en bij niet-zwangere vrouwen vindt behandeling vaak plaats door middel van gebruik van vitamine K-antagonisten (zoals fenprocoumon en acenocoumarol). Hierbij wordt een INR-streefwaarde van 2-3 nagestreefd. Zwangeren die voldoen aan de AFS-criteria dienen nauwgezet onder controle te zijn van een gynaecoloog en hematoloog. De behandeling van AFS bij zwangeren bestaat uit gebruik van laaggedoseerde acetylsalicylzuur in combinatie met ongefractioneerde heparine of laagmoleculaire gewichtsheparine.¹ Uit een meta-analyse bleek dat een gecombineerde behandeling met ongefractioneerde heparine in combinatie met acetylsalicylzuur, het percentage miskramen met 54% vermindert.^{1,7}

Concluderend: deze casus toont dat cutane necrose op kan treden als eerste manifestatie van AFS. Hoewel cutane afwijkingen behorende bij het AFS, waaronder livedo reticularis en cutane necrose, specifiek zijn en niet zijn opgenomen in de Sapporo-criteria, kunnen deze een belangrijke rol spelen in de klinische diagnostiek van AFS. Derhalve zijn deze relevant voor de dermatoloog. Indien patiënten niet volledig voldoen aan de Sapporo-criteria is nauwlettende follow-up en heroverweging van de diagnose AFS van belang.

SAMENVATTING

Het antifosfolipidensyndroom (AFS) is een systemische auto-immuunziekte. De prevalentie wordt geschat op 0,5% en het AFS komt vaker voor bij vrouwen. AFS kan primair (zonder onderliggende oorzaak) of secundair (bijvoorbeeld in het kader van andere systemische auto-immuunziekten) voorkomen. De criteria voor het stellen van de diagnose AFS zijn beschreven in de Sapporo-criteria. Volgens deze criteria berust de diagnose AFS zowel op klinische verschijnselen (arteriële/veneuze trombose en recidiverende obstetrische complicaties) als laboratoriumdiagnostiek. De laboratoriumcriteria voor AFS zijn de aanwezigheid van anticardiolipineantistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse, het lupus anticoagulans en/of de aanwezigheid van anti-2-glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse in het serum van de patiënt.

AFS kan zich presenteren in de huid. De vermelde prevalentie van cutane afwijkingen bij het AFS varieert in

LITERATUUR

1. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2541.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients*. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
3. Willis R, Pierangeli SS. *Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. *Auto Immun Highlights* 2011;2:35-52.
4. Gomez-Puerta JA, Cervera R. *Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome*. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
5. Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. *Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases*. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-93.
6. Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. *Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management*. *Acta Reumatol Port* 2013;38:10-8.
7. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd002859.
8. Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA. *How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review*. *Blood* 2007;110:3122-7.

de literatuur (4-55%). Livedo reticularis is de meest voorkomende cutane manifestatie van AFS. Andere cutane manifestaties van AFS zijn cutane ulceraties, pseudovasculitis laesies, digitaal gangreen, cutane necrosen, subunguale splinterbloedingen, trombocytopenische purpura en anetodermie.

Wij beschrijven de casus van een 44-jarige man met recidiverende, pijnlijke necrotiserende ulcera, bij wie na lange tijd de diagnose AFS werd gesteld. Hoewel cutane afwijkingen behorende bij het AFS specifiek zijn en niet zijn opgenomen in de Sapporo-criteria, kunnen deze een belangrijke rol spelen in de klinische diagnostiek van AFS en zijn daarom relevant voor de dermatoloog.

TREFWOORDEN

antifosfolipidensyndroom – anticoagulantia – cutane ulceratie – recidiverende miskramen – trombose – livedo reticularis

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune condition. The prevalence is estimated to be 0.5% and APS more frequently affects women. APS can present as primary APS (without underlying cause) or secondary APS (associated with other systemic autoimmune diseases). According to the Sapporo criteria for the diagnosis of APS, the diagnosis is based on clinical features (arterial or venous thrombotic events, recurrent obstetric complications) and laboratory tests. The laboratory criteria for APS include the presence of anticardiolipin antibodies and/or lupus anticoagulans and/or anti- β_2 -glycoprotein I-antibodies.

APS also presents with skin lesions. The reported prevalence of cutaneous lesions in APS varies between studies (4-55%). Livedo reticularis seems to be the most frequent cutaneous manifestation of APS. Other cutaneous mani-

festations include cutaneous ulcerations, pseudovasculitis lesions, digital gangrene, cutaneous necrosis, subungual splinter haemorrhages, thrombocytopenic purpura and anetodermia.

In this case report, we describe a 44-year-old man who presented with recurrent, painful, and necrotizing skin lesions. The diagnosis of APS was finally made after a long diagnostic work-up. Although cutaneous manifestations of APS are non-specific and not included in the Sapporo criteria, they might play a significant role in the diagnosis of APS and are thus relevant to dermatologists.

KEYWORDS

antiphospholipid syndrome – anticoagulants – cutaneous ulceration – recurrent fetal loss – thrombosis – livedo reticularis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen