

WERKBOEK  
KINDERREUMATOLOGIE

## REEKS “WERKBOEKEN KINDERGENEESKUNDE”

Eindredacteur C.M.F. Kneepkens  
VU University Press, Amsterdam

Werkboek Kindermaag-darm-leverziekten (1990; 3e druk 2014)  
Supplement Werkboek Kindergastro-enterologie (1992)  
Werkboek (Enterale en) parenterale voeding bij pasgeborenen  
(1995; 3e druk 2012)  
Werkboek Kinderhematologie (1995; 2e druk 2001)  
Werkboek Enterale voeding bij kinderen (1997)  
Werkboek Thuisbehandeling van kinderen (1998)  
Werkboek Infectieziekten bij kinderen (1999; 2e druk 2008)  
Werkboek Kindermishandeling (2000; 2e druk 2011)  
Werkboek Importziekten bij kinderen (2000)  
Werkboek Kinderlongziekten (2001; 2e druk 2012)  
Werkboek Kindernefrologie (2002; 2e druk 2010)  
Werkboek Kinderradiologie (2003)  
Werkboek Kinderimmunologie (2004; 2e druk 2014)  
Werkboek Ondersteunende behandeling in de kideroncologie (2005)  
Werkboek Kinderallergologie (2006; 2e druk 2014)  
Werkboek Kinderreumatologie (2e druk 2007, 3e druk 2014)  
Werkboek Neonatale gehoorscreening (2008)  
Werkboek Kinderendocrinologie (2010)

### *In voorbereiding*

Werkboek Zorg voor meervoudig beperkte kinderen  
Werkboek Kinderradiologie (2e druk)  
Werkboek Voeding bij zieke kinderen (2e druk)

# **Werkboek Kinderreumatologie**

Onder redactie van  
**W. Armbrust, M.J.A.M. Franssen en N.M. Wulffraat**

**DERDE DRUK**

**Sectie  
Reumatologie-immunologie  
van de Nederlandse  
Vereniging voor  
Kindergeneeskunde**

De publicatie van dit boek is mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van AbbVie bv, Baxter Nederland, Pfizer bv, Swedish Orphan Biovitrum en TEVA Pharma Nederland.

abbvie

**Baxter**



sobi  
Pioneer in Rare Diseases

TEVA

Dit boek is verschenen in de serie 'Werkboeken Kindergeneeskunde'  
Eindredactie C.M.F. Kneepkens (cmf.kneepkens@vumc.nl)

VU University Press is een imprint van  
VU Boekhandel/Uitgeverij bv  
De Boelelaan 1105  
1081 HV Amsterdam

ISBN 978 90 8659 680 5  
NUR 876

Zetwerk: JAPES, Amsterdam  
Omslag: René van der Vooren

© 2014 Sectie Kinderreumatologie-immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Alle rechten voorbehouden.

## VOORWOORD

De eerste druk van het *Werkboek Kinderreumatologie* verscheen in 2001 onder redactie van R. ten Cate, T. Fiselier en W. Kuis. De tweede, volledig herziene druk verscheen in 2007, nu in de reeks *Werkboeken Kindergeneeskunde*, onder redactie van M.J.A.M. Franssen, M.M. Wulffraat en W. Armbrust. Ook deze derde druk is grondig herzien. Dat betreft niet alleen nieuwe ontwikkelingen, zoals de steeds grotere rol van MRI en PET-CT, maar ook nieuwe inzichten. Zo werd in het in de tweede druk voor het eerst opgenomen hoofdstuk over koortssyndromen een groot aantal nieuwe ziektebeelden opgenomen, wat de nieuwe naam ‘auto-inflammatoire syndromen’ verklaart. Volgens de nieuwe inzichten hoort de systemische vorm van jeugdreuma thuis in dit hoofdstuk en niet in het hoofdstuk over JIA. Er is nu ook een hoofdstuk opgenomen over het syndroom van Sjögren. Het hoofdstuk over vasculitis is aangepast aan de nieuwe internationale indeling van de vasculitiden en de nieuwe nomenclatuur. Daar komen ook de nieuwe aanbevelingen voor de behandeling van de ziekte van Kawasaki aan bod.

Ook andere hoofdstukken getuigen van de intensieve internationale samenwerking op (kinder)reumatologisch gebied. Het hoofdstuk over vaccinaties bespreekt de internationale afspraken ten aanzien van vaccinaties bij patiënten met afweerstoornissen of immunosuppressieve therapie. Het hoofdstuk over SLE geeft de nieuwe internationale diagnostische criteria. Het hoofdstuk over medicamenteuze behandeling van JIA is aangepast aan de richtlijn van het *American College of Rheumatology* uit 2011, waarin de klinische presentatie en de prognostische factoren de zwaarte van de behandeling bepalen. In dit hoofdstuk wordt ook de uitbreiding van het therapeutische arsenaal besproken. En in de hoofdstukken over fysiotherapie en ergotherapie komen de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling aan bod.

Deze ontwikkelingen in de kinderreumatologie zijn mogelijk dankzij wetenschappelijk onderzoek. Hoe snel de ontwikkelingen gaan, blijkt niet alleen

uit een inhoudelijke vergelijking van de drie drukken, die een periode van 13 jaar omspannen, maar ook uit de toename in omvang van de Werkboeken. Wat dat kinderreumatologische wetenschappelijke onderzoek inhoudt, komt ter sprake in de appendix. Het *Werkboek Kinderreumatologie* is bedoeld als praktische leidraad voor de kinderartsen en kinderartsen in opleiding die kinderen zien die verdacht worden van een auto-immunologische of auto-inflammatoire aandoening. Het is geen tekstboek en het reflecteert niet de gehele wetenschappelijke literatuur, maar wie zich verder in het onderwerp wil verdiepen, wordt met de literatuuropgaven op weg geholpen.

Deze derde druk is tot stand gekomen door de enthousiaste inzet van vele leden van de sectie kinderreumatologie. Voor een aantal hoofdstukken is de hulp ingeroepen van deskundige collegae uit andere (sub)specialismen. Het resultaat is een fraai overzicht van de huidige kennis op het gebied van de kinderreumatologie. Zoals gewoonlijk is Frank Kneepkens verantwoordelijk geweest voor de eindredactie. We hopen met het *Werkboek Kindereumatologie* een wezenlijke bijdrage te hebben geleverd aan herkenning, diagnostiek en behandeling van kinderen met auto-immuunziekten en auto-inflammatoire aandoeningen.

Utrecht, Nijmegen, Groningen, mei 2014

Nico Wulffraat  
Marcel Franssen  
Wineke Armbrust

# INHOUD

Voorwoord		5
Medewerkers		9
Afkortingen		12
Deel I: Diagnostiek		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>1</b> Anamnese en lichamelijk onderzoek	17
	<b>2</b> Oriënterend laboratoriumonderzoek	24
	<b>3</b> Immunodiagnostiek	27
	<b>4</b> Beeldvormend onderzoek	36
Deel II: Gewrichtsaandoeningen		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>5</b> Differentiaaldiagnose	44
	<b>6</b> Juvenile ideopathische artritis	49
	<b>7</b> Infectieuze artritis en osteomyelitis	64
	<b>8</b> Acut reuma en PSRA	71
	<b>9</b> Reactieve artritis	76
	<b>10</b> Hematologische en oncologische aandoeningen	79
	<b>11</b> Metabole aandoeningen	81
	<b>12</b> Orthopedische aandoeningen	95
	<b>13</b> Musculoskeletale pijn	99
Deel III: Systemische auto-immuunziekten		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>14</b> Juvenile dermatomyositis	109
	<b>15</b> Systemische vasculitis	116
	<b>16</b> Systemische en neonatale lupus erythematosus	134
	<b>17</b> <i>Mixed connective tissue disease</i>	147
	<b>18</b> Sclerodermie	154
	<b>19</b> Syndroom van Sjögren	161
Deel IV: Overige ziektebeelden		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>20</b> Auto-inflammatoire aandoeningen	167

	<b>21</b>	Uveïtis	185
	<b>22</b>	Sarcoïdose en blausyndroom	191
	<b>23</b>	Raynaudfenomeen	196
Deel V: Behandeling			
<b>Hoofdstuk</b>	<b>24</b>	Algemene behandelaspecten	203
	<b>25</b>	Medicamenteuze behandeling van JIA	206
	<b>26</b>	Vaccinaties	219
	<b>27</b>	Revalidatie	226
	<b>28</b>	Fysiotherapie en klinimetrie	230
	<b>29</b>	Inspanningsfysiologie	236
	<b>30</b>	Ergotherapie	242
	<b>31</b>	Transitie van zorg	246
Deel VI: Appendices			
<b>Appendix</b>	<b>I</b>	Wetenschappelijk onderzoek	252
	<b>II</b>	Websites	257
		Register	260



## MEDEWERKERS

- Mw. W. Armbrust**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMCG Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen.
- Dr. J.M. van den Berg**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Emma Kinderziekenhuis AMC Amsterdam
- Mw. dr. A.C. de Blécourt**, kinderrevalidatiearts  
UMCG, Centrum voor Revalidatie, Groningen
- Dr. J.H. de Boer**, oogarts  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. drs. G.J.F.J. Bos**, kinderfysiotherapeut  
UMCG, Centrum voor Revalidatie, Groningen
- Mw. dr. D.M.C. Brinkman**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp en Willem Alexander KJC,  
LUMC, Leiden
- Mw. dr. L.B. Bungener**, medisch immunoloog  
UMCG, Groningen
- Mw. dr. R. ten Cate**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Willem-Alexander KJC, LUMC, Leiden
- Dr. K.M. Dolman**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam en Reade Amsterdam
- Dr. J. Frenkel**, kinderarts  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. M.J.A.M. Franssen**, reumatoloog  
Sint Maartenskliniek, Nijmegen
- Mw. dr. S.P.M. Geelen**, kinderarts-infectioloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Mw. M.J. van Hartingsveldt-Bakker MSc**, kindereergotherapeut  
Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. dr. M. Heijstek**, internist in opleiding  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht

- Mw. P. Hissink Muller**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Willem-Alexander KJC, LUMC, Leiden en Reade Amsterdam
- Mw. E.P.A.H. Hoppenreijs**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen en  
Sint Maartenskliniek, Nijmegen
- Dr. W. de Jager**, kinderimmunoloog  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. M. Janssen**, reumatoloog  
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Mw. dr. S. Kamphuis**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Erasmus MC, locatie Sophia, Rotterdam
- Dr. T.J. de Koning**, kinderarts metabole ziekten  
UMCG Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen
- Dr. A.A. Kruize**, reumatoloog  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. O.T.H.M. Lelieveld**, fysiotherapeut  
UMCG, Centrum voor Revalidatie, Groningen
- Mw. G.E. Legger**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog in opleiding  
UMCG Beatrix kinderziekenhuis, Groningen
- Ms. D.M. Levy, MD, MS, FRCPC**, pediatric rheumatologist  
Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
- Mw. dr. L.I. Los**, oogarts  
UMCG, Groningen
- Prof. dr. M. Maas**, radioloog  
AMC, Amsterdam
- M.O. Mensink**, kinderaanesthesioloog  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. N.J. Nab**, kinderergotherapeut  
Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. J. van der Net**, kinderfysiotherapeut  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Mw. P. van Pelt**, (kinder)reumatoloog  
Erasmus MC, Rotterdam en UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Prof. dr. B.J. Prakken**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Mw. dr. F.H.M. Prince**, kinderarts in opleiding  
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. P.G.M. Maathuis**, orthopedisch chirurg  
UMCG, Groningen

- Mw. dr. C. Roozendaal**, medisch immunoloog  
UMCG, Groningen
- Mw. dr. M.A.J. van Rossum**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam en Reade Amsterdam
- Mw. dr. A. van Royen-Kerkhof**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Mw. D. Schonenberg-Meinem**, kinderarts, fellow reumatologie-immunologie  
in opleiding  
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Mw. dr. M.M.B. Seyger**, dermatoloog  
Radboudumc, Nijmegen
- J.F. Swart**, kinderarts, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. W.A.A. Swen**, reumatoloog  
Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Dr. T. Takken**, medisch fysioloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. S.J. Vastert**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. T.F.W. Wolfs**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Prof. dr. C.H. Wouters**, kinderreumatoloog  
Universitair Ziekenhuis Leuven, België
- Prof. dr. N.M. Wulffraat**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

## AFKORTINGEN

ACE	Angiotensineconverterend enzym
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALD	Activiteiten van het dagelijks leven
ALDD	Spectrum van auto-inflammatie, lipodystrofie en dermatose
ANA	Antinucleaire antistoffen
ANCA	Antistoffen tegen neutrofiel cytoplasma
ALAT	Alanineaminotransferase
ASAT	Aspartaataminotransferase
AST	Antistreptolysinetiter
BSE	Bezinking (bezinkingsnelheid van de erythrocyten)
CANDLE	Chronische atypische neutrofiele dermatitis met lipodystrofie en temperatuurverhoging
CAPS	Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom
CCP	Gecitrullineerde cyclische peptiden
CGD	Chronische granulomateuze ziekte
CINCA	Chronisch infantiel neurologisch, cutaan en artritisyndroom (= NOMID)
CK	Creatinekinase
CMAS	<i>Childhood myositis assessment scale</i>
CMV	Cytomegalovirus
CPT-2	Carnitinepalmitoyltransferase 2
CREST	(Syndroom van) calcinose, raynaudfenomeen, motiliteitsstoornis van de slokdarm, sclerodactylie en teleangiëctasie
CRMO	Chronische recidiverende multifocale osteomyelitis
CRP	C-reactieve proteïne
CRPS	Complex regionaal pijnsyndroom
CT	Computertomografie
CVID	<i>Common variable immunodeficiency</i>
DIP	Distale interfalangeale gewrichten

---

DIRA	Deficiëntie van interleukine-1-receptorantagonist
DITRA	Deficiëntie van interleukine-36-receptorantagonist
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>
dsDNA	Dubbelstrengs-DNA
EBV	Epstein-barrvirus
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ENA	Extraheerbare kernantigenen
FCAS	Familair koudeauto-inflammatoir syndroom
FMF	Familiaire mediterrane koorts
GPA	Granulomatose met polyangiïtis (ziekte van Wegener)
HIDS	Hyperimmunoglobuline D-syndroom
HLA	Humane leukocytenantigenen
HLH	Hemofagocyterende lymfocytose
HSP	Henoch-schönleinpurpura
IBD	Chronische inflammatoire darmziekten
ICF	<i>International classification of functioning, disability and health</i>
Ig	Immunoglobuline (A, D, E, G, M)
IIF	Indirecte immunofluorescentie
IL	Interleukine
IVIG	Intraveneuze immunoglobulinen
JAMAR	<i>Juvenile arthritis multidimensional assessment report</i>
JASL	Japans auto-inflammatoir syndroom met lipodystrofie
JDM	Juvenile dermatomyositis
JIA	Juvenile idiopathische artritis
JMP	(Syndroom van) gewrichtscontracturen, spieratrofie en panniculitisgeïnduceerde lipodystrofie
LAC	Lupusanticoagulans
LCHAD	Langeketen-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase
LDH	Lactaatdehydrogenase
MAC	<i>Membrane attack complex</i> (complementfactoren C5 tot C9)
MADD	Multipeleacyl-CoA-dehydrogenasedeficientie
MAS	Macrofagenactiveringssyndroom
MBL	Mannosebindend lectine
MCP	Metacarpofalangeale gewrichten
MCTD	<i>Mixed connective tissue disease</i>
MDCT	<i>Multi-slice detector</i> computertomografie
MET	Metabole equivalenten van een taak
MKD	Mevalonaatkinasedeficiëntie
ML	Mucopolipidose

---

MMF	Mycofenolaatmofetil
MODY	Diabetes mellitus type 2 ( <i>maturity-onset diabetes of the young</i> )
MPS	Mucopolysacharidose
MRA	MR-angiografie
MRI	Kernspintomografie ( <i>magnetic resonance imaging</i> )
MRSA	Methicillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MTX	Methotrexaat
MWS	Mucle-wellssyndroom
NOMID	Neonatale multisystemische inflammatoire ziekte (= CINCA)
NSAID	Niet-steroïdale ontstekingsremmer (prostaglandinesynthetaseremmer)
PAN	Polyarteriitis nodosa
PAPA	(Syndroom van) pyogene arthritis, pyoderma en acne
PCR	Polymerasekettingreactie
PFAPA	(Syndroom van) periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis
PIP	Proximale interfalangeale gewrichten
PRPP	Fosforybosylpyrofosfaat
PRSA	Poststreptokokken-reactieve arthritis
RA	Reumatoïde arthritis
RF	Reumafactor
RNP	Ribonucleoproteïne
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
SAPHO	(Syndroom van) synovitis, acne, pustulose, hyperostose en osteïtis
SLE	Systemische lupus erythematosus (erythematoses)
TINU	(Syndroom van) tubulo-interstitiële nefritis en uveïtis
TNF	Tumornecrosefactor
TRAPS	TNF-receptorgeassocieerd periodiekekoortssyndroom
TTP	Trombotische trombocytopenische purpura
VLCAD	Zeer-lange-ketenacyl-CoA-dehydrogenase
VZV	Varicella-zostervirus

# Deel I: DIAGNOSTIEK





# Hoofdstuk 1

## ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK

*R. ten Cate en K.M. Dolman*

### Inleiding

Gewrichtsklachten worden op de kinderleeftijd zelden veroorzaakt door een reumatische ziekte. Naar schatting 1 tot 2% van de patiënten die zich melden op een polikliniek kindergeneeskunde of spoedeisende hulp, doen dat vanwege gewrichtsklachten. De in de literatuur gerapporteerde incidentie van chronische artritis ligt tussen 0,008 en 0,23 per 1000 kinderen. De prevalentie ligt tussen 0,07 en 4 per 1000 kinderen; deze varieert sterk per regio. In Nederland zijn circa 2500 patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA), wat neerkomt op een prevalentie van circa 0,8 per 1000 kinderen. De wereldwijde verschillen in prevalentie lijken afhankelijk van etnische en geografische factoren. Acute gewrichtsklachten kunnen worden veroorzaakt door meerdere aandoeningen, die vaak worden gekenmerkt door een typische presentatie. Het natuurlijk beloop kan variëren van ernstige en irreversibele gewrichtsbeschadiging tot spontaan en restloos herstel. Daarom is het vroegtijdig stellen van de diagnose van groot belang.

De evaluatie van gewrichtsklachten begint met een gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek. Typische bevindingen bij anamnese en lichamelijk kunnen vaak al leiden tot een (waarschijnlijkheids)diagnose. Uitgebreide, vaak overbodige en soms zelfs misleidende diagnostiek kan dan achterwege blijven.

### Anamnese

Bij kinderen met verdenking op een vorm van jeugdreuma is de duur van de klachten van belang. Per definitie spreekt men pas van chronische artritis als

de klachten meer dan 6 weken aanhouden. Verder vraagt men naar uitlokkende factoren, met name infecties, tekenbeten, vaccinaties en trauma. Ook het voorkomen van reumatische aandoeningen in de familie, zoals reumatoïde artritis (RA), ziekte van Bechterew, psoriasis, acute uveïtis, chronische inflammatoire darmziekten (IBD), diabetes mellitus type I en schildklierziekten, kan een aanknopingspunt vormen. Bij de tractusanamnese vraagt men naar groei en ontwikkeling, vermoeidheid, nachtelijk zweten, koorts, orale slijmvlieslaesies, huidafwijkingen, infecties, defecatiepatroon en het aspect van de feces.

Pijn staat bij jeugdreuma niet op de voorgrond. Vooral jonge kinderen geven meestal geen pijn aan, maar passen de motoriek aan door bijvoorbeeld terug te gaan naar een vorige motorische fase: ze beginnen weer te kruipen of op hun billen te schuiven. Als ook asymmetrie van het bewegingspatroon aanwezig is, is dat een alarmsymptoom. Bij sommige (jonge) kinderen ontdekken de ouders de zwelling van enkel of knie min of meer bij toeval tijdens aankleden of in bad doen van het kind. Ochtendstijfheid en stijfheid na lang in dezelfde houding zitten zijn vaak gehoorde klachten.

De variatie van gewrichtsklachten over de dag kan helpen bij het stellen van de diagnose. Bij JIA is de gewrichtspijn meestal 's morgens het meest uitgesproken, met vermindering in de loop van de dag of bij bewegen. Pijn door trauma of andere mechanische oorzaken is 's morgens juist milder en neemt vooral toe bij belasting. Groeipijn ontstaat vooral aan het eind van de dag, 's avonds of 's nachts. Bontumoren kunnen 's nachts pijn veroorzaken, maar doen dat meestal ook overdag. Tabel 1-1 geeft een overzicht van de anamnestische gegevens die informatief en soms discriminerend kunnen zijn bij het stellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose.

## Lichamelijk onderzoek

Men let er bij de eerste oriëntatie op of het kind een zieke of pijnlijke indruk maakt en of het bleek is. Lengte en gewicht moeten worden bepaald en gevolgd; slechte lengtegroei kan wijzen op actieve ziekte, waarbij het gebruik van corticosteroïden de groei nog verder kan beperken. Malaise en wakker worden van de pijn moeten doen denken aan een maligniteit, zoals leukemie of neuroblastoom. Bij het algemene onderzoek let men vooral op de bloeddruk, lymfekliervergroting, consistentie van vergrote klieren, de harttonen en de grootte van lever en milt. Huid en nagels worden zorgvuldig onderzocht op tekenen van psoriasis. De karakteristieke huidlaesies van psoriasis zijn te vinden op de strekzijden van ellebogen en knieën, op het behaarde hoofd, in de lichaamsplooiën, in de navel en rond de uitwendige genitaliën. De nagels kunnen putjes

**Tabel 1-1. Belangrijke anamnestiche factoren bij de evaluatie van gewrichtsklachten**

CATEGORIE	KENMERKEN
Gewrichten	Eén gewricht Meerdere gewrichten
Karakteristieken	Ernst en aard van de pijn Frequentie van de pijn Duur van de pijn Zwelling, erytheem, andere verkleuring Variatie op de dag Invloed op dagelijkse activiteiten Belastbaarheid Progressief beloop
Uitlokkende factoren	Trauma Voorafgaande ziekte Perioden van inactiviteit Toename bij fysieke belasting
Bijkomende klachten	Koorts Huiduitslag Gewichtsverlies Buikpijn Diarree Oogklachten Overige klachten
Patroon van de klachten	Acuut of chronisch Ochtendstijfheid Verspringend Recidiverende klachten

vertonen. Het vluchtige exantheem bij de systemische vorm van jeugdreuma is het duidelijkst zichtbaar tijdens koortspieken, bij het in bad gaan en tijdens huilen.

Wat betreft de gewrichtsklachten zelf, let men op aanwijzingen voor artritis, soort en aantal aangedane gewrichten, en de aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties in huid, maag-darmstelsel en ogen. Tekenen van artritis zijn lokale zwelling, warm aanvoelen van de huid boven het gewricht, pijn bij bewegen en bewegingsbeperking. Verkleuring van de huid boven een gewricht is zeer ongebruikelijk. De huid over de kleine gewrichten van hand en

vingers kan een bruinigrijze kleur hebben, maar huidverkleuring bij andere gewrichten wijst meestal op een andere diagnose, zoals septische artritis en hemartros.

Artritis kan moeilijk vast te stellen zijn, vooral bij jonge kinderen met veel peutervet. Spelobservatie door een ervaren kinderfysiotherapeut en echografie kunnen dan uitkomst bieden. Bij oligoarticulaire JIA wordt meestal asymmetrische zwelling van de grote gewrichten gevonden, terwijl bij polyarticulaire JIA symmetrische ontsteking van de kleine handgewrichten gebruikelijker is. Bij JIA met negatieve IgM-reumafactor (RF) kan een prominente zwelling rond de processus styloideus van de ulna aanwezig zijn.

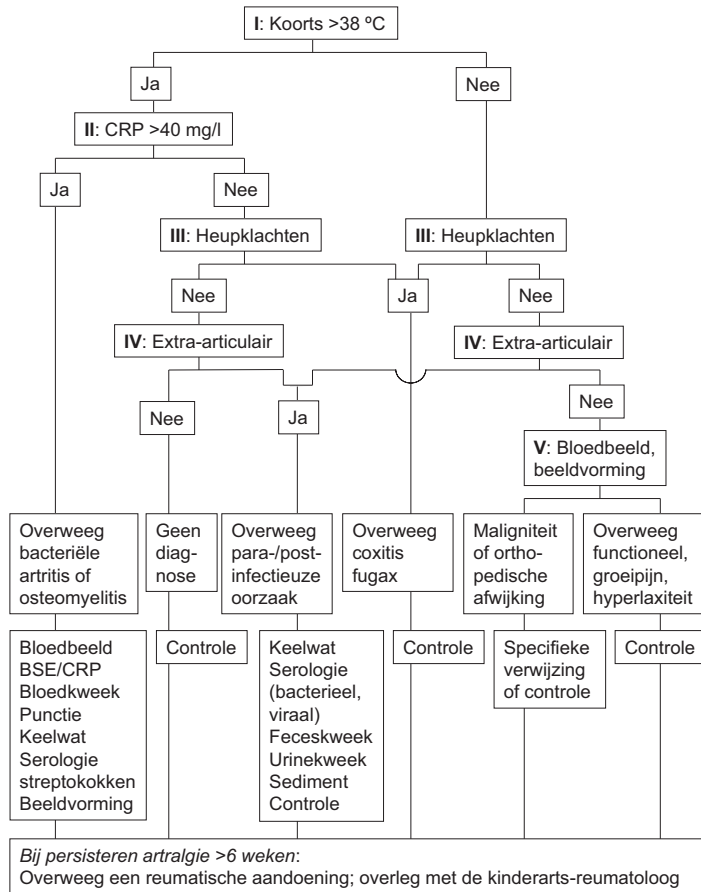
Bij alle kinderen met jeugdreuma bestaat het risico van chronische anterieure uveïtis (zie Hoofdstuk 21). Als de uveïtis eerder ontstaat dan de gewrichtsklachten, kunnen bij het eerste onderzoek al secundaire veranderingen in het oog zichtbaar zijn. Een onregelmatige pupil die niet normaal op invallend licht reageert, kan wijzen op verklevingen. Soms zijn verkalkingen zichtbaar als bandkeratopathie. Een enkele keer bestaat al bij het eerste bezoek een verminderde visus.

## Diagnostische benadering

Gezien de uiteenlopende oorzaken van niet-traumatische gewrichtsklachten kan men de diagnostiek het beste gefaseerd uitvoeren. De uitgangspunten hierbij zijn, dat de diagnose bij bacteriële artritis, maligniteiten en orthopedische aandoeningen snel moet worden gesteld, dat de overige aandoeningen moeten worden geclassificeerd om adequate controle en behandeling te waarborgen, en dat onnodig diagnostisch onderzoek moet worden voorkomen. In Figuur 1-1 wordt een stroomdiagram gepresenteerd; de toelichting bij de genummerde stappen volgt hieronder.

**Stap I: koorts.** De aanwezigheid van koorts duidt op de mogelijkheid van infectieuze artritis als oorzaak van de klachten. Met name bacteriële artritis gaat gepaard met (hoge) koorts. Vaak zijn ook andere klinische verschijnselen aanwezig, zoals zwelling en pijn bij onderzoek. Niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) kunnen koorts overigens maskeren.

**Stap II: C-reactieve proteïne.** Het acutefase-eiwit C-reactieve proteïne (CRP) is bij bacteriële artritis vrijwel altijd sterk verhoogd, met 40 mg/l als bruikbare grenswaarde. Bij twijfel kan de CRP binnen 12 tot 24 uur opnieuw worden bepaald. De combinatie van koorts en verhoogde CRP maakt specifieke diagnos-



**Figuur 1-1.** Stroomschema voor de diagnostiek van niet-traumatische gewrichtsklachten.

tiel naar bacteriële artritis nodig, terwijl bij een kind zonder koorts en met een normale CRP bacteriële artritis vrijwel uitgesloten is. Bacteriële artritis beperkt zich veelal tot één gewricht, maar bij pasgeborenen en kinderen met een afweerstoornis kunnen meerdere gewrichten meedoen. Ook postinfectieuze reactieve artritis (acuut reuma en poststreptokokkenartritis) kan zich presenteren met koorts en CRP-verhoging.

**Stap III: heupen.** Coxitis fugax neemt tussen de niet-traumatische gewrichtsklachten een belangrijke plaats in. Deze aandoening is meestal unilateraal en

gaat als regel niet gepaard met koorts. Het is een klinische diagnose; aanvullende diagnostiek is in principe niet noodzakelijk. Gezien de kwetsbaarheid van het heupgewricht is echter bij enige verdenking op bacteriële coxitis echografisch onderzoek geïndiceerd, eventueel gevolgd door een diagnostische punctie.

**Stap IV: extra-articulaire manifestaties.** Een deel van de gewrichtsklachten is para- of postinfectieus van aard. Diagnostiek is dan alleen zinvol als er specifieke aangrijpingspunten zijn bij anamnese of lichamelijk onderzoek, zoals huidafwijkingen (exantheem), kno-infecties (faryngitis), maag-darmklachten (diarree) en oogklachten (conjunctivitis). Deze systemische verschijnselen zijn passagère van karakter en dus soms alleen anamnestic aanwezig.

**Stap V: verder aanvullend onderzoek.** Hoewel zeldzaam, kunnen geïsoleerde gewrichtsklachten worden veroorzaakt door een maligniteit. Als aan deze mogelijkheid wordt gedacht, moet afhankelijk van de presentatie altijd onderzoek van bloed en urine plaatsvinden, aangevuld met beeldvormend onderzoek (zie hoofdstuk 10). Ook ter uitsluiting van orthopedische afwijkingen, die zich in zeldzame gevallen in deze vorm kunnen presenteren, kan beeldvormend onderzoek noodzakelijk zijn.

## Literatuur

- Adebajo AO. Rheumatic manifestations of infectious diseases in children. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:68-74.
- Foster H, Kimura Y. Ensuring that all paediatricians and rheumatologists recognize significant rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:625-42.
- Groothuis I, Dijk R van, Cate R ten, Suijlekom-Smit LWA van. Diagnostiek en beleid bij kinderen met een dik of pijnlijk gewricht. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1998;66:185-9.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-46.
- Kallio MJT, Unkila-Kallio L, Aalto K, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in septic arthritis of children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:411-3.
- Kunnamo I, Pelkonen P. Routine analysis of synovial fluid cells is of value in the differential diagnosis of arthritis in childhood. *J Rheumatol* 1986;13:1076-80.
- Malleson PN. Management of childhood arthritis. Part 1: acute arthritis. *Arch Dis Child* 1997;76:460-2.

## Hoofdstuk 1 : Anamnese en lichamelijk onderzoek

---

Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis – why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.

Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998;351:969-73.

## Hoofdstuk 2

# ORIËNTEREND LABORATORIUMONDERZOEK

*R. ten Cate en K.M. Dolman*

### Inleiding

Voordat tot bloedafname wordt overgegaan, moet men zich afvragen van welke bepaling de meeste informatie wordt verwacht. Bij recent ontstane gewrichtsklachten is bepaling van antinucleaire antistoffen (ANA) en IgM-RF bijvoorbeeld niet zinvol; deze kunnen bij een infectieuze oorzaak (fout-)positief zijn. Bloedonderzoek bij kinderen bij wie de verdenking op een auto-immuunziekte bestaat, kan om drie redenen worden verricht: ten behoeve van de diagnostiek, voor de follow-up van het ziekteproces en voor de controle op bijwerkingen van de medicatie.

### Diagnostiek

**Hematologisch onderzoek.** In het algemeen is het zinvol om een volledig bloedbeeld te bepalen, inclusief trombocytengetal en bezinking (BSE). Afwijkingen in het bloedbeeld komen in elk geval voor bij systemische lupus erythematosus (of erythematoses, SLE), systemische JIA, infecties en leukemie. Bij de meeste vormen van JIA kan het bloedbeeld normaal zijn, hoewel milde anemie en trombocytose vaak voorkomen. Bij systemische JIA wordt meestal zowel anemie als leukocytose en trombocytose gevonden. Bij de combinatie leukopenie, trombocytopenie en anemie moet leukemie worden uitgesloten, maar (plotselinge) daling van de drie cellijnen wordt ook gezien bij een ernstige complicatie van reumatische aandoeningen, het macrofagenactiveringsyndroom (MAS). SLE veroorzaakt vaak cytopenie of hemolytische anemie. Bij vasculitiden gaat anemie vaak gepaard met leukocytose en trombocytose.



Bij auto-inflammatoire ziektebeelden (periodiekekoortssyndromen) gaan de koortsp perioden gepaard met leukocytose met linksverschuiving.

**Ontstekingsparameters.** Bezinking en CRP zijn niet-specifieke markers voor ontsteking. Normale acutefasereacties sluiten een inflammatoire ziekte echter niet uit. Bij systemische JIA zijn BSE en CRP altijd (sterk) verhoogd; bij andere vormen van JIA zijn CRP en BSE vaak normaal of slechts licht verhoogd. Bij een kort bestaande monoartritis met verhoogde BSE en CRP moet aan een infectie worden gedacht.

Bij systemische auto-immuunziekten zijn BSE en CRP over het algemeen beide verhoogd. Bij SLE is de CRP echter vaak vrijwel normaal, zodat een hoge CRP bij een kind met SLE moet doen denken aan de mogelijkheid van infectie of pleuritis. Ook bij de periodiekekoortssyndromen zijn de ontstekingsparameters in de acute fase verhoogd.

**Biochemisch onderzoek.** Omdat bij systeemziekten als systemische JIA, SLE, systemische vasculitis en de periodiekekoortssyndromen ook andere organen aangedaan kunnen zijn, moet de diagnostiek ook onderzoek omvatten naar leverparameters en nierfunctie. Bepaling van creatinekinase (CK) is van belang bij de verdenking op myositis; lactaatdehydrogenase (LDH) is verhoogd bij toegenomen celafbraak, leveraandoeningen, myositis en maligniteiten.

**Urineonderzoek.** De eiwituitscheiding kan verhoogd zijn bij SLE en andere systemische vasculitiden. Hematurie en de aanwezigheid van erythrocytencilinders en dysmorphe erythrocyten in het sediment wijzen op glomerulonefritis.

## Follow-up

**Hematologisch onderzoek.** Bij JIA is routinematig hematologisch onderzoek alleen zinvol voor de controle op bijwerkingen van medicatie. Bij langdurige ziekteactiviteit moet men rekening houden met de mogelijkheid van anemie door de combinatie van verminderde voedselinname, chronische ontsteking en bloedverlies. Bij systemische JIA, systemische auto-immuunziekten en periodiekekoortssyndromen is frequente controle van het bloedbeeld nodig; naast anemie kunnen namelijk ook leukocytopenie en trombocytopenie ontstaan.

**Ontstekingsparameters.** Controle van BSE en CRP is vooral van belang bij systemische auto-immuunziekten en systemische JIA en bij het gebruik van im-

munosuppressiva. Vaak wordt het medicamenteuze beleid daarbij mede bepaald door de bloeduitslagen.

**Biochemisch onderzoek.** Routinecontrole van leverparameters, nierfunctie en elektrolyten is van belang bij de follow-up van aandoeningen die ook andere organen kunnen aantasten en als controle op bijwerkingen van medicatie.

## Bijwerkingen

Alle medicamenten kunnen bijwerkingen veroorzaken en lang niet altijd vallen deze de patiënt of de ouders op. Voor een goede begeleiding van de medicamenteuze behandeling is regelmatig bloedonderzoek onmisbaar. Aard en frequentie verschillen per geneesmiddel en hangen af van de door de patiënt gebruikte combinatie. NSAID's kunnen leverfunctie en nierfunctie aantasten. De meeste in de tweede lijn gebruikte antirheumatica kunnen naast stoornissen van leverfunctie en nierfunctie in zeldzame gevallen ook beenmergplasie en cytopenie veroorzaken. Bij gebruik van methotrexaat (MTX), ciclosporine en mycofenolaatmofetil (MMF) moet ten minste elke 3 maanden bloedcontrole plaatsvinden.

## Hoofdstuk 3

### IMMUNODIAGNOSTIEK

*C. Roozendaal, L.B. Bungener en  
W. de Jager*

#### Inleiding

De mogelijkheden van immunodiagnostiek in het laboratorium zijn uitgebreid (Tabel 3-1). Laboratoriumtests zijn nuttig voor het aantonen van ontstekingsactiviteit, ter ondersteuning van de diagnose, voor het meten van ziekteactiviteit en voor het monitoren van de respons op therapie. Het aanvragen van tests en de beoordeling van de resultaten moeten echter zorgvuldig gebeuren. Virale en bacteriële infecties kunnen bijvoorbeeld fout-positieve uitslagen geven, zodat antistofbepalingen geen zin hebben bij kortdurende klachten. Vooral de aanwezigheid van ANA en IgM-RF kan aspecifiek en passagère zijn. Bij systemische auto-immuunziekten zijn meerdere orgaansystemen aangedaan, maar orgaanspecifieke autoantistoffen, zoals die bijvoorbeeld wel worden gevonden bij auto-immuunhypothyreoïdie, ontbreken. Systemische auto-immuunziekten worden juist gekenmerkt door autoantistoffen tegen niet-orgaanspecifieke antigenen.

Een speciale plaats wordt ingenomen door de auto-inflammatoire ziekten, soms geassocieerd met lokale, maar vaker met systemische ontstekingsactiviteit die zich onder andere uit in periodieke koorts. Hierbij worden per definitie geen autoantistoffen aangetroffen. In de meeste gevallen is gendiagnostiek mogelijk (zie Hoofdstuk 20). Naast de bepaling van autoantistoffen kunnen ook die van immunoglobulinen, complementfactoren en antigenen van het humane leukocytenantigeen (HLA)-systeem informatief zijn.

**Tabel 3-1. Immunodiagnostiek bij (verdenking op) een auto-immuunziekte**

BEPALING	BETEKENIS
ANA	Antinucleaire antistoffen
anti-CCP	Antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide
Anti-dsDNA	Antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA
Anti-ENA	Antistoffen tegen extraheerbare kernantigenen
aPL	Antifosfolipideantistoffen
ANCA	Antistoffen tegen neutrofiel cytoplasma
RF	IgM-antistoffen tegen IgG (reumafactor)
IgG, IgM, IgA, IgD	Immunoglobulinen
C3, C4, C1q, MBL	Complementfactoren
HLA-B27, -B51, -DR4	Allelen van het HLA-systeem

## Antinucleaire antistoffen

Bij systemische auto-immuunziekten worden vaak ANA in het serum aangetroffen. ANA zijn gericht tegen een breed scala aan antigenen, zoals dubbelstrengs-DNA (dsDNA) en eiwitten, uit de celkern en soms ook het cytoplasma. Vaak is er een relatie tussen de aanwezigheid van specifiek tegen een bepaald kernantigeen gerichte antistoffen en het klinische beeld (Tabel 3-2). Er zijn echter veel meer doelwitantigenen dan in deze tabel staan; niet voor alle antigenen bestaan tests, zodat er altijd patiënten overblijven die ANA-positief zijn zonder bekende specificiteit, bijvoorbeeld bij JIA.

Het onderzoek naar ANA met behulp van indirecte immunofluorescentie (IIF) vindt plaats door serum van de patiënt te voegen bij Hep2(000)-indicatorcellen en met een fluorescerend conjugaat binding aan diverse celstructuren zichtbaar te maken. ANA hebben, afhankelijk van de specificiteit, een karakteristiek fluorescentiepatroon. Verdere karakterisering moet plaatsvinden door aanvullend onderzoek naar anti-dsDNA en specifieke antistoffen tegen een aantal andere antigenen: de extraheerbare kernantigenen (ENA).

De klassieke IIF tegen ANA wordt tegenwoordig in steeds meer laboratoria overgeslagen en vervangen door tests die direct antistoffen tegen specifieke antigenen meten. Daarmee gaat een deel van de ANA-sensitiviteit verloren; immers, alleen antistoffen tegen antigenen die in het panel zitten, worden aangetoond. ANA kunnen bij meerdere systemische auto-immuunziekten worden aangetroffen, maar vooral bij SLE en *mixed connective tissue disease* (MCTD) is de titer hoog. Bij de oligoarticulaire vorm van JIA zijn ANA vaak aantoon-

**Tabel 3-2. ANA: specificiteit en geassocieerde ziekten**

ANTISTOF	GEASSOCIEERDE ZIEKTEN	SENSITIVITEIT	SPECIFICITEIT
ANA <sup>1</sup>	SLE, JIA, MCTD	90-100%	Laag
Anti-ds-DNA	SLE	70%	Hoog
Anti-Jo-1	Polymyositis	20%	Hoog
Anti-PM-Scl	Polymyositis	10%	Hoog
Anti-RNP (U1-RNP)	MCTD	100%	Hoog
Anti-Scl-70	Sclerodermie	30-60%	Hoog
Anti-Sm	SLE	5-25%	Hoog
Anti-SS-A (anti-Ro)	SLE (en neonataal lupussyndroom)	45%	Matig
	Sjögrensyndroom	70%	Hoog
	RA	5%	Laag
Anti-SS-B (anti-La)	Sjögrensyndroom	30%	Hoog
Anti-CenpB	CREST-syndroom, sclerodermie	30%	Hoog

<sup>1</sup>: Bepaald met indirecte immunofluorescentie.

baar zonder aantoonbare antistoffen tegen dsDNA of de bekende ENA. De aanwezigheid van deze met IIF bepaalde ANA gaat gepaard met een grotere kans op chronische uveïtis anterior.

Als bij een kind zonder recente infectie ANA worden aangetoond, moet onderzoek plaatsvinden naar klinische symptomen van een auto-immuunziekte, eventueel aangevuld met serologisch onderzoek. Hoge titers wijzen meestal wel op een auto-immuunziekte, maar ANA komen ook voor tijdens het gebruik van sommige geneesmiddelen, zoals procainamide, hydralazine en quinidine, tijdens infecties en bij gezonde personen, met name bij oudere vrouwen. Positieve ANA zonder klinische verschijnselen van een auto-immuunziekte hebben op zichzelf dan ook geen diagnostische betekenis en zelden voorspellende waarde, hoeven niet te worden gecontroleerd en vormen geen reden voor extra controles van de patiënt.

## Antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA

IgG-antistoffen tegen dsDNA komen, zeker in hogere titers, vrijwel uitsluitend voor bij SLE. Ze worden nogal eens gevonden bij patiënten bij wie de diagnose

SLE (nog) niet kan worden gesteld, maar bij wie wel enkele kenmerken van SLE aanwezig zijn. Hoewel de specificiteit van anti-dsDNA voor SLE dus zeer hoog is, is de sensitiviteit vrij laag. De aanwezigheid van anti-dsDNA is gerelateerd aan de ziekteactiviteit; stijging van de titer wordt vaak gevolgd door een exacerbatie. IgM-antistoffen hebben meestal geen klinische betekenis, maar worden wel gezien na behandeling van patiënten met tumornecrosefactor (TNF)-blokkers. Een enkele keer veroorzaakt behandeling met een TNF-blokker medicatiegeïnduceerde lupus, waarbij in plaats van IgM-anti-dsDNA dan IgG-anti-dsDNA worden gevormd.

## Antistoffen tegen extraheerbare kernantigenen

Bij positieve ANA wordt de specificiteit ervan onderzocht met behulp van ENA. Er zijn verschillende extraheerbare kernantigenen bekend, elk geassocieerd met bepaalde systeemziekten (Tabel 3-2). Veel ENA worden aangeduid met de eerste letters van de naam van de patiënt van wie het serum met het betreffende antigeen reageerde (Sm, Jo, Ro, La, etc.) of met een afkorting van het geassocieerde ziektebeeld (SS: syndroom van Sjögren, PM: polymyositis).

De aanwezigheid van antistoffen tegen ribonucleoproteïne (RNP) is geassocieerd met MCTD, maar anti-RNP komt ook voor bij SLE. Sm-antistoffen zijn specifiek voor SLE. Antistoffen tegen SS-A (ook wel Ro genoemd) zijn geassocieerd met het syndroom van Sjögren, maar komen ook voor bij SLE en bij het neonatale lupussyndroom, dat gepaard kan gaan met congenitaal hartblok. Bij circa 50% van de pasgeborenen met congenitaal hartblok blijkt de moeder anti-SS-A te hebben, vaak zonder dat bij haar andere aanwijzingen voor een systeemziekte bestaan. Bij ongeveer de helft van deze moeders ontstaan later alsnog klinische symptomen, zodat bij hen follow-up nodig is. Antistoffen tegen Jo-1 en tegen PM-Scl komen voor bij dermatomyositis en polymyositis, antistoffen tegen Scl70 bij sclerodermie.

## Antistoffen tegen centromeereiwitten

Deze antistoffen worden vaak onder de ENA geschaard, maar feitelijk zijn centromeereiwitten geen extraheerbare eiwitten. Antistoffen tegen centromeereiwitten komen voor bij 57 à 96% van de volwassen patiënten met een relatief beperkte en milde vorm van sclerodermie, het zogenaamde CREST-syndroom (calcinose, raynaudfenomeen, motiliteitsstoornis van de slokdarm, sclerodac-

tylie en teleangiëctasie). Bij hen is het risico op pulmonale hypertensie verhoogd. De antistoffen komen ook voor bij circa 10% van de volwassen patiënten met uitgebreide sclerodermie en bij patiënten met raynaudfenomeen en beginnende sclerodermie. Bij kinderen worden ze zelden gevonden.

## Antifosfolipideantistoffen

Antistoffen tegen fosfolipiden werden aanvankelijk beschreven als de fout-positieve wassermannreactie bij SLE en als het zogenaamde lupusanticoagulans (LAC). Later werden naast LAC ook antistoffen ontdekt tegen cardiolipine en tegen bèta-2-glycoproteïne I. LAC ontleent zijn naam aan het fenomeen dat daarbij de geactiveerde partiële tromboplastinetijd en de trombinetijd verlengd kunnen zijn. Deze autoantistoffen blijken geassocieerd te zijn met trombo-embolische processen. Daarnaast is een aantal andere associaties beschreven, waaronder livedo reticularis. De klinische presentatie van het zogenaamde antifosfolipidesyndroom betreft vooral veneuze en arteriële trombo-embolische processen en recidiverende miskramen.

## Antistoffen tegen neutrofiel cytoplasma

Antistoffen tegen neutrofiel cytoplasma (ANCA) werden voor het eerst beschreven bij granulomatose met polyangiitis (GPA, voorheen de ziekte van Wegener). Ze vertoonden bij IIF een typisch aankleuringspatroon van het cytoplasma van neutrofiële granulocyten. Deze c-ANCA blijken gericht te zijn tegen proteïnase 3, een enzym van myeloïde cellen. De sera van sommige patiënten lieten bij IIF juist perinucleaire aankleuring van de granulocyten zien. Deze p-ANCA blijken bij GPA meestal gericht te zijn tegen myeloperoxidase en in enkele gevallen tegen elastase. Ook dit zijn enzymen van myeloïde cellen.

Terwijl c-ANCA vooral voorkomen bij GPA, komen p-ANCA voor bij allerlei vormen van systemische vasculitis (Tabel 3-3). Beide hebben een hoge specificiteit voor de primaire vasculitiden, maar p-ANCA komen ook voor bij andere idiopathische ontstekingsziekten, zoals RA en IBD, en zelfs bij sommige chronisch verlopende infecties. De diagnostische betekenis van p-ANCA voor GPA is dus beperkt. Daarom moet de aanwezigheid van ANCA altijd leiden tot de bepaling van specifieke antistoffen tegen proteïnase-3 en myeloperoxidase.

**Tabel 3-3. Positieve antistoffen bij met ANCA geassocieerde vasculitiden**

ZIEKTE	ANTI-PR3 <sup>1</sup> (c-ANCA)	ANTI-MPO <sup>2</sup> (p-ANCA)
Granulomatose met polyangiïtis	85%	10%
Microscopische polyangiïtis	45%	45%
Idiopathische necrotiserende sikkelvormende ( <i>crescentic</i> ) glomerulonefritis	25%	65%
Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis	10%	60%
Polyarteriïtis nodosa	5%	15%

<sup>1</sup>: Antiproteïnase-3.

<sup>2</sup>: Antimyeloperoxidase.

## Reumafactor en anti-CCP

IgM-antistoffen tegen lichaamseigen IgG (de 'reumafactor') worden bij kinderen niet vaak gevonden. Evenals ANA kan de RF positief zijn na een virale infectie. Deze antistoffen horen specifiek bij een bepaalde vorm van JIA, de RF-positieve polyarticulaire vorm. Slechts circa 10% van de kinderen met polyarticulaire JIA heeft deze vorm, die kan worden beschouwd als de pediatrie pendant van RA. Bij de meeste kinderen met JIA is de RF dan ook negatief. De RF kan verder worden gevonden bij SLE, het syndroom van Sjögren, MCTD en sclerodermie. De klinische betekenis van de aanwezigheid van IgA- en IgG-antistoffen tegen lichaamseigen IgG is onduidelijk. Veel laboratoriumtests maken geen onderscheid tussen de verschillende immunoglobulineklassen.

Bij volwassenen met RA komen antistoffen voor tegen gecitrullineerde eiwitten, in het laboratorium vaak opgespoord door gebruik te maken van gecitrullineerde cyclische peptiden (CCP). Anti-CCP heeft een zeer hoge specificiteit voor RA en is vaak al aantoonbaar jaren voordat de ziekte manifest wordt. Anti-CCP komt ook voor bij reumafactorpositieve polyarticulaire JIA. Het staat nog niet vast welke plaats deze antistoffen hebben bij de diagnostiek van auto-immuunziekten bij kinderen.

## Immunoglobulinen

Bij auto-immuunziekten, mogelijk met uitzondering van oligoarticulaire JIA, is het serum-IgG vrijwel altijd verhoogd. M-proteïnen worden in de immuno-elek-



troforese zelden aangetroffen. Bij oligoarticulaire JIA kan het IgA laag of zelfs afwezig zijn; de precieze betekenis hiervan is niet bekend. Een verhoogd IgA kan worden gevonden bij de purpura van Henoch-Schönlein, JIA met enthesitis en IBD. Bij het hyper-IgD-syndroom worden hoge IgD-spiegels aangetroffen, een immunoglobulineklasse die bij gezonden niet of nauwelijks aantoonbaar is.

## Complement

Bij systemische auto-immuunziekten is de activiteit van het complementsysteem na activering via de klassieke route vaak verhoogd. Dit kan worden gemeten met de CH50: de hoeveelheid serum die nodig is om 50% van met antilichaam gecoate erythrocyten in een testoplossing te hemolysen. Tegenwoordig worden vooral *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) gebruikt, die parallel de activiteiten van de 3 routes van het complementsysteem testen: de klassieke route, de alternatieve route en de route met mannosbindend lectine (MBL). De complementfactoren kunnen ook afzonderlijk worden bepaald.

Verhoogde complementfactorconcentraties hebben geen specifieke betekenis, maar wijzen, net als verhoogd IgG, op een acutefaserespons. Verlaagde activiteiten van de klassieke route en van de complementfactoren C3 en C4 kunnen passen bij complementverbruik en bij deficiëntie van een van de complementfactoren. Deficiënties van de complementfactoren C1q, C4 en C2 verhogen het risico op auto-immuunziekten en in het bijzonder op SLE. Bij SLE kan complementverbruik, met lage serumspiegels van C3 en C4, wijzen op exacerbatie van bijvoorbeeld de nefritis. Ook bij systemische vasculitiden wordt dit fenomeen gezien. Het complementsysteem kan ook worden geactiveerd door mannose en andere suikerstructuren op bacteriën. De herkenning vindt plaats door MBL. Verlaagde MBL-spiegels komen voor bij ongeveer 30% van de blanke bevolking; bij circa 5% is MBL afwezig. Bij jonge kinderen zijn verlaagde MBL-spiegels geassocieerd met bovensteluchtweginfecties. De diagnostische waarde van MBL-bepaling bij kinderen met auto-immuunziekten is nog onduidelijk.

## Humane leukocytenantigenen

De eiwitten van het HLA-systeem spelen een belangrijke rol in het immuunsysteem. De HLA-genen liggen op chromosoom 6; men onderscheidt onder an-

dere HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR en HLA-DQ. Omdat elk individu twee exemplaren heeft van elk chromosoom, zijn van elk HLA-gen twee allelen aanwezig. De HLA-typing kan serologisch worden verricht of met behulp van moleculaire technieken; in het laatste geval wordt de uitslag met een sterretje (\*) aangeduid. De HLA-B-typing kan bijvoorbeeld de volgende uitslag opleveren: HLA-B\*08, \*27. Verschillende HLA-allelen zijn geassocieerd met auto-immuunziekten. Bij het gebruik van HLA-allelen bij de diagnostiek van een bepaald ziektebeeld moet bij de interpretatie altijd rekening worden gehouden met de frequentie van voorkomen van het betreffende HLA-allel in de bevolking.

HLA-B27 is sterk geassocieerd met spondylartropathie. Meer dan 90% van de patiënten is positief voor HLA-B27, maar omdat dit HLA-allel voorkomt bij ongeveer 8% van de bevolking, is de positief voorspellende waarde van de test laag. Bij RA is de aanwezigheid van bepaalde subtypen van HLA-DR (positief voor het zogenaamde *shared epitope*) prognostisch ongunstig. Bepaling van HLA-DQ heeft een rol bij de coeliakiediagnostiek; afwezigheid van de met coeliakie geassocieerde allelen DQ2.5, DQ8 en DQ2.2 maakt de diagnose coeliakie zeer onwaarschijnlijk. Bij verdenking op de ziekte van Behçet kan de aanwezigheid van HLA-B51 de diagnose ondersteunen.

## Cellulaire en cytokinebepalingen

Functioneel en fenotypisch lymfocytenonderzoek, inclusief de bepaling van CD4- en CD25-FoxP3-positieve regulator-T-cellen, heeft (nog) geen diagnostische betekenis. Wel zijn T-helper-17-cellen, gekarakteriseerd door interleukine (IL)-17 productie, geassocieerd met bot- en kraakbeenschade van het gewricht en regulator-T-cellen met een goede prognose. Ter bevestiging van de systemische vorm van JIA of ter uitsluiting van eventuele maligniteiten kan IL-18 mogelijk een rol spelen. IL-18 in serum is bij de systemische vorm van JIA extreem hoog. Ook de concentraties van de calciumbindende eiwitten S100A8/A9 (MRP8-14-complex) en S100A12 (ENRAGE), die worden geproduceerd door fagocyten, zijn bij de systemische vorm van JIA extreem hoog. De bepaling van IL-18 is momenteel echter in slechts enkele academische centra mogelijk, terwijl de diagnostische bepaling van S100A8/A9 en S100A12 in Nederland niet mogelijk is.

Bepaling van de expressie van de TNF-receptor en van de vrijmaking van deze receptor uit de celmembraan maakt deel uit van de diagnostiek van het TNF-receptorgeassocieerd periodiek syndroom (TRAPS). TRAPS is een van de auto-inflammatoire ziekten die in wisselende mate gepaard gaan met ge-

wrichtsklachten. Voor vrijwel al deze ziekten is momenteel genetische diagnostiek mogelijk in gespecialiseerde academische centra.

## Literatuur

- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg CGM, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17-23.
- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:53-72.
- Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency B Good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol* 2012;143:22-38.
- Hooijkaas H, Smeenk R, Gmelig Meyling FH. Systemische auto-immuunziekten: passende serologische diagnostiek. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006;31:257-68.
- Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011;41:224-31.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Molen RG van der, Roozendaal C, Damoiseaux JG. Detectie van ANCA in Nederlandse laboratoria: de klinische praktijk in relatie tot de internationale consensus en nationale richtlijn. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014;39:19-24.
- Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:655-64.
- Voort CEM, Tilanus MGJ. Inzicht in HLA-variatie: de complexiteit van HLA-typeringen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009;34:8-12.
- Wehrens EJ, Prakken BJ, van Wijk F. T cells out of control B impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:34-42.

## Hoofdstuk 4

### BEELDVORMEND ONDERZOEK

*M.A.J. van Rossum, W.A.A. Swen en  
M. Maas*

#### Inleiding

Bij verdenking op (niet-)inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat en auto-immuunziekten speelt beeldvorming een belangrijke rol bij verdere diagnostiek, evaluatie van de ziekteactiviteit en evaluatie van de behandeling. Er zijn meerdere beeldvormende technieken beschikbaar; elke techniek heeft specifieke voordelen en tekortkomingen (Tabel 4-1). Computertomografie (CT), kernspintomografie (MRI) en scintigrafie zijn relatief duur. Men streeft ernaar om met zo min mogelijk beeldvormend onderzoek de juiste diagnose te stellen. In de praktijk wordt begonnen met conventionele röntgenfoto's als er verdenking bestaat op skeletafwijkingen en met echografie bij afwijkingen van de weke delen. Het klinische beeld en de bevindingen bepalen het vervolgonderzoek. Bij de keuze voor de optimale techniek is nauwe samenwerking tussen clinicus en radioloog essentieel.

Stralingshygiënische overwegingen (een zo laag mogelijke stralenbelasting) zijn hierbij belangrijk; CT en skeletscintigrafie worden zo min mogelijk gebruikt. De belasting van thoraxfoto's (voor-achterwaarts en lateraal) is 0,1 mSv, die van een röntgenopname van hand of voet 0,005 mSv en van het bekken 0,6 mSv, terwijl die van CT van de thorax 7 mSv en van een botscan (bij 550 MBq) 3,1 mSv is. Ter illustratie: de achtergrondstraling die men in Nederland opdoet is 2,4 mSv per jaar, terwijl een transatlantische vlucht van 6 uur daar 0,07 mSv aan toevoegt.

**Tabel 4-1. Sterke en zwakke punten van beeldvormende technieken<sup>1</sup>**

ONDERZOEK	WEKE DELEN	BOTTEN	STRALEN-BELASTING
Conventioneel röntgenonderzoek	4	2	Matig
Echografie	2	4	Geen
CT	3	1	Groot
MRI	1	3	Geen
Skeletscintigrafie	-	-	Groot

<sup>1</sup>: 1: meest geschikt, 4: minst geschikt.

## Conventioneel röntgenonderzoek

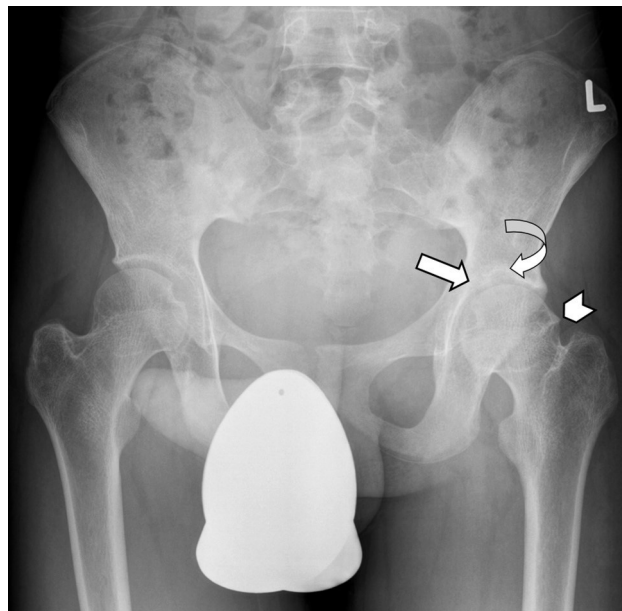
Dit dient als basisonderzoek bij aandoeningen van skelet en bewegingsapparaat. Conventionele röntgenfoto's zijn goedkoop, de techniek is overal aanwezig en de stralenbelasting relatief laag. Het onderzoek neemt bovendien weinig tijd in beslag. Van de grotere gewrichten (wervelkolom, ellebogen, knieën en enkels) worden meestal foto's in twee richtingen gemaakt, voor-achterwaarts en zijdelings. Bij de overige gewrichten (mandibula, schouders, bekken, handen, polsen en voeten) voldoen opnamen in één richting (voor-achterwaarts). Bij verdenking op een botafwijking of een artritis moet ter vergelijking ook een opname worden aangevraagd van het contralaterale gewricht.

In de vroege fase van JIA zijn op conventionele röntgenfoto's geen andere afwijkingen zichtbaar dan wekedelenzwellen en tekenen van hydrops. Röntgenonderzoek is in deze fase dan ook weinig sensitief en kan niet worden gebruikt voor het stellen van de diagnose. Het kan wel een rol hebben in de differentiaaldiagnostiek. In een later stadium kan de chronische ontsteking tot zichtbare botafwijkingen leiden (Tabel 4-2, Figuur 4-1).

Röntgenfoto's kunnen dus worden gebruikt voor het bepalen van ziekteprogressie en daarom een rol spelen bij therapiewijziging. Daarom wordt geadviseerd om bij aanvang van de ziekte röntgenfoto's te maken van alle aangedane gewrichten. Voor seriële beoordeling is reproduceerbare positionering van de gewrichten op de foto's van wezenlijk belang. Ook de belichting luistert nauw: zowel over- als onderbelichting bemoeilijkt bijvoorbeeld de beoordeling van erosies aanzienlijk. Voor het beoordelen van vroege erosies, zeer kleine onderbrekingen van de cortex, zijn röntgenopnamen minder geschikt dan speciale MRI-technieken; deze zijn in de dagelijkse praktijk echter nog niet toepasbaar. De beoordeling van het sacro-iliacale gewricht op de röntgenfoto wordt op de kinderleeftijd bemoeilijkt door de groeischijven. Als men wil weten of

**Tabel 4-2. Botafwijkingen bij JIA**

AFWIJKING	OPMERKINGEN
Osteopenie	Initieel periarticulair; geleidelijk diffuser
Versnelde botrijping, versnelde groei	Epifysen vergroot, groeiplaten sluiten voortijdig, aangedane botten verkort (o.a. brachydactylie)
Versmalling gewrichts- spleet, botcysten, erosies	Pas in relatief vergevorderd ziektestadium
Standsverandering	Late uiting; veranderingen van gewrichtskapsel of destructie van gewrichtsoppervlak



**Figuur 4-1.** Digitale röntgenopname van het bekken van een 15-jarige jongen met persistente pijnklachten van de linkerheup. Er is gewrichtspleetversmalling met subchondrale sclerose (rechte pijl) en cystevorming (gebogen pijl) van het acetabulum. Het caput femoris toont osteofytworming met het beeld van gevorderde coxarthrose (pijlkop).

het sacro-iliacale gewricht betrokken is bij een inflammatoir proces, is MRI aangewezen. Voor het herkennen van afwijkingen in de botontwikkeling rond de aangedane gewrichten is kennis van de normale groei en ontwikkeling van

het kinderskelet essentieel. De betrouwbare beoordeling van gewrichtsopnamen bij kinderen met JIA vereist specifieke expertise.

## Echografie

Het belangrijkste voordeel van echografie is de afwezigheid van ioniserende straling. Meer dan voor de andere beeldvormende technieken geldt dat de kwaliteit van het onderzoek sterk afhangt van de ervaring van de onderzoeker. Dit geldt uitdrukkelijk ook voor gewrichtsechografie. Niet-traumatische afwijkingen van het bewegingsapparaat kunnen echografisch goed worden onderzocht (Tabel 4-3). Men let op lokalisatie (intradermaal, subcutaan, musculair, periostaal, subperiostaal, ossaal), doorbloeding en aanvoerende vaten (hemangioom, necrose, trombose) en bepaalt de afmetingen. Echografie kan prima worden gebruikt voor het aantonen van vocht, zoals ontstekingsexudaat in gewrichten en peesscheden (tenosynovitis), cysten (bijvoorbeeld bakercysten) bij chronische artritis en bursitis. Ook verdikking van het synovium bij artritis en tenosynovitis kan worden aangetoond (Figuur 4-2). Met powerdopplerechografie kan niet alleen de hoeveelheid, maar ook de activiteit (mate van doorbloeding) van de pannus worden vastgelegd.

Echogeleiding vergemakkelijkt de aspiratie van gewrichtsvocht en maakt de nauwkeurige positionering van corticosteroidinjecties in gewrichten en andere structuren mogelijk. Alhoewel MRI superieur is aan echografie, kunnen ook met echografie erosies eerder worden gedetecteerd dan met conventionele röntgenfoto's.

## Computertomografie

CT heeft in de kinderreumatologie nauwelijks een plaats. Bij kinderen is de stralenbelasting relatief hoog. Een aanwinst voor de skeletradiologie is *multi-slice detector* CT (MDCT). Hiermee kunnen coupes worden gemaakt die zo dun zijn, dat driedimensionale reconstructie van hoge kwaliteit mogelijk is. Dit maakt de bestudering van intra-articulaire processen mogelijk. MDCT zou van nut kunnen zijn als optimale informatie nodig is over de mate van destructie of sclerose van corticaal of medullair bot en bij het plannen van orthopedische operaties, zoals bij ankylosering en bij fracturen, luxaties en subluxaties in anatomisch complexe gebieden. De hoge stralenbelasting maakt echter dat MDCT bij kinderen slechts bij hoge uitzondering moet worden ingezet.

---

**Tabel 4-3. Belangrijkste indicaties voor echografie van het bewegingsapparaat**

---

Persisterende pijn, zwelling en bewegingsbeperking van onbekende origine  
Verdenking op hydrops, (teno)synovitis, enthesitis of bursitis  
Aantonen van actieve synovitis door kleurendopplerechografie  
Verdenking op collateraal bandletsel of ligamentletsel bij trauma  
Aantonen van kraakbeenschade  
Aantonen van vroege erosies

---



**Figuur 4-2.** Echografie van de mediale zijde van de rechterknie van een 15-jarig meisje met sinds enkele jaren bestaande pijn in rechterknie en beide handen. Bij lichamelijk onderzoek werd hydrops van het kniegewricht gevonden. Echografie toont verdikking (proliferatie) van het synovium (pijl links) met hydrops van het kniegewricht.

## Kernspintomografie

De indicatie voor MRI wordt gesteld aan de hand van de klinische evaluatie en van conventioneel röntgenonderzoek of echografie. Hoewel de ontwikkeling van MRI nog steeds in volle gang is, zijn indicaties en beperkingen van het onderzoek van het bewegingsapparaat bij kinderen al goed aan te geven. MRI is zeer waardevol voor het aantonen van afwijkingen in weke delen, zoals synovium, kraakbeen, ligamenten en beenmerg. Ook ontstekingsactiviteit in spieren en andere structuren, zoals bij dermatomyositis, kan met MRI zichtbaar



**Tabel 4-4. Belangrijkste indicaties voor MRI in de kinderreumatologie**

---

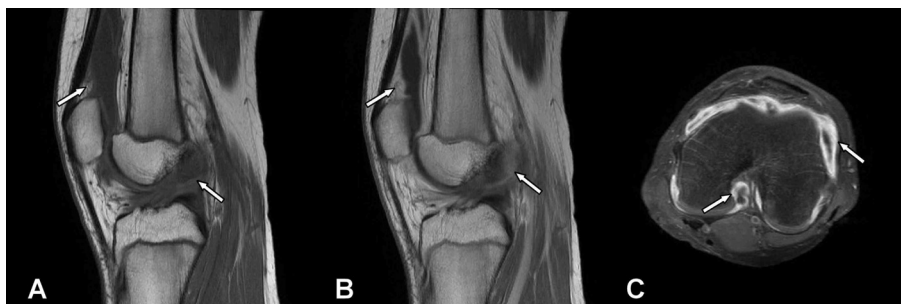
Verdenking op klinisch niet-aantoonbare ontsteking of synovitis
Bepaling van de lokalisatie van een biopsie bij myositis, vasculitis of nefritis
Persisterende pijn en bewegingsbeperking van onbekende origine
Aantonen van beenmergoedeem als indirect teken van gewrichtspathologie
Aantonen van kraakbeenafwijkingen en kraakbeenschade
Verdenking op meniscuspathologie, bandletsel of andere orthopedische afwijkingen
Uitsluiten van zeldzame afwijkingen, zoals synovitis villonodularis pigmentosa, tumoren van het bewegingsapparaat en van beenmerg gelokaliseerde maligniteiten

---

worden gemaakt. Vooral het feit dat vroege tekenen van ziekteactiviteit, zoals oedeem van het beenmerg, kunnen worden waargenomen, is waardevol voor zowel de klinische praktijk als wetenschappelijk onderzoek. Selectief gebruik van MRI voorkomt invasieve procedures als arthroscopie en overbodige chirurgische ingrepen. Als vuistregel geldt dat MRI geïndiceerd is bij afwijkingen van het bewegingsapparaat die gepaard gaan met pijn, zwelling of bewegingsbeperking en waarbij klinisch onderzoek, röntgenfoto's en echografie onvoldoende informatie geven (Tabel 4-4).

MRI is nuttig voor de diagnostiek en de staging van inflammatoire gewrichtsafwijkingen en voor de evaluatie van de behandeling. Dit geldt vooral voor de temporomandibulaire en sacro-iliacale gewrichten. MRI differentieert nauwkeurig tussen verdikt synovium, gewrichtsvocht en andere weefselstructuren, zoals peesstructuren en banden. Met MRI voor en na intraveneuze toediening van gadolium kan synovitis in een vroeg stadium worden opgespoord en kan de uitbreiding ervan worden vastgelegd. Ook erosies als teken van botschade zijn eerder zichtbaar met MRI dan met conventioneel röntgenonderzoek. Wel is bij kinderen in de groei het onderscheid tussen erosies en cortexafwijkingen lastig. Omdat voor kinderen nog weinig referentiewaarden beschikbaar zijn, zijn voor betrouwbare uitspraken over inflammatoire gewrichtspathologie, kraakbeenletsel en erosies speciale MRI-technieken en expertise nodig.

Nadelen van MRI zijn de beperkte beschikbaarheid, de relatief hoge kosten en de lange opnameduur, waardoor de kinderen lang stil moeten liggen om bewegingsartefacten te voorkomen. Hoewel de komst van open MRI-scanners het vaker mogelijk maakt om MRI te verrichten zonder algehele anesthe-



**Figuur 4-3.** MRI van de knie van een 12 jarig meisje met oligoarticulaire JIA met secundaire uitbreiding. A: T1-gewogen sagittale opname vóór toediening van intraveneus contrast; er is synoviahypertrofie (pijlen) zichtbaar in de suprapatellaire recessus en rond de kruisbanden. B: idem, na toediening van intraveneus contrast; de synoviahypertrofie is duidelijker zichtbaar. C: transversale T1-gewogen opname met vetonderdrukking na toediening van intraveneus contrast. (Met dank aan Robert Hemke.)

sie, is bij kinderen jonger dan 6 jaar over het algemeen wel algehele anesthesie nodig.

## Skeletscintigrafie

Met skeletscintigrafie, waarbij  $^{99m}$ technetium wordt gebruikt, kunnen nieuwe botvorming en ontsteking rond een gewricht worden aangetoond. De specificiteit is laag en differentiatie tussen acute en chronische aandoeningen en tussen ontsteking en infectie is niet mogelijk. De totale stralenbelasting is hoog. Scintigrafie is vooral informatief bij functionele afwijkingen, minder bij anatomische. De techniek kan worden ingezet bij onderzoek naar skeletmetastasen, beginnende osteomyelitis en discitis en als ondanks negatieve röntgenbevindingen de verdenking op een fractuur blijft bestaan. MRI heeft de rol van scintigrafie bij osteomyelitis en discitis vrijwel geheel overgenomen.

## Positronemissietomografie

Positronemissietomografie (PET) is een nieuwe en deels nog experimentele techniek, die nog geen vaste plaats heeft in de diagnostiek van reumatologische aandoeningen. Ook hierbij is de stralenbelasting erg hoog. Er zijn enkele

studies beschreven waarin bij volwassenen met RA PET werd gebruikt om het verloop van de synovitis tijdens behandeling werd vervolgd. Dergelijke gegevens zijn voor JIA nog niet beschikbaar. Bij vasculitis van de grote vaten bij volwassenen (de ziekte van Takayashu en arteriitis temporalis) brengt de combinatie PET-CT de ontstoken bloedvaten goed in beeld.

## Literatuur

- Babyn P, Doria AS. Radiologic investigation of rheumatic diseases. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:373-411.
- Hemke R, Veenendaal M van, Kuijpers TW, et al. Increasing feasibility and patient comfort of MRI in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2012;42:440-8.
- Kothari NA, Pelchovitz DJ, Meyer JS. Imaging of musculoskeletal infections. *Radiol Clin North Am* 2001;39:653-71.
- Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1497-1504.
- Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1764-72.
- Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254-63.
- Müller LS, Avenarius D, Damasio B, et al. The paediatric wrist revisited: redefining MR findings in healthy children. *Ann Rheum Dis* 2011;70:605-10.
- Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, et al. Use of positron emission tomography with methyl-11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum* 2003;48:3077-84.
- Rossum MAJ van, Zwinderman AH, Boers M, et al. Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis Rheum* 2003;48:507-15.

## Hoofdstuk 5

### DIFFERENTIAALDIAGNOSE

*D.M.C. Brinkman en R. ten Cate*

#### Inleiding

De meeste klachten van het bewegingsapparaat bij kinderen gaan vanzelf over; slechts bij een minderheid volgt verwijzing naar de kinderarts. Men schat dat ongeveer 1,3% van de eerste verwijzingen naar de kinderarts een kind met een dik of pijnlijk gewricht betreft.

#### Differentiaaldiagnose

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn vaak al voldoende om tot een (waarschijnlijkheids)diagnose te komen. Uitgebreide, soms misleidende diagnostiek kan dan achterwege blijven. Daarbij moet men die aandoeningen kunnen herkennen die snelle actie vereisen, zoals bacteriële artritis, acuut reuma en maligniteiten. De differentiaaldiagnose varieert met de leeftijd, het geslacht en de voorgeschiedenis van de patiënt; ook epidemiologische overwegingen spelen daarbij een belangrijke rol.

In eerste instantie moet onderscheid worden gemaakt tussen pijnlijke spieren (myalgie), een pijnlijk gewricht (artralgie) en gewrichtsontsteking (artritis). Een gewrichtsontsteking kenmerkt zich in principe door de vijf klassieke kenmerken van ontsteking: pijn, warmte, zwelling, roodheid en functieverlies. Roodheid is bij een ontstoken gewricht ongebruikelijk; dat komt vrijwel alleen voor bij acute (septische of reactieve) artritis. Over pijn klagen jonge kinderen zelden en zwelling van een gewricht is vaak moeilijk vast te stellen. Bij zuigelingen en peuters is verminderde activiteit of beweeglijkheid of een veranderd bewegingspatroon, zoals terugval in motoriek, soms het eerste symptoom van een gewrichtsaandoening. Eventueel kan men door een ervaren kinderfysiotherapeut (spel)observatie laten verrichten.

**Tabel 5-1. Oorzaken van gewrichtsklachten bij kinderen**

---

Juvenile idiopathische artritis  
Infectieuze artritis en osteomyelitis  
Acuut reuma en poststreptokokken-reactieve artritis  
Reactieve artritis  
Hematologische en oncologische aandoeningen  
Metabole aandoeningen  
Orthopedische aandoeningen  
Niet-reumatologische aandoeningen van het bewegingsapparaat  
Musculoskeletale pijn  
Artritis bij systemische auto-immuunziekten  
Periodiekekoortssyndromen  
Anders

---

Bij de differentiaaldiagnose spelen de snelheid waarmee de gewrichtszwelling is ontstaan en de aanwezigheid van algemene ziekteverschijnselen, zoals koorts en algemene malaise, en extra-articulaire manifestaties, zoals klachten van huid, maag, darmen en ogen, een rol. Gewrichtsklachten bij kinderen kennen een uitgebreide differentiaaldiagnose. Infectieuze en reactieve artritis ontstaan vaak acuut en genezen meestal na medicamenteuze behandeling of spontaan binnen 6 weken. JIA is de meest voorkomende oorzaak van artritis die langer dan 6 weken bestaat. Het onderscheid tussen acute en chronische artritis is niet absoluut; acute artritis kan langer dan 6 weken duren en de chronische artritis van JIA kan acuut beginnen.

Niet alleen infectieuze en inflammatoire aandoeningen kunnen problemen in en rond het gewricht geven, ook traumatische, metabole, hematologische, oncologische, orthopedische, degeneratieve en zelfs psychogene oorzaken moeten in de differentiaaldiagnose worden betrokken. De belangrijkste diagnostische groepen staan vermeld in Tabel 5-1.

## Literatuur

- Ansell BM. Rheumatic disease mimics in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:445-7.  
De Inocencio J. Epidemiology of muscoskeletal pain in primary care. *Arch Dis Child* 2004;89:431-4.  
Fiselier T, Kuis W. (H)erkenning van gewrichtsklachten op de kinderleeftijd. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1991;59:142-8.

- McGhee JL, Burks FN, Sheckels JI, Jarvis JN. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. *Pediatrics* 2000;110:354-9.
- Vijlbrief AS, Bruijnzeels MA, Wouden JC van der, Suijlekom-Smit LWA van. Musculoskeletal disorders in children: a study in Dutch general practice. *Scand J Prim Health Care* 1995;13:105-11.

## Deel II: GEWRICHTSAANDOENINGEN





## Hoofdstuk 6

# JUVENIELE IDIOPATHISCHE ARTRITIS

*J.F. Swart, E.P.A.H. Hoppenreijts,  
M. Franssen en W. Armbrust*

### Inleiding

JIA is met een prevalentie van 16 tot 150 per 100.000 kinderen de meest voorkomende chronische reumatische aandoening op de kinderleeftijd. Het is een belangrijke oorzaak voor invaliditeit op korte en lange termijn. JIA is niet één ziekte, maar een heterogene groep van aandoeningen; de diagnose wordt bij uitsluiting gesteld bij alle vormen van idiopathische artritis die voor het 16e levensjaar beginnen en meer dan 6 weken aanhouden. Op basis van klinische en laboratoriumkenmerken zijn subtypen geïdentificeerd, maar dit is een dynamisch proces, waarbij de indeling op basis van nieuwe inzichten kan veranderen.

In de laatste jaren is in ieder geval duidelijk geworden dat systemische JIA veel meer een auto-inflammatoir syndroom is dan een auto-immuunziekte; daarbij spelen andere ontstekingscellen de hoofdrol dan bij de andere subtypen. Aangezien etiologie, klinische bevindingen en behandeling van systemische JIA zo sterk afwijken van de overige subtypen, wordt dit ziektebeeld apart behandeld (zie Hoofdstuk 20).

Het belangrijkste onderscheidende kenmerk bij de huidige indeling is het totale aantal gewrichten dat ontstoken is geweest in de eerste 6 maanden van het ziekteproces. Zijn dat er 4 of minder, dan spreekt men van oligoarticulaire JIA; zijn er 5 of meer, dan spreekt men van polyarticulaire JIA. Daarnaast onderscheidt men een psoriatische vorm en een vorm waarbij enthesitis (ontsteking van de peesaanhechting) en ontsteking van de sacro-iliacale gewrichten een belangrijke rol speelt (zie Tabel 6-1).

**Tabel 6-1. Classificatie van juveniele idiopathische artritis<sup>1</sup>**

DEFINITIE	EXCLUSIECRITERIA <sup>2</sup>
<b>Oligoarticulaire JIA</b>	
Artritis in maximaal 1-4 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden	
<i>Persisterend</i> als ook later niet meer dan 4 gewrichten meedoen	1-5
<i>Uitgebreid</i> als het aantal gewrichten later toeneemt tot 5 of meer	1-5
<b>Polyarticulaire JIA</b>	
Artritis in 5 of meer gewrichten gedurende de eerste 6 maanden	1-5
<i>Reumafactornegatieve polyartritis</i> als de RF negatief is	
<i>Reumafactorpositieve polyartritis</i> als de RF in die 6 maanden tweemaal positief is met een interval van minimaal 3 maanden	1-3, 5
<b>JIA met enthesitis</b>	
Artritis met enthesitis of	1, 4, 5
<i>Artritis of enthesitis gecombineerd met minimaal 2 van de volgende 5 kenmerken</i>	
Pijn van het sacroiliacale gewricht of inflammatoire rugpijn	
HLA-B27 positief	
Artritis bij een jongen van 6 jaar of ouder	
Acute uveïtis anterior	
Eerstegraadsverwant met ziekte van Bechterew, JIA met enthesitis, IBD met sacro-ileïtis of acute uveïtis anterior	
<b>Juveniele psoriatische artritis</b>	
Artritis met psoriasis of	2-5
<i>Artritis met minimaal 2 van de volgende 3 kenmerken</i>	
Dactylitis	
Nagelputjes of onycholyse	
Psoriasis in een eerstegraadsverwant	

**Tabel 6-1. (vervolg)**

DEFINITIE	EXCLUSIECRITERIA <sup>2</sup>
<b>Ongedifferentieerde artritis</b>	
Artritis van onbekende oorzaak die minimaal 6 weken bestaat en die niet voldoet aan de criteria voor een van de subtypen <i>of</i> die voldoet aan de criteria voor meer dan 1 subtype	-

<sup>1</sup>: ILAR-classificatie; zie Petty RE et al., 2004.

<sup>2</sup>: Exclusiecriteria: 1. Eerstegraadsverwant met psoriasis; 2. Artritis bij een HLA-B27 positieve jongen  $\geq$  6 jaar; 3. Eerstegraadsverwant met ziekte van Bechterew, JIA met enthesitis, IBD met sacro-ileïtis of acute uveïtis anterior; 4. Positieve RF op  $\geq$  2 tijdstippen met minimaal 3 maanden interval; 5. Systemische JIA.

## Oligoarticulaire JIA

Bij oligoarticulaire JIA zijn in het eerste half jaar maximaal 4 gewrichten aangedaan. Dit type chronische artritis komt alleen voor bij kinderen. Men onderscheidt een persisterende en een uitgebreide vorm: bij persisterende oligoarticulaire JIA blijft het aantal aangedane gewrichten beperkt tot maximaal 4, bij de uitgebreide vorm zijn uiteindelijk ten minste 5 gewrichten aangedaan of aangedaan geweest. Beide komen ongeveer even vaak voor. De diagnose wordt gesteld aan de hand van de ILAR-criteria (Tabel 6-1). Oligoarticulaire ziekte komt ook voor bij juvenile artritis psoriatica en bij JIA met enthesitis.

**Epidemiologie.** Oligoarticulaire JIA komt het meest voor: bijna de helft van de kinderen met JIA heeft dit type; meisjes zijn 4 à 5 keer zo vaak aangedaan als jongens. De artritis begint op jonge leeftijd, meestal vóór het achtste jaar, met een piekincidentie rond het 3e jaar, maar zelden in het eerste levensjaar.

**Klinische bevindingen.** Oligoarticulaire JIA begint meestal sluipend, soms acuut. De artritis geeft in het algemeen weinig klachten en wordt nogal eens bij toeval ontdekt. Bij aankleden of baden kan het bijvoorbeeld opvallen dat de knie een pijnloze zwelling vertoont of niet geheel gestrekt kan worden. De klachten worden aanvankelijk vaak toegeschreven aan een trauma. Een lichte mate van mank lopen of een geringe flexiecontractuur belemmert het jonge kind vaak niet in de dagelijkse activiteiten. Achteraf kan men zich realiseren

dat de artritis waarschijnlijk toch al langer bestaat. Artritis in de enkel geeft in het algemeen wat eerder en wat meer klachten, vooral wanneer het onderste spronggewricht ontstoken is. Aan- en uitdoen van de schoenen en lopen kunnen pijnlijk zijn. De bewegingsbeperking is meer uitgesproken dan bij de knie. Artritis van de elleboog wordt meestal pas opgemerkt als bij gericht lichamelijk onderzoek extensiebeperking blijkt te bestaan. Ochtendstijfheid komt weinig voor; soms zijn er wat startproblemen. Er zijn geen algemene ziekteverschijnselen als koorts, exantheem of algemene malaise en met uitzondering van chronische uveïtis treden geen andere extra-artculaire manifestaties op.

**Aangedane gewrichten.** De artritis betreft vooral de grote gewrichten, met name knieën en enkels. Ellebogen en zeker polsen zijn minder vaak getroffen, schouders en heupen vrijwel nooit. Vaak begint de ziekte in één (knie) of twee gewrichten, meestal asymmetrisch. In het begin doen de kleine gewrichten van vingers en tenen niet mee; bij een polyarticulair beloop kunnen zij in tweede instantie wel aangedaan raken. Monoartritis geeft differentiaaldiagnostisch de meeste problemen. Vooral bij een atypische presentatie moeten andere oorzaken worden uitgesloten; MRI kan daarbij nuttig zijn.

**Tendovaginitis (tendosynoviïtis).** Uni- of bilaterale tendovaginitis van de buigpezen van de derde of vierde vinger komt frequent voor, incidenteel als eerste teken van JIA. De klachten zijn meestal minimaal. De afwijking is het beste te voelen in de distale handpalm. Soms blijft de vinger haperen (tendovaginitis stenosans). De peesschedeontsteking kan lokale groei stimuleren en benige overgroei veroorzaken van het proximale interfalangeale gewricht (PIP) en de grondfalanx. Bij dactylitis wordt diffuse zwelling gezien van een vinger of teen, veroorzaakt door artritis van het PIP of het distale interfalangeale gewricht (DIP) met tendovaginitis van de flexorpees. Dactylitis is kenmerkend voor artritis psoriatica, die ook vaak begint met oligoartritis.

**Uveïtis.** Chronische iridocyclitis (uveïtis) is een ernstige complicatie van oligoarticulaire JIA, optredend bij 25% van de ANA-positieve patiënten. Deze geeft geen klachten of uitwendige afwijkingen en is alleen met spleetlamponderzoek vast te stellen. Daarom is routinematig oogheelkundig onderzoek nodig.

**Aanvullend onderzoek.** Bij driekwart van de patiënten met oligoarticulaire JIA zijn de ANA positief; de titers zijn meestal laag, het patroon is homogeen. De aanwezigheid van ANA is geassocieerd met een verhoogd risico op chronische iridocyclitis. ANA komen voor bij 10% van de gezonde kinderen. De RF is (per definitie) negatief. Bij oligoarticulaire JIA duidt het bloedonderzoek zelden of

nooit op een chronische ontsteking. Als BSE, trombocytengetal en leukocytengetal niet (vrijwel) normaal zijn, moet aan een andere diagnose of een intercurrente aandoening worden gedacht.

**Complicaties.** Bij langdurig bestaande artritis kunnen complicaties optreden als lokale groeistoornissen, bewegingsbeperking en spieratrofie. Groeistoornissen van de knie uiten zich in verbreding door benige overgroei, met accentuering van de mediale femurcondyl, valgusstand (doordat de mediale zijde sterker groeit dan de laterale zijde) en een beenlengteverschil. Chronische iridocyclitis kan al in het begin aanwezig zijn of zelfs aan de artritis vooraf gaan en treedt meestal binnen 2 jaar na aanvang van de klachten op.

**Prognose.** Artritis van de heup of de cervicale wervelkolom, artritis van enkel of pols in combinatie met langdurige verhoging van CRP of BSE en artritis met radiologisch aantoonbare schade (erosies of gewrichtsspleetversmalling) hebben een slechte prognose.

De uitgebreide (secundair polyarticulaire) vorm openbaart zich meestal in de eerste 3 jaar na diagnose. Deze gaat bij 50 tot 70% van de patiënten na verloop van tijd in remissie, maar vooral deze vorm gaat gepaard met exacerbaties, vaak voorafgegaan door een (virale) infectie. Bij de persisterende vorm is de gewrichtsontsteking meestal continu aanwezig. De belangrijkste morbiditeit van de persisterende vorm hangt samen met de uveïtis; in tegenstelling tot uitgebreide oligoarticulaire JIA is boterosie bij de persisterende vorm zeldzaam.

## Polyarticulaire JIA

Bij polyarticulaire JIA zijn in de eerste 6 maanden van de ziekte al minimaal 5 gewrichten betrokken; men onderscheidt een RF-negatieve en een RF-positieve vorm. Voor de diagnose wordt gebruik gemaakt van de ILAR-criteria (Tabel 6-1). Gezien het belang van vroeg ingestelde, intensieve medicamenteuze behandeling kunnen deze kinderen het beste in of in nauw overleg met een kinderreumatologisch centrum worden behandeld.

**Epidemiologie.** Polyarticulaire JIA maakt 25 à 30% van de JIA bij kinderen uit; twee derde tot driekwart daarvan is RF-negatief. Bij RF-negatieve polyarticulaire JIA zijn ten minste twee fenotypen te onderscheiden: een met een piekincidentie tussen het 2e en 5e jaar, gelijkend op ANA-positieve oligoarticulaire JIA, en een dat begint op de basisschooleeftijd, waarbij grote en kleine ge-

wrichten mee kunnen doen en de ANA negatief zijn. Dit tweede fenotype lijkt meer op de seronegatieve RA van volwassenen.

Van RF-positieve polyarticulaire JIA spreekt men als in het eerste halfjaar de RF tweemaal positief was, met een tussenpoos van minstens 3 maanden. Het betreft een symmetrische polyarthritis die voornamelijk wordt gezien bij adolescente meisjes. Deze vorm lijkt erg op de RF-positieve RA van volwassenen.

**Klinische bevindingen.** In het algemeen begint polyarticulaire JIA sluipend, waarbij aanvankelijk een of twee gewrichten zijn aangetast en geleidelijk meer gewrichten gaan meedoen. Voorafgaand aan de manifeste artritis is er vaak een periode met subfebriele temperatuur, anorexie, overvloedig transpireren, gewichtsverlies en stijfheid. In het begin staat pijn niet op de voorgrond, maar uiteindelijk klagen de meeste patiënten, zeker die met een positieve RF, over pijn en aanzienlijke ochtendstijfheid.

**Aangedane gewrichten.** RF-negatieve polyarthritis is overwegend symmetrisch verdeeld en gelokaliseerd in de grote gewrichten van knieën, polsen, ellebogen en enkels. Ook de cervicale wervelkolom en het kaakgewricht zijn vaak aangedaan. Ook de kleine hand- en voetgewrichten kunnen in op zeker moment ontstoken raken. Het betreft vooral metacarpofalangeale gewrichten (MCP), PIP en DIP van de tweede en derde straal, in combinatie met andere kleine handgewrichten en de metatarsofalangeale gewrichten. Bij JIA doen de heupgewrichten al in een vroeg stadium mee, terwijl dit bij RA pas laat gebeurt.

Soms ontstaat een 'droge' synovitis, zonder effusie in het gewricht. Dit veroorzaakt een geleidelijk progressieve gewrichtsbeperking, die vaak niet tijdig als artritis wordt herkend.

De RF-positieve JIA, met aanvang van de klachten in de puberteit, lijkt op de RA van volwassenen, met symmetrische polyarthritis van de kleine hand- en voetgewrichten en noduli op drukplekken.

**Iridocyclitis.** Chronische uveïtis komt bij polyarticulaire JIA minder voor (10%) dan bij oligoarticulaire JIA. Patiënten met iridocyclitis hebben meestal geen RF, maar wel ANA.

**Aanvullend onderzoek.** De ontstekingsparameters (BSE, CRP, leukocytengetal, trombocytengetal, IgG) zijn verhoogd. Als gevolg van de chronische ontsteking bestaat er meestal een hypochrome of normochrome anemie. Bij 10% van de kinderen met polyarticulaire JIA is de reumafactor positief, bij 25% zijn ANA

aantoonbaar. Eveneens bij 25% van de patiënten is HLA-B27 aanwezig; bij hen kan op volwassen leeftijd spondylitis ankylopoetica (de ziekte van Bechterew) optreden.

*Radiologisch onderzoek.* Als eerste zijn de effecten van ontstekingsactiviteit zichtbaar: periarticulaire zwelling en een verwijde gewrichtsspleet. Dit laatste is het gevolg van toename van intra-articulair vocht of hypertrofie van de synovia. Verder kunnen al vroeg osteoporose, groeistoplijntjes en botnieuwvorming bij het periost zichtbaar zijn. Latere bevindingen zijn erosie, gewrichtsspleetversmalling, subluxatie en ankylose. De ankylose betreft vooral de metacarpalia en de bogen van de tweede en derde halswervels.

**Complicaties.** De belangrijkste complicaties zijn osteoporose en groeistoornissen, zich uitend in micrognathie, vergroving of verbreding van handen en voeten en de onvolledige uitgroei van ledematen. Gewrichtsbeschadiging, vooral optredend bij de RF-positieve vorm, kan tot dwangstand en functiebeperking leiden. Aantasting van de heupen veroorzaakt vaak invaliditeit. Aantasting van het kaakgewricht kan leiden tot kaakpijn en tot functionele klachten. Beperking van de mondopening en ankylose van de cervicale wervels kunnen problemen veroorzaken bij intubatie.

**Prognose.** Aanwijzingen voor een slechte prognose zijn artritis van de heup of cervicale wervelkolom, positieve RF, positieve anti-CCP en radiologisch aantoonbare schade (erosies of gewrichtsspleetversmalling). Elk van deze bevindingen vergt een meer agressieve aanpak ter verbetering van de prognose. Van kinderen met de vroege vorm van RF-negatieve polyarticulaire JIA komt circa 70% met medicatie in remissie; op de lange termijn komt circa een kwart in volledige, medicatievrije remissie.

Bij RF-positieve patiënten is medicatievrije remissie niet te verwachten; de ziekte blijft meestal ook op volwassen leeftijd actief. Met therapie kan bij 65% een remissie worden bereikt. Ook in functioneel opzicht is de prognose matig. Werden vroeger alle patiënten rolstoelafhankelijk, met de huidige therapeutische mogelijkheden is de prognose aanzienlijk beter. Toch kampt ongeveer 10% van de patiënten nog met ernstige functiebeperkingen door aantasting van vooral de kleine hand- en voetgewrichten.

## JIA met enthesitis

JIA met enthesitis of juveniele spondylarthropathie is een klinisch heterogene groep van overwegend enthesitis, enthesitis met artritis, juveniele spondylitis

ankylopoetica en artropathie geassocieerd met IBD. Voor de diagnose JIA met enthesitis worden de ILAR-criteria aangehouden (Tabel 6-1). Er zijn duidelijke verschillen tussen kinderen en volwassenen, bijvoorbeeld wat betreft de lokalisatie (meer perifere artritis, minder spondylartropathie) en de presentatie (vaker enthesitis en weinig rugpijn). De familieanamnese is bij 20% van de patiënten positief voor een met HLA-B27 geassocieerde ziekte, zoals spondylitis ankylopoetica en reactieve artritis.

**Etiologie.** Bij JIA met enthesitis spelen genetische en omgevingsfactoren een rol. Spondylartropathieën komen regelmatig familiair voor. Bij 45 tot 85% van de kinderen is de erfelijke factor HLA-B27 aanwezig (bij volwassenen met spondylitis ankylopoetica is dat 90%). Overigens is 9% van de Nederlandse bevolking drager van HLA-B27; van hen krijgt slechts 1 à 2% daadwerkelijk spondylitis ankylopoetica; het HLA-type is dus niet de enige verklarende factor. Een vijfde van de HLA-B27-positieve eerstegraadsverwanten van een patiënt met spondylitis ankylopoetica krijgt de aandoening ook.

**Epidemiologie.** JIA met enthesitis maakt 10 à 20% uit van de totale groep kinderen met JIA, komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes en begint meestal kort voor of vroeg in de puberteit.

**Klinische bevindingen.** JIA met enthesitis kan op de kinderleeftijd beginnen als monoartritis en op volwassen leeftijd eindigen als spondylitis ankylopoetica. Daarbij kunnen zowel perifere als axiale artritiden aanwezig zijn. De aandoening kan zich op twee manieren presenteren: als synovitis van een gewricht (artritis) of een peesschede (tendovaginitis) of een combinatie daarvan (dactylitis), en als ontsteking van de aanhechtingsplaatsen van pezen en gewrichtskapsels in het bot (enthesitis).

*Perifere artritis.* Bij diagnose heeft twee derde van de kinderen een asymmetrische oligoarticulaire artritis in de onderste extremiteiten. Knieën en enkels zijn het meest aangedaan, maar ook voetwortel, voorvoet en heup kunnen in het ziekteproces betrokken raken. Later kunnen ook de gewrichten van de bovenste extremiteiten aangetast raken, vooral die van schouders, ellebogen en polsen. Over het algemeen hebben de kinderen meer klachten dan bij oligoarticulaire JIA en is er vaker een acutefaserespons in de vorm van verhoging van BSE en CRP.

*Dactylitis.* Gecombineerde artritis en tendovaginitis aan vingers en tenen kan leiden tot worstvormige verdikking van de gehele vinger of teen. Een dergelijke dactylitis wordt gezien bij een derde van de patiënten met JIA met enthesitis, maar het komt ook voor bij artritis psoriatica en reactieve artritis.



*Enthesitis.* Bij de diagnose heeft circa de helft van de patiënten enthesitis, zich uitend in pijn, drukpijn en zwelling ter hoogte van een peesaanhechting. De zwelling moet worden gedifferentieerd van synovitis van het gewricht en tendovaginitis. Het beloop kan passagère, recidiverend en persisterend zijn. De aanhechtingen van de m. quadriceps femoris op onder- en bovenpool van de patella en die van de achillespees op de calcaneus en de fascia plantaris zijn voorkeurslocaties, maar ook ter hoogte van de basis van metatarsale 5 en rond de bekkengordel kan zich enthesitis voordoen. Het lastige is dat 29% van de gezonde kinderen ook ten minste één gevoelige enthesitis heeft, weliswaar zonder ontsteking, vooral bij de aanhechting van de fascia plantaris op de koppen van de metatarsalia.

*Sacro-iliitis en spondylitis.* Bij een derde van de patiënten bestaat ten tijde van de diagnose sacro-iliitis, meestal symmetrisch; spondylitis is dan als regel nog afwezig. Bij deze axiale problematiek kan pijn en stijfheid ontstaan van onderrug of bilstreek, aanvankelijk wisselend aanwezig, later vaker persisterend. De pijn treedt vooral op in nacht en ochtend en gaat gepaard met ochtendstijfheid; de klachten verminderen door bewegen en nemen toe bij rusten. Bij lichamelijk onderzoek valt de stijfheid van de rug op. De lendenlordose verstrikt op den duur en de lumbale flexie vermindert. Bij de test van Schober leidt dat tot afname van de lumbaleflexie-index.

*Extra-articulaire manifestaties.* Bij circa 10% van de kinderen met JIA met enthesitis wordt acute uveïtis anterior gevonden. Dit is een zelfbegrenzende, aanvankelijk vaak eenzijdige aandoening, die goed reageert op lokale behandeling. De symptomen bestaan uit pijn, roodheid, lichtschiuwheid en verminderde visus. Chronische uveïtis komt bij deze vorm van jeugdreuma veel minder frequent voor. Afhankelijk van de uitgebreidheid van het ontstekingsproces kunnen ook systemische verschijnselen als koorts, anemie en moeheid voorkomen. Ook de combinatie met IBD komt voor. Cardiale aandoeningen, zoals aorta-insufficiëntie en atrioventriculaire ritmestoornissen, en amyloïdose komen zelden voor.

**Aanvullend onderzoek.** Stijging van BSE en CRP komt frequent voor, maar is niet geschikt voor het vervolgen van de ziekteactiviteit. Trombocytose is ongebruikelijk en anemie is zeldzaam. De bepaling van HLA-B27 is vooral zinvol als de klinische bevindingen passen bij de diagnose JIA met enthesitis. ANA komen net zo vaak voor als bij gezonde kinderen.

*Radiologisch onderzoek.* Omdat de artritis en de enthesitis meestal geen blijvende schade veroorzaken, kan het röntgenonderzoek volledig normaal uitvallen. Bij artritis kan periarticulaire ontkalking worden gezien; in een later stadium kan verlies van kraakbeen leiden tot gewrichtsspleetversmalling en kun-

nen erosies en destructie worden gevonden. Persisterende synovitis in de voetwortel kan ankylose van de tarsus veroorzaken. Ook in de voorvoet kunnen erosies aanwezig zijn. Verder kan zowel overgroei van het aangedane gewricht als vroege sluiting van de groeischijven optreden. Persisterende enthesitis kan leiden tot erosies en spoorvorming bij de enthesis, bijvoorbeeld rond de calcaneus.

Sclerose en erosie van het sacro-iliacale gewricht zijn niet zelden pas na jaren zichtbaar. Spondylitische veranderingen, zoals syndesmofyten (beenachtige uitgroeisels van ligamenten), komen pas op volwassen leeftijd voor.

Echografie en MRI zijn zinvol ter differentiatie tussen pijn als enige probleem en ontsteking van de enthesis. Met MRI kan men sacro-iliitis vroegtijdig opsporen, zelfs als deze nog asymptomatisch is. Meestal worden daarvoor opnamen met vetsuppressie gemaakt of wordt gadolinium toegediend als contrastmiddel.

**Differentiaaldiagnose.** JIA met enthesitis is samen met oligoarticulaire JIA de meest voorkomende vorm van JIA. Oligoarticulaire JIA begint meestal op jongere leeftijd, komt vaker voor bij meisjes, en gaat vaak gepaard met positieve ANA; er is geen relatie met HLA-B27. Juveniele artritis psoriatica kan zowel met perifere als met axiale symptomen gepaard gaan. Ook enthesitis en dactylitis kunnen daarbij voorkomen en bij 50% van de kinderen met axiale aantasting is HLA-B27 aanwezig. Bovendien komt deze ziekte ook vaak familiair voor en kan de psoriasis aanvankelijk ontbreken.

Aan reactieve artritis moet worden gedacht als de klachten voorafgegaan worden door diarree of een urogenitale infectie. Als de reactieve artritis chronisch wordt, is vaak HLA-B27 aanwezig. Bij artritis die gepaard gaat met chronische bloedige diarree en buikklachten, moet IBD worden uitgesloten. De artritis is daarbij vaak wisselend aanwezig en kan spontaan in remissie gaan, onafhankelijk van het beloop van de darmaandoening.

**Prognose.** Bij oligoarthritis zijn voorspellend voor een slechte prognose artritis van de heup of cervicale wervelkolom, artritis van enkel of pols in combinatie met langdurige verhoging van CRP of BSE en radiologisch aantoonbare schade (erosies of gewrichtsspleetversmalling). Als er zowel klinische als radiologische kenmerken van actieve sacro-iliitis zijn, is de prognose slechter bij radiologisch aantoonbare erosies of gewrichtsspleetversmalling van minimaal één gewricht. Al deze bevindingen vergen een meer agressieve aanpak ter verbetering van de prognose.

Remissie wordt bereikt bij circa een derde van de patiënten. Meestal is het beloop chronisch recidiverend; op volwassen leeftijd kan het beeld over-

gaan in spondylitis ankylopoetica. Na 15 jaar heeft de spondylitis bij driekwart van de patiënten geleid tot verminderde flexie van de wervelkolom. Patiënten met JIA met enthesitis scoren wat betreft fysiek functioneren, fysieke gezondheid en pijn lager dan patiënten met oligoarticulaire en polyarticulaire JIA. Behandeling met een TNF-blokker heeft meestal een goed effect op perifere en sacro-iliacale artritis en pijn, maar lijkt de spondylitische veranderingen niet tegen te gaan.

## Juveniele artritis psoriatica

Juveniele artritis psoriatica wordt gekenmerkt door de combinatie van JIA en psoriasis. Omdat de huiduitslag pas jaren na het begin van de artritis kan optreden, heeft de ILAR criteria opgesteld waarmee de diagnose vroeg kan worden vastgesteld (Tabel 6-1). De aanwezigheid van psoriasis bij de patiënt of bij een eerstegraadsverwant sluit de andere vormen van JIA uit. In Tabel 6-2 worden de verschillen samengevat tussen juveniele artritis psoriatica, oligoarticulaire JIA en JIA met enthesitis.

**Epidemiologie.** Circa 10% van alle kinderen met JIA heeft juveniele artritis psoriatica. Omgekeerd heeft ongeveer 5% van de kinderen met psoriasis juveniele artritis psoriatica. Tussen 60 en 75% van de patiënten heeft een eerste- of tweedegraadsverwant met psoriasis. Leeftijds- en geslachtsverdeling hangen af van de presentatievorm en zijn overeenkomstig die van het vergelijkbare JIA-type (oligoarticulair, polyarticulair of met enthesitis).

**Klinische bevindingen.** Iets meer dan de helft van de patiënten heeft de oligoarticulaire vorm. Twee derde van die groep heeft de persisterende oligoarticulaire vorm; dit zijn vooral meisjes met een gemiddelde leeftijd van 7 jaar. Bij bijna de helft ontstaat direct of na 6 maanden een polyarticulair beeld. Ook dit zijn vooral meisjes, vaak wat jonger (5 à 6 jaar) en vaker (50%) met positieve ANA. 14% heeft bij diagnose ook enthesitis; dit zijn vooral jongens, de gemiddelde leeftijd is 12 jaar.

*Artritis.* Juveniele artritis psoriatica presenteert zich meestal met asymmetrische oligoarticulaire artritis in grote (vooral knie, enkel, pols en elleboog) of kleine gewrichten. PIP zijn vaker betrokken dan MCP en dactylitis wordt gezien bij een derde van de patiënten. Bij de presentatie met enthesitis komen heupaantasting, sacro-iliitis en enthesitis vaak voor. Erosieve artritis van de DIP (artritis mutilans) is bij kinderen zeldzaam.

**Tabel 6-2. Vergelijking van oligoarticulaire JIA, JIA met enthesitis en juveniele artritis psoriatica**

KENMERK	OLIGOARTICULAIRE JIA	JIA MET ENTHESITIS	ARTRITIS PSORIATICA
<b>Epidemiologie</b>			
Geslacht (M : V)	2 : 9	3 : 2	2 : 5
Aanvangsleeftijd		> 10 jaar	8-10 jaar
<b>Autoantilichamen</b>			
Reumafactor	Negatief	Negatief	Negatief
ANA	Positief	Negatief	Positief (50%)
<b>Bewegingsapparaat</b>			
Perifere gewrichten	Grote, zelden kleine	Grote	Grote en kleine
Sacroiliitis	Zelden	Vaak	Ongewoon
Enthesitis	Zelden	Vaak	Vaak
Dactylitis	Zelden	Zelden	Vaak
<b>Complicaties</b>			
Uveïtis	Chronisch	Acuut	Chronisch

*Psoriasis*. De huidafwijkingen kunnen overal op de huid aanwezig zijn, maar komen vooral voor aan de strekzijde van ellebogen en knieën, op het behaarde hoofd, in de lichaamsplooiën, in de navel en in de sacrale regio. Bij kinderen ziet men vooral psoriasis vulgaris (80%) en psoriasis guttata; psoriasis pustulosa komt bij minder dan 2% van de kinderen voor. Bij 10% is de psoriasis veel eerder aanwezig dan de artritis, bij 10% beginnen gewrichtsklachten en huidklachten gelijktijdig of binnen enkele maanden na elkaar en bij 20% ontstaat de psoriasis na enkele jaren. Er is geen associatie tussen de activiteit van de artritis en die van de psoriasis. De nagels vertonen uiteenlopende afwijkingen; bij ruim een derde van de kinderen zijn putjes aanwezig. Onycholyse komt zelden voor. Strepen en groeven zijn niet specifiek.

*Uveïtis*. Chronische uveïtis anterior wordt gevonden bij 20% van de kinderen met juveniele artritis psoriatica, vooral bij jonge meisjes met positieve ANA. De uveïtis is meestal bilateraal. Acute unilaterale uveïtis is zeldzaam en wordt vooral gezien bij oudere jongens die HLA-B27-positief zijn. De uveïtis lijkt meer therapieresistent te zijn dan bij andere vormen van JIA.

**Aanvullend onderzoek.** Er zijn geen specifieke hematologische en biochemische afwijkingen aantoonbaar. De BSE kan verhoogd zijn. ANA komen afhankelijk van de presentatie voor bij 10 tot 50% van de kinderen; HLA-B27 wordt bij 20% gevonden en de RF is zelden aanwezig. MRI kan van nut zijn bij twijfel over gewrichtaantasting.

**Prognose.** De prognostische factoren zijn vergelijkbaar met die van de corresponderende andere typen van JIA. Bij een derde van de kinderen met oligoarticulaire presentatie ontstaat vervolgens toch een polyarticulair beloop. Een vijfde van alle patiënten is op termijn klachtenvrij zonder medicatie; ruim de helft heeft dan nog medicatie nodig om in remissie te blijven. Slechts bij 10 tot 20% van de patiënten ontstaan contracturen en erosies. Patiënten met juveniele artritis psoriatica scoren wat betreft fysiek functioneren, fysieke gezondheid en pijn gelijk aan patiënten met oligoarticulaire en polyarticulaire JIA.

## Andere vormen van JIA

Artritis kan geassocieerd zijn met andere ziektebeelden en genetische afwijkingen. De artritis voldoet daarbij niet altijd aan de criteria voor JIA, bijvoorbeeld omdat die recideert of te kort aanwezig is. Soms ontbreken aanwijzingen voor ontstekingsactiviteit, terwijl op den duur toch röntgenologisch aantoonbare afwijkingen ontstaan. Artritis is beschreven bij cystische fibrose en coeliakie; deze kan veel klachten geven, maar reageert meestal goed op prostaglandinesynthetaseremmers. Mogelijk spelen hierbij circulerende immuuncomplexen een rol. Bij 2 tot 7% van de kinderen met deze vormen van artritis ontstaat hypertrofische osteoarthropathie. Ook bij trisomie 21 en 22q11-deletie is artritis beschreven.

## Classificatie van JIA

Er gaan stemmen op om de subtypering niet meer te baseren op het aantal aangedane gewrichten. Dat aantal kan wisselend worden aangegeven en kan bovendien meer de uiting zijn van de ernst van de aandoening dan het kenmerk van een specifiek subtype. Met de huidige classificatie zijn kinderen met overeenkomstige kenmerken en risico's (asymmetrische artritis, vroege aanvang, overwegend meisjes, positieve ANA, uveïtisrisico, associatie met HLA-DR8) verdeeld over verschillende subtypen, terwijl mogelijk alleen de snelheid van uitbreiding van de artritis verschilt. Anders dan bij de indeling die geldt voor

volwassenen, is aantasting van de wervelkolom niet begrepen in de classificatie. Verder leidt het gebruik van uitsluitingscriteria ertoe dat te veel patiënten in de 'andere vormen'-categorie terechtkomen. Tenslotte geldt voor de patiënten die nu worden geclassificeerd als juveniele artritis psoriatica, dat zij meer overeenkomsten hebben met de andere subtypen van JIA dan met elkaar. Psoriasis moet, net als uveïtis, waarschijnlijk niet worden beschouwd als een criterium op zich.

## Literatuur

- Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:995-1001.
- Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, et al. Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? *J Rheumatol* 2009;36:2033-41.
- Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1805-10.
- Flatø B, Lien G, Smerdel A et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-93.
- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-65.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1437-9.
- Nusman CM, Berg JM van den, Schonenberg-Meinema D, et al. Juveniele idiopathische artritis. Een beweging van biomarker naar behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A6391.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:267-75.
- Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol* 2010;37:2402-8.
- Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.

## Hoofdstuk 6 : Juvenile idiopathische artritis

---

Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther* 2012;2012:67-74.

## Hoofdstuk 7

# INFECTIEUZE ARTRITIS EN OSTEOMYELITIS

*S.P.M. Geelen en T.F.W. Wolfs*

### Inleiding

De incidentie van acute infecties van gewrichten en botten is in de westerse wereld tussen 10 en 25 per 100.000 kinderen per jaar; in twee derde van de gevallen betreft het osteomyelitis. De besmetting vindt meestal hematogeen plaats, maar directe verspreiding vanuit de omgeving na een trauma of uitbreiding van een lokale infectie van huid of onderhuids weefsel is ook mogelijk. Vrijwel altijd is de infectie veroorzaakt door één micro-organisme. Het merendeel van de kinderen heeft geen onderliggende ziekte, maar bij pre-existente gewrichtsschade, sikkelcelziekte en afweerstoornissen is het risico hoger.

### Bacteriële artritis

**Klinische bevindingen.** Bacteriële (of septische) artritis kan op alle leeftijden voorkomen, maar wordt vooral gezien bij kinderen jonger dan drie jaar. De klassieke klinische presentatie kenmerkt zich door een zieke indruk, koorts, soms met koude rillingen, malaise en anorexie. Bij pasgeborenen kan prikkelbaarheid voorkomen. Vrijwel altijd betreft het monoartritis van een groot gewricht, in 90% van de gevallen knie, heup, enkel of elleboog. Het aangedane gewricht is gezwollen, warm en rood en er is functieverlies; bewegen is pijnlijk of zelfs onmogelijk. Bij zuigelingen kan zich dat manifesteren als 'pseudoparalyse'. Bij sommige verwekkers, zoals *Kingella kingae*, is het klinisch beeld relatief mild. Differentiaaldiagnostisch moet altijd aan osteomyelitis worden gedacht; osteomyelitis in de nabijheid van een gewricht kan niet te onderscheiden zijn van acute artritis.



**Verwekkers.** De meest voorkomende verwekker van bacteriële artritis bij kinderen van alle leeftijden is *Staphylococcus aureus*. Bij pasgeborenen vindt men ook hemolytische streptokokken van groep B en gramnegatieve darmbacteriën, zoals *Escherichia coli*; bij kinderen jonger dan 5 jaar groep A-streptokokken, pneumokokken en *Kingella kingae*. Andere verwekkers zijn *Salmonella* spp., non-A-non-B-streptokokken, *Mycoplasma pneumoniae* en anaerobe bacteriën. *Neisseria meningitidis* als verwekker is zeldzaam; in dat geval moet gedacht worden aan complementdeficiëntie.

In de loop van een systemische meningokokkeninfectie kan reactieve (immuuncomplex)artritis optreden (zie Hoofdstuk 9). *Haemophilus influenzae* type b, in het verleden een frequente verwekker van bacteriële artritis bij jonge kinderen, speelt sinds de opname van Hib-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in 1993 nog nauwelijks een rol. Alleen bij niet-gevaccineerde kinderen jonger dan 5 jaar moet aan deze mogelijkheid worden gedacht. Lyme-artritis wordt hieronder apart besproken.

**Diagnostiek.** De infectieparameters in het bloed zijn, afhankelijk van de snelheid van ontstaan, meestal afwijkend. Bij verdenking op bacteriële artritis moet voorafgaand aan het starten van antimicrobiële therapie een gewrichtspunctie worden verricht ter isolatie van de verwekker. Differentiatie tussen infectieuze en niet-infectieuze artritis op basis van het leukocytengetal in gewrichtspunctaat is niet goed mogelijk. Van het punctaat wordt een grampreparaat gemaakt en er wordt een bacteriekweek ingezet. Ook al wordt het punctaat direct in een bloedkweekflesje gespoten, toch resulteert slechts tussen 30 en 70% van de punctaten in isolatie van de verwekker. In minder dan de helft van de gevallen is het grampreparaat positief. Een negatieve gramkleuring sluit bacteriële artritis dus niet uit. Bloedkweken zijn slechts bij 40% van de patiënten positief.

**Therapie.** Bij klinische verdenking op bacteriële artritis moet direct na afname van de microbiologische diagnostiek behandeling met antibiotica worden gestart. De initiële therapie moet in ieder geval worden gericht op *S. aureus* en afhankelijk van de leeftijd en specifieke anamnese ook op andere mogelijke pathogenen. De prevalentie van methicillineresistente *S. aureus* (MRSA) is in Nederland nog laag, zodat hiermee alleen op indicatie rekening moet worden gehouden. Op geleide van het resistentiepatroon van de verwekker kan het beleid worden aangepast.

De antibioticatoediening geschiedt bij acute bacteriële artritis in eerste instantie intraveneus. Door middel van aspiratie, arthroscopie of artrotomie kan het gewricht worden gedraineerd. Bij artritis van heup en schouder blijkt her-

haalde aspiratie even goed te werken als artrotomie. Verder wordt gezorgd voor adequate pijnstilling. Door sommigen wordt behandeling gedurende 4 dagen met dexamethason in lage dosis geadviseerd. Dit zou de ontstekingsactiviteit dempen, het klinisch herstel bevorderen en de kans op restverschijnselen verminderen. Op geleide van klinische respons en CRP kan worden overgegaan op orale antibioticatoediening. Bij snelle klinische respons (koortsvrij gedurende tenminste 48 uur, verbetering van lokale ontstekingsverschijnselen en een substantiële daling van de CRP) en voldoende therapietrouw kan dit gewoonlijk na ongeveer 5 dagen. Over de duur van de behandeling bestaat geen consensus. Deze is afhankelijk van de verwekker, de respons en de aanwezigheid van osteomyelitis. Bij artritis door *S. aureus* en gramnegatieve micro-organismen wordt gewoonlijk 3 tot 4 weken behandeld, bij artritis door groep A streptokokken, pneumokokken en *Kingella kingae* 2 tot 3 weken. Bij een gecompliceerd beloop wordt vaak gekozen voor langere intraveneuze behandeling en eventueel ook voor een langere totale behandelduur.

Over de behandelduur bij pasgeborenen bestaan geen goede richtlijnen. Neonatale artritis gaat vaak gepaard met osteomyelitis; de gevolgen voor de gewrichtsfunctie en de botgroei kunnen ernstig zijn. Het lijkt verstandig om minimaal 2 weken intraveneus te behandelen en ten minste 4 weken in totaal.

**Prognose.** Geschat wordt dat 10 à 25% van de kinderen na een bacteriële artritis restverschijnselen houdt, zoals verminderde gewrichtsmobiliteit, een instabiel gewricht, chronische dislocatie en afwijkende botgroei. Deze worden soms pas maanden tot jaren na de infectie duidelijk. Risicofactoren zijn een leeftijd jonger dan 6 maanden, osteoarthritis, infectie van heup of schouder, late aanvang van de behandeling en een langere tijd tot sterilisatie van de synoviale vloeistof is bereikt.

## Infectieuze osteomyelitis

**Klinische bevindingen.** Infectieuze osteomyelitis komt vooral bij jonge kinderen voor; de helft van de patiënten is jonger dan 5 jaar. Dit hangt samen met de rijke vascularisatie van groeiend bot. Het overgrote deel ontstaat hematogeen en niet als gevolg van trauma of vascularisatiestoornissen. Meestal komt het kind binnen 2 weken na ontstaan van de symptomen met klachten als hoge koorts, lokale pijn en functio laesa. Bij lichamelijk onderzoek wordt een pijnlijke lokale zwelling gezien die warm aanvoelt en met rode verkleuring van de huid. Soms is het beloop subacut, met laaggradige koorts en pijn die meerdere weken bestaat.

De voorkeurslocatie van acute hematogene osteomyelitis is de metafyse van femur en tibia. In ongeveer 5% van de gevallen zijn meerdere botten aangedaan. Door de vasculaire anatomie heeft driekwart van de pasgeborenen met acute osteomyelitis ook een septische artritis en komt aantasting van meerdere botten bij hen veel vaker voor.

**Verwekkers.** De verwekkers van acute osteomyelitis zijn grotendeels dezelfde als die van bacteriële artritis. Bij chronische osteomyelitis moet ook aan *Pseudomonas* spp. worden gedacht. Zeldzamere bacteriële verwekkers van osteomyelitis bij kinderen zijn onder andere *Actinomyces* spp., *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Coxiella burnetti*, *Mycobacterium tuberculosis* en atypische mycobacteriën. Vooral bij kinderen met afweerstoornissen komen ook bijzondere verwekkers voor. Bij pasgeborenen worden soms *Ureaplasma urealyticum*, gisten en coagulase-negatieve stafylokokken gevonden. Chronische osteomyelitis is vaak polymicrobieel.

**Diagnostiek.** Bij vermoeden van osteomyelitis is microbiologisch onderzoek vaak lastig. Slechts 30% van de bloedkweken levert een verwekker op. De grootste kans op isolatie van de verwekker bestaat wanneer de bloedkweek wordt gecombineerd met een botpunctie en bij geassocieerde artritis ook een gewrichtspunctie, maar ook dan is de kans op een positieve kweek slechts 50 à 70%. In de praktijk wordt vaak geen botpunctie verricht, met als gevolg dat meestal moet worden gekozen voor empirische behandeling.

Bij röntgenonderzoek zijn in een vroege fase vaak geen afwijkingen zichtbaar; lytische laesies, periostale opheldering en formatie van nieuw bot worden pas na 10 tot 20 dagen zichtbaar. Botsintigrafie is al wel vrij vroeg positief; de sensitiviteit is 80 à 100%. De sensitiviteit van MRI zou tussen 92 en 100% zijn.

**Therapie en prognose.** Na afname van bloedkweken en punctiemateriaal wordt intraveneuze behandeling gestart met antibiotica volgens de lokale richtlijnen. In veel gevallen is antibiotische behandeling afdoende en kan, net als bij bacteriële artritis, bij goede klinische verbetering en CRP-daling na een dag of 5 worden overgeschakeld naar orale medicatie. Bij een erg snelle klinische respons is overschakeling misschien nog eerder mogelijk. Net als bij artritis moet worden gekozen voor antibiotica die goed doordringen in de infectiehaard en moeten deze in voldoende hoge dosering en goed gespreid over de dag worden toegediend. De geadviseerde therapieduur varieert van 3 tot 6 weken, afhankelijk van ernst van de infectie en klinische respons.

Infecties met MRSA gaan vaak gepaard met langduriger koorts, meerdere localisaties, pyomyositis en abcesvorming; met als gevolg langere hospitalisatie en langere behandelduur. Omdat neonatale osteomyelitis vaak samengaat met artritis en met een hoog risico van ernstige schade aan gewricht en bot, lijkt het verstandig om minimaal 2 weken intraveneus te behandelen en ten minste 4 weken in totaal.

Chirurgische interventie moet worden overwogen in geval van een abces of sequester, vooral als de koorts persisteert en de CRP niet daalt. Acute osteomyelitis gaat bij minder dan 5% van de kinderen over in de chronische vorm. In dat geval is langdurige antibiotische therapie met chirurgisch wondtoilet aangewezen.

## Lymeartritis

**Klinische bevindingen.** 90% van de lymeartritiden bij kinderen uit zich als monoartritis van de knie, met hydrops als belangrijkste klacht. De artritis ontstaat meestal zo'n halfjaar na het begin van Lymeziekte, verloopt intermitterend en duurt gemiddeld drie maanden. Bij ongeveer 40% van de kinderen persisteert de synovitis tot meer dan 6 maanden na aanvang van de antibiotische behandeling en bij 13% tot meer dan 12 maanden.

**Diagnostiek.** Bij lymeartritis zijn vrijwel altijd IgG-antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* aantoonbaar. De aanwezigheid van deze antistoffen is evenwel niet bewijzend voor de diagnose; ze komen ook voor bij een in het verleden doorgemaakte infectie. Anamnestiche aanwijzingen voor een recente infectie, zoals een tekenbeet of erythema migrans, maken de relatie tussen de klachten en de positieve serologie waarschijnlijker. Als de enzymimmunoassay (EIA) voor IgG-antistoffen positief is, moet dat worden bevestigd met een immunoblot. De aanwezigheid van RF en acute infecties met cytomegalovirus (CMV) en Epstein-Barrvirus (EBV) kunnen leiden tot een fout-positieve EIA voor IgM-antistoffen in combinatie met een negatieve EIA voor IgG-antistoffen.

Omdat *B. burgdorferi* lastig te kweken is, zijn kweken niet geschikt voor de routinediagnostiek. De sensitiviteit van de polymerasekettingreactie (PCR) op *Borrelia*-DNA in synoviaal vocht of synovium ligt tussen 35 en 85%; synoviumbiopten geven de hoogste opbrengst.

**Therapie en prognose.** De behandeling van lymeartritis bij kinderen tot de leeftijd van 9 jaar bestaat uit amoxicilline oraal gedurende 30 dagen of ceftriaxon intraveneus gedurende twee weken. Aan oudere kinderen kan conform

het beleid bij volwassenen ook doxycycline oraal worden voorgeschreven. De prognose is in het algemeen goed. Bij meer dan 75% van de kinderen leidt antibiotische therapie tot genezing. Persisterende artritis lijkt niet het gevolg van persisterende infectie, maar van een door de infectie geïnduceerde auto-inflammatoire synovitis. In dat geval is behandeling met NSAID's, *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) of intra-articulaire depositie van corticosteroiden aangewezen.

## Virale artritis

**Klinische bevindingen.** Virusinfecties kunnen gepaard gaan met voorbijgaande artralgie of artritis. De artritis kan zowel het gevolg zijn van virusreproductie in het gewricht tijdens de viremische fase als van een immunologische reactie (reactieve artritis; zie Hoofdstuk 9). De virussen die het meest frequent geassocieerd zijn met artritis, zijn rubellavirus, parvovirus B19 en hepatitis B-virus. Veel andere virussen, zoals EBV, enterovirussen, mazelenvirus, varicella-zostervirus (VZV), CMV en herpes simplexvirus kunnen incidenteel artritis induceren. Bij reizigers moet ook aan arbovirussen worden gedacht. Tijdens uitbraken van erythema infectiosum (vijfde ziekte), veroorzaakt door parvovirus B19, komen artralgie en artritis voor bij 80% van de volwassenen, maar bij slechts 8% van de kinderen, meestal asymmetrisch en enkele gewrichten betreffend. Ook rubella gaat bij volwassenen vaak en bij kinderen zelden gepaard met artritis.

**Diagnostiek.** De diagnose virale artritis kan meestal worden gesteld aan de hand van het karakter van de artritis, de begeleidende afwijkingen, zoals exantheem, en epidemiologische gegevens. Omdat de artritis vaak mild is en snel verbetert, is aanvullende diagnostiek niet altijd nodig. Wanneer aan de diagnose wordt getwijfeld, kan serologisch onderzoek of PCR worden ingezet. Bij serologisch onderzoek wordt gezocht naar virusspecifieke IgM-antistoffen en een titerstijging van virusspecifieke IgG-antistoffen. PCR kan worden ingezet als er een gewrichtspunctie plaatsvindt.

**Therapie.** De behandeling bestaat uit ondersteunende maatregelen en eventueel pijnstilling. De prognose is goed; de klachten verdwijnen in het algemeen spontaan binnen enkele weken tot maanden.

## Literatuur

- Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, et al. Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. *Pediatrics* 2012;130:e821-8.
- CBO. Richtlijn Lymeziekte. Utrecht: CBO, 2013. [www.diliguide.nl/document/1314](http://www.diliguide.nl/document/1314)
- Harel L, Prais D, Bar-On E, et al. Dexamethason therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr Orthoped* 2011;31:211-5.
- Odio CM, Ramirez T, Arias G, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:883-8.
- Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, Kallio PE. Pediatric septic hip with or without arthrotomy: retrospective analysis of 62 consecutive nonneonatal culture-positive cases. *J Pediatr Orthop B* 2010;19:264-9.
- Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint infections. *Ped Clin N Am* 2013;60: 425-36.
- Pääkkönen M, Peltola H. Treatment of acute septic arthritis. *Ped Infect Dis J* 2013;6:684-5.
- Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol* 2010;37:5;1049-55.
- Yagupsky P, Porsch E, St Gerne JW 3rd. *Kingella kingae*: emerging pathogen in young children. *Pediatrics* 2011;127:557-65.

## Hoofdstuk 8

### ACUUT REUMA EN PSRA

*M. Janssen en R. ten Cate*

#### Inleiding

Acuut reuma en poststreptokokken-reactieve artritis (PSRA) zijn beide reactieve vormen van artritis en staan in de differentiaaldiagnose van gewrichtsklachten. Acuut reuma is zeldzaam geworden. De in 1944 opgestelde diagnostische criteria zijn meermaals gewijzigd, de laatste maal in 1992. De artritis bij PSRA volgt op een streptokokkeninfectie, meestal van de bovenste luchtwegen, maar verschilt in een aantal opzichten van de artritis bij acuut reuma. De artritis is niet verspringend van karakter, duurt langer, kan zowel grote als kleine gewrichten betreffen en gaat zelden gepaard met carditis en andere hoofdcriteria van acuut reuma.

#### Acuut reuma

**Epidemiologie.** In de westerse landen komt acuut reuma nog slechts bij minder dan 1 per 100.000 personen per jaar voor, met daarnaast incidenteel lokale uitbraken. In ontwikkelingslanden en bij bepaalde risicogroepen kan de incidentie oplopen tot 100 per 100.000 per jaar. Acuut reuma komt meer voor in Zuid-Amerika, India en het Midden-Oosten. De aandoening komt vooral voor bij kinderen tussen 6 en 15 jaar oud en zelden onder de leeftijd van 5 jaar.

**Etiologie.** Acuut reuma begint met een door bètahemolytische streptokokken van groep A veroorzaakte keelontsteking (soms huidontsteking). De latentietijd is 2 tot 3 weken. Er treedt een kruisreactie op tussen M-proteïne en hyaluronaat van de bacterie enerzijds en myocard, myosine, hersenweefsel, kraakbeen en synovium van de gastheer anderzijds. Het HLA-DRB1\*16-allel en een oppervlakteantigeen op lymfocyten spelen mogelijk een faciliterende rol.

**Tabel 8-1. Jonescriteria voor de diagnose acuut reuma<sup>1</sup>**

CRITERIUM	AANWEZIG BIJ
<b>Hoofdcriteria (major criteria)</b>	
Carditis	50%
Verspringende artritis	70%
Chorea	15%
Erythema marginatum	6%
Subcutane noduli	5%
<b>Nevecriteria (minor criteria)</b>	
Verlengd PR-interval	
Artralgie (zonder artritis)	
Verhoogde acutefaserespons	
Koorts	

<sup>1</sup>: Voor de diagnose is de aanwezigheid nodig van 2 hoofdcriteria of van 1 hoofdcriterium en 2 nevecriteria.

**Klinische bevindingen.** Acuut reuma kan gewrichten, hart, huid en zenuwstelsel aantasten (Tabel 8-1). De aandoening begint vaak met een combinatie van koorts, artralgie en vage buikklachten. Ongeveer 70% van de kinderen heeft een perifere artritis, meestal van de grote gewrichten, verspringend met een frequentie tussen enkele uren en enkele dagen. De gewrichten zwellen op en zijn erg pijnlijk en rood. De ontsteking reageert goed op behandeling met NSAID's. De cardiale manifestatie betreft meestal endocarditis, met aantasting van de mitralisklep en soms de aortaklep. Bij ongeveer 5% van de kinderen komt myocarditis voor, met het risico van hartfalen, of pericarditis. Vroeg in het ziektebeloop kan erythema migrans optreden: een rode, niet jeukende uitslag met een migrerend karakter. Twee tot drie weken na het begin van de ziekte kunnen subcutane noduli ontstaan, gelokaliseerd op de strekzijde van handen, voeten, rug en nek.

Na 2 tot 6 maanden kan chorea ontstaan met onwillekeurige bewegingen van armen, gelaat en tong (sint-itusdans), soms als enige verschijnsel van acuut reuma. Chorea komt vooral voor bij meisjes en verdwijnt binnen 6 maanden.

**Aanvullend onderzoek.** Meestal zijn BSE en CRP verhoogd. Bij 80% van de kinderen is de antistreptolysinetiter (AST) verhoogd, bij 95% het anti-DNase-B, wijzend op een voorafgaande streptokokkeninfectie. Acht weken na de infec-



**Tabel 8-2. Antibioticaprofylaxe bij acuut reuma**

MIDDEL	DOSERING	
	ONDER 28 KG	BOVEN 28 KG
<b>Primaire preventie</b>		
Benzathinebenzylpenicilline (i.m.)	1x 600.000 E	1x 1.200.000 E
Feneticilline V (oraal)	375 mg in 3x (10 dagen)	750 mg in 3x (10 dagen)
Erytromycine <sup>1</sup> (oraal)	40mg/kg in 4x (10 dagen)	1000 mg in 4x (10 dagen)
<b>Secundaire profylaxe</b>		
Benzathinebenzylpenicilline (i.m.)	600.000 E elke 3-4 weken gedurende 5 jaar	1.200.000 E elke 3-4 weken gedurende 5 jaar
Feneticilline V (oraal)	250 mg in 2x	500 mg in 2x
Erytromycine <sup>1</sup> (oraal)	40 mg/kg in 2x	500 mg in 2x

<sup>1</sup>: Bij penicillineallergie.

tie zijn de titers op hun hoogst, dus als ze bij een volgende bepaling hoger (of lager) zijn, duidt dat op een recente infectie. Als er geen nieuwe infecties ontstaan, dalen de titers na de 8e week in ongeveer 1 jaar weer tot normale waarden. Als de keelontsteking niet antibiotisch is behandeld, kan de kweek nog positief zijn. Vanwege de kans op cardiale complicaties wordt een ecg gemaakt en wordt echocardiografie verricht.

**Behandeling.** Deze bestaat uit de toediening van ontstekingsremmers. NSAID's zijn goed effectief; meestal wordt gekozen voor naproxen of ibuprofen. Als de keel nog ontstoken is, kan antibiotische behandeling zinvol zijn; anders wordt in elk geval antibiotische profylaxe gegeven (Tabel 8-2). De recidiefkans, zonder behandeling 60 à 75%, daalt dan tot onder 5%. De profylaxe wordt in elk geval tot de volwassen leeftijd voortgezet.

**Prognose.** Morbiditeit en mortaliteit worden vooral bepaald door de cardiale complicaties. Antibioticaprofylaxe kan de hartkleplaesies in 80% van de gevallen voorkomen.

## Poststreptokokken-reactieve artritis

**Epidemiologie.** De laatste 25 jaar is de incidentie van deze vorm van reactieve artritis toegenomen tot circa 2 per 100.000 per jaar in de leeftijdscategorie 5 tot 16 jaar, zonder duidelijke verschillen wat betreft geslacht of ras.

**Etiologie.** Naast streptokokken van groep A kunnen ook die van de groepen C, F en G aan de basis van de artritis liggen. Ook bij PSRA spelen genetische factoren mogelijk een rol; er is een relatie aangetoond met HLA-DRB1\*01.

**Klinische bevindingen.** De keelontsteking gaat gepaard met koorts en soms erytheem. Bij de meeste kinderen ontstaat een polyartritis, maar ook oligo- en monoartritis komen voor en in 10% van de gevallen beperken de klachten zich tot artralgie. De artritis is asymmetrisch; de onderste extremiteiten zijn vaker aangedaan (80%) dan de bovenste (50%). Soms ontstaat carditis, maar meestal pas meerdere maanden na het begin van de artritis en dan vaak alleen echocardiografisch aantoonbaar. Andere extra-articulaire afwijkingen zijn vasculitis, tenosynovitis en glomerulonefritis.

**Aanvullend onderzoek.** Door de korte latentietijd tussen de angina en de artritis is de keelkweek nog in driekwart van de gevallen positief. AST en anti-DNase-B-titers kunnen ook hier worden gebruikt om een recente infectie vast te stellen; de AST is in 88% afwijkend, de anti-DNase-B-titer in 80%. Een acute-faserespons, met stijging van BSE en CRP, wijst op een actieve ontsteking.

**Behandeling.** NSAID's als naproxen en ibuprofen kunnen ziekteactiviteit en pijn verminderen. De streptokokkeninfectie wordt antibiotisch behandeld (zie Tabel 8-2). Er bestaat geen overeenstemming over de antibioticaprofylaxe ter preventie van mogelijke carditis. Het lijkt verstandig om gedurende een jaar profylaxe te geven en die daarna alleen voort te zetten als bij echografie afwijkingen worden gevonden voor carditis.

**Prognose.** De artritis blijft weken tot maanden bestaan, kan recidiveren en reageert minder goed op NSAID's dan die van acuut reuma. Het beloop wordt niet beïnvloed door antibiotische behandeling. Uiteindelijk verdwijnen alle afwijkingen, al kunnen artralgie en stijfheid nog lang blijven bestaan.

**Tabel 8-3. Kenmerken van acuut reuma en poststreptokokken-reactieve artritis**

KENMERK	ACUUT REUMA	PSRA
Meisjes : jongens	1 : 1	2 : 1
Piekincidentie	5-14 jaar	40 jaar
Latentietijd	14-21 dagen	10-12 dagen
Koorts	Geen of continu	Intermitterend
Artritis	Migrerend of additief	Persisterend
Effect salicylaten	Zeer goed	Onbekend
Effect andere NSAID's	Onbekend	Goed
Huidmanifestaties	Zeldzaam	Relatief vaak
	Erythema marginatum 1-2%	Erythema nodosum 30%
	Subcutane noduli	Erythema multiforme 20%
Carditis	30-50%	Zeldzaam
Andere manifestaties	Chorea	Verlengde PQ-tijd Vasculitis Afwijkende leverwaarden
BSE	Zeer hoog	Hoog (gemiddeld 67 mm)
CRP	Zeer hoog	Hoog (gemiddeld 70 mg/l)

## Literatuur

- Ahmed Y, Ayoub EM, Scornik JC et al. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998;41:1096-102.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-68.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009;119:1541-51.
- Lennon D. Acute rheumatic fever in children; recognition en treatment. *Pediatr Drugs* 2004;6:363-73.
- Marijon E, Mirabel M, Celemajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012;379:953-64.
- Tutar E, Atalay S, Yilmaz E et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002;22:80-3.
- Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatric Online J* 2011;9:32.

## Hoofdstuk 9

### REACTIEVE ARTRITIS

*M.J.A.M. Franssen, M. Janssen en  
W. Armbrust*

#### Inleiding

Van reactieve artritis spreekt men bij een gewrichtsontsteking die is ontstaan in aansluiting aan een infectie elders in het lichaam. Meestal betreft het een darminfectie door *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* of *Campylobacter jejuni* of een urogenitale infectie door *Chlamydia trachomatis*; ook luchtweginfecties door *Mycoplasma pneumoniae* kunnen reactieve artritis uitlokken.

#### Epidemiologie

Omdat de verwekker meestal niet meer kan worden aangetoond, kan het stellen van de diagnose reactieve artritis lastig zijn. Incidenties en prevalenties tonen sterke regionale verschillen, mede veroorzaakt door verschillen in virulentie van de verwekkers en in genetische achtergrond van de populatie; vooral de frequentie van voorkomen van HLA-B27 speelt bij dat laatste een rol. Darminfecties kunnen op iedere leeftijd tot reactieve artritis leiden; bij kinderen geldt dat voor 5 à 10% van de infecties met *Y. enterocolitica*. Reactieve artritis door urineweginfecties komt vooral voor bij adolescenten. Het is een zelfbeperkende ziekte, maar recidieven kunnen voorkomen. De artritis verdwijnt over het algemeen na 3 tot 6 maanden, maar ook chronische artritis komt voor.

## Etiologie

60% van de kinderen met reactieve artritis is HLA-B27-positief. De uitlokkende infecties kunnen subklinisch verlopen en alleen serologisch aantoonbaar zijn. Hoewel met PCR is aangetoond dat het synoviumvocht fragmenten van bacterie-DNA kan bevatten, leveren kweken geen groei op.

## Klinische bevindingen

Een tot vier weken na een infectie van de darmen, urinewegen of luchtwegen ontstaat een heftige asymmetrische artritis, meestal mono- of oligoarticulair, vooral in knieën en enkels. Bij circa 70% van de kinderen is de artritis voorafgegaan door een periode van vaak milde diarree. Artralgie en myalgie kunnen de eerste symptomen zijn. De artritis kan zich uitbreiden naar de voeten en begeleid worden door enthesitis van de achillespees, tendovaginitis, dactylitis van de tenen en bursitis. Sacroiliitis wordt bij kinderen zelden gezien.

De artritis gaat gepaard met algemene symptomen: koorts, malaise, moeheid, vermagering en algehele zwakte. De artritis kan zo heftige verlopen dat septische artritis moet worden uitgesloten. Als extra-articulaire problemen zijn beschreven pijnloze mondulcera, urethritis met branderige mictie, balanitis circinata, cervicitis, bilaterale conjunctivitis, acute unilaterale uveïtis en huidlaesies als keratoderma blenorrhagica, psoriatiforme afwijkingen van huid en nagels en (bij yersinia-infecties) erythema nodosum.

## Aanvullend onderzoek

Het bloedonderzoek laat een verhoogde acutefaserespons zien met leukocytose met linksverschuiving en trombocytose, passend bij een actief ontstekingsproces. Kweken van feces en urine leveren zelden een verwekker op; ook HLA-B27-bepaling is niet zinvol. Bij serologisch onderzoek kunnen een stijgende IgG-titer en een persisterend verhoogde IgA-titer worden gevonden, wijzend op een recente infectie met een artritogene bacterie. Bij verdenking op septische (mono)artritis moeten kweken van bloed en synoviumvocht worden ingezet. Bij mogelijke angina in de anamnese moet PSRA worden uitgesloten, bij een tekenbeet lymeartritis. Radiologisch onderzoek is alleen zinvol als de artritis een chronisch beloop laat zien.

## Behandeling

De behandeling bestaat vooral uit pijnbestrijding (NSAID's, bijvoorbeeld naproxen), remming van het ontstekingsproces (triamcinolonacetonide intra-articulair) en preventie van contracturen, gericht op het behoud van functie. Antibiotica hebben geen invloed op het beloop. Bij persisterende yersinia-infectie, PSRA en Lymeborreliose is antibiotische behandeling wel zinvol, omdat daarmee de uitlokkende factor wordt bestreden. Pas bij een chronisch of chronisch recidiverend beloop komen DMARD's als salazopyrine en MTX in aanmerking.

## Prognose

Bij de meeste kinderen beperkt de reactieve artritis zich tot een eenmalige episode van mono- of oligoarthritis die in 3 tot 6 maanden geneest, maar recidieven komen voor en kunnen uitmonden in chronische artritis met gewrichtschade. Bij kinderen die HLA-B27-positief zijn, komt vaker een geprotraheerd beloop voor; zij hebben ook vaker uveïtis anterior dan B27-negatieve kinderen en lopen op volwassen leeftijd het risico op spondylartropathie.

## Literatuur

- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:531-60.
- Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann. Rheum Dis* 2003;62:655-8.
- Sieper J, Radwaleit M, Braun J, Heijde D van der. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002;46:319-27.

## Hoofdstuk 10

# HEMATOLOGISCHE EN ONCOLOGISCHE AANDOENINGEN

*M.A.W. Geurts en S. Kamphuis*

### Inleiding

Ook hemato-oncologische ziekteprocessen kunnen gewrichtsaandoeningen veroorzaken. De belangrijkste voorbeelden zijn de gewrichtsklachten bij benigne hematologische processen als hemofilie en sikkelcelziekte en de gewrichtsaantasting secundair aan oncologische pathologie.

### Benigne hematologische aandoeningen

**Hemofilie.** Een bekende oorzaak van acute gewrichtsproblematiek bij kinderen is hemofilie. Zeker bij jonge jongens met gewrichtsklachten moet een gerichte anamnese inclusief familieanamnese betreffende bloedingsneiging worden afgenomen. De frequentie waarmee gewrichtsbloedingen bij hemofilie optreden, is vooral afhankelijk van de activiteit van factor VIII of IX in het bloed. Deze hangt samen met de ernst van de hemofilie en met het profylactisch gebruik van stollingsfactoren. Recidiverende hemartros kan uiteindelijk ernstige gewrichtsschade veroorzaken. Gewrichtsbloedingen kunnen al optreden voordat het kind gaat lopen. De meest frequent aangedane gewrichten zijn knieën, ellebogen en enkels. Bloedingen in de kleine gewrichten en de wervelkolom zijn zeer ongebruikelijk.

**Sikkelcelziekte en thalassemie.** Sikkelcelanemie kan zowel acute als chronische gewrichtsklachten geven. Bij zuigelingen kan symmetrische dactylitis met pijn en zwelling van hand- en voetgewrichten het eerste symptoom zijn. Tijdens een sikkelcelcrisis kan zeer ernstige en invaliderende acute artritis of pijn in de lange pijpbeenderen optreden. Vaso-occlusieve perioden bij jonge kinde-

ren, die ook gepaard kunnen gaan met hevige pijn in de extremiteiten, maken het onderscheid met artralgie of artritis soms lastig. In alle botten kan osteonecrose optreden, maar vooral het heupgewricht is erg kwetsbaar. Ook bij thalassaemie kunnen gewrichtsklachten voorkomen.

## Maligniteiten

**Lokale tumoren.** Ewingsarcoom, rhabdomyosarcoom en osteosarcoom kunnen zich presenteren met gewrichtszwelling. De betrokken extremiteit is vaak (zeer) pijnlijk. Als regel volstaat röntgenonderzoek voor het aantonen van de tumor.

**Systemische maligniteiten.** Bij algemene symptomen als koorts, malaise en anorexie, al dan niet met gewrichtsklachten, moet worden gedifferentieerd tussen systemische JIA en oncologische aandoeningen, zoals leukemie, lymfoom, ziekte van Hodgkin en neuroblastoom. Op grond van de symptomen alleen is dat niet mogelijk. Alvorens bij verdenking op systemische JIA behandeling met corticosteroïden wordt gestart, kan dan ook beenmergonderzoek of een klierbiopsie nodig zijn. Neuroblastoom kan worden uitgesloten door urineonderzoek op catecholaminen.

## Literatuur

- Koolman AH, Kamphuis SSM, Weggelaar NM, et al. Kinderen met koortspieken en bot- en gewrichtspijnen: systemische JIA of toch acute lymfatische leukemie? *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1613-6.
- Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-7.



# Hoofdstuk 11

## METABOLE AANDOENINGEN

*T.J. de Koning*

### Inleiding

Stofwisselingsziekten zijn verstoringen van de biochemie in ons lichaam. Er zijn veel verschillende stofwisselingsziekten; maar bepaalde soorten verstoringen gaan altijd met een bepaald soort klachten gepaard. Voor het gewrichtsstelsel zijn vooral de lysosomale stapelingsziekten van belang, die klachten van stijfheid in de gewrichten geven, en stoornissen in het metabolisme van spierglycogeen en vet, waarbij krampen, spierpijn en rabdomyolyse optreden.

Alle stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Verreweg de meeste aandoeningen erven autosomaal recessief over, een klein deel geslachtsgebonden. De leeftijd van presentatie kan sterk variëren; stofwisselingsziekten kunnen zowel bij jonge kinderen als bij volwassenen voor het eerst symptomen veroorzaken. Hetzelfde geldt voor de ernst van de symptomen, die kan variëren van zeer mild tot ernstige psychomotorische retardatie, en wat betreft het bewegingsapparaat van alleen stijfheid van de vingers en handen tot spasticiteit en scoliose. Hoe milder de aandoening, hoe later deze zich manifesteert. Tijdige herkenning van stofwisselingsziekten is van groot belang; voor veel aandoeningen is tegenwoordig behandeling in de vorm van dieet of medicatie beschikbaar. Voor de meeste aandoeningen is enzymdiagnostiek beschikbaar, maar meestal slechts in een beperkte aantal laboratoria; zie hiervoor [www.enzymdiagnostiek.nl](http://www.enzymdiagnostiek.nl).

**Aandoeningen.** Er zijn twee groepen metabole aandoeningen die verwarring kunnen geven met reumatische aandoeningen: stofwisselingsziekten die klachten geven van de gewrichten en het bot en stofwisselingsziekten die spierkramp, spierzwakte en rabdomyolyse geven (Tabel 11-1). In de laatste groep vindt men aandoeningen waarbij de energievoorziening van de spieren verstoord raakt; de klachten worden dan ook vaak getriggerd door inspanning

**Tabel 11-1. Stofwisselingsziekten met afwijkingen van het bewegingsapparaat**

METABOLE PROBLEMATIEK	AANDOENING
<b>Stijfheid en gewrichtsafwijkingen</b>	
Aminozuur- metabolisme	Alkaptonurie  Homocystinurie
Lysosomale stape- lingsziekten	Mucopolysaccharidose I (syndromen van Hurler, Hurler-Scheie en Scheie) Mucopolysaccharidose II (syndroom van Hunter) Mucopolysaccharidose IVa (syndroom van Morquio) Mucopolysaccharidose VI (syndroom van Maroteaux-Lamy) Mucolipidose II en III (I-celziekte en pseudohurlersyndroom) Ziekte van Gaucher Ziekte van Fabry Ziekte van Farber
Purinemetabolisme	Hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferasedeficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan) Fosforibosylpyrofosfaatsynthetasesuperactiviteit
<b>Spierpijn, kramp en rabdomyolyse</b>	
Spierglycogenosen	Glycogeenstapelingsziekte V (syndroom van McArdle) Glycogeenstapelingsziekte VII (syndroom van Tarui)
Vetzuuroxidatie	Palmitoyltransferase-2-deficiëntie (CPT-2) Zeer-lange-ketenacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (VLCAD) Langeketenhydroxyacyl-CoA-3-hydroxyacyl-CoA- dehydrogenasedeficiëntie (LCHAD) Multipeleacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (MADD)
Purinemetabolisme	Spier-adenosinemonofosfaatdeaminasedeficiëntie
Ademhalingsketen- defecten	Spectrum van syndroom van Kearns-Sayre en progressieve externe oftalmoplegie Q10-deficiëntie Geïsoleerde mitochondriale myopathie
Overige	Lipinedeficiëntie

of koorts. Net als voor veel andere aandoeningen geldt dat naast de op de etiologie gerichte behandeling ook aandacht moet zijn voor symptomatische behandeling van de klachten. De behandeling is dus vrijwel altijd multidisciplinair: kinderarts metabole ziekten, kinderarts-reumatoloog, revalidatiearts, orthopeed en fysiotherapeut werken samen, zodat ieder kind zo min mogelijk beperkingen houdt in de dagelijkse activiteiten.

## Diagnostiek

Bij een acute presentatie met vooral spierpijn, kramp en rhabdomyolyse is biochemisch routineonderzoek van grote waarde. Naast de gebruikelijke ontstekingsparameters worden dan ook metabole parameters als CK, lactaat, ammoniak, aminotransferasen, LDH, triglyceriden, ureum en creatinine bepaald. Bij de lysosomale stapelingsziekten levert dit routineonderzoek overigens geen afwijkingen op. Bij gewrichtsklachten kunnen afwijkingen van aminozuurmetabolisme (homocystinurie) en purinemetabolisme worden uitgesloten door bepaling van homocysteïne en urinezuur.

Voor gerichte diagnostiek wordt het laboratorium voor metabole ziekten ingeschakeld. Op grond van de beschikbare klinische gegevens wordt daar gerichte verdere diagnostiek ingezet. Om het de klinisch chemicus mogelijk te maken het juiste pakket aan metabole diagnostiek in te zetten, moet op het aanvraagformulier dan ook voldoende klinische informatie worden vermeld.

De vetzuuroxidatiestoornissen zijn sinds 2007 in het neonatale screeningsprogramma (de 'hielprik') opgenomen. Kinderen die voor 2007 zijn geboren, zijn dus niet op deze aandoeningen onderzocht. Bovendien is van sommige aandoeningen in de hielprik de gevoeligheid van de gebruikte testmethode nog niet goed bekend. Bij klinische verdenking op een vetzuuroxidatiestoornis moet daarom altijd gerichte diagnostiek plaatsvinden.

## Stoornissen in het aminozuurmetabolisme

De bekendste aminozuurstoornis is fenylketonurie, maar deze aandoening geeft geen gewrichtsklachten, wel psychomotorische retardatie. Stoornissen in het aminozuurmetabolisme betreffen gestoorde afbraak van aminozuren, waarbij zich schadelijke stoffen ophopen. Twee aandoeningen zijn vooral geassocieerd met klachten van de gewrichten en het skelet: alkaptonurie en homocystinurie.

**Alkaptonurie.** Dit is de eerste stofwisselingsziekte die ooit is beschreven; het betreft gestoorde afbraak van tyrosine. Alkaptonurie geeft vooral klachten op (jong)volwassen leeftijd, met versnelde artrose. Op de kinderleeftijd doen zich meestal geen klachten voor; de aandoening wordt vaak bij toeval ontdekt doordat de urine in de luier een donkere kleur krijgt (de kleur van cola of rode wijn). Pas op volwassen leeftijd ontstaan afwijkingen in de vorm van donkere verkleuring van sclerae, kraakbeen en huid met artritis en vooral artrose van de grote gewrichten. Daarnaast treedt vaak ankylosering van de lumbosacrale regio op. Ook hartklepafwijkingen en cardiale problemen komen bij deze aandoening vaker voor.

*Diagnostiek.* Bij contact met zuurstof wordt de urine donker. Hoe langer de urine in het potje blijft staan, hoe donkerder die wordt. De diagnose berust op het vinden van een verhoogde concentratie homogentisinezuur in de urine. Onderzoek naar het enzymdefect is ongebruikelijk; wel kan mutatieanalyse plaatsvinden.

*Behandeling.* Meestal worden de gewrichtsklachten symptomatisch behandeld. Doorgaans worden de gewrichten al op jonge leeftijd vervangen door kunstgewrichten. Een eiwitbeperkt dieet om de uitscheiding van homogentisinezuur te verminderen en toediening van nitisinon, dat de uitscheiding van homogentisinezuur tegengaat, zijn vanwege bijwerkingen en onduidelijke langetermijneffecten momenteel geen standaardtherapie.

**Homocystinurie.** In de klassieke vorm hebben kinderen met homocystinurie een marfanoïde lichaamsbouw, die vaak pas in de puberteit manifest wordt. De ziekte kan gepaard gaan met psychomotorische retardatie, lensluxatie en vaatincidenten. Gewrichtsklachten, doorgaans in combinatie met bewegingsbeperking, komen frequent voor. Bij het ouder worden treedt osteoporose op. Bij een deel van de patiënten treedt misvorming op van rug en extremiteiten. In Nederland komt relatief vaak een vorm van homocystinurie voor die gepaard gaat met lange lengte en milde gewrichtsklachten.

*Diagnostiek.* Bij routinebloedonderzoek wordt een verhoogde plasmaconcentratie van homocysteïne gevonden. Bij de analyse van aminozuren in het bloed en organische zuren in de urine worden verhoogde concentraties gevonden van homocystine en methionine en een verlaagde concentratie van cysteïne.

*Behandeling.* Een deel van de patiënten reageert goed op de toediening van vitamine B6 (pyridoxine). Patiënten met de klassieke vorm worden behandeld met eiwitbeperkt dieet, aangevuld met een aminozuurmengsel en betaine. Bij patiënten met veel huidafwijkingen (atrofische huid met slecht genezende wondjes en littekens) wordt cysteïne aan de behandeling toegevoegd.

## Lysosomale stapelingsziekten

Bij lysosomale stapelingsziekten leidt de stapeling van complexe moleculen tot klachten, variërend van heel mild tot heel ernstig, maar altijd progressief. Bij de ernstige vormen staan neurologische en viscerale verschijnselen op de voorgrond, terwijl juist bij de milde vormen klachten van de gewrichten en botten op de voorgrond staan. Men onderscheidt twee groepen: de mucopolysacharidosen (MPS) en de mucolipidosen (ML).

**Mucopolysacharidose type I.** MPS I komt voor in verschillende gradaties van ernst. De (relatief zeldzame) meest ernstige vorm, de *ziekte van Hurler*, openbaart zich al in de eerste levensmaanden met dysmorphieën als grof gelaat, relatief groot hoofd, liesbreuken, navelbreuk, recidiverende kno-infecties en thoracolumbale kyfose. Daarop volgen verdere vergroving van het gelaat, organomegalie en contracturen met een klauwstand van de handen. Vanaf het tweede levensjaar ontstaat intellectuele achteruitgang met verloren gaan van de cognitieve functies. Bij röntgenonderzoek van de wervels en pijpbeenderen wordt dysostosis multiplex gezien, een vroege aanwijzing voor mucopolysacharidose.

Als de klachten op de lagere schoolleeftijd ontstaan, spreekt men van de *ziekte van Hurler-Scheie*; als ze pas in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd optreden, van de *ziekte van Scheie*. Gewrichtsbependingen, functieverlies van de handen met klauwstand en stijfheid, carpaletunnelsyndroom en gewrichtspijn staan op de voorgrond; er is geen cognitief functieverlies en de gelaatstrekken zijn minder grof. Andere symptomen zijn gehoorklachten, een kleine gestalte en soms opvallende proximale spierzwakte, vooral van de heupen. Een *trigger finger* kan het eerste teken van de aandoening zijn.

**Diagnostiek.** Afhankelijk van het laboratorium wordt MPS I gediagnosticeerd op grond van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine of van enzymmeting in *blood spots* of leukocyten.

**Behandeling.** voor het hurlerfenotype is stamceltransplantatie de standaardbehandeling; voor een optimaal resultaat moet deze zo vroeg mogelijk plaatsvinden. Voor de andere fenotypen is enzymbehandeling beschikbaar, waarvoor de patiënten in twee academische centra terecht kunnen. Ook bij stamceltherapie en enzymtherapie maken de progressieve skeletafwijkingen en het carpaletunnelsyndroom chirurgisch ingrijpen vaak noodzakelijk.

**Mucopolysacharidose type II.** Anders dan de andere MPS is deze aandoening, ook de ziekte van Hunter genoemd, een X-gebonden aandoening, die dus alleen bij jongens voorkomt. Het fenotype vertoont veel overeenkomsten met de

verschillende vormen van MPS I. Bij MPS II kunnen opvallende huidafwijkingen voorkomen die ogen als kleine grijs-witte kiezelsteentjes (*'pebbling of the skin'*). Bij de milde vorm treden op latere leeftijd, net als bij type I, klachten op van gewrichtsstijfheid en bewegingsbeperking, zoals klauwstand van de handen en carpaletunnelsyndroom, kleine gestalte en slechthorendheid.

*Diagnostiek.* Net als bij MPS I wordt MPS II afhankelijk van het laboratorium gediagnosticeerd op grond van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine of van enzymmeting in *blood spots* of leukocyten.

*Behandeling.* Stamceltransplantatie heeft bij het ernstige fenotype veel minder gunstige resultaten dan bij MPS I; de komende jaren moet duidelijk worden of huntersyndroom een goede indicatie is. Voor de mildere vormen is enzymtherapie beschikbaar. Net als bij MPS I zijn er vaak nog chirurgische ingrepen noodzakelijk.

**Mucopolysacharidose type IVa.** Bij MPS IVa (ziekte van Morquio) staan de skeletafwijkingen op de voorgrond. De klassieke presentatie is die van skeletdysplasie met een gedeformeerde wervelkolom, met als gevolg een disproportioneel korte romp. Bij mildere vormen zijn er ook wervelkolomafwijkingen, maar staan stijfheid en pijn van de grote gewrichten, vooral van de heupen, op de voorgrond.

*Diagnostiek.* Skeletfoto's tonen typische afwijkingen. Voor verdere diagnostiek kan hetzelfde pad worden bewandeld als bij de andere MPS, maar zeker bij de mildere vormen is de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine onbetrouwbaar. Enzymdiagnostiek is bij verdenking op MPS IVa daarom eerste keus.

*Behandeling.* Deze is vooral symptomatisch, gericht op gewrichtsbeperking en de wervelkolomafwijkingen. Enzymtherapie is inmiddels beschikbaar, maar het effect daarvan is nog onvoldoende bekend.

**Mucopolysacharidose type VI.** Net als MPS IVa gaat MPS VI (ziekte van Maroteaux-Lamy) niet gepaard met cognitieve of neurologische verschijnselen en kan de ernst sterk verschillen. De ernstige vorm van MPS VI vertoont veel overeenkomsten met MPS I; bij de milde vorm ziet men dysplasie en misvorming van de grote gewrichten, met als gevolg bewegingsbeperking, stijfheid en pijnklachten. De wervelkolom is minder aangedaan dan bij type IVa.

*Diagnostiek.* Deze bestaat uit skeletfoto's en urineonderzoek of directe meting van de enzymactiviteit in leukocyten of bloed.

*Behandeling.* Deze is vooral symptomatisch, gericht op de gewrichtsproblematiek. Enzymtherapie is sinds kort eveneens beschikbaar, maar ook hier is nog weinig bekend over de effectiviteit.

**Mucopolysaccharidose type II en type III.** Deze aandoeningen, respectievelijk bekend als I-celziekte en pseudoziekte van Hurler, worden veroorzaakt door hetzelfde enzymdefect. De symptomen komen overeen met die van MPS I. ML II, de ernstige vorm, gaat gepaard met dysmorfieën, forse hepatosplenomegalie, cardiomyopathie en een beperkte levensverwachting. Bij ML III kunnen de klachten mild zijn; stijfheid en gewrichtsbeperking staan op de voorgrond en *trigger finger* kan de eerste klacht zijn. De stijfheid neemt niet zelden toe na inspanning. Ook gewrichtspijn, botpijn en carpaletunnelsyndroom kunnen voorkomen.

*Diagnostiek.* Skeletfoto's tonen typische afwijkingen. Bij zeer ernstige klachten kan het urineonderzoek afwijkend zijn, maar diagnostiek door middel van enzymmeting heeft de voorkeur. Door het genetische defect is de plasmaactiviteit van meerdere lysosomale enzymen verhoogd; laboratoria meten verschillende combinaties van enzymen. De verdenking op ML II of III moet bij de aanvraag duidelijk worden vermeld.

*Behandeling.* De behandeling is vooral symptomatisch (chirurgisch) en gericht op de gewrichtsklachten; soms geeft behandeling met bisfosfonaten verlichting van de pijnklachten van botten en gewrichten. De langetermijnuitkomst van stamceltransplantatie bij ernstige vormen van ML III is nog onbekend.

**Ziekte van Gaucher.** Deze lysosomale stapelingsziekte leidt tot de stapeling van een abnormaal product in macrofagen (gauchercellen). De ziekte kan zich presenteren op de kinderleeftijd en op jongvolwassen leeftijd. Er zijn drie subtypen; 95% van de patiënten heeft type I, waarbij geen neurologische symptomen voorkomen. Bij type II en III zijn ook de hersenen aangedaan; vooral bij type II is de levensverwachting beperkt. De initiële presentatie, met anemie, trombocytopenie en forse hepatosplenomegalie, kan doen denken aan leukemie. Het energieverbruik is verhoogd; de kinderen zijn vaak te klein en dystrofisch. De infiltratie van gauchercellen in het beenmerg kan infarcering in de lange pijpbeenderen en heupkopnecrose veroorzaken. Verder treedt osteoporose op. De botklachten kunnen het eerste signaal van de aandoening zijn.

*Diagnostiek.* Het enzym kan rechtstreeks gemeten worden in *blood spots* of leukocyten. Verder is bij de ziekte van Gaucher de activiteit van het macrofagenenzym chitotriosidase sterk verhoogd; omdat echter ongeveer 10% van de populatie een deficiëntie van dit enzym heeft, is de diagnostische waarde ervan beperkt. Met mutatieanalyse kan typering plaatsvinden, wat van belang is voor de behandeling.

*Behandeling.* Bij type I is enzymtherapie de eerste keus; bij volwassenen kan ook substraatreducerende behandeling met miglustat worden toegepast.

De behandeling van de ziekte van Gaucher is gecentraliseerd in twee academische centra.

**Ziekte van Fabry.** Hoewel de ziekte van Fabry X-gebonden is, kunnen dragsters ook klachten hebben. Typisch voor de kinderleeftijd zijn de acroparesthesiën: acute, zeer heftige pijnaanvallen in handpalmen en voetzolen en pijn in gewrichten, spieren en buik, vaak samengaand met koorts. Andere klachten zijn diarree, gehoorverlies, hypohydrose en typische huidafwijkingen (roodbruine papeltjes, zogenaamde angiokeratomen). Op jongvolwassen leeftijd leidt de aandoening tot nierfalen, cerebrovasculaire accidenten en cardiomyopathie.

*Diagnostiek.* Het enzym kan worden gemeten in bloed en leukocyten; omdat de enzymmeting bij dragsters onbetrouwbaar is, moet dragerschap worden vastgesteld met mutatieanalyse.

*Behandeling.* Er is enzymtherapie beschikbaar; de behandeling is gecentraliseerd in één academisch centrum. Vaak is toch ook nog symptomatische behandeling noodzakelijk, vooral wanneer de aandoening pas wordt ontdekt als er al orgaanaantasting heeft plaatsgevonden.

**Ziekte van Farber.** Deze zeldzame aandoening, ook lipogranulomatose genoemd, kan zich presenteren als een klassieke pediatrie reumatische aandoening; verwarring met JIA is mogelijk. De kinderen hebben vooral last van periarticulaire gewrichtszwelling met gewrichtspijn en subcutane noduli, met opvallende progressieve heesheid. De klachten beginnen soms al jong, maar vaak pas op jongvolwassen leeftijd. De aandoening kan gepaard gaan met ontwikkelingsachterstand en neurodegeneratie; bij een deel van de patiënten treden *cherry red spots* en orgaanvergroting op.

*Diagnostiek.* Hiervoor wordt enzymbepaling verricht. Bij elektronenmicroscopie van de noduli worden in de histiocyten curvilineaire insluitsels gezien en in de schwanncellen 'banana body'-insluitsels.

*Behandeling.* Deze is vooral symptomatisch; bij enkele patiënten zonder neurologische verschijnselen zijn goede resultaten van stamceltransplantatie beschreven. Tijdige herkenning en vroege behandeling zijn daarbij essentieel.

## Verstoringen van de purinestofwisseling

Bij de meeste purinestofwisselingsstoornissen is vooral het centrale zenuwstelsel aangedaan, sommige gaan ook gepaard met gewrichtsklachten. Hoge uri-



nezuurspiegels kunnen jicht veroorzaken. Myoadenylaatdeaminasedeficiëntie is een uitzondering: deze geeft voornamelijk spierkramp.

**Hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferasedeficiëntie.** Dit is een X-gebonden aandoening. Er zijn twee presentatievormen; de meest ernstige vorm staat bekend als lesch-nyhansyndroom, een progressieve neurodegeneratieve aandoening met bewegingsstoornissen, spasticiteit en ernstige automutilatie. De hyperurikemie leidt tot uraatstenen en obstructieve uropathie, met als gevolg nierfalen in het eerste decennium. Bij de milde vorm zijn de neurologische verschijnselen relatief mild (milde spasticiteit of spinocerebellaire atrofie) en staat de jicht voorop.

*Diagnostiek.* De urinezuurspiegel in bloed is verhoogd. De analyse van het purine- en pyrimidineprofiel in de urine zit in het standaardpakket van alle metabole laboratoria. Bij een afwijkend profiel volgen enzymbepaling en mutatieanalyse.

*Behandeling.* Jicht en nierschade kunnen worden bestreden met allopurinol, maar dit middel heeft geen invloed op de neurologische verschijnselen.

**Fosforibosylpyrofosfaatsynthetasesuperactiviteit.** Fosforybosylpyrofosfaat (PRPP)-synthetase is een sleutelenzym in de purine- en pyrimidinstofwisseling. PRPP-synthetasesuperactiviteit is eveneens een X-gebonden aandoening, maar anders dan bij andere stofwisselingsziekten veroorzaakt hierbij te grote enzymactiviteit sterk verhoogde urinezuurconcentraties in bloed en urine. Dit leidt op jongvolwassen leeftijd tot klachten van jicht en uraatstenen. In de zeldzame gevallen dat de klachten al op de kinderleeftijd optreden, gaan deze ook gepaard met doofheid, gedragsproblemen en bewegingsstoornissen.

*Diagnostiek.* Ook hier start men met urinezuurbepaling in plasma en urine. Enzymbepaling in erythrocyten is slechts in één laboratorium beschikbaar.

*Behandeling.* Jicht en nierschade kunnen worden bestreden met allopurinol, maar dit middel heeft geen invloed op de neurologische verschijnselen. Allopurinol kan zelf xanthinestenen veroorzaken; in dat geval wordt de urine gealkaliniseerd en moet de inname van dierlijk eiwit worden beperkt.

**Myoadenylaatdeaminasedeficiëntie.** Deficiëntie van spier-AMP-deaminase komt voor bij 1 à 2% van de westerse populatie, meestal zonder dat dit klachten geeft. Bij een klein deel van de patiënten met primaire deficiëntie ontstaan inspanningsintolerantie, spierkramp, spierpijn en een heel enkele keer rhabdomyolyse. De leeftijd van presentatie wisselt sterk: van de kinderleeftijd tot op hoge leeftijd. De klachten zijn doorgaans langzaam progressief.

*Diagnostiek.* Bij een inspanningstest loopt normaliter de ammoniakspiegel op, maar bij deze aandoening blijft deze laag. De aandoening kan worden bevestigd door meting van de enzymactiviteit in een spierbiopt en door mutatieanalyse.

*Behandeling.* Intensieve inspanning wordt afgeraden. Mogelijk is de toediening van ribose zinvol.

## Spierglycogenosen

**Glycogeenstapelingsziekte type V (ziekte van McArdle).** Deze aandoening gaat gepaard met inspanningsgebonden klachten (heftige spierpijn, krampen en stijfheid) en inspanningsintolerantie. Rusten geeft verlichting. Typisch voor de ziekte van McArdle is dat bij langdurige inspanning de periode met pijn wordt gevolgd door verlichting (*second wind*-fenomeen). Bij 50% van de patiënten komt rhabdomyolyse voor. De ziekte openbaart zich meestal in de adolescentie, maar soms ook pas op volwassen leeftijd.

*Diagnostiek.* Het CK is in rust al licht verhoogd. In het verleden werd vaak de onderarmischemietest toegepast, maar deze is zeer pijnlijk en matig betrouwbaar. Bij inspanningsonderzoek kan matige inspanning na 7 tot 15 min worden gevolgd door daling van de hartactie. Enzymbepaling moet in een spierbiopt plaatsvinden. Histologisch onderzoek van de spier laat glycogeenstapelings zien. Ook mutatieanalyse is mogelijk; de meeste westerse patiënten hebben dezelfde mutatie.

*Behandeling.* Er is geen specifieke behandeling, maar aerobe inspanning gaat niet met klachten gepaard. Sucrose kan de inspanningstolerantie verbeteren.

**Glycogeenstapelingsziekte type VII (ziekte van Tarui).** De klachten zijn identiek aan die bij de ziekte van McArdle, behalve dat het *second wind*-fenomeen niet optreedt. Er bestaat vrijwel altijd lichte hemolyse. Ook hierbij treedt rhabdomyolyse op, maar spierzwakte staat meestal op de voorgrond.

*Diagnostiek.* Spierweefsel kan worden gebruikt voor het aantonen van glycogeenstapelings en voor enzymbepaling. Ook mutatieanalyse is mogelijk, maar in tegenstelling tot bij type V is er geen gemeenschappelijke mutatie.

*Behandeling.* Koolhydraattoediening is niet effectief en leidt juist tot verergering van de klachten. Een ketogeen dieet kan wel zinvol zijn.

**Andere glycogeenmetabolismestoornissen.** Naast deze twee spierglycogenosen is er nog een aantal zeer zeldzame verstoringen in het metabolisme van

spierglycogeen (fosfoglyceraatkinasedeficiëntie en de glycogeenstapelingsziekten type X, XI, XII en XIII). Deze gaan alle gepaard met spierpijn, kramp, spierzwakte en myoglobininurie, soms ook met klachten van het centraal zenuwstelsel of met hemolyse.

## Vetzuuroxidatiestoornissen

Lever, skeletspier en hartspier zijn vrijwel geheel aangewezen op vet als de primaire brandstof en hebben dan ook de meeste last van stoornissen in de vetstofwisseling. Spierpijn, kramp en stijfheid worden vooral gezien bij stoornissen in het metabolisme van langeketenvetten, terwijl die van middellange- en korteketen vetten vooral tot hypoglykemie leiden.

**Carnitinepalmitoyltransferase 2-deficiëntie.** Deficiëntie van carnitinepalmitoyltransferase 2 (CPT-2) is de meest voorkomende oorzaak van rhabdomyolyse bij volwassenen. Inspanning, vasten en koude leiden tot spierpijn en kramp, de CK-spiegel is verhoogd en er bestaat myoglobininurie. De neonatale vorm gaat gepaard met aanlegstoornissen van hersenen en nieren, coma en cardiomyopathie, presentatie op de kinderleeftijd met hypoglykemieën.

*Diagnostiek.* In tegenstelling tot de andere stoornissen in de langeketenvetzuurstofwisseling is CPT-2-deficiëntie niet opgenomen in de hielprik. Een afwijkende acylcarnitineconcentratie in bloed is suggestief; enzymbevestiging in leukocyten kan de diagnose bevestigen.

*Behandeling.* In het dieet worden langeketenvetten zo veel mogelijk vervangen door middelangeketenvetten en koolhydraten. De rol van carnitinesuppletie is omstreden; er zijn aanwijzingen dat suppletie ook schadelijk kan zijn.

**Zeer-lange-ketenacyl-CoA-dehydrogenase (VLCAD-)deficiëntie en langeketen-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD-)deficiëntie.** Ook deze aandoeningen kunnen inspanningsgebonden klachten geven; de klachten kunnen ook worden geluxeerd door langdurig vasten en kou. Ook deze kennen ernstige neonatale en intermediaire vormen. LCHAD-deficiëntie kan bovendien retinopathie en polyneuropathie veroorzaken. Ze zijn sinds 2007 opgenomen in de hielprik screening.

*Diagnostiek.* Acylcarnitinebepaling in bloed kan de aandoeningen aan het licht brengen. Urineonderzoek is tijdens een acute ziekteperiode meestal afwijkend. Bij histologisch onderzoek van spierweefsel maakt de aanwezigheid van ontstekingsinfiltraat differentiatie van myositis lastig.

*Behandeling.* Deze is gelijk aan die bij CPT-2-deficiëntie.

**Multipieleacyl-CoA-dehydrogenasedeficientie (MADD, glutaaracidurie type II).** Bij de milde vorm van dit ziektebeeld, *lipid storage*-myopathie, ontstaan op jongvolwassen leeftijd dezelfde klachten als bij de andere vetzuuroxidatiestoornissen: recidiverende rhabdomyolyse, inspanningsintolerantie, spierpijn, kramp en spierzwakte. Deze milde variant reageert meestal goed op behandeling met vitamine B<sub>2</sub> (riboflavine), de cofactor van het enzymcomplex. Ook hierbij komt een ernstige neonatale presentatie voor, met aanlegstoornissen van hersenen en nieren, progressieve cardiomyopathie en myopathie met diafragmaparese.

*Diagnostiek.* Acylcarnitinebepaling in bloed toont bij MADD een specifiek patroon, net als het urineonderzoek tijdens een klachtenperiode. Bij histologisch onderzoek van spierweefsel valt de vetstapeling (*lipid storage*) op.

*Behandeling.* De milde spierklachten reageren vaak goed op riboflavine. Bij sommige patiënten vormt co-enzym Q10 (ubiquinon Q10) een goed adjuvans. Ernstiger vormen vergen een dieet; bij de neonatale vorm wordt natriumbutyrat toegediend. Van deze laatste behandeling zijn de langetermijneffecten niet goed bekend.

## Ademhalingsketendefecten

De ademhalingsketendefecten vormen een zeer heterogene groep van verstoringen in de cellulaire ATP-synthese. Er zijn meer dan 100 verschillende gedefecten beschreven die tot myopathie leiden, maar bij minder dan de helft van de patiënten met een ademhalingsketendefect wordt een genetisch defect gevonden. Meestal doet aantasting van het centrale of het perifere zenuwstelsel of het hart een mitochondriale ziekte vermoeden. Bij de hieronder besproken ziektebeelden staat myopathie mede op de voorgrond. Rhabdomyolyse wordt bij deze aandoeningen minder vaak gezien dan bij de vetzuuroxidatiestoornissen en spierglycogenosen.

**Kearns-sayresyndroom-progressieve-externe-oftalmoplegiespectrum.** Het ernstige fenotype dat op de kinderleeftijd manifest wordt, wordt kearns-sayresyndroom genoemd, het milde, volwassen fenotype progressieve externe oftalmoplegie. Centraal staan ptosis en oftalmoplegie, in combinatie met myopathie en inspanningsintolerantie. De oogbewegingen in het horizontale vlak zijn verstoord. Bij de juveniele vorm bestaan vaak ook retinopathie, hartritmestoornissen, doofheid, psychomotorische retardatie, ataxie en diabetes mellitus type 2 (MODY).

*Diagnostiek.* Meestal is de oorzaak een deletie in mitochondriaal DNA. Een enkele maal betreft het een mutatie in nucleair DNA, zoals in *POLG*, het gen dat een rol speelt bij de replicatie van mitochondriaal DNA. Routinebiochemisch onderzoek kan normaal zijn; bij de juveniele vorm is de eiwitconcentratie in de liquor vaak verhoogd. Vanaf adolescentenleeftijd kunnen, net als bij andere mitochondriale myopathiën, bij histologisch onderzoek van een spierbiopt zogenaamde *ragged red fibers* worden aangetroffen.

*Behandeling.* Er is geen gerichte behandeling. Naast ondersteunende maatregelen wordt vaak een combinatie van voedingssupplementen gegeven. Tot nu toe is echter geen duidelijk effect van dit soort behandelingen gerapporteerd.

**Co-enzym Q10-deficiëntie.** Bij adolescenten en jongvolwassenen kan Q10-deficiëntie het beeld geven van progressieve myopathie, soms met ataxie, neuropathie en convulsies.

*Diagnostiek.* Het CK kan sterk verhoogd zijn. In enkele laboratoria kan de co-enzym Q10-concentratie worden bepaald. Secundaire Q10-deficiëntie komt onder meer voor bij statinetherapie. Er zijn meerdere gendefecten bekend. Bij biochemisch onderzoek van een spierbiopt wijst sterke verlaging van de activiteit van complex II en III op Q10-deficiëntie.

*Behandeling.* Suppletie met co-enzym Q10 heeft een gunstig effect. Dit is het enige ademhalingsketendefect waarbij therapie effectief kan zijn.

**Geïsoleerde mitochondriale myopathie.** Er zijn veel patiënten beschreven met myopathie zonder aantasting van andere organen, al kunnen dan in het beloop van de ziekte ook andere klachten bijkomen. Doorgaans betreft het proximale myopathie, vrijwel altijd gecombineerd met inspanningsintolerantie en vermoeidheid.

*Diagnostiek.* Routinebiochemisch onderzoek kan normaal zijn. Inspanningsonderzoek toont verminderde zuurstofconsumptie, verminderd vermogen en snelle oploop van de hartfrequentie. Bij histologisch onderzoek van een spierbiopt worden *ragged red fibers* aangetroffen. In het mitochondriale DNA kunnen puntmutaties en deleties worden gevonden. Defecten in nucleaire genen, waaronder *POLG*, kunnen soortgelijke gevolgen hebben.

*Behandeling.* Er is geen gerichte therapie, maar trainingsprogramma's hebben een positief effect op spierkracht, vermoeidheid en kwaliteit van leven.

## Lipinedeficiëntie

Lipinedeficiëntie blijkt een belangrijke oorzaak te zijn van spierkramp en recidiverende episoden van ernstige rabdomyolyse bij kinderen. De klachten ontstaan meestal al voor het zesde levensjaar, soms echter pas op middelbare leeftijd. Net als bij de vetzuuroxidatiestoornissen wordt de rabdomyolyse geluexerd door infecties, langdurige inspanning, vasten en soms anesthesie. Soms blijven inspanningsintolerantie en proximale spierzwakte ook tussen de aanvallen aanwezig.

*Diagnostiek.* De CK-concentratie kan tot ver boven 10.000 U/l oplopen; biochemisch en metabool onderzoek laat verder geen afwijkingen zien. In het spierbiopt is accumulatie van vetdruppels zichtbaar. De diagnose wordt gesteld door het aantonen van een mutatie in het gen *LIPINI*.

*Behandeling.* Er is geen specifieke behandeling voor deze aandoening. Leefregels moeten voorkomen dat er rabdomyolyse optreedt.

## Literatuur

- Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (red). *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 2e druk. Berlijn: Springer Verlag, 2003.
- Saudubray JM, Berghe G van den, Walter J (red). *Inborn metabolic diseases*. 5e druk. Berlijn: Springer Verlag, 2012.

## Hoofdstuk 12

# ORTHOPEDISCHE AANDOENINGEN

*P.G.M. Maathuis*

### Introductie

Kinderen klagen meestal niet spontaan over pijn in het bewegingsapparaat, maar gaan mank lopen. Bij mank lopen zijn gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek essentieel. Bij het lichamelijk onderzoek moet het kind in ondergoed en blootsvoets worden onderzocht. Vooral bij peuters kan de oorzaak van een afwijkend looppatroon variëren: van een vergeten splinter in de voet tot een fractuur.

De oorzaken van mank lopen veranderen met de leeftijd. Men kan drie leeftijdsgroepen onderscheiden: peuters (1 tot 3 jaar), basisschoolkinderen (4 tot 10 jaar) en tieners (11 tot 15 jaar) (Tabel 12-1). In dit hoofdstuk komen de orthopedische oorzaken aan bod.

### Aangeboren aandoeningen

**Neuromusculaire aandoeningen.** Neuromusculaire ziekten gaan vaak gepaard met een afwijkend looppatroon vanaf de eerste stapjes. De meest voorkomende neuromusculaire oorzaak is milde unilaterale of bilaterale cerebrale parese. De perinatale anamnese kan in combinatie met de aanwezigheid van verhoogde tonus, hyperreflexie en clonus bij lichamelijk onderzoek meer inzicht geven. Bij rennen worden de symptomen vaak duidelijker zichtbaar. Spierdystrofie komt minder vaak voor, maar moet bij jongens worden overwogen als oorzaak van vallen en spierzwakte.

**Ontwikkelingsdysplasie van de heup.** Kinderen met ontwikkelingsdysplasie van de heup en heupluxatie gaan over het algemeen iets later lopen dan leeftijdgenoten. Het been aan de aangedane zijde is korter, wat leidt tot tenenloop

**Tabel 12-1. Differentiaaldiagnose van mank lopen**

LEEFTIJDSCATEGORIE	DIFFERENTIAALDIAGNOSE
Alle leeftijden	Septische artritis Osteomyelitis Fractuur Maligniteit Kindermishandeling
1-3 jaar	Coxitis fugax Neuromusculair Heupdysplasie
4-10 jaar	Inflammatoire aandoeningen Coxitis fugax Ziekte van Perthes Anisomelie Groeipijn
11-15 jaar	Epifysiolyse van de femurkop Surmenage Osteochondritis dissecans Tarsale coalitie

en een trendelenburggang. Als beide heupen zijn aangedaan, leidt dat tot versterkte lumbale lordose met bilaterale trendelenburggang en tot verbreding van het perineum.

**Anisomelie.** Een progressief verschil in beenlengte uit zich doordat het kind neigt om eenzijdig op de tenen te gaan lopen. De mate van anisomelie kan vastgelegd worden met de 'plankjesmethode'. Staande lange opnamen van beide benen geven de mogelijkheid om radiologisch de lokalisatie en ernst van de anisomelie vast te stellen.

**Tarsale coalitie.** Tussen de verschillende voetwortelbeentjes, vooral tussen calcaneus en naviculare en tussen talus en calcaneus, kan een congenitale kraakbenige verbinding zitten. Bij oudere kinderen kan deze verbinding gaan verbenen en klachten geven. Daarbij is de peroneale musculatuur vaak gecontraheerd en wordt een rigide platvoet gevonden. Voor de diagnose zijn meestal aanvullende röntgenopnamen (driekwartopnamen van de voet) of CT nodig.



## Verworven aandoeningen

**Fracturen.** Fracturen vormen een van de belangrijkste oorzaken van mank lopen. Meestal is de oorzaak duidelijk. Een uitzondering vormt de zogenaamde 'peuterfractuur', waarbij de anamnese vaak geen duidelijk trauma vermeldt. Dit geldt bijvoorbeeld voor schuin verlopende fissuren in de diafyse van de tibia. Fracturen in het voet- en enkelgebied zijn vaak moeilijk te diagnosticeren. Soms zijn de afwijkingen zo subtiel dat pas 10 dagen na het voorval afwijkingen zichtbaar zijn bij botscentigrafie of röntgenonderzoek.

**Coxitis fugax.** Dit is de meest voorkomende oorzaak van mank lopen bij kinderen tussen 3 en 10 jaar. Ook septische artritis kan mank lopen veroorzaken, maar bij septische artritis staat de pijn voorop en weigert het kind meestal te lopen. De diagnose coxitis fugax wordt per exclusionem gesteld; eerst moet septische artritis worden uitgesloten. In de acute fase is differentiatie echter moeilijk. Bij twijfel wordt een gewrichtspunctie onder narcose verricht; hiervoor moet men het kind tijdig nuchter houden.

**Ziekte van Perthes.** De ziekte van Perthes is een zelfbeperkende aandoening van de femurkop, naar alle waarschijnlijkheid op basis van onvoldoende doorbloeding ervan. De pijn waar deze aandoening mee gepaard kan gaan, wordt aangegeven in heup, lies of knie. Bij vroege presentatie kunnen de radiologische afwijkingen nog ontbreken. MRI en botscentigrafie kunnen dan nuttig zijn.

**Epifysiolyse van de femurkop.** Deze aandoening, waarbij de heupkop ter hoogte van de epifysaire schijf afglijdt, doet zich vooral bij tieners voor, een paar jaar voor het sluiten van de groeischijven. De symptomen zijn pijn en bewegingsbeperking van de heup; soms staan knieklachten op de voorgrond. Met röntgenonderzoek van het bekken, inclusief een lauensteinopname met de benen in de 'kikkerstand', is de afwijking meestal zichtbaar te maken.

**Surmenage.** Overbelasting geeft voornamelijk pijnklachten, meestal ter hoogte van de knie. Meisjes in de puberteit worden vaak geplaagd door patellofemorale klachten als gevolg van surmenage.

**Ziekte van Osgood-Schlatter.** Dit is een apofysitis van de tuberositas tibiae. De behandeling bestaat, net als bij surmenage, uit een gericht fysiotherapeutisch oefenprogramma waarbij de spieren getraind worden zonder de overbelasting te verergeren.

**Osteochondritis dissecans.** Ook hierbij is meestal de knie aangedaan, soms elleboog of enkel. De voorkeurslokalisatie is de laterale zijde van de mediale femurcondyl. Een 'poortopname' van de knie kan de laesie zichtbaar maken. Als het stukje gewrichtskraakbeen losschiet, kan het als corpus librum slotklachten van de knie geven.

## Kindermishandeling

Recidiverende episoden van pijn en mank lopen, onduidelijke, acuut ontstane klachten en klachten ontstaan onder onduidelijke omstandigheden moeten de arts doen denken aan kindermishandeling. Nadere aanwijzingen kunnen worden verkregen door zorgvuldig lichamelijk onderzoek en door aanvullend röntgenonderzoek ('skeletstatus'). Hematomen op ongebruikelijke plaatsen, oude littekens, ongebruikelijke fracturen, bijvoorbeeld een dwarse fractuur waar een spiraalfractuur wordt verwacht, en multipole ribfracturen zonder duidelijke oorzaak wijzen op kindermishandeling.

## Literatuur

- Sponseller PD (red). *Orthopaedic knowledge update: pediatrics 2*. Rosemont: AAOS, 2002.
- Visser JD. *Kinderorthopedie: pluis of niet pluis. Een leidraad voor de eerstelijns gezondheidszorg*. 11e druk. Groningen: Van Denderen, 2012.

## Hoofdstuk 13

### MUSCULOSKELETALE PIJN

*M.O. Mensink, E.P.A.H. Hoppenreijns en  
W. Armbrust*

#### Inleiding

Pijn is door de *International Association for the Study of Pain* (IASP) gedefinieerd als een subjectieve, onaangename sensorische en emotionele ervaring, die geassocieerd is met feitelijke of dreigende weefselschade of in dergelijke termen wordt beschreven. Dat pijn een subjectief fenomeen is, betekent dat wat een patiënt zegt te ervaren als pijn, ook als zodanig door de hulpverlener moet worden geaccepteerd. Op de kinderleeftijd komt pijn veel voor, maar deze trekt gewoonlijk in korte tijd weg. De pijn heeft meestal een onschuldige oorzaak; inflammatoire oorzaken zijn zeldzaam. Ook chronische pijn (pijn die langer dan 3 maanden bestaat, iedere dag op dezelfde plek) komt echter ook vaak voor: gemiddeld bij ongeveer een kwart van de schoolgaande jeugd. De lokalisatie van de pijn hangt af van de leeftijd. Jonge kinderen klagen het meest over buikpijn. Vanaf 8 jaar komen musculoskeletale pijnklachten, hoofdpijn en buikpijn ongeveer even vaak voor: bij ruim een vijfde van de kinderen.

De differentiaaldiagnose van musculoskeletale pijn is lang en omvat ook ernstige ziekten. Vooral meisjes in de adolescentenleeftijd klagen vaak over botten en spieren. De pijn betreft meestal meerdere gewrichten en gaat vaak gepaard met psychosociale problemen; de pijn heeft grote invloed op het kind en zijn omgeving. Verder zijn vaak ook vermoeidheidsklachten, concentratiestoornissen en slaapstoornissen aanwezig.

**Nomenclatuur.** De definities van de verschillende pijnsensaties worden gegeven in Tabel 13-1. Bij dysesthesie wordt een normale sensibele ervaring als onaangenaam ervaren. Bij allodynie wordt een prikkel die normaliter geen pijn doet, als pijnlijk ervaren, zoals vegen over de onbeschadigde huid; bij hyperalgesie wordt een pijnlijke prikkel als pijnlijker ervaren dan normaal.

**Tabel 13-1. Nomenclatuur van pijn**

NAAM	OMSCHRIJVING
Anesthesia dolorosa	pijn in een anesthetisch gebied
Causalgie	Syndroom van continue brandende pijn, allodynie en hyperpathie na een traumatisch zenuwletsel, vaak gecombineerd met vasomotorische en sudomotorische disfunctie en later trofische veranderingen
Dysesthesie	Een onaangename abnormale sensatie
Hyperalgesie	Ongewoon veel pijn na een stimulus die normaal pijn uitlokt
Hyperesthesie	Verhoogde gevoeligheid voor stimulatie, exclusief die van visus, gehoor, reuk en smaak.
Hyperpathie	Een pijnsyndroom gekarakteriseerd door een pijnlijke reactie op een (herhaalde) stimulus, met een verlaagde pijndrempel
Neuralgie	Pijn in het verloop van een of meer zenuwen
Neuritis	Ontsteking van een of meer zenuwen

**Pathofysiologie.** Een pijnlijke ervaring begint als een nociceptieve stimulus, veroorzaakt door mechanische, thermische of inflammatoire schade in het weefsel. Deze leidt tot depolarisatie van bepaalde vezels van het perifere zenuwstelsel, met als gevolg een respons die via het convergerende neuron in de dorsale hoorn van het ruggenmerg en de tractus spinothalamicus naar de thalamus voert en vandaar naar verschillende gebieden in de hersenen. Cyclo-oxygenase, arachidonzuur, prostaglandine E en pro-inflammatoire cytokinen spelen een belangrijke rol bij de nociceptieve stimulus op weefselniveau. Een descenderend inhiberend systeem grijpt vanuit de hersenen aan op de dorsale hoorn van het ruggenmerg en zorgt voor hyperpolarisatie, waardoor het meer moeite kost voor een nociceptief signaal om tot depolarisatie te komen en de hersenen te bereiken.

**Chronische pijn.** Wanneer een sterke of langdurig herhaalde nociceptieve stimulus aan het convergerende neuron in de dorsale hoorn van het ruggenmerg wordt aangeboden, treedt het *wind-up*-fenomeen op. Dit houdt in dat dezelfde depolariserende stimulus meer kans maakt ook daadwerkelijk post-synaptische depolarisatie teweeg te brengen. Dit resulteert erin dat de pijnwaarnemingsdrempel wordt verlaagd: dezelfde stimulus leidt tot een sterkere pijnper-

ceptie. Daarnaast ontstaat secundaire hyperalgesie: overbelasting van het convergerende neuron met nociceptieve stimuli zorgt dat andere sensorische modaliteiten, zoals gnostische sensibiliteit en tast- en temperatuurzin, worden gencodeerd als nociceptief. Dit is de basis van hyperalgesie, dysesthesie en allodynie. Op den duur raken ook de naburige convergerende neuronen, zelfs die in aanliggende ruggenmergsegmenten, betrokken bij dit proces, met toenemende secundaire hyperalgesie. Terwijl de oorspronkelijke laesie al lang geheeld kan zijn en bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen meer aantoonbaar zijn, houdt het centrale zenuwstelsel de pijnperceptie geactiveerd.

De nociceptieve signalen worden verwerkt in de pijnmatrix, een aantal samenwerkende hersenregionen die voor een belangrijk deel ook bij andere basale en cognitieve hersenfuncties zijn betrokken. Pijnverwerking kan zo leiden tot verhoogde waakzaamheid en toegenomen angst. Evolutionair gezien is deze koppeling nuttig: het individu herkent de situatie rond de nociceptieve stimulus en probeert verergering of herhaling te voorkomen. Verder is de pijnperceptie geïntegreerd met ratio, planning en abstraherend vermogen. Deze koppelingen zijn in belangrijke mate verantwoordelijk voor het gedrag bij pijnperceptie.

Het functioneren van de pijnmatrix is afhankelijk van de leeftijd van het individu. Naarmate een kind ouder wordt, is het beter in staat om pijn te interpreteren en over de perceptie ervan na te denken. Het kan angst hebben over het verloop van de pijn in de toekomst en nadenken over de erdoor veroorzaakte beperkingen, met een gevoel van isolement als gevolg. Beide emotionele toestanden activeren delen van de pijnmatrix, wat op zijn beurt de pijnperceptie weer stimuleert.

**Pijnbestrijding.** Succesvolle pijnbehandeling vergt het inzetten van de juiste medicatie. Daarbij moet onderscheid worden gemaakt tussen perifere inflammatoire pijn, pijn door weefselschade, zoals bij verwonding, (perifere) neuropathische pijn en verhoogde pijnperceptie als gevolg van de complexe interactie van *wind-up*, verminderde descenderende inhibitie en verhoogde vigilantie.

*Inflammatoire pijn.* Inflammatoire pijn kan het beste worden gecoupeerd door in te grijpen in het inflammatoire proces zelf. Vooral NSAID's en corticosteroïden zijn effectief bij ontstekingsprocessen. NSAID's remmen cyclo-oxygenase, waardoor de omzetting van arachidonzuur naar onder meer prostaglandine E2 wordt geremd.

*Pijn door weefselschade.* Hierbij kan paracetamol pijnvermindering geven. Paracetamol grijpt aan op cyclo-oxygenase (subtype 2) en stimuleert de afgifte van anandamide in de synapsspleet. Het heeft zowel een perifeer als

een centraal pijnstillend effect. Wanneer paracetamol en NSAID's onvoldoende pijnstilling geven, komen opioïden in aanmerking.

*Neuropathische pijn.* Schade aan zenuwvezels leidt ertoe dat de normale depolarisaties niet goed worden doorgegeven. Bovendien ontstaan dan ectopische depolarisaties. De signalen die de hersenen ontvangen, zijn daardoor verstoord en worden vaak als pijnlijk geïnterpreteerd. Gabapentine kan dan de pijnperceptie verminderen en middelen als de noradrenalineheropnameremmer amitriptyline versterken het descenderende inhiberende systeem.

*Beïnvloeding van de pijnmatrix.* Wanneer een kind voldoende cognitief vermogen heeft voor reflexie, kan psychotherapeutische interventie helpen om de pijnmatrix te dempen en zo de pijnperceptie te verminderen. Ook de manier waarop de ouders omgaan met de pijn van het kind, kan worden aangegrepen om de pijnperceptie van het kind in gunstige zin te beïnvloeden.

## Oorzaken van musculoskeletale pijn

**Gegeneraliseerde hypermobiliteit.** Hypermobiliteit komt bij kinderen frequent voor, meestal zonder dat er sprake is van de ziekte van Ehlers-Danlos of een geassocieerde congenitale aandoening. Voor de diagnose worden meestal de beightoncriteria gebruikt (Tabel 13-2), hoewel niet vaststaat hoe die bij kinderen moeten worden gebruikt. Afhankelijk van het ras kan tot 60% van de kinderen aan het criterium voor hypermobiliteit voldoen zonder dat zij klachten hebben.

Van het *benigne hypermobiliteitssyndroom* wordt gesproken als gegeneraliseerde hypermobiliteit gepaard gaat met gewrichtsklachten in afwezigheid van een reumatologische aandoening. De klachten treden niet alleen op bij belasting, maar vaak ook 's nachts. De symptomen ontstaan meestal al op jonge leeftijd en verdwijnen meestal spontaan aan het einde van de puberteit. Geruststelling doet de klachten vaak afnemen. Behandeling is meestal niet nodig. Soms is kortdurende fysiotherapie nuttig, waarbij de aandacht ligt op balans, spiertraining en conditietraining. Enige aanpassing van de lichamelijke activiteit kan nuttig zijn, maar sporten moet niet worden afgeraden; liefst moet worden gestreefd naar normale sport- en spelparticipatie. Bij frequente enkel-luxaties kan schoenaanpassing nodig zijn.

**Groeipijn.** Groeipijn komt veel voor. De pijn is vooral gelokaliseerd in de onderbenen en de klachten treden vooral 's avonds en 's nachts op. Voordat de diagnose mag worden gesteld, moet een organische oorzaak worden uitgeslo-

**Tabel 13-2. Criterium voor hypermobiliteit: de beightonschaal<sup>1</sup>**

ACTIE	PUNTEN
Duwen duimen tegen volaire zijde van de onderarm	Links: 1; rechts: 1
Passieve hyperextensie vingers tot 90°	Links: 1; rechts: 1
Meer dan 10° extensie van de ellebogen	Links: 1; rechts: 1
Meer dan 10° extensie van de knieën	Links: 1; rechts: 1
Aanraken vloer met handpalmen, benen gestrekt	1

<sup>1</sup>: Van hypermobiliteit wordt bij volwassenen gesproken bij  $\geq 4$  punten; bij kinderen wordt vaak  $\geq 6$  punten aangehouden.

ten. Geruststelling en aandacht doen de klachten vaak al afnemen en wrijven en warmte zijn effectief. De prognose is goed.

**Chondromalacie van de patella.** Bij adolescenten (vooral meisjes) berust pijn in de knie vaak op het patellofemoralepijnsyndroom, chondromalacie van de patella. De pijn wordt meestal retropatellair gelokaliseerd en treedt vooral op bij fietsen, hardlopen, diep buigen en traplopen. Bij buigen van de knie zijn crepitaties hoorbaar en de pijn kan worden geluxeerd door compressie van de patella. De klachten verdwijnen vrijwel altijd aan het eind van de puberteit. Geruststelling is belangrijk. Soms kan een patellabandje enige verlichting geven; bij overgewicht is vermagering van belang. Andere therapie is niet voorhanden.

**Juvenile fibromyalgie.** Het juvenile fibromyalgiesyndroom wordt gekenmerkt door gegeneraliseerde musculoskeletale pijn. De aandoening begint meestal in de puberteit en gaat als regel vergezeld van andere symptomen, zoals hoofdpijn, buikpijn, vermoeidheid en slaapstoornissen. De diagnose berust op het opwekken van pijn door palpatie van de zogenaamde pijnpunten (*tender points*). In 1985 zijn criteria opgesteld voor het juvenile fibromyalgiesyndroom (Tabel 13-3). Pijnpuntonderzoek is echter lastig: er is geen vaste pijn drempel, het onderzoek wordt vaak niet gestandaardiseerd verricht en ook controlepunten zijn vaak positief, hetgeen de criteria minder betrouwbaar maakt. Daar komt bij dat de diagnose fibromyalgie door patiënt en ouders vaak wordt gekoppeld aan chroniciteit en een ongunstige prognose, terwijl dat met een goede aanpak niet zo hoeft te zijn.

De nadruk moet er dan ook op worden gelegd dat de klachten kunnen verdwijnen. In een recente Duitse richtlijn wordt voorgesteld om de term juvenile fibromyalgie te verlaten en te volstaan door een omschrijving: een chronisch pijnsyndroom, gelokaliseerd in meerdere lichaamsregio's en met somatische en psychische aspecten. De therapie bestaat uit behandeling van

**Tabel 13-3. Yunuscriteria voor juveniel primair fibromyalgiesyndroom**

---

**Hoofdcriteria**

---

Diffuse musculoskeletale pijn op > 3 plaatsen in het lichaam  
Klachten gedurende > 3 maanden zonder onderliggende medische oorzaak  
Normaal bloedonderzoek  
Vijf of meer positieve welomschreven *tender points*

---

**Nevecriteria**

---

Vermoeidheid  
Slaapstoornissen  
Chronische angst of spanning  
Chronische hoofdpijn  
Prikelbaredarmsyndroom  
Gevoel van wekedelenzwellling  
Doofheid of tintelingen in de extremiteiten  
Pijn die varieert door angst of stress  
Pijn die varieert door weer  
Pijn die varieert door lichamelijke activiteit

---

psychosociale problemen (eventueel met cognitieve gedragstherapie) en fysiotherapie met gedoseerde lichamelijke belasting, met aandacht voor de slaapproblemen. Eventueel wordt op proef melatonine voorgeschreven. Medicamenteuze pijnstilling kan zinvol zijn; daarvoor is verwijzing naar een expertisecentrum nodig. Bij persisterende klachten kan kinderrevalidatie worden overwogen.

**Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) type 1.** Dit syndroom gaat gepaard met pijn in een of meer extremiteiten, meestal in de sok- of handschoenregio. De pijn is hevig en gaat vaak gepaard met hyperalgesie en allodynie. Aanraking op zichzelf is al zeer pijnlijk. Vaak bestaan er doorbloedingsproblemen en oedeem, met blauw verkleurde, koud aanvoelende hand of voet. Bij volwassenen gaat aan CRPS type 1 een trauma vooraf, maar bij kinderen kan het trauma ontbreken. De prognose is beter dan bij volwassenen, hoewel recidieven vaak voorkomen. Dystrofie van huid en nagels is prognostisch ongunstig.

Er is geen bewezen effectieve behandeling. De meeste ervaring is opgedaan met cognitieve gedragstherapie en fysiotherapie. Medicamenteuze behandeling kan bestaan uit acetylcysteïne, calciumantagonisten als nifedipine



en lokale sympathicusblokkade. Ernstige gevallen moeten worden behandeld in een expertisecentrum.

**Onbegrepen pijnklachten.** Bij veel kinderen zijn de klachten van het houdings- en bewegingsapparaat niet goed te classificeren: centrale sensitisatie zonder aanwijsbare somatische oorzaak. Bij nauwkeurige anamnese kan vaak nog wel een gebeurtenis worden achterhaald die het pijnsysteem heeft geactiveerd, zoals overbelasting van een spier, maar die staat in geen verhouding meer tot de pijnperceptie. Er kan een disbalans bestaan tussen belasting en belastbaarheid. Een klassiek voorbeeld is het kind met een druk sport- en sociaal programma dat overgaat naar het voortgezet onderwijs, met daardoor een te hoge psychische en fysieke belasting. Ook pesten, faalangst en dergelijke kunnen de trigger vormen.

Onbegrepen pijnklachten kenmerken zich vaak door een discrepantie tussen de (normale) bevindingen bij lichamelijk onderzoek en de (grote) invloed van de pijn op het dagelijks leven. Deze klachten moeten niettemin serieus worden genomen. Door na te gaan aan welke oorzaak de ouders en het kind zelf denken, kan gericht op de angst worden ingegaan. Als aanvullend onderzoek wordt ingezet, moet vooraf duidelijk worden gemaakt tot welke aandoeningen het onderzoek zich beperkt en dat enerzijds emotionele factoren invloed hebben op dergelijke klachten, terwijl anderzijds langdurig pijn invloed heeft op de psyche. De kinderen zijn vaak gebaat bij geïntegreerde behandeling, gericht op fysieke en emotionele aspecten. Dat kan een cognitief gedragsmatig programma zijn of een behandeling volgens het gevolgenmodel. Verschillende revalidatiecentra hebben goede programma's voor kinderen met pijnklachten aan het houdings- en bewegingsapparaat.

## Literatuur

- Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol* 2011;22:390-404.
- Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S. Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:55-61.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895-926.
- Merskey DM, Bogeluk N (red). *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2e druk, aanvulling 2011. Seattle: IASP Press, 1994;209-14.

- Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:329-51.
- Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AAJ, Hunfeld JA, et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain* 2000;87:51-8.
- Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106:531-6.
- Zernikow B, Gerhold K, Bürk G, et al. Definition, Diagnostik und Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des sogenannten Fibromyalgiesyndroms bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz* 2012;26:318-30.

# Deel III: SYSTEMISCHE AUTO- IMMUUNZIEKTEN



## Hoofdstuk 14

### JUVENIELE DERMATOMYOSITIS

*D. Schonenberg-Meinema en  
A. van Royen-Kerkhof*

#### Inleiding

Juveniele dermatomyositis (JDM) is de meest voorkomend juveniele idiopathische inflammatoire myopathie. Het is een zeldzame aandoening, berustend op systemische vasculopathie van onbekende etiologie en gekenmerkt door typische huidafwijkingen en gegeneraliseerde ontsteking van vooral dwarsgestreept spierweefsel. Vooral de proximale spieren van de extremiteiten (schoudergordel en bekkengordel) en de spieren van nek en romp zijn aangedaan. Ook farynxspieren, ademhalingspijeren, myocard en musculatuur van het maag-darmkanaal kunnen bij het ziekteproces betrokken zijn.

Zeldzaam is de amyopathische vorm van JDM (dermatomyositis sine myositis), waarbij de karakteristieke huidverschijnselen niet gepaard gaan met spierzwakte. Nog zeldzamer is juveniele polymyositis, die zich kenmerkt door spiersymptomen zonder de huidverschijnselen.

**Epidemiologie.** In Noord-Amerika bedraagt de jaarlijkse incidentie van JDM 1,5 tot 4 per miljoen kinderen onder de 16 jaar. Voor blanken geldt dat de aandoening 2,5 keer zo vaak voorkomt bij meisjes als bij jongens. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is ongeveer 7 jaar.

#### Pathofysiologie

JDM wordt primair beschouwd als een vasculopathie, waarbij de afwijkingen aan het spierweefsel mogelijk het gevolg zijn van ischemie. De etiologie is grotendeels onbekend, maar vermoedelijk spelen zowel genetische achtergrond en omgevingsfactoren als immuundisfunctie en een specifieke bindweefsel-

respons een rol. Wat betreft de genetische achtergrond, wordt HLA B8-DRB1\*0301 vaker aangetroffen en spelen polymorfismen in de genen voor TNF-alfa en interleukine-1 mogelijk een rol bij het ontstaan en de ernst van JDM.

Typische histologische afwijkingen in de spier zijn zwelling van het capillaire endotheel met obliteratie van het lumen, perifasciculaire atrofie van de spiervezels, perivasculaire ontsteking met infiltratie van mononucleaire cellen, de- en regeneratie van spiervezels, fibrosering van endomysium en perimysium en de aanwezigheid van tubuloreticulaire inclusies. In de huid vindt men infiltratie van mononucleaire cellen en afsluiting van capillairen, met vacuolisering van basale keratinocyten, oedeem van het bovenste deel van de dermis en atrofie van de epidermis. Bij immunofluorescentie wordt in de aangedane vaten van spierweefsel en huid verhoogde expressie gevonden van MCH-1 (melanineconcentrerend hormoon) en van de complementfactoren C5 tot C9, het *membrane attack complex* (MAC).

## Klinische presentatie

JDM kan zich op twee manieren presenteren. Bij de acute vorm staan hoge koorts, malaise, huidafwijkingen en snel progressieve spierzwakte voorop. In het merendeel van de gevallen is het begin echter sluipend, waarbij de symptomen in enkele maanden ontstaan. De diagnose wordt dan vaak pas laat gesteld.

**Anamnese.** Algemene symptomen zijn lusteloosheid, humeurigheid, slechte eetlust en prikkelbaar gedrag. Soms is er sprake van subfebriële temperatuur of koorts. Bij de helft van de kinderen zijn huidafwijkingen het eerste symptoom; ze kunnen 2 maanden tot ruim een jaar voorafgaan aan de spierverschijnselen. Bij een kwart van de kinderen beginnen de klachten met spierzwakte, zich uitend als vermoeidheid, verminderde activiteit, vallen, struikelen, onhandigheid en moeite met activiteiten als traplopen, oprapen van voorwerpen, hoofd optillen, omhoog komen uit lig- of zithouding (teken van Gowers), aan- en uitkleden en de armen boven het hoofd heffen. Slikklachten en onduidelijke spraak kunnen een voorbode zijn van respiratoire insufficiëntie. Soms zijn de aangedane spieren pijnlijk. Ook gewrichtsklachten komen voor.

**Lichamelijk onderzoek.** De kinderen ogen vaak mat en vermoeid. De huidafwijkingen zijn kenmerkend (Tabel 14-1). Er kan gegeneraliseerd exantheem

**Tabel 14-1. Huidverschijnselen bij juvenile dermatomyositis<sup>1</sup>**

LOKALISATIE	HUIDAFWIJKINGEN
Oogleden	Livide rood-roze verkleuring Teleangiëctasieën Periorbitaal oedeem
Aangezicht	Livide rood-roze verkleuring voorhoofd Vlindervormig erytheem
Handen	Knokkelerytheem Papels van Gottron Teleangiëctasieën en splinterbloedingen in nagelriemen Acrocyanose Raynaudfenomeen
Anders	Erythemateuze laesies strekzijde grote gewrichten Gegeneraliseerd erytheem Ulceraties (gangreen) Calcinose

<sup>1</sup>: Zie [dermatology-s10.cdlib.org/1502/reviews/photoessay/riderphotos.html](http://dermatology-s10.cdlib.org/1502/reviews/photoessay/riderphotos.html)

bestaan of alleen een V-vormig exantheem in hals en nek (sjaalteken). De livide, rozerode tot lila verkleuring van bovenste oogleden en voorhoofd wordt heliotroop erytheem genoemd. Er kan periorbitaal oedeem bestaan. Het vlindervormige erytheem op de wangen kan zich uitbreiden tot de binnenste ooghoeken. Op de dorsale zijde van de vingergewrichten komen symmetrisch livide papels voor (gottronpapels). De huidafwijkingen zijn gelokaliseerd op de strekzijde van vingergewrichten (PIP, DIP en MCP) en soms tenen, aan de strekzijde van ellebogen en knieën en aan de mediale zijde van de enkels. De handpalmen kunnen rood, droog en gebarsten zijn en slechte doorbloeding kan acrocyanose en raynaudfenomeen veroorzaken. Op bovenste oogleden en nagelriemen kunnen teleangiëctasieën worden gezien; ook kunnen op drukpunten van de huid vasculitische ulcerae ontstaan.

Er is symmetrische proximale spierzwakte van armen, benen, nek- en rompmusculatuur en soms ook de distale musculatuur. De spieren zijn vaak pijnlijk bij rek en palpatie. Vanaf het begin kunnen contracturen aanwezig zijn met flexie- en extensiebeperking van ellebogen, knieën, heupen en voeten. Peesreflexen en sensibiliteit zijn normaal. Verder kan artritis of artralgie voorkomen en soms ook tendinitis of periostitis. Bij een derde van de kinderen ontstaan calcificaties in huid of spieren; meestal ontstaan ze in de loop van het ziekteproces, waarschijnlijk als uitin van chronische laaggradige ontstekingsac-

tiviteit. Ook andere organen, zoals slokdarm, ogen, myocard, longen en hersenen, kunnen bij het ziekteproces betrokken zijn.

## Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van myopathie omvat neurologische aandoeningen (spierdystrofie), metabole oorzaken (mitochondriële myopathie) en infectieuze aandoeningen. Myopathische symptomen kunnen voorkomen bij medicatiegebruik (corticosteroiden), andere bindweefselziekten (SLE, vasculitiden, sarcoidose), vitamine D-deficiëntie, gestoorde schildklier- en bijnierfunctie, hypocalciëmie en hypokaliëmie. Dermatomyositis is bij kinderen geen paraneoplastisch verschijnsel of basis voor maligniteit. Myositis kan wel deel uitmaken van een overlapsyndroom, zoals MCTD met SLE, sclerodermie of sjögrensyndroom. De combinatie van JDM met inflammatoire darmziekten, diabetes mellitus type 1 en coeliakie is zeldzaam.

## Aanvullende diagnostiek

De eerste algemeen geaccepteerde criteria voor dermatomyositis en polymyositis zijn in 1975 opgesteld door Bohan en Peter (Tabel 14-2). Ondanks nieuwe diagnostische methoden als MRI en spierechografie zijn deze criteria nog steeds bruikbaar. Bij symmetrische proximale spierzwakte en afwijkende spierenzymen in combinatie met de typische huidafwijkingen kan een spierbiopsie achterwege blijven. In alle andere gevallen is histologisch onderzoek van een spierbiopsie nodig voor het stellen van de diagnose.

**Bloedonderzoek.** In het serum worden als uiting van spierontsteking meestal verhoogde concentraties gevonden van de spierenzymen CK, aldolase, LDH, aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT). Bij JDM is de rol van CK als maat voor ontstekingsactiviteit beperkt; bij een derde van de kinderen is de concentratie in het begin van de ziekte zelfs normaal. BSE en CRP zijn ten hoogste licht verhoogd. Soms worden ANA aangetroffen, soms ook ENA; de aanwezigheid van Mi-2-antistoffen is meestal geassocieerd met een gunstiger beloop. Anti-Jo-1, gericht tegen aminoacyl-tRNA-synthetase, is aanwezig bij het zogenaamde antisynthetasesyndroom, gekenmerkt door myositis, interstitieel longlijden, artralgie en raynaudfenomeen. Dit ziektebeeld kent een matige respons op immunosuppressieve therapie. Er zijn toenemend



**Tabel 14-2. Criteria voor juvenile dermatomyositis van Bohan en Peter**

---

Karakteristieke huidafwijkingen  
*gecombineerd met ten minste 3 van de volgende 4 kenmerken*  
Symmetrische zwakte van de proximale musculatuur  
Verhoging van de spierenzymen CK, LDH, ASAT en aldolase  
Elektromyografische veranderingen passend bij myositis  
Histologische veranderingen in spierweefsel passend bij myositis

---

aanwijzingen dat bij kinderen met JDM myositisspecifieke antilichamen kunnen voorkomen.

**Beeldvormend onderzoek.** Met spierechografie en in het bijzonder MRI kan ontstekingsactiviteit in spierweefsel, fascie en subcutis worden aangetoond. Elektromyografie kan uitkomst bieden wanneer er twijfel bestaat over de diagnose.

**Immunohistologie.** Spierbiopsie is niet altijd noodzakelijk. De combinatie van typische huidafwijkingen met tekenen van myositis en spierzwakte is bewijzend voor de diagnose JDM. De optimale plaats voor een biopsie van huid, spier en fascie kan worden bepaald met behulp van echografie of MRI van de aangedane spieren, meestal m. deltoideus of m. quadriceps/vastus lateralis. Immunopathologisch onderzoek van spierweefsel wordt zowel op in paraffine ingebed als op ingevroren materiaal uitgevoerd; dat van huidweefsel op ingevroren materiaal. De beoordeling van het spierbiopt moet worden verricht door een patholoog met specifieke expertise op dit gebied.

**Spierfunctieonderzoek.** Spierkrachtmeting en spierfunctieonderzoek zijn cruciaal voor het vervolgen van het ziekteverloop. Met de *childhood myositis assessment scale* (CMAS) wordt de spierfunctie vastgelegd (zie Hoofdstuk 28). Met behulp van geïsoleerde myometrie of de MMT-8, een manuele spiertest, wordt de spierkracht van de individuele spiergroepen gemeten.

**Overige diagnostiek.** Aantasting van de slokdarmmusculatuur kan worden vastgesteld met motiliteitsonderzoek van de slokdarm (videofluoroscopie). Bij verdenking op longaantasting is longfunctieonderzoek met CO-diffusie aangegeven, eventueel gevolgd door hogeresolutie-CT. Myocarditis, pericarditis en geleidingsstoornissen kunnen worden gediagnosticeerd met ecg en echocardiografie. Vasculitis van de retinale vaten kan worden vastgesteld met fundo-

scopie. Met capillaroscopie kunnen afwijkingen van de capillairen in het nagelbed in beeld worden gebracht.

## Behandeling

De behandeling van JDM moet worden gecoördineerd door een kinderreumatologisch centrum. Bij acute presentatie bestaat het risico op verslikken, aspiratie en respiratoire insufficiëntie. Interstitiële pneumonie vereist direct agressieve therapie; cardiale problematiek kan leiden tot ritmestoornissen.

Bij de medicamenteuze behandeling wordt in eerste instantie gestreefd naar remissie-inductie met prednison. Afhankelijk van de ernst wordt gestart met methylprednisolon i.v., gedurende 3 dagen 15 à 30 mg/kg (maximaal 1000 mg) per dag, of prednison oraal, 1 à 2 mg/kg per dag gedurende minimaal 4 weken. Op geleide van de ziekteactiviteit wordt de dosering in enkele maanden afgebouwd. Daarnaast wordt steröïdesparende immunosuppressieve behandeling gestart met MTX, eenmaal per week 10 à 20 mg/m<sup>2</sup>, of ciclosporine. In sommige gevallen komt ook gammaglobuline intraveneus in aanmerking. Ernstige vasculitis, fasciitis en interstitiële longziekte worden behandeld met cyclofosfamide. Bij refractaire JDM kan behandeling met monoklonale antistoffen, zoals rituximab (anti-CD20) en infliximab (TNF-blokker) effectief zijn. Ernstige vasculitis, fasciitis of interstitiële longziekte wordt behandeld met ciclofosfamide.

Na de acute fase wordt gedurende 1 tot 2 jaar onderhoudsbehandeling gegeven. Voor het behoud van de spierkracht en ter voorkoming van contracturen is specialistische fysiotherapie nodig. De huidafwijkingen vereisen soms een aparte behandeling. Soms wordt een goed effect gezien van corticosteroidzalf of tacrolimuszalf. Ook orale behandeling met hydroxychloroquine kan effectief zijn. De huid moet worden beschermd tegen de zon. Voor calcinosis cutis bestaat geen afdoende behandeling; incidenteel worden goede resultaten gemeld van calciumantagonisten en bisfosfonaten. Chirurgische excisie geeft zelden een goed resultaat; recidieven treden vaak op. De kalkdeposities kunnen spontaan verdwijnen.

## Complicaties en prognose

Bij ongeveer 5% van de kinderen ontstaat een andere systeemziekte, zoals systemische vasculitis of een overlapsyndroom (MCTD). De mortaliteit bedraagt 3 tot 10% en wordt vooral veroorzaakt door complicaties in de acute fase, zoals

respiratoire insufficiëntie, pneumonitis, acute maag-darmlbloedingen en opportunistische infecties. In de acute fase hebben veel patiënten last van dysfaagie en gastro-oesofageale reflux. Verder kunnen ulcera, pneumatosis intestinalis en darmperforatie voorkomen. Complicaties op pulmonaal gebied betreffen interstitiële pneumonie, mediastinaal emfyseem, diffuse capillaritis met longbloedingen en acuut respiratoir *distress*-syndroom.

JDM kan op drie manieren verlopen: monocyclisch, waarbij de patiënt na 6 maanden tot 2 jaar volledig geneest, polycyclisch en continu chronisch. De prognose is mede afhankelijk van tijdige diagnose en therapeutische interventie. Ernstige myositis, atrofie en fibrosering van de spieren kunnen leiden tot contracturen. Bij zo'n 70% van de kinderen is de functionele uitkomst redelijk tot goed, bij 25% resteren geringe atrofie en contracturen en 5% is op den duur rolstoelafhankelijk. Op volwassen leeftijd blijven inspanningstolerantie en uithoudingsvermogen verminderd.

De huidafwijkingen kunnen lang blijven bestaan, ook nog nadat spierkracht en spierfunctie volledig zijn hersteld. Bij sommige kinderen ontstaan forse calcificaties in de weke delen. Deze kunnen zeer pijnlijk zijn en contracturen veroorzaken. De calcinose kan door de huid heen breken, met het risico van secundaire infectie.

## Literatuur

- Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:216-24.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009;15(2):1.
- Huber AM, Robinson AB, Reed AM, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:546-53.
- Martin N, Li CK, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: new insights and new treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:41-50.
- Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:664-75.

# Hoofdstuk 15

## SYSTEMISCHE VASCULITIS

*A. van Royen-Kerkhof en W. Armbrust*

### Inleiding

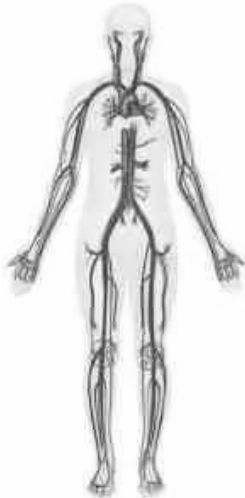
Vasculitiden hebben als gemeenschappelijk kenmerk de ontsteking van de vaatwand. Aan vasculitis moet worden gedacht wanneer een ziekteproces meerdere organen of orgaansystemen treft en bij bepaalde (combinaties van) symptomen (Tabel 15-1). Men onderscheidt primaire en secundaire vasculitis. De primaire vasculitiden vormen een heterogene groep; ze worden ingedeeld naar de grootte van de predominant aangedane vaten, naar het histopathologische beeld of naar de presenterende symptomen. Secundaire vasculitiden kunnen bijvoorbeeld optreden in aansluiting aan infecties, zoals post-streptokokkenvasculitis en endocarditis, of bij systemische auto-immuunziekten, zoals SLE, JIA en sjögrensyndroom.

De in 1994 vastgestelde indeling van primaire systemische vasculitiden op basis van vaatgrootte is recent herzien (Tabel 15-2, Figuur 15-1). Deze vooral op volwassenen gerichte indeling is niet zozeer bedoeld voor de diagnostiek als wel voor de classificatie. In 2006 zijn de criteria voor primaire systemische vasculitiden bij kinderen herzien. De meeste primaire vasculitiden zijn zeldzaam, lastig te diagnosticeren en moeilijk te behandelen. De differentiaaldiagnose is lang en behelst zowel infecties als maligne aandoeningen. Aan vasculitis moet worden gedacht bij de trias koorts, gewichtsverlies en verhoogde ontstekingsparameters. De verdere klinische symptomen worden mede bepaald door het type vaatontsteking en het kaliber van de betrokken vaten. Behandeling moet in een expertisecentrum plaatsvinden.

**Tabel 15-1. Symptomen en bevindingen passend bij vasculitis**

Koorts, gewichtsverlies, malaise, moeheid  
Palpabele purpura, noduli, urticaria, livedo reticularis, oppervlakkige flebitis, ischemische laesies  
Artralgie of artritis, myalgie of myositis  
Serositis  
Onverklaarde cardiovasculaire en pulmonale afwijkingen, nefritis  
Multipele mononeuropathie  
Destructief ontstekingsproces in de (bovenste) luchtwegen  
Verhoogde BSE en CRP, anemie, leukocytose, aminotransferasestijging

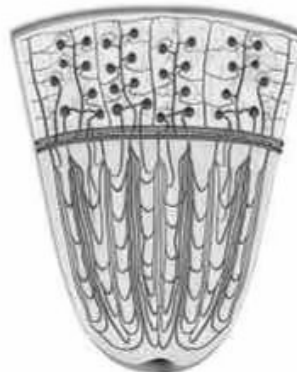
**A Large Vessels**



**B Medium Vessels**



**C Small Vessels**



**Figuur 15-1.** Chapel Hill Consensus Conference-nomenclatuur voor de vaatgrootte; de nier is als voorbeeld genomen. A: grote vaten (aorta plus grote aftakkingen en de corresponderende venen); B: middelgrote vaten (hoofdvasen van de organen en de eerste aftakkingen); C: kleine vaten (intraparenchymale arteriën, arteriolen, capillairen, venulen and venen). Met toestemming overgenomen uit Jenette JC et al, 2013.

**Tabel 15-2. Chapel hillclassificatie van primaire vasculitiden**

ZIEKTE	BIJ KINDEREN
<b>Grote vaten</b>	
Reuscelarteriitis	Nooit
Takayasusyndroom	Zelden
<b>Middelgrote vaten</b>	
Polyarteriitis nodosa	Zelden
Cutane polyarteriitis nodosa	Zelden
Ziekte van Kawasaki	Frequent
<b>Kleine vaten, niet met ANCA geassocieerd</b>	
IgA-vasculitis (purpura van Henoch-Schönlein)	Frequent
Essentiële cryoglobulinemische vasculitis	Zelden
Antiglomerulairebasaalmembraanziekte (goodpasturesyndroom)	Zeer zelden
<b>Kleine vaten, met ANCA geassocieerd</b>	
Granulomatose met polyangiitis (wegenergranulomatose)	Zelden
Microscopische polyangiitis	Zelden
Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (churg-straussyndroom)	Zelden
<b>Slechts een orgaan betreffend</b>	
Cutane leukocytoclastische vasculitis	Zelden
Cutane arteriitis	Zelden
Primaire angiitis van het centrale zenuwstelsel	Zelden
Geïsoleerde aortitis	Zeer zelden
<b>Variabel</b>	
Ziekte van Behçet	Zelden
Cogansyndroom	Zelden

## Vasculitis van de grote vaten

**Takayasuarteriitis.** Onder de vasculitiden van de grote vaten vallen arteriitis temporalis (reuscelarteriitis), een aandoening die alleen bij volwassenen wordt gezien, en takayasuarteriitis. Takayasuarteriitis is een segmentale reuscelarteriitis van de aorta en de grote vertakkingen, leidend tot aneurysmata en

stenosering. De aandoening komt vooral voor bij volwassen vrouwen, maar kan ook op de kinderleeftijd voorkomen.

*Klinische bevindingen.* De manifestaties, zoals koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies en anorexie, zijn aspecifiek, hetgeen de diagnose bemoeilijkt. Later ontstaan hoofdpijn, dyspneu en hartkloppingen, met daarnaast bijvoorbeeld artralgie, artritis of myalgie en soms ischemische verschijnselen.

Bij lichamelijk onderzoek zijn onverklaarde hypertensie en niet-palpabele pols aan armen of benen suggestief voor takayasuarteriitis (*pulseless disease*). Soms kunnen bij oogonderzoek karakteristieke vaatwandafwijkingen in de retina worden gezien.

*Aanvullend onderzoek.* Vrijwel altijd zijn BSE, CRP en leukocytengetal verhoogd. Auto-antistoffen zijn zelden aantoonbaar. Bij radiologisch onderzoek worden soms calcificaties van aorta of grote arteriën en prestenotische dilataties gezien. Met dopplerechografie van de arteriën en eventueel arteriografie kunnen de vaatafwijkingen in beeld worden gebracht. Een mogelijk voordeel van MRI (MR-angiografie) en positronemissietomografie is dat ook tekenen van actieve ontsteking kunnen worden waargenomen. De classificatiecriteria staan vermeld in Tabel 15-3.

*Behandeling.* De primaire behandeling bestaat uit corticosteroïden in hoge dosis in combinatie met een steroïdsparend immunosuppressivum als MTX of MMF. Als dat onvoldoende effectief is, kan behandeling met cyclofosfamide worden overwogen. In therapieresistente gevallen is incidenteel succes beschreven van behandeling met rituximab, infliximab en tocilizumab. Trombosevorming wordt tegengegaan met acetylsalicylzuur in lage dosis. Na de acute fase van de ziekte kan vaatchirurgie noodzakelijk zijn.

---

**Tabel 15-3. Diagnostische criteria voor takayasuarteriitis**

---

*Minimaal 3 van de volgende 6 kenmerken*

Aanvang voor de leeftijd van 40 jaar

Afsluiting van een vat in een arm of been

Verminderde pulsaties in de arteria brachialis links of rechts

Meer dan 10 mm Hg verschil in systolische bloeddruk tussen beide armen

Geruis over de arteriae subclaviae of de aorta

Arteriografische aanwijzingen voor vernauwing of afsluiting van de gehele aorta, de belangrijke aftakkingen of grote arteriën in de extremiteiten

---

## Vasculitis van de middelgrote vaten

**Ziekte van Kawasaki.** De ziekte van Kawasaki komt vrijwel uitsluitend voor bij kinderen. De jaarlijkse incidentie in de Verenigde Staten wordt geschat op 17,1 per 100.000 kinderen jonger dan 5 jaar. In Azië en in gebieden waar veel Aziaten wonen, ligt de incidentie hoger en is de gemiddelde leeftijd van de patiënten lager. Er lijkt een seizoeninvloed te zijn.

*Etiologie en pathogenese.* Gezien de hogere incidentie bij Aziatische kinderen wordt een genetische predispositie waarschijnlijk geacht. In *genome-wide association*-studies is een aantal *single nucleotide polymorphisms* gevonden die zijn geassocieerd met de ziekte van Kawasaki. De pathogenese is onbekend. De belangrijkste hypothese veronderstelt de aanwezigheid van superantigenen; toxinen van *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* kunnen via *toll-like receptoren* grote populaties CD4- en CD8-positieve T-cellen activeren, die via de inductie van polyklonale B-celstimulatie een auto-immunreactie uitlokken.

*Klinische verschijnselen.* De ziekte verloopt in drie stadia: een acute fase met koorts, die zonder medicatie 10 tot 14 dagen aanhoudt, een subacute fase met een duur van 2 tot 4 weken en een chronische fase. De koorts is obligaat en bereikt vaak pieken boven 39 °C. Daarbij ontstaat een polymorfe rode, maculopapuleuze uitslag op de romp met uitbreiding naar gezicht en extremiteiten. Vaak treden erytheem van handpalmen en voetzolen en oedeem van handen en voeten op. Ook de slijmvliezen zijn vaak aangedaan, meestal in de vorm van erytheem van lippen en orofarynx, aardbeientong en gebarsten en bloederige lippen. In het acute stadium kan dubbelzijdige niet-purulente bulbair conjunctivitis optreden, die vrij lang kan persisteren, en cervicale lymfadenopathie. De symptomen hoeven niet alle tegelijkertijd aanwezig te zijn. Andere acute symptomen zijn prikkelbaarheid, meningeale prikkeling, buikpijn en diarree, hydrops van de galblaas, steriele urethritis, asymptomatische uveïtis en oligo-articulaire artritis. Ongeveer 2 tot 3 weken na het ontstaan van de koorts volgt vervelling van de huid van vingers en tenen.

Cardiale complicaties vormen een belangrijk probleem; de ziekte van Kawasaki is de belangrijkste oorzaak van verworven hartproblemen bij kinderen. In de acute fase kan de vasculitis myocarditis en pericarditis veroorzaken. Aneurysmata van de coronairarteriën kunnen al binnen 1 à 6 weken na de acute fase ontstaan. Er kunnen ook aneurysmata optreden in andere middelgrote arteriën, zoals de arteriae brachiales en femorales.

*Aanvullend onderzoek.* Bij presentatie zijn vrijwel altijd BSE, CRP en leukocytengetal verhoogd. Trombocytose ontstaat in het algemeen pas na 7 tot 10 dagen. De aanwezigheid van anemie en hypoalbuminemie is geassocieerd



**Tabel 15-4. Diagnostische criteria voor de ziekte van Kawasaki**

---

Koorts gedurende ten minste 5 dagen

*Gecombineerd met ten minste 4 van de volgende 5 kenmerken*

Veranderingen van de perifere extremiteiten (in de acute fase erytheem van handpalmen en voetzolen, oedeem van handen en voeten; in de reconvalescentiefase vervelling van de huid van vingers en tenen) of van de perineale huid

Polymorf exantheem

Bilaterale conjunctivitis

Veranderingen van lippen of mondslimvlies (hyperemie van orale en faryngeale mucosa)

Cervicale lymfadenopathie

*Als met echografie aantasting van de coronairarteriën is vastgesteld, kan worden volstaan met minder dan 4 kenmerken*

---

met een grotere kans op cardiale complicaties. Verder kunnen lichte stijging van de aminotransferasen, urinesedimentsafwijkingen (steriele pyurie) en lichte pleiocytose in de liquor worden gevonden. ANCA kunnen worden aangetroffen, maar zonder dat deze gericht zijn tegen bekende antigenen als proteïnase 3 en myeloperoxidase. Bij histopathologisch onderzoek, dat overigens meestal niet nodig is voor het stellen van de diagnose, wordt necrotiserende vasculitis gezien met fibrinoïde necrose van de middelgrote arteriën.

*Diagnose.* Voor de definitieve diagnose moet worden voldaan aan de (recent gereviseerde) diagnostische criteria (Tabel 15-4). Bij zuigelingen komen echter regelmatig incomplete vormen van de ziekte voor; deze worden vaak niet herkend. Bij jonge kinderen met onbegrepen koorts en prikkelbaarheid moet altijd worden gedacht aan de ziekte van Kawasaki. Bij kinderen met koorts en coronaire aneurysmata kan de diagnose worden gesteld met minder dan vier van de vijf criteria. In de differentiaaldiagnose staan onder andere erythema multiforme, roodvonk, systemische JIA, mazelen en andere virale infecties met erytheem, het toxischeshocksyndroom, sepsis en leptospirose.

*Behandeling.* Met intraveneuze toediening van immunoglobulinen (IVIG) in hoge dosis binnen 10 dagen na het begin van de koorts worden risico op en ernst van coronaire aneurysmata sterk verminderd. Een eenmalige dosering van 2 g/kg is vaak voldoende, toe te dienen over een periode van 16 tot 48 uur. Deze behandeling wordt gecombineerd met carbasalaatcalcium. Er is geen significant verschil aangetoond in de incidentie van coronaire aneurysmata tussen behandeling met carbasalaatcalcium in hoge (80 à 100 mg/kg per dag in 4 ×) en in lagere dosis (30 à 50 mg/kg per dag).

**Tabel 15-5. Predictiemodel van Kobayashi voor onvoldoende respons op IVIG bij de ziekte van Kawasaki**

PREDICTOR	PUNTEN <sup>1</sup>
Natriumconcentratie $\leq$ 133 mmol/l	2
$\leq$ 4 ziektedagen voor start behandeling	2
ASAT $\geq$ 100 U/l	2
$\geq$ 80% neutrofiële granulocyten in differentiatie	2
CRP $\geq$ 100 mg/l	1
Leeftijd $\leq$ 12 maanden	1
Trombocytengetal $\leq$ 300 x 10 <sup>9</sup> /l	1

<sup>1</sup>: Kans op onvoldoende respons: bij 0-3 punten 5%, bij 4-6 punten 43%, bij  $\geq$  7 punten 75%.

beter wordt verdragen, wordt in de meeste recente richtlijnen 30 tot 50 mg/kg per dag geadviseerd. Enkele dagen nadat de temperatuur genormaliseerd en de CRP gedaald is, kan de dosis carbasalaatcalcium worden teruggebracht tot 3 à 5 mg/kg eenmaal per dag; bij afwezigheid van aneurysmata kan de behandeling na 6 weken worden gestaakt. In geval van aneurysmata wordt deze behandeling in lage dosering echter voortgezet om trombosevorming te voorkomen. Het effect van andere NSAID's is onvoldoende onderzocht.

*Onvoldoende respons op IVIG.* 20% van de patiënten vertoont onvoldoende respons op een eenmalige gift IVIG. Bij deze patiënten is het risico op coronaire aneurysmata groot. Met de kobayashiscore (Tabel 15-5) kan het risico van IVIG-resistentie worden vastgesteld. Deze score is weliswaar erg specifiek, maar weinig sensitief. Daarom is recent in Europees verband consensus bereikt over de introductie van corticosteroiden in drie situaties: bij gebleken IVIG-resistentie (persisterende koorts of ontstekingsactiviteit of klinische symptomen langer dan 48 na de IVIG-toediening); bij kenmerken van ernstige ziekte (kinderen jonger dan 1 jaar; ernstige ontstekingsverschijnselen met persisterend verhoogde CRP, afwijkende leverwaarden, hypoalbuminemie en anemie; tekenen van shock of hemofagocytose); en bij reeds aanwezige dilatatie van de coronairarteriën. In deze gevallen wordt prednison geadviseerd in een dosis van 2 mg/kg per dag gedurende 5 tot 7 dagen, tot de CRP is genormaliseerd, waarna de medicatie in 2 tot 3 weken wordt uitgesloten. Bij onvoldoende respons op de eerste IVIG-gift kan worden overwogen om IVIG nog een tweede keer toe te dienen. Ook dan is de aanbeveling om behandeling met corticosteroiden te starten.

*Prognose.* De ziekte van Kawasaki heeft een zelfbeperkend beloop. Zonder behandeling ontstaan echter coronaire aneurysmata bij 20 tot 25% van de

**Tabel 15-6. Richtlijnen voor follow-up van kinderen met de ziekte van Kawasaki op basis van risiconiveau**

MEDISCHE THERAPIE	BEPERKING ACTIVITEIT	CARDIOLOGISCHE FOLLOW-UP	INVASIEVE DIAGNOSTIEK
<b>I: Geen afwijkingen in coronairarteriën aangetoond</b>			
Carbasalaatcalcium gedurende 6-8 weken	Geen restrictie na eerste 6-8 weken	Na 1 jaar echocardiografie	Geen indicatie voor coronairangiografie
<b>II: Voorbijgaande afwijkingen van de coronairarteriën, verdwijnend binnen 6-8 weken</b>			
Carbasalaatcalcium gedurende 6-8 weken	Geen restrictie na eerste 6-8 weken	Na 1 jaar echocardiografie	Geen indicatie voor coronairangiografie
<b>III: Eén klein tot middelgroot aneurysma in een grote coronairarterie</b>			
Carbasalaatcalcium 3-5 mg/kg.dag tot aangetoonde volledige regressie van aneurysma	Geen competitie sport; wel recreatiesport	Jaarlijkse controles (ecg, echocardiografie, eventueel inspanningstest); stresstest en myocardperfusiescan op indicatie	Coronairangiografie als controles aanwijzingen geven voor ischemie
<b>IV: Eén (zeer) groot aneurysma (&gt; 6-8 mm) of multipele aneurysmata in één coronairarterie zonder obstructie</b>			
Carbasalaatcalcium 3-5 mg/kg.dag; bij zeer groot aneurysma cumarinderivaat toevoegen (INR 2,0-2,5)	Geen contactsport, geen competitie sport wel recreatiesport	Haljaarlijkse controles (ecg, echocardiografie, eventueel inspanningstest); stresstest en myocardperfusiescan op indicatie	Coronairangiografie 6-12 maanden na herstel, zo nodig eerder; herhalen als controles aanwijzingen geven voor ischemie <sup>1</sup>

**Tabel 15-6. (vervolg)**

MEDISCHE THERAPIE	BEPERKING ACTIVITEIT	CARDIOLOGISCHE FOLLOW-UP	INVASIEVE DIAGNOSTIEK
<b>V: Obstructie van coronairarterie</b>			
Carbasalaatcalcium 3-5 mg/kg.dag plus cumarine-derivaten (INR 2,0-2,5) Even-tueel bètablokker om zuurstofconsumptie van myocard te verminderen	Geen contactsport, geen competitie-sport; wel recreatiesport	Halfjaarlijkse controles (ecg, echocardiografie, eventueel inspanningstest); stresstest en myocard-perfusiescan op indicatie	Coronairangiografie ter bepaling beleid (bypass, catheterinterventie) en collateraalvorming; herhalen als controles (vererging van de) ischemie suggereren

<sup>1</sup>: Ook in sommige andere situaties (bijvoorbeeld bij atypische pijn op de borst of als de leeftijd een dynamische stresstest onmogelijk maakt) wordt electieve hartkatheterisatie aangeraden ter opsporing van subklinische obstructie van de coronairarteriën.

kinderen. Risicofactoren zijn persisterende koorts na toediening van IVIG, laag hemoglobinegehalte, laag serumalbumine, hoog CRP, mannelijk geslacht en leeftijd jonger dan 1 jaar. Voor langetermijnfollow-up en behandeling van aneurysmata heeft de *American Heart Association* richtlijnen opgesteld (Tabel 15-6). Voor advies betreffende vaccinaties bij IVIG, zie Hoofdstuk 26.

**Polyarteriitis nodosa.** Polyarteriitis nodosa (PAN) is bij kinderen zeldzaam. Hoewel de voorkeurslokalisatie duidelijk verschilt en de typische huidafwijkingen en het koortsbeloop ontbreken, is het ziektebeeld histopathologisch niet te onderscheiden van de ziekte van Kawasaki. De oorzaak is onbekend. De bij volwassenen bestaande associatie met infecties met hiv, hepatitis B-virus, hepatitis C-virus en hemolytische streptokokken is bij kinderen minder sterk aanwezig.

*Klinische bevindingen.* De combinatie onbegrepen koorts, gewichtsverlies en hypertensie is verdacht voor PAN. Bij de hypertensie speelt aantasting van de a. renalis of de lobaire nierarteriën vaak een rol. Verder zijn vaak neurologische symptomen aanwezig, vooral ernstige, meestal asymmetrische sensibele en motorische neuropathie veroorzaakt door multipele mononeuropathie, unilaterale blindheid, convulsies en hemiparese. Ook vasculitis van de testes komt vaak voor, leidend tot zwelling en pijn. Darmischemie door vasculitis van de aa. mesentericae kan het beeld van acute buik geven. De belangrijkste huidafwijking is livedo reticularis. Bij ernstige vasculitis kunnen ook ulcera en gangreen ontstaan.

*Aanvullend onderzoek.* BSE en leukocytengetal zijn vaak verhoogd en er bestaat erythrocyturie of leukocyturie.

*Diagnose.* De diagnose wordt gebaseerd op de klinische bevindingen en het aanvullend onderzoek. Histologische of angiografische (aneurysmata of afsluitingen van viscerale arteriën) bevestiging is nodig. Het serologisch onderzoek is negatief. De diagnostische criteria voor PAN op de kinderleeftijd staan in Tabel 15-7.

*Behandeling.* De behandeling moet plaatsvinden in een gespecialiseerd centrum. De initiële therapie bestaat uit de toediening van corticosteroiden. Meestal wordt MMF toegevoegd als steroïdesparend middel. Bij nefrologische en neurologische symptomen en bij ernstige ziekte wordt de corticosteroïdebehandeling gecombineerd met cyclofosfamide, als regel oraal in een dagdosering van 2 mg/kg. Bij de onderhoudsbehandeling wordt gezocht naar de laagste effectieve prednisondosering in combinatie met een ander immuunosuppressivum (azathioprine, MTX of MMF).

**Tabel 15-7. Criteria voor polyarteriitis nodosa bij kinderen**

---

Histologisch aangetoonde necrotiserende vasculitis van de kleine en middelgrote arteriën of  
Angiografische afwijkingen (aneurysmata, oclusies) van de kleine en middelgrote arteriën  
*In combinatie met ten minste 2 van de volgende 7 kenmerken*  
Huidafwijkingen (livedo reticularis, pijnlijke subcutane noduli, andere vasculitisaesies)  
Myalgie of spierpijn  
Hypertensie  
Mononeuropathie of polyneuropathie  
Sedimentafwijkingen of nierfunctiestoornis  
Pijnlijke of gevoelige testes  
Symptomen passend bij vasculitis van een orgaansysteem

---

**Cutane polyarteriitis.** Cutane polyarteriitis wordt onderscheiden van systemische PAN. De aandoening wordt gekarakteriseerd door pijnlijke, palpabele noduli, die soms ulcereren. Koorts en algehele malaise treden vaak op, evenals myalgie, artralgie en artritis. Bij cutane polyarteriitis doen de organen echter nooit mee. Kortdurende behandeling met corticosteroiden is vaak voldoende om de ziekte onder controle te krijgen, maar recidieven treden vaak op. Soms is een relatie met recidiverende streptokokkeninfecties aantoonbaar. In zeldzame gevallen kan evolutie naar systemische vasculitis plaatsvinden.

## Vasculitis van de kleine vaten

**Henoch-schönleinpurpura.** IgA-vasculitis of henoch-schönleinpurpura (HSP) is de bekendste leukocytoclastische vorm van vasculitis. HSP wordt veroorzaakt door aantasting van de kleine vaten (arteriolen, capillairen, postcapillaire venulen). Het klinische beeld wordt gekenmerkt door palpabele purpura bij een normaal trombocytengetal; het kan gepaard gaan met artritis, buikpijn en glomerulonefritis. Met een incidentie van 10 à 15 per 100.000 kinderen per jaar is HSP de meest voorkomende vorm van vasculitis bij kinderen. De incidentie is het hoogst in de herfst- en wintermaanden en bij jonge kinderen; de gemiddelde leeftijd is 4 tot 7 jaar. Jongens worden iets vaker getroffen dan meisjes.

*Etiologie en pathogenese.* De oorzaak is niet bekend. Er lijkt sprake van een abnormale respons op infecties, met neerslag van IgA-bevattende im-

muuncomplexen. Vaak wordt de ziekte voorafgegaan door een bovenstelucht-weginfectie. Histopathologisch wordt in arteriolen en venulen een leukocyto-clastische vasculitis gezien met infiltratie van neutrofiële granulocyten en kernresten van granulocyten. In de vaatwand, ook in ogenschijnlijk gezonde huid, kunnen neerslagen worden aangetroffen van IgA en in mindere mate van complementfactor 3 en fibrine. In nierbiopten zijn in het mesangium van de glomeruli dezelfde neerslagen zichtbaar, met daarbij een proliferatieve reactie. In de glomerulaire capillairen kunnen dezelfde neerslagen optreden. Dit beeld is ook bekend van IgA-nefropathie, wat suggereert dat IgA-nefropathie en HSP verschillende uitingvormen zijn van dezelfde aandoening.

*Klinische verschijnselen.* HSP gaat vaak gepaard met algehele malaise en subfebriele temperatuur. Palpabele purpura is vereist voor de diagnose. De eerste 24 uur kan de uitslag nog maculopapuleus of urticarieel zijn, maar daarna ontstaat de kenmerkende purpura met 2 à 10 mm grote laesies, petechieën en ecchymosen. De uitslag is met name gelokaliseerd op de onderbenen en op drukplaatsen, zoals de billen, maar ook armen en gezicht kunnen meedoen. De romp blijft meestal gespaard. Een enkele keer vindt men bulleuze laesies of ulceraties. Artritis komt voor bij 82% van de patiënten, meestal in knieën of enkels, soms in polsen of ellebogen. Deze is niet-erosief en verdwijnt spontaan. Bij 50 tot 70% van de patiënten ontstaan maag-darmproblemen, vooral heftige buikkrampen en rectaal bloedverlies (helderrood of occult, maar ook melena). Zeldzame, maar ernstige complicaties zijn ileo-ileale invaginatie, darmnecrose en darmperforatie. Artritis en buikklasten kunnen tot twee weken aan de huiduitslag voorafgaan. Glomerulonefritis wordt gevonden bij zeker 20 tot 50% van de kinderen; deze kenmerkt zich door microscopische of macroscopische hematurie, vaak met proteïnurie, en soms hypertensie of nierinsufficiëntie. De proteïnurie kan nefrotisch syndroom veroorzaken. Bij volwassenen kan nefritis optreden, vaak met een ernstig beloop. Er kan een interval van weken tot enkele maanden bestaan tussen het begin van de HSP en de nefritis. Bij jongens kan orchitis optreden.

Zeldzame symptomen zijn myositis, hemorrhagische cystitis, ureterobstructie, exsudatieve enteropathie, pancreatitis, cholecystitis, longbloedingen, carditis, uveïtis, episcleritis en neurologische verschijnselen. De (gereviseerde) diagnostische criteria voor HSP staan in Tabel 15-8.

*Aanvullend onderzoek.* De diagnose kan vrijwel altijd worden gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Onderzoek van een huidbiopt (inclusief immunofluorescentie) kan de diagnose bevestigen. Het trombocytengetal moet normaal zijn. Bij ongeveer de helft van de patiënten is het serum-IgA verhoogd, met vooral stijging van het IgA1. Er zijn geen biochemische,

hematologische of immunologische afwijkingen die voldoende sensitief of specifiek zijn voor de diagnose HSP.

Bij presentatie moeten bloeddruk en serumcreatinine worden bepaald en moet worden gezocht naar erythrocyturie en proteïnurie. Zolang de ziekte actief is, wordt het urineonderzoek wekelijks herhaald; na herstel volgt frequente controle tot 12 maanden na de ziekteperiode (Figuur 15-2). In geval van hematurie worden ook bloeddruk en serumcreatinine gecontroleerd. Bij nierinsufficiëntie, forse proteïnurie en hypertensie is een nierbiopsie noodzakelijk. Bij verdenking op invaginatie, die meestal in het ileum is gelokaliseerd, heeft echografie de voorkeur boven een coloninloop.

*Behandeling.* Behandeling is meestal niet nodig. Een enkele maal kunnen bedrust en toediening van NSAID's nuttig zijn. Corticosteroiden lijken de duur van gewrichtspijn en vooral buikpijn te bekorten, maar hebben geen effect op de ziekteduur en op het beloop van nefritis en huidafwijkingen. Bij heftige buikpijn kan prednison worden gegeven in een dagdosering van 1 tot 2 mg/kg, gedurende 7 dagen, in 2 à 3 weken uit te sluipen. Invaginatie en perforatie zouden daar echter door kunnen worden gemaskeerd. Bij ernstig verlopende glomerulonefritis is behandeling met methylprednisolon en eventueel andere immunosuppressiva (prednisolon, cyclofosfamide) aangewezen.

*Prognose.* De ziekteduur varieert van enkele dagen tot 2 jaar, met een gemiddelde van 4 weken. Recidieven treden in het eerste halfjaar op bij 30 tot 40% van de kinderen; ze verlopen doorgaans minder heftig dan de oorspronkelijke aanval. Op de lange termijn zijn de nierafwijkingen bepalend voor de prognose. Microscopische hematurie kan meerdere maanden persisteren. Ernstige proteïnurie en nierinsufficiëntie in de eerste fase vergroten de kans op terminale nierinsufficiëntie, zeker als in het nierbiopt uitgebreide extracapillaire glomerulonefritis aanwezig is. De kans op nierinsufficiëntie is daarentegen erg klein als de afwijkingen zich beperkten tot hematurie en geringe proteïnurie. Vrouwen die als meisje HSP doormaakten, hebben een grotere kans op hypertensie en proteïnurie tijdens de zwangerschap.

---

**Tabel 15-8. Diagnostische criteria voor henoch-schönleinpurpura**

---

Palpabele purpura (met de onderste ledematen als voorkeurslokalisatie)

*Gecombineerd met ten minste 1 van de volgende 4 criteria*

Diffuse buikpijn

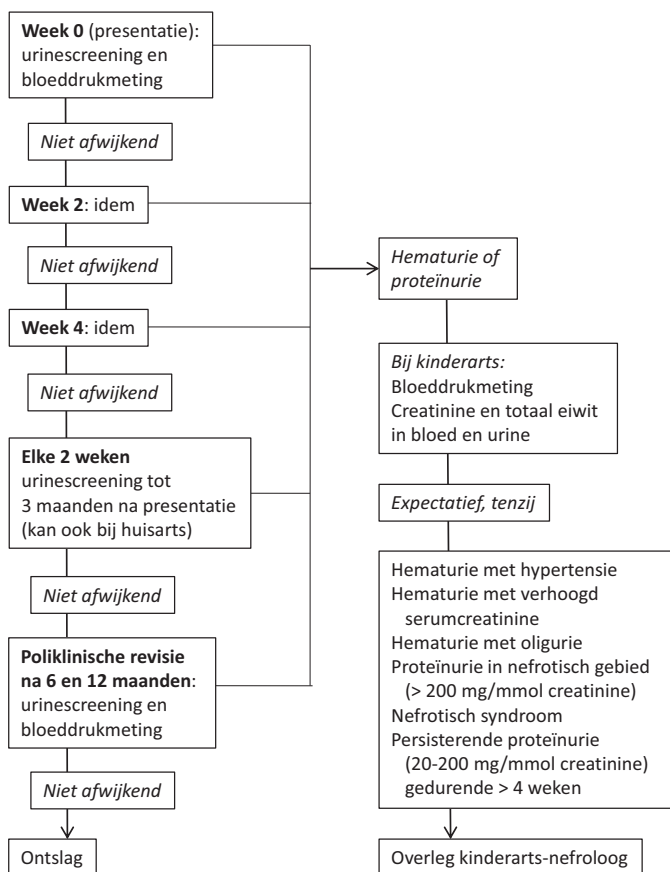
Overwegend IgA-depositie in biopsiemateriaal

Acute artritis of artralgie

Afwijkend urinesediment (hematurie of proteïnurie)

---





**Figuur 15-2.** Stroomschema voor de controle van de nierfunctie bij henoch-schönleinpurpura.

**Acuut hemorragisch oedeem.** Dit is een goedaardige leukocytoclastische vasculitis van de huid die alleen voorkomt bij zuigelingen en jonge peuters. Het begin is acuut met koorts en pijnlijke oedemateuze zwelling van gelaat, oren, oogleden, scrotum, handen en voeten. Er ontstaat purpura in het gelaat en op de extremiteiten. De laesies zijn rond, 0,5 tot 4 cm in diameter, en hebben een donker, soms necrotisch centrum, waardoor een schietschijfaspect ontstaat. Afgezien van de koorts is het kind niet ziek; artritis, buikpijn en nefritis treden niet op. Binnen 1 tot 3 weken genezen de afwijkingen restloos. De prognose is uitstekend. De oorzaak is onbekend. Evenals bij HSP wordt de ziekte vaak voorafgegaan door een infectie, maar de IgA-neerslagen ontbreken meestal.

## Met ANCA geassocieerde vasculitis van de kleine vaten

**Microscopische polyangiitis.** Microscopische polyangiitis kenmerkt zich klinisch door de combinatie van (variabele) longafwijkingen en glomerulonefritis, met daarnaast ook andere uitingen en symptomen van vasculitis van de kleine bloedvaten. Histopathologisch wordt het beeld gezien van necrotiserende vasculitis. Vaak zijn p-ANCA aantoonbaar, gericht tegen myeloperoxidase, maar ook kunnen c-ANCA gericht tegen proteïnase 3 voorkomen. Voor de diagnose is histologisch onderzoek van bijvoorbeeld nierweefsel wenselijk. Aangezien bij deze vasculitis ook grotere vaten aangedaan kunnen zijn, kan overlap met PAN bestaan. De huidige diagnostische criteria stellen dat de aanwezigheid van vasculitis van de kleine vaten en die van ANCA gericht tegen myeloperoxidase of proteïnase 3 de diagnose PAN vrijwel uitsluiten. De behandeling komt overeen met die van GPA.

**Granulomatose met polyangiitis.** GPA, vroeger de ziekte van Wegener genoemd, wordt gekenmerkt door necrotiserende granulomateuze ontsteking en vasculitis van de onderste en bovenste luchtwegen, en necrotiserende glomerulonefritis zonder specifieke immuundeposities. Ook bij deze vorm van primaire vasculitis van de kleine vaten is de klinische variatie groot en kunnen ook grotere bloedvaten zijn aangetast.

*Klinische verschijnselen.* Koorts, gewichtsverlies en anorexie zijn meestal aanwezig, vaak in combinatie met symptomen als neusbloedingen, chronische rinorroe, inspiratoire stridor en hoesten. Bij lichamelijk onderzoek kunnen aanwijzingen voor sinusitis, otitis media en longafwijkingen worden gevonden. Andere klinische verschijnselen zijn artralgie, artritis, en afwijkingen aan huid, ogen, perifere en centrale zenuwstelsel en hart.

*Aanvullend onderzoek.* De diagnostische criteria voor GPA bij kinderen worden gegeven in Tabel 15-9. Vrijwel altijd worden ANCA gevonden tegen proteïnase 3, soms tegen myeloperoxidase. Bij de helft van de patiënten worden hematurie en proteïnurie gevonden, soms als voorbode van nierinsufficiëntie.

*Behandeling.* De behandeling van GPA moet plaatsvinden in een expertisecentrum. Bij de inductiebehandeling worden corticosteroïden gegeven in combinatie met cyclofosfamide. Voor de remissie-inductie lijkt een stootkuur van 2 tot 3 weken in combinatie met cyclofosfamide even effectief als dagelijks orale behandeling. Als een stabiele remissie is bereikt, wordt na 3 tot 6 maanden de cyclofosfamide vervangen door azathioprine, MTX of MMF, naast de laagst mogelijke dosering corticosteroïden. Bij volwassenen zou *S. aureus*-dra-

**Tabel 15-9. Diagnostische criteria voor granulomatose met polyangiitis bij kinderen**

---

*Aanwezigheid van 3 van de volgende 6 kenmerken*

Afwijkend urinesediment (hematurie of proteïnurie)

Histologisch aangetoonde granulomateuze ontsteking

Sinusitis van de sinus paranasales

Subglottische, tracheale of endobronchiale stenose

Afwijkingen op thoraxfoto of CT van de thorax

Aanwezigheid van c-ANCA of tegen proteïnase 3 gerichte ANCA

---

gerschap recidieven kunnen uitlokken, maar deze relatie is bij kinderen niet gevonden, zodat er geen indicatie is voor antibiotische profylaxe. Wel wordt naast de cyclofosfamidebehandeling vaak cotrimoxazol gegeven ter preventie van infecties met *Pneumocystis jiroveci*.

**Eosinofiele granulomatose met polyangiitis.** Deze aandoening, vroeger churg-straussyndroom genoemd, wordt gekenmerkt door eosinofiele granulomen, vooral in bovenste luchtwegen en longen, in combinatie met vasculitis van de kleine en middelgrote vaten. Vaak bestaat er al langer hardnekkig astma; neuspoliepen zijn frequent aanwezig. Er is vaak forse eosinofilie (tot meer dan  $1,5 \times 10^9/l$ ). Weinig frequente, maar ernstige uitingen zijn eosinofiele infiltratie en ontsteking van myocard (hartfalen) of maag-darmkanaal (eosinofiele gastro-enteritis, met kans op perforatie). Multipele mononeuropathie lijkt bij kinderen minder frequent voor te komen dan bij volwassenen. Bij 20% van de patiënten komt extracapillaire necrotiserende glomerulonefritis voor, vrijwel zonder immuudeposities en niet te onderscheiden van de glomerulonefritis bij microscopische polyangiitis en GPA. Bij 25 tot 40% van de patiënten worden myeloperoxidasespecifieke p-ANCA aangetroffen, vooral wanneer vasculitis of glomerulonefritis op de voorgrond staat; wanneer weefselinvasie en eosinofiele ontsteking domineert, ontbreken de p-ANCA meestal.

## Overige vormen van vasculitis

**Ziekte van Behçet** Dit is een zeldzame vorm van systemische vasculitis van zowel arteriën als venen. De prevalentie is het hoogst in Turkije: tussen 110 en 420 per 100.000; in Noord-Amerika is de prevalentie 1 à 2 per 100.000. Er is een associatie met polymorfismen in het gen voor HLA-B\*5101.

*Klinische verschijnselen.* Orale ulcera zijn altijd aanwezig. Periodieke koorts is een belangrijk symptoom bij kinderen. Uveitis anterior en huidverschijnselen als erythema nodosum, folliculitis en pustulosis, ulcera en purpura kunnen aanwezig zijn, evenals artritis en artralgie. De belangrijkste vasculaire complicaties zijn tromboflebitis en veneuze trombose.

*Aanvullend onderzoek.* CRP en BSE kunnen normaal zijn, ondanks de aanwezigheid van orale laesies of oogafwijkingen. Ook ANA en ANCA zijn vaak niet aantoonbaar. De diagnose vergt de aanwezigheid van orale ulcera in combinatie met twee andere criteria (Tabel 15-10). De pathergietest is slechts bij een klein deel van de kinderen positief.

*Behandeling.* Bij orale, genitale en oculaire laesies kan lokale therapie met corticosteroiden effectief zijn. Onderhoudsbehandeling met colchicine kan ernst en frequentie van de aanvallen reduceren. Systemische behandeling met corticosteroiden wordt beperkt tot acute exacerbaties. In ernstige gevallen kan een TNF-blokker uitkomst bieden, zeker wat betreft oogheelkundige complicaties. Bij refractaire ziekte worden (combinaties van) immunosuppressiva toegepast.

**Tabel 15-10. Diagnostische criteria voor de ziekte van Behçet**

TYPE AFWIJKingEN	BEVINDINGEN
Mondafwijkingen	Kleine of grote afteuze of herpetiforme ulceraties, ten minste 3 x recidiverend in twaalf maanden
<b>Gecombineerd met minimaal 2 van de volgende 4 kenmerken</b>	
Genitale afwijkingen	Recidiverende genitale of anale ulcera of Testiszwelling of epididymitis
Oogafwijkingen	Uveitis anterior of posterior of Glasvochtdeposities bij spleetlamponderzoek of Retinale vasculitis
Huidafwijkingen	Erythema nodosum of Pseudofolliculitis of Papulopustuleuze laesies of Acne na de puberteit, niet door corticosteroiden
Positieve pathergie	Papel > 2 mm 24-48 uur na prik met naald

## Literatuur

- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014;99:74-83.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group . KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2 (Supl):139-274.
- Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.

## Hoofdstuk 16

# SYSTEMISCHE EN NEONATALE LUPUS ERYTHEMATOSUS

*S. Kamphuis en D.M. Levy*

### Inleiding

SLE is een levenslange auto-immuunziekte met een variabel beloop, die elk orgaansysteem kan betreffen. De diagnose is lastig omdat meerdere orgaan-systemen mee kunnen doen en de ziektemanifestaties sterk kunnen variëren. Bij 10 à 20% van alle patiënten begint de ziekte op de kinderleeftijd. Alhoewel de klinische kenmerken en laboratoriumbevindingen bij kinderen en volwassenen hetzelfde zijn, is het ziektebeloop van SLE bij kinderen duidelijk agressiever, met hogere morbiditeit en mortaliteit. De behandeling van kinderen met SLE hoort thuis in een expertisecentrum.

SLE komt voor bij ongeveer 1 : 10.000 à 100.000 kinderen; 4 tot 5 keer zo vaak bij meisjes als bij jongens. Ter vergelijking: JIA komt ongeveer tienmaal zo vaak voor en systemische JIA bij blanke kinderen ongeveer even vaak als SLE. De aandoening wordt (veel) vaker gezien bij kinderen en volwassenen van Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse en Aziatische afkomst. De ziekte begint meestal rond het 11e tot 13e jaar; voor het 5e jaar komt SLE bijna niet voor. De diagnose wordt gesteld met behulp van de in 2012 gereviseerde en gevalideerde classificatiecriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR) (Tabel 16-1). Voor de diagnose moet de patiënt ten minste aan 4 criteria voldoen, waaronder minimaal één klinisch criterium en minimaal één immunologisch criterium. De 4 criteria hoeven niet gelijktijdig aanwezig te zijn; SLE is bij uitstek een ziekte die zich in de loop van de tijd ontwikkelt. Bij een patiënt met een histologisch bewezen, bij lupus passende nierontsteking in combinatie met ANA of anti-ds-DNA mag de diagnose ook worden gesteld.

**Tabel 16-1. ACR-criteria voor de diagnose lupus erythematosus**

CODE	BEVINDING / BEPALING	CRITERIA
<b>A – Klinische criteria</b>		
A1	Acute cutane lupus	<p>Vlindervormige, rode huiduitslag over wangen en neusbrug</p> <p>Huiduitslag met blaren passend bij lupus TEN-variant van SLE</p> <p>Maculopapulaire lupusuitslag</p> <p>Zonlichtgevoelige huiduitslag passend bij lupus</p> <p><i>In afwezigheid van dermatomyositis</i></p>
	Subacute cutane lupus	<p>Niet-geïnduceerde psoriatiforme of annulaire polycyclische laesies die zonder littekenvorming verdwijnen, soms teleangiectasieën of pigmentveranderingen achterlatend</p>
A2	Chronische cutane lupus	<p>Klassieke discoïde huidafwijkingen: schilferende, verdikte, muntvormige uitslag in gezicht en op hoofdhuid, oren, borst of armen; na verdwijnen blijft vaak een litteken over</p> <p>Hypertrofische lupus verrucosa</p> <p>Lupuspanniculitis (dieper gelegen huidafwijkingen)</p> <p>Slijmvliesafwijkingen</p> <p>Door koude geïnduceerde paars verkleurde handen (<i>chillblain lupus</i>, winterhanden door lupus)</p> <p><i>Discoid lupus-lichen planus overlap</i></p>
A3	Slijmvlieszweertjes (ulcera of aften)	<p>Kleine, soms pijnloze zweertjes in neus of mond (aften op gehemelte suggestiever dan op wangslimvlies of tong)</p> <p><i>In afwezigheid van andere oorzaken</i></p>
A4	Niet-verlittekenende alopecia	<p>Hoofdhaar dat overal dunner of fragieler wordt, met gebroken haren, zonder littekenvorming</p> <p><i>In afwezigheid van andere oorzaken</i></p>

**Tabel 16-1. (vervolg)**

CODE	BEVINDING / BEPALING	CRITERIA
A5	Artritis of artralgie	Zwelling en pijn in $\geq 2$ gewrichten of pijn in $\geq 2$ gewrichten met 30 min ochtendstijfheid
A6	Pleuritis	> 1 dag typische pleuralgie, toenemend bij ademen, of pleuravocht of pleurawrijven
	Pericarditis	<i>In afwezigheid van andere oorzaken</i> > 1 dag typische pericardiale pijn, afnemend bij voorover buigen, of pericardvocht of pericardwrijven of pericarditis op ecg <i>In afwezigheid van andere oorzaken</i>
A7	Nierafwijkingen	Eiwit-creatinineratio in urineportie > 50-100 mg/mmol of eiwitexcretie > 500 mg/24 uur of erythrocytencylinders in urine
A8	Neurologische problemen (zie ook Tabel 16-3)	Convulsies, psychose, cognitieve stoornissen, multipale mononeuropathie, myelitis, perifere of craniale neuropathie, acute verwardheid
A9	Anemie	Hemolytische anemie
A10	Leukopenie	Leukocytengetal minimaal 1 keer < $4,0 \times 10^9/l$ of lymfocytopenie minimaal 1 keer < $1,0 \times 10^9/l$ <i>In afwezigheid van andere oorzaken</i>
A11	Trombocytopenie	Trombocytengetal $\geq 1$ keer < $100 \times 10^9/l$ <i>In afwezigheid van andere oorzaken</i>
<b>B – Immunologische criteria</b>		
B1	ANA	Boven lokale referentiewaarde
B2	Anti-ds-DNA	Boven lokale referentiewaarde (bij ELISA boven 2 x referentiewaarde)
B3	Anti-Sm	Aantoonbaar
B4	Antifosfolipideantistoffen	Positieve lupusanticoagulanstest of Matig verhoogde anticardiolipineantistoffen of Matig verhoogde anti- $\beta 2$ -glycoproteïne 1-antistoffen (2 x positief in $\geq 3$ maanden)



**Tabel 16-1. (vervolg)**

CODE	BEVINDING / BEPALING	CRITERIA
B5	Complementverbruik	C3 verlaagd, C4 verlaagd, CH50 verlaagd
B6	Positieve directe coombs-reactie zonder hemolyse	Toont rodebloedcelantistoffen aan (niet scoren in aanwezigheid van hemolytische anemie)

## Klinische bevindingen

SLE wordt de *great mimicker* genoemd. De klinische kenmerken van SLE zijn niet specifiek; ze komen vaak ook bij andere (auto-immuun)ziekten voor. Vooral in afwezigheid van de klassieke vlindervormige huiduitslag in het gelaat kan de diagnose lastig te stellen zijn. Bij elk kind met klachten in meerdere orgaansystemen (huid, slijmvliezen, bewegingsapparaat, cytopenie, nieren, hersenen) moet SLE in de differentiaaldiagnose staan. Weliswaar is 95% van de SLE-patiënten ANA-positief, maar bij 30% van de patiënten is dat ook de enige positieve auto-antistof. Tabel 16-2 geeft een overzicht van de meest voorkomende klinische kenmerken van kinderen met SLE.

**Tabel 16-2. De meest frequente klinische bevindingen bij kinderen met SLE**

BEVINDINGEN	PREVALENTIE
Koorts	37-100%
Lymfadenopathie	13-45%
Gewichtsverlies	21-32%
Huid- en slijmvlieslaesies	60-90%
Artritis, artralgie, myopathie	60-90%
Nefritis	48-78%
Neuropsychiatrische symptomen	15-95%
Hematologische afwijkingen	50-100%
Gastro-intestinale symptomen	24-40%
Cardiovasculaire symptomen	25-60%
Pulmonale symptomen	18-81%

**Algemene symptomen** Kinderen die uiteindelijk SLE blijken te hebben, hebben achteraf vaak al langere tijd af en toe last van koorts, moeheid, anorexie, gewichtsverlies, haaruitval en artralgieën. Ook andere symptomen van diffuse gegeneraliseerde ontsteking, zoals lymfadenopathie en hepatosplenomegalie, worden frequent gevonden, zowel bij het begin van de ziekte als bij exacerbaties.

**Mucocutane symptomen.** Het meest typische kenmerk van SLE is de vlinder-vormige uitslag in het gelaat, gelokaliseerd over de jukbeenderen en de neusbrug. Deze wordt gezien bij 60 tot 85% van de kinderen, variërend van minimaal erytheem tot een erythromaculopapuleuze huiduitslag; bij een derde van de kinderen is de uitslag gevoelig voor zonlicht. Ook elke andere huiduitslag kan een uiting zijn van SLE. Niet-verlittekende, gegeneraliseerde alopecia komt vaak voor en telt als een ACR-criterium (Tabel 16-1), maar wordt meestal niet spontaan gemeld; hier moet gericht naar worden gevraagd. Ook (pijnloze) afters in mond- en neusslijmvlies komen veel voor, maar behoren tot de meest specifieke symptomen van SLE.

**Musculoskeletale symptomen.** Artritis treedt op bij 80% van de kinderen. De pijn staat niet altijd op de voorgrond, zodat de artritis een toevallsbevinding kan zijn bij lichamelijk onderzoek. De artritis lijkt op die van JIA, met ochtendstijfheid, zwelling en bewegingsbeperking van zowel kleine als grote gewrichten. De artritis leidt vrijwel nooit tot erosieve afwijkingen. Ook artralgieën komen vaak voor; in combinatie met ochtendstijfheid tellen ze als een ACR criterium (Tabel 16-1). Osteoporose is gerelateerd aan het gebruik van corticosteroiden en geassocieerd met een verhoogd fractuurrisico. Een andere complicatie die vooral (maar niet uitsluitend) wordt gezien bij langdurig corticosteroïdegebruik, is avasculaire necrose, vaak van de femurkop.

**Nefritis.** Bij 50 tot 75% van alle kinderen zijn de nieren aangedaan; bij meer dan 90% ontstaat de SLE-nefritis binnen 2 jaar na de diagnose. De eerste manifestaties van nierziekte variëren van minimale proteïnurie en microscopische hematurie tot proteïnurie passend bij nefrose, ernstige hypertensie, perifeer oedeem, en (acuut) nierfalen. Bij acuut nierfalen met hematurie, trombocytopenie en afwijkingen in het centraal zenuwstelsel moet altijd worden gedacht aan trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Dit is een levensbedreigende trombotische microangiopathie die een andere behandeling nodig heeft dan de glomerulonefritis bij SLE. De ernst van de nefritis correleert vaak niet met de ernst van de klinische symptomen; zelfs bij geringe afwijkingen, zoals persisterende milde proteïnurie, moet een nierbiopsie worden overwo-

**Tabel 16-3. 19 neuropsychiatrische syndromen bij SLE**

---

**Centraal zenuwstelsel**

---

Acute verwardheid  
Angststoornis  
Aseptische meningitis  
Cerebrovasculaire aandoeningen  
Chorea  
Cognitieve disfunctie  
Convulsies  
Demyeliniserend syndroom  
Hoofdpijn (inclusief migraine en benigne intracraniale hypertensie)  
Myelopathie  
Psychose  
Stemmingsstoornis

---

**Perifeer zenuwstelsel**

---

Acute inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie  
(guillain-barrésyndroom)  
Autonome stoornis  
Craniale neuropathie  
Multipele mononeuropathie (*mononeuropathy multiplex*)  
Myasthenia gravis  
Plexopathie  
Polyneuropathie

---

gen. Voor het tijdig opsporen van nefritis moet bij elke patiënt met SLE minimaal 3 x per jaar controle plaatsvinden van bloeddruk, serumcreatinine en urine op proteïnurie, hematurie en celcilinders.

**Neuropsychiatrische symptomen.** SLE kan zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel aantasten. Inmiddels zijn 19 verschillende neuropsychiatrische lupussyndromen beschreven (Tabel 16-3). Neuropsychiatrische symptomen ontstaan in de loop van de ziekte bij 23 tot 65% van de kinderen , bij 85% binnen 2 jaar na diagnose.

*Hoofdpijn* kan worden veroorzaakt door verhoogde intracraniale druk, maar zeker bij patiënten met antifosfolipideantistoffen moet men ook aan sinusstrombose denken. Nieuwe, ernstige hoofdpijn is een alarmsignaal dat onmiddellijke evaluatie vereist.

*Cognitieve disfunctie* uit zich vaak in dalende schoolprestaties en (subtiële) problemen met het kortetermijngeheugen en concentratietaken.

*Psychosen.* Meer dan 10% van de kinderen met SLE ervaart visuele en soms auditieve hallucinaties, vaak gelijktijdig met cognitieve disfunctie en acute verwardheid. Visuele vervormingen komen veel voor ('de klok is niet rond', 'de woorden springen van de pagina af') In tegenstelling tot patiënten met primair psychiatrische psychosen realiseren kinderen met SLE zich dat de hallucinaties niet echt zijn.

*Convulsies* (meestal gegeneraliseerd) komen zelden geïsoleerd voor; ze gaan meestal gepaard met andere neuropsychiatrische symptomen.

**Maag-darmklachten.** Buikpijn is een frequente, maar slecht gekarakteriseerde manifestatie van SLE; de oorzaak kan variëren. Abdominale vasculitis met of zonder darmperforatie is zeldzaam. In combinatie met ascites kan dat wijzen op steriele peritonitis, voorkomend bij minder dan 10% van de patiënten. Pancreatitis is zeldzaam.

**Cardiopulmonale symptomen.** Bij bijna een derde van de kinderen met SLE ontstaan klachten van pericarditis of pleuritis, met kortademigheid, pijn op de borst, tachycardie, precordiale of retrosternale pijn en het onvermogen om plat te liggen. Serositis is een van de weinige SLE-manifestaties waarbij de CRP (fors) oploopt. Andere, zeldzamere cardiopulmonale uitingen zijn myocarditis, niet-infectieuze endocarditis (Libman-Sacks-endocarditis, positieve antifosfolipideantistoffen), interstitiële pneumonitis, longembolie en pulmonale hypertensie.

**Vasculaire manifestaties.** Kleine pijnlijke noduli op de vingertoppen en palpbale purpura van de onderste ledematen duiden op cutane vasculitis. Livedo reticularis en het Raynaudfenomeen zijn niet het gevolg van vasculitis, maar het zijn vaatspasmen. Retinale vasculitis (zich uitend als *cottonwool spots* bij fundoscopie) en vasculitis van het centrale zenuwstelsel zijn zeldzaam.

**Macrofagenactiveringssyndroom.** MAS is een zeldzaam ziektebeeld dat relatief frequent voorkomt bij SLE. De pathofysiologie wordt niet goed begrepen, maar er is sprake van ongecontroleerde immuunactivering met sterk verhoogde aantallen fagocyterende histiocytair cellen in lever, milt, lymfklieren en hersenen. De presentatie kan lijken op acute opvlamming van de ziekte, met koorts en vermoeidheid, maar de combinatie van cytopenie met verhoogde waarden voor CRP, aminotransferasen, bilirubine en LDH, extreem verhoogde ferritine en onverwacht lage BSE wijst op MAS. Het is een potentieel

levensbedreigende complicatie van SLE, waarvoor snelle behandeling met corticosteroïden in hoge dosis nodig is.

## Aanvullend onderzoek

SLE kenmerkt zich door de productie van verschillende autoantistoffen. ANA zijn aanwezig bij meer dan 95% van de patiënten met SLE. Verder vindt men vaak anti-dsDNA en positieve ENA, zoals anti-Sm, anti SS-A (anti-Ro) en anti-RNP. Een ander kenmerk is complementverbruik, met lage serumconcentraties van C3, C4 en CH50; het is vaak een teken van hoge ziekteactiviteit en kan een aanwijzing zijn voor (opvlammende) nefritis.

Antifosfolipideantistoffen (lupusanticoagulans, anticardiolipineantistoffen, antistoffen tegen bèta-2-glycoproteïne 1) zijn aanwezig bij 40% van de kinderen met SLE. Hoewel ze worden geassocieerd met hypercoagulabiliteit, ontstaat trombose uiteindelijk bij minder dan de helft van de patiënten met deze antistoffen. Meestal betreft het diepe veneuze trombose, cerebrale veneuze trombose of longembolie. Arteriële trombose komt minder vaak voor.

**Hematologische en biochemische afwijkingen.** Milde leukopenie (leukocytengetal  $3 \text{ à } 4 \times 10^9/l$ ) is de meest voorkomende hematologische afwijking, meestal het gevolg van lymfopenie (onder  $1 \times 10^9/l$ ) en minder vaak van neutropenie. Hemolytische anemie komt voor bij 10 tot 15% van de kinderen en kan ernstig verlopen. De trombocytopenie kan variëren van mild (trombocytengetal onder  $100 \times 10^9/l$ ) tot zeer ernstig (onder  $10 \times 10^9/l$ ). Bij chronische ITP, zeker als deze gepaard gaat met positieve ANA, moet men bedacht zijn op de evolutie naar SLE.

Een verhoogde BSE in aanwezigheid van een normale CRP ondersteunt de diagnose SLE. Ook tijdens SLE-exacerbaties is de CRP vaak normaal of slechts minimaal verhoogd. Een (sterk) verhoogde CRP bij een patiënt met SLE kan wijzen op bacteriële infectie, MAS of serositis. Afwijkende leverwaarden worden meestal veroorzaakt door medicatie of actieve SLE. MAS kenmerkt zich door cytopenie met verhoogde waarden voor CRP (bij een lage BSE), leverwaarden, bilirubine en LDH en een extreem hoge ferritinespiegel.

**Histologisch onderzoek.** Histologisch en immunofluorescentieonderzoek van een huidbiopt kan de diagnose SLE ondersteunen. Het is zelden nodig om een huidbiopsie uit het gelaat te nemen; omdat het een litteken veroorzaakt, wordt dat bij voorkeur ook niet gedaan. Bij elke verdenking op glomerulonefritis moet een nierbiopsie worden verricht, ook bij persisterende milde proteïnurie. De

**Tabel 16-4. Classificatie van lupusnephritis**

KLASSE	BESCHRIJVING	HISTOLOGIE <sup>1</sup>
I	Minimaal mesangiaal	LM: normale glomeruli IF: mesangiale immuundeposities
II	Mesangiaal proliferatief	LM: mesangiale hypercellulariteit of matrixexpansie IF: mesangiale immuundeposities
III	Focaal proliferatief	LM: < 50% van glomeruli met focale, segmentale of globale glomerulonefritis IF: diffuse subendotheliale immuundeposities
IV	Diffuus proliferatief	LM: > 50% van glomeruli met diffuse, segmentale of globale glomerulonefritis IF: diffuse subendotheliale immuundeposities
V	Membraneus	IF of EM: Globale of segmentale subepitheliale immuundeposities
VI	Gevorderd scleroserend	≥ 90% glomeruli globaal gescleroseerd zonder restactiviteit

<sup>1</sup>: LM: lichtmicroscopie; IF: immunofluorescentie; EM: elektronenmicroscopie.

ernst van de SLE-glomerulonefritis (van belang voor de keuze van de behandeling) wordt geclassificeerd op geleide van de histologische bevindingen (Tabel 16-4).

**Neurologische evaluatie.** Het onderzoek bij neurologische symptomen omvat een lumbale punctie, MRI met angiografie (MRA), eeg, een consult neurologie of psychiatrie en zo nodig neuropsychologisch onderzoek. Andere oorzaken, zoals (opportunistische) infecties en drugsgebruik moeten worden uitgesloten.

## Differentiaaldiagnose

Bij elke patiënt met afwijkingen in 2 of meer orgaansystemen hoort SLE thuis in de differentiaaldiagnose. De differentiaaldiagnose van SLE is echter lang en omvat infecties, oncologische aandoeningen en andere inflammatoire processen (Tabel 16-5). Hoewel door medicatie geïnduceerde SLE erg zeldzaam is, moet bij elk kind dat verdacht wordt van SLE het voorafgaande medicatiegebruik worden uitgevraagd en moet worden nagegaan of de gebruikte medicatie met SLE is geassocieerd. Meestal is het klinische beeld mild en verdwijnen de symptomen als de medicatie wordt gestaakt.

**Tabel 16-5. Differentiaaldiagnose van SLE bij kinderen**

---

**Virale infecties**

---

Cytomegalie  
Epstein-barrvirusinfectie  
Parvovirus B19-infectie  
Hiv-infectie  
Infectie met humaan herpesvirus 6

---

**Bacteriële en protozoaire infecties**

---

Sepsis (streptokokkeninfectie, salmonellose)  
Brucellose  
Leptospirose  
Q-koorts  
Tuberculose  
Lymeziekte  
Toxoplasmose

---

**Maligniteiten**

---

Leukemie  
Hodgkinlymfoom en non-hodgkinlymfoom  
Neuroblastoom  
Langerhanscelhistiocytose

---

**Auto-inflammatoire en auto-immuunziekten**

---

Juveniele idiopathische artritis  
Juveniele dermatomyositis  
Syndroom van Sjögren  
*Mixed connective tissue disease*  
Systemische vasculitis  
Ziekte van Crohn  
Acuut reuma  
Sarcoïdose  
Hemolytisch-uremisch syndroom  
Antifosfolipidesyndroom  
Auto-immuunlymfoproliferatief syndroom  
*Common variable immunodeficiency*  
Andere primaire immunodeficiënties  
Hemofagocyttaire lymfocytose  
Geneesmiddelengeïnduceerde lupus

---

**Overige**

---

Chronisch onverklaard pijnsyndroom

---

## Behandeling

De behandeling van SLE bij kinderen en adolescenten vereist een multidisciplinaire benadering, waarbij naast de kinderreumatoloog idealiter zijn betrokken kinder nefroloog (altijd bij nierpathologie), kinderneuroloog, kinderpsychiater, kinderpsycholoog, kinderreumaverpleegkundige, maatschappelijk werker, fysiotherapeut en ergotherapeut. Afhankelijk van ernst en omvang van de ziekte-manifestaties is vaak agressieve farmacologische behandeling nodig. De antimalariamiddelen hydroxychloroquine en chloroquine hebben een gunstig effect op huiduitslag, vermoeidheid en artritis; ze verlagen het tromboserisico en voorkomen exacerbaties, die bovendien minder ernstig verlopen. Ze worden momenteel dan ook voorgeschreven aan alle patiënten met SLE.

NSAID's worden voornamelijk ingezet voor musculoskeletale symptomen en verder voor serositis. Orale en intraveneuze corticosteroïden blijven een belangrijk onderdeel van de meeste therapeutische regimes; ze zijn het meest effectief voor snelle bestrijding van de ziekte. Meer dan 90% van alle kinderen met SLE heeft gedurende een korte of langere periode corticosteroïden nodig. Dosering en duur van de corticosteroïdebehandeling is afhankelijk van de ziektemanifestatie. MTX wordt vooral voorgeschreven voor hardnekkige artritis, terwijl azathioprine ook effectief is voor artritis, vasculitis, cytopenie en serositis. MMF is tegenwoordig de voorkeursbehandeling voor inductie en onderhoudsbehandeling van lupusnephritis klasse III, IV en soms V. Angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers zijn bijzonder effectief bij proteïnurie. Cyclofosfamide wordt gereserveerd voor de ernstige uitingen van SLE, zoals neuropsychiatrische symptomen.

Biologicals worden ook gebruikt, maar ze zijn bij SLE in het algemeen minder effectief dan bij JIA. Rituximab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen B-cellen, is effectief bij cytopenie en nefritis die niet reageren op MMF of azathioprine. Belimumab, een B-lymfocytenstimulatierepmer, is effectief bij volwassenen met SLE, maar onderzoek bij lupusnephritis en ernstige neuropsychiatrische SLE is nog niet afgerond. Ook onderzoek bij kinderen met SLE loopt nog.

Ter voorkoming van ernstige osteoporose is suppletie met calcium en vitamine D nodig, zeker bij corticosteroïdegebruik. Om dezelfde reden is voldoende lichaamsbeweging belangrijk. Bij patiënten zonder antifosfolipideantistoffen is orale anticonceptie met oestrogeen in de vorm van sub-30-pillen veilig, maar bij immobilisatie moet men alert blijven op het ontstaan van trombose. Zijn er wel antifosfolipideantistoffen aanwezig, dan wordt om het trombose risico niet verder te verhogen, op progestagenen gebaseerde anticonceptie (Myrenaspiraal, prikpil) geadviseerd. Omdat zonlicht de huiduitslag



kan doen toenemen en kan leiden tot systemische opvlamming van de ziekte, wordt aangeraden om hoofdbedekking en zonnebrandcrème met factor 50 of hoger te gebruiken en om tussen 12 en 16 uur in de schaduw te blijven.

## Prognose

SLE is meestal chronisch actief. Langdurige medicatievrije perioden zijn zeldzaam; meestal is min of meer continue medicamenteuze behandeling nodig. De ziekte verloopt bij kinderen bovendien ernstiger; nieren en hersenen zijn vaker aangedaan en zowel ziekte als behandeling leidt eerder tot schade. De 15 jaaroverleving is bij kinderen met SLE momenteel ongeveer 85%; bij een mediane leeftijd bij diagnose rond 12 jaar wordt dus rond de 15% van de SLE-patiënten niet ouder dan 22 tot 27 jaar. De sterfte wordt in de eerste jaren van de ziekte vooral bepaald door infecties, terminale nierinsufficiëntie en ernstige exacerbaties, in later jaren vooral door hart- en vaatziekten. Nierpathologie levert een aanzienlijke bijdrage aan morbiditeit en mortaliteit. Met de huidige behandelprotocollen is de incidentie van terminale nierinsufficiëntie 10 jaar na aanvang van de lupusnephritis 10 à 20%; bij lupusnephritis klasse III en IV is het risico op nierfalen verreweg het hoogst. Andere langetermijncomplicaties zijn botbreuken door osteoporose en avasculaire botnecrose, waarvoor heupvervangning nodig is, en maligniteiten, in het bijzonder lymfomen.

Mede door de aantasting van meerdere orgaansystemen interfereert SLE met vele aspecten van het dagelijks leven. De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van kinderen met SLE is significant lager dan die van gezonde controles, vooral in het fysieke domein. Meer dan een derde van de kinderen met SLE meldt dat hun opleiding te lijden had onder de ziekte. Als volwassenen hebben ze relatief lage inkomens; 11 tot 23% is volledig arbeidsongeschikt.

## Neonatale lupus erythematosus

Neonatale lupus is een zeldzame aandoening die wordt veroorzaakt doordat antistoffen van de moeder via placenta en navelstreng het kind bereiken. De betreffende antistoffen, anti-Ro (anti-SS-A) en in mindere mate anti-La (anti-SS-B), worden gevonden bij ongeveer 30% van de SLE-patiënten, maar ook bij vrouwen met sjögrensyndroom en bij vrouwen zonder enige auto-immuunziekte. Anderzijds krijgen lang niet alle kinderen van vrouwen met anti-Ro of anti-La neonatale lupus, ook al bereiken de antistoffen de foetus wel.

Het meest voorkomende symptoom is een huiduitslag die 4 tot 8 weken na de geboorte ontstaat. Deze blijft enkele weken tot maanden bestaan en laat geen littekens achter. Andere bevindingen zijn (asymptomatische, passagère) trombopenie, neutropenie en afwijkende leverfuncties tussen de leeftijd van 6 weken en 3 maanden. Een zeldzame, maar ernstige en persisterende complicatie is congenitaal hartblok, veroorzaakt doordat de autoantistoffen vroeg in de zwangerschap het prikkelgeleidingsweefsel in het hart beschadigen, wat leidt tot littekenvorming. Kinderen die neonatale lupus hebben doorgemaakt, groeien normaal en ontwikkelen zich normaal. De kans dat later SLE ontstaat, is licht verhoogd.

Bij alle vrouwen met anti-SS-A of anti-SS-B moet vanaf de 15e tot 25e week wekelijks foetale echocardiografie plaatsvinden. Als daarbij afwijkingen worden gevonden, wordt de moeder behandeld met dexamethason om de ernst van de beschadiging te beperken. Na de geboorte krijgen kinderen met een compleet congenitaal hartblok een pacemaker. Bij een volgend kind is het herhalingsrisico ongeveer 15 à 20%.

## Literatuur

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-64.
- Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1416-23.
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of disease in pediatric SLE. *Nature Rev Rheumatol* 2010;6:538-46.
- Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nature Rev Nephrol* 2011;7:718-29.
- Petri M, Orbai A, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- Watson L, Leone V, Pilkington C, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2012;64:2356-65.

## Hoofdstuk 17

### *MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE*

*P.C.E. Hissink Muller, J.F. Swart en  
N.M. Wulffraat*

#### Inleiding

Naast de goed gekarakteriseerde bindweefselziekten, zoals JIA en SLE, komen ook ziektebeelden voor met achtereenvolgens of soms gelijktijdig kenmerken van verschillende bindweefselziekten, vaak in combinatie met vasculopathie. Dergelijke ziektebeelden worden overlapsyndroom of ongedifferentieerde bindweefselziekte genoemd. Het bekendste overlapsyndroom is MCTD, 'gemengde bindweefselziekte'. Ook al bestaat over MCTD als aparte entiteit nog steeds discussie, de aandoening heeft voldoende specifieke kenmerken om een aparte beschrijving te rechtvaardigen. Het belangrijkste kenmerk van MCTD is de vroege aanwezigheid van het raynaudfenomeen in combinatie met positieve autoantilichamen tegen U1-RNP. Over een periode van enkele jaren ontstaan dan afwijkingen zoals die bij de andere diffuse bindweefselziekten voorkomen, zodat de diagnose MCTD soms pas na jaren wordt gesteld. Het raynaudfenomeen (zie Hoofdstuk 23) gaat bij MCTD uiteindelijk gepaard met het afwijkende capillairpatroon in het nagelbed dat ook bij sclerodermie wordt gezien. Pulmonale hypertensie, positieve RF en artritis worden vaker gevonden bij MCTD dan bij SLE of sclerodermie. Andere SLE-kenmerken, zoals diffuse proliferatieve glomerulonefritis, psychose en convulsies, komen echter zelden voor.

MCTD is een van de minst frequent voorkomende reumatologische aandoeningen bij kinderen. Van alle kinderen met reumatologische aandoeningen in een grote Amerikaanse database heeft ongeveer 0,3% MCTD, met een mediane leeftijd bij aanvang van de ziekte van circa 11 jaar (spreiding 4 tot 16 jaar). De aandoening komt drie maal zo vaak voor bij meisjes als bij jongens (bij volwassenen is de ratio 16 : 1).

**Tabel 17-1. Diagnostische criteria voor MCTD volgens Kasukawa**

**Diagnose zeker als**

Raynaudfenomeen positief of gezwollen handen of vingers en

Anti-U1-RNP positief

*En minimaal één kenmerk uit 2 van onderstaande 3 categorieën*

CATEGORIE	KENMERK
Systemische lupus erythematosus	Polyartritis Lymfadenopathie Erytheem in het gelaat Pericarditis of pleuritis Trombocytengetal < $100 \times 10^9/l$ of leukocytengetal < $4,0 \times 10^9/l$
Progressieve systemische sclerose	Sclerodactylie Longfibrose of restrictieve longziekte (vitale capaciteit < 80%) of CO-diffusie < 70% Hypomotiliteit of dilatatie van de slokdarm
Polymyositis	Spierzwakte Verhoogde serumwaarden myogene enzymen Myogeen patroon bij elektromyografie

## Definitie

In de loop van de tijd zijn door meerdere onderzoeksgroepen diagnostische criteria opgesteld voor MCTD, waarbij die van Kasukawa het meest gebruikt worden (Tabel 17-1). Er zijn geen gevalideerde diagnostische criteria voor kinderen, maar die voor volwassenen voldoen in de praktijk.

## Pathofysiologie

De enige agentia waarvan een relatie met MCTD is beschreven, zijn vinylchloride en kiezelzuur. Zonlichtexpositie en medicatie lijken geen etiologische rol te spelen. Bij MCTD wordt een deel van het RNP als antigeen gepresenteerd. Anti-U1-RNP is geassocieerd met CD4-positieve Th1-cellen die als fenotype HLA-DR4 of HLA-DR2 hebben. Hierop volgen T-celstimulatie en de productie van anti-U1-RNP-antistoffen door B-cellen. Deze auto-immunreactie leidt tot een systemisch inflammatoir proces. Bij obductie van kinderen met MCTD

worden uitgebreide intimaprolieratie en mediahypertrofie van middelgrote en kleine vaten gevonden. Ook in grotere vaten, zoals aorta, coronairarteriën, longarteriën en nierarteriën, worden intimaveranderingen gevonden. Ten opzichte van sclerodermie staat vasculopathie veel meer op de voorgrond, terwijl fibrosering van de organen aanzienlijk minder uitgesproken is.

## Klinische bevindingen

Meestal ontwikkelt het klinische beeld zich zeer geleidelijk, met aanvankelijk kenmerken van een typische bindweefselziekte, vooral SLE. In de loop van de jaren komen dan kenmerken naar voren van een andere bindweefselziekte, waardoor de MCTD zich openbaart. Vrijwel alle orgaansystemen kunnen op een bepaald moment bij het ziekteproces betrokken zijn. Aanvankelijk staan vermoeidheid, myalgie, artralgie en het raynaudfenomeen op de voorgrond. Meer dan de helft van de kinderen met MCTD heeft onbegrepen koorts; ook lymfadenopathie wordt regelmatig gevonden.

**Huid.** Vrijwel altijd zijn er huidafwijkingen. Meestal doet zich het raynaudfenomeen voor; minder vaak vindt men bij aanvang van de ziekte gezwollen, worstvormige vingers of gezwollen handruggen. Vaak zijn afwijkingen aan de capillairen van het nagelbed aanwezig, zoals verwijding en vermindering in aantal. Bij de helft van de kinderen ontstaat op den duur verharding (sclerose) van de huid van vingertoppen of tenen. Een derde van de kinderen krijgt bij SLE passende huidafwijkingen (discoïde laesies, overgevoeligheid voor zonlicht, vlindevormig exantheem), vaak al in het begin van de ziekte. Ook bij dermatomyositis passende huidafwijkingen (gottronpapels) komen vaak voor.

**Gewrichten.** Aanvankelijk treedt vaak artralgie op, vrijwel altijd overgaand in een polyarthritisbeeld. De artritis treft regelmatig de vingergewrichten, waarbij pijn op de voorgrond staat; erosies treden meestal niet op. Aangezien in twee derde van de gevallen ook de IgM-RF positief is, kan dan abusievelijk de diagnose reumafactorpositieve polyarticulaire JIA wordt gesteld.

**Spieren.** Myalgie treedt al vroeg op. Bij meer dan de helft van de kinderen zijn de spieren betrokken, vaak met minimale spierzwakte en milde atrofie. Ernstige inflammatoire myopathie in een vroeg stadium is ongebruikelijk, maar myositis kan acuut optreden, soms gepaard gaande met hoge koorts.

**Hart.** Bij een derde van de kinderen is een van de weefsellagen van het hart aangedaan. De klachten kunnen variëren van vermoeidheid, hartkloppingen en dyspnée d'effort tot hartfalen.

**Longen.** MCTD leidt gewoonlijk tot longafwijkingen. Meestal verlopen deze asymptomatisch, maar sommige kinderen hebben last van dyspneu, pijn op de borst of hoesten, bijvoorbeeld als gevolg van pleura-effusie. Bij een deel van de kinderen levert longfunctieonderzoek aanwijzingen op voor restrictieve longziekte. Pulmonale hypertensie wordt veel minder vaak gezien bij kinderen dan bij volwassenen, bij wie het doodsoorzaak nummer één is.

**Maag-darmkanaal.** Dysfagie, passagestoornissen en zuurbranden komen regelmatig voor, maar ook een acute buik kan zich voordoen. Hepatomegalie en splenomegalie worden bij ruim een kwart van de kinderen gevonden.

**Centraal zenuwstelsel.** Hoofdpijn komt vaak voor, soms als symptoom van aseptische meningitis. Ook trigeminusneuropathie treedt regelmatig op. Hoewel bij een kwart van de kinderen het centrale zenuwstelsel bij het ziekteproces is betrokken, komen anders dan bij SLE, convulsies, cerebritis en psychose zelden voor.

**Nieren.** Ernstige nierproblemen zijn bij MCTD zeldzaam. Niettemin worden bij een kwart van de patiënten milde nierafwijkingen gevonden, zoals membra-neuze nefritis en nefrotisch syndroom. Bij verdenking op nierlijden wordt daarom toch een nierbiopsie verricht.

## Aanvullend onderzoek

Als MCTD hoog in de differentiaaldiagnose staat, moeten alle orgaansystemen zorgvuldig in kaart worden gebracht, mede om de uitgangssituatie vast te leggen.

**Bloedbeeld.** De ernst van leukopenie en vooral lymfopenie correspondeert vaak met de ziekteactiviteit. Trombocytopenie komt relatief vaak voor. De (milde) anemie wordt veroorzaakt door het chronische ziekteproces; coombs-positieve hemolytische anemie is zeldzaam.

**Bloedchemie en urineonderzoek.** Men verricht oriënterend onderzoek naar de nierfunctie (ureum, kreatinine, elektrolyten; eiwituitscheiding, urinesedi-

ment), leverstatus (ASAT, ALAT, LDH, albumine, cholesterol) en spierafbraak (CK, aldolase).

**Immunologische diagnostiek.** De ANA-titer is aanvankelijk zeer hoog (meestal boven 1 : 1000), met een gespikkeld patroon in HEp-2-cellen. Het anti-RNP is per definitie positief; anti-Sm is afhankelijk van de gebruikte criteria bij 0 tot 10% van de patiënten positief. Soms zijn andere ENA aantoonbaar, zoals anti-SS-A, anti-SS-B en anti-Scl-70. Het anti-dsDNA is bij een vijfde van de patiënten verhoogd, de IgM-RF is bij twee derde positief, het totaal IgG is vaak verhoogd. De aanwezigheid van antifosfolipideantistoffen (lupusanticoagulans, anticardioline-IgM en -IgG, antibèta-2-glycoproteïne) correleert met trombocytopenie en pulmonale hypertensie en niet, zoals bij SLE, met trombose en abortus.

**Functieonderzoek.** Bij electrocardiografie kunnen aanwijzingen worden gevonden voor intraventriculaire geleidingsdefecten, rechterventrikelhypertrofie en rechteratriumdilatatie. Pulmonale hypertensie kan leiden tot cardiomyopathie. Longfunctieonderzoek omvat spirometrie met CO-diffusie; deze laatste is bij de helft van de kinderen gestoord. De spierfunctie wordt onderzocht door de fysiotherapeut met behulp van de CMAS en eventueel met myometrie en inspanningstests. Ongeveer de helft van de kinderen met MCTD toont bij slokdarmmanometrie dysmotiliteit van de slokdarm en bij 24 uren-pH-meting toegenomen zure reflux.

**Beeldvormend onderzoek.** Dit omvat bijvoorbeeld (herhaalde) echocardiografie om pulmonale hypertensie op te sporen, slokdarm-maagfoto's, thoraxfoto en zo nodig hogeresolutie-CT van de longen en echografie of MRI van de spieren. Ook gewrichtsschade kan worden vastgelegd met röntgenonderzoek. Bij angiografie kunnen afsluitingen van middelgrote arteriën en intimaveranderingen van de grote vaten worden gevonden. Fundoscopie kan retinavasculitis aantonen.

## Behandeling

Er is geen specifieke therapie. De behandeling is gericht op optimale behandeling van de klachten. Voor het raynaudfenomeen kan eventueel nifedipine worden voorgeschreven.

De meeste kinderen reageren redelijk op corticosteroiden in lage dosis en NSAID's of plaquenil, alleen of in combinatie. Ter vermindering van de dosering corticosteroiden kan het voorschrijven van MTX of azathioprine nodig zijn.

Bij ernstige myositis en ernstige nier- of maag-darmproblemen en in levensbedreigende situaties kan de toediening van corticosteroïden in hoge dosis nodig zijn, eventueel in combinatie met cyclofosfamide of MMF. Bij refractaire of levensbedreigende ziekte kan autologe stamceltransplantatie uitkomst bieden.

## Prognose

Bij ten hoogste een derde van de kinderen is de uitkomst slecht of is de ziekte progressief. De bij SLE en JDM passende klachten verdwijnen vaker dan het raynaudfenomeen en de bij sclerodermie passende klachten. Op den duur kunnen problemen ontstaan door bijvoorbeeld progressieve restrictieve longziekte, ernstige therapieresistente trombocytopenie, slokdarmpassageproblemen of nieraandoeningen. Langdurige complete remissie wordt slechts bij een minderheid van de kinderen bereikt; meestal blijft de ziekteactiviteit gering of stabiel. Bijwerkingen van corticosteroïden, zoals aseptische botnecrose en groeivertraging, worden vaak gezien. De aandoening vergt goede begeleiding met regelmatige revisie, ook met betrekking tot de bijwerkingen. De mortaliteit ligt rond 5%. De belangrijkste doodsoorzaken kunnen worden afgeleid uit de morbiditeit van ziekte en behandeling: sepsis en infecties, cerebrale complicaties, hartfalen, pulmonale hypertensie, nierfalen en maag-darmbloedingen.

## Literatuur

- Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, et al. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *J Rheumatol* 1996;23:1088-94.
- Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med* 1997;29:359-64.
- Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:483-96.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148-59.
- Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998;41:768-77.
- Swart JF, Wulfraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J* 2008;10:650-2.



*Hoofdstuk 17 : mixed connective tissue disease*

---

Tsai YY, Yang YH, Yu HH, et al. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease *Clin Rheumatol* 2010;29:53-8.

# Hoofdstuk 18

## SCLERODERMIE

*E.P.A.H Hoppenreijns en M.M.B. Seyger*

### Inleiding

Sclerodermie is een zeldzame, chronisch progressieve, fibroserende en scleroserende aandoening. Men onderscheidt 'gelokaliseerde' (circumscripte, plaatselijke) en systemische sclerodermie; in het laatste geval zijn niet alleen de huid en de onderliggende structuren aangedaan, maar doen ook andere organen mee. Hoewel deze twee ziektebeelden pathofysiologische overeenkomsten vertonen, gaan ze in principe niet in elkaar over. De geschatte incidentie van gelokaliseerde sclerodermie bij kinderen is 0,4 tot 2,7 per 100.000; systemische sclerodermie is met 0,27 per miljoen kinderen veel zeldzamer. Etiologie en pathogenese zijn niet bekend. De hypothese is dat bepaalde stimuli leiden tot de activering van pro-inflammatoire en profibrotische signalen, met als gevolg overproductie van collageen en overmatige depositie van extracellulaire matrix.

### Gelokaliseerde sclerodermie

Onder gelokaliseerde sclerodermie, ook morfea genoemd, valt een groep sclerotische auto-immuunaandoeningen die primair de huid aantasten. Over de indeling is geen eenduidigheid; deze kan gebaseerd zijn op de uitgebreidheid, de lokalisatie en de diepte van de laesies. Een veel gebruikte indeling, afkomstig uit de Mayo Clinics, wordt weergegeven in tabel 18-1. Afhankelijk van het type kunnen ook dieper gelegen structuren als subcutaan vet, fascia, spier en bot worden aangetast.

**Tabel 18-1. Classificatie van gelokaliseerde sclerodermie (morfea)**

TYPE	ONDERVERDELING
Plaquetype ( <i>morphéa en plaque</i> )	–
Gegeneraliseerde morfea	–
Bulleuze morfea	–
Lineaire sclerodermie	Gelokaliseerd (meestal extremiteit) Gelokaliseerd, ‘ <i>en coup de sabre</i> ’-type Progressieve faciale hemiatrofie (parry-rombergsyndroom)
Diepe sclerodermie	Subcutane vorm Morphea profunda Pansclerotische morfea Eosinofiele fasciitis

**Plaquetype.** De klassieke morfea is een superficiële vorm van sclerodermie waarbij alleen de dermis en soms het oppervlakkige vetweefsel zijn aangedaan. De plaques zijn meestal ovale erythemateuze laesies die vanuit het centrum hard en sclerotisch worden. Ze krijgen een glazige, glanzende kleur als van ivoor, met een erythemateuze, livide rand. Afhankelijk van de lokalisatie verdwijnt de normale huidstructuur en treedt haarverlies op. Na verloop van tijd wordt de huid atrofisch met hypo- of hyperpigmentatie.

**Gegeneraliseerde morfea.** Bij 4 of meer plaques met een doorsnede van meer dan 3 cm, verdeeld over ten minste 2 van de 7 anatomische regionen (hoofd en hals, voorzijde romp, achterzijde romp, elk van de vier extremiteiten) spreekt men van gegeneraliseerde morfea. Voorkeurslokalisaties zijn romp, heupen en lumbosacrale regio. De plaques zijn vaak symmetrisch verdeeld. Afzonderlijke laesies kunnen fuseren tot grotere plaques.

**Lineaire sclerodermie.** Dit type komt bij kinderen het meest voor. Het wordt gekarakteriseerd door meestal unilaterale, voornamelijk op de extremiteiten gelokaliseerde longitudinale bandvormige laesies. Ook de combinatie met het plaquetype komt voor. Afhankelijk van de mate waarin de diepe structuren bij het proces zijn betrokken, kan lineaire sclerodermie ernstige groei retardatie, spieratrofie en flexiecontracturen veroorzaken. Sclerodermie *en coup de sabre* bevindt zich op het voorhoofd, meestal in de frontopariëtale regio paramediaan van de wenkbrauw tot in de haargrens. De laesie kan tot alopecia leiden en doorlopen naar neus, kaak of kin. Aantasting van het centrale zenuwstelsel

kan epilepsie, migraine en hoofdpijn veroorzaken; ook uveïtis, gezichtsasymmetrie en schedelmisvorming zijn beschreven. De vorm met progressieve faciale hemiatrofie door atrofie van subcutaan weefsel, spieren en botten wordt parry-rombergsyndroom genoemd.

**Diepe gelokaliseerde sclerodermie.** Deze kan zich uitbreiden naar de diepe dermis, het subcutane vetweefsel, de fascie en de oppervlakkige spieren. De laesies zijn diffuus en tonen geen lineair patroon. Bij de subcutane vorm is vooral de subcutis aangedaan, bij het profundatype doet naast de panniculus ook de fascie mee, met een fors inflammatoir infiltraat. Pansclerotische morfea is een zeer zeldzame, ernstige aandoening, die bij kinderen vaker voorkomt dan bij volwassenen. De aandoening wordt gekenmerkt door uitgebreide aantasting van huid, vetweefsel, fascie, spierweefsel en bot, resulterend in ernstige contracturen en slechte genezing met grote ulcera en huidnecrose. Terwijl de andere vormen van gelokaliseerde sclerodermie in principe spontaan in remissie gaan, is deze vorm onveranderlijk progressief. Eosinofiele fasciitis ten slotte beperkt zich vrijwel altijd tot de ledematen. Een snel optredende symmetrische zwelling wordt gevolgd door geïndureerde en fibroserende laesies, die leiden tot een typische sinaasappelhuid.

**Extracutane verschijnselen.** In een groot follow-uponderzoek ontstonden bij bijna een kwart van de kinderen in de loop van de ziekte ontwikkeling een of meer extracutane lokalisaties. In de helft van de gevallen betreft het de gewrichten, meestal nabij de huidlokalisatie. Bij 4% van de kinderen, meestal bij die met sclerodermie *en coupe de sabre*, ontstonden neurologische verschijnselen als epilepsie, hoofdpijn, gedragsveranderingen en leerproblemen. Andere auto-immuunverschijnselen, zoals het raynaudfenomeen, ontstonden bij 3% van de kinderen, vasculaire afwijkingen, zoals diepveneuze trombose en vasculitis, bij 2%, oogheelkundige afwijkingen bij 2% en respiratoire afwijkingen (restrictieve longziekte) bij 1%.

## Systemische sclerodermie

Systemische sclerodermie is bij kinderen een zeldzame aandoening. De aandoening debuteert meestal met veranderingen van de huid van handen en gelaat, die strakker, dunner en atrofisch wordt, of met het raynaudfenomeen. Andere mogelijke symptomen zijn artralgie, spierzwakte, spierpijn, subcutane calcificaties (calcinose), dysfagie en dyspneu. In 2007 zijn (voorlopige) diagnostische criteria voor kinderen gedefinieerd (Tabel 18-2).

**Tabel 18-2. Classificatiecriteria voor juveniele systemische sclerose**

**Diagnose zeker<sup>1</sup> als**

Proximale sclerose of induratie van de huid

*En minimaal 2 van de onderstaande 20 criteria*

ORGAANSYSTEEM	CRITERIUM
Huid	Sclerodactylie Raynaudfenomeen Afwijkingen nagelbedcapillairen Ulcera vingertoppen
Maag-darmstelsel	Dysfagie Gastro-oesofageale reflux
Nieren	Nierfalen Arteriële hypertensie als nieuw probleem
Hart	Aritmieën Hartfalen
Ademhalingsstelsel	Longfibrose CO-diffusie < 80% Pulmonale hypertensie
Bewegingsapparaat	Wrijvingsgeruis pezen Artritis Myositis
Zenuwstelsel	Neuropathie Carpaletunnelsyndroom
Serologie	Antinucleaire antilichamen Specifieke antilichamen (tegen centromeer, topo-isomerase I, fibrillarine, PM-Scl, fibrilline, RNA-polymerase I of III)

<sup>1</sup>: Sensitiviteit 90%, specificiteit 96%, kappa 0,86. Ontleend aan Zulian F et al., 2007.

## Aanvullend onderzoek

**Histologie.** De diagnose wordt gesteld op het typische klinische beeld. Histo-pathologisch onderzoek kan de diagnose sclerodermie bevestigen, maar niet differentiëren tussen gelokaliseerde en systemische sclerodermie en tussen de verschillende subtypen van gelokaliseerde sclerodermie. Histologisch worden twee fasen onderscheiden: de vroege inflammatoire laesies en het late fibroti-

sche stadium. Aangezien ook diepere huidlagen aangedaan kunnen zijn, moet de huidbiopsie diep genoeg zijn.

**Autoantistoffen.** Bij ruim 40% van de kinderen met gelokaliseerde sclerodermie zijn de ANA positief, onafhankelijk van subtype of beloop; voor systemische sclerodermie is dat bij 81 à 97% van de kinderen het geval. Antitopo-isomerase I-antilichamen (anti-Scl70), bij volwassenen een marker voor systemische sclerodermie, worden slechts bij 20 tot 34% van de kinderen met systemische sclerodermie gevonden en bij 2 à 3% van de kinderen met gelokaliseerde sclerodermie. Anticentromeerantistoffen, aanwezig bij 12% van de volwassenen met gelokaliseerde sclerodermie, komen voor bij slechts 1,7% van de kinderen met gelokaliseerde sclerodermie. De prognostische significantie van deze antilichamen bij gelokaliseerde sclerodermie is onduidelijk; uitbreiding naar systemische sclerodermie lijkt niet plaats te vinden. Bij 1 op de 6 kinderen met gelokaliseerde sclerodermie is RF aantoonbaar, wat gerelateerd lijkt te zijn met de aanwezigheid van artritis; bij bijna de helft zijn antihistonantilichamen aantoonbaar, waarbij een relatie lijkt te bestaan met de gegeneraliseerde vorm en mogelijk ook met de ziekteactiviteit.

**Beeldvormend onderzoek.** Met gewone foto's kan de progressie worden vastgelegd. Bij het plaquetype is alleen de huid aangedaan, zodat radiologische evaluatie niet is geïndiceerd. Bij lineaire sclerodermie *en coup de sabre* en neurologische verschijnselen kan met CT van de schedel botaantasting worden vastgelegd en met MRI van de hersenen aantasting van het centrale zenuwstelsel. Ook bij andere vormen van lineaire en diepere sclerodermie kan echografie en MRI nuttig zijn.

Er bestaan geen gevalideerde methoden om bij gelokaliseerde sclerodermie de mate van ziekteactiviteit vast te stellen. In onderzoek zijn infraroodthermografie, een gecomputeriseerde huidscore, MRI, laserdoppler-flowcytometrie en echografie.

**Capillairmicroscopie.** Bij capillairmicroscopie van het nagelbed ontstaan bij de meeste kinderen variabele afwijkingen, vooral gedilateerde capillairlussen en avasculaire gebieden.

**Orgaanaantasting.** Ten tijde van de diagnose systemische sclerodermie doen andere organen minder vaak mee dan bij volwassenen. De verschillen worden op den duur minder groot, met uitzondering van aantasting van het longinterstitium, de maag-darmmotiliteit, de nieren en arteriële hypertensie, die significant vaker voorkomen bij volwassenen. Bij kinderen wordt juist vaker (bij 2 op

de 5 kinderen) myositis gevonden, mogelijk omdat bij hen vaker overlapsyndromen voorkomen, vooral met polymyositis, dermatomyositis en MCTD.

## Therapie

**Gelokaliseerde sclerodermie.** Als gevolg van de kleine patiëntenaantallen en het ontbreken van gevalideerde uitkomstmaten staat de optimale behandelstrategie niet vast. Bij de therapiekeuze moet men onderscheid maken tussen oppervlakkige sclerodermie en de vormen waarbij ook diepere structuren zijn aangedaan: het lineaire en het diepe type.

*Plaquetype.* Voor het klassieke plaquetype kan behandeling met lokale corticosteroiden worden overwogen, met als alternatieven 0,1% tacrolimus en het vitamine D<sub>3</sub>-derivaat calcipotriol (50 µg/g). Bij volwassenen met oppervlakkige sclerodermie is lichttherapie met UVA-1 effectief, maar de ervaring bij kinderen is minimaal, terwijl men rekening moet houden met de potentiële langetermijnbijwerkingen, zoals carcinogenese en huidveroudering.

*Lineaire en diepe sclerodermie.* Deze vormen van gelokaliseerde sclerodermie vergen systemische therapie. In ongecontroleerde studies bij kinderen blijkt MTX, eventueel in combinatie met systemische corticosteroiden, effectief te zijn. Dit is inmiddels bevestigd in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie: MTX, 15 mg/m<sup>2</sup> (maximaal 20 mg) 1 × per week, in geval van actieve ontsteking in de eerste 3 maanden gecombineerd met prednison, 1 mg/kg (maximaal 50 mg) per dag, leidt tot vermindering van ziekteactiviteit. Ter voorkoming van recidieven zou de behandeling met MTX ten minste 2 jaar moeten worden voortgezet. Andere mogelijke therapieopties zijn MMF, ciclosporine, imatinib, abatacept en infliximab. Niet effectief lijken oraal calcitriol, D-penicillamine en penicilline.

**Systemische sclerodermie.** Van geen enkele behandeling is de effectiviteit voldoende aangetoond. Er is consensus bereikt over een aantal opties. MTX wordt gegeven bij huidmanifestaties, calciumblokkers (bij onvoldoende effect iloprost) bij het raynaudfenomeen, cyclofosfamide en prednison bij actieve interstitiële longziekte, ACE-remmers bij renale crisis en protonpompremmers bij slokdarmpathologie. Er zijn aanwijzingen dat MMF effectief is voor de behandeling van vroege diffuse sclerodermie en interstitiële longziekte. Er is nog onvoldoende ervaring met de endothelinereceptorantagonist bosentan bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie.

## Prognose

**Gelokaliseerde sclerodermie.** Bij veel kinderen treedt na enkele jaren spontane remissie op, maar recidieven komen voor. Meestal treedt afhankelijk van diepte en uitgebreidheid van de laesies (gedeeltelijk) herstel op. Huidverkleuring en ondiepe fibrose kunnen in de loop van de tijd minder zichtbaar worden.

**Systemische sclerodermie.** De prognose is bij kinderen beter dan bij volwassenen. De meest voorkomende oorzaak van overlijden is cardiomyopathie. Ook renale en pulmonale pathologie leidt tot verhoogde mortaliteit. Bij een klein deel van de kinderen is het beloop agressief met snelle orgaanaantasting en hoge mortaliteit. De 20 jaarsoverleving is 70 à 80%.

## Literatuur

- Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:213-8.
- Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol Ther* 2012;25:135-47.
- Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(Suppl 6):S1-14.
- Martini G, Ramanan AV, Falcini F, et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2009;48:1410-3.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995;70:1068-76.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:614-20.
- Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:592-7.
- Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1998-2006.
- Zwischenberger B, Jacobe H. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:925-41.



## Hoofdstuk 19

# SYNDROOM VAN SJÖGREN

*A.A. Kruize, D.M.C. Brinkman en  
A. van Royen-Kerkhof*

### Inleiding

Het syndroom van Sjögren is een chronische auto-immuunziekte die wordt gekarakteriseerd door een inflammatoir proces in de exocriene klieren, vooral de traan- en speekselklieren. Epitheeldestructie door lymfocyttaire infiltratie leidt tot verminderde exocriene secretie. Het beeld werd in 1933 beschreven door de Zweedse oogarts Hendrik Sjögren, onder de naam keratoconjunctivitis sicca. In recente jaren is de kennis over sjögrensyndroom bij volwassenen sterk toegenomen. Het is in het algemeen een relatief stabiele aandoening: bij de meeste mensen blijven de klachten na de diagnose ongeveer onveranderd. Door de droge ogen en mond, de invaliderende moeheid en de spier- en gewrichtspijn is de kwaliteit van leven beduidend afgenomen. Bij sommige patiënten ontstaan ook andere symptomen, zoals schildklierlijden en polyneuropathie, en 5 à 10% krijgt een B-cellymfoom.

### Indeling

Sjögrensyndroom komt voor als primaire en als secundaire aandoening, in het laatste geval in combinatie met een andere gegeneraliseerde auto-immuunziekte. Er bestaan tot nu toe geen diagnostische criteria voor sjögrensyndroom. Wel is er een begin gemaakt met classificerende criteria voor de ernst en de mate van activiteit van de aandoening bij volwassenen. Bij volwassenen onderscheidt men ook nog het siccasyndroom, met droge ogen, mond, huid en vagina, moeheid en spier- en gewrichtsklachten zonder andere verklaring en zonder aanwijzingen voor een onderliggende auto-immuunziekte.

De exacte prevalentie van sjögrensyndroom is niet bekend. De ziekte zou zeldzaam zijn op de kinderleeftijd, maar het staat wel vast dat de diagnose bij kinderen vaak wordt gemist. De geschatte prevalentie bij volwassenen is 0,5 à 1 per 100; de aandoening komt tienmaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De secundaire variant komt iets vaker voor dan het primaire sjögrensyndroom.

## Pathofysiologie

Het algemeen geaccepteerde pathogenetische model van sjögrensyndroom is dat bij een zekere erfelijke aanleg een omgevingsfactor, zoals een virusinfectie, de epitheelcellen van de exocriene klieren activeert, waardoor een persistente lokale ontsteking ontstaat met de kenmerken van een (gegeneraliseerde) auto-immuunziekte. Een belangrijk kenmerk van het primaire sjögrensyndroom is de autoantistofproductie door B-cellen. Door de chronisch verhoogde B-celactiviteit is het risico op B-celmyeloom verhoogd.

Niet alle manifestaties worden door dit pathogenetische model verklaard. In diermodellen lijkt de lokale ontsteking van speekselklieren te worden voorafgegaan door een ophoping van dendritische cellen en de auto-immunactiviteit door disfunctie van de speekselklieren. Bovendien is er een matige relatie tussen de ontstekingsactiviteit in speeksel- en traanklieren en de mate van droogte.

## Klinische bevindingen

Bij ruim de helft van de kinderen met primair sjögrensyndroom gaat parotitis vooraf aan droge ogen en mond. De parotiszwellings kan wisselend aanwezig zijn, en is dan lastig te differentiëren van juveniele recidiverende parotitis. Keratoconjunctivitis sicca uit zich in een branderig gevoel en het gevoel dat er zand in de ogen zit. De droge mond geeft aanvankelijk vooral 's nachts problemen, later ook overdag, waarbij water nodig is voor het doorslikken van vast voedsel. Andere mogelijke symptomen zijn invaliderende moeheid, spierpijn, gewrichtspijn, tenosynovitis, artritis en contracturen. De siccaklachten staan vaak minder op de voorgrond dan bij volwassenen. Soms is er een (voorbijgaand) raynaudfenomeen aanwezig. Ook bij kinderen kunnen zich extraglandulaire manifestaties voordoen, zij het minder frequent dan bij volwassenen, zoals vasculitis van de huid en pulmonale, renale en neurologische afwijkingen.

## Differentiaaldiagnose

Parotiszwellung komt ook voor bij juveniele recidiverende parotitis, bacteriële (meestal unilateraal) en virale parotitis (bof, ziekte van Pfeiffer, cytomegalie, parvovirusinfectie) sialoadenitis, sarcoïdose en tumoren (lymfoom, heman-gioom). Droge mond is ook een symptoom van diabetes mellitus, ectodermale dysplasie, sclerodermie, JIA, SLE, sarcoïdose, lymfoom en infecties met hiv en humaan lymfotropisch virus type 1.

## Aanvullend onderzoek

Bij routinelaboratoriumdiagnostiek kunnen milde anemie en leukopenie worden gevonden; trombocytopenie is zeldzaam. ANA, anti-SS-A en anti-SS-B en RF zijn vaak positief, maar kunnen bij kinderen negatief zijn. BSE en totaal IgG zijn meestal verhoogd. De ernst van de keratoconjunctivitis sicca kan worden onderzocht met de schirmertest en de bengaalsroodtest. De diagnose kan worden ondersteund met onderzoek van hoeveelheid en samenstelling van het speeksel. Een speekselklierbiopsie is meestal niet nodig. De waarde van echo-grafie bij kinderen met primair sjögrensyndroom is niet duidelijk.

## Behandeling

Er is geen oorzakelijke therapie. Bij primair sjögrensyndroom bestaat de behandeling dan ook meestal vooral uit symptoombestrijding. Voor de sicca-klachten zijn kunsttranen en kunstspeeksel beschikbaar. Behandeling met pilocarpine ter stimulering van de restfunctie van de speekselklieren lijkt ook bij kinderen veilig en effectief. NSAID's en hydroxychloroquine worden gegeven bij vermoeidheid en gewrichtsklachten. Langwerkende antireumatische middelen lijken weinig effectief te zijn. In open studies wordt enig effect op droogte en vermoeidheid gevonden, dubbelblind onderzoek toont soms daling van BSE en serum-IgG, maar geen afname van de klachten.

Het onderzoek concentreert zich momenteel op remming van de B-cel-functie. B-celdepletie met rituximab leidt bij volwassenen met primair sjögren-syndroom tot afname van vermoeidheid en enige toename van speekselpro-ductie. In de zeldzame gevallen dat zich levensbedreigende extraglandulaire complicaties voordoen, komt immunosuppressie in aanmerking.

## Prognose

Over het beloop bij kinderen is nog weinig bekend. Zorgvuldige follow-up is belangrijk. Net als bij volwassenen bestaat er kans op extraglandulaire verschijnselen, zoals interstitiële nefritis, en non-hodgkinlymfoom. Bij volwassenen is de prognose over het algemeen goed; de aandoening blijft meestal relatief stabiel. Factoren geassocieerd met een ongunstig beloop zijn purpura, glomerulonefritis, complementverbruik en gemengde monoclonale cryoglobulinemie.

## Literatuur

- Baszis K, Toib D, Cooper M, et al. Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome. *Pediatrics* 2012;129:179-82.
- De Souza TR, Silva IH, Carvalho AT, et al. Juvenile Sjögren's syndrome: distinctive age, unique findings. *Pediatr Dent* 2012;34:427-30.
- Holmes MV, Ioannou Y, Borysiewicz C, Sen D. Juvenile dermatomyositis with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2008;27(Suppl 1):S3-5.
- Johnson S, Hulton SA, Brundler MA, et al. End-stage renal failure in adolescence with Sjögren's syndrome autoantibodies SSA and SSB. *Ann Rheum Dis* 2008;67:136-7.
- Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:465-70.
- Saad Mangelhaes C, de Souza Medeiros PB, Oliveira-Sato J. Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:589-93.
- Tomiita M, Takei S, Kuwada N, et al. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2010;20:486-90.
- Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis* 2013;72:476-8.

## Deel IV: OVERIGE ZIEKTEBEELDEN



## Hoofdstuk 20

# AUTO-INFLAMMATOIRE AANDOENINGEN

*G.E. Legger, E.P.A.H. Hoppenreijts,  
S.J. Vastert, J. Frenkel en N.M. Wulffraat*

### Inleiding

Bij auto-inflammatoire ziektebeelden zorgt een verstoring in het aangeboren immuunsysteem voor spontane activering zonder uitlokkende infectieuze of auto-immuunoorzaak. Omdat het verworven immuunsysteem buiten schot blijft, ontbreken auto-antistoffen en antigeenspecifieke B- en T-cellen. Bij de meeste auto-inflammatoire aandoeningen speelt het krachtige proinflammatoire cytokine IL-1 een centrale rol. Tabel 20-1 geeft een overzicht van de auto-inflammatoire aandoeningen en de gebruikelijke afkortingen. Klinisch kenmerken de aandoeningen zich meestal door koorts en recidiverende episoden van gegeneraliseerde ontsteking, meestal met asymptomatische intervallen. De koortsaanvallen gaan gepaard met algemene malaise en wisselende combinaties van lokale ontstekingsverschijnselen. Buikpijn, huidafwijkingen en artralgie of artritis komen betrekkelijk vaak voor.

Infecties vormen de meest frequente oorzaak van recidiverende koorts bij kinderen, maar de differentiaaldiagnose is lang (Tabel 20-2). Omdat de koortsepisodes bij auto-inflammatoire ziekten ook gepaard gaan met toename van de ontstekingsparameters in het bloed en granulocytose, zijn ze vaak moeilijk te onderscheiden van infecties. Veel auto-inflammatoire ziekten hebben een (mono)genetische basis, maar er is geen direct verband tussen genetische en klinische bevindingen. Een gevreesde langetermijncomplicatie van de meeste auto-inflammatoire ziekten is systemische amyloïdose.

**Tabel 20-1. Auto-inflammatoire ziektebeelden**

---

**Periodiekekoortssyndromen**

---

Familiaire mediterrane koorts (FMF)  
Mevalonaatkinasedeficiëntie (MKD)  
TNF-receptorgeassocieerd periodiekekoortssyndroom (TRAPS)  
Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS):  
    Familair koude-auto-inflammatoir syndroom (FCAS)  
    Muckle-wellssyndroom (MWS)  
    Chronisch infantiel neurologisch, cutaan en artritissyndroom (CINCA)  
    (= neonatale multisystemische inflammatoire ziekte, NOMID)  
NLRP12-geassocieerd periodiekekoortssyndroom  
Syndroom van periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis  
(PFAPA)

---

**Purulente ziektebeelden**

---

Syndroom van purulente artritis, pyoderma en acne (PAPA)  
Deficiëntie van interleukine-1-receptorantagonist (DIRA)  
Deficiëntie van interleukine-36-receptorantagonist (DITRA)  
Majeedsyndroom  
Chronisch recidiverende multifocale osteomyelitis (CRMO)  
Syndroom van synovitis, acne, pustulose, hyperostose en osteïtis (SAPHO)  
Spectrum van auto-inflammatie, lipodystrofie en dermatose (ALDD):  
    Chronische atypische neutrofiele dermatitis met lipodystrofie en  
    temperatuurverhoging (CANDLE)  
    Syndroom van gewrichtscontracturen, spieratrofie en  
    panniculitisgeïnduceerde lipodystrofie (JMP)  
Nakajo-nishimurasyndroom

---

**Granulomateuze ziektebeelden**

---

Sarcoïdose  
Blausyndroom  
Vroeg optredende chronische inflammatoire darmziekte

---

**Overige ziektebeelden**

---

Hemofagocytair lymfocytose  
Ziekte van Behçet  
Systemische JIA

---



**Tabel 20-2. Differentiaaldiagnose van recidiverende koorts**

CATEGORIE	AANDOENINGEN
Infecties	Bacteriële endocarditis Urineweginfectie Intra-abdominaal abces Osteomyelitis Spondylodiscitis
Specifieke verwekkers	Bartonellose Borreliose Infecties met <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp. Brucellose Leptospirose Chronische meningokokkemie Lues Tuberculose en infecties met atypische mycobacteriën Malaria Virusinfecties (EBV, CMV, hepatitis B-virus, Parvovirus B19)
Immunodeficiënties	Primaire defecten van T- en B-celreeksen Cyclische neutropenie
Auto-immuunziekten	Aids SLE
Neoplasmata	Vasculitis Leukemie Lymfomen Neuroblastoom Langerhanscelhistiocytose Ziekte van Castleman
Endocriene en metabole aandoeningen	Ziekte van Fabry Bijnierschorsinsufficiëntie
Hyperthermie	Anhydrotische ectodermale dysplasie Familiäre dysautonomie Dehydratie
Auto-inflammatoire aandoeningen	Zie Tabel 20-1
Overige	Intoxicatie Geneesmiddelenkoorts Febris factitia ( <i>pediatric condition falsification</i> )

**Tabel 20-3. Pathofysiologische en klinische kenmerken van de periodiekekoortssyndromen**

AAANDOEN- ING	FMF	MKD (HIDS)	TRAPS	FCAS/ MWS	CINCA	PAPA	PFAPA	SYST. JIA
Overerving	AR <sup>1</sup>	AR	AD <sup>2</sup>	AD	AD	AD	Sporadisch	Sporadisch
Gendefect	MEFV	MVK	TNFRSF1A	NLRP3	NLRP3	PSTPIP1	Onbekend	-
Eiwit	Pyrine	Mevalonaat- kinase	Type 1-TNF- receptor	Cryopyrine	Cryopyrine	PSTPIP1	Onbekend	-
Duur	12-72 uur	2-6 dagen	1-20 dagen	12-72 uur	Continu	Continu	3-5 dagen	Weken- maanden
Aanvallen	Nee	+	Nee	Nee	Nee	Nee	+	Nee
Braken	Nee	+	+	Nee	Nee	Nee	+	Nee
Diarree	++	+	++	Soms	Soms	Nee	+	+
Buikpijn	++	Nee	++	Nee	Nee	Nee	Nee	+
Serositis	Zelden	Zelden	++	+	+	Nee	Ja	+
Sierpijn	Nee	++	+	+	+	Nee	++	+
Lymfeklie- ren	Nee	Milt	Milt	Milt	Lever en milt	Nee	Nee	Lever en milt
Organome- galie	Nee	Nee	Milt	Milt	Lever en milt	Nee	Nee	Lever en milt
Oogafwijkin- gen	Nee	Nee	Conjunctivi- tis, periorbitaal oedeem	Conjunctivi- tis, uveïtis, papillitis	Conjunctivi- tis, uveïtis, papillitis	Nee	Nee	Zelden
Slijmvliezen	Nee	Aften mond Faryngitis	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Gewrichten	Chronische erosieve monoartritis	Artralgie, artritis	Artritis	Artritis	Artritis	Purulente artritis	Zelden	Destructieve polyartritis

**Tabel 20-3. (vervolg)**

AANDOENING	FMF	MKD (HIDS)	TRAPS	FCAS/MWS	CINCA	PAPA	PFAPA	SYST. JIA
Huidafwijkingen	Erysipelasachtig erytheem	Pleiomorfe maculopapuleuze eruptie	Migrerende verheven erythema-teuze papels/plaques	Niet-jeukende urticaria	Niet-jeukende urticaria	Acne conglobata Pyoderma gangraenosum	Geen	Zalmroze maculae Urticaria
Bijzonderheden	Turks, Armeens Arabisch, Joods	Uitgelokt door stress	Myositis	FCAS: uitgelokt door lage temperatu-ren MWS: perceptief gehoorverlies	Perceptief gehoorverlies Meningo-encefalitis Hypertrofische artropathie	-	Aanvallen strikt elke 3-4 weken	-
Amyloïdose	++	+	++	++	++	Nee	Nee	Nee
Behandeling	Colchicine	Symptomatisch	Symptomatisch	IL-1-blokkade	IL-1-blokkade	Corticoïden Anakinra	Corticoïden Tonsillectomie	NDAID's Anakinra MTX Prednisolon

## Klinische bevindingen

Bij de meeste auto-inflammatoire aandoeningen staat recidiverende koorts op de voorgrond, met daarbij wisselende combinaties van klachten van huid, slijmvliezen, gewrichten en andere organen. Bij een deel van de aandoeningen staat niet de koorts, maar de ontsteking met pusvorming op de voorgrond.

## Aanvullend onderzoek

Ten tijde van actieve ziekte zijn BSE en CRP verhoogd; meestal vindt men ook trombocytose en leukocytose met granulocytose. Tussen de aanvallen door kan het bloedonderzoek volledig normaal zijn. De verdere diagnostiek hangt af van de waarschijnlijkheidsdiagnose, gebaseerd op klinisch beeld en familie-anamnese. Andere oorzaken, zoals infecties en maligniteiten, moeten zo goed mogelijk worden uitgesloten.

Bij de monogenetische erfelijke aandoeningen kan genetisch onderzoek de diagnose bevestigen (Tabel 20-3). Omdat de aandoeningen overlappende symptomen hebben, ontkomt men er vaak niet aan om meerdere periodieke-koortsgenen te analyseren. Het rendement is echter laag. Een negatieve uitslag sluit de diagnose niet uit; anderzijds kunnen als pathogeen beschouwde mutaties voorkomen bij individuen zonder ziekteverschijnselen. Bij 20 tot 50% van de patiënten met een periodiekekoortssyndroom als klinische diagnose ontbreken de verwachte mutaties. Vermoedelijk zijn bij hen dezelfde celbiologische processen aangedaan als bij patiënten met een aangetoonde mutatie. In de afgelopen jaren is het aantal mogelijk betrokken genen steeds verder uitgebreid.

## Systemische JIA

De combinatie van chronische artritis, lymfadenopathie, splenomegalie en serositis werd in 1897 door de Engelse kinderarts George Still voor het eerst als ziektebeeld beschreven. Hoewel deze bevindingen nog steeds deel uitmaken van de definitie van systemische JIA, is het inzicht in de pathofysiologie van het ziektebeeld vooral sinds 2003 sterk toegenomen. Het wordt beschouwd als een aparte entiteit die op essentiële punten verschilt van andere auto-immuunaandoeningen, ook van de andere subtypen van JIA. Systemische JIA kent een prevalentie van ongeveer 10 (tussen 5 en 20) per 100.000 kinderen. De aandoening komt voor op alle leeftijden, zonder voorkeursleeftijd, even vaak bij jongens als bij meisjes, maar is zeer zeldzaam onder de leeftijd van 1 jaar.

**Tabel 20-4. Diagnostische criteria voor systemische JIA**

---

**Inclusiecriteria**

---

Piekende koorts (van > 39 °C naar < 37 °C) gedurende minimaal 2 weken, ten minste gedocumenteerd op 3 achtereenvolgende dagen *plus*

Artritis in 1 of meer gewrichten gedurende minimaal 6 weken

*In combinatie met ten minste 1 van de volgende 4 kenmerken*

Vluchtige erythemateuze uitslag

Gegeneraliseerde lymfadenopathie

Vergroting van lever of milt

Serositis

---

**Exclusiecriteria**

---

Psoriasis bij de patiënt of een eerstegraadsfamilielid

HLA-B27-positieve jongen met aanvang van artritis > 6 jaar

Spondylartropathie, JIA met enthesitis, IBD met sacroiliitis, syndroom van Reiter of acute uveitis anterior bij een eerstegraadsfamilielid

IgM-RF ten minste 2 x positief met minimaal 3 maanden tussenpoos

---

**Klinische bevindingen.** De meeste patiënten met systemische JIA hebben bij presentatie matig ernstige tot ernstige algemene symptomen, met een karakteristieke piekende koorts als meest prominente uiting van ontsteking. Ze maken een zieke indruk. Kenmerkend is dat de temperatuur oploopt van 36 à 37 °C in de ochtend tot 39 à 40 °C in de late avond en weer daalt in de loop van de nacht. Artritis ontstaat meestal binnen 3 maanden na presentatie, maar kan ook pas na jaren optreden, wat bij aanvang van de ziekte het onderscheid met infectie moeilijk kan maken. In de huidige ILAR-criteria is de aanwezigheid van artritis nog steeds opgenomen als vereiste voor de diagnose (Tabel 20-4). De artritis kan zowel oligo- als polyarticulair zijn. Verder is bij veel kinderen in wisselende mate een zalmkleurig exantheem aanwezig, het meest uitgesproken tijdens het oplopen van de temperatuur, bij emoties en in bad. Voor deze aandoening karakteristiek exantheem bestaat uit 2 tot 5 mm grote erythemateuze maculae op de romp en de proximale extremiteiten. De laesies kunnen worden uitgelokt door wrijven en krabben en zijn bij oudere kinderen soms meer urticarieel of jeukend van karakter.

Vrijwel altijd bestaat er ook malaise, zich uitend in vermoeidheid, toegenomen slaapbehoefte, energieverlies of prikkelbaarheid. Verminderde eetlust en verhoogd energieverbruik leiden vaak tot gewichtsverlies. Tijdens de koortspieken kunnen uitgesproken myalgie en artralgie aanwezig zijn. Artritis veroorzaakt stijfheid en pijn, die weer leiden tot bewegingsbeperking en inactiviteit.

Ook gegeneraliseerde lymfadenopathie komt vaak voor; vooral in de oksels kunnen grote klieren aanwezig zijn. De lymfeklieren zijn niet pijnlijk bij palpatie en zitten niet vast aan de onderlaag. Gegeneraliseerde lymfadenopathie kan de differentiatie met een maligniteit bemoeilijken. In de actieve fase van het ziekteproces treedt vaak hepatosplenomegalie op; de lever is meestal niet pijnlijk bij palpatie. Pericardeffusie treedt vooral op tijdens actieve ziekte; deze is meestal symptomeloos. Pericarditis kan recidiveren tijdens exacerbaties. Myocarditis is zeldzaam. Ook pleuritis en ascites kunnen voorkomen.

**Pathofysiologie.** Sinds 2005 is bekend dat IL-1 een centrale rol vervult in het pathogenetische proces. Anders dan bij de overige typen van JIA spelen autoantistoffen en autoreactieve T-cellen bij systemische JIA geen rol in het initiële inflammatoire proces. Er is geen associatie met het HLA-systeem. Bij de ontsteking zijn voornamelijk cellen, cytokinen en inflammatoire eiwitten van het aangeboren immuunsysteem betrokken, niet die van het adaptieve immuunsysteem: monocyt en macrofagen, neutrofiële granulocyten en NK-cellen en de pro-inflammatoire cytokinen IL-1, IL-6 en IL-18, die ook een centrale rol spelen bij de auto-inflammatoire aandoeningen, zoals de periodiekekoortssyndromen.

**Differentiaaldiagnose.** De differentiaaldiagnose van systemische JIA is zeer uitgebreid (Tabel 20-2). Als de lymfadenopathie op de voorgrond staat, kan differentiatie met een maligniteit (vooral lymfomen) moeilijk zijn. Ook bij leukopenie en trombocytopenie moet aan een maligniteit worden gedacht, maar ook aan het MAS als complicatie van de systemische JIA.

**Diagnostiek.** Bloedonderzoek toont uitgesproken ontstekingsactiviteit met een sterk verhoogde CRP en een verhoogde BSE. Het chronische ontstekingsbeeld leidt tot microcytaire anemie, leukocytose met linksverschuiving en trombocytose. RF en ANA zijn meestal negatief; positieve uitslagen moeten doen denken aan andere aandoeningen. ASAT en ALAT kunnen verhoogd zijn, zowel door de ziekteactiviteit zelf als door de medicatie. De stollingsparameters zijn normaal, behalve in geval van MAS. Specifieke tests ontbreken nog, al wordt momenteel ervaring opgedaan met serumcalprotectine, een complex van S100-eiwitten, en het plasmacytokineprofiel, waarbij vooral sterke verhoging van IL-18 specifiek lijkt te zijn. De concentratie circulerende (*soluble*) IL-2-receptor is meestal verhoogd, maar dat is een aspecifieke bevinding. Bij een aanzienlijk aantal patiënten worden sterk verhoogde ferritinewaarden (boven 500 µg/l) gevonden.

Beenmergpunctie is geïndiceerd bij verdenking op maligniteit of MAS. Histologisch onderzoek van lymfeklieren levert bij systemische JIA een aspeci-

fiek reactief beeld op. De waarde van positronemissietomografie (PET) is nog onduidelijk. Als artritis ontbreekt, kan PET van waarde zijn voor de differentiaaldiagnose, maar elke positieve uitslag vereist histologisch onderzoek.

**Behandeling.** De ernst van de ziekte en de mogelijke complicaties vereisen dat vroeg in het ziektebeloop overleg plaatsvindt met een expertisecentrum. Met het toegenomen inzicht in de pathofysiologie en de beschikbaarheid van nieuwere biologicals is ook de behandeling van systemische JIA sterk verbeterd. Biologicals worden steeds vaker al vroeg ingezet als alternatief voor langdurige systemische behandeling met corticosteroïden.

In de diagnostische fase wordt nog vrijwel altijd gestart met een NSAID, bij voorkeur indomethacine. Tot 10% van de patiënten reageert hierop met verdwijnen van de koorts en geleidelijke verbetering van ontstekingsparameters en artritis. De meeste patiënten hebben echter intensievere behandeling nodig. In plaats van corticosteroïden wordt tegenwoordig vaak direct gekozen voor biologicals als anakinra (kortwerkende IL-1-receptorantagonist) en tocilizumab (anti-IL-6; geregistreerd voor kinderen ouder dan 2 jaar). Anakinra lijkt vooral vroeg in het beloop, als NSAID's onvoldoende effectief zijn gebleken, een zeer goede respons te kennen. Hoewel nog niet geregistreerd voor systemische JIA bij kinderen, is er wel ruime ervaring mee. Zowel tocilizumab als canakinumab (langwerkende IL-1-blokker) is volgens recent onderzoek effectief bij corticosteroïderesistente systemische JIA. TNF-blokkers zijn soms effectief bij articulaire (dus niet-systemische) recidieven, maar de therapierespons is beduidend lager dan bij polyarticulaire JIA. Sinds de introductie van biologicals lijkt auto-loge SCT nog slechts in incidentele gevallen een zinvolle therapeutische optie.

**Complicaties.** Het MAS is een ernstige, potentieel fatale complicatie van systemische JIA. MAS is het gevolg van ongecontroleerde macrofagenactiviteit en cytokineafgifte in meerdere organen. Het wordt tegenwoordig beschouwd als een verworven variant van hemofagocyterende lymfocytose (HLH). MAS kan worden uitgelokt door medicamenten en virale infecties. Het leidt tot acute verslechtering van de gezondheidstoestand met persisterende koorts, hepatosplenomegalie en encefalopathie. Bloedonderzoek toont wisselende pancytopenie met normale of dalende BSE, sterke stijging van ASAT en ALAT en gestoorde stolling met verlengde protrombinetijd, verlaagde fibrinogeenspiegel en verhoogde concentraties van de fibrinogeenafbraakproducten. De triglycerideconcentratie is vaak verhoogd. De diagnose kan worden ondersteund door cytologisch onderzoek van de liquor en histopathologisch onderzoek van beenmerg en eventueel van biopten uit lever of milt, maar negatieve bevindingen sluiten MAS zeker niet uit. Voor de diagnose van MAS bij

**Tabel 20-5. Voorlopige diagnostische criteria voor MAS bij systemische JIA<sup>1</sup>**

---

**Klinische criteria**

---

Hepatomegalie  
Bloedingen  
Disfunctie centraal zenuwstelsel

---

**Laboratoriumcriteria**

---

Trombocytengetal  $\leq 262 \times 10^9/l$   
ASAT  $> 59 U/l$   
Leukocytengetal  $\leq 4,0 \times 10^9/l$   
Fibrinogeenconcentratie  $\leq 2,5 g/l$

---

<sup>1</sup>: Voor de diagnose zijn 2 laboratoriumcriteria nodig of 2 of meer klinische en laboratoriumcriteria. Naar Ravelli, 2006.

systemische JIA worden meestal de in 2005 gepubliceerde voorlopige diagnostische criteria gebruikt (Tabel 20-5).

Behandeling moet zo vroeg mogelijk worden ingezet. Over de optimale behandeling van MAS bestaat echter geen consensus. Meestal worden corticosteroiden in hoge doses gecombineerd met ciclosporine. Incidenteel zijn ook gunstige effecten beschreven van vooral anakinra en tocilizumab.

*Groeivertraging, osteoporose en vertraagde puberteit* zijn het gevolg van ziekteactiviteit, corticosteroïdegebruik en suboptimale energie-inname; ze komen minder voor sinds de biologicals hun intrede hebben gedaan. De ernst van de groeivertraging weerspiegelt de ziekteactiviteit. Hoewel groeihormoondeficiëntie niet lijkt op te treden, kan behandeling met groeihormoon wel een gunstig effect hebben op de groeisnelheid.

*Reactieve amyloïdose* is een ernstige complicatie, die in het verleden bij tussen 7 en 16% van de patiënten werd beschreven, in de regel pas na jarenlange ziekteactiviteit. Dankzij de huidige behandeling met biologicals lijkt amyloïdose beduidend minder vaak op te treden. De meest aangedane organen zijn nieren, maag-darmstelsel, lever, milt en hart. Amyloïdose kan leiden tot proteïnurie, hypertensie, hepatomegalie, diarree en buikpijn. De diagnose kan worden gesteld door bepaling van amyloïd A in het serum, echografie van hart en nieren en histologisch onderzoek van rectummucosa of subcutaan vet.

**Prognose.** Van de patiënten met systemische JIA komt tegenwoordig meer dan 50% in complete remissie. De nieuwere biologicals anakinra en tocilizumab hebben vaak al binnen 4 weken effect. Ook na jarenlange ziektevrije pe-



rioden kunnen echter systemische en articulaire recidieven optreden. Vroeger hield ongeveer een derde van de patiënten langdurig ziekteverschijnselen, maar ook dat lijkt met de huidige behandelmogelijkheden ten gunste veranderd. Als na 6 maanden nog steeds koorts, trombocytose en corticosteroïdeafhankelijkheid bestaan, is de prognose minder goed. Ongeveer 20% van de kinderen heeft uiteindelijk een matige tot ernstige functiebeperking. De mortaliteit is tegenwoordig minder dan 1%.

## Familiaire mediterrane koorts

FMF komt vooral voor bij de nazaten van Turken, Armeniërs, Oriëntaalse Joden en Arabieren. De aandoening erft meestal autosomaal recessief over en wordt veroorzaakt door mutaties in *MEFV*, het gen dat codeert voor het eiwit pyrine, betrokken bij de secretie van IL-1. Mutaties in beide allelen of zelfs één allel van *MEFV* worden echter niet bij alle FMF-patiënten gevonden; anderzijds blijken gezonde familieleden soms homozygoot te zijn. Dit betekent dat FMF vooral een klinische diagnose is.

**Klinische bevindingen.** FMF-patiënten hebben korte (12 tot 72 uur durende) koortsaanvallen, die gepaard kunnen gaan met acute monoartritis en pijnlijke serositis van peritoneum, pleura, pericard of tunica vaginalis. Soms wordt rond de enkels een erysipelasachtig beeld gezien. Chronische erosieve artritis is zeldzaam. De aanvallen beginnen meestal op de kinderleeftijd en worden afgewisseld met (soms zeer lange) klachtenvrije intervallen. Op den duur ontstaat bij circa 40% van de onbehandelde patiënten systemische amyloïd A-amyloïdose, vooral in de nieren. Dit kan leiden tot nefrotisch syndroom en terminale nierinsufficiëntie. Het onderscheid tussen een FMF-aanval en septische artritis, acute buik of torsio testis kan moeilijk zijn, wat soms leidt tot onnodig operatief ingrijpen. Bij patiënten uit risicopopulaties kan de diagnose op de klinische symptomen worden gesteld (Tabel 20-6).

**Aanvullend onderzoek.** Zoals bij alle auto-inflammatoire ziektebeelden zijn tijdens de aanvallen BSE, CRP en leukocytengetal verhoogd, vaak met granulocytose. Genetisch onderzoek kan de diagnose (meestal) bevestigen.

**Behandeling.** Ongeacht de aanwezigheid van mutaties moeten symptomatische patiënten worden behandeld om amyloïdose te voorkomen. Colchicine (tot 20 kg 0,5 mg/dag, tussen 20 en 40 kg 1 mg/dag, boven 40 kg 1,5 mg/dag in 1 of 2 doses) is een zeer effectief profylacticum; meer dan de helft van de pa-

**Tabel 20-6. Yalcinkayacriteria voor FMF bij kinderen<sup>1</sup>**

CRITERIUM	BESCHRIJVING
Koorts	Axillair > 38°C, 6-72 uur durend, ≥ 3 episoden
Bulkpijn	6-72 uur durend, ≥ 3 episoden
Thoracale pijn	6-72 uur durend, ≥ 3 episoden
Artritis	6-72 uur durend, ≥ 3 episoden, oligoartritis
Positieve familieanamnese	FMF bij eerstegraadsverwanten

<sup>1</sup>: Als 2 of meer criteria aanwezig zijn, is de diagnose zeer waarschijnlijk (sensitiviteit 86,5%, specificiteit 93,6%).

tiënten wordt klachtenvrij. De belangrijkste bijwerking is maag-darmklachten; als alternatief kan IL-1-blokkade worden toegepast. De patiënten moeten minimaal twee keer per jaar worden gecontroleerd op klinische respons, subklinische ontstekingsactiviteit (serumamyloïd A) en proteïnurie.

## Mevalonaatkinasedeficiëntie

MKD kent een breed klinische spectrum. Milde enzymdeficiëntie uit zich als hyper-IgD-syndroom (HIDS), ernstige enzymdeficiëntie als mevalonacidurie. Het ziektebeeld erft autosomaal recessief over en wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor mevalonaatkinase, een essentieel enzym in de cholesterol synthese-isoprenoïdroute. HIDS dankt zijn naam aan de persistente verhoging van het serum-IgD die bij een deel van de patiënten wordt gevonden.

**Klinische verschijnselen.** HIDS en mevalonacidurie hebben de koortsaanvallen met elkaar gemeen. Ze beginnen meestal op zuigelingenleeftijd en vrijwel nooit na de kleuterleeftijd. De aanvallen treden op met wisselende frequentie en duren 2 tot 6 dagen. Het begin is abrupt, met koude rillingen en soms koortsstuipen. De aanvallen kunnen worden uitgelokt door emoties, traumata, infecties en vaccinaties. Naast koorts, malaise en anorexie hebben de meeste patiënten cervicale lymfadenopathie en klachten als misselijkheid, braken en diarree. Huiduitslag kan in allerlei vormen optreden; ook de slijmvliezen kunnen meedoen (orale ulcera). Artralgie (soms artritis) kan langer aanhouden dan de koortsaanval zelf. De ernstigere fenotypen gaan vaak gepaard met meer ontstekingsverschijnselen en met groeivertraging, cerebellaire ataxie of psychomotorische retardatie. Soms ontstaat retinitis pigmentosa; ook amyloïdose komt een enkele keer voor.

**Aanvullend onderzoek.** Hoewel het serum-IgD bij veel patiënten normaal is, is een stijging tot boven  $3 \times$  de bovengrens van normaal suspect voor MKD. De onderdrukking van de isoprenoïdroute resulteert in verhoogde productie van IL-1, wat de toegenomen ontstekingsactiviteit bij HIDS verklaart. Als de bij genetisch onderzoek gevonden mutaties niet eerder beschreven zijn, is enzymonderzoek in leukocyten of fibroblasten nodig voor bevestiging van de diagnose. De mevalonaatkinaseactiviteit is minder dan 15% van normaal. Het substraat van mevalonaatkinase, mevalonzuur, kan tijdens ziekteperioden worden aangetoond in de urine.

**Behandeling.** Er is geen evidencebased behandeling voor HIDS. Veel patiënten hebben voldoende aan behandeling van de koortsaanvallen met NSAID's, eventueel in combinatie met prednisolon, 0,5 tot 1 mg/kg per dag. Gezien de centrale rol van IL-1 lijkt anakinra een logische volgende stap bij de behandeling van koortsaanvallen. Incidenteel zijn gunstige effecten beschreven van canakinumab en etanercept.

## TRAPS

Ook het TNF-receptorgeassocieerd periodiekekoortssyndroom kenmerkt zich door koortspannen met ontstekingsactiviteit. Het meest kenmerkende symptoom is wisselende huiduitslag met myalgie. Systemische amyloïdose treedt bij een kwart van de patiënten op. De kans hierop is mede afhankelijk van het type mutatie.

**Klinische bevindingen.** De ziekteperioden duren bij TRAPS vaak lang, dagen tot weken. Ze kunnen op iedere leeftijd beginnen. Ze gaan gepaard met lokale erythemateuze zwelling van het gelaat, vooral rond de ogen, en pijnlijke migrenderende erythemateuze zwellingen rond de skeletspieren. Musculaire fasciitis, monoartritis en serositis van pleura, pericard, scrotum en vooral peritoneum komen veel voor. Verder is encefalopathie beschreven.

**Aanvullend onderzoek.** De diagnose wordt gesteld door het aantonen van een mutatie bij de sequentieanalyse van *TNFRSF1A*. Vanwege de kans op amyloïdose wordt 1 à 2 keer per jaar de urine gecontroleerd op eiwituitscheiding.

**Behandeling.** De ontstekingsverschijnselen kunnen vaak effectief worden bestreden met NSAID's of met corticosteroiden. Bij ernstiger problematiek kan behandeling met corticosteroiden het ontstaan van amyloïdose echter niet

voorkomen. IL-1-blokkade lijkt dan de meest effectieve behandeling. Etanercept lijkt effectief, infliximab echter niet.

## Cryopyrinegeassocieerd periodiekekoortssyndroom

Onder het CAPS-spectrum vallen drie aandoeningen die onderling aanzienlijk in ernst verschillen. FCAS leidt tot koortsaanvallen uitgelokt door blootstelling aan een lage omgevingstemperatuur. Bij CINCA of NOMID bestaat vrijwel continue ontstekingsactiviteit. MWS volgt een intermediaire koers. Bij circa de helft van de patiënten wordt een mutatie gevonden in *NLRP3* of *CIAS1*, een gen dat codeert voor een pyrineachtig eiwit dat een rol speelt in de cascade die verantwoordelijk is voor regulering van ontstekingsactiviteit, immuunrespons en apoptose.

**Klinische bevindingen.** Blootstelling aan een lage temperatuur leidt bij FCAS tot enkele uren durende aanvallen van koorts, conjunctivitis en niet-jeukende urticaria. Zuigelingen met CINCA of NOMID worden vaak dysmatuur geboren en zijn ziek met een exantheem en soms ook koorts. Daarbij komt aseptische meningitis voor met intracranieële drukverhoging, leidend tot weefselverlies, retardatie, epilepsie en perceptiedoofheid. Blindheid door papillitis optica of iridocyclitis is een gevreesde complicatie. De artropathie beperkt zich meestal tot de grote gewrichten; kraakbeenovergroei leidt tot ernstige contracturen. Serositis is zeldzaam. CINCA gaat verder gepaard met anemie, groeivertraging en op den duur amyloïdose.

**Aanvullend onderzoek.** De ontstekingsparameters zijn tijdens ziekteactiviteit verhoogd. Granulocytose en linksverschuiving kunnen zeer uitgesproken zijn. Aantasting van zintuigen en centraal zenuwstelsel moet worden uitgesloten door audiografie, fundoscopie en liquoranalyse. De patiënten met en zonder aantoonbare mutatie in *CIAS1* zijn wat betreft klinische presentatie en respons op behandeling niet onderling te onderscheiden.

**Behandeling.** Alle cryopyrinopathieën reageren goed op IL-1-blokkade. De meeste ervaring is er met anakinra, maar de ervaring met canakinumab is groeiende. Het grote voordeel van canakinumab is dat het slechts eenmaal per 6 à 8 weken hoeft te worden toegediend.

## NLRP12-geassocieerd periodiekekoortssyndroom

Het klinische beeld van deze aandoening lijkt sterk op dat van FCAS, met aanvallen van urticariële huiduitslag, artralgie en myalgie na blootstelling aan koude, gepaard gaande met verhoogde ontstekingswaarden in het bloed. Het ziektebeeld is echter geassocieerd met mutaties in *NLRP12* in plaats van *NLRP3*. Ook hier speelt IL-1 een grote rol, maar IL-1-blokkade is minder effectief.

## PFAPA-syndroom

Het sporadisch voorkomende PFAPA-syndroom is waarschijnlijk het meest voorkomende periodiekekoortssyndroom onder de Nederlandse bevolking.

**Klinische bevindingen.** PFAPA wordt gekenmerkt door regelmatig recidiverende koortsepisoden die gepaard gaan met faryngitis, lymfadenitis en afteuze stomatitis, maar niet alle verschijnselen zijn bij alle patiënten aanwezig. De eerste symptomen treden meestal op voor de leeftijd van 5 jaar. De aanvallen duren 3 tot 5 dagen. Tussen de aanvallen door zijn de patiënten meestal gedurende 2 tot 6 weken klachtenvrij. Langetermijncomplicaties zijn niet beschreven.

**Aanvullend onderzoek.** De diagnose wordt gesteld per exclusionem. Vanwege de klinische gelijkenis met HIDS moet MKD worden uitgesloten.

**Behandeling.** Gezien het onschuldige karakter van PFAPA is behandeling meestal niet nodig. Toediening van corticosteroiden (prednisolon 1 à 2 mg/kg gedurende 2 dagen) aan het begin van een aanval bekort de koortperiode. Bij patiënten met prominente tonsillitis lijkt tonsillectomie zinvol.

## PAPA-syndroom

Het PAPA-syndroom erft autosomaal dominant over. Het ziektebeeld wordt veroorzaakt door een mutatie in *PSTPIP1*, coderend voor een eiwit dat de T-celactivering controleert.

**Klinische bevindingen.** Het syndroom kenmerkt zich door episoden van purulente monoartritis, vaak na gering letsel. De artritis kan blijvende gewrichtschade geven. Verder kan zich een ernstige huidontsteking voordoen, pyoderma gangraenosum. Na de puberteit ontstaat vaak ernstige acne.

**Aanvullend onderzoek.** De purulente artritis is niet te onderscheiden van een bacteriële infectie. Het gewrichtsvocht bevat veel granulocyten, maar de kweken blijven negatief. De diagnose wordt gesteld door sequentieanalyse van *PSTPIP1*.

**Behandeling.** Intra-articulaire toediening van corticosteroiden is effectief. Aanvalsbehandeling met anakinra helpt mogelijk sneller en is misschien minder belastend. Ook van etanercept is een positief effect beschreven. Er is geen effectieve behandeling beschikbaar voor de huidafwijkingen.

## DIRA en DITRA

**DIRA.** De symptomen ontstaan meestal al rond de geboorte, met multifocale osteomyelitis, periostitis en pustels. De huidafwijkingen variëren van kleine laesies met pustels tot gegeneraliseerde pustulose. De koorts is niet altijd prominent aanwezig. DIRA erft autosomaal recessief over. De mutatie zit op het gen dat codeert voor de IL-1-receptorantagonist. Meestal kunnen al vanaf de geboorte verhoogde ontstekingsparameters worden gevonden. De patiënten reageren erg goed op behandeling met anakinra.

**DITRA.** Deze extreem zeldzame aandoening, veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de IL-36-receptorantagonist, erft eveneens autosomaal recessief over. Het beeld wordt klinisch gekenmerkt door neonatale gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis. De behandeling is symptomatisch.

## Majeedsyndroom

Deze zeer zeldzame aandoening treedt meestal op bij kinderen tussen 3 weken en 19 maanden oud. De symptomen zijn chronische recidiverende osteomyelitis en dyserythropoëtische anemie, vaak met periodieke koorts. Soms wordt een neutrofiële dermatose gezien; andere symptomen zijn groeivertraging en hepatomegalie. De ziekte erft autosomaal recessief over; het betrokken gen is *LPIN2*. Ook bij dit ziektebeeld is IL-1-blokkade effectief.

## CRMO en SAPHO

CRMO gaat gepaard met recidiverende episoden van steriele (multifocale) osteomyelitis en presenteert zich meestal met botpijn, vooral in de nacht, met of zonder koorts. De meest voorkomende locaties zijn lange pijpbeenderen, claviculae en wervelkolom. Het ziektebeeld komt vooral voor bij kinderen. Omdat het beeld moeilijk te onderscheiden is van infectieuze osteomyelitis, wordt de diagnose vaak laat gesteld. Er is een sterke associatie met IBD en psoriasis in de familie. Bij volwassenen komt een vergelijkbaar beeld voor, SAPHO, dat ofwel hetzelfde ziektebeeld is in een andere leeftijdscategorie, ofwel een andere aandoening in hetzelfde spectrum.

De diagnose berust op het aantonen van steriele osteomyelitis door middel van biopsie. Röntgenfoto's kunnen in het begin nog een normaal beeld tonen. MRI is het meest gevoelig; er wordt steeds meer gebruik gemaakt van *total body* MRI en PET om de uitgebreidheid van de ziekte vast te leggen, hoewel dat voor de behandeling niet strikt noodzakelijk is. Er is (nog) geen genetische mutatie aangetoond.

NSAID's zijn de eerst stap in de behandeling; het succespercentage is rond 80%. Ook kunnen corticosteroiden worden voorgeschreven. Verder komen er steeds meer aanwijzingen dat behandeling met bisfosfonaten en biologicals effectief is.

## ALDD-spectrum

Drie autosomaal recessief erfelijke aandoeningen, het nakajo-nikimurasyndroom, JMP en CANDLE, berusten op genmutaties in *PSMB8*. Hoewel bij de twee eerstgenoemde syndromen gewrichtscontracturen en spieratrofie op de voorgrond staan, hebben de aandoeningen gemeen dat er panniculitis optreedt die wordt gevolgd door lipodystrofie. Anders dan bij de meeste andere auto-inflammatoire aandoeningen is niet het IL-1-pad, maar het interferonpad overactief. Over de behandeling is weinig bekend.

## Literatuur

Haar N ter, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678-85.

- Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:447-70.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
- Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, et al. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr* 2011;170:445-52.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.
- Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes / autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:103-12.
- Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:655-64.
- Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98.
- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395-8.



## Hoofdstuk 21

### UVEÏTIS

*L.I. Los, J.H. de Boer en W. Armbrust*

#### Inleiding

Hoewel uveïtis strikt genomen een infectieuze of niet-infectieuze ontsteking van de uvea is, wordt de term gebruikt als verzamelnaam voor alle intraoculaire ontstekingen, ook die van retina (retinitis), glasvocht (vitritis) en de papil van de oogzenuw (papillitis). De incidentie van uveïtis bij kinderen is 4 tot 7 per 100.000. Het zijn meestal de complicaties die blijvend visusverlies veroorzaken. De uvea zelf bestaat uit drie componenten: de iris, het corpus ciliare en de choroïdea, en uveïtis wordt geclassificeerd naar de anatomische locatie van de ontsteking. Bij anterieure uveïtis zijn voorste oogkamer en corpus ciliare betrokken, bij intermediaire uveïtis glasvocht en pars plana en bij posterieure uveïtis retina en choroïdea. Als alle structuren aan het ontstekingsproces meedoen, spreekt men van panuveïtis.

Uveïtis bij kinderen onderscheidt zich in meerdere opzichten van uveïtis bij volwassenen. Bij kinderen betreft het een visusbedreigende aandoening; omdat het visuele systeem nog niet is volgroeid, bestaat het risico op amblyopie. De meest voorkomende geassocieerde aandoening bij kinderen is JIA.

#### Klinische bevindingen

Uveïtis geeft zelf over het algemeen slechts geringe klachten van visusvermindering en roodheid. Het is een oogheelkundige diagnose, die alleen kan worden gesteld met spleetlamponderzoek. Lokalisatie (uveïtis anterior of posterior), beloop (acuut of chronisch) en aard van de ontsteking (wel of niet granulomateus) bepalen mede de differentiaaldiagnose (Tabel 21-1). Vaak worden de kinderen door de oogarts verwezen naar de kinderarts met het verzoek onderzoek te doen naar systeemziekten. Anamnese en lichamelijk onder-

**Tabel 21-1. Differentiaaldiagnose van chronische uveïtis**

CATEGORIE	ZIEKTEBEELD OF VERWEKKER
<b>Uveïtis anterior</b>	
Niet infectieus	JIA (ook zonder artritis) Sarcoïdose Syndroom van tubulo-interstitiële nefritis en uveïtis (TINU) Idiopathisch
Infectieus	Herpes simplexvirus Rubellavirus (heterochrome uveïtis van Fuchs)
<b>Uveïtis intermedia</b>	
Niet infectieus	Sarcoïdose Multipele sclerose
Infectieus	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Bartonella henselae</i> <i>Treponema pallidum</i> (syfilis)
<b>Uveïtis posterior</b>	
Niet infectieus	Sarcoïdose Acute posterieure multifocale plaatvormige pigmentepitheliopathie Ziekte van Behçet Ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada Maskeradesyndroom
Infectieus	<i>Toxoplasma gondii</i> Varicella-zostervirus, herpes simplexvirus <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Toxocara gondii</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Bartonella henselae</i> CMV (bij verminderde afweer)

zoek richten zich dan ook vooral op infecties, huidafwijkingen en klachten van het maag-darmstelsel of het bewegingsapparaat. De familieanamnese kan positief zijn voor auto-immuunziekten.

Bij het algemeen intern onderzoek worden ook gewicht, lengte en bloeddruk gemeten. Groeivertraging past bij IBD. Huidafwijkingen kunnen een bepaalde diagnose suggereren: erythema migrans past bij Lyme borreliose, ery-

**Tabel 21-2. Diagnostiek bij uveïtis**

---

**Algemeen bloedonderzoek**

---

Volledig bloedbeeld met differentiatie en trombocytengetal  
CRP, BSE  
ASAT, ALAT, en LDH  
Creatinine  
Natrium, kalium, calcium

---

**Urineonderzoek**

---

Urinesediment, eiwit  
Concentratie calcium en creatinine (bij verdenking op sarcoïdose)  
Bèta-2-microglobuline (bij verdenking op TINU)

---

**Immunologische diagnostiek**

---

ANA, ENA (bij verdenking op auto-immuunziekte)  
Immunoglobulinen  
HLA-B27 (bij acute uveïtis)  
HLA-B51 (bij verdenking op ziekte van Behçet)

---

**Infectiediagnostiek**

---

Zie Tabel 21-1  
Op indicatie door de oogarts: punctie voorste oogkamer  
(herpesvirussen, CMV, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara* spp.)

---

**Verdenking op sarcoïdose**

---

Thoraxfoto  
Angiotensineconverterend enzym  
Circulerende IL-2-receptorantagonist

---

thema nodosum bij sarcoïdose en IBD, exantheem eveneens bij sarcoïdose en artritis en bewegingsbeperking van de lumbale wervelkolom bij JIA.

## Aanvullend onderzoek

Het verdere onderzoek wordt bepaald door de differentiaaldiagnose (zie Tabel 21-2). Infectieuze uveïtis heeft meestal een virale oorsprong. Omdat een groot percentage van de gezonde populatie antistoffen heeft tegen herpesvirussen en andere virussen, is serologisch onderzoek niet erg zinvol. Bij verdenking op

**Tabel 21-3. Oogheelkundige onderzoek bij JIA**

LEEFTIJD ONTSTAAN	TOT 7 JAAR	VANAF 7 JAAR
<b>ANA-positieve JIA</b>		
	Elke 3-4 maanden	Elke 6 maanden
4-7 jaar	Elke 6 maanden	Jaarlijks
> 7 jaar	Jaarlijks	Jaarlijks
<b>ANA-negatieve JIA</b>		
	Elke 6 maanden	Elke 6 maanden
4-7 jaar	Elke 6 maanden	Jaarlijks
> 7 jaar	Jaarlijks	Jaarlijks
<b>Systemische JIA</b>		
Alle leeftijden	Jaarlijks	Jaarlijks

infectieuze uveïtis door herpesvirussen, CMV, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis* of *T. cati* kan de oogarts een voorsteoogkamerpunctie verrichten, waarna in het oogvocht PCR wordt verricht of de antistofconcentratie wordt gemeten en vergeleken met die in het bloed. Bij tweederde van de patiënten wordt geen infectieuze oorzaak gevonden. Men veronderstelt dat de uveïtis dan vaak een auto-immuunbasis heeft, bij een minderheid van hen als manifestatie van een systemische auto-immuunziekte, zoals JIA. Acute uveïtis komt vaak voor bij met HLA-B27 geassocieerde ziektebeelden, zoals IBD, JIA met enthesitis en de ziekte van Bechterew bij de patiënt of een eerstegraadsfamilielid.

Voor uveïtis bij JIA worden verschillende risicopercentages opgegeven, afhankelijk van de samenstelling van de onderzochte patiëntengroep en van de duur van de follow-up. Het risico op uveïtis bedraagt gemiddeld 12% voor JIA in het algemeen, maar is er een aanzienlijk verschil in risico tussen de subgroepen: persisterende oligoartritis 25%, uitgebreide oligoartritis 16%, RF-negatieve polyartritis 4%, RF-positieve polyartritis 2%, JIA met enthesitis 7%; juveniele artritis psoriatica 10%; overige artritis 11%. Factoren die het risico op uveïtis verhogen zijn jonge leeftijd, vrouwelijk geslacht en positieve ANA. Het risico is het hoogst in de eerste jaren na het stellen van de diagnose JIA.

## Uveïtis bij JIA

Het risico op uveïtis bij JIA is groot en de kans op complicaties is onafhankelijk van het risico. Omdat de uveïtis in het algemeen asymptomatisch is, kan deze

ongemerkt tot secundaire veranderingen leiden. De visusprognose is beter bij tijdige behandeling van de uveïtis.

**Screening.** Om tijdige behandeling mogelijk te maken, worden kinderen met JIA gescreend op uveïtis. De in Nederland gehanteerde richtlijn van het *Nederlands Oogheelkundig Genootschap* is afgeleid van die van de *American Association for Pediatrics* (Tabel 21-3). De screening wordt minimaal voortgezet tot de patiënt 18 jaar is. Er zijn overigens nog vraagtekens bij deze screeningstrategie. Bij 3 tot 10% van de kinderen is al uveïtis aanwezig voordat de JIA manifest wordt. Deze kinderen kunnen ook al uveïtiscomplicaties hebben, zodat de behandeling (te) laat wordt gestart. Een ander punt is dat een aanzienlijk percentage van de kinderen systemische behandeling krijgt voor de JIA, die op zich ook de uveïtis kan onderdrukken. Als deze bij een langdurige remissie wordt gestaakt, zou de uveïtis weer kunnen opvlammen.

**Complicaties.** Complicaties van de uveïtis met consequenties voor de visus kunnen alle structuren van het oog betreffen. Bandkeratopathie (kalkneerslagen onder het cornea-epitheel) komt bij 7 tot 70% van de patiënten voor, anterieure en posterieure synechiën (verklevingen van de iris met de perifere cornea of met de lens) bij 8 tot 75%, glaucoom bij 8 tot 38%. Andere mogelijke complicaties zijn hypotonie, cystoïd maculaoedeem, papillitis, glasvochtbloeding, epiretinale membraanvorming en chorioretinale littekenvorming. In het algemeen neemt de prevalentie van complicaties toe met de ziekteduur.

Behandelbare complicaties moeten tijdig worden herkend. Het succes van behandeling bij synechiën en maculaoedeem bijvoorbeeld hangt samen met de duur ervan. Bovendien kan (tijdelijke) verstoring van de visus bij jonge kinderen aan één oog tot (permanente) amblyopie leiden. Ook de behandeling kan overigens complicaties veroorzaken; corticosteroiden kunnen bijvoorbeeld cataract en glaucoom induceren of verergeren. Blijvende slechtziendheid (visus beiderzijds minder dan 0,5) zou bij ongeveer 9% van de kinderen met JIA-geassocieerde uveïtis voorkomen. Risicofactoren zijn een kort interval tussen de aanvang van de artritis en het ontstaan van uveïtis, ernstige uveïtis bij het eerste oogheelkundige onderzoek, mannelijk geslacht en jonge leeftijd.

## Behandeling

Voordat behandeling wordt ingesteld, moet vaststaan of de uveïtis een infectieuze of niet-infectieuze oorzaak heeft. Infectieuze uveïtis kan verslechteren als

immunosuppressiva of corticosteroiden worden toegediend zonder dat de infectie wordt behandeld.

Niet-infectieuze uveïtis wordt in eerste instantie behandeld met lokale corticosteroiden in combinatie met mydriatica. Vanwege het risico op amblyopie hebben kortwerkende mydriatica, zoals tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%, de voorkeur. Bij langdurig atropinegebruik moet een bril met volledige refractie met leesadditie amblyopie voorkomen. Als lokale behandeling niet binnen 6 weken goed effect heeft en in geval van complicaties is systemische behandeling in een expertisecentrum geïndiceerd. In het algemeen is MTX het voorkeursmiddel, eventueel kortdurend gecombineerd met systemische corticosteroiden. De behandeling wordt minimaal 2 jaar gecontinueerd. Alternatieven voor MTX zijn azathioprine, MMF en cyclosporine.

Bij refractaire uveïtis kan een TNF-blokker worden toegevoegd. In tegenstelling tot etanercept, dat geen gunstig effect heeft, zijn adalimumab en infliximab wel effectief bij auto-immuunuveïtis. Chirurgisch ingrijpen kan nodig zijn bij bandkeratopathie, cataract en glaucoom.

## Literatuur

- Boer J de, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003;87:879-84.
- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:1843-5.
- Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:281-90.
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007;46:1015-9.
- Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol* 2009;147:667-8.
- Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299-306.
- Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009;116:1544-51.
- Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Am J Ophthalmol* 2007;143:647-55.

## Hoofdstuk 22

# SARCOÏDOSE EN BLAUSYNDROOM

*S.J. Vastert, J.M. van den Berg,  
C.H. Wouters en N.M. Wulfraat*

### Inleiding

In de laatste jaren is duidelijk geworden dat bij kinderen naast de verworven, multifactorieel bepaalde sarcoïdose die bekend is van volwassenen, ook nog een zeer zeldzame monogenetische vorm voorkomt, het blausyndroom. Blausyndroom is een auto-inflammatoire aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in *NOD2 (CARD15)*; de sporadische vorm wordt ook wel *early onset-sarcoïdose* genoemd. De overerving is autosomaal dominant, maar ook de-novomutaties komen voor. De penetrantie is wisselend.

Verworven sarcoïdose wordt gekenmerkt door granulomateuze ontstekingen in tal van organen, inclusief bewegingsapparaat, huid en centraal zenuwstelsel. De oorzaak is onbekend, maar vermoedelijk polygenetisch; ook omgevingsfactoren spelen een rol.

### Blausyndroom

**Klinische bevindingen.** Blausyndroom manifesteert zich meestal al vóór de leeftijd van 4 jaar met de trias granulomateuze polyarticulaire artritis, uveïtis en granulomateuze dermatitis. De artritis gaat gepaard met synoviale en tenosynoviale zwelling; in de Engelse literatuur wordt gesproken van *boggy arthritis*. De mobiliteit blijft aanvankelijk meestal goed; beperkingen, deformaties en schade treden meestal pas na jaren op. Contracturen van de proximale interfalangeale vingergewrichten veroorzaken typische camptodactylie. Ook uveïtis treedt meestal al op jonge leeftijd op. Anders dan bijvoorbeeld bij JIA, waarbij het doorgaans uveïtis anterior betreft, evolueert de uveïtis meestal tot bilaterale panuveïtis met multifocale choroïditis. De uveïtis is lastig te behandelen en ver-

oorzaakt vaak complicaties als glaucoom, cataract, retinale vasculopathie en nervusopticusoedeem, leidend tot blijvend verminderde visus.

De dermatitis kenmerkt zich door een lichtroze tot bruine erythematuze uitslag met een zeer fijn maculopapuleus aspect, vaak ook met lichte schilfering. Deze huiduitslag is bijna pathognomonisch, maar het schubbenkarakter kan tot een foutieve diagnose als constitutioneel eczeem leiden. Uit een internationaal register met gegevens over voorkomen en fenotype van blausyndroom blijkt dat cutane verschijnselen de meest frequente presenterende klacht zijn; polyarticulaire artritis komt bij 96% van de patiënten voor en gezichtsbeperking door uveïtis of een complicatie ervan bij 41%.

Systemische uitingen van de ziekte zijn piekende koorts, hepatosplenomegalie en lymphadenopathie. Verder kunnen voorkomen leukocytoclastische vasculitis, erythema nodosum, passagère neuropathie, granulomateuze glomerulaire en interstitiële nefritis, interstitiële longziekte, arteriële en pulmonale hypertensie, pericarditis en granulomateuze laesies in lever of milt.

**Aanvullende diagnostiek.** Bij bloedonderzoek worden geen specifieke afwijkingen gevonden. Het bloedbeeld is meestal normaal, maar kan ook milde anemie, leukopenie en lymfopenie tonen. Ook BSE en CRP zijn niet altijd afwijkend. In biopten van huid, conjunctiva, synovium of andere organen worden niet-verkazende epithelioïd- en reuscelgranulomen gevonden. Huidbiopsie is weinig invasief en heeft een hoog rendement. De diagnose blausyndroom berust tegenwoordig in toenemende mate op mutatieanalyse van *NOD2*; de mutatie betreft vrijwel altijd exon 4.

**Behandeling.** Meestal worden bij het blausyndroom dezelfde middelen ingezet als bij polyarticulaire JIA en chronische uveïtis. MTX, corticosteroïden in lage dosis en TNF-blokkers vormen het fundament van de behandeling. De effectiviteit van deze middelen is variabel, vooral wat betreft de oculaire manifestaties. Van IL-1-blokkade zijn tegenstrijdige resultaten gerapporteerd. Bij enkele patiënten is thalidomide effectief gebleken; deze studies kennen echter een beperkte follow-up.

## Verworven sarcoïdose

Naast het monogenetische auto-inflammatoire blausyndroom komt sarcoïdose bij kinderen ook voor als verworven aandoening. Verworven sarcoïdose wordt beschouwd als dezelfde aandoening als die bij volwassenen. Ook de behandeladviezen zijn daarop gebaseerd. Er is een opvallende etnische voorkeur. Net



als volwassenen hebben kinderen van West-Afrikaanse afkomst, dus ook die uit Suriname en de Antillen, een verhoogde kans op sarcoïdose. De incidentie van verworven sarcoïdose bij kinderen is in Nederland zeer laag, met slechts enkele nieuwe patiënten per jaar; de patiënten zijn vaak van Surinaams-Creoolse, Antilliaanse of Afrikaanse afkomst. Uit Denemarken wordt een incidentie gemeld van 0,29 per 100.000 kinderen tot 15 jaar.

**Klinische bevindingen.** Afhankelijk van aantal, grootte en lokalisatie van de granulomen kan sarcoïdose zich bij kinderen manifesteren van een subklinisch verlopend proces tot een levensbedreigende aandoening. Naast algemene ziekteverschijnselen (koorts, malaise, gewichtsverlies) zijn vaak longziekte (hilaire lymfadenopathie en interstitiële afwijkingen) en huidafwijkingen (erythema nodosum) aanwezig. Andere symptomen zijn gegeneraliseerde lymfadenopathie en organomegalie, die soms moeilijk zijn te onderscheiden van maligniteit, en arthropathie met periarticulaire zwelling, die soms moeilijk is te onderscheiden van JIA. Anders dan bij JIA betreft het echter geen synovitis, maar ontsteking van de weke delen rond de gewrichten. Sarcoïdose kan ook in andere organen tot uiting komen en orgaanspecifieke symptomen veroorzaken. Granulomen in het centraal zenuwstelsel kunnen ernstige neurologische symptomen geven.

**Differentiaaldiagnose.** De klinische presentatie bepaalt welke aandoeningen moeten worden opgenomen in de differentiaaldiagnose. Met granuloomvorming gepaard gaande infecties, zoals tuberculose, histoplasmose, toxoplasmose en kattenkrabziekte, moeten worden uitgesloten. Bij *common variable immunodeficiency* (CVID) en chronische granulomateuze ziekte (CGD) kunnen granulomen voorkomen die sterk gelijken op sarcoïdose. Ook bij de ziekte van Crohn vindt granuloomvorming plaats.

Gegeneraliseerde lymfadenopathie en organomegalie kunnen doen denken aan een maligniteit en aan systemische JIA. Uveïtis en ontsteking van de traan- en speekselklieren kunnen verwarring geven met JIA en met de ziekte van Sjögren. De belangrijkste aandoening die bij zeer jonge presentatie door middel van DNA-onderzoek moet worden uitgesloten, is blausyndroom.

**Diagnostiek.** Er is geen diagnostische test die als gouden standaard kan fungeren. Voor het stellen van de diagnose is histologisch onderzoek van aangedaan weefsel onmisbaar. De diagnose sarcoïdose mag worden gesteld bij passende histologie, na uitsluiting van andere oorzaken, en eventueel in combinatie met andere bij sarcoïdose passende testresultaten. Hypercalciëmie, veroorzaakt door hormoononafhankelijke productie van calcitriol door geactiveerde ma-

crofagen, komt voor bij 30 tot 40% van de (volwassen) patiënten. Vooral als ook de longen zijn aangedaan (loeffgrensyndroom), kan de serumconcentratie van ACE verhoogd zijn. Ook deze bevinding is overigens niet specifiek. Andere aspecifieke markers van sarcoïdose zijn een verhoogd IgG, eosinofilie en (als aanwijzing voor T-celactivering) verhoogde waarden van circulerende IL-2-receptor.

Op de thoraxfoto kunnen zowel hilaire lymfadenopathie als interstitiële afwijkingen zichtbaar zijn. Met echografie kan men de lymfeklierstatus beoordelen. PET kan de ontstekingshaarden in beeld brengen en kan ook een typisch beeld van het gelaat tonen, met oplichtende traan- en speekselklieren. Dit zogenaamde 'pandateken' wordt door sommigen als pathognomonisch voor sarcoïdose beschouwd. Restrictieve en obstructieve longafwijkingen en verminderde CO-diffusie kunnen met longfunctieonderzoek worden vastgelegd. Deze techniek wordt ook gebruikt bij de follow-up.

**Behandeling.** Er is geen evidencebased behandeling beschikbaar. Op basis van ervaring, casuïstiek en de ervaringen met volwassen sarcoïdose wordt voor elke patiënt een individueel behandelplan opgesteld. De respons op prednisolon (1 à 2 mg/kg per dag) is meestal heel goed. Nadat remissie is bereikt, wordt het middel over een periode van 2 jaar langzaam afgebouwd. De bijwerkingen, vooral de groeivertraging, kunnen reden zijn om dit traject te versnellen. Als corticosteroidesparende middelen worden MTX en in mindere mate azathioprine ingezet. Van TNF-blokkers (infiximab en adalimumab) worden goede resultaten gemeld, maar deze middelen zijn nog niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen met sarcoïdose (voor deze indicatie bij volwassenen is infiximab wel geregistreerd).

**Prognose.** Er zijn zeer weinig goede getallen over de prognose van sarcoïdose bij kinderen. Uit Denemarken wordt een genezingspercentage na 6 jaar van circa 70% gemeld, maar hoe dit in andere etnische groepen ligt, is niet bekend. Hoewel sommige patiënten blijvend last houden en ernstige complicaties mogelijk zijn, lijkt, anders dan bij de meeste andere inflammatoire ziektebeelden, een groot deel van de kinderen met sarcoïdose uiteindelijk te genezen.

## Literatuur

Arostegui JI, Arnal C, Merino R, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical

- improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56:3805-13.
- Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. *World J Pediatr* 2011;7:103-10.
- Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004;93:30-6.
- Milman N, Andersen CB, Hansen A, et al. Favourable effect of TNF- $\alpha$  inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006;114: 912B9.
- Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. *Eur Respir J* 2008;31:592-8.
- Rose CD, Arostegui J, Martin TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype. Study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum* 2009;60:1797-803.
- Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:411-8.
- Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, et al. Pediatric granulomatous arthritis, an international registry. *Arthritis Rheumat* 2006;54:3337-44.

## Hoofdstuk 23

### RAYNAUDFENOMEEN

*P.C.E. Hissink Muller, R. ten Cate*

#### Inleiding

Het raynaudfenomeen werd voor het eerst in 1862 beschreven door de medisch student Raynaud. Bij het raynaudfenomeen is de vasculaire respons op emotionele stress en koude afwijkend. Daarbij treedt vasoconstrictie op van de cutane arteriolen en arteriën van de vingers en eventueel de tenen, alhoewel over de tenen doorgaans minder wordt geklaagd. Dit leidt tot een kenmerkende trifasische verkleuring: van wit naar blauw naar rood. De aanvankelijke scherp begrensde witte verkleuring wordt gevolgd door een scherp begrensde blauwe verkleuring. In deze 15 à 20 minuten durende periode is de vinger ischemisch. Hierna volgt de reperfusiefase, met erytheem, pijn, tintelingen en verminderde kracht. Men onderscheidt een primaire en een secundaire vorm.

#### Primair raynaudfenomeen

Bij de primaire vorm is er geen sprake van onderliggend lijden. De vasoconstrictie begint vaak aan de middelvinger en breidt zich symmetrisch uit, waarbij de duimen meestal gespaard blijven. Ook neuspunt, oren en tepels bevatten thermoregulatorische bloedvaten en kunnen dus aangedaan zijn. Ischemische complicaties van de huid, zoals wondjes, ulcera en dystrofie, doen zich niet voor. De aandoening komt het meest voor bij vrouwen tussen 15 en 30 jaar en komt vaak familiair voor. De prevalentie in de algemene populatie varieert van 3 tot 20% bij vrouwen en 3 tot 14% bij mannen. Ook bij kinderen overheersen de meisjes; de gemiddelde leeftijd bij aanvang is 12 jaar.

**Tabel 23-1. Oorzaken (%) van het raynaudfenomeen**

ORZAAK	KINDEREN	VOLWASSENEN
Primair	5	70
MCTD	1	15
JIA	1	–
Reumatoïde arthritis	–	7
SLE	60	4
Sclerodermie	30	3
Dermatomyositis	3	1

## Secundair raynaudfenomeen

De secundaire vorm heeft meestal niet het typische beloop van de primaire vorm. De ischemie kan zo lang duren dat nagelveranderingen, digitale infarctjes en ulcera ontstaan. Het raynaudfenomeen kan een begeleidend verschijnsel zijn van systeemziekten als SLE, sclerodermie, JDM, MCTD en vasculitis, maar ook bij JIA en sjögrensyndroom. Verder wordt het raynaudfenomeen gezien bij medicatiegebruik, cryoglobulinemie, hypothyreoïdie en bevriezing. Bij kinderen komt de secundaire vorm verreweg het meeste voor (Tabel 23-1).

Aan secundair raynaudfenomeen moet vooral worden gedacht als het typische trifasische beloop ontbreekt, als de duimen meedoen, bij jongens en bij een negatieve familieanamnese voor primair raynaudfenomeen. Ook als het raynaudfenomeen gepaard gaat met klachten als moeheid, algehele malaise, koorts, artralgie, slikklachten, spierpijn en huidafwijkingen, is een secundaire origine waarschijnlijker. Bij lichamelijk onderzoek pleit de aanwezigheid van lokale afwijkingen, zoals ulcera, digitale eindinfarctjes, huidafwijkingen, artritis en capillaritis voor de secundaire vorm.

## Differentiaaldiagnose

‘Koude handen en voeten’ is een veelvoorkomende klacht; deze moet worden onderscheiden van het raynaudfenomeen. Andere aandoeningen die verwarring kunnen geven, zijn acrocyanose, erytromelalgie en perniosis. Acrocyanose, blauwe verkleuring van de vingers, kan optreden bij verhoogde bloedviscositeit; erytromelalgie is een aandoening met aanvallen van brandend pijnlijke, rode en warme handen, alleen reagerend op onderdompeling in ijs-

koud water; perniosis (winterhanden en -voeten) gaat gepaard met verkleuring en koude acra en kleine blaasjes of wondjes, maar ook met erytheem en jeuk.

## Aanvullend onderzoek

Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnose raynaudfenomeen. Verkleuring met bleekheid en cyanose na koude-expositie zijn noodzakelijk voor de definitieve diagnose. De typische anamnese kan voldoende zijn voor de diagnose. Aangezien sympathicusprikkeling bij (emotionele) stress een aanval kan uitlokken, kan het eerste lichamenlijk onderzoek van een gespannen patiënt soms al duidelijkheid brengen. Koudwaterprovocatie wordt niet aangeraden. Bij (verdenking op) secundair raynaudfenomeen moet aanvullend onderzoek worden ingezet (Tabel 23-2). Voor een secundaire oorzaak pleiten verhoging van BSE en totaal IgG, anemie, positieve ANA, complementverbruik, proteïnurie, erythrocyturie en afwijkende capillairmicroscopie. Het laatstgenoemde onderzoek blijkt vooral bij volwassenen de beste voorspellende waarde te hebben voor systeemziekten bij patiënten die naast het raynaudfenomeen een verdachte anamnese hebben en positieve ANA.

**Capillairmicroscopie van de nagelrand.** Bij dit onderzoek brengt men een druppel olie aan op de periunguale regio en bekijkt men deze vervolgens met een oftalmoscoop of een speciale microscoop. Vergrote en gekronkelde capillairen, soms met bloedingen, en capillairen met relatief weinig windingen kunnen wijzen op een onderliggende (of zich ontwikkelende) systemische bindweefselziekte. De combinatie van vergrote capillairen en verlies van capillairen past vooral bij systemische sclerose.

## Behandeling

**Primair raynaudfenomeen.** Bij circa een derde van de patiënten verbeteren de klachten of verdwijnen ze na verloop van tijd. Daarom wordt in eerste instantie een niet-medicamenteuze behandeling met goede voorlichting geadviseerd: leefregels als het dragen van handschoenen, warme kleding en ruime schoenen, het gebruik van warmtepakkingen en oefeningen met handen en vingers. Omdat de aanvallen door minimale temperatuurverschillen kunnen worden uitgelokt, moet het hele lichaam warm worden gehouden. Vanwege de slechte genezigstendens moeten wondjes zo veel mogelijk worden voorkomen. Er is geen effect aangetoond van vasodilaterende medicatie.

**Tabel 23-2. Aanvullend onderzoek bij (secundair) raynaudfenomeen**

---

Volledig bloedbeeld

BSE, CRP

ASAT, ALAT, creatinine

IgG

ANA, eventueel aangevuld met ENA, anti-dsDNA en RF

Complementfactoren (C3 en C4)

Eiwit in urine

Urinesediment: (dysmorfe) erythrocyten, cilinders en leukocyten

Capillairmicroscopie

---

**Secundair raynaudfenomeen.** Adequate behandeling van het onderliggende ziektebeeld staat voorop. Ook in deze groep speelt goede voorlichting een grote rol; kennis over het raynaudfenomeen leidt tot minder angst en tot het vermijden van uitlokkende omstandigheden. Bij persisterende hevige klachten bestaat de symptomatische therapie uit de toediening van perifere vaatverwijders, zoals nifedipine en ketanserine. Bij ernstige klachten kan prostacycline intraveneus worden gegeven. Vaatreconstructie is slechts in zeer uitzonderlijke gevallen nodig. De resultaten van chemische en chirurgische sympathectomie zijn wisselend.

Het is niet zeker of antitrombotische behandeling met laaggedoseerd acetylsalicylzuur effectief is, maar dat moet niettemin worden overwogen bij alle patiënten met secundair raynaudfenomeen bij wie zich in de voorgeschiedenis een ischemisch ulcus of een andere trombotische gebeurtenis heeft afgespeeld. In hoge dosering kan acetylsalicylzuur in theorie vasospasme verergeren doordat het de activiteit van vasodilaterende prostaglandinen, zoals prostacycline, remt.

## Literatuur

Grassi W, De AR, Lapadula G, et al. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatol Int* 1998;18:17-20.

Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010;39:33-41.

Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, et al. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12-15 years: prevalence and association with other common symptoms. *Arthritis Rheum* 2003;48:3518-21.

- Kallenberg CG. Raynaud's phenomenon as an early sign of connective tissue diseases. *Vasa Suppl* 1992;34:25-8.
- Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003;111:715-21.
- Quartier P. Raynaud's phenomenon in children. *Arch Pediatr* 2004;11:74-7.
- Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD006687.



## Deel V: BEHANDELING



## Hoofdstuk 24

### ALGEMENE BEHANDELASPECTEN

*W. Armbrust*

#### Inleiding

De meeste auto-immuunziekten hebben een chronisch recidiverend of persisterend karakter. Perioden van remissie (met of zonder medicatie) en perioden van ziekteactiviteit wisselen elkaar af. Een chronische auto-immuunziekte heeft zijn weerslag op meerdere aspecten van het leven van een kind en zijn of haar familie. De behandeling vergt dan ook een multidisciplinaire benadering. In het behandelteam zitten naast de kinderarts-reumatoloog een kinderfysiotherapeut, een revalidatiearts, een ergotherapeut en psychosociale hulpverleners. Het team wordt zo nodig aangevuld met andere medische en paramedische specialisten, zoals reumaconsulent, orthopedisch chirurg en plastisch chirurg. Oogarts en orthodontist of kaakchirurg worden bij de behandeling van kinderen met JIA routinematig ingeschakeld. Ook de ouders worden nauw bij de behandeling betrokken. Omdat langdurig zieke kinderen vaak in een katabole conditie verkeren, kan het nodig zijn de diëtist bij hun behandeling te betrekken. Bij (langdurige) behandeling met corticosteroïden is begeleiding van het eetpatroon wenselijk. Omdat algemene ziekenhuizen vaak over behandelteams beschikken voor chronisch zieke kinderen, kan de eigen kinderarts een belangrijke rol spelen bij de begeleiding.

#### Behandelstrategie

De medicamenteuze behandeling van kinderen met JIA is de laatste jaren sterk veranderd. Werd vroeger voor de *step-up*-benadering gekozen, waarbij de behandeling stapsgewijze werd geïntensiveerd, wordt vooral bij kinderen met slechte prognostische kenmerken al direct gekozen voor een agressieve behandeling, met het doel om remissie te bereiken. Een remissieperiode in de

eerste 5 jaar van de behandeling blijkt gunstig te zijn voor de langetermijnprognose.

Met de huidige behandeling komt bijna 80% van de kinderen binnen 10 maanden in remissie en is na twee jaar bij (slechts) ongeveer 10% van de kinderen radiologisch gewrichtsschade aantoonbaar. Alleen bij reumafactorpositieve JIA en bij systemische JIA blijven de resultaten nog achter. Ondanks de verbeterde prognose is de invloed van jeugdreuma op de kwaliteit van leven groot. Twee jaar na diagnose zijn de functionele beperkingen matig, maar de meeste kinderen ervaren dagelijks pijn en vermoeidheid, met gevolgen voor de sociale activiteiten. Omdat deze problemen niet zichtbaar zijn voor anderen, voelen de kinderen zich vaak onbegrepen door leeftijdgenoten en ouders.

Er is toenemende aandacht voor *patient related outcome*-parameters. Er zijn bij een polikliniekbezoek gemakkelijk af te nemen vragenlijsten ontwikkeld die zich ook richten op aspecten als beperkingen in het dagelijks leven, pijn, vermoeidheid en dergelijke. De *juvenile arthritis disease activity score* (JADAS), die kan worden gebruikt als leidraad voor het bijsturen van de behandeling, berust op een combinatie van BSE, ziekte-ernstscore en vragenlijsten. Hogere scores vragen om meer medicatie, een lage score duidt op remissie en kan leiden tot staken van de medicatie. Daarnaast wordt ook gezocht naar nieuwe biomarkers als objectief criterium voor de ziekteactiviteit. Systeemziekten zijn zeldzamer, waardoor er minder houvast is voor een gestructureerde behandeling en ook gerichte vragenlijsten ontbreken.

## Regie

Een ander algemeen behandelaspect betreft het stimuleren van de patiënt om zelf de regie over de aandoening op zich te nemen. Dit is vooral relevant voor adolescenten, die op het punt staan om de transitie naar volwassenheid te maken. Maar het kind kan al vanaf het begin bij de ziekte en de behandeling worden betrokken. Een belangrijk aspect daarbij is educatie: wat is het voor ziekte, wat zijn de gevolgen ervan, wat is het doel van de behandeling, wat zijn de bijwerkingen? Adolescenten hebben daarnaast ook behoefte aan tips over het inlichten van hun omgeving over hun ziekte. Jonge kinderen kunnen een spreekbeurt houden. Een patiënt die optimaal de regie heeft, heeft een goed begrip van zijn aandoening, is actief betrokken bij beslissingen over het beleid en neemt zelf beslissingen voor het dagelijks leven. Communicatie met het behandelteam is daarbij erg belangrijk.

## Literatuur

- Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol* 2013;40:715-24.
- Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1330-6.
- Schanberg LE, Gil KM, Anthony KK, et al. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum* 2005;52:1196-204
- Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, et al. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2012;39:2341-51.

## Hoofdstuk 25

# MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN JIA

*F.H.M. Prince, J.M. van den Berg en  
J.F. Swart*

### Inleiding

In het verleden werd JIA in eerste instantie meestal behandeld met NSAID's, vaak gecombineerd met intra-articulaire depots van corticosteroiden. Als tweede stap werden dan synthetische DMARD's en systemische corticosteroiden geïntroduceerd. Door nieuwe inzichten en de opkomst van biologicals is de behandeling van JIA drastisch veranderd. Er is toenemend bewijs dat snellere agressieve behandeling de langetermijnprognose van patiënten met JIA verbetert en bovendien minder bijwerkingen veroorzaakt. Het verhoogd risico op infecties van corticosteroiden geldt echter ook voor de nieuwere middelen.

JIA is een heterogene ziekte met meerdere subtypen. In het verleden kende elk subtype een specifieke behandelstrategie. In 2011 zijn nieuwe Amerikaanse richtlijnen gepubliceerd, waarin de behandeling in eerste instantie wordt gericht op de te verwachten prognose. Deze geven de huidige internationale inzichten weer. De behandeling van systemische JIA is besproken in Hoofdstuk 20.

**Principe van de behandeling.** Hoewel vooral bij kinderen met oligoarticulaire JIA spontane genezing voorkomt, bestaat er geen causale therapie voor JIA. De behandeling is dan ook gericht op de onderdrukking van alle ziekteactiviteit. Door snelle behandeling moet progressie van de ziekte, leidend tot permanente schade aan de gewrichten en groeifwijkingen, worden voorkomen. Als in de eerste fase van ziekte een periode van remissie kan worden bereikt, blijkt de uiteindelijke prognose beter te zijn. Nieuwe patiënten met (verdenking op) JIA moeten dan ook direct worden doorverwezen naar een arts met voldoende ervaring op dit gebied.

**Tabel 25-1. Niet-steroïdale ontstekingsremmers**

PREPERAAT	TOEDIENINGSVORM	DAGDOSERING (MAXIMUM)
Diclofenac	Tabletten	2-2,5 mg/kg in 2-3x (200 mg)
Ibuprofen	Drank, tabletten	30 mg/kg in 3x (2400 mg)
Indometacine	Drank, tabletten	1-2 mg/kg in 2-3x (150 mg)
Naproxen	Drank, tabletten	10-15 mg/kg in 2-3x (1250 mg)
Celecoxib	Tabletten	6-12 mg/kg in 2x (10-25 kg: 100 mg; > 25 kg: 200 mg)

## Niet-steroïdale ontstekingsremmers

NSAID's remmen de vorming van pro-inflammatoire prostaglandinen en bestrijden zo pijn, ontstekingsactiviteit en eventuele koorts. Het analgetische effect is al direct na aanvang van de behandeling merkbaar, maar het anti-inflammatoire effect treedt meestal pas na enkele weken op. In het begin van de behandeling van oligoarticulaire JIA worden NSAID's vaak als monotherapie gegeven, terwijl bij polyarticulaire JIA meestal snel DMARD's of biologicals en soms corticosteroiden moeten worden ingezet. De in aanmerking komende NSAID's zijn diclofenac, naproxen, ibuprofen en indometacine (Tabel 25-1).

De belangrijkste bijwerkingen, afgezien van overgevoeligheidsreacties en later nierfunctiestoornissen, zijn maag-darmklachten en verhoogde bloedingsneiging, met de kans op maag-darmbloedingen. Preventie daarvan is mogelijk door toevoeging van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist, zoals ranitidine, of een protonpompremmer. Als NSAID's zijn gecontra-indiceerd, bijvoorbeeld bij IBD-geassocieerde artritis, wordt gekozen voor een selectieve COX-2-remmer, in principe celecoxib. Van andere COX-2-remmers, zoals meloxicam en piroxicam, zijn werkzaamheid en veiligheid bij kinderen nog onvoldoende onderzocht; deze moeten worden gereserveerd voor adolescenten.

## Corticosteroiden

**Systemische corticosteroiden.** Vanwege de bijwerkingen wordt bij JIA (uitgezonderd systemische JIA) zelden gebruik gemaakt van systemische corticosteroiden. In lage dosering (minder dan 1 mg/kg per dag) kunnen ze eventueel dienen ter overbrugging van de periode tot DMARD's of biologicals werkzaam zijn. Ze worden verder vrijwel uitsluitend toegepast bij orgaanbedreigende complicaties, zoals zeer ernstige uveïtis. Het voordeel van corticosteroiden is

dat zij direct effectief zijn, terwijl het bij DMARD's en biologicals enkele weken duurt voordat het optimale effect is bereikt.

Vanwege de bijwerkingen (onder meer groeiremming, cushingsyndroom, hypertensie en osteoporose) moet langdurig gebruik van corticosteroiden worden vermeden. In de spaarzame gevallen dat langdurige toediening nodig is, moet suppletie van calcium (500 mg/dag) en vitamine D (800 IE/dag) plaatsvinden. De preventieve toediening van zuurremmende medicatie ter voorkoming van maagbloedingen is alleen nodig als corticosteroiden worden gecombineerd met NSAID's. Tot 6 maanden na het staken van de behandeling met corticosteroiden moet bij matige tot ernstige lichamelijke stress (koorts, operatie) hydrocortison worden toegediend volgens een stressschema (zie *Appendix III van het Werkboek Kinderendocrinologie*).

**Lokale corticosteroiden.** Vooral bij oligoarticulaire JIA heeft de toediening van intra-articulaire injecties met corticosteroiden zin. De behandeling is veilig en effectief. Bij polyarticulaire JIA kunnen injecties zinvol zijn als de problemen zich beperken tot een of enkele gewrichten ter overbrugging van de periode tot DMARD's werkzaam zijn. De van systemische behandeling bekende bijwerkingen treden bij lokale toediening nauwelijks op. Intra-articulaire injecties mogen alleen worden toegediend door een hiervoor opgeleide arts. Triamcinolonhexacetonide is effectiever dan triamcinolonacetonide, maar het is in Nederland niet geregistreerd. Na een intra-articulaire injectie mag het gewricht wel worden bewogen, maar de eerste 48 uur moet de belasting worden beperkt. Als voor hetzelfde gewricht binnen een jaar drie maal een corticosteroïde-injectie nodig is, komt systemische behandeling in aanmerking.

## DMARD's

DMARD's komen aan bod als JIA onvoldoende reageert op NSAID's en intra-articulaire toediening van corticosteroiden, of als de kans op een gunstig effect klein is. Monitoring van effect en bijwerkingen is essentieel; deze middelen moeten worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van JIA. De gebruikte middelen staan vermeld in Tabel 25-2.

**Methodrexaat.** De foliumzuurantagonist MTX is eerste keus. Hoewel effectiviteit en (bij goede bewaking) veiligheid bij reumatische aandoeningen goed vaststaan, is het precieze werkingsmechanisme niet bekend. Verschillende immunologische effecten worden, alleen of in combinatie, verantwoordelijk gehouden voor het positieve effect. MTX wordt eenmaal per week oraal of sub-



**Tabel 25-2. Synthetische antirheumatica (DMARD's)**

DOSERING (MAXIMUM)	CONTRA-INDICATIES	VEELVOORKOMENDE BIJWERKINGEN
<b>Methotrexaat</b>		
10-15 mg/m <sup>2</sup> .week (25-30 mg/week), oraal of subcutaan	Leverfunctiestoornissen Nerfunctiestoornissen Immunodeficiëntie Beenmergsuppressie  Actieve infectie Zwangerschap, lactatie	Maag-darmklachten Passagère verhoging van ASAT, ALAT Hematologische stoornissen
<b>Sulfasalazine</b>		
50 mg/kg.dag in 2-3 x  (2000 mg), oraal	Salicylaatovergevoelig- heid Systemische JIA	Maag-darmklachten  Allergische reacties
<b>Leflunomide</b>		
< 20 kg: op dag 1 100 mg, daarna 10 mg/2 dagen	Immunodeficiëntie  Beenmergdisfunctie	Maag-darmklachten  Allergische reacties
20-40 kg: op dag 1-2 100 mg, daarna 10 mg/dag	Ernstige infectie  Leverfunctiestoornissen	Hoofdpijn  Alopecia
> 40 kg: op dag 1-3 100 mg, daarna 20 mg/dag	Ernstige hypoproteïnemie  Zwangerschap, lactatie	Hypertensie  Mogelijk teratogeen

cutaan toegediend. Het effect vangt langzaam aan, tussen 2 en maximaal 6 maanden na aanvang van de therapie. Daarom kan bij ernstige ziekte een overbruggingsbehandeling met laaggedoseerde corticosteroïden worden overwogen. MTX, eventueel in combinatie met een NSAID, is bij circa 70% van de patiënten in staat om de ziekteactiviteit geheel te onderdrukken.

Ter voorkoming van toxiciteit wordt behandeling van MTX altijd gecombineerd met foliumzuur, eenmaal per week 5 mg, een of twee dagen na de MTX-toediening. De belangrijkste bijwerkingen zijn misselijkheid en andere maag-darmklachten en algehele malaise. Het infectierisico is verhoogd en van-

wege het risico op beenmergdepressie (vooral neutropenie) en hepatotoxiciteit moet periodiek bloedonderzoek worden verricht. Zwangerschap is een contra-indicatie.

**Sulfasalazine.** Sulfasalazine is effectief bij een aantal JIA-subtypen, maar wordt tegenwoordig vrijwel alleen nog gebruikt voor JIA met enthesitis. Een meestal snel optredende bijwerking is ernstige overgevoeligheidsreactie met koorts en huiduitslag. Verder kunnen zich maag-darmklachten voordoen. Als het middel de eerste maanden geen problemen geeft, wordt het verder in het algemeen goed verdragen. Bloedcontroles blijven nodig vanwege het risico op hepatotoxiciteit en beenmergdepressie. Sulfasalazine is gecontra-indiceerd bij systemische JIA.

**Leflunomide.** De ervaring met dit middel bij JIA is beperkt. Het middel zou een effectief en veilig alternatief kunnen zijn bij intolerantie voor MTX. Ook leflunomide vereist regelmatige bloedcontroles.

## Biologicals

Sinds circa 10 jaar geleden biologicals hun intrede deden, zijn de behandel mogelijkheden van JIA sterk verbeterd, het meest spectaculair bij systemische JIA. Biologicals zijn door genetisch gemodificeerde bacteriën geproduceerde eiwitten die aangrijpen op pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-1, IL-6 en TNF-alfa, of antigenen in de celmembraan die een centrale rol spelen in de pathofysiologie van JIA en andere ontstekingsbeelden (Tabel 25-3). De halfwaardetijd van de verschillende biologicals verschilt sterk, wat leidt tot grote verschillen in de toedieningsfrequentie. De responsduur is meestal 2 à 3 maanden, met uitzondering van de snelwerkende anti-IL-1-middelen, waarvan de werking binnen 24 uur kan optreden. Zowel om medische als om verzekeringstechnische redenen (deze middelen vallen onder de overhevelingswet) is het voorschrijven van biologicals voorbehouden aan behandelaars met specifieke kennis van de kinderreumatologie.

**Tabel 25-3. Meest gebruikte biologicals bij de behandeling van JIA**

PRODUCT	AANGRIJPINGSPUNT	DOSERING	RESPONSTIJD	BIJWERKINGEN
Etanercept	TNF-alfa en lymfotoxine	0,8 mg/kg 1 x/week s.c. (max. 50 mg/week)	< 3 maanden	(Luchtweg)infecties
Adalimumab	TNF-alfa; blokkeert interactie met TNF-receptoren	24 mg/m <sup>2</sup> 1 x/2 weken s.c.	< 3 maanden	Milde lokale reactie Luchtweginfecties Leukopenie, anemie Hyperlipidemie Hyperaminotransferasemie Hoofdpijn, myalgie Maag-darmklachten Huiduitslag, lokale reactie Geen
Infliximab	TNF-alfa	3-5 mg/kg i.v. week 0, 2, 6, daarna 1 x/8 weken	< 3 maanden	
Anakinra	IL-1-type I-receptor	2 mg/kg.dag s.c. (max 100 mg)	< 1 week	Lokale reactie
Tocilizumab	IL-6-receptor	< 30 kg 12 mg/kg 1 x/2 weken; > 30 kg 8 mg/kg 1 x/2 weken i.v.	< 10 weken	Hoofdpijn Bovensteluchtweginfecties Hypercholesterolemie
Abatacept	CD80- en CD86-receptoren	10 mg/kg i.v. week 0, 2, 4, daarna 1 x/4 weken	< 3 maanden	Hoofdpijn

**Tabel 25-4. Criteria voor slechte prognose en ziekteactiviteit bij oligoarticulaire JIA**

---

**Slechte prognose**

---

*Minimaal 1 van de volgende criteria*

Artritis van heup of cervicale wervelkolom

Artritis van enkel of pols *en* langdurige verhoging van CRP of BSE

Radiologische schade (erosies of gewrichtsspleetversmalling op röntgenfoto)

---

**Lage ziekteactiviteit**

---

*Alle onderstaande criteria*

Eén actief gewricht of minder

BSE en CRP normaal

Arts scoort ziekteactiviteit op VAS < 3/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS < 2/10

---

**Matige ziekteactiviteit**

---

Eén of meer criteria anders dan bij lage ziekteactiviteit *en*

Minder dan 3 criteria voor hoge ziekteactiviteit

---

**Hoge ziekteactiviteit**

---

*Minimaal 3 van onderstaande criteria*

Twee of meer actieve gewrichten

BSE of CRP meer dan 2 x bovengrens van normaal

Arts scoort ziekteactiviteit op VAS  $\geq$  7/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS  $\geq$  4/10

---

**Bijwerkingen.** Op de korte termijn is de belangrijkste bijwerking verhoogde infectiegevoeligheid voor bacteriële en virale infecties. In het bijzonder TNF-blokkers verhogen ook de gevoeligheid voor tuberculose. De middelen kunnen ook lokale reacties veroorzaken, zoals pijn bij injectie en roodheid en zwelling ter plaatse van de prikplek. Vooral anakinra kan heftige lokale bijwerkingen geven. Vanwege het risico op opleving van latente tbc moet elke patiënt die met een biological start, worden gescreend met een tuberculinereactie ('mantoux') of een QuantiFERON-test en een thoraxfoto. Tijdens de behandeling moet men alert blijven op klinische aanwijzingen voor infecties.

De langetermijncomplicaties van biologicals zijn nog onbekend. Er zijn zorgen over de kans op secundaire maligniteiten, maar tot nu toe is geen duidelijk verhoogd risico aangetoond. Mogelijk is de kans verhoogd dat zich andere auto-immuunziekten voordoen, zoals de ziekte van Crohn, neuritis optica

**Tabel 25-5. Criteria voor slechte prognose en ziekteactiviteit bij polyarticulaire JIA**

---

**Slechte prognose**

---

*Minimaal 1 van de volgende criteria*

Artritis van heup of cervicale wervelkolom

Positieve IgM-RF of positieve anti-CCP

Radiologische schade (erosies of gewrichtsspleetversmalling op röntgenfoto)

---

**Lage ziekteactiviteit**

---

*Alle onderstaande criteria*

Vier actieve gewrichten of minder

BSE en CRP normaal

Arts scoort ziekteactiviteit op VAS < 4/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS < 2/10

---

**Matige ziekteactiviteit**

---

Eén of meer criteria anders dan bij lage ziekteactiviteit *en*

Minder dan 3 criteria voor hoge ziekteactiviteit

---

**Hoge ziekteactiviteit**

---

*Minimaal 3 van onderstaande criteria*

Acht of meer actieve gewrichten

BSE of CRP meer dan 2 x bovengrens van normaal

Arts scoort ziekteactiviteit op VAS  $\geq$  7/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS  $\geq$  5/10

---

en multipele sclerose. Met een recent opgerichte internationale database hoopt men beter inzicht te krijgen in de langetermijnrisico's van biologicals bij kinderen met JIA.

Neutraliserende antistoffen kunnen ertoe leiden dat biologicals onwerkzaam worden. Dit risico bestaat vooral bij infliximab en adalimumab en kan worden verkleind door combinatietherapie met MTX.

## Behandeling van JIA

JIA is ingedeeld in subtypen op grond van de ziektekenmerken (zie Hoofdstuk 6). Deze overlappen deels met de prognose. Voor de therapiekeuze gaat men uit van het cumulatieve aantal aangedane gewrichten. Op basis daarvan on-

**Tabel 25-6. Criteria voor slechte prognose en ziekteactiviteit bij actieve sacro-iliitis**

---

**Slechte prognose**

---

Radiologische schade aan minimaal 1 gewricht  
(erosies of gewrichtsspleetversmalling op röntgenfoto)

---

**Lage ziekteactiviteit**

---

*Alle onderstaande criteria*

Normale flexie van de rug

BSE en CRP normaal

Arts scoort ziekteactiviteit op VAS < 4/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS < 2/10

---

**Matige ziekteactiviteit**

---

Eén of meer criteria anders dan bij lage ziekteactiviteit en

Minder dan 2 criteria voor hoge ziekteactiviteit

---

**Hoge ziekteactiviteit**

---

*Minimaal 2 van onderstaande criteria*

BSE of CRP meer dan 2 x bovengrens van normaal

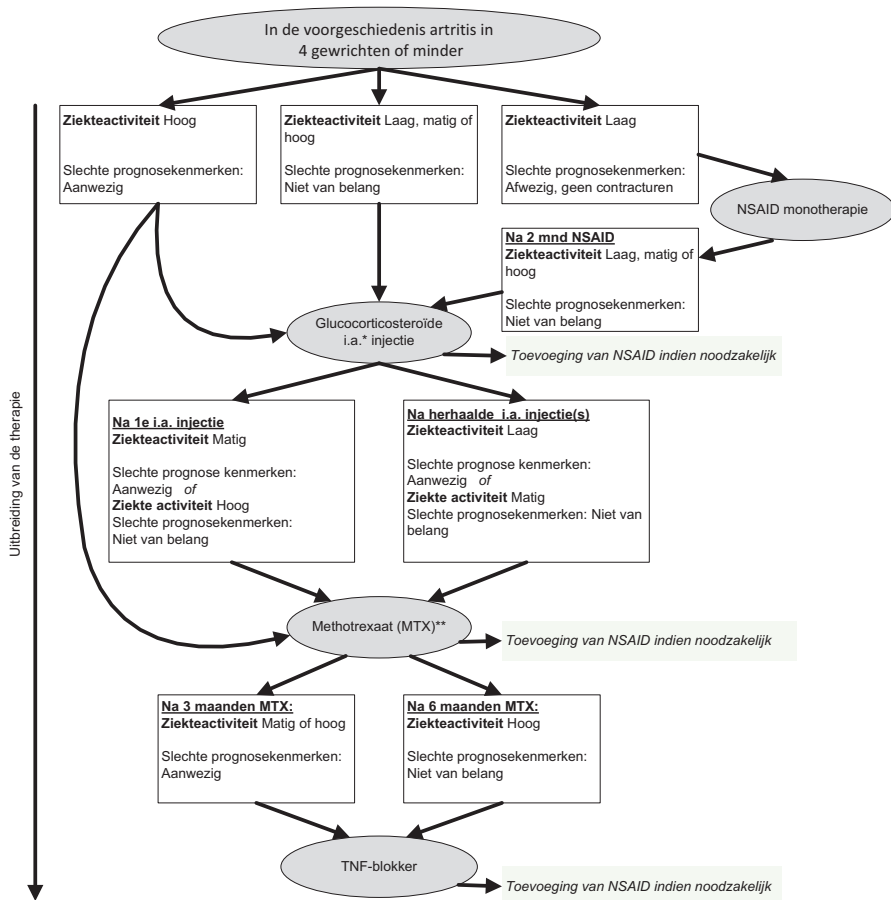
Arts scoort ziekteactiviteit op VAS  $\geq$  7/10

Patiënt of ouder scoort algemeen welbevinden op VAS  $\geq$  4/10

---

derscheidt men bij de behandeling van niet-systemische JIA ruwweg drie behandelgroepen: maximaal 4 aangedane gewrichten in de anamnese, 5 of meer aangedane gewrichten in de anamnese en actieve sacro-iliacale artritis. De behandelkeuze wordt vervolgens bepaald door prognostische indicatoren en de ziekteactiviteit.

Onder de groep met *4 of minder gewrichten met actieve artritis in de anamnese* vallen patiënten met persisterende oligoartritis, JIA met enthesitis, JIA met psoriasis en ongedifferentieerde JIA (Tabel 25-4). De groep met *5 of meer gewrichten met actieve artritis in de anamnese* bestaat uit patiënten met uitgebreide oligoartritis, RF-positieve en RF-negatieve polyartritis, JIA met enthesitis, JIA met psoriasis en ongedifferentieerde JIA (Tabel 25-5). De groep met *actieve sacro-iliacale artritis* omvat alle patiënten met klinische en radiologische kenmerken van actieve sacro-iliitis, onafhankelijk van het subtype; de groep bestaat echter vooral uit patiënten met JIA met enthesitis en JIA met psoriasis (Tabel 25-6).



\* i.a. intra articular

\*\*Sulfasalazine is een mogelijk therapiekeuze bij patiënten met JIA met enthesitis.

Aanbeveling; behandelingschema voor patiënten met een geschiedenis van 4 of minder gewrichten

**Figuur 25-1.** Overzicht van de behandeling van patiënten met 4 of minder gewrichten met actieve artritis in de anamnese. \*: Bij JIA met enthesitis kan ook worden gekozen voor sulfasalazine.

**Vier of minder gewrichten.** De behandelingsstrategie is samengevat in Figuur 25-1. In principe wordt in geval van lage ziekte-activiteit zonder gewrichtscontracturen en zonder aanwijzingen voor een slechte prognose in eerste instantie behandeld met NSAID-monotherapie. Als de artritis na (uiterlijk) 2 maanden nog steeds actief is, moet een ander medicament aan de behandeling worden toegevoegd.

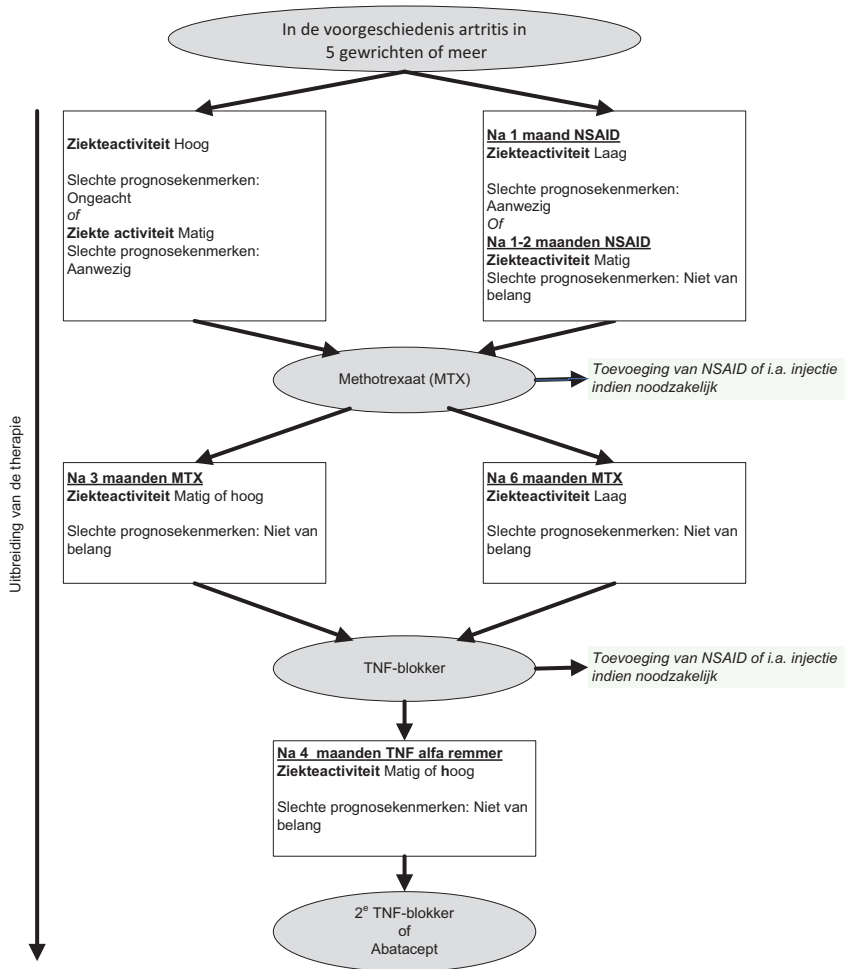
Bij alle patiënten met actieve artritis wordt, onafhankelijk van de ziekte-activiteit, prognostische kenmerken of aanwezigheid van gewrichtscontracturen, intra-articulaire behandeling met corticosteroiden aanbevolen. Deze kan eventueel worden herhaald. Slaat deze therapie niet aan, dan is intensivering van de systemische therapie geïndiceerd.

Bij hoge ziekteactiviteit en tekenen van een slechte prognose wordt MTX als initiële therapie gegeven. MTX wordt toegevoegd aan de behandeling als intra-articulaire corticosteroïdebehandeling onvoldoende effectief is. Sulfasalazine komt vooral bij JIA met enthesitis in aanmerking als NSAID's en eventueel intra-articulaire therapie onvoldoende effectief zijn. TNF-blokkers zijn alleen geïndiceerd als minimaal 3 maanden behandeling met MTX in de maximaal getolereerde dosis zonder het gewenste effect is gebleven.

**Vijf of meer gewrichten.** Bij actieve polyartritis moet behandeling met alleen NSAID's niet langer worden voortgezet dan 2 maanden (Figuur 25-2). Als NSAID's of corticosteroiden intra-articulair niet tot remissie leiden, wordt MTX aan de behandeling toegevoegd. Bij matige tot hoge ziekteactiviteit wordt MTX gegeven als initiële therapie. Leflunomide is een alternatief bij intolerantie voor MTX. Sulfasalazine komt vooral bij JIA met enthesitis in aanmerking als NSAID's onvoldoende effectief zijn. TNF-blokkers zijn geïndiceerd als minimaal 3 maanden behandeling met MTX in de maximaal getolereerde dosis zonder het gewenste effect is gebleven. Als alternatief kan worden gekozen voor tocilizumab. Bij intolerantie of ineffectiviteit van een van de TNF-blokkers kan worden overgegaan naar een andere TNF-blokker of naar abatacept.

**Actieve sacro-iliacale artritis.** Bij sacro-iliitis met lage ziekteactiviteit, zonder gewrichtscontracturen en zonder aanwijzingen voor een slechte prognose wordt in eerste instantie monotherapie met NSAID's gegeven. Bij aanhoudende ziekteactiviteit moet de monotherapie niet langer worden voortgezet dan 2 maanden. Bij actieve sacro-iliacale artritis die onvoldoende reageert op NSAID's, is een TNF-blokker tegenwoordig eerste keus. Als er ook perifere artritis aanwezig is, kan sulfasalazine of MTX worden overwogen.





\* i.a. = intra articular

Aanbeveling; behandelingschema voor patiënten met een geschiedenis van 5 of meer gewrichten

**Figuur 25-2.** Overzicht van de behandeling van patiënten met 5 of meer gewrichten met actieve artritis in de anamnese.

## Literatuur

- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011;63:465-82.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012;142:176-93.
- Legger GE, Swart JF. Biologicals bij juveniele idiopathische artritis: weinig bijwerkingen, veel gezondheidswinst. *Kinderarts & Wetenschap* 2013;2(6);53-8.
- Prince FH, Otten MH, Suijlekom-Smit LW van. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 2010;341:c6434.
- Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605-12.
- Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2012-21.

## Hoofdstuk 26

### VACCINATIES

*M.W. Heijstek en N.M. Wulffraat*

#### Introductie

Bij gezonde kinderen zijn vaccinaties veilig en effectief. Tabel 26-1 vermeldt het huidige vaccinatieschema van het RVP; verder zijn vaccins beschikbaar tegen buiktyfus, cholera, gele koorts, hepatitis A, rabiës, influenza, Japanse encefalitis, rotavirusinfecties, tekenencefalitis, tuberculose en waterpokken. Deze vaccinaties worden gegeven aan reizigers naar landen waar deze infecties endemisch zijn en aan risicogroepen. Bij de vaccinatie van kinderen met auto-immuunziekten en auto-inflammatoire ziekten moet men met vier punten rekening houden: effectiviteit, veiligheid, het type vaccin en de kans op ziekte-inductie.

*Effectiviteit.* De effectiviteit van vaccinatie kan zijn verminderd door de ziekte of de medicamenteuze behandeling ervan. Effectiviteit is gedefinieerd als de capaciteit van het vaccin om infecties te voorkomen. Als surrogaat voor effectiviteit wordt vaak gekeken naar de geïnduceerde antistofrespons, ook wel immunogeniciteit genoemd.

*Veiligheid.* De veiligheid van vaccinatie wordt bepaald door de ziekte, het type vaccin en de door de behandeling veroorzaakte immunosuppressie. Bij patiënten met een auto-immuunziekte is een vaccin veilig als het de ziekteactiviteit niet beïnvloedt en de bijwerkingen gelijk zijn aan die bij gezonde controles.

*Type vaccin.* Bij afweerstoornissen kan vaccinatie met een levend vaccin een infectie veroorzaken met het verzwakte pathogeen. Dit risico moet worden afgewogen tegen het risico van niet vaccineren. In principe geldt voor patiënten met sterk verminderde afweer 'nee, tenzij'. Levende vaccins zijn bmr-vaccin, bcg-vaccin (tegen tbc), oraal poliovaccin, gelekoortsvaccin en VZV-vaccin.

**Tabel 26-1. Rijksvaccinatieprogramma 2014**

FASE	LEEFTIJD	PRIK 1	PRIK 2
0	0 maanden	HepB-0 <sup>1</sup>	
1	6-9 weken	dktp-Hib-HepB-1	Pneu-1 <sup>2</sup>
	3 maanden	dktp-Hib-HepB-2	
	4 maanden	dktp-Hib-HepB-3	Pneu-2
	11 maanden	dktp-Hib-HepB-4	Pneu-3
	14 maanden	bmr-1	MenC
2	4 jaar	dktp-5	
3	9 jaar	ntp-6	bmr-2
4	12 jaar	HPV (3 H) <sup>2</sup>	

<sup>1</sup>: Pasgeborenen van wie de moeder hepatitis B-drager is, krijgen direct na de geboorte hepatitis B-immunoglobuline en binnen 48 uur de eerste hepatitis B-vaccinatie.

<sup>2</sup>: Sinds maart 2011 wordt een decavalent vaccin gebruikt.

<sup>3</sup>: Alleen voor meisjes (schema: 0, 1, 6 maanden).

*Ziekte-inductie.* Vaccinatie zou een pathogenetische rol kunnen spelen bij het ontstaan van auto-immuunziekten. Deze ziekten ontstaan immers bij genetisch gepredisponeerde personen na prikkels uit de omgeving. Ondanks casuïstiek over het ontstaan van auto-immuunziekten na vaccinatie, worden alleen de relatie tussen auto-immuuntrombocytopenische purpura en bmr-vaccinatie en de relatie tussen guillain-barrésyndroom en influenzavaccinatie waarschijnlijk gevonden.

## Infectierisico bij verminderde afweer

Bindweefselziekten kunnen gepaard gaan met immunologische afwijkingen die leiden tot een toegenomen infectierisico. Met de huidige behandelstrategieën, bestaande uit vroege interventie met immunosuppressieve medicatie en biologicals, wordt dat risico nog groter.

**Complementdeficiëntie.** SLE en JIA kunnen gepaard gaan met functionele asplenie en met complementdeficiëntie. Dat verhoogt het risico op infecties met gekapselde bacteriën (meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type b).

**Tabel 26-2. Als immunosuppressief beschouwde doseringen**

MEDICAMENT	DOSERING
Prednison	> 2 mg/kg.dag ≥ 20 mg/dag gedurende ≥ 2 weken
Methylprednisolon	Bij intraveneuze toediening
Cyclofosfamide	Bij intraveneuze toediening Oraal > 2 mg/kg.dag
Methotrexaat	> 15 mg/m <sup>2</sup> .week
Cyclosporine	> 2,5 mg/kg.dag
Sulfasalazine	> 40 mg/kg.dag
Azathioprine	> 3 mg/kg.dag
Leflunomide	> 0,5 mg/kg.dag
6-mercaptopurine	> 1,5 mg/kg.dag

**Corticosteroiden en DMARD's.** Het is onduidelijk in hoeverre reumabehandeling leidt tot onderdrukking van het immuunsysteem. In het algemeen wordt aangenomen dat bij alle patiënten die corticosteroiden of DMARD's in hoge (hoger dan gebruikelijk; zie Tabel 26-2) dosering krijgen toegediend, de afweer gestoord is.

**Biologicals.** Biologicals verhogen het risico op infecties. Dit is niet verwonderlijk, want ze blokkeren juist die moleculen die essentieel zijn voor een effectieve immuunrespons. Hoewel het relatieve risico op infectie dus is toegenomen, is het absolute risico klein. TNF-blokkers geven een hoger risico op luchtweginfecties door pneumokokken; ook zijn er meldingen van ernstige bacteriële sepsis, wekedeleninfecties en extrapulmonale tuberculose. Bij volwassen RA-patiënten verhoogt anakinra het risico op ernstige pneumokokkeninfecties, terwijl corticosteroiden, DMARD's en TNF-blokkers bij hen het tuberculoserisico verhogen. Meestal betreft het bij tuberculose reactivering van latente tuberculose.

## Vaccinatie bij auto-immuunziekte

De *European League Against Rheumatism* (EULAR) heeft in 2011 richtlijnen opgesteld voor de vaccinatie van kinderen met JIA en andere auto-immuunziekten. Bij gebrek aan beter worden deze richtlijnen ook gebruikt voor patiënten met auto-inflammatoire aandoeningen. In het algemeen kan het RVP wor-

den gevolgd. Levende vaccins worden echter ontraden bij patiënten die worden behandeld met corticosteroiden of DMARD's in hoge dosering of met biologicals. Uitzonderingen kunnen worden gemaakt voor boosterinjecties, ingeval het risico van niet-vaccineren groter wordt geacht dan de kans op bijwerkingen.

**Bof, mazelen, rode hond.** De eerste BMR-vaccinatie wordt toegediend met 14 maanden, als regel voordat de ziekte zich manifesteert, gevolgd door een booster met 9 jaar. Het BMR-vaccin is veilig en effectief, tenzij de behandeling heeft geleid tot verminderde afweer. Vaccinatie leidt niet tot toename van JIA-ziekteactiviteit, zelfs niet onder behandeling met MTX of corticosteroiden in lage dosering.

**Bcg.** Vaccinatie tegen tuberculose is noodzakelijk in endemische gebieden, waar dat in het algemeen in de eerste levensmaanden gebeurt. De opgewekte immuunrespons biedt beperkte bescherming tegen de post-primaire vormen van tuberculose, maar de bescherming tegen de verspreiding van *Mycobacterium tuberculosis* direct na een infectie, en dus ook tegen complicaties als meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose, is goed. Van de kinderen met JIA in Nederland komen 2 groepen in aanmerking voor bcg-vaccinatie: de kinderen die een 3 maanden of langer durende reis maken naar een endemisch gebied, en de kinderen onder 12 jaar van wie ten minste één van de ouders afkomstig is uit een land met een hoge tuberculose-incidentie (en dus vermoedelijk dat land regelmatig gaan bezoeken). De effectiviteit van de vaccinatie bij auto-immuunaandoeningen is echter onbekend.

Omdat bcg-vaccinatie fataal kan zijn bij patiënten met cellulaire immunodeficiënties, zoals SCID, vormt verminderde afweer (ook als gevolg van medicatie; zie Tabel 26-2) een absolute contra-indicatie tegen vaccinatie. Als bcg-vaccinatie nodig is, moet het vaccin worden toegediend voordat de immunosuppressieve behandeling wordt gestart. Ook bij actieve ziekte van Kawasaki wordt vaccinatie afgeraden; de helft van deze patiënten krijgt een ontstekingsreactie ter plaatse van de vaccinatie.

**Waterpokken.** De kans dat een kind reeds in de vroege jeugd waterpokken heeft doorgemaakt en dus immuun is, is groot. Tijdens behandeling met een TNF-blokker en met MTX kunnen zich echter ernstige gegeneraliseerde primaire VZV-infecties en gordelroos voordoen. Voordat bij een patiënt die (vermoedelijk) geen waterpokken heeft doorgemaakt, behandeling met corticosteroiden of DMARD's in hoge dosering of biologicals moet worden gestart, moet dan ook VZV-vaccinatie worden overwogen. Deze moet idealiter 2 à 4 weken

voor aanvang van de behandeling plaatsvinden. Vaccinatie tijdens de immunosuppressieve therapie wordt afgeraden, tenzij er een harde indicatie voor vaccinatie is. Vaccinatie kan een passagère milde varicella-achtige huiduitslag geven, maar ernstige generaliseerde infecties en gordelroos zijn niet beschreven, evenmin als verergering van de auto-immuunziekte.

**Gele koorts.** Vaccinatie tegen gele koorts is geïndiceerd bij reizen naar landen waar gele koorts endemisch is. Er is niets bekend over veiligheid en effectiviteit van vaccinatie bij auto-immuunziekten. Hoewel van boostervaccinatie bij volwassenen op immunosuppressieve therapie geen nadelen zijn beschreven, wordt primaire vaccinatie bij kinderen met verminderde afweer (zie Tabel 26-2) afgeraden.

**Influenza.** Influenzavaccin bevat gedood virus en kan dus zonder probleem worden toegepast. Jaarlijkse vaccinatie wordt aangeraden bij patiënten tussen 6 maanden en 18 jaar met (overigens niet-gespecificeerde) verminderde afweer. Het is overigens onbekend of kinderen met auto-immuunziekten en auto-inflammatoire ziekten een grotere kans hebben op influenza of complicaties daarvan. Bij volwassenen staan zowel het nut als effectiviteit en veiligheid wel vast, ook onder immunosuppressieve therapie. TNF-blokkers kunnen de antistofrespons verlagen, maar lijken de beschermingsgraad niet te verminderen.

**Andere vaccins.** Alle andere vaccins (behalve het in Nederland niet gebruikte orale poliovaccin) bevatten alleen dood materiaal en kunnen daarom veilig worden gegeven, ook tijdens hooggedoseerde immunosuppressie. Omdat meisjes met SLE om onduidelijke redenen een groter risico lopen op infecties met het humane papillomavirus en dus op cervixcarcinoom, wordt zeker bij deze groep tijdige vaccinatie sterk aangeraden.

## Immunosuppressie en vaccinatie

**Corticosteroiden.** In lage dosis hebben corticosteroiden geen nadelig effect op de antistofrespons na vaccinatie, maar hoge doseringen kunnen die onderdrukken. Het is dan verstandig om na vaccinatie de vaccinspecifieke antistofrespons te controleren.

**DMARD's.** In standaarddosering (tot 15 mg per week) heeft MTX geen nadelig effect op de immunogeniciteit van vaccins, met uitzondering van het T-celona-

hankelijke 23-valente pneumokokkenpolysacharidevaccin PPV23 en mogelijk ook andere polysacharidevaccins. Nederlandse kinderen worden gevaccineerd voordat ze 1 jaar oud zijn; omdat polysacharidevaccins dan nog onvoldoende immunogeen zijn, gebeurt dat met een pneumokokkenconjugaatvaccin. In hoeverre andere DMARD's de immunogeniciteit van vaccins beïnvloeden, is onbekend.

**Biologicals.** Door rituximab, een monoclonale antistof tegen B-cellen, wordt de immuunrespons onderdrukt. Deze immuunrespons blijft nog 6 tot 10 maanden na staken van de rituximab verlaagd. Het heeft dus voorkeur om zo mogelijk te vaccineren voordat rituximab wordt gestart en om na vaccinatie tijdens of tot 6 maanden na rituximabbehandeling de antistofrespons te controleren. Als de patiënt in deze periode een besmette wond hebben opgelopen, is bovendien passieve immunisatie met tetanusimmunoglobuline aan te raden.

TNF-blokkers kunnen de vaccinspecifieke antistofrespons verlagen, maar dat heeft op korte termijn geen nadelige invloed op de beschermingsgraad. Er zijn aanwijzingen dat biologicals de opgebouwde antistofconcentraties sneller doen dalen. Eventueel kan daarom enige tijd na vaccinatie de antistofrespons worden bepaald. Over de effecten van andere biologicals op vaccinatie zijn onvoldoende gegevens beschikbaar; controle na vaccinatie is raadzaam.

**Intraveneus immunoglobuline.** Immunoglobulinen kunnen de immuunrespons op levende virusvaccins verzwakken. Na intraveneuze toediening van immunoglobuline in een dosering boven 0,8 g/kg wordt vaccinatie minimaal 9 maanden uitgesteld.

## Literatuur

- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2010;28:5109-13.
- Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:327-46.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European



- League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 2011;11:112-22.
- Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:2449-56.
- Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48.
- Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J* 2010;30:208-11.
- Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1034-9.
- Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362:1659-66.

# Hoofdstuk 27

## REVALIDATIE

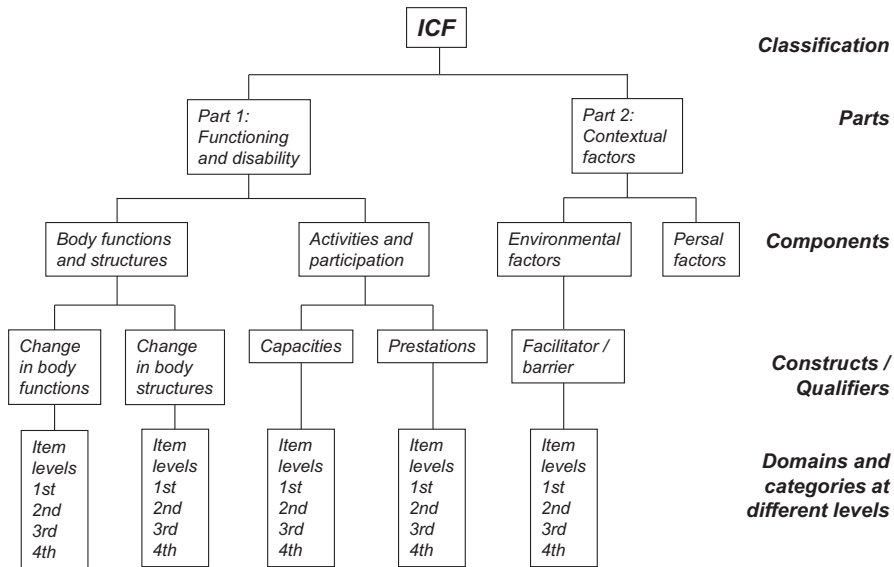
*A.C.E. de Blécourt en M.J.A.M. Franssen*

### Inleiding

De gevolgen van auto-immuunziekten kunnen ingrijpend zijn. Ze liggen zowel op functioneel als op psychosociaal gebied en worden deels bepaald door ontwikkelingsfase en leeftijd van het kind. Men kan deze complexe problematiek het beste het hoofd bieden met een multidisciplinaire benadering. Daarbij moet niet de ziekte, maar de zieke met zijn omgeving centraal staan. De disciplines moeten daarbij een gemeenschappelijk referentiekader gebruiken en het eens zijn over de behandeldoelen en de verdeling van verantwoordelijkheden. De Internationale classificatie van het menselijk functioneren (*International classification of functioning, disability and health*, ICF) van de Wereldgezondheidsorganisatie kan daarbij als uitgangspunt dienen. Hierin wordt ervan uitgegaan dat de gezondheidstoestand enerzijds wordt bepaald door lichaamsfuncties en beperkingen, anderzijds door omgevingsfactoren en persoonlijke factoren. Aan de daaronder vallende factoren kunnen weer kwalificaties worden toegekend in verschillende domeinen en categorieën en op verschillende niveaus (Figuur 27-1).

### Werkwijze revalidatieteam

Als eerste worden klachten en problemen van de patiënt geïnventariseerd. Daarna wordt een prioriteitenlijst gemaakt, waarin de problemen worden gerangschikt naar mate van ernst. Vervolgens wordt het team samengesteld. Na consultatie en inventarisatie door de deelnemende disciplines worden in onderling overleg de behandelindicaties geformuleerd, wat tot een behandelplan leidt. Bij JIA kan, afhankelijk van de omstandigheden, het behandelteam worden geleid door kinderarts, kinderreumatoloog of kinderrevalidatiearts.



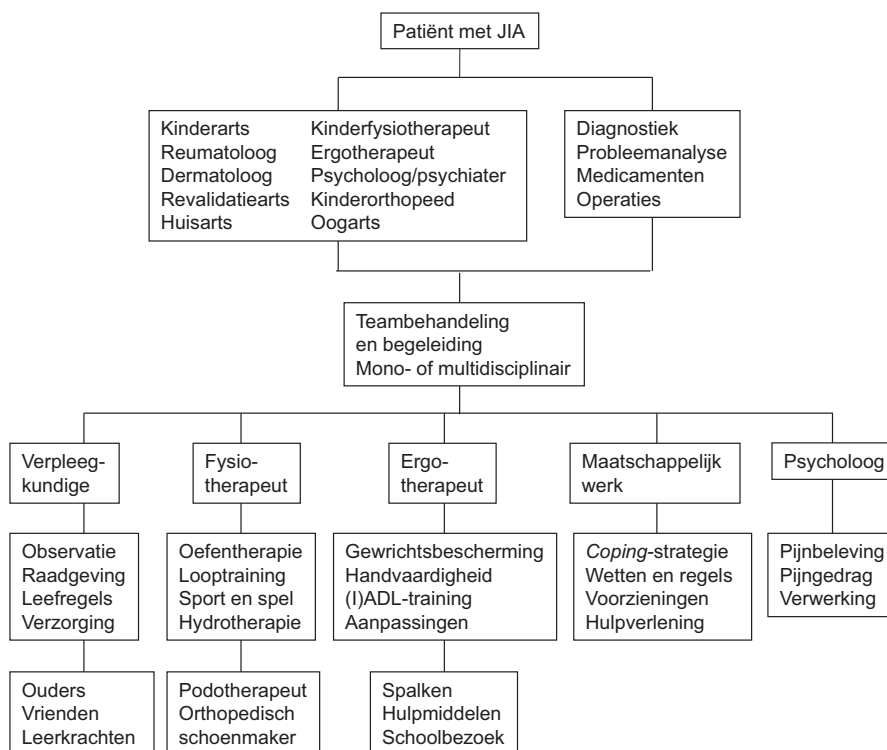
**Figuur 27-1.** Indeling van de *Internationale classificatie van het menselijk functioneren*. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat de gezondheidstoestand multifactorieel bepaald is en als zodanig kan worden geclassificeerd.

Er moet regelmatig multidisciplinair overleg plaatsvinden voor het uitwisselen van informatie, het signaleren van nieuwe problemen, de evaluatie en het bijstellen van het behandelplan en het vaststellen van vervolgacties. Uiteindelijk moeten zo de problemen op een voor de patiënt acceptabele wijze worden opgelost. Deze multidisciplinaire, probleemgerichte aanpak vormt dan samen met de medicamenteuze therapie de hoeksteen van de behandeling van kinderen met auto-immuunziekten.

Het primaire doel van het revalidatieproces is het zo veel mogelijk terugdringen van de gevolgen van de ziekte, zodat de patiënt ondanks zijn ziekte of gebrek op een adequaat niveau kan blijven functioneren. Daarbij gaat het erom om de erdoor veroorzaakte beperkingen te voorkomen, behandelen, verminderen of compenseren.

## Revalidatiegeneeskunde

De revalidatiegeneeskunde richt zich op de gevolgen die de aandoening heeft voor het kind en zijn directe omgeving. Ontwikkelingsfase en leeftijd van het



**Figuur 27-2.** Multidisciplinaire behandeling van kinderen met JIA en andere systemische auto-immuunziekten.

kind en de gezinssituatie bepalen de te nemen maatregelen en het tijdstip waarop deze worden genomen. Goede begeleiding van het revalidatieproces vereist kennis van ziekteaspecten als aard van de diagnose, ontstekingsactiviteit, gewrichtsschade, complicaties en prognose. Bij reumatische aandoeningen maakt het onvoorspelbare beloop het vaststellen van de behandeldoelen nog problematischer. Bij de opstelling van het revalidatieprogramma kan de ICF als raamwerk dienen. Persoonlijke factoren en omgevingsfactoren beïnvloeden de mate waarin de ziekte leidt tot beperkingen in activiteiten en participatie.

## Multidisciplinair team

Veelvoorkomende ziektegerelateerde stressoren zijn schoolproblemen, pesten, zorgen om de toekomst, financiële lasten van het ouderlijke gezin, het maken van afspraken met (para)medici, bijwerkingen van medicijnen en druk op familierelaties en op relaties met leeftijdgenoten. De uiteindelijke prognose blijkt in aanzienlijke mate samen te hangen met goede educatie van kind en ouders met betrekking tot alle aspecten van de aandoening en met de mate waarin het hele gezin bij het revalidatieprogramma is betrokken. Educatie, organisatie van zorg en gedragsmodificatie zijn sleutelwoorden en het gezin moet centraal staan. Aan de behoeften van patiënt en familie kan alleen worden voldaan wanneer wordt gebruikgemaakt van een multidisciplinair team.

De belangrijkste disciplines die deel uitmaken van het multidisciplinaire team zijn de verpleegkundig reumaconsulent, fysiotherapie, ergotherapie, de psychologie en maatschappelijk werk (Figuur 27-2). Of een bepaalde discipline wordt ingeschakeld en welke behandeling wordt ingezet, is afhankelijk van de individuele problematiek.

## Literatuur

- Degotardi PJ, Revenson TA, Ilowite NT. Family-level coping in juvenile rheumatoid arthritis: assessing the utility of a quantitative family interview. *Arthritis Care Res* 1999;12:314-24.
- Hafner R, Truckenbrodt H, Spamer M. Rehabilitation in children with juvenile chronic arthritis. *Ballières Clin Rheumatol* 1998;12:329-61.
- Luijk WHJ van, Leeuwen MA van, Blecourt ACE de. Juvenile idiopatische artritis. In: Meihuizen-de Regt MJ, Moor JMH de, Mulders AHM (red). *Kinderrevalidatie*. 4e druk. Assen: Van Gorcum, 2009:447-62.
- Nederlands WHO-FIC Collaborating Center. *ICF. Nederlandse vertaling van de International Classification of Functioning, Disability and Health*. 2e druk. Houten: Bohn, Stafleu Van Loghum, 2007.
- Reid GJ, McGrawth PJ, Lang BA. Parent-child interactions among children with juvenile fibromyalgia, arthritis and healthy controls. *Pain* 2005;113:201-10.
- Thastum M, Herlin T, Zahariae R. Relationship of pain-coping strategies and pain-specific beliefs to pain experience in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:178-84.
- Wallander JL, Varni JW. Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment. *J Clin Psychol Psychiat* 1998;39:29-46.

## Hoofdstuk 28

### FYSIOTHERAPIE EN KLINIMETRIE

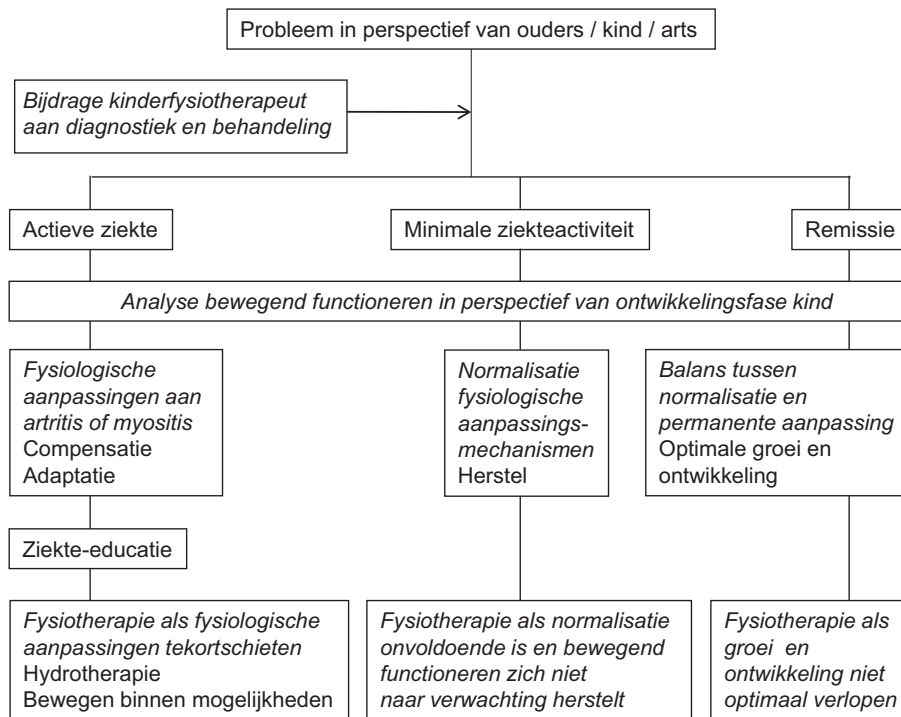
*O.T.H.M. Lelieveld, G.J.F.J. Bos en  
J. van der Net*

#### Inleiding

Kinderfysiotherapie houdt zich primair bezig met de gevolgen van ziekten en aandoeningen voor het bewegend functioneren van het kind. Bij kinderen met reumatische aandoeningen moet de kinderfysiotherapie al in een vroeg stadium worden betrokken. Zo kunnen functiebeperkingen en hun oorzaken tijdig worden geïnventariseerd. Op indicatie kan een fysiotherapeutisch behandeltraject worden gestart, met als uiteindelijk doel van de interventie normale participatie op school en met sport en spel.

Bij JIA veroorzaakt de synovitis pijn en ochtendstijfheid, bij myositis staat het verlies aan spierkracht en spiersouplesse centraal. Dit heeft gevolgen voor het gehele houdings- en bewegingsapparaat en voor de motorische en psychosociale ontwikkeling van het kind. Uithoudingsvermogen en activiteitsniveau dalen bij aanvang van de ziekte en tijdens exacerbaties, wat als een natuurlijk aanpassingsmechanisme mag worden gezien. Tijdens minimale ziekteactiviteit en in remissie wordt dit verlies echter niet altijd vanzelf gecompenseerd. De spierkracht is met name in de acute fase van myositis ernstig verminderd. Ook de lenigheid van gewrichten en spieren is tijdens de actieve fase vaak ernstig verminderd. Synovitis en myositis leiden bijna altijd tot bewegingsbeperkingen, die weliswaar grotendeels reversibel zijn, maar soms wel behandeling vereisen.

Reumatische aandoeningen kunnen ook gevolgen hebben voor de coördinatie van motorische vaardigheden en voor het bereiken van motorische mijlpalen. Pijn, stijfheid en moeheid zijn niet sterk gerelateerd aan de ziekteactiviteit. Kinderen zonder actieve ziekte kunnen toch pijn, stijfheid of moeheid ervaren, wat in combinatie met verminderd uithoudingsvermogen kan leiden tot verminderde school- en sociale participatie. Anderzijds hebben kinderen



**Figuur 28-1.** Stroomschema voor de indicatiestelling van kinderfysiotherapeutische diagnostiek en behandeling.

met actieve ziekte soms geen of weinig pijn, al passen ze wel hun bewegingspatroon aan. Ook omgevingsfactoren en persoonlijke factoren kunnen daar invloed op hebben.

## Indicatiestelling

De indicatie voor kinderfysiotherapie wordt bepaald door het ziektestadium, het natuurlijk beloop, de verwachte prognose, de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling, de gevolgen van de ziekte voor het bewegend functioneren en de blijvende aanwezigheid van pijn met ontwijkend en compensatoir motorisch gedrag (Figuur 28-1). Voordat de indicatie wordt gesteld, is analyse nodig van het bewegend functioneren in relatie tot het ontwikkelingsniveau. Kinderen met een reumatische ziekte moeten gemakkelijk toegang hebben tot kinderfysiotherapeutische expertise.

## Fysiotherapeutische diagnostiek

Het doel van de fysiotherapeutische diagnostiek is om alle beperkende factoren in kaart te brengen en om te beoordelen of het door het kind gekozen ontwikkelende of compenserende motorische gedrag op korte en lange termijn doelmatig is. Vervolgens kunnen adviezen worden gegeven aan kind, ouders en kinderreumatoloog. Door deze fysiotherapeutische diagnostiek kan de kinderreumatoloog optimaal inzicht krijgen in de gevolgen van de ziekte voor het houdings- en bewegingsapparaat, het fysieke functioneren en de mate van participatie. Dit ondersteunt de medicatiekeuze en de verdere therapeutische interventies. Met de gegeven adviezen kan het bewegend functioneren worden geoptimaliseerd en kan participatie aan schoolactiviteiten, sport en spel worden gefaciliteerd. Bij de fysiotherapeutische diagnostiek wordt een aantal parameters vastgelegd.

*Spier- en gewrichtsstatus.* Het aantal gezwollen, pijnlijke en bewegingsbeperkte gewrichten wordt vastgelegd. De beperkingen worden gemeten met een goniometer en uitgedrukt als *passive range of motion*. De spierkracht kan worden gemeten met *handheld dynamometry* en de CMAS; de laatste reikt van 0 tot 52, waarbij 52 de normale spierfunctie weerspiegelt. Door meting van de lichaamsverhoudingen en de uitlijning van de gewrichten kunnen groeistoornissen en lengteverschillen worden geobjectiveerd.

*Activiteiten van het dagelijks leven (ADL).* Beperkingen worden in kaart gebracht met de *childhood health assessment questionnaire 38*, een betrouwbare en gevalideerde vragenlijst. De 38 vragen zijn verdeeld over 9 domeinen: aankleden, opstaan, eten, lopen, hygiëne, reiken, greep, activiteiten en school- en extracurriculaire activiteiten. De score loopt van 0 tot 3; een hogere score geeft meer beperking weer.

*Pijn en welbevinden.* Deze worden vastgelegd op een visueel-analoge schaal lopend van 0 tot 10.

*Spontane motorische vaardigheden.* Hierbij worden staan, lopen en rennen geobserveerd, en verder lopen op hielen en tenen, staan op één been, hinkelen en het op de grond gaan zitten en weer opstaan.

*Motorische ontwikkeling.* Op indicatie kan een gestandariseerde scorelijst worden afgenomen, zoals de *movement assessment battery for children* en de *Bayley scales of infant development*. Met de *pediatric evaluation of disability inventory* kan de vaardigheidsontwikkeling worden geobjectiveerd.

*School- en sportparticipatie en activiteitsniveau.* Activiteiten en participatie worden anamnestic in kaart gebracht; type, tijd en intensiteit worden uitgedrukt in 'metabole equivalenten van taken'.



**Tabel 28-1. Factoren van belang voor de indicatiestelling van fysiotherapie**

---

**Fase van de ziekte**

---

Acute fase, waarin de ziekteactiviteit sterk op de voorgrond staat

Fase met minimale ziekteactiviteit

Remissie, waarbij de ziekte volledig onder controle is

---

**Stoornissen op anatomisch en functieniveau**

---

Nociceptieve pijn

Functieverlies van de gewrichten (ochtendstijfheid, contracturen)

Spierskrachtverlies en spierverskorting

Groeistoornissen (beenverkorting, ulna-minusvariant, micrognathie)

Verminderd inspanningsvermogen

Gesensitiseerde pijn

Bedreigde motorische ontwikkeling

---

**Activiteiten**

---

Mate van beperking betreffende ADL

Ontzien van een van de onderste extremiteiten

Ontzien van een van de bovenste extremiteiten

---

**Participatie**

---

Verminderde schoolparticipatie

Verminderde participatie aan sport en schoolgymnastiek

Verminderde spelparticipatie

---

**Persoonlijke factoren**

---

Copingstijl (passief, actief)

Gedrag bij sport en spel (actief, reactief)

Pijngedrag (vermijndend, negerend)

Mate van ziekte-inzicht

Vaardigheden (kunnen doseren, grenzen opzoeken)

---

**Externe factoren**

---

Hulpvraag ouders

Copingstijl ouders (beschermend, overbeschermend)

Pijngedrag ouders

Mate van ziekte-inzicht bij ouders

Gezinscultuur (sportief, sedentair)

Ziekteontkenning

---

*Aerob inspanningsvermogen.* Voor het volhouden van de normale dagelijkse activiteiten is een goed inspanningsvermogen nodig. Dit wordt steeds meer als een belangrijke parameter gezien. Zie verder Hoofdstuk 29.

**Toekomst.** Het besef groeit dat kwantitatieve multidimensionele diagnostiek de kwaliteit van de zorg voor kinderen met reumatische aandoeningen kan verbeteren. Daarvoor worden op dit moment door de *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld, zoals de *juvenile arthritis multidimensional assessment report* (JAMAR) voor kinderen met JIA. De JAMAR meet onder meer fysiek functioneren, pijn, welbevinden, kwaliteit van leven, gewrichtsscore, ochtendstijfheid en subjectieve ziekteactiviteit. Recent is ook de ontwikkeling op gang gekomen van zogenaamde *patient-rated outcome measures*, de representatie van wat patiënten (en ouders) graag zien verbeterd door een bepaalde interventie.

## Fysiotherapeutische behandeling

De fysiotherapeutische behandeling richt zich op het optimaliseren van het bewegend functioneren, met als uiteindelijke doel normale participatie betreffende school, sport en spel. Daarvoor worden middelen ingezet als ziekte-educatie, bewegingstherapie voor de verbetering en training van lenigheid, spierkracht, uithoudingsvermogen en motorische vaardigheden en het versterken van zelfredzaamheid. Uitgangspunt is dat kinderen en ouders vaardig worden in het omgaan met het grillige beloop van de ziekte. Ze moeten beseffen dat bewegen en oefenen veilig en noodzakelijk zijn voor optimalisering van de gezondheid op korte en lange termijn. De fysiotherapeut geeft uitleg over de normale respons op inspanning en sportbeoefening en over het herstelpatroon. De educatie is bestemd voor kind en ouders, maar ook voor school en eventueel sportclub.

Gewrichtsbeschadigingen zijn niet het gevolg van normale gewrichtsbelasting, maar ontstaan door langdurige ontstekingsactiviteit en door abnormale belasting als gevolg van pijn of groeistoornis. Het kind moet de vaardigheid ontwikkelen om de eigen beperkingen te herkennen: welke grenzen worden door de ziekte bepaald, wat zijn de normale fysieke grenzen? Door het opzoeken van die grenzen kan de tijdens een actieve ziektefase opgelopen achterstand worden verminderd. Anderzijds moeten de grenzen wel worden gerespecteerd om frustraties en schade door overbelasting te voorkomen. Omdat vermoeidheid vaak een grote rol speelt, moet ook aan 'energiemanagement'

worden gewerkt: gedoseerde rust vergemakkelijkt het volhouden van een voldoende hoog activiteitsniveau gedurende de dag en de week.

Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met artritis sensitisatie van het pijnsysteem kan optreden, waarbij verlaging van de prikkeldeempel leidt tot pijn-sensatie bij voorheen niet-pijnlijke prikkels. Deze sensitisatie kan in de remisiefase blijven bestaan. Dit kan verklaren waarom patiënten zonder actieve ziekte bij het belasten van voorheen ontstoken gewrichten snel pijn ervaren en daardoor pijnvermijdend gedrag ontwikkelen.

## Literatuur

- Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the juvenile arthritis multidimensional assessment report. *J Rheumatol* 2011;38:938-53.
- Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:2213-9.
- Ouwerkerk JW, van Pelt PA, Takken T, et al. Evaluating score distributions in the revised Dutch version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:14.

## Hoofdstuk 29

### INSPANNINGSFYSIOLOGIE

*O.T.H.M. Lelieveld, G.J.F.J. Bos en  
T. Takken*

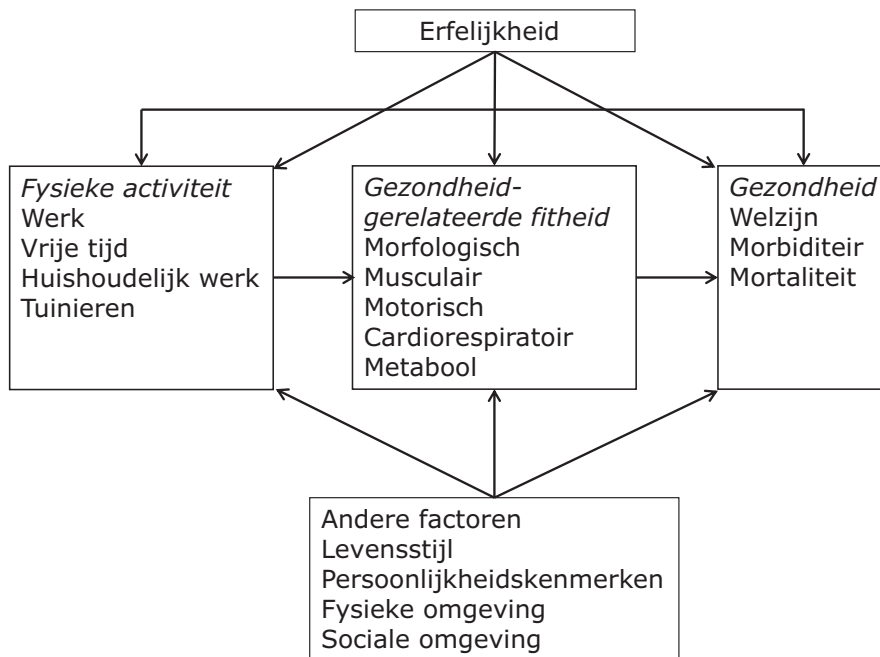
#### Inleiding

Bij reumatische aandoeningen kan de fysieke fitheid door een complexe interactie van meerdere factoren verlaagd zijn. Fysieke fitheid wordt gekenmerkt door eigenschappen als uithoudingsvermogen, spierkracht en lenigheid. De inspanningsfysiologie beschrijft de fysiologische systemen die in onderlinge samenhang deze fitheid bepalen. De belangrijkste component van gezondheidgerelateerde fitheid is het aerobe of cardiorespiratoire uithoudingsvermogen, uitgedrukt als het maximale vermogen van het organisme om zuurstof op te nemen en te transporteren naar het spierweefsel dat de arbeid verricht. De maximale zuurstofopname en het vermogen om maximale inspanning te leveren zijn zo belangrijke biomarkers van gezondheid.

#### Fysieke fitheid en gezondheid

Figuur 29-1 geeft de relatie weer tussen fysieke activiteiten, fysieke fitheid en gezondheid. Genetische aanleg, omgevingsfactoren, leefstijl en persoonlijke kenmerken spelen daarbij een rol. Fysieke fitheid kan worden onderverdeeld in gezondheidgerelateerde fitheid en prestatiegerelateerde fitheid. De gezondheidgerelateerde fitheid wordt met name bepaald door het aerobe uithoudingsvermogen, uitgedrukt als maximale zuurstofopname (de piek in zuurstofopname bij maximale inspanning,  $VO_{2\text{-piek}}$ , uitgedrukt in l/min). Een kind met een hoge  $VO_{2\text{-piek}}$  kan in principe activiteiten op een hoger niveau uitvoeren en langer volhouden dan een kind met een lage  $VO_{2\text{-piek}}$ .

Activiteiten kunnen worden uitgedrukt in metabole equivalenten van een taak (MET). Het metabole energieniveau in rust is gesteld op 1 MET; bij



**Figuur 29-1.** Relatie tussen fysieke activiteiten, fysieke fitheid en gezondheid. Naar Bouchard C, 1994.

kinderen staat dit gelijk aan een zuurstofopname van 3,5 ml/kg per min. Balsporten, zoals voetbal en basketbal, vergen ongeveer 8 MET. Kinderen met een laag uithoudingsvermogen hebben dan ook meer moeite met dit soort (groeps)activiteiten. Het gevaar bestaat dat ze letterlijk en figuurlijk aan de kant komen te staan, wat een vicieuze cirkel veroorzaakt van verlaagd uithoudingsvermogen (deconditionering), verlaagd activiteitsniveau (hypoactiviteit) en toename van beperkingen (onvermogen). Op lange termijn kan dit leiden tot verhoogd risico op obesitas, suikerziekte en hart- en vaatziekten. Deze vicieuze cirkel wordt vaak geïnitieerd door een periode van actieve ziekte en kan dan bij elke chronische kinderziekte ontstaan. Bij veel sporten is ook de prestatiegerelateerde fitheid van belang: spierkracht, anaeroob uithoudingsvermogen en spieruithoudingsvermogen.

## Fysieke fitheid bij reumatische aandoeningen

Kinderen en adolescenten met JIA hebben een lagere  $VO_{2\text{-piek}}$  dan gezonde leeftijdgenoten, respectievelijk ongeveer 70% en 83% van normaal. Deze achterstand wordt ook bij optimale medicamenteuze behandeling niet ingelopen. De  $VO_{2\text{-piek}}$  is ook verlaagd bij JDM, MCTD en SLE. Ook bij deze aandoeningen lijkt de vicieuze cirkel van deconditionering en hypoactiviteit op te gaan. Bij deze drie aandoeningen, in het bijzonder bij JDM, zijn ook spierkracht, spierlengte, anaeroob uithoudingsvermogen en spieruithoudingsvermogen verminderd, met consequenties voor de prestatiegerelateerde fitheid.

## Testen van fysieke fitheid

**Aerobe inspanning.** Het aerobe inspanningsvermogen kan op verschillende manieren worden gemeten. Directe meting van de maximale zuurstofopname is de gouden standaard. In gespecialiseerde centra wordt voor bepaling van de  $VO_{2\text{-piek}}$  gasanalyse verricht tijdens inspanning op een fietsergometer of loopband. Dit vereist expertise en in de meeste centra niet aanwezige apparatuur. Daarom zijn diverse eenvoudige veldtests ontwikkeld, alle met voor- en nadelen. Men kan kiezen tussen submaximale en maximale inspanningstests. Deze laatste zijn betrouwbaarder en beantwoorden bovendien de vraag of het kind wel maximaal kan inspannen. Een van de contra-indicaties is ernstige congenitale hartproblematiek. Het gekozen protocol moet ertoe leiden dat het kind in 10 tot 15 min tot maximale inspanning komt.

Op de *fietsergometer* kan het vermogen of de werklust afhankelijk van leeftijd en lengte worden opgevoerd met 10, 15 of 20 watt/min. Aan de hand van het maximale of piekvermogen ( $W_{\text{piek}}$ ) kan men met de volgende formules de  $VO_{2\text{-piek}}$  berekenen:

$$\text{Voor jongens: } VO_{2\text{-piek}} \text{ (l/min)} = 0,008 \times W_{\text{piek}} + 0,005 \times \text{gewicht (kg)} + 0,454$$

$$\text{Voor meisjes: } VO_{2\text{-piek}} \text{ (l/min)} = 0,008 \times W_{\text{piek}} + 0,005 \times \text{gewicht (kg)} + 0,308$$

Op de *loopband* wordt vaak het bruceprotocol gehanteerd, waarbij helling en snelheid per 12 min ('halve bruce') of per 3 min ('bruce') worden opgevoerd. De maximale looptijd is een goede indicatie van de  $VO_{2\text{-piek}}$ ; deze kan worden uitgedrukt in een percentielwaarde in relatie tot leeftijd en geslacht. De 6 minutenlooptest is een submaximale inspanningstest waarbij de kinderen de opdracht krijgen om in 6 min op een parcours van 8, 10 of 20 m een zo groot mogelijke afstand af te leggen. Dan is de totale loopafstand weliswaar geen

goede voorspeller van de  $VO_{2\text{-piek}}$ , maar kan de hartslag, die aan het eind van de test 80 à 85% van de maximale hartslag bereikt, wel worden gebruikt om de trainingsintensiteit van het oefenprogramma te bepalen.

**Spierkracht.** Ook de spierkracht kan op verschillende wijzen worden bepaald. Forse spieratrofie kan worden geobjectiveerd door het meten van de omvang van een extremiteit. Met een handdynamometer kan het maximaal bereikte vermogen bij isometrische contractie (uitgedrukt in newton) worden gemeten; dit reflecteert de maximale spierkracht. Spierkracht wordt uitgedrukt in de *Medical Research Council*-schaal, lopend van 1 tot 5, waarbij 1 staat voor geen contractie en 5 voor een contractie die het gewricht over het maximale bewegingstraject kan verplaatsen, tegen de zwaartekracht in en met maximale weerstand. Spierkrachtverlies, zoals optreedt bij JDM, kan goed worden gemeten met de 14 gestandaardiseerde taken van de CMAS.

**Anaeroob uithoudingsvermogen.** Hierbij meet men het vermogen van spieren om kortdurende en intensieve activiteiten vol te houden. De spier levert daarbij arbeid zonder zuurstofverbruik, wat snel tot uitputting leidt. De anaerobe test volgens Wingate, waarbij op een fietsergometer op vol vermogen een kortdurende sprint van 30 sec wordt uitgevoerd, wordt daar veel voor gebruikt.

## Trainen van fysieke fitheid

Oefentherapie, training, een actieve levensstijl en het opzoeken van de fysieke grenzen kunnen de gezondheidsgerelateerde en prestatiegerelateerde fitheid verbeteren. De principes die worden gehanteerd bij het bereiken van een goede trainingsprikkel, worden aangeduid met het acroniem FITT: oefeningen moeten plaatsvinden met de juiste *frequentie* en de juiste *intensiteit*, er moet voldoende *tijd* aan worden besteed en ze moeten van het juiste *type* zijn om een bepaald aspect van de fysieke fitheid te verbeteren.

*Aerobe fitheid.* Voor het verbeteren van de aerobe fitheid moeten de kinderen gedurende een periode van minimaal 6 tot 12 weken tweemaal per week gedurende 45 tot 60 min matig tot zwaar intensief trainen (60 tot 85% van de maximale hartfrequentie), waarbij grote spiergroepen worden gebruikt, zoals bij hardlopen en fietsen.

*Spierkracht.* De spierkracht wordt verbeterd door de kinderen 2 tot 3 maal per week de betreffende spier te laten oefenen met een weerstand die 60 tot 75% van de maximaal kracht bedraagt, 13 tot 15 maal herhaald over het gehele bewegingstraject. De sessie moet worden voorafgegaan door een

goede warming-up, zoals licht fietsen, en mag 30 tot 45 min duren; in die tijd kunnen verschillende spieren worden getraind. De intensiteit wordt per 3 weken opgevoerd.

*Anaerobe fitheid.* Verbetering van de anaerobe fitheid vergt korte en intensieve vormen van activiteit, die bijvoorbeeld vijfmaal kort achter elkaar en in een aantal series met een tussenpoos van 1 tot enkele min kunnen worden herhaald. In alle oefenprogramma's kunnen oefeningen worden ingebouwd die zijn gericht op het ontwikkelen van proprioceptie, balans en coördinatie. Er kunnen combinaties van trainingstechnieken worden gebruikt.

Tot nu toe laat onderzoek bij kinderen met JIA nog geen duidelijke effecten zien van trainingsprogramma's, mogelijk omdat het FITT-principe niet goed genoeg wordt toegepast. Wel is duidelijk dat oefenen veilig is. Bij JDM is wel duidelijke vooruitgang aangetoond van prestatie- en gezondheidgerelateerde fitheid.

## Bevorderen en bewaken van fysieke fitheid

Snel nadat de diagnose is gesteld, moet de behandelend arts kind en ouders wijzen op het belang van een actieve levensstijl, met als richtlijn de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (dagelijks meer dan 60 min matig intensief tot intensief bewegen). Er moet een maximum worden gesteld aan het aantal uren computer- en televisiegebruik (minder dan 2 uur per dag). Het gevaar van onvoldoende activiteit is groter bij kinderen met aandoeningen van het bewegingsapparaat en adviezen om inactiviteit te voorkomen moeten dan ook deel uitmaken van ieder consult. Bij verdenking van deconditionering is diagnostiek door een (kinder)fysiotherapeut of inspanningsfysioloog noodzakelijk, wat moet leiden tot een effectief oefenprogramma.

## Literatuur

- Bouchard C. Physical activity, fitness and health: overview of the Consensus Symposium. In: Quinney AH, Gauvin L, Wall T (red). *Towards active living. Proceedings of the international conference on physical activity, fitness and health*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994:7-14.
- Brussel M van, Lelieveld OT, Net J van der, et al. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:891-7.
- Lelieveld OT, Brussel M van, Takken T, et al. Aerobic and anaerobic exercise capacity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:898-904.



- Omori CH, Silva CA, Sallum AM, et al. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1186-94.
- Takken T. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: A Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008;44:287-97.
- Takken T, Beuken C van den, Wulfraat NM, et al. Exercise tolerance in children with juvenile idiopathic arthritis after autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:351-6.

# Hoofdstuk 30

## ERGOTHERAPIE

*N.J. Nab en  
M.J van Hartingsveldt-Bakker*

### Inleiding

Ergotherapie richt zich op de alledaagse handelingen wat betreft sport en spel, zelfredzaamheid en school en werk. Bij ergotherapeutische diagnostiek en behandeling staat het handelen bij betekenisvolle activiteiten centraal. Kinderergotherapie richt zich op de interactie tussen het kind, zijn omgeving en zijn handelen. De dynamische relatie tussen deze drie wordt in de ergotherapieliteratuur de *occupational performance* genoemd, het uitvoeren van handelingen. Deze term komt overeen met het niveau *activities and participation* van de ICF (zie Figuur 27-1). Bij de kinderergotherapeutische evaluatie worden de beperkende en stimulerende factoren in kaart gebracht. De behandeling richt zich op het stimuleren van veranderingen van kind, omgeving en handelen, zodat de participatie van het kind wordt geoptimaliseerd. Daarbij werken de ergotherapeuten cliëntgericht: samen met de cliënt, in dit geval kind en ouders, geven zij het ergotherapieproces vorm. Cliëntgericht werken wordt in de kinderergotherapie ook wel *family-centered* werken genoemd.

### Diagnostiek

Tijdens de ergotherapeutische diagnostiek worden de problemen en mogelijkheden van kind, omgeving en handelen onderzocht. Eerst wordt de hulpvraag van het gezin geïnventariseerd. Dit gebeurt meestal door een open interview, waarin het verhaal van kind en ouders centraal staat. Als meetinstrument wordt vaak de *Canadian occupational performance measure* gebruikt, waarmee de hulpvraag van ouders en kind kan worden geïnventariseerd. Daarnaast wordt subjectieve informatie verzameld over aangedane gewrichten, stijfheid,

pijn en uithoudingsvermogen en worden de gevolgen van de beperkingen geïnvesterd voor spel, zelfredzaamheid en school. In overleg met de kinderfysiotherapeut wordt de gewrichtsstatus opgemaakt en worden de bewegingsmogelijkheden van de aangedane gewrichten van de bovenste extremiteiten vastgelegd. Bij de evaluatie wordt verder gebruik gemaakt van gevalideerde tests, gestandaardiseerde observaties, vrije observaties in de eigen omgeving en vragenlijsten.

## Behandeling

De behandeling verschilt per kind, afhankelijk van type artritis, ziektefase, leeftijd en ontwikkelingsniveau en van de behoeften van ouders en andere gezinsleden. Bij de behandeling streeft men naar vergroting van de functionele onafhankelijkheid, optimalisering van het gebruik van de gewrichten, preventie van misvormingen en vermindering van pijn. Dat kan gebeuren door informatie en instructie, door het aanleren van andere manieren van handelen en door de vervaardiging van orthesen en het uitzoeken, adviseren en leren hanteren van hulpmiddelen en voorzieningen.

**Informatie en instructie.** Informatieverstrekking over JIA en de gevolgen ervan voor het dagelijks leven is van groot belang. Kind en ouders kunnen zo leren omgaan met gewrichtsproblemen, ochtendstijfheid en vermoeidheid. De ouders leren de grenzen van de mogelijkheden van hun kind te herkennen en kunnen hun levensstijl aan de veranderde situatie aanpassen. In het algemeen hebben kind en ouders gedurende langere tijd begeleiding nodig bij de onderlinge afstemming van belasting en belastbaarheid. De ouders moeten leren om prioriteiten te stellen en om hun dag zo in te delen dat het kind optimaal kan participeren in gezin en maatschappij. Het kind moet zoveel mogelijk zelf blijven doen, zodat het in beweging blijft en zijn mogelijkheden blijft benutten. Dit vergroot ook het gevoel van eigenwaarde van het kind.

Ook de omgeving, inclusief de school, moet goed worden geïnformeerd. Onbegrip aangaande de onvoorspelbaarheid en het wisselend beloop van de ziekte kan leiden tot het stellen van te hoge eisen, wat voor het kind belemmerend werkt. Als voldoende rekening wordt gehouden met de mogelijkheden en beperkingen van het kind, heeft het de ruimte om zichzelf te zijn en de grenzen van zijn mogelijkheden zelf aan te geven.

**Anders handelen.** Als de hulpvraag het uitvoeren van activiteiten betreft met betrekking tot spel, zelfredzaamheid en school, bekijkt de ergotherapeut sa-

men met de betrokkenen of de activiteiten aanpassing behoeven. Daarbij kan blijken dat een activiteit op een andere manier kan worden uitgevoerd door iets aan de omgeving te veranderen of door een hulpmiddel of voorziening te gebruiken. De conclusie kan ook zijn dat er naar een plaatsvervangende activiteit moet worden gezocht.

*Spel* is het primaire handelen van het kind. Spelen is de belangrijkste manier waarop kinderen hun tijd doorbrengen en is belangrijk voor het ontwikkelen van vaardigheden. Vermoeidheid, pijn en bewegingsbeperkingen kunnen het kind belemmeren bij zijn spel en bij het ontdekken van zijn omgeving. De ergotherapeut kan adviseren over hoe het kind mee kan spelen, hoe de normale ontwikkeling zoveel mogelijk kan worden gestimuleerd en hoe kan worden voorkomen dat de aangedane gewrichten te veel worden belast.

*Zelfredzaamheid* omvat persoonlijke verzorging, zichzelf verplaatsen, vervoer en communicatie. Het ontwikkelen en handhaven van zelfredzaamheid is niet alleen belangrijk voor de ontwikkeling van het kind, maar ook voor het zelfvertrouwen en voor succesvolle participatie in de sociale omgeving. Optimalisering van de zelfredzaamheid bevordert ook het behoud van bewegingsmogelijkheden. Deze activiteiten zijn gemakkelijker in het dagprogramma op te nemen dan speciale oefenprogramma's.

*School* is het handelingsgebied waarmee het kind vanaf zijn vierde jaar in aanraking komt. Het naar school gaan voegt een belangrijke vorm van handelen toe, die van de scholier. Voor het creëren van een optimale leeromgeving werkt de ergotherapeut nauw samen met ouders en leerkrachten. Het Reumafonds heeft een goede voorlichtingsbrochure over kinderen met JIA en school. Wanneer het kind in het reguliere onderwijs extra hulp nodig heeft, kan het in aanmerking komen voor ondersteuning in het kader van de Wet op de leerlinggebonden financiering, het 'rugzakje'. Op school kan het kind problemen ondervinden met schrijven en andere fijnmotorische vaardigheden, met de werkhouding en met de verplaatsingen. Er kunnen zich beperkingen voordoen bij de gymles en bij het spelen op het schoolplein. Bij oudere kinderen kan de ergotherapeut adviseren over beroepskeuze en mogelijkheden van vervolgopleidingen.

**Orthesen.** De ergotherapie legt bij het vervaardigen van orthesen het accent op polsen en handen. In de acute fase van de ziekte kan een rustspalk de pijn verminderen en de stabiliteit vergroten. Functionele spalken worden overdag tijdens de activiteiten gedragen, zowel in de acute als in de chronische fase.

**Hulpmiddelen, aanpassingen en voorzieningen.** Bij kinderen die zelfstandig willen zijn en zo min mogelijk afhankelijk van derden, kunnen hulpmiddelen

helpen om de pijn te verminderen, de bewegingsbeperkingen te compenseren en verantwoord gewrichtsgebruik te bevorderen. Het gebruik van hulpmiddelen, aanpassingen en voorzieningen kan op veel weerstand stuiten bij kind en ouders. Dat hangt samen met de acceptatie van de handicap. Het kind kan zich schamen tegenover zijn leeftijdgenoten. Bovendien is het niet altijd handig als een hulpmiddel mee naar school moet worden genomen. Hulpmiddelen en voorzieningen kunnen worden aangevraagd bij verschillende instanties. De ergotherapeut kan ouders en leerkrachten informatie geven over het aanvragen van voorzieningen en ondersteuning bieden bij de aanvraag.

**Samenwerking.** De ergotherapeut overlegt en werkt samen met artsen, paramedici, begeleiders en leerkrachten, om de behandeling en begeleiding van kind en ouders onderling optimaal te kunnen afstemmen.

## Literatuur

- Law M, Baptiste S, Carswell A, et al. *Canadian occupational performance measure (COPM)*. 5e druk. Ottawa: CAOT Publications ACE, 2014.
- Law M, Missiuna C, Pollock N, Stewart D. *Foundations for occupational therapy practice with children*. In: Case-Smith J (red). *Occupational therapy for children*. St. Louis: Mosby, 2005:53-87.
- Nederlands WHO-FIC Collaborating Center. *ICF. Nederlandse vertaling van de International Classification of Functioning, Disability and Health*. 2e druk. Houten: Bohn, Stafleu Van Loghum, 2007.

# Hoofdstuk 31

## TRANSITIE VAN ZORG

*Ph.A. van Pelt en M.J.A.M. Franssen*

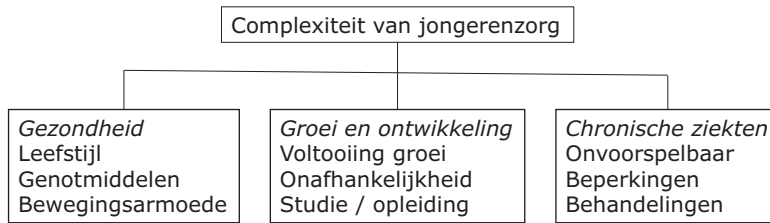
### Inleiding

Transitie van zorg is de doelgerichte en geplande overgang voor adolescenten met een chronisch aandoening van de kindergeneeskunde naar de geneeskunde voor volwassenen. Dat is een belangrijk en complex proces, niet slechts de overgang van de ene naar de andere specialist. Naast het feit dat de patiënt een chronische ziekte heeft, speelt ook de adolescentie een rol, met alle betrokken fysieke, sociale en psychologische factoren.

### Adolescentie en JIA

De adolescentie is een biopsychosociaal ontwikkelingsproces dat moet leiden tot een functioneel onafhankelijke levenswijze. Daarbij zijn drie ontwikkelingsdomeinen van belang: de biologische ontwikkeling, met het bereiken van een volwassen lichaamsbouw en de mogelijkheid tot voortplanting, de psychologische ontwikkeling, met de vorming van een eigen identiteit, en de sociale ontwikkeling, waaronder het aangaan van eigen relaties. Het dilemma van de adolescent als chronisch zieke patiënt is, dat hij ingeklemd zit tussen bezorgde ouders, hulpverleners, leeftijdgenoten en de veeleisende samenleving (Figuur 31-1).

De *biologische ontwikkeling* kan worden beïnvloed door de ziekte en door de medicatie. Door het ontstekingsproces en mogelijk ook door hormonale factoren vindt vaak versnelde groei plaats, waardoor de lichaamslengte uiteindelijk juist achterblijft bij de verwachtingen. Bij meisjes kan de menarche verlaat zijn. Ook de gebruikte medicatie, zoals corticosteroiden, beïnvloedt de biologische ontwikkeling.



**Figuur 31-1.** Aspecten van de zorg voor adolescenten met JIA.

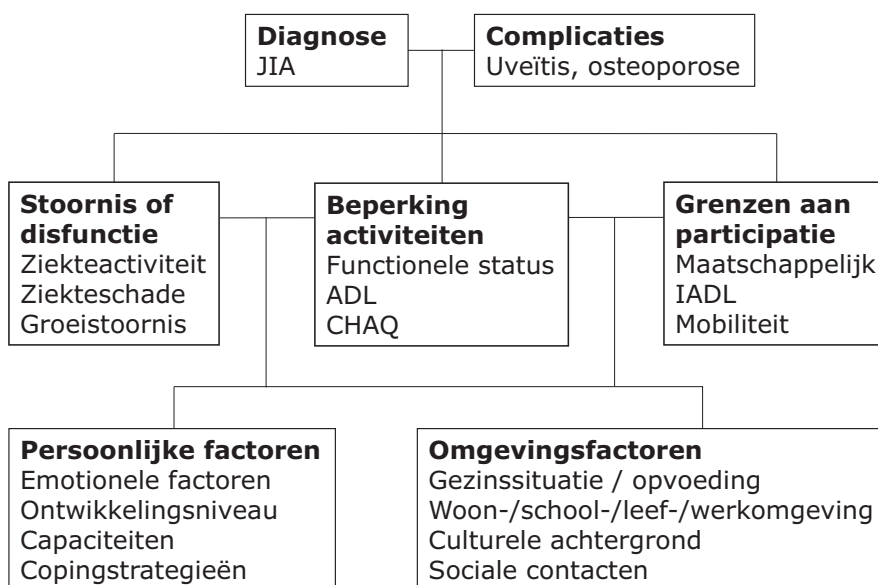
De *psychologische ontwikkeling* wordt bemoeilijkt doordat de ouders hun chronisch zieke kind vaak moeilijk kunnen loslaten, juist omdat er in het verleden zo veel extra zorg nodig was. Adolescenten met JIA hebben bovendien een verhoogd risico op aanpassingsproblemen; stemmingsstoornissen, zoals depressiviteit, komen vaker voor.

De *sociale ontwikkeling* kan worden bemoeilijkt door het veranderde lichaamsbeeld dat bijvoorbeeld kan ontstaan door contractuurvorming. Het fysieke functioneren is niet optimaal, waardoor bijvoorbeeld sporten en het aangaan van seksuele relaties problematisch kunnen zijn. Ondanks een opleidingsniveau dat vaak beter is dan gemiddeld, kan het vinden van een passende betaalde baan voor adolescenten met een chronische aandoening zeer lastig zijn. Het werkloosheidspercentage kan oplopen tot 25%.

## Veranderende zorgbehoefte

Juist bij adolescenten is het dan ook nodig om extra te investeren in multidisciplinaire zorg, waarbij aandacht wordt besteed aan alle ontwikkelingsaspecten die door de ziekte in het gedrang kunnen komen (Figuur 31-2). Niet alle vormen van JIA kennen in de adolescentie hetzelfde beloop. De ziekteactiviteit persisteert bij de polyarticulaire en de systemische vorm vaker dan bij de oligoarticulaire vorm. Ook JIA met spondyloartritis en JIA met enthesitis blijven actief tot op volwassen leeftijd. Meer dan de helft van de kinderen houdt restverschijnselen van de JIA, ofwel door persistentende ziekteactiviteit, of door complicaties, met alle consequenties voor het lichamelijk, sociaal en psychologisch functioneren.

De fysieke fitheid vermindert vaak bij adolescenten, mede doordat ze vaak minder tijd gaan besteden aan sportactiviteiten. Juist in deze hectische periode is het stimuleren van fysieke activiteit en sport dan ook zeer belangrijk.



**Figuur 31-2.** Multidisciplinaire begeleiding van adolescenten met JIA.

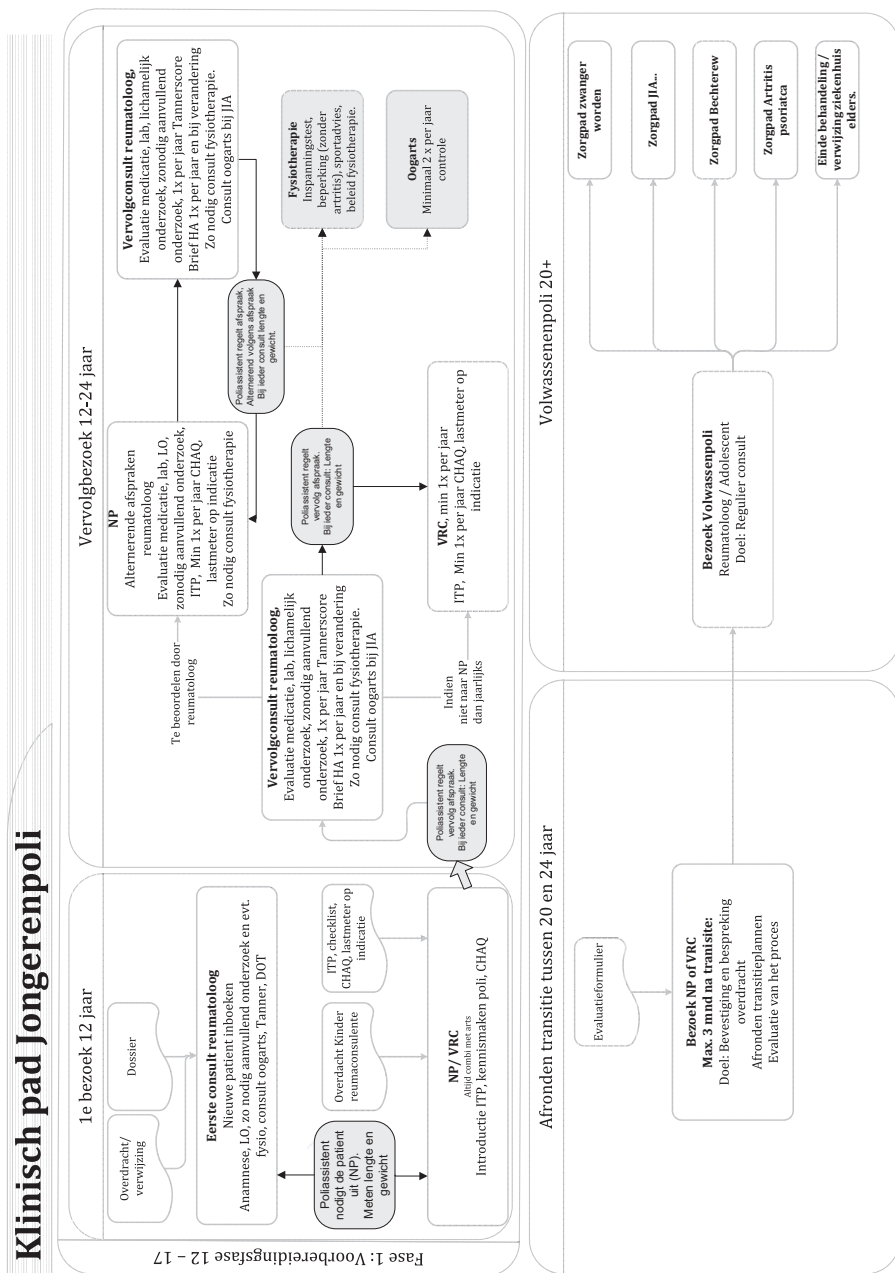
Op sociaal gebied hebben ze extra hulp nodig wat betreft school en het vinden van de juiste vervolgopleiding. Daarbij kunnen aanpassingen door de ergotherapeut, revalidatie en de hulp van reumaverpleegkundige of maatschappelijk werk belangrijk zijn. Op psychologisch gebied moeten de adolescenten het weerbaarder worden ten opzichte van hun leeftijdgenoten en een eigen identiteit zien te vinden. Ook daarbij kunnen reumaverpleegkundige en maatschappelijk werker of psycholoog behulpzaam zijn.

Ten slotte moet ook aandacht worden besteed aan de rol van de ouders. Zij moeten in deze periode de zorg voor hun kind geleidelijk loslaten, wat niet voor iedereen even gemakkelijk is. Eventueel kan reumaverpleegkundige, reumaconsulente of maatschappelijk werker dit proces begeleiden. Het ter sprake brengen van dit loslaatproces is al een belangrijke stap.

## Moment van transitie

Het tijdstip van de daadwerkelijke overdracht van zorg moet zorgvuldig worden gekozen. De transitie naar de volwassenenzorg kan het beste plaatsvinden als de ziekte rustig is en de patiënt stabiel ingesteld is op medicatie. De adoles-





**Figuur 31-3.** Basisstructuur van het individuele transitieplan (ITP) bij reumatische aandoeningen.

cent moet zich redelijk goed hebben losgemaakt van het ouderlijk milieu en realistisch met de ziekte kunnen omgaan. Alle betrokkenen (behandelteam kinderreumatologie, behandelteam reumatologie voor volwassenen, ouders) moeten klaar zijn voor de transitie. Ook een goede samenwerking tussen beide specialisten en een goede overdracht zijn van belang. Het nieuwe team moet beschikken over specifieke kennis en ervaring met JIA. Figuur 31-3 geeft een schematisch overzicht van de verschillende transitiestappen.

## Literatuur

- Minden K, Niewert M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2392-401.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-35.
- Reiss J, Gibson R. Health care in transition: destinations unknown. *Pediatrics* 2002;110:1307-14.
- Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* 2002;57(Suppl 2):53-6.
- White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:687-703.

## Deel VI: APPENDICES

# Appendix I

## WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

### *Berent Prakken en Bas Vastert*

#### Introductie

De behandeling van kinderen met reumatische ziekten is in de afgelopen 20 jaar sterk verbeterd. De introductie van MTX en biologicals heeft een revolutie betekend. Door de uitbreiding van het therapeutisch arsenaal is de behandeling van de meeste reumatische ziekten en die van JIA in het bijzonder enorm verbeterd. Het is tegenwoordig een uitzondering wanneer een kind in een rolstoel terecht komt of overlijdt aan de complicaties van JIA. Op andere gebieden van de behandeling is de voortgang echter nog minimaal. In de komende jaren staat de wetenschap nog voor een aantal grote uitdagingen.

#### Wat leert het succes van de biologicals?

De huidige therapeutische mogelijkheden zijn gebaseerd op therapieën die primair voor volwassenen met RA zijn ontwikkeld. Hoewel dat vaak gunstig heeft uitgepakt, heeft slechts een klein percentage van de kinderen met JIA een beeld dat goed overeenkomt met RA. Bij de meeste JIA-subtypen is niet alleen het klinisch beloop anders dan dat van RA, maar ook de genetische achtergrond en de pathogenese. In dat licht is het succes van deze voor volwassenen ontwikkelde behandelingen bij JIA verrassend. Dat betekent dat gewrichtsontsteking uiteindelijk gemeenschappelijke immunologische routes activeert in de chronische fase van het ontstekingsproces. De overeenkomsten tussen de processen bij kinderen en bij volwassenen zijn kennelijk groot genoeg om het gunstige effect van biologicals te verklaren. Inderdaad gebruikt het immuunsysteem in veel gevallen uiteindelijk vergelijkbare mechanismen, vooral gebaseerd op de activering van de aangeboren afweer, waarbij cytokinen als TNF-alfa, IL-1 en IL-6 een belangrijke rol spelen. Het geeft echter ook aan dat het

succes deels voortkomt uit *educated guesses* en niet voortkomt uit specifiek op de immunologische ontsporing van JIA gerichte interventie.

Dit betekent echter ook dat potentiële nieuwe interventiemogelijkheden niet worden uitgewerkt omdat ze in eerste instantie niet succesvol waren bij RA, terwijl ze op basis van de immuunpathogenese wel goed zouden kunnen werken bij JIA. Zo valt het effect van IL-17-blokkade, zeer gunstig bij psoriasis, bij RA tegen, terwijl er aanwijzingen zijn dat IL-17-blokkade juist bij JIA wel effectief zou kunnen zijn. Gelukkig garandeert de nieuwe EU-richtlijn (de '*Pediatric Rule*') dat de farmaceutische industrie de ontwikkeling van een medicament voor kinderen niet kan staken louter op basis van de studieresultaten bij volwassenen. Het is nog niet duidelijk wat daar in de praktijk van terecht komt, maar het is een stap in de goede richting.

## De wetenschappelijke uitdagingen

De uitdagingen in de kinderreumatologie zijn in essentie de simpele vragen die alle ouders stellen wanneer bij hun kind de diagnose JIA wordt gesteld: Waarvoor ontstaat JIA? Wat is de toekomst voor mijn kind? Hoe werken de voorgeschreven medicijnen? Werken ze bij mijn kind? Krijgt het last van bijwerkingen? Welke schade loopt mijn kind op door de ziekte? En de hamvraag: Groeit mijn kind eroverheen, kan het genezen? Op deze vragen kunnen we nu nog alleen in algemene zin antwoorden; onderbouwde individuele antwoorden zijn nog niet mogelijk.

## Vertaling in onderzoeksvragen

Door de vragen van de ouders te vertalen in onderzoeksvragen, kunnen we de onderzoeksuitdagingen voor de komende jaren formuleren. De vooruitgang in kennis moet komen van twee grote gebieden: inzicht in pathogenese en immunologische sturing van JIA, en de ontwikkeling van biomarkers. De grootste vooruitgang is te verwachten op laboratoriumgebied; op termijn komen daar ook nieuwe generaties beeldvormingstechnieken bij. Zodra bijvoorbeeld het moleculaire en cellulaire ontstekingsproces in beeld kan worden gebracht, levert dat niet alleen nieuwe diagnostische mogelijkheden op, maar leidt dat ook tot beter inzicht in de pathogenese.

JIA is, net als de meeste andere auto-immuunziekten, een complexe ziekte; de aandoening is het gevolg van de combinatie van erfelijke aanleg en grotendeels nog onbekende omgevingsfactoren. De belangrijkste uitdaging

voor de komende decennia is dan ook om inzicht te verwerven in de genetica van JIA, in de omgevingsfactoren en in de interactie tussen beide.

**Genetica.** Op het gebied van de genetica heeft het onderzoek in de afgelopen jaren onze inzichten verdiept. De associatie met genetische varianten die gerelateerd zijn aan immunologische routes heeft duidelijk gemaakt dat JIA inderdaad een immunologische ziekte is. Toch heeft de genetica nog niet de oplossing gebracht. Uitgebreide DNA-analyse van aan immunologische aandoeningen gerelateerde loci bij meer dan 1800 JIA-patiënten heeft weliswaar een aantal nieuwe met JIA geassocieerde risicofactoren opgeleverd, onder meer in de HLA-regio, maar geen nieuwe immunologische aangrijpingspunten. Dit is ook niet verwonderlijk; JIA is immers een complexe auto-immuunziekte.

Mede vanwege de kosten blijft het onmogelijk om op basis van een bepaald genetisch patroon een individueel risicoprofiel te berekenen. Een mogelijke uitzondering vormen de polymorfismen die de respons op een specifieke therapie, bijvoorbeeld met MTX, zouden kunnen voorspellen.

**Omgevingsfactoren.** Naast de genetica vormen ook mogelijke triggers van JIA, zoals micro-organismen, voeding en vaccinaties, het onderwerp van onderzoek. Afgezien van *Borrelia burgdorferi* heeft dat geen concrete factoren opgeleverd. Hoewel vaccinaties geen directe risicofactor lijken te zijn voor verergering van JIA, zouden onder bepaalde omstandigheden en bij een bepaalde genetische 'kwetsbaarheid' infecties en vaccinaties een inflammatoire respons kunnen uitlokken. Het wordt daarnaast steeds duidelijker dat de darm een centrale rol vervult bij de sturing van het immuunsysteem; daar vindt de directe interactie plaats tussen immuuncellen en commensale micro-organismen. Daarom vindt in toenemende mate onderzoek plaats naar het microbioom van patiënten met auto-immuunziekten. Zodra dat kan worden gecombineerd met een gedetailleerde analyse van het immuunsysteem, gaat dat nieuwe inzichten opleveren.

**Epigenetica en regulering.** Als uit de genetica slechts een relatief risico voortkomt en er geen eenduidige omgevingsfactor is aan te wijzen, valt er dan een wetenschappelijk antwoord te verwachten op de belangrijke vragen over ontstaan en beloop van de ziekte? Juist op dat gebied valt veel voortgang te boeken. Bij de interactie tussen genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren draait het uiteindelijk om de functionele consequenties voor het immuunsysteem. Waarom ontspoot het immuunsysteem bij sommige JIA-patiënten na het staken van de MTX-behandeling en bij andere niet? Onderzoek naar de

epigenetische en functionele regulering op cellulair en subcellulair niveau kan daarop het antwoord geven. Studies gericht op de balans tussen pro-inflammatoire en regulerende T-cellen hebben de afgelopen jaren al laten zien hoe cruciaal dit evenwicht is. Omdat deze studies niet waren gericht op het specifieke effectordeel van het afweersysteem, kan men veronderstellen dat specifieke beïnvloeding van deze balans kan leiden tot behandelingen die de immuuntolerantie blijvend kunnen herstellen.

**Biomarkers.** Misschien wel de grootste vooruitgang, met directe consequenties voor de patiëntenzorg, kan voortkomen uit biomarkeronderzoek. Biomarkers voortkomend uit het onderzoek naar JIA kunnen direct gelieerd zijn aan de immuunpathogenese van de ziekte. Maar ook systeembioologisch onderzoek, zoals studies naar epigenetische factoren en metabole processen, zonder direct logisch verband met de pathogenese, kan resulteren in de identificatie van biomarkers. De enige voorwaarde is dat de biomarker een indicatie kan geven over diagnose, prognose of therapierespons van de individuele patiënt. Veelbelovend zijn de S100-eiwitten, behorend tot de *damage-associated molecular pattern*-moleculen, en cytokinen als IL-18. Biomarkers zijn ook van belang bij het opsporen van risicofactoren, bijvoorbeeld voor langetermijncomplicaties van JIA, zoals cardiovasculaire aandoeningen.

## Een nieuwe aanpak

JIA is, zoals gezegd, een zeldzame, complexe ziekte met een multifactoriële pathogenese. Kennisdoorbraken komen dan ook niet meer van individuele onderzoekers of van studies met kleine groepen patiënten. Er is een nieuwe aanpak nodig, waarin samenwerking tussen groepen en gebruik van nieuwe technieken centraal staan. De aandacht concentreert zich daarbij op systeembioologie en een integrale aanpak. Om die reden is een aantal jaren geleden UCAN opgericht ([www.ucanetwork.com](http://www.ucanetwork.com)), een door Canada geïnitieerd netwerk dat als doel heeft multicentrisch biologisch onderzoek naar de heterogeniteit van JIA te faciliteren. Eind 2011 werd in Utrecht, met steun van het Reumafonds, het eerste internationale UCAN-platform opgericht, UCAN-U ([www.ucan-u.org](http://www.ucan-u.org)). Een dergelijke innovatieve benadering is nodig omdat alleen met een gemeenschappelijke aanpak de toekomst van kinderen met JIA kan worden verbeterd.

## Literatuur

- Albani S, Koffeman EC, Prakken B. Induction of immune tolerance in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:272-81.
- Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet* 2013;45:664-9.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138-49.
- Wehrens EJ, Prakken BJ, Wijk F van. T cells out of control B impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:34-42.



## Appendix II

### WEBSITES

#### Inleiding

In Tabel II-1 worden de websites vermeld van instellingen die relevant kunnen zijn voor kinderartsen en voor patiënten met reumatologische en daaraan verwante aandoeningen. Enkele organisaties worden hier kort geïntroduceerd.

#### Patiëntenverenigingen

**Jeugdremavereniging.** De JIA Vereniging Nederland is een landelijke vereniging voor ouders van kinderen met JIA. Binnen de vereniging is er een groep die zich specifiek richt op de aanverwante reuma-aandoeningen, Kaisz.

**KAISZ.** De vereniging KAISZ is een landelijke vereniging speciaal voor kinderen met een auto-immun- of auto-inflammatoire systeemziekte en de directe omgeving.

#### Patiëntenvoorlichting

**Gronitis.** Website van de afdeling kinderreumatologie van het Beatrix Kinderziekenhuis, een onderdeel van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Op deze site staat informatie over de verschillende auto-immuunziekten, medicijnen en praktische informatie over de afdeling.

**Cyberpoli.** Cyberpoli is een multidisciplinaire internetpolikliniek voor kinderen en jongeren met een chronische ziekte. De cyberpoli is een interactieve website voor diverse chronische ziekten, waaronder jeugdremma. Onder de cyberpoli jeugdremma vallen de (systemische) auto-immuunziekten.

**Huidhuis.** Alles over huidaandoeningen bij kinderen voor kinderen, hun ouders en de betrokken professionals.

**Tabel II-1. Websites van relevante instellingen**

NAAM	WEBSITE
<b>Patiëntenverenigingen</b>	
KAISZ (Kinderen met een Auto-immuun- of Inflammatoire Systemziekte)	<a href="http://www.kaisz.nl">www.kaisz.nl</a>
Jeugdreumavereniging	<a href="http://www.jeugdreumavereniging.nl">www.jeugdreumavereniging.nl</a>
Lupus Nederland	<a href="http://www.lupusnederland.nl">www.lupusnederland.nl</a>
Nationale Vereniging voor Lupus, APS, Sclerodermie en MCTD	<a href="http://www.nvle.org">www.nvle.org</a>
Stichting voor patiënten met auto-inflammatoire syndromen	<a href="http://www.stichting-fmf.nl">www.stichting-fmf.nl</a>
Vasculitisstichting	<a href="http://www.vasculitis.nl">www.vasculitis.nl</a>
<b>Patiëntenvoorlichting</b>	
Cyberpoli	<a href="http://www.cyberpoli.nl/jeugdreuma">www.cyberpoli.nl/jeugdreuma</a>
Dermatomyositiswebsite	<a href="http://dermatomyositis.diamental.nl">dermatomyositis.diamental.nl</a>
Gronitis (Beatrix Kinderziekenhuis)	<a href="http://www.gronitis.nl">www.gronitis.nl</a>
Huidhuis	<a href="http://www.huidhuis.nl">www.huidhuis.nl</a>
Reumaforum	<a href="http://www.reumaforum.nl">www.reumaforum.nl</a>
Reumafonds	<a href="http://www.reumafonds.nl">www.reumafonds.nl</a>
<b>Overige</b>	
Nijmegen Centrum voor Immundeficiëntie en Autoïntinflammatie	<a href="http://www.ncia.nl">www.ncia.nl</a>
Paediatric Rheumatology European Society	<a href="http://www.pres.org.uk">www.pres.org.uk</a>
Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)	<a href="http://www.printo.it">www.printo.it</a>

**Reumafonds.** Het Reumafonds strijdt al meer dan 85 jaar voor een beter leven met reuma vandaag en een leven zonder reuma morgen. Het financiert onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek, geeft voorlichting en komt op voor mensen met reuma.

## Overige

**Nijmegen Centrum voor Immundeficiëntie en Autoïntinflammatie.** Het NCIA is een expertisecentrum op het gebied van (primaire) afweerstoornissen en

(zeldzame) auto-inflammatoire ziekten. Het heeft als doel de best mogelijke zorg te leveren voor patiënten met deze aandoeningen, zowel kinderen als volwassenen. De deelnemers van het NCIA zijn met name de afdeling interne geneeskunde, de afdeling kindergeneeskunde, het laboratorium medische immunologie en het laboratorium hematologie van het Radboudumc.

**PRINTO.** PRINTO is een internationaal researchnetwerk waarbij 14 Europese landen (en wereldwijd meer dan 350 centra in meer dan 50 landen) zijn aangesloten, met als doel with the goal het faciliteren en coördineren van de ontwikkeling, uitvoering, analyse en publicatie van multicentrische internationale klinische trials en onderzoek naar de standaardisatie van uitkomstmaten bij kinderen met reumatische aandoeningen.

## REGISTER

- 22q11-deletie 61  
Acrocyanose 197  
Activiteiten van het dagelijks leven 232  
Activiteitsniveau 237  
Acuut hemorragisch oedeem 129  
Acuut reuma 71  
Aerobe inspanning 238  
ALDD-spectrum 183  
Alkaptonurie 84  
Allodynie 99  
Alopecia 138  
Amyloïdose 176, 178  
Anamnese 17  
Aneurysmata 120  
Angiokeratomen 88  
Anisomelie 96  
Ankylose 55  
Anti-CCP 32  
Anti-DNase-B 72  
Antifosfolipideantistoffen 31, 141  
Antinucleaire antistoffen 28  
Antistoffen tegen centromeerwitten 30  
Antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA 29  
Antistoffen tegen extraheerbare kernantigenen 30  
Antistoffen tegen neutrofiel cytoplasma 31  
Antistreptolysinetiter 72  
Apofysitis 97  
Artroscopie 65  
Artrotomie 65  
Auto-inflammatoire ziektebeelden 167  
Bacteriële artritis 64  
*Banana body*-insluitsels 88  
Bandkeratopathie 189  
Bcg 222  
Beeldvormend onderzoek 36  
Behandeling 203  
Behandeling van JIA 213  
Beightoncriteria 102  
Benigne hypermobilitéitsyndroom 102  
Bètahemolytische streptokokken 71  
Bijwerkingen 26  
Biologicals 210, 224  
Blausyndroom 191  
Bloedkweek 65, 67  
Bof, mazelen, rode hond 222  
*Boggy arthritis* 191  
*Borrelia burgdorferi* 68  
Botnieuwvorming 55  
Botpunctie 67  
Botscintigrafie 67  
c-ANCA 31  
C-reactieve proteïne 20  
Calcificaties 111  
CANDLE 183  
Capillairmicroscopie 158, 198  
Cardiomyopathie 151, 160  
Carnitinepalmitoyltransferase 2-deficiëntie 91  
Carpaletunnelsyndroom 85  
*Cherry red spots* 88  
*Childhood myositis assessment scale* 113  
Chondromalacie 103  
Chorea 72

- 
- Chronische recidiverende multifocale osteomyelitis 183  
Churg-straussyndroom 131  
CINCA 180  
CMAS 232  
Co-enzym Q10-deficiëntie 93  
Coeliakie 61  
Cognitieve disfunctie 140  
Complement 33  
Complementdeficiëntie 220  
Complex regionaal pijnsyndroom 104  
Computertomografie 39  
Congenitaal hartblok 146  
Conventioneel röntgenonderzoek 37  
Convulsies 140  
Corticosteroïden 207, 223  
*Cottonwool spots* 140  
COX-2-remmer 207  
Coxitis fugax 21, 97  
Cryopyrinegeassocieerd periodiekekekoortssyndroom 180  
Cutane polyarteriïtis 126  
Cystische fibrose 61  
Dactylitis 52, 56  
Dermatitis 192  
Differentiaaldiagnose 44  
DIRA 182  
*Disease modifying antirheumatic drugs* 208  
DITRA 182  
DMARD's 223  
Dysesthesie 99  
Echocardiografie 73  
Echografie 39  
Endocarditis 72  
Enthesitis 57  
Enzymbehandeling 85  
Enzymtherapie 86, 88  
Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis 131  
Epifysiolyse 97  
Ergotherapie 242  
Erythema migrans 68, 72  
Erytromelalgie 197  
Extra-articulaire manifestaties 22  
Familiaire mediterrane koorts 177  
FCAS 180  
Fosforibosylpyrofosfaatsynthetasesuperactiviteit 89  
Fracturen 97  
Fysieke fitheid 236  
Fysiotherapie 230  
Gauchercellen 87  
Gegeneraliseerde morfea 155  
Geïsoleerde mitochondriale myopathie 93  
Gele koorts 223  
Gewrichtsspleetversmalling 55, 57  
Glaucoom 189  
Glomerulonefritis 127  
Glutaaracidurie type II 92  
Glycogeenstapelingsziekte type V 90  
Glycogeenstapelingsziekte type VII 90  
Gottronpapels 111  
Grampreparaat 65  
Granulomatose met polyangiïtis 130  
Groeipijn 102  
Groeistoplijntjes 55  
Hemartros 79  
Hematologisch onderzoek 24  
Hemofilie 79  
Henoch-schönleinpurpura 126  
HLA-B27 57, 77  
Homocystinurie 84  
Homogentisinezuur 84  
Hoofdpijn 139  
Hulpmiddelen 244  
Humane leukocytenantigenen 33  
Hyper-IgD-syndroom 178  
Hyperalgesie 99  
Hypermobiliteit 102  
Hypertrofische osteoartropathie 61  
Hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferasedeficiëntie 89  
I-celziekte 87
-

- IgA-nefropathie 127
- IgA-vasculitis 126
- IL-1 167
- ILAR-criteria 53, 56, 173
- Immunodiagnostiek 27
- Immunoglobulinen 32
- Influenza 223
- Inspanningsfysiologie 236
- Inspanningsvermogen 234
- International classification of functioning, disability and health* 226
- Intraveneus immunoglobuline 224
- Iridocyclitis 52, 54, 57, 60, 132, 185, 191
- Isoprenoïdroute 179
- JIA, zie Zie Juvenile idiopathische artritis
- JIA met enthesitis 55, 206
- Jicht 89
- JMP 183
- Juvenile artritis psoriatica 59
- Juvenile dermatomyositis 109
- Juvenile fibromyalgie 103
- Juvenile idiopathische artritis 17, 24, 37, 49, 88, 206, 221, 226, 230, 246
- Juvenile polymyositis 109
- Juvenile spondylarthropathie 55
- Juvenile arthritis disease activity score* 204
- Juvenile arthritis multidimensional assessment report* 234
- Kearns-sayresyndroom-progressieve-externe-oftalmoplegiespectrum 92
- Keratoconjunctivitis sicca 163
- Kernspintomografie 40
- Kindermishandeling 98
- Klauwstand 85
- Klinimetrie 230
- Koorts 20
- Kwaliteit van leven 204
- Langeketen-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie 91
- Leflunomide 210
- Lesch-nyhansyndroom 89
- Libman-sacksendocarditis 140
- Lichamelijk onderzoek 18
- Lineaire sclerodermie 155
- Lipid storage-myopathie* 92
- Lipinedeficiëntie 94
- Lipogranulomatose 88
- Lupusnephritis 142
- Lymeartritis 68
- Lymfocytenonderzoek 34
- Lysosomale stapelingsziekten 85
- M-proteïnen 32
- Macrofagenactiveringssyndroom 140, 175
- Majeedsyndroom 182
- Maligniteiten 80
- Mank lopen 95
- Mannosebindend lectine 33
- Maximale zuurstofopname 236
- Methotrexaat 208
- Mevalonaatkinasedeficiëntie 178
- Mevalonacidurie 178
- Micrognathie 55
- Microscopische polyangiitis 130
- Mixed connective tissue disease* 147
- Morfea 154
- Motorische ontwikkeling 232
- MRI 40
- Mucolipidose 87
- Mucopolysacharidose type I 85
- Mucopolysacharidose type II 85
- Mucopolysacharidose type IVa 86
- Mucopolysacharidose type VI 86
- Multipeleacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie 92
- MWS 180
- Myoadenylaatdeaminasedeficiëntie 89
- Myocarditis 72, 120
- Nakajo-nikimurasyndroom 183
- Neonatale lupus erythematosus 145
- Neuromusculaire aandoeningen 95
- Neuropsychiatrische symptomen 139
- Nierinsufficiëntie 128, 145
- Niet-steroidale ontstekingsremmers 207

- 
- NLRP12-geassocieerd  
  periodiekekoortssyndroom 181
- NOMID 180
- NSAID 207
- Occupational performance* 242
- Oligoarticulaire JIA 51, 206
- Onbegrepen pijnklachten 105
- Ontstekingsparameters 25
- Ontwikkelingsdysplasie van de heup 95
- Orale ulcera 132, 178
- Orthesen 244
- Osteochondritis dissecans 98
- Osteomyelitis 66, 183
- Osteoporose 55
- Overlapsyndroom 114
- p-ANCA 31
- Panuveïtis 185
- PAPA-syndroom 181
- Papillitis 189
- Parotitis 162
- Passive range of motion* 232
- Patient related outcome* 204
- Patiëntenverenigingen 257
- Patiëntenvoorlichting 257
- Peesschedeontsteking 52
- Periarticulaire ontkalking 57
- Pericarditis 120
- Periodiekekoortssyndroom 172
- Perniosis 198
- Peuterfractuur 97
- PFAPA-syndroom 181
- Pijn 99
- Pijnbestrijding 101
- Pijnperceptie 100
- Pijnpunten 103
- Plaquetype 155
- Polyarteriïtis nodosa 125
- Polyarticulaire JIA 53, 206
- Positronemissietomografie 42
- Poststreptokokken-reactieve artritis 74
- Prevalentie 17
- PRINTO 259
- pseudoparalyse 64
- Pseudoziekte van Hurler 87
- Psoriasis 60
- Psychosen 140
- Purpura 127
- Rabdomyolyse 83, 92, 94
- Raynaudfenomeen 147, 196
- Reactieve artritis 76
- Recidiverende koorts 172
- Reumafactor 32
- Reuscelgranulomen 192
- Revalidatieteam 226
- Rijksvaccinatieprogramma 220
- Sacro-iliïtis 57
- Sarcoïdose 192
- Sclerodermie 154
- Sclerodermie *en coupe de sabre* 156
- Septische artritis 64
- Sikkelcelziekte 79
- Sint-vitUSDans 72
- Skeletscintigrafie 42
- Spier- en gewrichtsstatus 232
- Spierkracht 239
- Spleetlamponderzoek 185
- Spondylitis ankylopoetica 56
- Stamceltransplantatie 85, 88
- Staphylococcus aureus* 65
- Stofwisselingsziekten 81
- Stroomschema voor de diagnostiek 21
- Subluxatie 55
- Sulfasalazine 210
- Surmenage 97
- Syndesmofyten 58
- Syndroom van Sjögren 161
- Synechiën 189
- Synovitis 54
- Systemische JIA 49, 172
- Systemische lupus erythematosus 134
- Systemische sclerodermie 156
- Systemische vasculitis 116
- Takayasuarteriïtis 118
- Tarsale coalitie 96
- Tender points* 103
- Tendosynoviïtis 52
-

- Tendovaginitis 52  
Test van Schober 57  
Thalassemie 80  
TNF-receptorgeassocieerd  
  periodiekekoortssyndroom 179  
Transitie 246  
TRAPS 179  
Trigeminusneuropathie 150  
*Trigger finger* 85, 87  
Trisomie 21 61  
Trombotische trombocytopenische  
  purpura 138  
Uithoudingsvermogen 237, 239  
Uveïtis 52, 54, 57, 60, 132, 185, 191  
Vaccinaties 219  
Vasculitis 140  
Vasculopathie 109  
Virale artritis 69  
Vlindervormige erytheem 111  
Vlindervormige uitslag 138  
Waterpokken 222  
Websites 257
- Wetenschappelijk onderzoek 252  
*Wind-up*-fenomeen 100  
Yalcinkayacriteria 178  
Zeer-lange-ketenacyl-CoA-  
  dehydrogenasedeficiëntie 91  
Zelfredzaamheid 244  
Ziekte van Behçet 131  
Ziekte van Fabry 88  
Ziekte van Farber 88  
Ziekte van Gaucher 87  
Ziekte van Hunter 85  
Ziekte van Hurler 85  
Ziekte van Hurler-Scheie 85  
Ziekte van Kawasaki 120  
Ziekte van Maroteaux-Lamy 86  
Ziekte van McArdle 90  
Ziekte van Morquio 86  
Ziekte van Osgood-Schlatter 97  
Ziekte van Perthes 97  
Ziekte van Scheie 85  
Ziekte van Tarui 90  
Ziekte van Wegener 130