

Incognito in de spreekkamer: systemische lupus erythematosus

Wietske Lambers, Karina de Leeuw, Joanne Fokkema

Systemische lupus erythematosus is lastig te herkennen omdat de symptomen zo divers zijn en niet altijd gelijktijdig voorkomen. Deze aandoening kan plotseling opkomen of zich over langere tijd ontwikkelen. We zien dan ook geregeld een diagnostische vertraging van een aantal jaren. Vroege behandeling is echter noodzakelijk, zodat we orgaanschade en mortaliteit kunnen helpen voorkomen. Hoe sporen we deze moeilijk te onderscheiden aandoening op?

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een zeldzame systemische auto-immuunziekte. De ziekte kan zich manifesteren met een grote verscheidenheid aan symptomen, waarbij bijna alle organen betrokken kunnen zijn. De meest voorkomende symptomen zijn gewrichtsklachten, huidafwijkingen, alopecia en het raynaudfenomeen.^{1,2} Het woord 'lupus' is ontleend aan het Latijnse woord voor wolf, omdat de huidafwijkingen kunnen doen denken aan een wolvenbeet. Door de verscheidenheid van klachten is de ziekte vaak moeilijk te herkennen, wat ook weerspiegeld wordt in een mediane doctor's delay van 2 jaar.³ De prevalentie is ongeveer 40-80 op de 100.000 mensen in West-Europa. Dat komt neer op 1-2 patiënten per huisartsenpraktijk, uitgaande van 2095 patiënten. SLE komt vaker voor bij patiënten van Afrikaanse, Spaanse en Aziatische afkomst.⁴ Vrouwen zijn verreweg het meest aangedaan (90% van de patiënten) en de ziekte manifesteert zich vaak in de vruchtbare leeftijd, maar komt ook bij kinderen of ouderen voor. SLE is goed te behandelen, maar niet te genezen. Vroege diagnose is van belang om orgaanschade te voorkomen en mortaliteit te beperken. We geven een beschrijving van de ziekte, waarmee we de vroege herkenning van SLE willen verbeteren.

ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK

SLE kan zowel sluimerend als acuut beginnen en de verschijnselen hoeven zich niet gelijktijdig voor te doen. Deze aandoening gaat vaak gepaard met constitutionele symptomen, zoals koorts (50%), vermoeidheid (80-100%) of gewichtsverlies. [Figuur 1] toont een schematische weergave van veelvoorkomende symptomen.

De anamnese is breed, met aandacht voor koorts, gewichtsverlies, huidafwijkingen, haaruitval, gewrichtsklachten, thoracale pijn, het raynaudfenomeen, klachten van slijmvliesulcera en perifeer oedeem.

CASUS: EEN VROUW MET PIJN IN HAAR HANDEN

Een 29-jarige vrouw komt op uw spreekuur omdat ze pijn in haar handen heeft en vermoeid is. Vooral 's morgens heeft ze pijn en zijn alle vingers stijf, wat ongeveer een uur aanhoudt. Desgevraagd heeft ze ook gemerkt dat de ring- en middelvingers van beide handen rood en gezwollen zijn. Ze heeft geen koorts of gewichtsverlies en is de afgelopen tijd niet ziek geweest. Twee jaar geleden is eenmalig een videoconsult gedaan, toen ze een maculopapulaire huiduitslag had op de door de zon beschenen huid. U heeft die toen geduid als zonneallergie/polymorfe lichteruptie. Bij lichamenlijk onderzoek ziet u een artritis van de PIP-gewrichten van de ring- en middelvinger van beide handen. In de mond heeft ze een aft. De huid is rustig, maar op de strekzijde van de armen ziet u hypopigmentatie op de plaatsen waar ze eerder de zonneallergie had.

Het bekendste en ook meest specifieke verschijnsel is het vlindevormig exantheem – ook wel acute cutane lupus erythematosus (ACLE) genoemd. Deze vorm gaat vaak gepaard met systemische SLE en doet zich in 50% van de gevallen voor als eerste manifestatie.¹ Er zijn nog meer vormen van cutane lupus, zoals chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE) [figuur 2] en subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) [figuur 3], die beide niet altijd samengaan met systemische verschijnselen.

Andere huidafwijkingen

Fotosensibiliteit is kenmerkend voor vrijwel alle vormen van cutane lupus: de huidafwijkingen doen zich vooral voor op de zonbeschenen huid (de hoofdhuid, de buigzijde van de armen, het coeur), zijn verheven en niet wegdrukbaar. Ze blijven vaak dagen tot weken zichtbaar. Daarnaast komt alopecia veel voor bij SLE.

Ook ulcera of aften, zowel oraal als genitaal, kunnen een uiting zijn van SLE. Vaak gaat het dan om terugkerende aften.

Gewrichtsklachten

Gewrichtsklachten zien we bij ruim 50% van de gevallen als eerste manifestatie en bij zo'n 90% komen ze tijdens het gehele ziektebeloop voor. Het gaat hierbij onder andere om artralgieën, dan wel artritis, meestal symmetrische polyartritis, waarbij vooral knieën, carpale gewrichten en proximale vingergewrichten betrokken zijn. De gewrichtsklachten kunnen vluchtig zijn en binnen 24 uur weer verdwijnen, en zijn meestal niet-erosief.

DE KERN

- Systemische lupus erythematosus (SLE) is een zeldzame systemische auto-immuunziekte, met een grote verscheidenheid aan klinische symptomen, zoals huidafwijkingen, gewrichtsklachten en nierproblemen.
- Hoewel de symptomen zich vaak duidelijk manifesteren, kan SLE toch moeilijk te herkennen zijn omdat de klachten vaak niet specifiek zijn, en ook niet gelijktijdig optreden. Er treedt dan ook vaak diagnostische vertraging op.
- Een betere herkenning van het ziektebeeld en dus eerdere opsporing van SLE maakt vroege behandeling mogelijk en kan helpen morbiditeit te voorkomen.

Raynaudfenomeen

Bij ongeveer de helft van de SLE-patiënten is sprake van het raynaudfenomeen, dat wordt gekenmerkt door trifasische verkleuring (wit-blauw-rood) van de acra bij expositie aan kou. Overweeg verwijzing naar de tweede lijn wanneer er sprake is van een combinatie met andere klachten die kunnen duiden op een auto-immuunziekte (zoals koorts, huidafwijkingen of gewrichtsklachten).

CASUS (VERVOLG)

U besluit bloedonderzoek te doen. Er blijkt sprake van een milde leukopenie [$3,6 \times 10^9/L$], een milde normocyttaire anemie [Hb 7,1 mmol/L, MCV 80 fl] en een normaal trombocytengetal. Het CRP is 15 mg/L. De nierfunctie is ongestoord, het TSH wijkt niet af.

AANVULLEND ONDERZOEK

Bij SLE zien we vaak afwijkingen in het bloedbeeld. Zowel leukopenie (waarbij vooral de lymfocyten verlaagd zijn), anemie als trombopenie kan voorkomen.

Een belangrijk deel van de morbiditeit en mortaliteit van SLE komt voort uit nierbetrokkenheid, of lupus nefritis, die zich kenmerkt door leukocyturie, erythrocyturie en proteïnurie. Dit kan asymptomatisch verlopen, maar kan zich ook uiten in een nefrotisch syndroom met forse proteïnurie, wat gepaard gaat met hypoalbuminemie en perifeer oedeem.

De genoemde uitingen komen het meest voor. Minder vaak zien we pleuritis (ongeveer 20%), pericarditis (20%) en neurologische verschijnselen, zoals polyneuropathie, en psychiatrische uitingen, zoals psychoses (1-3%). In een derde van de gevallen gaat SLE samen met het antifosfolipidensyndroom, dat zich kenmerkt door zowel arteriële occlusies (CVA, TIA) als veneuze trombotische events (longembolie, trombosebeen) en door herhaalde miskramen.

Bloed- en immunologisch onderzoek

Wanneer u vermoedt dat de patiënt SLE heeft, is het nuttig om aanvullend bloedonderzoek te doen, met bepaling van ten minste een bloedbeeld en creatinine, en onderzoek van urine om leukocyturie, erythrocyturie en/of proteïnurie op te sporen.

CRP heeft geen toegevoegde diagnostische waarde bij SLE, maar kan eventueel wel helpen bij het overwegen van andere diagnoses.

Het immunologisch onderzoek vindt overwegend in de tweede en derde lijn plaats, omdat daar de meeste ervaring is met het indiceren en interpreteren van vervolgonderzoek. Bij SLE is vooral onderzoek naar antinucleaire antistoffen (ANA) van belang. De uitslag hiervan geven we over het algemeen weer met een titer, die aangeeft bij welke verdunning de ANA nog aantoonbaar zijn. Hoe hoger de titer, hoe meer antistoffen aanwezig zijn. Een titer van 1:40 komt in 25% van de gezonde bevolking voor en daarom is pas een ANA met een titer 1:80 klinisch relevant. Een negatieve ANA-test (titer < 1:40) sluit SLE vrijwel uit. ANA kunnen verder worden gespecificeerd in bijvoorbeeld anti-SSA, anti-Smith of anti-RNP. Anti-dubbelstrengs DNA is de meest specifieke test voor de diagnose SLE, maar komt slechts bij 50% van de SLE-patiënten voor. Tot slot treedt er bij actieve SLE vaak (maar niet altijd) verbruik op van complementfactoren 3 en 4, waardoor deze in het bloed verlaagd zijn.

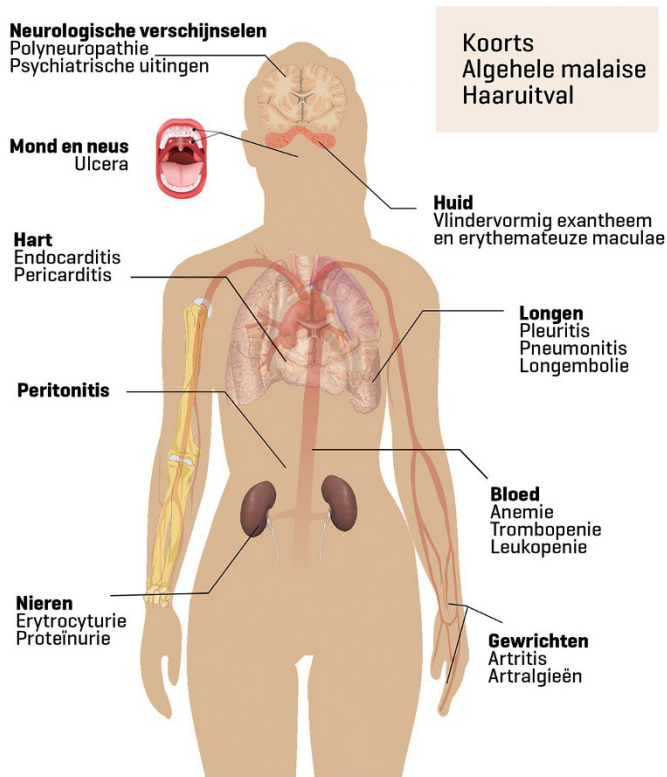
DIAGNOSE

Vroege herkenning van SLE is van belang om op tijd met een behandeling te kunnen starten. Eerder starten met medica-

Figuur 1

Veelvoorkomende symptomen van SLE

Systemische lupus erythematosus



Figuur 2

Chronische discoïde lupus erythematosus



Figuur 3

Subacute cutane lupus erythematosus



menteuze therapie kan orgaanschade en mortaliteit beperken.⁵ De diagnose SLE wordt gesteld op basis van de combinatie van klinische symptomen en immunologische kenmerken. De differentiële diagnose kan veel andere ziektebeelden bevatten en het is met name de combinatie van verschijnselen die u op het spoor van SLE brengt. De symptomen kunnen lijken op die van infecties (bijvoorbeeld virale pericarditis of reactieve artritis bij infectie), zonneallergie, lymfoom (bijvoorbeeld vermoeidheid, koorts, afvallen) of andere auto-immuunziekten (bijvoorbeeld reumatoïde artritis).

Classificerende criteria

Omdat diagnostische criteria ontbreken, maken we gebruik van classificerende criteria, die ontwikkeld zijn voor wetenschappelijke doeleinden. Die criteria zijn onlangs herzien door een internationale consensuswerkgroep en kunnen als leidraad voor de diagnostiek gebruikt worden.⁶ Alleen patiënten met een relevante titer van antinucleaire antistoffen (ANA) classificeren we als SLE. De overige immunologische en klinische verschijnselen zijn onderverdeeld in domeinen, waaraan punten worden toegekend; een score van ten minste 10 punten leidt tot een classificerende diagnose.

PATHOFYSIOLOGIE

De ontstaanswijze van SLE is complex en multifactorieel bepaald. Bij het ontstaan van de ziekte is zowel sprake van een genetische variatie in de transcriptie van eiwitten die betrokken zijn bij regulering van apoptose of het immuunsysteem, als van omgevingsfactoren die het ziekteproces beïnvloeden. Voorbeelden van die laatste zijn virusinfecties (zoals EBV), hormonen of uv-straling. Er kan een lange aanloopfase zijn bij het ontstaan van SLE. Retrospectief onderzoek heeft laten zien dat auto-antistoffen al 9 jaar voor de eerste symptomen detecteerbaar kunnen zijn.^{7,8}

Zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem is

betrokken bij de pathogenese. De etiologie laat zich samenvatten in 3 belangrijke processen.⁹ Ten eerste faalt de opruiming van apoptotische ('dode') cellen. Daardoor kan de celinhoud, waaronder celkernbestanddelen, worden blootgesteld aan afweercellen. Ten tweede: afweercellen met een signaalfunctie (antigeen presenterende cellen) kunnen deze bestanddelen ten onrechte als 'vreemd' markeren en een afweerreactie op gang brengen. B-cellen produceren in dit geval auto-antistoffen, die een uitgebreid ontstekingsproces in gang kunnen zetten. Ten derde wordt bij deze afweerreactie het complementeiwit verbruikt. Verlaagd complement in het bloed van SLE-patiënten wijst op ziekteactiviteit. Uiteindelijk ontstaat weefselschade door overmatige immuunactivatie en het neerslaan van immuuncomplexen.

BEHANDELING EN BELOOP

Zoals bij veel auto-immuunziekten bestaat de behandeling van SLE uit het onderdrukken van het immuunsysteem om de ziekte in remissie te brengen, en zo opvlammingen en weefsel schade te voorkomen. Opvallend genoeg zijn er maar enkele gerandomiseerde gecontroleerde trials verricht naar de behandeling van SLE en zijn de huidige richtlijnen vooral gebaseerd op expert opinions. In Nederland hanteren we de richtlijn van de EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology).¹⁰ Onlangs heeft de Nederlandse Vereniging van Reumatologie (NVR) een nieuwe richtlijn opgesteld.¹¹

Adviseer patiënten met SLE of cutane lupus om uv-licht te vermijden en zich te beschermen met zonnebrand met beschermfactor 50. Gebruik van vitamine D moet om deze redenen overwogen worden. Roken is gerelateerd aan een ernstiger beloop van SLE en dient ontraden te worden.

Medicamenteuze therapie

De basis van de behandeling bestaat uit hydroxychloroquine. Dit is een immuunmodulerend middel, dat invloed heeft op

verschillende signaaleiwitten. Van dit medicijn is aangetoond dat het de SLE-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit significant verlaagt. Behandel daarom alle SLE-patiënten hiermee, tenzij er contra-indicaties zijn. Het middel heeft vooral effect op lupus van de huid en gewrichten.

Bij SLE-gerelateerde klachten zonder betrokkenheid van vitale organen geeft u tijdelijk glucocorticoïden en NSAID's.

Verder behandelt u, afhankelijk van het betrokken orgaan, met zwaardere immuunsuppressiva. Bij lupus nefritis geeft u primair prednisolon en mycofenolaatmofetil of cyclofosfamide. Bij neuropsychiatrische SLE krijgt de patiënt cyclofosfamide. Nieuwere behandelingen zijn de monoklonale antilichamen rituximab (gericht tegen CD-20 op B-cellen), belimumab (gericht tegen B-celactiverende factor) en anifrolumab (gericht tegen interferonen). Deze middelen kunnen een toegevoegde waarde hebben wanneer de genoemde medicatie onvoldoende effect heeft.

Wees bij patiënten die onder behandeling zijn voor SLE alert op de immuungecompromitteerde status. De ziekte zelf, maar vooral ook de medicamenteuze therapie, verhoogt het risico op infecties.

Beloop en kwaliteit van leven

Het chronische beloop wordt meestal gekenmerkt door periodes van opvlammingen, afgewisseld met ziekeremissie. De morbiditeit wordt bij SLE niet alleen bepaald door de ziekte zelf, maar ook door bijwerkingen van de medicamenten, zoals hypertensie, dyslipidemie, diabetes mellitus (bij steroïdegebruik) en osteoporose. Bedenk dat deze orgaanschade dus zowel door de ziekte zelf kan ontstaan, als door de medicatie. De kwaliteit van leven is verminderd als gevolg van de symptomen, maar ook door bijwerkingen van immunosuppressieve medicatie, zoals steroïden. Pijn, vermoeidheid, angst en depressie zijn de meest gemelde klachten met een impact op de kwaliteit van leven.⁶

CASUS (VERVOLG)

De afzonderlijke klachten van de vrouw in de casus doen misschien niet meteen aan SLE denken. Toch zijn er verschillende aanwijzingen voor SLE. Het gaat om een vrouw in de vruchtbare leeftijd, met in het verleden door zonlicht geïnduceerde huidafwijkingen, die artritis heeft. Bovendien heeft ze een aft in de mond. Deze combinatie van verschijnselen kunnen wijzen op SLE en rechtvaardigt een overleg of verwijzing naar de tweede lijn.

CONCLUSIE

SLE is een auto-immuunziekte waarvan vroege herkenning van belang is voor adequate behandeling en om weefselschade te voorkomen. Behalve het vlindervorming exantheem zijn er ook minder in het oog springende symptomen die op de SLE kunnen wijzen. Vooral bij een jonge vrouw met huidafwij-

kingen en gewrichtsklachten, al dan niet in combinatie met systemische klachten als koorts, is het goed om aan SLE te denken. Een negatieve ANA sluit SLE nagenoeg uit. Overleg met of verwijs naar een reumatoloog of internist-immunoloog voor verdere diagnostiek en vroege behandeling. ■

LITERATUUR

1. Mosca M, Touma Z, Costenbader KH, Hoyer BF, Tani C, Fine A, et al. Brief Report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:91-8.
2. Rees F, Doherty M, Lanyon P, Davenport G, Riley RD, Zhang W, et al. Early clinical features in systemic lupus erythematosus: can they be used to achieve earlier diagnosis? A risk prediction model. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:833-41.
3. Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N, Nalotto L, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev* 2010;10:55-60.
4. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:515-32.
5. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, Wincup C, Ripoll V, Giles I, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatology* 2020;59:524-33.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-9.
7. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
8. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R30.
9. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:716-30.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45.
11. Federatie Medisch Specialisten. Medicamenteuze behandeling en monitoren van Systemische Lupus Erythematoses (SLE). [Richtlijndatabase.nl](https://richtlijnen.database.nl), 2023.

Lambers WM, De Leeuw K, Fokkema J. Incognito in de spreekkamer: systemische lupus erythematosus. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2338-0.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Interne geneeskunde, Groningen: W.M. Lambers, internist vasculaire geneeskunde, w.m.lambers@umcg.nl; K. de Leeuw, internist klinische immunologie. Huisartsenpraktijken Seinhorst, Hilversum: J. Fokkema, huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.