

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14848>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

Discoïde lupus erythematoses en andere klinische manifestaties bij draagsters van chronische granulomateuze ziekte

R. BRUNSTING, J. H. SILLEVIS SMITT, J. W. M. VAN DER MEER EN R. S. WEENING

INLEIDING

Chronische granulomateuze ziekte (CGD) is een congenitale aandoening die gekenmerkt wordt door ernstige, recidiverende bacteriële en mycotische infecties van vooral lymfeklieren, huid, longen en lever. Bij histopathologisch onderzoek worden vaak granulomen in diverse organen gevonden. De naam van de ziekte is hieraan ontleend. De oorzaak van deze aandoening is gelegen in het onvermogen van de fagocyten (granulocyten, monocyt en macrofagen) van deze patiënten om gefagocyteerde micro-organismen te doden. De ligging van de micro-organismen in deze fagocyten beschermt hen zelfs veelal tegen antibiotica en zij kunnen zich intracellulair vermenigvuldigen. De oorzaak van de stoornis in het intracellulair doden van micro-organismen bij CGD berust op een deficiëntie in het vermogen van de fagocyten om tijdens fagocytose microbicide zuurstofproducten (zoals waterstofperoxide en superoxide) te vormen.¹ Er zijn tenminste drie varianten van CGD bekend, die klinisch nauwelijks zijn te onderscheiden maar die moleculair verschillend zijn.

De overerving kan zowel X-gebonden als autosomaal recessief verlopen. De ziekte komt viermaal zo vaak voor bij jongens als bij meisjes. Draagsters van de X-gebonden vorm van CGD blijken relatief vaak klachten te hebben: in de literatuur wordt melding gemaakt van aan discoïde lupus erythematoses verwante huidafwijkingen, afteuze stomatitis en de ziekte van Raynaud.^{2,3} De frequentie van deze klachten bij draagsters van X-gebonden CGD wordt slechts in één studie opgegeven.⁴

In een retrospectief onderzoek hebben wij daarom de klachten nagegaan van die vrouwelijke verwanten van patiënten met X-gebonden CGD, van wie bewezen was dat ze draagsters waren.

PATIËNTEN EN METHODE

Uitgaande van alle ons bekende mannelijke patiënten met de X-gebonden vorm van CGD werden alle bewezen

SAMENVATTING

Bij 15 vrouwen die draagster zijn van de X-gebonden vorm van chronische granulomateuze ziekte werd een retrospectief onderzoek verricht naar eventuele klinische verschijnselen. Van hen hadden 12 (80%) klachten, waarvan aan discoïde lupus erythematoses verwante huidafwijkingen en recidiverende stomatitis aphthosa het meest voorkwamen.

vrouwelijke draagsters geënquêteerd; de medische gegevens werden verkregen met toestemming van de behandelende artsen. Niet-draagsters werden niet onderzocht. De vrouwen werden als draagsters aangemerkt indien hun granulocyten tijdens stimulatie (bijv. tijdens fagocytose) subnormale hoeveelheden microbicide zuurstofproducten vormden (gemeten als waterstofperoxide (H_2O_2)-productie en (of) zuurstof(O_2)-consumptie). De nitroblauwtetrazolium (NBT)-test, die berust op de omzetting door superoxide van het kleurloze NBT tot diepblauwe formazanneerslagen in geactiveerde fagocyten, moest een mozaïek vertonen. Dit mozaïek bestaat uit negatieve (kleurloze) en positieve (blauwe) cellen, als weerspiegeling van de mate van inactivatie (lyonisatie) van gemuteerde dan wel normale X-chromosomen.⁵ De verhouding tussen het percentage cellen met een actief, normaal X-chromosoom en dat met een actief, gemuteerd chromosoom kan variëren van vrijwel 0 tot 100%. Per individu is dit echter een constant getal. Derhalve kunnen ook subnormale hoeveelheden zuurstofproducten die door de fagocyten van draagsters van X-gebonden CGD gevormd worden, variëren van enkele procenten tot vrijwel normaal (100%). Geen van de mannelijke verwanten (bijv. de vader) toonde afwijkingen in deze tests. De H_2O_2 -productie, de O_2 -consumptie en de NBT-test van gezuiverde granulocyten werden alle op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst bepaald en de huidbiopten werden door één der auteurs beoordeeld.

RESULTATEN

De enquête werd door 15 van de 16 ondervraagde vrouwen beantwoord, behorend tot de familie van 12 onderling niet-verwante patiënten met de X-gebonden vorm van CGD. De vrouwen varieerden in leeftijd van 15 tot 60 jaar; de patiënten C, D en E zijn met elkaar verwant, evenals O en P (tabel 1 en 2). De gemiddelde leeftijd bedroeg 34 jaar (zie tabel 2). Bij twee van de 15 vrouwen (B en M) was de productie van microbicide

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Afd. Kindergeneeskunde: R. Brunsting, dr. R. S. Weening, kinderartsen.

Afd. Dermatologie: J. H. Sillevius Smitt, dermatoloog. Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Leiden. Dr. J. W. M. van der Meer, internist.

Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, en Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Dr. R. S. Weening, kinderarts.

Correspondentie-adres: dr. R. S. Weening, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

TABEL 1. Vorming van microbicide zuurstofprodukten bij draagsters van de X-gebonden vorm van chronische granulomateuze ziekte

CGD-draagster	familie-relatie†	NBT-uitslag*	O ₂ -consumptie**	H ₂ O ₂ -produktie**
A	M	40	38	26
B		15	9	2
C	M	57	.	39
D	N	44	.	.
E	N	64	.	.
F	M	62	.	.
G	M	53	37	58
H	M	.	67	50
J	M	94	85	39
K	M	37	.	29
L	M	68	56	55
M***		12	12	13
N	M	.	.	18
O	M	67	65	60
P	Z	47	51	35

normale waarden
(gem. (SD))

	98-100	8,9(1,4)	4,3(1,1)
--	--------	----------	----------

* Percentage formazan-positieve cellen.

** Percentage van de gemiddelde normale waarde (nmol/10⁶ granulocyten/min).

*** Patiënt met chronische granulomateuze ziekte.

† M=moeder, N=nicht en Z=zuster van een patiënt.

. = niet uitgevoerd.

TABEL 2. Ziekteverschijnselen bij draagsters van de X-gebonden vorm van chronische granulomateuze ziekte

CGD-draagster	leeftijd (jaren)	stomatitis aphthosa	huidafwijkingen		bijzonderheden
				erger door zonlicht	
A	49	+	+	+	
B	23	+	+	-	rec.infecties
C	35	+	+	-	
D	20	+	-	-	
E	15	-	-	-	
F	45	-	+	+	
G	37	+	+	+	Raynaud
H	37	-	-	-	
J	34	-	-	-	
K	34	+	+	+	Raynaud
L	36	+	-	-	
M*	27	-	-	-	complex-nefritis rec.infecties
N	60	+	+	+	
O	49	+	+	+	
P	16	+	+	+	Raynaud
gemidd.	34	10	9	7	

* Patiënt met chronische granulomateuze ziekte.

Draagsters C, D en E zijn verwant, evenals O en P.

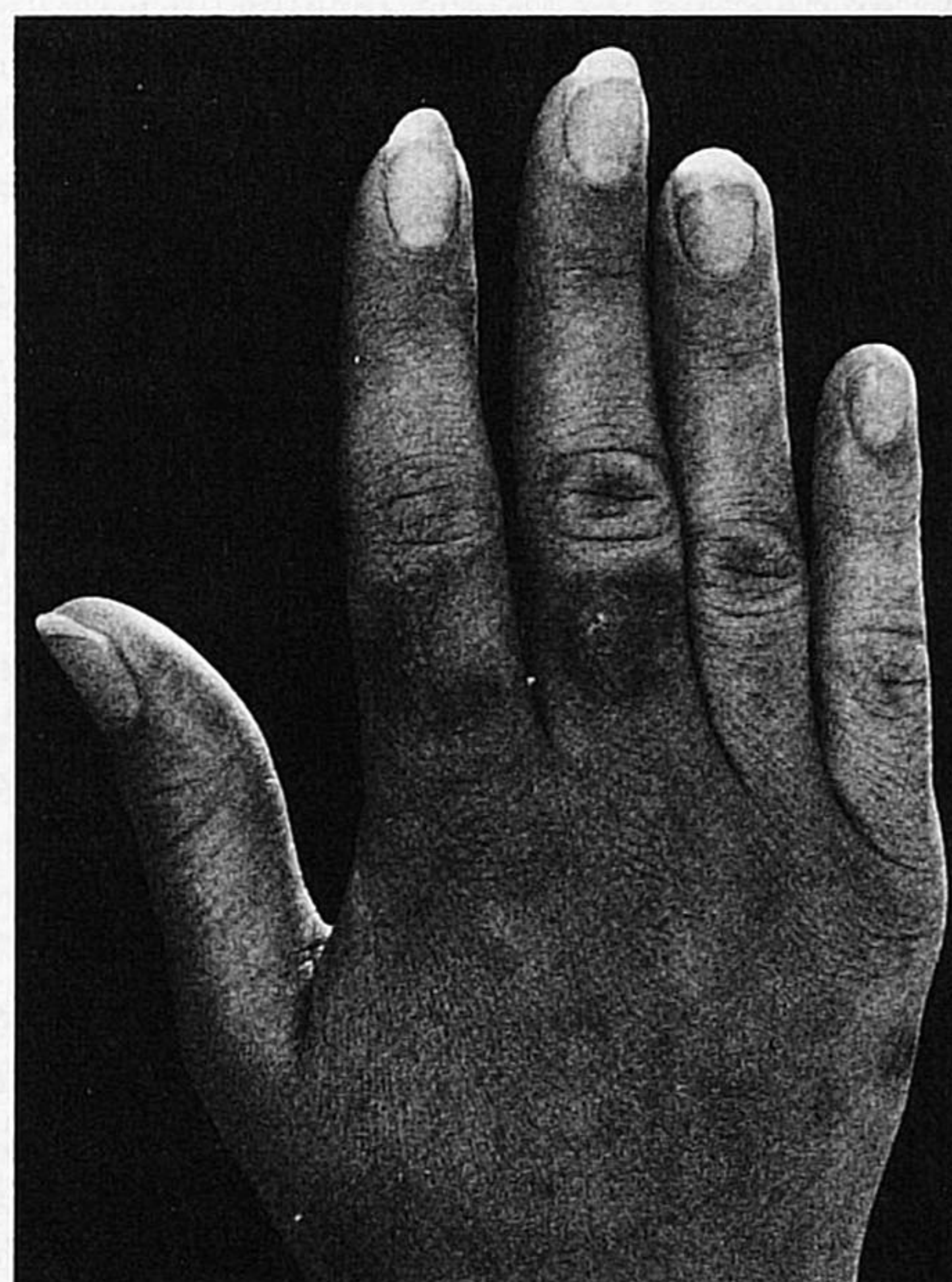
zuurstofprodukten door de fagocyten tijdens stimulatie zo laag, dat zij aanvankelijk wegens infecties als patiënt bij ons waren aangemeld (zie tabel 1).

De uitkomst van de NBT-test varieerde binnen de groep van 12 tot 94% positief (gemiddeld 51%), de zuurstofconsumptie van 9 tot 85% van normaal (gemiddeld 47%) en de waterstofperoxideproduktie van 2 tot 60% van normaal (gemiddeld 35%).

Twaalf van de 15 vrouwen hadden op enigerlei wijze klachten (zie tabel 2); bij 10 van de 15 bleek recidiverende aphthosis te bestaan, veelal vanaf de kinderleeftijd; 9 vrouwen hadden huidafwijkingen, in 7 gevallen verergerend door zonlicht. De gemiddelde leeftijd waarop de huidafwijkingen zich voor het eerst manifesteerden, bedroeg 21 jaar. Drie vrouwen hadden de ziekte van Raynaud, terwijl één van de draagsters aan een immuun-complex-nefritis leed.⁶ Bij 4 vrouwen werd door een huidarts op klinische gronden de diagnose cutane discoïde lupus erythematoses (DLE) gesteld. Dit werd vastgesteld op basis van matig scherp begrensde laesies bestaande uit centrale hypopigmentatie en atrofie met een schilferende erythemateuze rand, voornamelijk gelokaliseerd op de aan zonlicht blootgestelde delen van de huid (figuren 1 en 2). Van 3 vrouwen konden we de huidbiopten mede beoordelen (patiënten A, B en G, zie tabel 2). Bij patiënte K werd bovendien een huidbiopt afgenomen voor histopathologisch (figuur 3) en immunofluorescentie-onderzoek. De bevindingen bij histopathologisch onderzoek van deze 4 vrouwen zijn samengevat in tabel 3. Hieruit blijkt dat bij patiënten A en G slechts enkele kenmerken aanwezig zijn die op DLE wijzen, terwijl bij patiënten B en K meerdere van deze kenmerken voorkomen. Het immunofluorescentie-onderzoek, zoals bij patiënte K werd uitgevoerd, toont echter niet het typische beeld van DLE. Er wordt slechts een geringe en focale aankleuring van de complementfactor C3 waargenomen, die granulair gerangschikt is in het gebied van de basale membraan.

BESCHOUWING

In de literatuur is de afgelopen jaren verschillende malen aandacht besteed aan o.a. de huidverschijnselen die voor kunnen komen bij draagsters van CGD, waarbij het



FIGUUR 1. Aan de 2e en 3e vinger van de rechterhand van patiënte K: matig scherp begrensde erythemateuze, licht squameuze laesies.



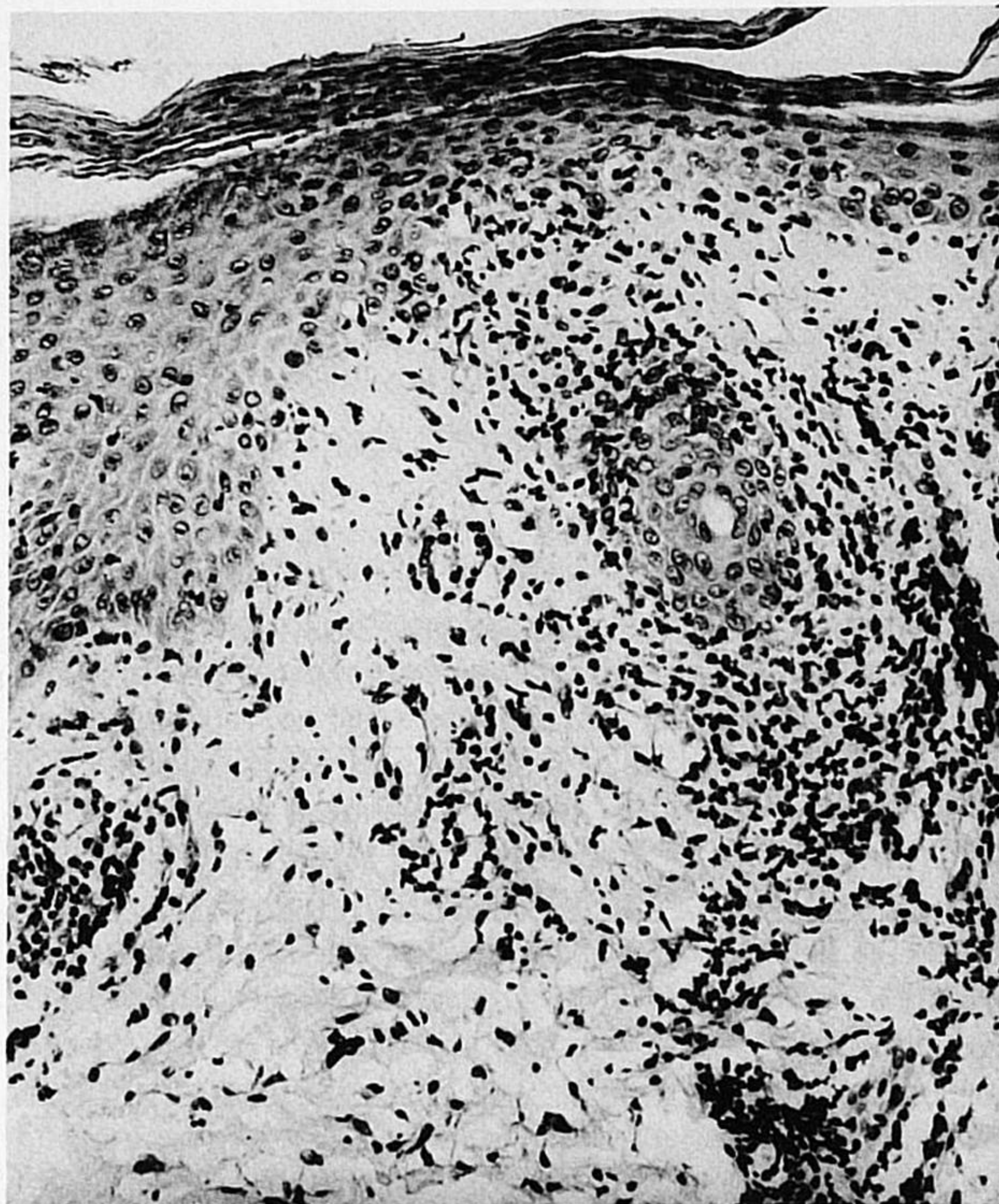
FIGUUR 2. Op het aan het zonlicht blootgestelde deel van de rug van patiënte K: onscherp begrensde erythemateuze plaque met focale hypopigmentatie en atrofie en plaatselijk geringe schilfering.

steeds om zeer kleine aantallen vrouwen ging. Brandrup et al. beschreven echter in 1981 de verschijnselen die voorkwamen bij 15 carriers.⁴ Zij constateerde dat ongeveer 40% van deze vrouwen klachten had.⁴ In onze studie troffen wij bij 12 van 15 (80%) draagsters klachten aan. Wij hebben nagegaan of er een relatie bestaat tussen het klachtenpatroon en de mate van deficiëntie. Als men de gegevens van tabel 1 en 2 vergelijkt, blijkt er in tegenstelling tot de bevindingen van Kragballe et al. geen verband aantoonbaar tussen de uitslag van de NBT-test, de zuurstofconsumptie en de waterstofperoxideproductie enerzijds, en de klinische verschijnselen anderzijds.⁷ Een verklaring voor deze tegenstelling kan wellicht gevonden worden in het feit dat in de studie van Kragballe et al. de verschillen in de mate van deficiëntie tussen de draagsters met klachten en zonder klachten groot zijn: in de groep met huidafwijkingen was de uitslag van de NBT-test gemiddeld 19% positief, terwijl in de groep zonder huidafwijkingen de NBT-testuitslag gemiddeld 68% positief was. In onze studie daarentegen was de NBT-testuitslag gemiddeld 56% positief bij de draagsters zonder klachten en 47% positief bij de draagsters met klachten. De resultaten van de verschillende biochemische bepalingen ter vaststelling van de mate van deficiëntie blijken overigens per patiënte goed overeen te komen.

De huidafwijkingen die bij draagsters van de X-gebonden vorm van CGD beschreven worden,^{4,7-9} lijken klinisch en histopathologisch op DLE. Het immunofluorescentie-onderzoek daarentegen ondersteunt in ons materiaal deze specifieke diagnose niet altijd. Naast de huidafwijkingen komt vaak recidiverende afteuze stomatitis voor. Ook andere ziekten komen voor, zoals de ziekte van Raynaud en immuuncomplex-nefritis. Dit zijn ziekten waarbij meestal circulerende immuuncomplexen voorkomen. De aanwezigheid van immuuncomplexen

kon echter tot op heden niet bij de draagsters worden aangetoond (behalve in het nierbiopt bij patiënte M).⁵

Over de pathogenese van de klachten bij draagsters van de X-gebonden vorm van CGD kan slechts gespeculeerd worden. De fagocyterende cellen van deze draagsters produceren niet alleen subnormale hoeveelheden zuurstofproducten tijdens fagocytose van lichaamsvreemde cellen zoals bacteriën en schimmels, maar ook tijdens fagocytose van verouderde of beschadigde



FIGUUR 3. Histopathologisch onderzoek van de huid van patiënte K. De epidermis is deels wat atrofisch met focaal parakeratose. Plaatselijk is er hydropische degeneratie van de basale-cellaag met enkele dyskeratotische cellen; ook is er enige spongiose. Subepidermaal vooral ook rondom sommige bloedvaten en haarfollikels is een matig dicht lymfocytair ontstekingsinfiltraat aanwezig met daarin ook enkele granulocyten, waardoor de basale-cellaag van de epidermis en enkele haarfollikels worden aangetast.

TABEL 3. Enkele kenmerkende afwijkingen bij histopathologisch onderzoek van huidafwijkingen van 4 draagsters van de X-gebonden vorm van chronische granulomateuze ziekte

huidafwijking	draagster			
	A	B	G	K
folliculaire pluggen		+	+	+
hyperkeratose	+	+		+
epidermale atrofie		+		+
hydropische degeneratie van de basale laag		+		+
dermale lymfocyten	+	+	+	+
teleangiëctasieën	+			
relatie infiltraat met haarfollikels en zweetklieren	+	+	+	+

lichaamseigen cellen. Behalve voor het doden van deze cellen zijn ook voor de vertering hiervan zuurstofmetabolieten nodig. Biologisch actieve elementen kunnen op deze wijze blijven bestaan in de defecte fagocyten, terwijl ook lichaamseigen stoffen tot neo-antigenen kunnen worden omgevormd. Het is denkbaar dat hierdoor allerlei auto-immuunprocessen worden geïnduceerd. Ook bij patiënten met de X-gebonden vorm van CGD worden auto-immuunprocessen beschreven, zoals o.a. DLE-achtige huidverschijnselen.

Bij extreme lyonisatie kunnen ook draagsters van de X-gebonden vorm van CGD een verhoogde infectiegevoeligheid tonen (patiënten B en M). Ook al is het niet bekend hoeveel vrouwen met DLE draagster van CGD zijn, het lijkt ons van belang rekening te houden met het feit dat deze combinatie voor kan komen. Een relatief eenvoudig bloedonderzoek (zuurstofconsumptie en NBT-test van gezuiverde granulocyten) kan hierover meestal uitsluitsel geven.

Met dank aan de vrouwelijke verwanten van de CGD-patiënten, alsmede de collegae L. Hamminga, H.J. Houthof, J.A. Rammeloo, J.G. van der Schroeff, C. van Steynen, A. Veerman en C.M.R. Weemaes, voor hun bereidwillige medewerking.

SUMMARY

Discoid lupus erythematosus and other clinical manifestations in female carriers of chronic granulomatous disease. – In a retro-

spective study we investigated how many of 15 female carriers of the X-linked form of chronic granulomatous disease showed manifestations of clinical disease. Twelve carriers (80%) were found to show clinical symptoms, of which discoid lupus erythematosus-like skin lesions and recurrent aphthous stomatitis were the most prominent.

LITERATUUR

- 1 Weening RS, Kollée LAA, Gool JD van, Roos D. Chronische granulomateuze ziekte. Klinische verschijnselen en biochemische achtergronden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 130: 1480-7.
- 2 Thompson EN, Soothill JF. CGD: quantitative clinicopathological relationships. *Arch Dis Child* 1970; 45: 24-32.
- 3 Schaller J. Illness resembling LE in mothers of boys with CGD. *Ann Intern Med* 1972; 76: 747-50.
- 4 Brandrup F, Koch C, Petro M, Schidt M, Johansen K. Discoid lupus erythematosus-like lesions and stomatitis in female carriers of X-linked CGD. *Br J Dermatol* 1981; 104: 495-505.
- 5 Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian. *Hum Genet* 1962; 14: 135-48.
- 6 Rhenen DJ van, Koolen MI, Feltkamp-Vroom ThM, Weening RS. Immune complex glomerulonephritis in chronic granulomatous disease. *Acta Med Scand* 1979; 206: 233-7.
- 7 Kragballe K, Borregaard N, Brandrup F, Koch CS, Johansen K. Relation of monocyte and neutrophil oxidative metabolism to skin and oral lesions in carriers of CGD. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 390-8.
- 8 Macfarlane PS, Speirs AL, Summerville RG. Fatal granulomatous disease of childhood and benign lymphocytic infiltration of the skin. *Lancet* 1967; i: 408-10.
- 9 Windhorst DB, Good RA. Dermatologic manifestations of fatal granulomatous disease of childhood. *Arch Dermatol* 1971; 103: 351-7.

Aanvaard op 9 juni 1987

Het syndroom van Gilles de la Tourette

B. J. M. VAN DE WETERING, A. P. COHEN, R. B. MINDERAA, R. A. C. ROOS EN T. C. A. M. VAN WOERKOM

INLEIDING

In 1885 beschreef Georges Gilles de la Tourette 9 patiënten met motorische coördinatioestoornissen in de vorm van abrupte spierbewegingen (motorische tics), in een aantal gevallen gepaard gaande met het uiten van geluiden (fonische tics).¹ Hij betoogde dat dit beeld een zelfstandig syndroom betrof. Later kreeg dit syndroom op voorspraak van Charcot zijn naam. Momenteel worden bij het onderzoek van het syndroom van Gilles de

SAMENVATTING

Een overzicht wordt gegeven van klinische gegevens van 66 patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette. Er blijkt een interval van gemiddeld 8 jaar te bestaan tussen de eerste symptomen en de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld. Bij circa 30% van de patiënten werd de diagnose door hen zelf of door de ouders gesteld.

Het blijkt dat motorische en fonische dwanghandelingen en -gedachten en verschijnselen van 'attention deficit disorder with hyperactivity' veel voorkomende symptomen zijn. Dikwijls zijn de dwangverschijnselen en rituelen moeilijk te onderscheiden van tics.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Psychiatrie, Rotterdam.

B. J. M. van de Wetering, psychiater.

Psychiatrisch Centrum Rosenburg, afd. Neuropsychiatrie, 's-Gravenhage.

A. P. Cohen, assistent-geneeskundige; dr. T. C. A. M. van Woerkom, neuroloog (tevens: Ziekenhuis Leijenburg, afd. Neurologie, Leyweg 275, 2545 CH 's-Gravenhage).

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kinderpsychiatrie, Rotterdam.

Dr. R. B. Minderaa, kinder- en jeugdpsychiater.

Academisch Ziekenhuis, afd. Neurologie, Leiden.

Dr. R. A. C. Roos, neuroloog.

Correspondentie-adres: dr. T. C. A. M. van Woerkom.

la Tourette de criteria gehanteerd die zijn beschreven in de derde druk van de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM III) (tabel I).² Shapiro en Shapiro, die een belangrijke invloed hebben gehad op de formulering van de DSM III-criteria, onderscheiden een aantal met het syndroom samengaande, niet-obligate, symptomen zoals: coprolalie (uiten van obsceniteiten), copropraxie (uitvoeren van obscene handelingen of