



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/BE\\_FM/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/BE_FM/intro)

## Ziekte van Blau

Versie 2016

### 1. WAT IS DE ZIEKTE VAN BLAU/JUVENIELE SARCOÏDOSE

#### 1.1 Wat is het?

Het Blau syndroom is een genetische aandoening. Patiënten lijden aan een combinatie van huiduitslag, artritis en uveïtis. Ook andere organen kunnen aangetast zijn en er kan ook terugkerende koorts aanwezig zijn. Het Blau syndroom is de term die gebruikt wordt voor familiale vormen van de aandoening, maar er kunnen ook sporadische vormen optreden, ook wel 'Early Onset Sarcoïdose' (EOS) genoemd.

#### 1.2 Hoe vaak komt het voor?

Het is niet bekend hoe vaak het voorkomt. Het is een zeer zeldzame aandoening die vaak al vóór het vijfde levensjaar optreedt en erger wordt als het niet behandeld wordt. Sinds de ontdekking van het betreffende gen wordt het vaker gediagnosticeerd, waardoor beter ingeschat kan worden hoe vaak het voorkomt en wat het natuurlijke beloop is.

#### 1.3 Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

Het Blau syndroom is een genetische aandoening. Het verantwoordelijke gen heet NOD2 (alias CARD15) dat codeert voor een eiwit dat betrokken is bij immuun-inflammatoire reacties. Wanneer er een mutatie in dit gen is, zoals bij het Blau syndroom, dan werkt het eiwit niet goed en ervaren patiënten chronische ontstekingen waarbij in verschillende weefsels en organen van het lichaam granulomen ontstaan. Granulomen zijn typische, langdurige opeenhopingen van

---

ontstekingscellen, die geassocieerd worden met ontstekingen en de normale structuur en functie van de getroffen organen en weefsels verstoren.

#### **1.4 Is het erfelijk?**

Het wordt overgeërfd als een autosomale dominante ziekte (wat inhoudt dat het niet geassocieerd is met het geslacht en dat ten minste een van de ouders symptomen heeft van de aandoening). Dit type overdracht betekent dat een persoon slechts één gemuteerd gen hoeft te hebben om het Blau syndroom te krijgen, één van de moeder of één van de vader. Bij EOS, de sporadische vorm van de aandoening, zijn de ouders beiden gezond en treedt de mutatie bij de patiënt op. Als een patiënt drager is van het gen, zal hij/zij de ziekte krijgen. Als één van de ouders het Blau syndroom heeft, bestaat er een kans van 50% dat zijn/haar kind het ook zal hebben.

#### **1.5 Waarom heeft mijn kind deze aandoening? Kan het voorkomen worden?**

Het kind heeft de aandoening, omdat hij/zij drager is van het gen dat het Blau syndroom veroorzaakt. De ziekte kan op dit moment niet voorkomen worden, maar de symptomen kunnen worden behandeld.

#### **1.6 Is het besmettelijk?**

Nee, dat is het niet.

#### **1.7 Wat zijn de belangrijkste symptomen?**

De belangrijkste symptomen van de aandoening zijn een klinische triade van artritis, dermatitis en uveïtis. De ziekte begint vaak met een typische huiduitslag met kleine ronde vlekjes die in kleur van bleekroze tot bruin variëren of met intens erytheem. In de loop der jaren komt en gaat de huiduitslag. Gewrichtsontsteking is het meest voorkomende verschijnsel en begint meestal vóór het 10e levensjaar. Aanvankelijk is er vooral gewrichtszwelling zonder bewegingsbeperking. In de loop van de tijd kunnen er bewegingsbeperking, misvormingen en erosies ontstaan. Uveïtis (ontsteking van de iris) is de meest ernstige uiting van

---

de ziekte, want het gaat vaak gepaard met complicaties (zoals cataract en verhoogde oogdruk) waardoor het gezichtsvermogen bedreigd wordt als het niet behandeld wordt.

Daarnaast kan de granulomateuze ontsteking allerlei andere organen treffen, waardoor andere symptomen ontstaan, zoals een gestoorde long- of nierfunctie, verhoogde bloeddruk of terugkerende koorts.

### **1.8 Verloopt de ziekte bij ieder kind op dezelfde manier?**

De ziekte verloopt niet bij ieder kind gelijk. Verder kan het type en de ernst van de symptomen veranderen als het kind ouder wordt. Als de ziekte niet behandeld wordt, verergert de aandoening en dus ook de symptomen.

## **2. DIAGNOSE EN THERAPIE**

### **2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?**

Over het algemeen wordt de volgende aanpak gehanteerd voor de diagnose Blau syndroom:

Klinische verdenking: het is relevant om Blau syndroom te overwegen wanneer een kind de typische combinatie van symptomen (gewrichten, huid, ogen) van de klinische triade vertoont. Een zorgvuldige analyse van de familiegeschiedenis is van belang, omdat het een zeer zeldzame ziekte is die autosomaal dominant wordt overgedragen. Aantonen van granulomen: om de diagnose Blau syndroom/EOS te stellen, is de aanwezigheid van de typische granulomen in getroffen weefsels essentieel. Granulomen kunnen worden gezien in een biopt van een huidletsel of van een ontstoken gewricht. Andere oorzaken van ontsteking met granulomen (zoals tuberculose, immuundeficiëntie of andere inflammatoire aandoeningen zoals sommige soorten vasculitis) moeten worden uitgesloten door grondig lichamelijk onderzoek, goede bloed- en beeldvormingsonderzoeken en andere tests. c) Genetische analyse: in de laatste jaren is het mogelijk geworden om een genetische analyse uit te voeren om de aanwezigheid van mutaties vast te stellen waarvan gedacht wordt dat ze verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van Blau syndroom/EOS.

### **2.2 Hoe belangrijk zijn de tests?**

a) Huidbiopsie: bij een huidbiopsie wordt een heel klein stukje weefsel

---

van de huid weggenomen en dit is zeer eenvoudig uit te voeren. Als er in het huidbiopt granulomen aangetoond worden, kan de diagnose Blau syndroom gesteld worden, nadat alle andere aandoeningen die geassocieerd zijn met de vorming van granulomen zijn uitgesloten. b) Bloedtest: bloedtests zijn belangrijk om andere ziekten uit te sluiten die tot granulomen kunnen leiden (zoals afweerstoornissen of de ziekte van Crohn). Ze zijn ook nuttig om de mate van de ontsteking te beoordelen en om te kijken of andere organen (zoals de lever of nieren) zijn aangetast. b) Genetische test: de enige test die zonder twijfel de diagnose Blau syndroom bevestigt, is een genetische test die de aanwezigheid van een mutatie in NOD2-gen aantoont.

### **2.3 Kan het behandeld of genezen worden?**

Het kan niet genezen worden, maar het kan behandeld worden met geneesmiddelen die de ontsteking in de gewrichten, ogen en andere getroffen organen, tegengaan. Het doel van de medicamenteuze behandeling is het onder controle houden van de symptomen en de progressie van de ziekte te stoppen.

### **2.4 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?**

Er is op dit moment geen behandeling waarvan bewezen is dat deze optimaal is voor Blau syndroom/EOS. Gewrichtsproblemen kunnen vaak behandeld worden met ontstekingsremmende niet-steroïdale geneesmiddelen en methotrexaat. Methotrexaat staat bekend om zijn werkzaamheid bij vele kinderen met juveniele idiopathische artritis; de werkzaamheid bij het Blau syndroom kan iets minder effectief zijn. Uveïtis is zeer lastig te behandelen. Plaatselijke behandeling (met oogdruppels die cortisone bevatten of plaatselijke corticosteroid injecties) is bij een aantal patiënten niet voldoende. Ook methotrexaat is niet altijd voldoende effectief en patiënten moeten soms corticosteroiden slikken om een ernstige oogontsteking onder controle te krijgen.

Bij patiënten bij wie ontsteking van de ogen en/of gewrichten moeilijk te beheersen is en bij patiënten bij wie inwendige organen zijn aangedaan, kan het gebruik van cytokine-remmers, zoals TNF- $\alpha$ -remmers (influximab, adalimumab) effectief zijn.

### **2.5 Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de behandeling**

---

## **met geneesmiddelen?**

De meest voorkomende bijwerkingen van methotrexaat zijn misselijkheid en buikpijn op de dag van inname. Bloedtests zijn nodig om de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen te controleren. Corticosteroiden worden geassocieerd met mogelijke bijwerkingen zoals gewichtstoename, het opzwellen van het gezicht en stemmingswisselingen. Als de steroiden gedurende een langere periode worden voorgeschreven, kunnen ze groeivertraging, osteoporose, hoge bloeddruk en diabetes veroorzaken.

TNF- $\alpha$ -remmers zijn recente geneesmiddelen; ze kunnen gepaard gaan met een verhoogd risico op infecties, activering van tuberculose en de mogelijke ontwikkeling van neurologische en andere immuunaandoeningen. Een mogelijk risico op het ontwikkelen van kwaadaardige tumoren is onderzocht, maar op dit moment zijn er geen statistische gegevens die een verhoogd risico op tumoren aantonen bij gebruik van deze geneesmiddelen.

## **2.6 Hoelang moet de therapie duren?**

Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om vast te stellen wat de optimale behandelingsduur is. Het is essentieel om de ontsteking onder controle te krijgen om te zorgen dat er geen gewrichtsbeschadiging, slechtziendheid of beschadigingen aan andere organen optreedt.

## **2.7 Hoe zit het met onconventionele of aanvullende therapieën?**

Er is voor het Blauw syndroom/EOS geen evidentie voor dit soort van therapie.

## **2.8 Wat voor soort periodieke controles zijn nodig?**

Kinderen moeten regelmatig (ten minste 3 keer per jaar) gezien worden door een kinderreumatoloog om de ziekte in de gaten te houden en de medische behandeling eventueel bij te stellen. Het is belangrijk om regelmatig naar de oogarts te gaan, hoe vaak hangt af van de ernst en het beloop van de oogontsteking. Kinderen die behandeld worden, moeten minimaal twee tot drie keer per jaar bloed- en urinetests ondergaan.

---

## **2.9 Hoelang duurt de ziekte?**

Het is een levenslange aandoening. De activiteit van de ziekte kan echter schommelen.

## **2.10 Wat is de prognose op lange termijn (voorspeld verloop en voorspelde afloop) van de ziekte?**

De beschikbare gegevens over de prognose op lange termijn zijn beperkt. Sommige kinderen zijn meer dan 20 jaar gevolgd en hebben vrijwel normale groei, normale psychomotorische ontwikkeling en een goede levenskwaliteit bereikt mits een goed ingestelde medische behandeling.

## **2.11 Is het mogelijk om volledig te genezen?**

Nee, want het is een genetische aandoening. Een goede medische controle en behandeling leveren echter de meeste patiënten een goede levenskwaliteit op. Er zijn verschillen in ernst en progressie van de ziekte tussen patiënten met Blau syndroom. Het is momenteel onmogelijk om te voorspellen hoe de ziekte bij een individuele patiënt zal verlopen.

## **3. DAGELIJKS LEVEN**

### **3.1 Wat voor invloed heeft de ziekte op het kind en het dagelijkse leven van het gezin?**

Het kind en het gezin kunnen verschillende problemen ervaren voordat de ziekte gediagnosticeerd wordt. Eenmaal dat de diagnose gesteld is, moet het kind regelmatig naar verschillende artsen (een kinderreumatoloog en een oogarts) om de ziekteactiviteit in de gaten te houden en de behandeling eventueel aan te passen. Kinderen met een ernstige gewrichtsaandoening hebben mogelijk kinesitherapie nodig.

### **3.2 Hoe zit het met school?**

Het chronische verloop van de ziekte kan van invloed zijn op het naar

---

school gaan en de schoolprestaties. Het goed onder controle houden van de aandoening is van essentieel belang om naar school te kunnen gaan. De school informeren over de aandoening kan nuttig zijn. Vooral advies over wat te doen in geval er symptomen optreden, is van belang.

### **3.3 Hoe zit het met sport?**

Patiënten met het Blau syndroom moeten aangemoedigd worden om te sporten; eventuele beperkingen hangen af van de mate waarin de ziekte onder controle is.

### **3.4 Hoe zit het met het dieet?**

Er is geen specifiek dieet. Kinderen die corticosteroïden gebruiken, moeten echter extra zoet en zout eten vermijden.

### **3.5 Kan het klimaat het verloop van de ziekte beïnvloeden?**

Nee, dat kan het niet.

### **3.6 Kan het kind gevaccineerd worden?**

Het kind kan gevaccineerd worden, maar niet met levend afgezwakte vaccins als hij/zij behandeld wordt met corticosteroïden, methotrexaat of TNF- $\alpha$ -remmers.

### **3.7 Hoe zit het met het seksleven, zwangerschap en anticonceptie?**

Patiënten met Blau syndroom hebben geen aan de ziekte gerelateerde vruchtbaarheidsproblemen. Als ze behandeld worden met methotrexaat moeten ze geschikte anticonceptie gebruiken, aangezien het middel bijwerkingen kan hebben op het ongeborn kind. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van TNF- $\alpha$ -remmers bij zwangerschap, dus moeten patiënten stoppen met het nemen ervan als ze zwanger willen worden. Over het algemeen is het beter om een zwangerschap te plannen en de behandeling van te voren aan te passen en een geschikte follow-up voor te stellen.

