
Kristalartritis ofwel jicht: een onderschat probleem?

Jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij volwassenen. Het komt meer bij mannen voor dan vrouwen en het voorkomen stijgt met de leeftijd. Naast levensstijl, gewicht en voeding speelt erfelijkheid ook een rol. Sommige aandoeningen, zoals sarcoïdose, en gebruik van bepaalde geneesmiddelen kunnen ook met jicht gepaard gaan. Jicht is goed vast te stellen en te behandelen, maar er wordt lang niet altijd aan gedacht.

DOOR: DR. TIM JANSEN, REUMATOLOOG

Kristalvorming is een normaal (bio)chemisch proces, wat overal in de natuur plaatsvindt, zo ook in levende organismen. Essentieel hierbij is dat het oplosbaarheidsproduct van een negatief en positief geladen ion overschreden wordt. Hydroxyapatietvorming is fysiologisch in bot en tanden. Wanneer deze basische calcium fos-

faten bijvoorbeeld neerslaan in de cuff van schouders is dat pathologisch. In ouder wordend hyaliene kraakbeen of fibrocartilagineus weefsel (bandapparaat rondom gewrichten) kan calciumpyrofosfaat (CPP) neerslaan, vroeger 'pseudojicht' genaamd. Ook kunnen cholesterolhydraten, calciumoxalaten of natriumuraten neerslaan. De lokale concentratie van ionen bepaalt of lokaal het oplosbaarheidsproduct wordt overschreden. Dit proces is afhankelijk van de zuurgraad en temperatuur ter plekke (zie ook tabel 1).

Tabel 1. Indeling van kristalartritis op basis van zoutneerslag en dubbelbrekend karakter/vorm bij polarisatiemicroscopie.

CPP=calcium pyrophosfaat.

Zoutneerslag	Microscopie	Kristalartritis
calciumoxalaat	bipyramidale envelopjes	oxalaatartritis
calciumpyrofosfaat	rhomboïde structuren/tubuli	CPP-artritis, "pseudojicht"
hydroxyapatiet	zichtbaar met alizarinerood-kleuring	apatietartritis
natriumuraat	naaldjes	jicht
cholesterol monohydraat	platen met uitgeponste hoekjes	cholesterolsynovitis
iatrogeen glucocorticoid	karnavaleske granula	iatrogene artritis?



Dr. Tim L. Jansen is sinds 2010 werkzaam in het UMC St. Radboud op de afdeling reumatologie. Voordien heeft hij gewerkt in het Medisch Centrum Leeuwarden; tevens is hij ruim 2 zittingstermijnen bestuurslid van de Ned Vereniging van Reumatologie geweest met de portefeuille Kwaliteitsbeleid. Huidige aandachtspunten zijn biologicals/biosimilars en doelmatigheid bij chronische artritis, sarcoidose en jicht. Momenteel is hij projectleider van de POEET-studie, een doelmatigheidsstudie naar biologicals binnen het indicatiegebied reumatoïde artritis en lid ACR/EULAR Task Force naar modernisering van jichtcriteria, en lid EULAR richtlijncommissie jicht. Verdere aandachtspunten toepassing van echografie binnen de reumatologie. Gedurende de opleiding tot internist is hij gepromoveerd op "Pharmacological and vascular studies on the short-term effects of atrial natriuretic factor", en nadien nog ruim 100 Pubmed-publicaties over o.a. coeliakie en post-streptococcen reactieve artritis. e-mail: t.jansen@reuma.umcn.nl

Klinische verschijnselen

Klachten die kunnen optreden bij een heftige kristal-artritis zijn roodheid, swelling, veel pijn, warmte en functiebeperking. Patiënten worden 's nachts opeens wakker van de pijn en kunnen vaak nauwelijks lopen. Behalve in de tenen kan jicht (natriumuraat) zich ook op andere plaatsen uiten, bijvoorbeeld in een enkel, knie, de vingers of in een tophus in de oorschelp. Aanvankelijk zullen veelal zelflimiterende, zogenaamde 'jicht'-aanvallen optreden met heftige synovitis door kristalvorming in de gewrichtsruimte. Al vlot ontstaan mechanische effecten van 'icing' (laagje natriumuraat op het kraakbeen) en samengeklonterde kristallen ('tophi') op het kraakbeen, pezen en/of bot, hetgeen aanleiding kan geven tot irreversibele gewrichtsschade en geassocieerde klachten, zoals in 'chronische topheuze jicht'.¹

Velen denken dat jicht optreedt in acute aanvallen, gedurende enkele dagen, en dat er lange symptoomvrije intervallen bestaan, waarin er niets zou gebeuren. Men bagateliseert dan de langer durende jichtaanvallen en toenemende bewijslast van een cardiovasculair risicoprofiel bij hyperuricemie en de kortere levensverwachting bij jicht.²

Epidemiologie

Jicht is het frequentst voorkomende type artritis bij volwassenen. Studies tonen een toename in ernst en prevalentie van jicht.^{3,4} Dit type artritis komt bij mannen frequenter voor dan bij vrouwen, het voorkomen stijgt met de leeftijd: 7% van de 65-plus-mannen en 3% van de 85-plus-vrouwen. Incidentiecijfers bij mannen rond de 80 jaar zijn gestegen van 250 rond 1980 tot 500 per 100.000

in 1995, en respectievelijk 50 tot 150 per 100.000 bij vrouwen. Prevalentiecijfers zijn het hoogste bij 65-plussers: mannen 60 en vrouwen 20 per 1000. De stijging in de moderne tijd valt te verklaren uit verscheidene factoren: dieetfactoren (welvaart met overgewicht en meer rood vlees, visgerechten, alcohol, fructose en/of te weinig zuivel), stijging van het aantal ouderen, van het aantal mensen met nierfunctiestoornissen, hypertensie, en/of metabool syndroom en meer patiënten met aspirine- dan wel diureticagebruik.

Historisch perspectief

Velen beschouwen jicht als een uit zichzelf begonnen aanval, die dan dus wel 'self-limiting' moet zijn; jicht lijkt vanuit dat perspectief goedaardig i.p.v. een serieuze, invaliderende aandoening. Dat een volwassen man, vroeger voornamelijk een edelman, niets meer kan door een aanval in de grote teen, komt bij velen eerder als komisch over, dan als ernstig. Historische verhalen over 'disease of kings', en cartoons als van Gillray hebben hiertoe bijgedragen. Epidemiologische studies blijven jichtlijders stereotyperen en criminaliseren: waarom kan men immers niet meer discipline opbrengen voor het naleven van dieetregels en beperken van alcoholgebruik? Echter, genetica speelt een belangrijke rol in de pathogenese van primaire jicht: defecte intrarenale uraattransporters verklaren suboptimale uraatexcretie bij de mens.⁵

Pathofysiologie

Meer dan 10 miljoen jaar geleden, in het Mioceen, zijn er enkele (uricase-) genmutaties ingeslopen, zodat effectieve klaring van urinezuur ook nu voor de mens nog

onmogelijk is. Daarnaast zijn er defecten in intrarenale uraattransporters beschreven waardoor de klaring van uraat verlaagd is.⁵ Jicht blijkt dus overerfbaar, samen met andere risicofactoren zoals het metabool syndroom (obesitas, hypertensie, hyperlipidemie, en hyperglycemie), chronische nierinsufficiëntie, en cardiovasculaire aandoeningen, waarvoor uraatmetabolismeverstorende medicatie wordt voorgeschreven, zoals acetylsalicylaten en thiazide-/lisdiuretica.^{1,6}

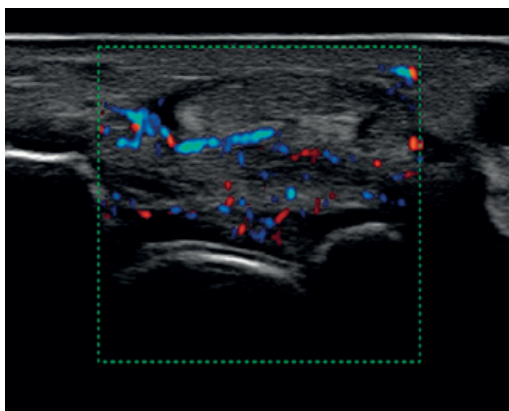
Jicht is naast een stofwisselingsprobleem een immuun-gemedieerde ziekte gezien de afhankelijkheid van een getriggerd NALP-inflammasoom (NALP=NOD-like receptor).¹ Deze komt bovenop een kristaldepositieziekte, primair veroorzaakt door de al genoemde positieve uraatbalans leidend tot biochemische overschreiding van het oplosbaarheidsproduct (OP) van natrium en uraat. Daarmee is meteen duidelijk dat het geassocieerd is met een verhoogd serumurinezuur concentratie (0.365 mmol/L bij 37 °C) en met presentatie van kristalneerslagen in koudere lichaamsdelen (lager oplosbaarheidsproduct. Eenmaal gevormde kristallen worden geopsoniseerd door complement en gefagocyteerd door macrofagen. Deze cellen worden veelal geactiveerd door cytokinen zoals interleukine-1 (IL-1), en bij zo'n ontstekingsproces komen o.a. destructieve zuurstofradicalen vrij, waardoor gedifferentieerde weefsels zoals kraakbeen irreversibel beschadigd kunnen worden. Daarom is het belangrijk in een vroeg stadium de vorming van kristallen te voorkomen en daarmee ontstekingsprocessen in de kiem te smoren. Dit geldt in elk geval voor jicht. Veelal is er een initiële periode van positieve uraatbalans en asymptomatische hyperuricemie, met uiteindelijk oxydatieve stress en endotheelfunctieverslechtering alsook klinische aperte natriumuraatneerslagen in en rondom perifere gewrichten.¹ Uiteindelijk leidt dit tot verhoging van het volgende trias: een sluipend verhoogd cardiovasculair risico, progressieve kristaldepositie met soms topheuze stapeling, en gewrichtsfalen als gevolg van heftige artritiden.

Diagnose

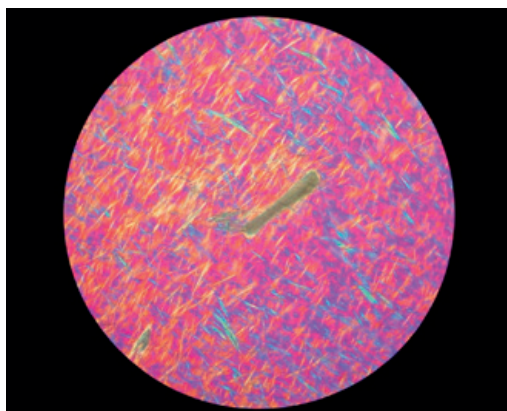
Een diagnose als jicht kan men in principe stellen op basis van typerende, kortdurende acute aanvallen van jicht in een perifeer gewricht, echter in minder typerende situaties is kristalbewijs gewenst danwel vereist: punctie van gewrichtsvocht of tophus en polarisatiemicroscopie op verkregen aspiraats.^{1,7} Dit is dagelijks werk van de reumatoloog. Diagnose en behandeling zijn in het merendeel van de gevallen niet complex.⁸

Artsen van vele disciplines menen jicht te kunnen diagnosticeren en behandelen. Echter de waarschijnlijkheidsgraad van jicht bij een individu die zich met een mogelijke jichtartritis presenteert, wisselt van: mogelijk, waarschijnlijk op klinische gronden, waarschijnlijk op echografische gronden tot kristalbewezen ogv polarisatiemicroscopie. Bij de diagnosestelling moet men patiënten in deze waarschijnlijkheidsgraden categoriseren, alvorens langdurige farmacotherapie met mogelijke complicaties te starten. Gezien mogelijke verwickelingen als ernstig allopurinol hypersensitiviteitsyndroom, moet er een zekere diagnose gesteld worden alvorens blootstelling aan allopurinol op zijn plaats is. Klinisch is de kans op een jichtaanval gerelateerd aan de serumuraatspiegel (SU). De oplosbaarheid van natriumuraat is afhankelijk van concentraties en zuurgraad en temperatuur, en varieert in vivo tussen 0.300 en 0.365 mmol/l. De diagnostische waarde van SU is slechts beperkt op het moment van diagnose, maar van wezenlijk belang bij lange termijn behandeling: bij SU concentratie <0.30 mmol/l is het nauwelijks mogelijk nog kristalzouten te vormen, en zullen de gevormde neerslagen veelal makkelijk oplossen.

Jicht kan men als waarschijnlijkheidsdiagnose stellen op basis van een set diagnostische criteria: de Rome-criteria uit 1963, de "New York"-criteria uit 1986 of de ACR-criteria uit 1977. In 2010 zijn er nog een tweetal sets beschreven door Janssens en Pelaez-Ballestas (zie tabel 2). Voldoet men niet aan de gestelde criteria dan is jicht hooguit eventueel



Figuur 1. Echosuspecte jicht o.b.v. 'double contour sign' (witte lijn van bot, kraakbeen met hier overheen zwart, witte lijn bovenop kraakbeen; dit is zeer suggestief voor laagje coating door natriumuraat). Met power-Doppler: rood/blauw-kleuring ten teken van ontsteking cq extra doorbloeding.



Figuur 2. Microscopisch bewijs voor jicht: dubbelbrekende natriumuraatnaaldjes (geel en blauw) en microtophus met rood filter (vergroting 800x)

mogelijk, voldoet men er wel aan dan is jicht waarschijnlijk. Heeft men een echo-apparaat ter beschikking dan kan men de waarschijnlijkheidsgraad opvoeren tot echosuspecte jicht: een dubbelcontour (DC) als uiting van coating van uraatnaaldjes op het grensvlak tussen kraakbeen en gewrichtsruimte, de zogenaamde interface (zie figuur 1).

Deze DC is zeer specifiek maar niet in alle gevallen aanwezig. Afhankelijk van de duur van de positieve uraatbalans zal deze DC gevonden kunnen worden. Een uiteindelijk zekere diagnose kan men verkrijgen door het aantonen van natriumuraat-naaldjes in een punctaat (weefsel of synoviaalvocht) middels polarisatiemicroscopie (zie figuur 2).

Tabel 2. Criteria voor klinische waarschijnlijkheid op jicht.

Rome criteria 1963	New York criteria 1986	ACR criteria 1977	Janssens's criteria 2010	Pelaez-Ballestas' criteria 2010
1 SUA > 0.42 mM bij man of > 0.36 mM bij vrouw 2 Aanwezigheid tophi 3 uraatkristal in synoviaalvocht/weefsel 4 recidief aanval met duur < 2wkn	1 minstens 2 aanvallen met verdwijnen < 2 wkn 2 podagra in verleden 3 aanwezigheid van tophi 4 colchicine respons < 48 uur	1 > 1 aanval van acute arthritis 2 maximum binnen 1 dag 3 oligoarticulaire aanval 4 roodheid over gewricht 5 pijn/zwelling in MTP1 6 unilateraal MTP1 aanval 7 unilateraal tarsaal 8 tophus-verdenking 9 hyperuricemie 10 asymmetrische zwelling van gewricht 11 compleet verdwijnen van aanval	man = 2 punten eerdere aanval vlgst pt = 2 punten begin binnen 1 dag = 0,5 pnt roodheid gewricht = 1 punt MTP1 = 2,5 Hypertensie/CVR = 1,5 SUA > 0.36 mmol/l = 3,5	1 > 1 aanval 2 pijn en zwelling < 24 uur 3 mono/oligoarthritis 4 podagra 5 erytheem 6 tophus-verdenking 7 unilat tarsitis 8 hyperuricemie
diagnose als 2 of meer (sensitiviteit 0.64; specificiteit 0.99)	diagnose als 2 of meer (sensitiviteit 0.80; specificiteit 0.99)	diagnose als 6 van de 11	diagnose als 8 of meer punten (sensitiviteit 91%; specificiteit 71%)	diagnose als 4 of meer (sensitiviteit 88%; specificiteit ?)

CVR, cardiovasculair risico; MTP1, metatarsophalangeale gewricht 1; SUA, serum uraatspiegel

Beeldvorming

Polarisatiemicroscopie is op dit moment de gouden standaard voor het stellen van een zekere diagnose bij kristalziekte. Gewrichtsechografie kan met een specifiek dubbelcontour sterke verdenking doen reizen op jicht, of met intracartilagineuze reflecties op pyrofosfaat als mogelijke oorzaak van artritis in het specifieke geval van 'pseudojicht'. In het vervolgen van de uraat-'load' bij patiënten op de lange termijn heeft 'dual energy CT' (DECT) wellicht een plaats. Wanneer men een 40-tal kristalbewezen met een 40-tal niet-jicht patiënten m.b.v. DECT als screeningstest probeert te diagnosticeren dan is de sensitiviteit 85%, specificiteit (87%) en positief-voorspellende waarde 88% met negatief-voorspellende waarde 85%. Wanneer het lukt hieraan betrouwbaar te rekenen kan men de topheuze last kwantificeren, wat een waardevolle parameter kan zijn bij effectiviteitsstudies van nieuwe antijichtmiddelen.

Farmacotherapie

Behandelindicaties voor urinezuurverlaging, of in ieder geval voor het nastreven van een negatieve uraatbalans, zijn het doormaken van minimaal twee jichtaanvallen per jaar en/of topheuze stapeling. Vanaf 1951 bestaat er voor jicht urinezuurverlagende farmacotherapie, aanvankelijk probenecide (1951), slechts bedoeld als penicilline-sparend middel; en allopurinol (1966). Sinds decennia lijkt hiermee het probleem van jicht beheersbaar. Meer dan 4 decaden was er stilstand in jicht qua farmacotherapie. De al jaren beschikbare urinezuur verlagende therapieën maakten moderne gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) of andere studies niet noodzakelijk. Daarom heeft jicht maar weinig wetenschappelijke aandacht gekregen. Studies met het uricosuricum probenecid zijn er nauwelijks, en deze is dan ook niet op de Nederlandse markt toegelaten. Slechts met een artsen-bewustzijnsverklaring kan probenecid geïmporteerd worden voor een individuele patiënt.

Allopurinol en alternatieven

Wanneer de diagnose jicht met behulp van polarisatie-

microscopie is gesteld, is allopurinol als xanthineoxidaseremmer eerste keus, zie jichtformularium 2012 (uitgeverij Springer, Houten).⁸ Er is een beperkt aantal studies gedaan waarin de effectiviteit van allopurinol is aangetoond. De startdosis is 100mg/dag wat opgehoogd dient te worden naar: 300 - 600 - 900mg/dag. Allopurinol 600mg is vergelijkbaar met de effectiviteit van benzbromaron 200mg. Benzbromaron is vergeleken met probenecide superieur op momenten dat allopurinolmono-therapie faalt. De Europese markt heeft benzbromaron als enige uricosuricum toegelaten, maar formeel slechts voor patiënten die intolerant zijn voor allopurinol. Eerder beschreven factoren bepalen de beeldvorming van jicht bij patiënten, artsen in de curatieve sector, maar ook artsen in de sociale sector en in gremia die betrokken zijn bij het toelaten van nieuwe antijichtmiddelen tot de Nederlandse markt. Dat de meest voorkomende vorm van artritis met maar 1 medicament, alleen allopurinol (of benzbromaron, mits men allopurinol niet zou verdragen [aldus bijsluitertekst]), behandeld zou moeten worden toont de enorme zwakte in farmacologische benadering van deze 'epidemie'. De beeldvorming gevoegd bij beschikbaarheid van dit ene urinezuurverlagend middel (die 10% overigens niet verdraagt d.w.z. 16.000 Nederlanders) werkt suboptimale therapietrouw in de hand en therapeutisch falen. Een samenleving die trots is op haar medische zorg zou zich moeten schamen.

Tekortkomingen

Er ontstaan regelmatig problemen in behandeltrajecten door therapiecontrouw van patiënten en/of onderdosering / onderbehandeling / intolerantie of allergie voor gekozen medicatie. Om de uraatbelasting te corrigeren zijn er lange tijd al xanthine oxidase remmers en uricosurica in gebruik.⁷ Toch laten internationale studies zien dat slechts een minderheid deze adviezen ook werkelijk krijgt. Artsen menen veelal jicht goed te kunnen behandelen, terwijl veel patiënten toch onvoldoende informatie en behandeling krijgen.⁹ Daarnaast krijgt de patiënt nogal eens jichtaan-

vallen als men onbeschermd uraatverlaging nastreeft, hetgeen de moderne patiënt veelal doet twijfelen aan de arts of aan het behandeladvies, zelfs nadat er uitgebreid uitleg is gegeven. Deze epidemiologisch groeiende jichtproblemen worden nog bedreigender als een suboptimaal beleid wordt gevoerd.^{10,11} Er zijn vele tekortkomingen in de huidige jichtzorg, waarvan de verantwoordelijkheid ligt bij patiënten zelf, bij medici en bij de autoriteiten die primaire verantwoordelijkheid dragen voor / betrokken zijn bij toelating en vergoeding van uraatverlagende farmacotherapie.

Ontwikkeling van nieuwe farmacotherapie stimuleert belangstelling

De zoektocht naar alternatieve jicht therapieën heeft een nieuw uraatproductieremmer, febuxostat gebracht: een selectieve non-purine xanthine oxidase inhibitor, nu goedgekeurd door de FDA en EMA voor de behandeling van jicht, alsook recent pegloticase (een gepegyleerde non-humaan uricase) voor de behandeling van refractaire jicht c.q. 'treatment failure gout'.¹⁰⁻¹³

Bij intolerantie en/of allergie is febuxostat en/of benzobromaron te overwegen.^{14,15} Er zijn er 3 vergelijkende studies gedaan in een USA-populatie met febuxostat, waarbij doseringsafhankelijke effectiviteit wordt getoond van febuxostat, een tienmaal duurder maar uitstekend alternatief non-purine xanthine oxidase remmend middel in gevallen dat allopurinol niet verdragen wordt. Dit probleem betreft in Nederland ruim 10% van jichtpatiënten die met allopurinol zijn gestart. Een nieuwe IL-1 blokker (eenmalige subcutane injectie met canakinumab) heeft een prima aanvalscouperende effect. Dit prijzige middel is een fraaie alternatieve therapie als er contra-indicaties voor de gangbare 5 dagen prednisolon 35mg/dag of NSAIDs of colchicine bestaan. Echter de kosten zijn toch relatief laag als men hiermee beperking van ligdagen voor jicht patiënten realiseert.

Deze nieuwe ontwikkelingen vestigen de aandacht op jicht, en maken het mogelijk dat er naast gewichtsreduc-

tie en suikerarme/caloriearme diëten meer farmacotherapeutische opties voor jicht komen, de streefurinezuurwaarden bij meer dan 95% van de jicht patiënten gehaald worden, en daarmee de jichtzorg significant verbeterd.^{13,14} Kortom de jichtzorg in Nederland kan verbeteren als nieuwe behandelopties toepasbaar worden.

Relatie jicht en interstitiële longaandoeningen

Jicht kan de eerste presentatie van sarcoïdose zijn en het wordt nogal eens miskend dat het een onderdeel van deze grillige ziekte kan zijn. Uit de eerste beschrijvingen van sarcoïdose blijkt dat er gesproken werd over jicht terwijl het om sarcoïdose bleek te gaan. De schepper van Sherlock Holmes, Sir Arthur Conan Doyle, was een oogarts. Hij heeft al in 1884 een familie met een multisystemische aandoening beschreven die zich presenteerde met uveïtis, huidafwijkingen en artritis vergelijkbaar met jicht.¹⁶ Echter, deze beschrijving lijkt verdacht veel op sarcoïdose en niet jicht. Jonathan Hutchinson, een van de eersten die sarcoïdose beschreven, was een consulente in het ziekenhuis in London waar Arthur Conan Doyle werkte. Het is duidelijk dat Jonathan Hutchinson's belangstelling, voordrachten en publicaties Conan Doyle sterk hebben beïnvloed.¹⁷ Huidaandoeningen werden belangrijke ingrediënten van plots van vele van Sherlock Holmes' avonturen. Opvallend is ook dat bij een deel van de sarcoïdosepatiënten het urinezuur regelmatig te hoog blijkt te zijn al of niet gepaard gaand met symptomen van jicht.

Markert et al. vonden dat naast andere markers van oxidatieve stress, waaronder een marker voor celschade lactate dehydrogenase (LDH), de urinezuurspiegels verhoogd waren in de bronchialalveolaire lavage (BAL) vloeistof van patiënten met longfibrose (IPF), sarcoïdose, vormen van extrinsieke allergische alveolitis, zoals 'duivenmelkerslong' vergeleken met gezonde controles.¹⁸ In een studie bij muizen toonden Gasse et al. aan dat urinezuur afkomstig uit beschadigde longcellen een belangrijk

endogeen alarm signaal vormt. Urinezuur activeert lokaal de NALP3 inflammasome wat vervolgens weer leidt tot IL-1b productie.¹⁹ Longschade wordt volgens deze onderzoekers getriggerd door urinezuur wat lokaal geproduceerd wordt in de long. Reductie van urinezuur spiegels met behulp van inhibitors van de urinezuursynthese bijvoorbeeld

allopurinol leidde tot een vermindering van de inflammatie in de long, en fibrose. Reductie van urinezuur weefselspiegels en daardoor verminderen van oxidatieve stress zou een nieuwe therapeutische optie kunnen zijn om IL-1b productie te controleren, evenals chronische inflammatoire longpathologie waar oxidatieve stress een rol speelt.

CASUS

Bij een 48-jarige man die zich recent presenteerde met hypercalciëmie, anemie, sensibele polyneuropathie (t.p.v. voeten en onderbenen) en nierfunctiestoornissen, werd de diagnose sarcoidose vastgesteld. De inflammatoire parameters angiotensine convertering enzyme (ACE) en soluble interleukine 2 receptor (sIL2R) waren sterk verhoogd: 299 IU/l (normaalwaarde 18-55 IU/l) en 71.322 pg/ml (normaal <2500 pg/ml) respectievelijk. De hoge resolutie computer tomografie (HRCT) scan toonde een beeld passende bij sarcoidose.



Figuur 3. HRCT waarop vergrote lymfklieren en micronodulaire afwijkingen: intrapulmonaal, enkele pleuraal en langs de fissuren. Beeld kan passen bij sarcoidose.

Een biopsie van een mediastinale lymfeklier middels endoechografie toonde een granulomateuze ontsteking passende bij sarcoidose. Aangezien hij ook forse nierfunctiestoornissen had en een hypercalcemie ging de voorkeur uit naar azathioprine in plaats van methotrexaat. Om vooraf te testen of hij naar verwachting azathioprine kon verdragen werd een thiopurine-S-methyltransferase

(TPMT) test gedaan. Deze was normaal. Er werd gestart met prednison en azathioprine, waarna klachten en bloedwaarden verbeterden. Ongeveer anderhalve maand na het stellen van de diagnose ontstonden forse pijnklachten t.p.v. beide enkels met tevens roodheid. Ook bleken pijnklachten van de knieën en zwelling van de linker elleboog aanwezig. Bij onderzoek door de reumatoloog werd een artritis van metatarsofalangeaal (MTP)-1 links met roodheid over het gehele gewricht en artritiden van de enkels beiderzijds vastgesteld. Verder bleek een bursitis olecrani van de linker elleboog aanwezig. Er waren geen aanwijzingen voor tophi. Het urinezuurgehalte was verhoogd (0.64 mmol/l; normaal waarde < 0.35 mmol/l) in het bloed. Bij microscopisch onderzoek van vocht, verkregen middels gewrichtspunctie van MTP-1 en punctie van synoviaalvocht van de bursa van de linker elleboog, waren veel uraatkristallen aanwezig werd de diagnose jicht bevestigd. De reumatoloog startte met colchicine in een geleidelijk afbouw-schema, waarna de klachten en ontstekingsverschijnselen vrij snel verbeterden. Bij controle bleek de urinezuurspiegel nog verhoogd (0.50 mmol/l), hetgeen een overweging vormde met een urinezuurverlagend middel te starten. Aangezien allopurinol het metabolisme van azathioprine remt met als gevolg versterking van de mogelijk toxische effecten van azathioprine, heeft benzbromaron in dit geval de voorkeur. Helaas zette de verbetering van de inflammatoire parameters en de kliniek zich niet voort (ACE op dat moment 90 IU/l en sIL2R 15.400 pg/ml). In het multidisciplinaire overleg is toen besloten om te starten met infliximab. De verwachting is dat als de sarcoidose goed onder controle komt de jicht ook zal verdwijnen.

Voor de praktijk

Jicht is de meest prevalentie vorm van gewrichtsontsteking en gaat - indien onbehandeld - gepaard met een verhoogd cardiovasculair risico en minder bekend met bepaalde interstitiële longaandoeningen. Naast geslacht en leeftijd, spelen dieet en gewicht ook een rol: men bereikt eerder een positieve uraatbalans bij purine- of fructoserijke voeding of bij sterk afvallen (katabolie). Het stellen van de juiste diagnose is van groot belang voor het behandeltraject. In principe zal levenslange dan wel langdurige behandeling nodig zijn om efficiënt het urinezuur te verlagen. De behandelaar zal bij patiënten met verschillende klinische presentaties jicht in de differentiaal-diagnose dienen te zetten. Voor eenmalige behandeling van een jichtaanval zijn NSAIDs of colchicine of prednisolon, eventueel in refractaire gevallen in combinatietherapie momenteel eerste keus. Wellicht kan in de nabije toekomst voor zeer complexe patiënten een IL-1 blokker aan dit arsenaal worden toegevoegd. Effectieve jichtzorg, evenals kennis betreffende jicht, kunnen nog duidelijk verbeterd worden in Nederland bij zowel patiënten, artsen en autoriteiten.

Referenties

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-328.
2. Feig DI, et al. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-1821.
3. Fels E, Sundy JS. Refractory gout: what is it and what to do about it? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 19-202.
4. Wallace KL, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582-1587.
5. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010; 120: 1791-1799.
6. Choi HK, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-447.
7. Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324.
8. Jansen TL, Lamers-Karnebeek F. Het Jichtformulier. Springer, Houten 2013.
9. Harrold LR, et al. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Ill* 2010; 6: 263-271.
10. Barber C, Thompson K, Haley J. Impact of a rheumatology consultation service on the diagnostic accuracy and management of gout in hospitalized patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 1699-1704.
11. Sarawate C A, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 925-934.
12. Schlesinger N, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1264-1271.
13. Terkeltaub RA. Novel therapies for the treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 236 (doi:10.1186/gr2738).
14. Reinders MK, Jansen TL. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clinical Interventions in Aging* 2010; 5: 7-18.
15. Sundy JS. Progress in the pharmacotherapy of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 188-193.
16. Doyle AC. The remote effects of gout. *Lancet*; 1884; 2. (November)
17. Sharma OP. Arthur Conan Doyle and Jonathan Hutchinson: the sarcoidosis connection. *Sarcoidosis* 1993; 10: 69-70.
18. Markart P, et al. Alveolar oxidative stress is associated with elevated levels of nonenzymatic low-molecular-weight antioxidants in patients with different forms of chronic Fibrosing interstitial lung diseases. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 227-240.
19. Gasse P, et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 903-913.