


Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**

 Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur  
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie  
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede  
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547  
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

**ARTIKELEN**

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

**RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND**

Prof. dr. T. Rustemeyer

**RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE**

Dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL**

**RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD**

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

**RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE**

P.K. Dikrama

**RUBRIEK DERMATOSCOPIE**

Dr. N.A. Kukutsch

**RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE**

Dr. J. Toonstra

**RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**

Dr. H.J. Bovenschen, J. Hendriks

**RUBRIEK PRAKTIJKVOERING**

Dr. C. Vrijman

**RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN**

**RUBRIEK REFERAAT**

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

**RUBRIEK RICHTLIJN**

Dr. J.J.E. van Everdingen

**RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST**

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

**RUBRIEK VERENIGING**

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

**REDIGEREN ABSTRACTS**

L.A. Gonggrijp

**AIOS REDACTEUREN**

Amsterdam, J.L. Klatter; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandek; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info) > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

**UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES**

dchg medische communicatie  
Hans Groen  
Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede  
Telefoon: 023 5514888  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl), e-mail: [derma@dchg.nl](mailto:derma@dchg.nl)

**COPYRIGHT**

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.  
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

**INHOUDSOPGAVE**

**VOORWOORD**

Wetenschappelijke vergadering vrijdag 30 juni 2017 251

**PROGRAMMA**

252

**ROUTEBSCHRIJVING NAAR HET UMCG**

254

**ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN**

2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD) – een nieuw haarverfmolecuul met een verlaagd risico op sensibilisatie 256  
De impact van handeczeem 259  
Allergisch contacteczeem veroorzaakt door Sterillium® 261  
Allergisch contacteczeem veroorzaakt door canvas sneakers: de zoektocht naar het allergeen 264  
Allergisch contacteczeem door transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)-elektroden 269  
Een kind met uitgebreide cutane mastocytose 273

**AUTO-IMMUUN- ÉN GENETISCHE BLAARZIEKTEN**

Jeukende auto-immuunblaarziekte zonder blaren 277  
Nonbulleus cutaan pemfigoïd als jeuk bij ouderen 277  
RNA-gerichte therapie voor epidermolysis bullosa – naar de kern 281  
De queeste naar nieuwe genen in het land van genodermatosen 287  
Een ongewone vorm van pemfigoïd (anti-p200) 289  
Paraneoplastische pemphigus met fatale bronchiolitis obliterans 294  
Fulminante, rituximab-resistente, mucocutane pemphigus vulgaris 299  
Huidfragiliteit met vlekkelijke pigmentatie door transporteiwit Slac2-b-afwijkingen 303

**ONCOLOGIE**

Lokaal uitgebreid faciaal basaalcelcarcinoom met verrassende respons op R-CHOP 308  
Classificatie van het cutaan plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied in relatie tot het risico op lymfkliermetastasering 311  
Hidradenitis suppurativa: de derde oorzaak van vulvacarcinoom 315  
Vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom 319  
Plaveiselcelcarcinomen en epidermolysis bullosa 322

**NOG MEER BLAARZIEKTEN!**

De kunst van het artefact 327  
Mycoplasma geassocieerde rash en mucositis, een nieuwe entiteit?! 330  
Snel progressieve en zeer pijnlijke blaren aan de handen 333  
TEN-like AGEP, een schaap in wolfskleren 337  
Nevirapine geïnduceerd stevens-johnsonsyndroom; een wolf in schaapskleren 342

**VERENIGING**

De waarde van onze toegevoegde waarde 348

**AFBEELDING OMSLAG**

*Blaarkoppen van Karel Buskes (1962).*

Opdracht ter gelegenheid van de inauguratie van prof. M.F. Jonkman (2002) tonende een tweetal nieuwsgierige, jong volwassen, blaarkoppen (Groninger runderras met karakteristieke bruine vlek rond de ogen).

## VOORWOORD

# Wetenschappelijke vergadering vrijdag 30 juni 2017

Beste collega's,

De afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen heet u van harte welkom op de 343e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Het programma bestaat uit vier blokken met drie thema's die tevens de onderzoekslijnen vormen van de afdeling: blaarziekten, huidcarcinomen, en eczemen en allergie. Centraal in iedere voordracht staat een illustratieve casus, ook bij de wetenschappelijke voordrachten. Nieuwe ontwikkelingen in de dermatologie voor zowel diagnostiek als behandeling komen voor het voetlicht. De staf en arts-assistenten hebben de mooiste casus voor u verzameld en uitgediept. Na iedere voordracht bestaat er kort gelegenheid tot vragen stellen. Dr. M.L.A. Schuttelaar verzorgde de redactie van deze aflevering van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, dr. B. Horváth zorgde voor de samenstelling van het wetenschappelijk programma en dr. J.B. Terra tekende voor de organisatie van de dag.

Mede namens de arts-assistenten en de onderzoekers alsmede de stafleden:

Dr. Marieke C. Bolling, dermatoloog  
Dr. Gilles F.H. Diercks, dermatopatholoog  
Drs. Ruud K. Horlings, dermatoloog  
Dr. Barbara Horváth, dermatoloog  
Dr. J. Marja Oldhoff, dermatoloog  
Dr. Hendri H. Pas, biochemicus  
Dr. A. Marjon G. Pasmooij, moleculair-bioloog  
Dr. Emöke Rácz, dermatoloog  
Dr. Marie-Louise A. Schuttelaar, dermatoloog  
Dr. Jorrit B. Terra, dermatoloog  
Dr. Vamsi K. Yenamandra, trial coördinator

wens ik u een leerzame en boeiende vergadering.

*Prof. dr. Marcel F. Jonkman*



## PROGRAMMA 343STE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

### VRIJDAG 30 JUNI 2017

#### Locatie

Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen

Ontvangst: Fonteinpatio

Programma: Blauwe Zaal (intern UMCG-adres: Winkelstraat 1)

---

09.00 – 09.30 uur **Ontvangst en inschrijving**

09.30 – 09.40 uur **Welkomstwoord en opening**  
*Prof. dr. M.F. Jonkman*

---

### 09.40 – 10.35 UUR **ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN**

Voorzitters: *dr. M.L.A. Schuttelaar, dr. M. Oldhoff*

**2-Methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD) – een nieuw haarverfmolecuul met een verlaagd risico op sensibilisatie**

*Dr. M.L.A. Schuttelaar*

**De impact van handeczeem**

*Drs. J.A.F. Oosterhaven*

**Allergisch contacteczeem veroorzaakt door Sterillium®**

*Drs. H.M. Bosker*

**Allergisch contacteczeem veroorzaakt door canvas sneakers: de zoektocht naar het allergeen**

*Drs. J.M. Meijer*

**Allergisch contacteczeem door Transcutane Elektrische Neuro Stimulatie (TENS)-elektroden**

*Drs. D. Dittmar*

**Een kind met uitgebreide cutane mastocytose**

*Dr. I.E. Deckers*

10.35 – 11.05 uur **Koffiepauze**

---

### 11.05 – 12.15 UUR **AUTO-IMMUUN- ÉN GENETISCHE BLAARZIEKTEN**

Voorzitters: *dr. M.C. Bolling, dr. G.F.H. Diercks*

**Jeukende auto-immuunblaarziekte zonder blaren**

*Drs. J.M. Meijer*

**RNA-gerichte therapie voor epidermolysis bullosa – naar de kern**

*Drs. J. Bremer*

**De queeste naar nieuwe genen in het land van genodermatosen**

*Dr. M.C. Bolling*

**Een ongewone vorm van pemfigoïd (anti-p200)**

*Drs. A. Lamberts*

**Paraneoplastische pemphigus met fatale bronchiolitis obliterans**

*Dr. A. Poot*

**Fulminante, rituximab-resistente, mucocutane pemphigus vulgaris**

*Dr. A. Gostynski*

**Huidfragiliteit met vlekkelijke pigmentatie door transporteiwit Slac2-b-afwijkingen**

*Drs. I. Turcan*

12.15 – 13.15 uur

**Lunch**

13.15 – 14.30 uur

**Algemene Ledenvergadering NVDV**

**14.30 – 15.15 UUR**

**ONCOLOGIE**

---

*Voorzitters: dr. J.B. Terra, dr. E. Rácz*

**Lokaal uitgebreid faciaal basaalcelcarcinoom met verrassende respons op R-CHOP**

*Drs. M.C. Urgert*

**Classificatie van het cutaan plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied in relatie tot het risico op lymfkliermetastasering**

*Drs. M.S. Haisma*

**Hidradenitis suppurativa: de derde oorzaak van vulvacarcinoom**

*Dr. I.C. Janse*

**Vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom**

*Drs. Y.S. Zuidema*

**Plaveiselcelcarcinomen en epidermolysis bullosa**

*Dr. J.L. Dickinson-Blok*

15.15 – 15.45 uur

**Koffiepauze**

**15.45 – 16.30 UUR**

**NOG MEER BLAARZIEKTEN!**

---

*Voorzitters: dr. B. Horváth, Prof.dr. M.F. Jonkman*

**De kunst van het artefact**

*Dr. W.A. Christoffers*

**Mycoplasma geassocieerde rash en mucositis, een nieuwe entiteit?!**

*Drs. F. Homan*

**Snel progressieve en zeer pijnlijke blaren aan de handen**

*Drs. M.J. Koldijk*

**TEN-like AGEP, een schaap in wolfskleren**

*Drs. K. Politiek*

**Nevirapine geïnduceerd stevens-johnsonsyndroom; een wolf in schaapskleren**

*Dr. M. Wiegman*

Vanaf 16.30 uur

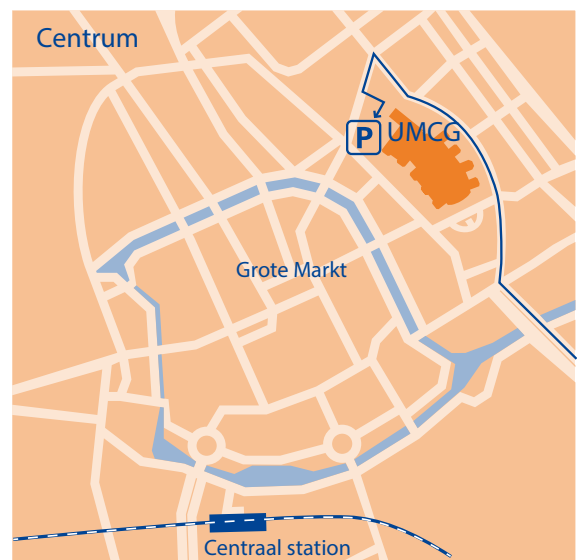
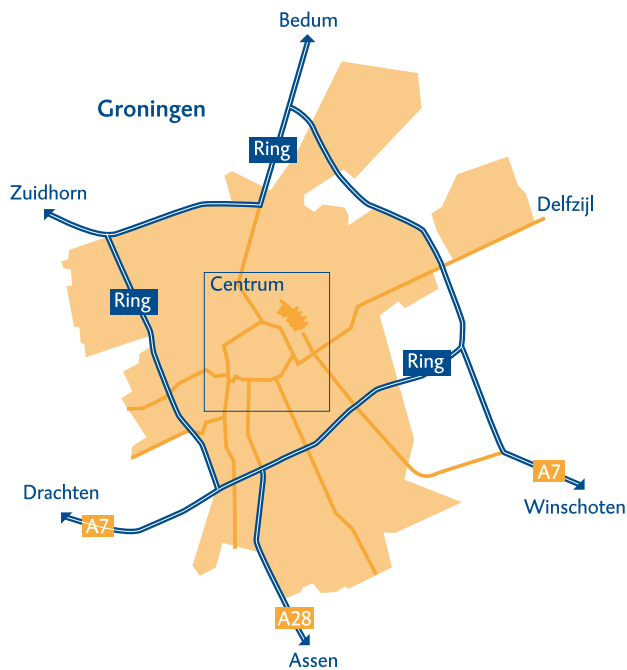
**Afsluiting en borrel**

## ROUTEBESCHRIJVING NAAR HET UMCG

Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Hanzeplein 1  
 9713 GZ Groningen  
 Telefoon (050) 361 61 61



**umcg**



### MET DE AUTO

U kunt parkeren in UMCG Parkeergarage Noord (betaald parkeren). Om deze parkeergelegenheid te bereiken kunt u vanaf de Ring de borden 'UMCG-Noord' volgen. Adres voor navigatiesystemen: Groningen, Vrydemalaan.

Zie ook: [www.umcg.nl](http://www.umcg.nl) > Het UMCG > Over het UMCG > Bereikbaarheid

### MET HET OPENBAAR VERVOER

U kunt het UMCG goed bereiken met het openbaar vervoer. Zowel stads- als streekbussen rijden vanaf het Centraal Station in ongeveer tien minuten naar het UMCG. Er zijn bussen die bij de hoofdingang stoppen, bij de zij-ingang aan de Oostersingel en bij ingang Noord. U kunt het UMCG ook goed bereiken met de P+R Citybus. Omdat de busdiensten aan veranderingen onderhevig zijn, verwijzen wij u voor actuele vervoersinformatie naar [www.qbuzz.nl](http://www.qbuzz.nl), 9292.nl.

## ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN

# 2-methoxymethyl-*p*-phenylene-diamine (ME-PPD) – een nieuw haarverfmolecuul met een verlaagd risico op sensibilisatie

M.L.A. Schuttelaar

M.L.A. Schuttelaar  
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair  
Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
Dr. M.L.A. Schuttelaar  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Dermatologie  
Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

Het kleuren van haar is populair. Een recente grote Europese cross-sectionele studie bij 10.425 individuen in de algemene bevolking liet zien dat 50,9% ooit het haar had gekleurd en dat 35% dat in de voorafgaande twaalf maanden had gedaan. De prevalentie van de individuen die ooit hun haar verfdien was veel hoger bij vrouwen (81,4%) dan bij mannen (18,5%).<sup>1</sup> Haarverfproducten kunnen bij consumenten ernstige contactallergische reacties geven in het gelaat, op de scalp en in de nek. Bij kapsters veroorzaken ze met name handeczeem.

De meeste onderzoeken naar de prevalentie van contactallergieën zijn gebaseerd op plakproeven die zijn verricht bij patiënten met klachten van eczeem. In de Europese standaardreeks wordt *p*-phenylenediamine (PPD, 1,4-diaminobenzene, CAS no. 106-50-3) sinds vele jaren gebruikt als een indicator voor contactallergie voor haarverfproducten. Recent verscheen een publicatie waarin contactallergieën voor PPD in twaalf landen in Europa werden geëvalueerd over de periode 2002 tot 2012.<sup>2</sup> De prevalentie van PPD-contactsensibilisatie bij de plakproefpopulatie in Europa voor de hele periode lag rond de 4% en varieerde tussen de twaalf landen van 2,3% tot 5,8%. Deze prevalentie daalde niet over de jaren. Een onderzoek naar contactallergie voor PPD in de

algemene bevolking in vijf Europese landen liet een prevalentie van contactallergie voor PPD van 0,8% zien.<sup>1</sup> Opvallend was dat er geen verschil was in de prevalentie van PPD-allergie tussen de groep die haarverf gebruikte en de groep die dat nooit had gedaan. Ook was er geen verschil in prevalentie tussen vrouwen en mannen. Een zwarte henna tattoo bleek wel een belangrijke risicofactor voor PPD-contactallergie te zijn.<sup>1</sup>

## ALLERGENEN IN HAARVERF

Permanente haarkleuring is gebaseerd op de oxidatie van *precursors* (*intermediates*) die behoren tot de groepen van *p*-diamines of *p*-aminophenolen door waterstofperoxide, in de aanwezigheid van verschillende *couplers*. De grote gekleurde moleculen die zo ontstaan zijn te groot om door diffusie weer uit het haar te verdwijnen. Hierdoor ontstaat een permanente haarkleuring, die zal blijven bestaan totdat het haar is uitgegroeid. PPD is de meest bekende *precursor* in oxidatieve haarverfproducten en een sterk allergeen. De goede eiwitbindende eigenschappen en het lage molecuulgewicht zorgen ervoor dat PPD gemakkelijk de haarschacht kan penetreren. Toluene-2-5-diamine (TDA, 1,4-diamino-2-methylbenzene, CAS no. 95-70-5; synoniem *p*-toluenediamine, PTD) en *p*-aminophenol (CAS no. 123-30-8) zijn twee andere belangrijk *precursors* die ook sterke allergeen zijn.<sup>3</sup>

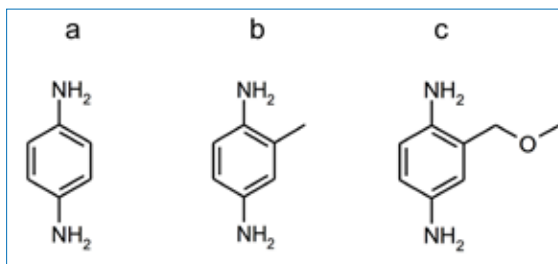
## 2-METHOXYMETHYL-*P*-PHENYLENEDIAMINE: EEN NIEUW HAARVERFMOLECUUL

Sinds vele jaren doen haarverffabrikanten onderzoek naar haarverfproducten met een gereduceerd sensibilisatierisico. Het doel was om een *precursor* te ontwikkelen die dezelfde kleurkwaliteit kon leveren als PPD of TDA maar met minder allergene eigenschappen. Daarom werd recent 2-methoxymethyl-*p*-

phenylenediamine (ME-PPD, CAS no. 337906-36-2) ontwikkeld.<sup>4</sup> De introductie van een methoxymethyl-zijtak aan PPD resulteerde in een PPD-derivaat met goede haarkleureigenschappen (figuur 1.) ME-PPD werd ontwikkeld ter preventie van sensibilisatie bij individuen die beginnen met het kleuren van het haar en voor individuen die nog niet gesensibiliseerd zijn voor andere precursors zoals PPD en TDA. ME-PPD-bevattende haarverfproducten werden dus niet ontwikkeld voor individuen die al een haarverfallergie hebben. De allergene eigenschappen van ME-PPD werden in verschillende studies onderzocht. In-vitrostudies onderzochten ME-PPD op eiwitreactiviteit (*protein reactivity*) en op de potentie om dendritische cellen te activeren.<sup>4</sup> Deze studies toonden een zwakke immuunrespons op ME-PPD. Een in-vivostudie, de *local lymph node assay* (LLNA), toonde dat de eigenschappen van ME-PPD om sensibilisatie te induceren zwakker zijn dan die van PPD en TDA.<sup>5,6</sup>

### RISICOANALYSE VOOR SENSIBILISATIE

De veiligheid van haarverf voor consumenten wordt gereguleerd in de Europese Cosmeticaverordening (1223/2009/EG). De maximale toegestane concentratie van PPD en TDA in haarverf is 2%. Desondanks worden sommige mensen gesensibiliseerd voor deze allergenen. Om het risico op sensibilisatie in kaart te brengen is het nodig te onderzoeken in welke mate een consument wordt blootgesteld aan allergenen bij het gebruik van haarverf. Er is een verschil tussen de op de huid aangebrachte dosis en de beschikbare dosis in de huid. De beschikbare dosis in de huid, de MEL (*measured exposure level*) wordt bepaald door middel van percutane penetratiestudies en is een goede maat voor de blootstelling van consumenten aan haarverfallergenen. Deze studies hebben ook aangetoond dat de MEL toeneemt bij een langere blootstelling aan het allergeen; er blijkt een lineair verband te zijn tussen de MEL en de tijdsduur van blootstelling.<sup>7</sup> De *no expectation sensitization induction level* (NESIL) is de concentratie waarbij een stof contactsensibilisatie kan induceren: de drempelconcentratie voor sensibilisatie.<sup>4,8</sup> Indien de dosis waaraan de con-



Figuur 1. Chemische structuurformules van de haarverfprecursors: a. p-phenylenediamine (PPD); b. 1,4-diamino-2-methylbenzene (TDA); c. 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD).

sument wordt blootgesteld (MEL) hoger is dan de drempelconcentratie voor sensibilisatie (NESIL) kan sensibilisatie ontstaan. In tabel 1 worden de MEL en NESIL vergeleken van PPD, TDA, resorcinol en ME-PPD. Resorcinol is ter vergelijking meegenomen; het is een molecuul in haarverf dat nagenoeg geen contactallergieën geeft. Bij PPD en TDA is de drempelconcentratie voor sensibilisatie vergelijkbaar met de concentratie waaraan de consument wordt blootgesteld tijdens een haarverfprocedure, waardoor er een mogelijk risico is op sensibilisatie. Voor resorcinol is de NESIL vele malen hoger dan de MEL, wat aangeeft dat er een zeer laag risico op sensibilisatie is. Voor ME-PPD is de NESIL eveneens vele malen hoger dan de MEL, wat voorspelt dat er een laag risico op sensibilisatie is.<sup>4,6</sup>

### KLINISCHE STUDIES NAAR KRUISREACTIVITEIT

In drie klinische studies werd de kruisreactiviteit van ME-PPD in PPD-allergische individuen onderzocht.<sup>9-11</sup> De vraag was of met een *open use test* met een ME-PPD-bevattende haarverf (30-45 minuten op de onderarm en afwassen) kruisreactiviteit kon worden aangetoond bij PPD-allergische individuen die een voorgeschiedenis hadden van huidklachten ten gevolge van haarverf. De onderzoeken lieten zien dat in 30-48% kruisreactiviteit kon worden aangetoond. Dat wil zeggen dat de PPD-allergische individuen reageerden op de ME-PPD-bevattende haarverf op de onderarm. Ook werd onderzocht

Tabel 1. Risicoanalyse voor sensibilisatie.<sup>4,8</sup>

Haarverfprecursor	Drempelconcentratie voor sensibilisatie (NESIL; µg/cm <sup>2</sup> )	Blootstelling consument hair dyeing event (MEL; µg/cm <sup>2</sup> )	Vergelijking NESIL/MEL	Geassocieerd met allergisch contacteczeem consumenten
PPD	27,5	16,1	< 2	ja
TDA	41,6	22,7	< 2	ja
Resorcinol	350	3,1	>100	Geen relevant haarverfallergeen
ME-PPD	1075	8,8	>100	Niet te verwachten (wel kruisreactiviteit bij PPD-allergische individuen)

PPD: p-Phenylenediamine; TDA: 1,4-diamino-2-methylbenzene; ME-PPD: 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine.



hoeveel individuen tolerant waren voor de ME-PPD-bevattende haarverf in de *open use test*, waarbij het uitgangspunt de sterkte van de originele PPD-plakproef was. Van de individuen met een originele zwak positieve plakproef op PPD, bleek 60-100% tolerant voor ME-PPD-bevattende haarverf in de test op de onderarm. Van de PPD-allergische individuen met een originele sterk positieve plakproef op PPD was 42-86% tolerant voor ME-PPD-bevattende haarverf, en van de extreem positieve reacties op PPD was 33-50% tolerant.<sup>9-11</sup>

## CONCLUSIE

Tot voor kort werden veelal sterk tot zeer sterk sensibiliserende moleculen gebruikt in permanente haarverf, zoals PPD en TDA. Recent werd ME-PPD ontwikkeld, een PPD-derivaat met matige sensibiliserende eigenschappen. De risicoanalyse voor sensibilisatie laat zien dat de drempelconcentratie voor sensibilisatie vele malen hoger is dan de concentratie waaraan de consument wordt blootgesteld tijdens een haarverfprocedure, wat voorspelt dat er een laag risico op sensibilisatie voor ME-PPD is. Bij PPD-allergische patiënten wordt bij een deel kruisreactiviteit met ME-PPD gezien. Hoewel ME-PPD werd ontwikkeld voor de preventie van sensibilisatie, lijkt het getolereerd te worden in een deel van de allergische individuen. Desalniettemin blijft het advies aan alle PPD-allergische patiënten niet te gaan kleuren met een ME-PPD-bevattende haarverf. Vooralsnog is het niet zinvol om plakproeven te doen met ME-PPD; een plakproef met PPD in de standaardreeks is adequaat.

## LITERATUUR

1. Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy to *p*-phenylenediamine in the european general population. *J Invest Dermatol* 2016;136:409-15.

2. Schuttelaar ML, Vogel TA, Rui F, et al. ESSCA results with the baseline series, 2002-2012: *P*-phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2016;75:165-72.
3. Uter W, Bensefa-Colas L, Frosch P, et al. Patch testing with hair cosmetic series in europe: A critical review and recommendation. *Contact Dermatitis* 2015;73:69-81.
4. Goebel C, Troutman J, Hennen J, et al. Introduction of a methoxymethyl side chain into *p*-phenylenediamine attenuates its sensitizing potency and reduces the risk of allergy induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;274:480-7.
5. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Memorandum on hair dye chemical sensitization (SCCS/1509/13). 26 February 2013.
6. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on 2-methoxy-methyl-*p*-phenylenediamine (SCCS/1491/12). 26 February 2013.
7. Goebel C, Coenraads PJ, Rothe H, et al. Elicitation of the immune response to *p*-phenylenediamine in allergic patients: The role of dose and exposure time. *Br J Dermatol* 2010;163:1205-11.
8. Goebel C, Diepgen TL, Krasteva M, et al. Quantitative risk assessment for skin sensitisation: Consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64:459-65.
9. Blomeke B, Pot LM, Coenraads PJ, Hennen J, Kock M, Goebel C. Cross-elicitation responses to 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine under hair dye use conditions in *p*-phenylenediamine-allergic individuals. *Br J Dermatol* 2014.
10. Zahir A, Kindred C, Blomeke B, Goebel C, Gaspari AA. Tolerance to a hair dye product containing 2-methoxymethyl-*P*-phenylenediamine in an ethnically diverse population of *P*-phenylenediamine-allergic individuals. *Dermatitis* 2016;27:355-61.
11. Schuttelaar ML, Dittmar D, Coenraads PJ, et al. Cross-elicitation responses to 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine in *p*-phenylenediamine allergic patients. Manuscript in preparation.

## SAMENVATTING

*p*-phenylenediamine (PPD) en toluene-2,5-diamine (TDA) zijn sterke allergenen en de meest gebruikte precursors in oxidatieve haarverfproducten. Recent werd 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine (ME-PPD) ontwikkeld, een precursor met vergelijkbare kleureigenschappen en een verlaagd risico op sensibilisatie. ME-PPD werd ontwikkeld ter preventie van sensibilisatie, niet voor individuen die reeds gesensibiliseerd zijn voor haarverfallergenen zoals PPD of TDA. Klinische studies toonden aan dat PPD allergische individuen kunnen kruisreageren met ME-PPD, maar dat ME-PPD soms ook getolereerd wordt.

## TREFWOORDEN

contactallergie – allergisch contacteczeem *p*-phenylenediamine – 2,5-toluenediamine – 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine

## SUMMARY

*p*-Phenylenediamine (PPD) and toluene-2,5-diamine (TDA) are the most common precursors in oxidative hair dyes and they are strong sensitizing chemicals. Recently 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine (ME-PPD) was developed, a precursor with similar color performance with reduced skin sensitization potential. ME-PPD has been developed for the prevention of sensitization, not for those who have been sensitized to other hair dye precursors, such as PPD and TDA. Clinical studies showed that PPD allergic individuals can cross-react with ME-PPD, but that ME-PPD also appears to be tolerated in some PPD allergic individuals.

## KEYWORDS

contact allergy – allergic contact dermatitis – *p*-phenylenediamine – 2,5-toluenediamine – 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Subsidie van Procter en Gamble, Duitsland, voor een klinische studie naar ME-PPD.



# De impact van handeczeem

J.A.F. Oosterhaven<sup>1</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios & Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Jart Oosterhaven

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

E-mail: j.a.f.oosterhaven@umcg.nl

Handeczeem is een multifactoriële aandoening met een éénjaarsprevalentie van bijna 10% in de bevolking van Scandinavië en West-Europa.<sup>1,2</sup> Risicofactoren voor het ontwikkelen van handeczeem zijn constitutioneel eczeem, contactallergieën en het doen van nat werk. Het betreft dan met name het chronische handeczeem dat langer dan drie maanden duurt of vaker dan eens per jaar recidiveert.<sup>3</sup> Roken zou een rol kunnen spelen bij de pathogenese ofwel het in stand houden van de aandoening, maar hierover is in de literatuur nog geen overeenstemming.<sup>4,5</sup> Frequentie opvlammingen en een ernstig handeczeem zijn geassocieerd met een slechte langetermijnprognose. Dit vertaalt zich met name bij vrouwen, die vaker 'nat werk'-beroepen uitvoeren, regelmatig in gedwongen afwezigheid van het werk door het handeczeem. De aandoening kan op deze manier zelfs leiden tot baanverlies en brengt vervolgens ook problemen met zich mee bij het vinden van een nieuwe baan.<sup>6</sup> Daarnaast werd in een groot Europees onderzoek gevonden dat handeczeem sterk is geassocieerd met angst en depressie. Patiënten met dertien verschillende dermatologische aandoeningen vulden een vragenlijst in. De relatie tussen handeczeem en angst/depressie bleek sterker bij handeczeem dan bij de meeste andere dermatologische aandoeningen. Handeczeem eindigde in de top drie, samen met psoriasis en ulcus cruris.<sup>7</sup>

Dit alles kan een forse psychosociale impact hebben op het individu. Dat is meetbaar te maken door onder andere te kijken naar kwaliteit van leven. In een eerder stadium werd dit al gedaan met generieke (specifieke) en huidspecifieke meetinstrumenten, respectievelijk de Euroqol EQ-5D-vragenlijst en de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Met deze meetinstrumenten werd een significant verminderde kwaliteit van leven gemeten bij handeczeempatiënten. De EQ-5D-score was vergelijkbaar met die van patiënten met psoriasis of astma en de stijging van de DLQI-score correleerde met toenemende ziekte-ernst van het handeczeem.<sup>8,9</sup> Hoewel deze

onderzoeken een globaal idee geven van de kwaliteit van leven bij handeczeempatiënten, kan men zich afvragen in hoeverre ze de ware omvang van het probleem weergeven. De gebruikte meetinstrumenten missen namelijk veel ziektespecifieke aspecten en zouden dus kunnen leiden tot onderrapportage van de belemmeringen die de aandoening met zich meebrengt.<sup>10,11</sup> In 2014 publiceerden Ofenloch et al. een ziektespecifieke vragenlijst voor handeczeem: de *Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire* (QOLHEQ). In deze publicatie werden eveneens de resultaten getoond van de eerste validatiestudie in een Duitse patiëntenpopulatie. De QOLHEQ bestaat uit vier subdomeinen; symptomen, emoties, functies en behandeling/preventie. De validatiestudie toonde dat zowel de subscore per domein, als de totale score kunnen worden gebruikt om patiënten te evalueren. Met name op het gebied van responsiviteit (het vermogen van een meetinstrument om veranderingen te detecteren) scoorde de QOLHEQ beter dan generieke en huidspecifieke kwaliteit-van-leveninstrumenten.<sup>12</sup> Om de QOLHEQ ook in Nederland te kunnen gaan gebruiken dient deze eerst te worden gevalideerd in een Nederlandse populatie. Het uitvoeren van zo'n studie en het correct verwerken van de resultaten kan ingewikkeld zijn. Om deze reden schreven wij een richtlijn voor correcte vertaling en validatie van kwaliteit-van-levenvragenlijsten, met de focus op de QOLHEQ.<sup>13</sup> Dit moet op den duur leiden tot een meer geïndividualiseerde behandeling voor handeczeempatiënten met een verminderde kwaliteit van leven, die meer toegespitst is op de domeinen waarin patiënten specifiek belemmering ervaren.

Ook financieel is de impact van handeczeem evident. Afgelopen jaar publiceerden wij een review over de kosten die het hebben van handeczeem met zich meebrengt voor het individu en de maatschappij. We includeerden hierin zes artikelen uit verschillende landen (Duitsland [3x], Italië, Nederland en de Verenigde Staten), extraheerden de financiële data en evalueerden de kwaliteit van de artikelen. Uit deze review bleek dat de gemiddelde totale jaarlijkse kosten per patiënt variëren van € 1.311,- tot € 9.792,-. Met name ernstig en werkgerelateerd handeczeem bleken duur te zijn. Vooral de afwezigheid van werk door de ziekte (ziekteabsenteïsme) is een grote factor in deze bedragen. Zulke kosten worden gerekend tot de indirecte 'zogenaamde' kosten. Dit zijn kosten waarbij productieverlies gerelateerd aan de ziekte leidt tot financieel verlies. Tot wel 70% van de totale kosten van het hebben van handeczeem lijken aan indirecte kosten te kunnen worden toegeschreven.<sup>14</sup>

Toch is het goed mogelijk dat dit nog altijd een grove onderschatting is van de ware indirecte kosten. In 2005 verscheen er een publicatie van Collins et al. waarin werd onderzocht wat de totale kosten van chronische ziekten waren voor een groot bedrijf in de Verenigde Staten.<sup>15</sup> Uit dit onderzoek bleek dat patiënten met een chronische ziekte vaak tóch aan het werk gaan, terwijl ze dat vanwege hun ziekte beter niet hadden kunnen doen. Dit wordt ziektepresenteïsme genoemd. Patiënten zijn hierdoor regelmatig minder productief over een langere periode en hebben een grotere kans om uiteindelijk meer ziekteabsenteïsme te gaan vertonen. Dit geldt voor veel chronische aandoeningen en blijkt ook relevant bij het hebben van eczeem.<sup>16</sup> In een Italiaanse studie door Cortesi et al., die tevens is opgenomen in onze kostenreview, is getracht de omvang van ziektepresenteïsme uit te drukken. De auteurs vonden dat 65% van de handeczeempatiënten met een betaalde baan gezondheidsproblemen had die interfereerden met hun werkefficiëntie gedurende een gemiddelde van 10,1 dagen/maand per patiënt. Of deze gezondheidsproblemen echter enkel aan handeczeem toe te schrijven waren, is helaas niet duidelijk.<sup>17</sup> Bovendien is deze meting gedaan met behulp van de korte versie van de *Health and Labour Questionnaire* (SF-HLQ), waarvan in een recente review de meeteigenschappen onvoldoende bewezen werden geacht om productieverlies door ziektepresenteïsme betrouwbaar te meten (evenals twintig vergelijkbare meetinstrumenten).<sup>18</sup> Om dit probleem dus zorgvuldig in kaart te kunnen brengen, zal er eerst een adequaat meetinstrument moeten worden ontwikkeld. De *iMTA Productivity Cost Questionnaire* zou een mogelijke optie kunnen zijn zodra deze adequaat gevalideerd is.<sup>19</sup>

In Nederland is één studie gedaan naar het voorkomen van ziektepresenteïsme bij handeczeem. In deze studie werd specifiek gekeken naar verpleegkundigen in een ziekenhuis. Dit onderzoek toonde lage percentages aan voor zowel de éénjaarsprevalentie van handeczeem (12%), als voor ziektepresenteïsme (3,1%) en -absenteïsme (1,7%) door handeczeem in deze groep. Deze lage percentages kunnen mogelijk worden verklaard doordat de steekproef overwegend uit deelnemers met vrij mild handeczeem bestond, waardoor de impact op het werk gering was. In andere beroepen en bij patiënten met ernstiger handeczeem liggen deze percentages waarschijnlijk hoger. Om dit te onderzoeken zijn wij momenteel bezig met een studie in onze eigen patiëntengroep.

Het is evident dat handeczeem een grote impact kan hebben op patiënten, alsook op de maatschappij. Meer onderzoek in dit veld leidt tot meer aandacht voor de psychosociale, werkgerelateerde en financiële kanten van deze aandoening en daarmee hopelijk op den duur tot een betere, meer geïndividualiseerde benadering van mensen die door deze aandoening worden belemmerd.

## LITERATUUR

1. Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med* 2012;367:1829-37.
2. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2010;62:75-87.
3. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:e1-22.
4. Sorensen JA, Fisker MH, Agner T, Clemmensen KK, Ebbelhej NE. Associations between lifestyle factors and hand eczema severity: are tobacco smoking, obesity and stress significantly linked to eczema severity? *Contact Dermatitis* 2017;76:138-45.
5. Lukacs J, Schliemann S, Elsner P. Association between smoking and hand dermatitis—a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1280-4.
6. Petersen AH, Johansen JD, Hald M. Hand eczema - prognosis and consequences: a 7-year follow-up study. *Br J Dermatol* 2014;171:1428-33.
7. Dalgaard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GB, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015;135:984-91.
8. Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009;161:397-403.
9. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 2008;59:43-7.
10. Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. Quality of life of patients with occupationally-induced hand eczema. *Hautarzt* 2004;55:28-30.
11. Ahmed A, Shah R, Papadopoulos L, Bewley A. An ethnographic study into the psychological impact and adaptive mechanisms of living with hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:495-501.
12. Ofenloch RF, Weisshaar E, Dumke AK, Molin S, Diepgen TL, Apfelbacher C. The Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ): validation of the German version of a new disease-specific measure of quality of life for patients with hand eczema. *Br J Dermatol* 2014;171:304-12.
13. Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA, Apfelbacher C, Diepgen TL, Ofenloch RF. Guideline for translation and national validation of the Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Contact Dermatitis* 2017 Accepted for publication.
14. Politiek K, Oosterhaven JA, Vermeulen KM, Schuttelaar ML. Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis* 2016;75:67-76.
15. Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, Ozminkowski RJ, Nicholson S, Billotti GM, et al. The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med*;47:547-57.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Handeczeem heeft een grote impact op patiënten. Psychosociaal, werkgerelateerd en financieel kunnen patiënten ernstig worden belemmerd door deze aandoening. Depressie en angsten zijn gecorreleerd met handeczeem. De aandoening leidt tot ziektepresenteïsme en -absenteïsme op het werk. Verder kan handeczeem hoge kosten met zich meebrengen. De belemmering die patiënten ervaren op al deze terreinen valt uit te drukken in het verlies van kwaliteit van leven. Een nieuw meetinstrument dat specifiek kwaliteit van leven bij handeczeem meet is de *Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire* (QOLHEQ). Het gebruik van een dergelijk meetinstrument biedt meer mogelijkheden om de problemen van patiënten in kaart te brengen dan de instrumenten die momenteel gebruikt worden, zoals de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Aandacht voor de impact van de aandoening op al deze terreinen biedt de mogelijkheid om meer geïndividualiseerde zorg te leveren aan patiënten met handeczeem.

### TREFWOORDEN

handeczeem – impact – kwaliteit van leven – kosten – absenteïsme – presenteïsme

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### SUMMARY

Hand eczema has a large impact on patients. The disease can severely affect patients psychosocially and financially and can influence their occupation. Depression and anxiety are associated with hand eczema. It can also lead to sickness presenteeism and absenteeism from work. Furthermore, hand eczema can induce high costs. Overall patients experience a loss of quality of life. A new measurement instrument that specifically measures this in hand eczema patients is the Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). The use of this instrument provides a better opportunity to assess the issues of patients compared to currently used instruments like the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Focus on the overall impact of the disease makes it possible to provide more individualized care for patients with hand eczema.

### KEYWORDS

hand eczema – impact – quality of life – costs – absenteeism – presenteeism

# Allergisch contacteczeem veroorzaakt door Sterillium®

H.M. Bosker<sup>1</sup>, P.J. Coenraads<sup>2</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
Hilde M. Bosker  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Dermatologie  
Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
E-mail: h.m.bosker@umcg.nl

Handeczeem is een veelvoorkomende arbeidsgerelateerde huidaandoening bij medewerkers in de gezondheidszorg. De etiologie is multifactorieel waarbij constitutioneel eczeem, herhaaldelijk contact met irriterende stoffen en contactallergieën risi-

cofactoren zijn voor het ontstaan van handeczeem. Een contactallergie kan een bijdragende oorzakelijke factor zijn maar is zelden de enige oorzaak van het handeczeem. We presenteren een 56-jarige verpleegkundige met arbeidsgerelateerd handeczeem op basis van een contactallergie voor 1-propanol (CAS 71-23-8, synoniemen: n-propanol, n-propyl alcohol), dat een bestandsdeel is van het handdesinfectans Sterillium®.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Patiënte werd verwezen door de bedrijfsarts naar de polikliniek in verband met sinds enkele maanden bestaand handeczeem met jeukklachten en in periodes aanwezigheid van blaasjes. Op kinderleeftijd had zij last van constitutioneel eczeem. Ze had nooit eerder handeczeem gehad. Sinds 30 jaar was

zij werkzaam als obstetrieverpleegkundige waarbij haar werkzaamheden in de laatste jaren niet veranderd waren. De frequentie van het handen wassen werd geschat op 25-30x/dag waarbij altijd zeep werd gebruikt en patiënte droeg ongeveer 30 min/dag rubberen handschoenen. Daarnaast desinfecteerde zij haar handen frequent met een op alcohol gebaseerde desinfectans, Sterillium®. Op het moment van presenteren had zij deze frequentie al gereduceerd naar 1-2x/dag aangezien zij vermoedde dat het gebruik ervan de klachten verergerden. Overige irritatieve belasting bestond uit afwassen 2x/dag en 3-4x/wk het huis schoonmaken.

### Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de handpalmen en interdigitaal zagen wij onscherp begrensd erytheem en squamae. Op de rest van de handen werden op dat moment geen afwijkingen gezien.

### Epicutane allergietesten

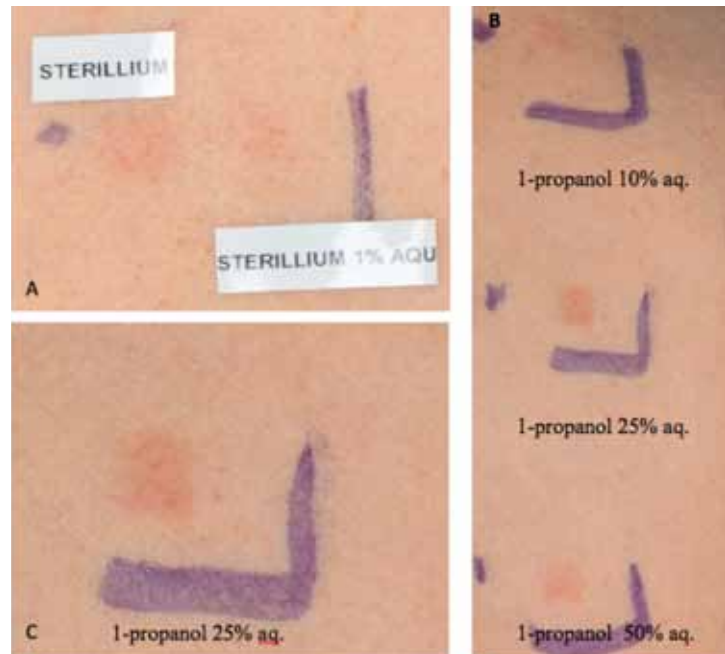
Epicutane allergietesten werden verricht met onze uitgebreide Europese standaardreeks (TRUE Testpanel 1 en 2, SmartPractice, en aanvullende allergenen verstrekt door Chemotechnique®, Vellinge, Sweden; getest in Van der Bend Kamers, Brielle, Nederland), cosmeticareeks, parfumreeks, rubberreeks, Sterillium®, de ingrediënten van Sterillium® en vijf alternatieve desinfectans. De testen vonden plaats volgens de *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG)-criteria en werden afgelezen op dag 3 en dag 7 na aanbrengen.<sup>1</sup> Positieve reacties werden gezien op Sterillium® en 1-propanol, beide in diverse concentraties (figuur 1). Patiënte toonde tevens positieve reacties op de alternatieve handdesinfectantia die 1-propanol bevat, in tegenstelling tot de negatieve reacties op de desinfectantia waar geen 1-propanol in verwerkt was. Aanvullend werden tien controlepatiënten getest, waarbij geen positieve reacties werden gezien op 1-propanol 10%, 25% en 50% aqua. De eveneens aangetoonde contactallergie voor thiomersal en oleamidopropyl-dimethylamine werden als niet relevant beschouwd aangezien patiënte niet met deze stoffen in aanraking kwam (tabel 1).

### Conclusie

Arbeidsgerelateerd handeczeem op basis van een contactallergie voor 1-propanol in Sterillium® en irritatieve belasting.

### Beleid en beloop

De klachten van patiënte verdwenen nadat zij de Sterillium® vermeed en een door ons geadviseerd vervangende handdesinfectans ging gebruiken. Tevens werden algemene adviezen gegeven omtrent het verminderen van de ortho-ergische belasting door middel van minder water- en zeepcontact, het dragen van katoenen handschoenen onder werkhandschoenen en op regelmatige basis smeren van emolliëns.



Figuur 1. Epicutane allergietesten. 1A. Zwak positieve reacties op Sterillium® en Sterillium® 1% aqua. 1B. Zwak positieve reactie op 1-propanol 10%, 25% en 50% aqua. 1C. Detailfoto van de zwak positieve reactie op 1-propanol 25% aqua.

### BESPREKING

Om nosocomiale infecties in de gezondheidszorg te voorkomen, is desinfectie van de handen noodzakelijk. In veel Europese landen wordt Sterillium® gebruikt als een op alcohol gebaseerde desinfectans, die onder andere 1-propanol, 2-propanol (CAS 67-63-0, synoniemen: isopropanol, isopropyl alcohol), myristyl alcohol (CAS 112-72-1, synoniem: 1-tetradecanol), een kleurstof en een geurstof bevat. Allergisch contacteczeem bij medewerkers in de gezondheidszorg veroorzaakt door een desinfectans is zelden beschreven. Veelal berust het handeczeem op de frequente irritatieve belasting.<sup>2,3</sup> Een contactallergie voor 1-propanol is slechts eenmaal eerder beschreven.<sup>4</sup> Deze casus betreft een laboratoriummedewerker van een cosmetisch bedrijf voor haarcosmetica waarbij met de epicutane allergietesten een sterk positieve reactie werd gevonden voor 1-propanol 99,5%, een zwak positieve reactie voor 1-propanol 50% aqua en een dubieuze reactie voor 1-propanol 10% aqua. Daarbij werden contactallergieën voor 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol en methanal aangetoond. Het opvallende aan deze casus is dat de medewerker niet werkzaam was in de gezondheidszorg, terwijl handdesinfectans met name in deze sector wordt gebruikt.

Een contactallergie voor 2-propanol is beschreven in een serie van 44 gevallen en enkele casereports.<sup>5</sup> Dit wordt vaak gebruikt als een conserveermiddel in veel oplossingen, gels en schuimproducten. In de beschreven caseserie waren 3 verpleegkundigen waarbij de aangetoonde contactallergie kon worden verklaard door het gebruik van medicinale produc-

Tabel 1. Resultaten epicutane allergietesten.

Testsubstantie	Concentratie	D3	D7
Sterillium®	As is	+	-
	1% aqua	+	-
Sterillium® classic pure	As is	+	?
Sterillium® MED	As is	+	-
1-propanol	10% aqua	+	-
	25% aqua	+	+
	50% aqua	+	+
2-propanol	5% aqua	-	-
	10% aqua	-	-
	25% aqua	-	-
	50% aqua	-	-
Myristylalcohol	As is	?	-
Sterillium® dye	As is	-	-
Sterillium® fragrance	As is	-	-
Sterillium® gel pure	As is	-	-
Manusept basic	As is	-	-
Medicanol	As is	-	-
Deb instant foam	As is	-	-
Thiomersal	8 µg/cm <sup>2</sup>	+	-
Oleamidopropyl dimethylamine	0.1% aqua	+	-

1. Sterillium®, Sterillium® classic pure, Sterillium® MED, Sterillium® gel pure, 2-propanol, myristylalcohol, Sterillium® dye, Sterillium® fragrance, Manusept basic verstrekt door Bode chemie, Hamburg, Duitsland
2. 1-propanol verstrekt door Sigma Aldrich, Zwijndrecht, Nederland
3. Medicanol verstrekt door Medica Europe B.V., Oss, Nederland
4. Deb instant foam verstrekt door Deb-STOKO, Krefeld, Duitsland

ten met 2-propanol, waarbij het onduidelijk was of er een relatie bestond met het gebruik van desinfectantia. De 2-propanol werd in deze serie getest als ‘as is’ (waarschijnlijk 100%), wat de mogelijkheid van irritatiereacties in plaats van positieve reacties waarschijnlijker maakt.<sup>6</sup>

Gezien het feit dat onze patiënte positieve reacties liet zien op lage concentraties van 1-propanol (10% aqua en Sterillium® 1% aqua) is een irritatiereactie minder waarschijnlijk, wat onderbouwd kan worden doordat tien controles negatief werden getest. Bovendien laten Lubbe et al. zien dat 1-propanol geen significant irriterende potentie heeft bij een concentratie van 60% in een repeated open application test, indien de huid vooraf niet geïrriteerd was.<sup>7</sup> In een andere studie werden geen significante veranderingen in de huidbarrière gevonden na éénmalige en herhaalde epicutane testen met onder andere 1-propanol en 2-propanol.<sup>2,8</sup>

Samenvattend hebben wij een verpleegkundige gepresenteerd met arbeidsgerelateerd handeczeem, dat veroorzaakt werd door herhaaldelijk contact met 1-propanol in Sterillium®. Tevens spelen irritatieve factoren zoals veelvuldig handen wassen bij deze patiënte een rol. Nadat onze patiënte de handdes-

infectans met 1-propanol vermeed en de frequentie van het handen wassen verlaagde, verdwenen de eczeemklachten. Deze casus laat zien dat 1-propanol het oorzakelijke contactallergeen was en dat aanvullende epicutane allergietesten met afzonderlijke ingrediënten van toegevoegde waarde is bij het aantonen van een contactallergie.

*De Engelstalige versie van deze casus is gepubliceerd in Contact Dermatitis. (Bosker HM, Politiek K, Urgert MC et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by 1-propanol in a hand disinfectant. Contact dermatitis 2017;76(4):241-3).*

## LITERATUUR

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agnes T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
2. Löffler H, Kampf G. Hand disinfection: how irritant are alcohols? *J Hosp Infect* 2008;70(S1):44-8.
3. Kampf G, Löffler H. Dermatological aspect of a successful introduction and continuation of alcohol-based hand rubs for hygienic hand disinfection. *J. Hosp infect* 2003;55:1-7.
4. Ludwig E, Hausen BM. Sensitivity to isopropyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1997;3:240-4.



5. García-Gavín J, Lissens R, Timmermans A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isopropyl alcohol: a missed allergen? *Contact Dermatitis* 2011;65:101-6.
6. Löffler H, Kampf G, Lachenmeier D, et al. Allergic or irritant contact dermatitis after patch testing with alcohol – that is the point. *Contact Dermatitis* 2012;67:386-7.
7. Lübke J, Ruffieux C, v Melle G, et al. Irritancy of the skin disinfectant n-propanol. *Contact Dermatitis* 2001;45:226-31.
8. Löffler H, Kampf G, Schermundt D, et al. How irritant is alcohol? *British Journal of dermatology* 2007;157:74-81.

### SAMENVATTING

Handeczzeem is een veelvoorkomende arbeidsgerelateerde huidandoening bij medewerkers in de gezondheidszorg. De etiologie is multifactorieel waarbij constitutioneel eczeem, herhaaldelijk contact met irriterende stoffen en contactallergieën risicofactoren zijn voor het ontstaan van handeczzeem. We presenteren een 56-jarige verpleegkundige met arbeidsgerelateerd handeczzeem, waar een contactallergie voor 1-propanol aan ten grondslag ligt. Dit is een alcohol en een bestandsdeel in onder andere het handdesinfectans Sterillium®, dat in veel Europese landen wordt gebruikt. In de literatuur is een allergisch contacteczzeem voor een op alcohol gebaseerd desinfectans bij gezondheidszorgmedewerkers weinig beschreven en een contactallergie voor 1-propanol is slechts eenmaal eerder beschreven. Nadat onze patiënte de handdesinfectans met 1-propanol vermeed, verdwenen de eczeemklachten.

### TREFWOORDEN

1-propanol – allergisch contacteczzeem – handeczzeem – hand desinfectans

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### SUMMARY

Hand eczema is a common occupational skin disease in healthcare workers. The etiology is multifactorial. Risk factors are a history of atopic eczema, repeated contact with irritants and a contact allergy. In this report, we describe a patient with occupational hand eczema, caused by contact allergy to 1-propanol which was present in the hand disinfectant Sterillium®. In many European countries Sterillium® is used as an alcohol based hand disinfectant. Allergic contact dermatitis in healthcare workers due to contact with alcohol-based disinfectants has rarely been reported and contact allergy to 1-propanol has only been described once. Her hand eczema cleared after switching to a disinfectant without 1-propanol.

### KEYWORDS

1-propanol – allergic contact dermatitis – hand eczema – hand disinfectant

# Allergisch contacteczzeem veroorzaakt door canvas sneakers: de zoektocht naar het allergeen

J.M. Meijer<sup>1</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

J.M. Meijer

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: j.m.meijero1@umcg.nl

Thiurams, dithiocarbamaten en mercaptobenzothiazolen zijn de drie belangrijkste groepen van allergene rubberversnellers. Door de chemische reactiviteit van deze bestanddelen kunnen nieuwe verbindingen worden gevormd wanneer allergenen worden gemengd, vooral als gevolg van hoge temperaturen tijdens het proces van vulkanisatie van rubber.<sup>1</sup> In deze casus bespreken we de eerste patiënt met een aangetoond allergisch contacteczzeem veroorzaakt door de nieuw gevormde verbinding dimethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DMTBS).



## ZIEKTEGESCHIEDENIS

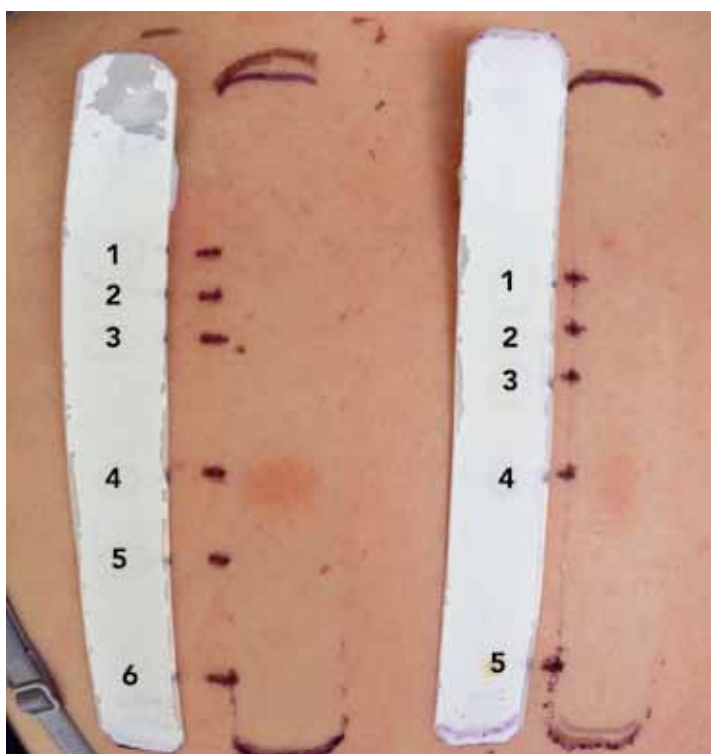
Een 18-jarige niet-atopische vrouw presenteerde zich met eczeem op haar voeten. Op dat moment had ze voor de derde keer een episode van jeuk en erythemateuze papels op haar voeten in zes maanden tijd. Tijdens deze laatste episode herkende ze dat de klachten werden uitgelokt door het dragen van canvas sneakers (Sperry Top Sider®). Ze had deze schoenen al twee jaar gedragen, tijdens het ontstaan van de klachten gedurende de zomermaanden droeg ze geen sokken. Het erytheem en de erythemateuze papels waren symmetrisch aanwezig op de tenen, lineair doorlopend op de voetruiggen. (figuur 1). Interdigitaal waren geen afwijkingen zichtbaar, daarnaast had ze geen last van hyperhidrosis. Ze had geen klachten van eczeem op de handen of de rest van het lichaam. Met het vermijden van de betreffende schoenen en applicatie van een klasse II-topicaal corticosteroid namen de klachten af en waren de huidafwijkingen in remissie.

Vanwege de verdenking op een allergisch contacteczeem door een bestanddeel in de canvas sneaker en de verscheidenheid aan mogelijke allergenen in de schoen, werden epicutane plakproeven verricht met de uitgebreide Europese standaardreeks, schoenenreeks, rubberreeks, textielreeks en een plastic- en lijnenreeks. Daarnaast werden dunne lagen van schoenmaterialen die correspondeerden met de lokalisatie van het eczeem in zoutoplossing bevochtigd en getest in Van der Bend kamers (Van der Bend, Brielle, Nederland). De plakproeven werden aangebracht op de rug gedurende 48 uur, aflezing volgde op dag 3 en dag 7 volgens de Europese richtlijn.<sup>2</sup> Positieve reacties werden gezien voor thiurammix (+), tetramethylthiurammonosulfide (TMTM) 1% pet. (+) en vijf delen van schoenmateriaal van verschillende onderdelen van de schoen (+). Deze sensibilisaties suggereerden een contactallergie voor een thiuramverbinding, die vaak wordt gebruikt in de vulkanisatie van allerlei soorten rubberproducten en die een belangrijk allergeen is in allergisch contacteczeem voor schoenen. Het was daarom van belang een specifiekere veroorzakende allergeen aan te kunnen tonen, daarom werden extracten van het schoenmateriaal geprepareerd in aceton en in ethanol. Door middel van een ultrasoon bad werden bestanddelen geëxtraheerd uit het schoenmateriaal en het extract werd geconcentreerd met een vacuümverdamer.<sup>3</sup> Positieve reacties werden gezien op het extract van de bekleding van de binnenzijde van de schoen (2+) en op het extract van de binnenzool van de schoen (+). Tevens werden elf controles getest met deze extracten, waarbij negen negatief waren, één een dubieuze reactie en één een irritatieve reactie had. Vervolgens werd *high-performance liquid chromatography* (HPLC) gebruikt om deze extracten verder te analyseren. De resultaten lieten echter geen aanwezigheid zien van TMTM of andere componenten van de thiurammix. Daarentegen waren zink dibutylthiocarbamaat (ZBC), dibenzothiazyl disulfide (MBTS) en octyl-



Figuur 1. Allergisch contacteczeem veroorzaakt door canvas sneakers. Erytheem en erythemateuze papels bilateraal symmetrisch op de tenen en doorlopend op de voetruiggen. Geteste schoenmaterialen corresponderend met de lokalisatie van eczeem op de voeten.

methoxycinnamaat aanwezig in de extracten in lage concentraties. Plakproeven met ZBC en MBTS in hogere concentraties (2% pet.) dan in de rubberreeks en met octylmethoxycinnamate 10% waren negatief. Opnieuw werden extracten gemaakt van de stof en bekleding van de binnenzijde van de schoen. Dunnelaagchromatografie (*thin-layer chromatography*, TLC) werd vervolgens gebruikt om de bestanddelen van de extracten van schoenmateriaal te scheiden en om een TLC-strip voor plakproeven te produceren.<sup>4</sup> De patiënt werd getest met de TLC-strips en reageerde positief op spot nummer 4 (+) (figuur 2A). De corresponderende plek op de TLC-strip van



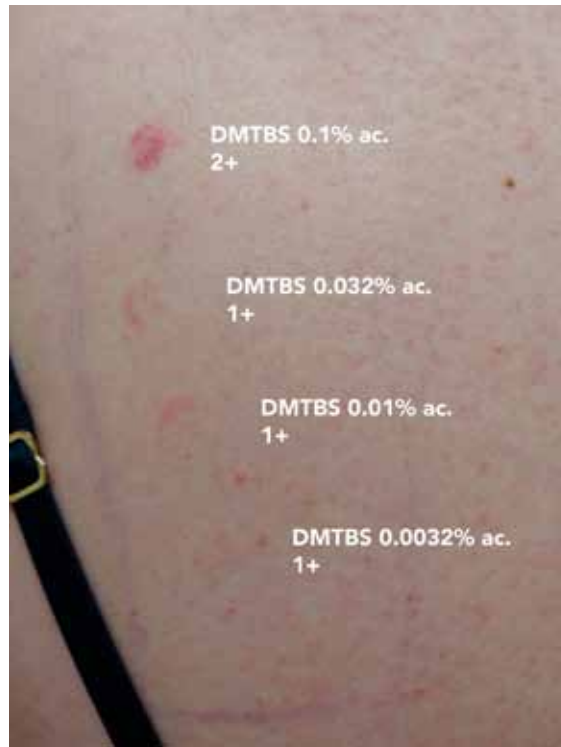
Figuur 2A. De patiënt reageerde op spot nummer 4 op de dunnelaagchromatografie (*thin-layer chromatography*, TLC) strip (D3); strip links ethanol, strip rechts aceton.

de positieve reactie werd geanalyseerd door afschrapen van de silicagel van de duplicaat TLC-strip en extractie van de gel met ethylacetaat. De oplossing werd geanalyseerd door middel van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS), echter gaf dit geen eenduidige uitkomst van het allergeen.<sup>5</sup>

Op dit punt was het veroorzakende allergeen niet achterhaald door middel van chemische analyse. Enkele maanden later presenteerden zich echter een aantal patiënten in België met dezelfde klachten van eczeem van de voeten na dragen van vergelijkbare Sperry Top Sider® canvas sneakers. Analyse van schoenmateriaal van één van deze patiënten met HPLC liet grote hoeveelheden zien van DMTBS in de waterafstotende laag aan de binnenzijde van de schoen (Hulstaert et al. *Contact dermatitis to a new rubber compound detected in canvas shoes, gesubmit*). Vervolgens werd een nieuw extract gemaakt van de waterafstotende laag aan de binnenzijde van de schoen van de beschreven Nederlandse patiënt, daarin kon dit keer wel aanwezigheid van DMTBS worden aangetoond. Wanneer DMTBS werd gebruikt als referentiestof in de TLC, dan kwam de retentiefactor overeen met de bovengenoemde TLC-spot nummer 4 waar de patiënt een positieve reactie had laten zien. Ter bevestiging werden plakproeven met een verdunningsreeks van DMTBS in aceton verricht, om zeker te weten dat DMTBS daadwerkelijk het veroorzakend allergeen was van de klachten. Daarnaast werd ook een ander gerelateerde rubberbestanddeel diethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DETBS) getest. Positieve reacties werden gezien op verschillende concentraties van DMBTS in aceton (figuur 2B). Uiteindelijk konden we concluderen dat onze patiënt eczeem op de voeten ontwikkelde door een contactallergie voor DMTBS in de Sperry Top Sider® canvas sneakers, de positieve reactie op TMTM werd beschouwd als kruisreactiviteit.

## BESPREKING

Bij patiënten met intermitterend of chronisch eczeem op de voeten dient een allergisch contacteczeem voor bestanddelen van de schoenen altijd overwogen te worden. De meest voorkomende lokalisatie van allergisch contacteczeem zijn de voertuggen en tenen, vanwege het grote oppervlak, een relatief dun stratum corneum en het risico op het ontwikkelen van een contactallergie door direct contact met de binnenbekleding van de schoen. Hyperhidrosis kan een bijdragende factor zijn in het ontstaan van allergisch contacteczeem, door het vrijkomen en migreren van allergenen naar andere delen van de schoenen. Onderdeel van de diagnostiek naar allergisch contacteczeem voor schoenen is het testen van materialen van de schoen die corresponderen met het eczeem. Om echter een fout-positief drukeffect te vermijden, wordt geadviseerd een zo dun mogelijke laag materiaal te plakken met een oppervlak van > 1 cm<sup>2</sup>, enkele minuten geweekt in water of zoutoplossing.<sup>3</sup> Het testen van extracten is echter een betere manier van testen van schoenmateriaal. Om



Figuur 2B. Positieve plakproefreacties (D7) op verschillende afnemende concentraties van dimethylthiocarbamylbenzothiazol sulfide (DMTBS) in een verdunningsreeks.

vervolgens het allergeen te identificeren is verdere chemische analyse nodig, zoals GC-MS.

Schoenen bestaan uit veel verschillende onderdelen en materialen, vaak zijn de gebruikte materialen in het productieproces niet te achterhalen. Chemische stoffen kunnen diffunderen van het ene materiaal in het andere, met als gevolg een combinatie van chemische stoffen. Tijdens het proces van vulkanisatie reageren thiurams met mercaptobenzothiazolen, waarbij nieuwe verbindingen worden gevormd met structuren van dithiocarbamaat en mercaptobenzothiazool. Dimethylthiocarbamylbenzothiazoldisulfide (DMTBD) wordt gevormd tijdens vulkanisatie, door een uitwisseling van disulfide tussen MBTS en tetramethylthiuramdisulfide (TMTD). Vervolgens wordt de monosulfide DMTBS gevormd door desulfurisatie van DMTBD.<sup>6</sup> In eerste instantie kon de aanwezigheid van DMTBS niet worden aangetoond in het extract van schoenmateriaal of in de positieve TLC-spot. Chemische verbindingen zijn meestal in hogere concentraties aanwezig in een extract, waarschijnlijk was de concentratie van het ultra-son badextract te laag in onze patiënt. Plakproeven met TLC-strips van het positieve extract kunnen behulpzaam zijn in het identificeren van een allergeen. Mogelijk was een concentratie beneden de detectiedrempel geëxtraheerd van de spot op de TLC-silicaplak. Een andere reden waarom aanwezigheid van DMTBS in eerste instantie niet kon worden aangetoond, is de mogelijkheid dat DMTBS wordt afgebroken door hoge temperaturen tijdens

GC-MS. De gevormde combinatie van chemische stoffen en de aanwezigheid van andere stoffen hebben mogelijk de DMTBS-piek in het chromatogram van de HPLC-analyse beïnvloed. Waarschijnlijk was de concentratie van DMTBS hoger in het extract van de schoen van de Belgische patiënt. Uiteindelijk was het hierdoor mogelijk om DMTBS te identificeren in de binnenbekleding van de schoen van onze patiënt en als veroorzakend allergeen aan te tonen door positieve plakproeven met een DMTBS-verdunningsreeks.

Medewerking van M. Engfeldt, M. Bruze, C. Persson, O. Bergendorff (Lund University, Skåne University Hospital, department of Occupational and Environmental Dermatology, Malmö, Zweden), H. Lapeere (Ghent University Hospital, department of Dermatology, Ghent, België) en A. Goossens (University Hospital K.U. Leuven, department of Dermatology, Leuven, België).

Dit artikel is recent (in het Engels) geaccepteerd voor publicatie in *Contact Dermatitis*.

## LITERATUUR

1. Hansson C, Pontén A, Svedman C, Bergendorff O. Reaction profile in patch testing with allergens formed during vulcanization of rubber. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 300-308.
2. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
3. Bruze M. The use of ultrasonic bath extracts in the diagnosis of contact allergy and allergic contact dermatitis. In: Lahapelle JM, Bruze M, Elsner P (eds). *Patch Testing Tips*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014:129-42.
4. Bruze M, Frick M, Persson L. Patch testing with thin-layer chromatograms. *Contact Dermatitis* 2003;48:278-9.
5. Febriana A, Zimerson E, Svedman C, Haryadi W, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Thin-layer chromatography and gas chromatography-mass spectrometry examination of shoe materials from patients with shoe dermatitis. *Contact Dermatitis* 2015;72:237-55.
6. Bergendorff O, Persson C, Ludtke A, Hansson C. Chemical changes in rubber allergens during vulcanization. *Contact Dermatitis* 2007;57:152-7.

### SAMENVATTING

Thiurams, dithiocarbamaten en mercaptobenzothiazolen zijn belangrijke groepen van allergene rubberversnellers die als bestanddeel in schoenen allergisch contacteczeem kunnen veroorzaken. In de beschreven casus was sprake van ontwikkeling van jeuk, erytheem en erythematuze papels op de dorsale zijde van de voeten uitgelokt door het dragen van canvas sneakers. Plakproeven met onder andere een rubberreeks suggereerden een contactallergie voor een thiuramverbinding. Uiteindelijk bleek na plakproeven met extracten van de schoenmaterialen en verdere analyse met dunnelaagchromatografie en gaschromatografie-massaspectrometrie het veroorzakende allergeen een nieuw gevormde verbinding dimethylthiocarbamylbenzothiazolsulfide (DMTBS). DMTBS ontstaat tijdens het vulkanisatieproces van de rubber bestanddelen van de canvas sneakers.

### TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem schoenen – thiurams – DMTBS – ultrasoon badextract – dunnelaagchromatografie – gaschromatografie-massaspectrometrie

### SUMMARY

Thiurams, dithiocarbamates and mercaptobenzothiazoles are the main groups of allergenic rubber accelerators that can cause allergic contact dermatitis to shoes. In this case report, pruritis, erythema and erythematous papules developed on the dorsal side of the feet after wearing canvas sneakers. After patch testing including a rubber additives series a contact allergy to a thiuram compound was suspected. Eventually after patch testing with extracts from shoe materials and further chemical analysis with thin-layer chromatography and gas chromatography-mass spectrometry the culprit allergen was identified as a newly formed compound dimethylthiocarbamylbenzothiazol sulfide (DMTBS). DMTBS is formed during the vulcanization process of the rubber materials of the canvas sneakers.

### KEYWORDS

allergic contact dermatitis – shoe dermatitis – thiurams – DMTBS – ultrasonic bath extract – thin-layer chromatography – gas chromatography-mass spectrometry

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Allergisch contacteczeem door transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)-elektroden

D. Dittmar<sup>1</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

D. Dittmar

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

E-mail: [d.dittmar@umcg.nl](mailto:d.dittmar@umcg.nl)

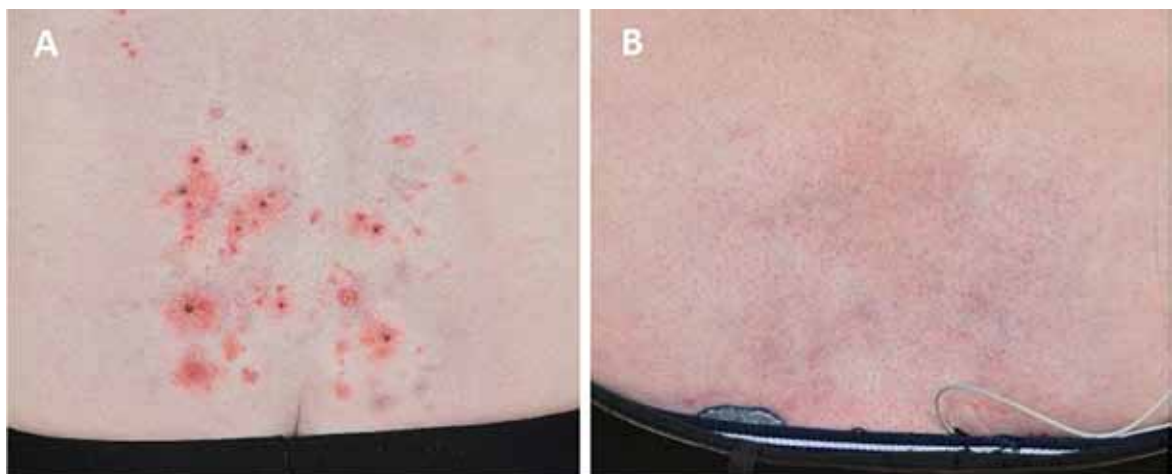
Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) is een effectieve therapie voor chronische lage rugpijn, met relatief weinig bijwerkingen in vergelijking met farmacotherapie.<sup>1,2</sup> Er worden elektrodes op de huid geplakt, waarbij een elektrische stroom tussen de elektroden de neurale geleiding van pijn inhibeert. De elektrodes zijn zelfklevend en blijven meerdere dagen op de huid aanwezig.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 81-jarige man werd gezien op de polikliniek met erythemateuze papels, oppervlakkige erosies,

hemorragische crustae en enkele petechieën op de onderrug. Op dezelfde plek waren de voorgaande drie jaar continu TENS-elektroden aanwezig (figuur 1). De huidklachten begonnen veertien maanden na het begin van de behandeling met TENS. Sindsdien waren er in totaal zes verschillende TENS-elektroden voorgeschreven, zonder verbetering van de huidklachten. Het TENS-apparaat stond gedurende de dag continu aan en 's nachts uit, al bleven de elektroden dan wel op de huid geplakt. De volgende TENS-elektroden waren gebruikt: Flexibele Elektroden (Klinerva BV, Ankeveen, Nederland), Klinerva Silver Elektrode, Klinerva Stimtrode (Model ST50505) (Klinerva BV, Ankeveen, Nederland), Dura-stick plus (REF 42198), Dura-stick (REF 42191) en Dura-stick premium (REF 42209) (DJO Global inc., Guildford Surrey, Engeland).

Epicutane allergietesten (plakproeven) werden uitgevoerd met onze uitgebreide Europese standaardreeks (TRUE Test-panel 1 en 2 [SmartPractise Europe], met aanvullende allergenen verstrekt door Chemotechnique®, Vellinge, Sweden; getest in Van der Bend Kamers, Brielle, Nederland), en een (meth)acrylatenreeks, op de rug gefixeerd



Figuur 1. Links: jeukende uitslag op de onderrug met erythemateuze papels, oppervlakkige erosies, hemorragische crustae en enkele petechieën. Rechts: de huiduitslag op de onderrug verdween na het wisselen naar Dura-stuck premium blue TENS-elektroden.



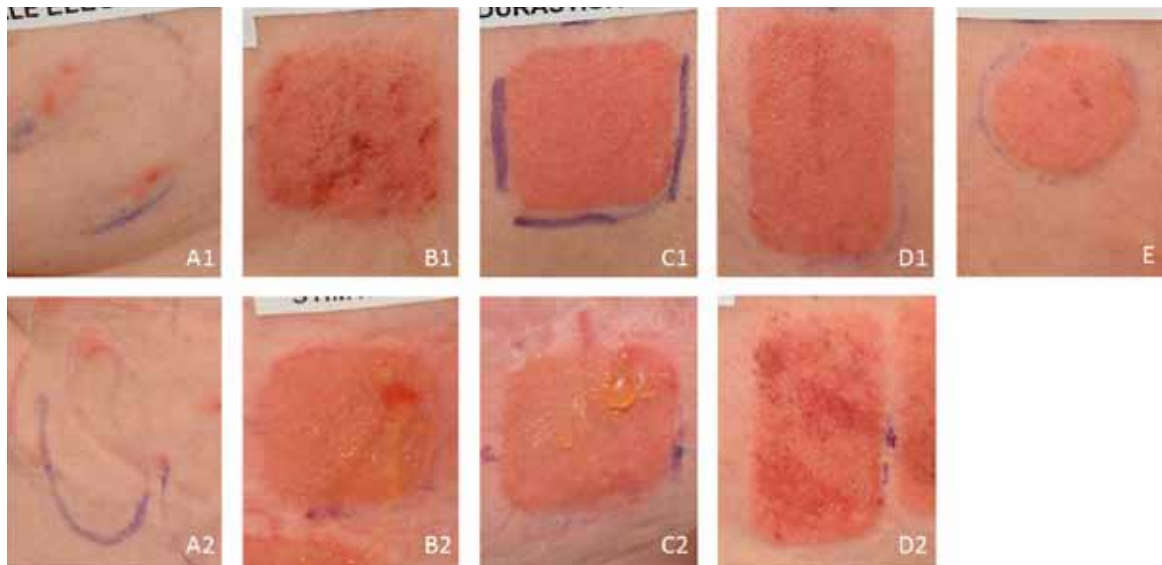
met Fixomull stretch® (BSN medical, Hamburg, Duitsland). Daarnaast werden vijf van de zes elektroden 'as is' geplakt, dus zonder elektrische stroom. De zesde, Klinerva Silver Elektrode, werd niet meer geproduceerd en kon daarom niet mee getest worden. Vier van de overige vijf elektroden werden ook aangesloten aan een TENS-apparaat en dus met stroom getest ('use test'). Om het dagelijks gebruik door de patiënt zo goed mogelijk na te bootsen, werd het TENS-apparaat 's nachts uitgezet. Zowel de plakproeven als de TENS-elektroden bleven 48 uur op de rug, waarna de huid op dag 3 en dag 7 werd afgelezen volgens de richtlijnen van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).<sup>3</sup> De patiënt reageerde zwak positief op enkele (meth)acrylaten en extreem positief op vier van de geteste TENS-elektroden, maar niet op Flexibele Elektroden (tabel 1 en figuur 2).

De veiligheidsinformatiebladen werden van alle elektroden opgevraagd. Hieruit bleek dat in vier TENS-elektroden (Klinerva Stimtrode, Dura-stick, Dura-stick plus, en Dura-stick Premium) dezelfde plaklaag werd gebruikt: Multistick Hydrogel. De samenstelling hiervan was als volgt: Glycerine, water, en polyacrylaat copolymeer (CAS nr. 28062-44-4; acrylzuur- N-vinylpyrrolidon copolymeer). De (meth)acrylaten waar onze patiënt allergisch voor was, bleken niet aanwezig te zijn volgens de veiligheidsinformatiebladen. Uit het veiligheidsinformatieblad voor Flexibele Elektroden, waar de patiënt niet op reageerde bij de plakproef, bleek dat zich hier geen (meth)acrylaten in bevonden. Onze hypothese was dat er mogelijk sporen van (meth)acrylaten aanwezig waren in de plaklaag, gezien de aanwezigheid van een polyacrylaat copolymeer. Er werd een TENS-elektrode voorgeschreven zonder (meth)

Tabel 1. Plakproefuitslagen van de elektroden 'as is', elektroden 'use test' (met stroom), de positieve reacties op de (meth)acrylatenreeks, op de acetoneextracten, de dunnelaagschromatogrammen (TLCs), en op glycerine 10,0% aqua en acrylzuur 0,1% pet.

	Dag 2	Dag 3	Dag 7
<b>Elektrodes 'as is'</b>			
Flexibele Elektroden	NA	-	-
Klinerva Stimtrode	NA	+++	+++
Dura-stick plus	NA	++	++
Dura-stick	NA	+++	+++
Dura-stick premium	NA	++	++
<b>Elektrodes 'use test'</b>			
Flexibele Elektroden	NA	-	-
Klinerva Stimtrode	NA	+++	+++
Dura-stick plus	NA	+++	+++
Dura-stick	NA	+++	+++
<b>(Meth)acrylatenreeks (positieve reacties)</b>			
2-Hydroxyethyl acrylaat 0,1% pet.	NA	++	+
2-Hydroxypropyl acrylaat 0,1% pet.	NA	+	+
2-Hydroxyethyl methacrylaat (2-HEMA) 2,0% pet.	NA	+	+
Ethyleenglycol dimethacrylaat (EGDMA) 2,0% pet.	NA	+	+
1,4-butanediol diacrylaat 0,1% pet.	NA	+	+
Diethyleenglycol diacrylaat 0,1% pet.	NA	+	+
<b>Acetoneextracten, TLCs, en ingrediënten</b>			
1. Dura-stick plus extract	-	-	-
2. Stimtrode extract	-	-	-
3. Dura-stick extract	-	-	-
4. Dura-stick premium extract	-	-	-
Mix elektroden 1-4, acetoneextract, niet-geëvaporeerd	?	++	+
Mix elektroden 1-4, acetoneextract, geëvaporeerd	++	+++	++
TLC niet-geëvaporeerd	-	-	-
TLC geëvaporeerd	-	-	-
Glycerine 10,0% aqua	-	-	-
Acrylzuur 0,1% pet.	?	++	+++

NA = niet afgelezen; '-' = negatief; '?' = dubieuze reactie



Figuur 2. Uitslag van de epicutane allergietesten met de elektroden op dag 3, met in de bovenste rij de plakproefuitslagen met de elektroden 'as is', en in de onderste rij de plakproefuitslagen met de elektroden 'use test', ofwel mét elektrische stroom. A1/2, Flexibele Elektroden; B1/2, Klinerva Stimtrode; C1/2, Dura-stick plus; D1/2, Dura-stick; E, Dura-stick premium.

acrylaten in de plaklaag: Dura-stick premium Blue (PALS Platinum Blue Elektrode with Blue Hydrogel). De ingrediënten waren als volgt: polyethyleen glycol, water, magnesiumacetaat, en polyvinylpyrrolidon (CAS nr. 9003-39-8). Het eczeem verdween compleet (figuur 1).

Om de aanwezigheid van (meth)acrylaten in de Multistick Hydrogel aan te tonen dan wel uit te sluiten, en om het verantwoordelijke allergeen te identificeren, werden aanvullende plakproeven uitgevoerd met acetoneextracten van de elektroden, dunnelaagchromatogrammen (*thin-layer chromatograms* [TLCs]), en de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen. Een geëvaporeerde extract van alle elektroden gecombineerd werd bereid in aceton. Daarnaast werden ook niet-geëvaporeerde extracten van elke Multistick Hydrogel-bevattende elektrode apart en gecombineerd bereid, tevens in aceton. Alhoewel er niet standaard niet-geëvaporeerde extracten worden gemaakt, werd dit in dit geval wel gedaan in verband met de vluchtbare aard van acrylzuur, en het feit dat dit daardoor mogelijk niet meer aanwezig zou zijn in een geëvaporeerd extract. Extractie vond plaats in een ultrasoon bad, en het supernatant werd met een vacuümverdampers geconcentreerd.<sup>4</sup> Van zowel de geëvaporeerde mix en de niet-geëvaporeerde mix werden TLCs bereid op silicagel.<sup>5</sup> Van de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen werden acrylzuur (CAS nr. 79-10-7) in 0,1% petrolatum en glycerine (CAS nr. 56-81-5) in 10,0% aqua getest. De extracten, TLCs, acrylzuur en glycerine werden wederom 48 uur lang op de rug geplakt, met aflezingen op dag 2, dag 3, en dag 7 (tabel 1). Zowel de extracten van de elektroden gecombineerd als acrylzuur 0,1% pet. gaven positieve huidreacties, met negatieve reacties op extracten van de individuele elektroden en, opvallend genoeg, de TLCs (figuur 3).

Vervolgens werd een Dura-stick premium-elektrode geanalyseerd middels *high-pressure liquid-chromatography-UV* (HPLC-UV) om de aanwezigheid van acrylzuur nogmaals te bevestigen, en te onderzoeken of de concentratie hiervan voldoende was om de klachten te verklaren. HPLC-UV van dit extract liet een ongestoord spectrum van acrylzuur zien, en quantificatie toonde aan dat er ongeveer 57 µg acrylzuur per gram elektrode aanwezig was. Omgerekend als dosis voor de op de rug geplakte elektrode, komt dit overeen met ongeveer 7,6 µg/cm<sup>2</sup> acrylzuur (een plakproefpreparatie van 0,1% acrylzuur correspondeert met een dosis van ongeveer 39 µg/cm<sup>2</sup>).

### BESPREKING

Er zijn tot nu vier verschillende casus gepubliceerd over allergisch contacteczeem voor (meth)acrylaten in TENS.<sup>6-8</sup> In de casus waarbij een (meth)acrylaat als het veroorzakende allergeen werd geïdentificeerd, was dit aan de hand van informatieveiligheidsbladen. Tevens zijn er casus gepubliceerd over allergisch contacteczeem voor propyleen glycol in de geleidende gel bij gebruik van TENS,<sup>9,10</sup> één casus over contactallergie voor nikkel in een TENS-elektrode,<sup>11</sup> en één casus over allergisch contacteczeem voor TENS waarbij het verantwoordelijke allergeen niet werd geïdentificeerd.<sup>12</sup>

In de hierboven gepresenteerde casus lieten de initiële plakproeven zwak positieve reacties op (meth)acrylaten zien. Volgens de veiligheidsinformatiebladen was er enkel een polyacrylaat copolymeer aanwezig. Henriks-Eckerman et al. hebben echter aangetoond dat in producten die volgens hun veiligheidsbladen enkel (meth)acrylaatpolymeren (theoretisch geen allergisch potentieel) bevatten, er ook altijd (meth)acrylaat monomeren (hoog allergisch potentieel) aanwezig zijn.<sup>13</sup> Onze initiële hypothese





Figuur 3. De plakproefreacties op acrylzuur 0,1% pet. op dag 2, dag 3, en dag 7, met een duidelijk crescendopatroon.

was daarom dat de meest waarschijnlijke oorzaak van het contacteczeem sporen van (meth)acrylaatmonomeren waren. Aanvullende plakproeven met extracten van de elektroden en de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen bracht echter nieuwe informatie aan het daglicht. Onze patiënt liet een extreem positieve reactie zien op de plakproef met acrylzuur (figuur 3). Er werden ook positieve reacties gezien op de extracten van de elektroden gecombineerd, maar niet op de extracten van individuele elektroden. Dit kan verklaard worden door het verschil in concentraties tussen de verschillende extracten. Een overwachte observatie was dat er geen positieve reacties op de TLCs werden gezien, al waren deze bereid met de extracten waar wél positieve plakproefreacties op waren. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat (meth)acrylaten erg vluchtig zijn.<sup>14</sup> Een andere verklaring kan een te lage oppervlakteconcentratie van acrylzuur op de TLC zijn.

Tevens werd de hoeveelheid acrylzuur die per centimeter elektrode vrijkwam berekend. Dit bleek minder te zijn dan deze van de plakproefconcentratie in petrolatum waarmee onze patiënt getest was ( $7,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  in vergelijking tot  $39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Deze plakproefconcentratie gaf echter een extreem positieve reactie, en het is daarom niet onwaarschijnlijk dat de drempelwaarde voor elicitatie zelfs lager dan  $7,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  is. Daarnaast bleven de TENS-elektroden bij gebruik continu op de huid, in tegenstelling tot de plakproef die 48 uur op de huid blijft. Een mogelijke verklaring voor de zwak-positieve reacties op de verschillende (meth)acrylaten kan zijn dat dit kruisreacties waren. Een recent gepubliceerde studie liet echter geen kruisreactiviteit zien tussen (meth)acrylaten en acrylzuur.<sup>15</sup> Een andere verklaring kan eerdere sensibilisatie zijn, alhoewel een uitgebreide anamnese geen blootstelling aan producten met (meth)acrylaten onthulde.

Gezien de aanwezigheid van acrylzuur in de plaklaag, die werd bewezen middels HPLC-UV van een Dura-stick premium-elektrode, en de positieve plakproefreactie op acrylzuur, was onze conclusie dat dit het verantwoordelijke allergeen was. In een recent gepubliceerde casus over allergisch contacteczeem voor de plaklaag van electrocardiogram elektroden werd ook acrylzuur als het verantwoordelijke allergeen geïdentificeerd.<sup>16</sup> Volgens de veiligheidsin-

formatieblad van Dura-stick premium Blue bevatte deze elektrode geen acrylzuur. Deze werd dan ook wel door de patiënt getolereerd.

*De Engelstalige versie van deze casus is geaccepteerd voor publicatie in Contact Dermatitis.*

Met medewerking van J. Dahlin en C. Persson, (Department of Occupational and Environmental Dermatology, Skåne University Hospital, 205 02, Malmö, Sweden).

## LITERATUUR

1. Moreno-Duarte Ingrid I. Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage* 2014;85:1003-13.
2. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD003222. doi(3):CD003222.
3. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
4. Bruze M. The use of ultrasonic bath extracts in the diagnostics of contact allergy and allergic contact dermatitis. In: *Patch testing tips*. Springer; 2014:129-42.
5. Bruze M, Frick M, Persson L. Patch testing with thinlayer chromatograms. *Contact Dermatitis* 2003;48:278-9.
6. Marren P, de Berker D, Powell S. Methacrylate sensitivity and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Contact Dermatitis* 1991;25:190-1.
7. Weber-Muller F, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL, Barbaud A. Contact dermatitis from polyacrylate in TENS electrode. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:478-80.
8. Llamas M, Santiago D, Navarro R, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Unusual allergic contact dermatitis produced by a transcutaneous electrical nerve stimulator. *Contact Dermatitis* 2010;62:189-90.
9. Zuger C. Dermatitis from transcutaneous electric nerve stimulation. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:936-9.
10. Dwyer CM, Chapman RS, Forsyth A. Allergic contact dermatitis from TENS gel. *Contact Dermatitis* 1994;30:305.
11. Corazza M, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Accelerated allergic contact dermatitis to a transcutaneous electrical nerve stimulation device. *Dermatology* 1999;199:281.
12. Meuleman V, Busschots AM, Dooms-Goossens A. Contact allergy to a device for transcutaneous electrical neural stimulation (TENS). *Contact Dermatitis* 1996;35:53-4.

13. Henriks-Eckerman ML, Kanerva L. Product analysis of acrylic resins compared to information given in material safety data sheets. *Contact Dermatitis* 1997;36:164-5.
14. Goon AT, Bruze M, Zimerson E, et al. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol* 2011;164:116-24.
15. Bruze M, Mowitz M, Zimerson E, et al. No contact allergy to acrylic acid and methacrylic acid in routinely tested dermatitis patients. *Contact Derm* 2017;76:116-8.
16. Stingeni L, Cerulli E, Spalletti A, et al. The role of acrylic acid impurity as a sensitizing component in electrocardiogram electrodes. *Contact Dermatitis* 2015;73:44-8.

**SAMENVATTING**

Bij allergisch contacteczeem veroorzaakt door plakkers op de huid kunnen acrylaten het veroorzakende allergen zijn. De aanwezigheid van acrylaten in de plakkers dient echter wel bevestigd te worden. Een 81-jarige man werd gezien met contacteczeem op zijn onderrug, waar de voorgaande drie jaar continu transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)-elektroden aanwezig waren. Hoewel positieve plakproefreacties op meerdere (meth)acrylaten suggereerden dat dit de veroorzakende allergenen waren, bleken ze niet aanwezig te zijn in de plaklaag van de TENS-elektroden. Aanvullende plakproeven met de ingrediënten volgens het veiligheidsinformatieblad, met extracten van de elektroden, en met dunnelaagchromatogrammen werden verricht. Er werd een positieve reactie op acrylzuur gezien, en de aanwezigheid hiervan in de elektrode werd middels *high-pressure liquid-chromatography-UV* (HPLC-UV) bevestigd. Er werd een TENS-elektrode voorgeschreven zonder (meth)acrylaten en acrylzuur, waarna onze patiënt klachtenvrij bleef.

**TREFWOORDEN**

transcutane elektrische neurostimulatie – allergisch contacteczeem – acrylzuur

**SUMMARY**

Acrylates can be the causative allergen in contact dermatitis to adhesives on the skin. The presence of acrylates in the adhesive, however, has to be confirmed. We present a case of an 81-year old male who developed contact dermatitis on his lower back at the same site where Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) was applied continuously for three years. Despite positive patch test reactions to several (meth)acrylates, they were not found to be present in the adhesive layer of the electrodes. Additional patch testing with the ingredients of the adhesive layer according to the material safety data sheet (MSDS), with extracts of the electrodes, and with thin-layer chromatograms were performed. The patient showed a positive patch test reaction to acrylic acid, and its presence in the electrode was confirmed with high-pressure liquid-chromatography-UV (HPLC-UV). A TENS electrode that did not contain either (meth)acrylates or acrylic acid was prescribed, after which the dermatitis disappeared.

**KEYWORDS**

transcutaneous electrical nerve stimulation – allergic contact dermatitis – acrylic acid

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

# Een kind met uitgebreide cutane mastocytose

I.E. Deckers<sup>1</sup>, J. Meijer<sup>1</sup>, G.N. van der Meulen<sup>2</sup>, J.M. Oldhoff<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

<sup>2</sup> Kinderarts-allergoloog, Martini Allergie Centrum voor Kinderen, Martini Ziekenhuis, Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520, fax: 050-3612624

E-mail: i.e.deckers@umcg.nl

**ZIEKTEGESCHIEDENIS**

**Anamnese**

Een vijf maanden oud meisje werd verwezen vanwege kort na de geboorte ontstane bruinrode huidafwijkingen verspreid over het lichaam. Patiëntje had

**Correspondentieadres:**

Inge E. Deckers, MD PhD

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

daarnaast klachten van flushing en aanvalsgewijs werden de laesies roder en meer verheven. De aanvallen konden worden uitgelokt door warmte, inspanning en wrijving. Patiëntje was verder goed gezond en haar ontwikkeling was normaal. Zij had geen maag-darmklachten.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een gezonde zuigeling met gedissemineerd multipiele lenticulaire tot nummulaire confluërende erythemateuze, deels gehyperpigmenteerde maculae, papels en plaques met centrofasciale uitsparing (figuur 1A). Het teken van Darier was positief (figuur 1B). De slijmvliezen waren niet aangedaan en er waren geen blaren.

Aanvullend lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden, met name lever en milt waren niet vergroot.

### Aanvullend onderzoek

Een stansbiopt van aangedane huid toonde een dicht diffuus infiltraat bestaande uit mestcellen, positief voor tryptase bij immunohistochemisch onderzoek. De serum tryptaseconcentratie was licht verhoogd, 11,7 µg/L (normaal 1-11,5 µg/L).<sup>1</sup>

### Diagnose

Zeer uitgebreide cutane mastocytose van het maculopapulaire type (urticaria pigmentosa).

### Behandeling

Symptomatisch werd er gestart met levocetirizine 1 dd 2,5 mg. In verband met persisterende flushingklachten werd ranitidine 2dd 30 mg toegevoegd. Gezien de uitgebreidheid van het huidbeeld werd in overleg met de ouders een EpiPen Junior verstrekt (epinefrine 0,15 mg auto-injector).

### Beloop

Bovenstaande behandeling sloeg goed aan en de flushing verdween. De ranitidine kon gestopt worden toen zij drie jaar oud was. De laesies namen over de jaren af in grootte en dikte en de kleur werd langzaam doffer. In overleg met de ouders werd besloten dat het continu bij zich dragen van de epinefrine auto-injector niet langer geïndiceerd was.

## BESPREKING

Mastocytose is een zeldzame ziekte die gekenmerkt wordt door een abnormale groei en infiltratie van mestcellen in de huid en/of in de interne organen.<sup>2</sup> Symptomen worden veroorzaakt door het vrijkomen van onder andere histamine uit de mestcellen.<sup>3</sup> Bij volwassenen is er vaker sprake van systemische mastocytose, waarbij beenmerg, lever, milt en lymfeklieren kunnen zijn aangedaan.<sup>3</sup> Systemische mastocytose is, in zeldzame gevallen, geassocieerd met hematologische maligniteiten.<sup>4</sup> Bij kinderen is er meestal sprake van cutane mastocytose waarbij de infiltratie van mestcellen beperkt blijft tot de huid. Deze huidafwijkingen ontstaan meestal in het eerste levensjaar en kunnen reeds bij de geboorte aanwe



Figuur 1A. Foto van patiëntje toen zij vijf maanden oud was met maculopapulaire cutane mastocytose. Verspreid over de romp zeer uitgebreide erythemateuze en lichtbruine maculae en papels. Op de onderrug een positief teken van Darier.



Figuur 1B. Detailopname van positief teken van Darier op de onderrug.

zijn.<sup>2,5</sup> Bij kinderen is de kans op het ontwikkelen van systemische mastocytose zeer klein.<sup>4,6</sup> De pathogenese is niet volledig duidelijk. De systemische vorm is geassocieerd met een verworven mutatie in het c-KIT-proto-oncogen.<sup>5,7,8</sup> Voor de ontwikkeling van de mestcel is er een interactie nodig tussen de c-KIT-receptor en de cytokine stamcellfactor (SCF). c-KIT-mutatie zorgt voor een SCF-onafhankelijke activering van de c-KIT-receptor wat voor proliferatie van de mestcellen zorgt.<sup>7</sup> Bij volwassenen is meer dan 80% drager van de KIT D816V-mutatie op exon 17.<sup>4</sup> Bij kinderen daarentegen wordt maar bij 35% deze mutatie gevonden, terwijl bij 40% KIT-mutaties op andere exonen (8, 9 en 11) wordt gezien. Bij 25% van de kinderen wordt geen mutatie gevonden.<sup>4,8</sup>

### Klinische vormen van cutane mastocytose bij kinderen

Er worden drie verschillende klinische varianten van cutane mastocytose onderscheiden: maculopapulaire cutane mastocytose (urticaria pigmentosa), mastocytotoom van de huid en diffuse cutane mastocytose.<sup>9</sup>

*Maculopapulaire cutane mastocytose* is de meest voorkomende presentatie van cutane mastocytose (50-85%). Er is sprake van multipele, symmetrisch verspreide, erythemateuze tot bruine maculae en papels al dan niet confluerend tot plaques, meestal gelokaliseerd op de romp en proximale extremiteiten.<sup>2,3</sup> Verder kan bij maculopapulaire cutane mastocytose aanvullend onderscheid worden gemaakt op basis van de diameter van de laesies, waarbij er wordt gekeken of de laesies gemiddeld  $\geq 1$  cm of juist  $< 1$  cm zijn.<sup>10</sup>

Het *mastocytoom* komt vrijwel uitsluitend voor op de kinderleeftijd en betreft ongeveer 10-20% van de cutane mastocytose. Meestal is er sprake van een solitaire scherp begrensde, ovale tot ronde, huidkleurige, roodbruine tot gele nodus of plaque, van 1 tot 5 cm in doorsnede. Soms zijn er meerdere mastocytomen.<sup>2,3,6</sup>

*Diffuse cutane mastocytose* is de meest ernstige en zeldzame vorm van cutane mastocytose ( $< 5\%$ ),<sup>6</sup> waarbij grote gebieden van de huid geïnfiltreerd zijn met mestcellen. De huid kan leerachtig verdikt zijn met een oranje tot roodbruine tint.<sup>2</sup> Bulleuze laesies kunnen bij alle drie de varianten voorkomen, echter meestal bij diffuse cutane mastocytose.<sup>3</sup>

Bij cutane mastocytose kunnen aanvalsgewijs symptomen van jeuk, roodheid, zwelling en flushing voorkomen, die spontaan kunnen ontstaan of worden uitgelokt door thermische, mechanische of chemische stimuli. Gastro-intestinale symptomen (diarree en buikpijn) zijn meest voorkomende andere klachten bij kinderen (20%-40%), gevolgd door hoofdpijn, duizeligheid, benauwdheid, botpijn, milde cognitieve veranderingen en anafylaxie.<sup>1,3,5,6,11</sup>

### Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, en kan eventueel bevestigd worden middels histologisch onderzoek.<sup>12</sup> Het teken van Darier is positief bij 90% van de patiënten en is pathognomonisch voor het ziektebeeld.<sup>6,12</sup> Afhankelijk van het subtype, uitgebreidheid van het huidbeeld en aanwezigheid van andere klachten is aanvullend onderzoek geïndiceerd, bestaande uit algemeen bloedbeeld met leverfuncties en serum tryptase.<sup>5,13</sup> Kinderen met flushing, hypotensie, diarree en uitgebreide bulleuze laesies hebben vaker een hogere serumconcentratie tryptase. Er is geen relatie gevonden tussen de hoogte van tryptase en het risico op anafylaxie.<sup>3</sup>

Een beenmergpunctie is in principe niet geïndiceerd bij kinderen met cutane mastocytose, tenzij er sprake is van een zeer hoog serum tryptaselevel ( $> 100 \mu\text{g/L}$ ), of als het bloedbeeld en/of andere klinische bevindingen wijzen op hematologische neoplasma.<sup>14</sup>

Als de diagnose gesteld is, kan in het kader van wetenschappelijk onderzoek analyse worden ingezet naar een c-KIT-mutatie in een biopt. Er is echter tot op heden geen correlatie gevonden tussen de c-KIT-mutatie en het klinisch beloop.<sup>6</sup>

### Beloop

Het klinisch beloop van cutane mastocytose bij kinderen is meestal gunstig met spontane resolutie in de pubertijd.<sup>4</sup> Over het algemeen is rond de leeftijd van tien jaar bij 70% significante verbetering opgetreden en is ongeveer 10% in complete remissie.<sup>3,5</sup> Echter de kans op remissie is deels afhankelijk van het subtype. De kans op complete remissie is het hoogst bij het mastocytoom, met een gemiddelde ziekteduur van vijf jaar, terwijl diffuse cutane mastocytose vaak een langere ziekteduur heeft van gemiddeld negentien jaar.<sup>10</sup> Voor het maculopapulaire subtype is gebleken dat de grote van de laesies voorspellend is voor het klinisch beloop. Van de patiënten met grote laesies (gemiddeld  $\geq 1$  cm) had bijna 70% een ziekteduur korter dan acht jaar en had maar 6% een ziekteduur langer dan veertien jaar. Terwijl patiënten met kleine laesies (gemiddeld  $< 1$  cm) 58% een ziekteduur langer dan veertien jaar had.<sup>10</sup>

### Behandeling

Symptomatische behandeling met antihistaminica per os is geïndiceerd bij (aanvalsgewijze) klachten zoals jeuk, flushing of spontane urticaria. Meestal wordt er gestart met een H1-receptorantagonist, bij onvoldoende effect kan een H2-receptorantagonist worden toegevoegd.<sup>5,7</sup> Bij een mastocytoom kunnen topicale steroïden onder occlusie verbetering geven.<sup>5</sup> Het is zinvol om preventief advies te geven om uitlokkende factoren te vermijden, zoals wrijven of krabben, extreme inspanning, warme baden of sommige voedingsstoffen en medicijnen (salicylaten, NSAID's).<sup>14</sup>

Over de noodzaak tot het voorschrijven van een epinefrine auto-injector (EpiPen) is in de literatuur geen consensus. Bij volwassenen met systemische mastocytose ligt de kans op een anafylactisch incident tussen de 20 en 50%, bij kinderen met cutane mastocytose is dit veel lager (1,5-9%).<sup>3,4,6,11</sup> Daarbij zijn de triggers bij kinderen meestal idiopathisch, daarnaast kunnen voedsel of medicatie een anafylactische reactie uitlokken.<sup>1,3,11</sup> Kinderen met diffuse cutane mastocytose hebben wel een verhoogd risico op een anafylactische reactie.<sup>3</sup> Het voorschrijven van een epinefrine auto-injector moet altijd in overleg plaatsvinden met de ouders waarbij uitgebreide counseling van de ouders en zo mogelijk patiënt zelf nodig is voor goed gebruik.<sup>5</sup>

### CONCLUSIE

Wij hebben u een casus gepresenteerd van een patiëntje met cutane mastocytose van het maculopapulaire subtype. Hoewel dit huidbeeld zeer uitgebreid kan zijn, heeft maculopapulaire cutane mastocytose met grote laesies ( $\geq 1$  cm) over het algemeen een gunstig beloop. Bij ons patiëntje zagen wij ook een indolent beloop met doffer worden van de huidafwijkingen en afname van haar klachten in de loop der jaren.



## LITERATUUR

1. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:271-5.
2. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis—clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:143-6.
3. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013;27:97-102.
4. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
5. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19:375-81.
6. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:642-51.
7. Torreló A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:480-6.
8. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D 816 V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-15.
9. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016: Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts. *Blood* 2016; blood-2016.
10. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1581-90.
11. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:1-9.
12. Lange M, Ługowska-Umer H, Niedoszytko M, et al. Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016;96:292-8.
13. Valent P, Horny H-P, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
14. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267-74.

## SAMENVATTING

Mastocytose is een zeldzame ziekte waarbij er sprake is van toename van mestcellen. Bij kinderen is er meestal sprake van cutane mastocytose, waarbij er klinisch onderscheid gemaakt kan worden in drie subtypes; maculopapulaire cutane mastocytose, het mastocytoom, en diffuse cutane mastocytose. Over het algemeen is de prognose goed met spontane regressie in de pubertijd. Voor het maculopapulaire subtype is gebleken dat de grootte van de laesies van invloed is op het beloop, waarbij patiënten met gemiddeld grotere laesies ( $\geq 1$  cm) een beter beloop hebben dan patiënten met kleinere laesies ( $< 1$  cm). Symptomatische behandeling met antihistaminica is enkel geïndiceerd bij klachten, zoals (aanvalsgewijze) jeuk, flushing of spontane urticaria.

## TREFWOORDEN

cutane mastocytose – kinderen – maculopapulaire cutane mastocytose – mastocytoom – diffuse cutane mastocytose

## SUMMARY

Mastocytosis is a rare disease that is characterized by an accumulation of mast cells. Children mostly present with cutaneous mastocytosis, which can be divided in three subtypes; maculopapular cutaneous mastocytosis, mastocytoma, and diffuse cutaneous mastocytosis. In general the prognosis is good, with spontaneous regression in puberty. For the maculopapular subtype the average diameter has shown to be prognostic for disease duration, in which patients with large lesions ( $\geq 1$  cm) have a shorter disease duration than patients with small lesions ( $< 1$  cm). Symptomatic treatment with antihistamines is indicated in case of symptoms, like (episodes of) pruritus, flushing, or spontaneous urticaria.

## KEYWORDS

cutaneous mastocytosis – children – maculopapular cutaneous mastocytosis – mastocytoma – diffuse cutaneous mastocytosis

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## TOESTEMMING

Foto's zijn afgedrukt met toestemming van de ouders van patiëntje.

AUTO-IMMUUN- ÉN GENETISCHE BLAARZIEKTEN

# Jeukende auto-immuunblaar- ziekte zonder blaren

## Nonbulleus cutaan pemfigoïd als jeuk bij ouderen

J.M. Meijer<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding/promovendus, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Biochemicus, hoofd Laboratorium Immunodermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Joost M. Meijer

E-mail: [j.m.meijero1@umcg.nl](mailto:j.m.meijero1@umcg.nl)

Een 80-jarige vrouw werd door een perifere dermatoloog verwezen naar ons eczeemspreekuur voor een second opinion, vanwege sinds een jaar persisterende jeukklachten over het gehele lichaam. Gedurende deze periode van klachten waren volgens de patiënte in eerste instantie géén huidafwijkingen zichtbaar, enkel de krabeffecten als gevolg van jeuk. Tijdens het eerste consult bij de perifere dermatoloog destijds werd bij het dermatologisch onderzoek een droge huid, excoriaties en geringe eczematosisatie beschreven. De atopieanamnese was negatief bij de patiënte en de familie; vanwege de jeuk douchte de patiënte twee keer per dag. De jeukklachten werden destijds geduid als prurigo bij xerosis cutis; het therapieresistente karakter van de jeuk bleek tijdens de vervolgsconsulten bij de dermatoloog gedurende de daaropvolgende negen maanden. Het beperken van douchen, lokale therapie tweemaal daags met ureumcrème 10% en hydrocortisonzalf gedurende enkele weken waren niet afdoende. Ondanks behandeling met betamethasoncrème (tweemaal daags) en vervolgens clobetasolzalf (eenmaal daags) bleef de jeuk persisteren met daarbij een beeld van eczeem op de rug. De behandeling werd gewijzigd naar prednison 30 mg/dag gedurende een week met toevoeging van lesionaal clobetasolzalf. De jeuk bleef echter aanwezig zonder noemenswaardige verbetering; bij een nieuw consult bij de dermatoloog werden opnieuw alleen excoriaties gezien met een beeld van eczeem op de rug. Er was geen sprake van blaarvorming of aanwijzingen voor scabiës, en daarnaast was er geen aanleiding voor een cutane

genesmiddelenreactie. Tijdens dat consult werden huidbiopten afgenomen met een differentiële diagnose van dermatitis herpetiformis, scabiës, prurigo nodularis en eczeem. Het histologisch beeld was weinig uitgesproken voor eczeem, met een oppervlakkige perivasculair en gering spongiotische dermatitis, zonder aanwijzingen voor de overige dermatosen. Directe immunofluorescentie was negatief. Tevens liet algemeen screenend bloedonderzoek geen afwijkingen zien. De patiënte werd verwezen naar het UMCG, daar werden bij dermatologisch onderzoek verspreid op het lichaam multipel grote deels geëxcorieerde erythemateuze papels gezien, confluërend tot plaques (figuur 1). Daarnaast waren excoriaties en lichenificatie zichtbaar op de rug.

### Onderzoek

Een huidbiopt van de bovenarm toonde opnieuw



Figuur 1. Klinische presentatie van nonbulleus cutaan pemfigoïd. Deels geëxcorieerde erythemateuze papels confluërend tot plaques met lichenificatie op de rug.



een superficiële dermatitis met een opvallende bijmenging van eosinofielen, derhalve paste het morfologisch beeld minder bij eczeem. Vanwege een verdenking op nonbulleus cutaan pemfigoïd werd opnieuw directe immunofluorescentiemicroscopie verricht op zowel een lesionaal als perilesionaal huidbiopt, echter beide waren negatief. Daarentegen toonden verschillende immuunserologische testen echter wel degelijk circulerende IgG-autoantistoffen gericht tegen de basale membraanzone (BMZ), passend bij pemfigoïd. Indirecte immunofluorescentie (IIF) met serum toonde IgG dat bond aan de epidermale zijde (dak) van zoutgespleten humaan huidsubstraat. Door middel van immunoblot en ELISA werd het autoantigeen geïdentificeerd als BP230.

### Behandeling

Behandeling van cutaan pemfigoïd werd gestart volgens het UMCG-schema met clobetasolcrème eenmaal daags 20 gram op het gehele lichaam behoudens het gelaat gedurende vier weken, met remissie van de jeukklachten als resultaat. Tijdens het afbouwen volgens het schema gedurende twee maanden bleven de jeukklachten afwezig. Gedurende het gehele ziektebeloop is geen sprake geweest van blaarvorming.

### BESPREKING

Bij pemfigoïd wordt onderscheid gemaakt tussen predominant huidpemfigoïd (cutaan pemfigoïd) en slijmvliespemfigoïd.<sup>2,4</sup> Cutaan pemfigoïd is de meest voorkomende auto-immuunblaarziekte en komt voornamelijk voor bij ouderen boven zeventig jaar en in deze leeftijdscategorie is het geen zeldzame ziekte meer.<sup>1,5</sup> Pemfigoïd wordt gekarakteriseerd door autoantistoffen gericht tegen structurele eiwitten in de basaalmembraanzone, in het geval van cutaan pemfigoïd zijn dit BP180 en BP230. De veroudering van het immuunsysteem (immunosenescence) speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het ontstaan van pemfigoïd. Typische klinische kenmerken zijn pral gespannen blaren, urticariële plaques en sterke jeuk. De slijmvliesen zijn betrokken bij een minderheid (20%) van de patiënten.<sup>1</sup> Een nonbulleuze fase van jeuk en urticariële plaques van enkele weken tot maanden wordt vaak gezien voorafgaand aan de ontwikkeling van blaren bij patiënten met cutaan pemfigoïd.<sup>1</sup> Echter persisteert dit klinisch beeld bij circa 25% van de patiënten zonder dat er blaarvorming optreedt, men spreekt dan van nonbulleus cutaan pemfigoïd.<sup>2</sup> Voorheen werd voor deze patiënten ook de term bulleus pemfigoïd gebruikt ondanks de afwezigheid van blaren. Bij patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd kan een verscheidenheid aan klinische presentaties voorkomen, variërend van (papuleus) eczeem, prurigo nodularis tot pruritus op voorafgaand niet aangedane huid.<sup>2</sup>

### Diagnostiek

De diagnostiek van pemfigoïd is traditioneel gebaseerd op DIF-microscopie op een perilesionaal

huidbiopt. Hierbij kan een lineaire depositie van IgG aangekleurd worden langs de BMZ, in detail zichtbaar als een golvend n-serratiepatroon. In geval van blaarvorming kan histopathologie met subepidermale blaarvorming en een eosinofiel ontstekingsinfiltraat een duidelijke aanwijzing zijn voor pemfigoïd, echter bij patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd zijn de aanwijzingen aspecifiek, zoals een spongiotische dermatitis met eosinofielen. Circulerende specifieke IgG-autoantistoffen in het serum van de patiënt kunnen worden gedetecteerd met verschillende laboratoriumtesten, waaronder IIF op substraat van apenoesophagus en zoutgespleten humane huid, immunoblot en ELISA. Serum IgG van patiënten met cutaan pemfigoïd bindt op het zoutgespleten huidsubstraat aan het dak van de artificiële splijting in de lamina lucida, naar de localisatie van de antigenen BP180 en BP230. Volgens de meest recente Europese richtlijn voor diagnostiek en behandeling van pemfigoïd (2015) is een DIF-biopt noodzakelijk voor het stellen van de diagnose pemfigoïd.<sup>6</sup> Recente studies laten echter zien dat het mogelijk is op basis van gecombineerde immuunserologische testen de diagnose pemfigoïd te stellen, met een vergelijkbare sensitiviteit als een DIF-biopt.<sup>7</sup> Retrospectieve analyse van patiënten met verdenking op pemfigoïd in het UMCG (n = 1125, Meijer et al. gesubmit) laat zien dat IIF op zoutgespleten huid een goede sensitiviteit (77,0%) en zeer hoge specificiteit (99,6%) heeft en het mogelijk maakt de diagnose pemfigoïd te stellen. Met alleen DIF-microscopie werd circa 10% van de patiënten met pemfigoïd gemist, terwijl deze patiënten wel werden geïdentificeerd met IIF op zoutgespleten huid. Het is daarom aan te raden standaard zowel een huidbiopt af te nemen voor DIF-microscopie als serum bij een patiënt met verdenking op pemfigoïd.

### Behandeling

De behandeling van patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd verschilt niet van patiënten met blaarvorming. De eerstekeusbehandelingen zijn zowel topicaal als systemisch: systemisch transcutaan clobetasol (applicatie van kaak tot teen) volgens een afbouwschema en oraal prednison 0,5 mg/kg/dag.<sup>6,8</sup> De applicatie van clobetasol op vrijwel het gehele lichaam heeft een effectief systemisch effect en is veiliger dan oraal prednison.<sup>8</sup> De praktische belasting voor oudere patiënten kan echter een bezwaar zijn. Daarnaast zijn er goede ervaringen met methotrexaat in lage doseringen tot 10 mg per week en biedt doxycycline 200 mg/dag met adjuvante lesionale clobetasolcrème een therapeutische optie.<sup>9</sup>

Een nonbulleuze auto-immuunblaarziekte is een schijnbare tegenspraak, maar één die wel degelijk voor kan komen in de dagelijkse praktijk van een dermatoloog. Zoals in de beschreven casus kan nonbulleus cutaan pemfigoïd voorkomen als persistente jeuk bij ouderen, waardoor het moeilijk kan zijn een onderscheid te maken met eczeem. In het geval van een verdenking op pemfigoïd dient stan-

daard zowel een huidbiopt voor DIF-microscopie als bloed voor immuunserologisch onderzoek te worden afgenomen. Behandeling met clobetasolcrème van kaak tot teen is een effectief alternatief voor oraal prednison, daarnaast is methotrexaat in lage doseringen een therapeutische optie.

## LITERATUUR

- Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32.
- Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol* 2013;149:950-3.
- Borradori L, Joly P. Toward a practical renaming of bullous pemphigoid and all its variants: cutaneous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2014;150:459.
- Bakker CV, Terra JB, Jonkman MF. Toward a practical renaming of bullous pemphigoid and all its variants-reply. *JAMA Dermatol* 2014;150:459-60.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bedane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77.
- Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:748-53.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
- Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Mar 6.

## SAMENVATTING

Een jeukende auto-immuunblaarziekte zonder blaren klinkt als een contradictio in terminis, echter blaarvorming blijft achterwege bij één op de vier patiënten met de meest voorkomende auto-immuunblaarziekte pemfigoïd. Dit kan een valkuil zijn voor dermatologen met als gevolg een lange diagnostische delay voor de patiënt. Het betreft vaak oudere patiënten met therapieresistente jeuk, zoals in de hier beschreven casus van een 80-jarige vrouw met persisterende jeuk op het hele lichaam. Ondanks het gebruik van emolliens en lesionaal sterke dermatocorticosteroiden verbeterden de jeukklachten nauwelijks gedurende een jaar. Directe immunofluorescentie (DIF) op een huidbiopt was negatief, de diagnose cutaan pemfigoïd werd echter bevestigd met immuunserologische testen, waaronder indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten huidsubstraat. Het is daarom aan te raden standaard zowel DIF op een huidbiopt én IIF op zoutgespleten huid te verrichten bij een patiënt met verdenking op pemfigoïd. De patiënt bereikte volledige remissie van cutaan pemfigoïd met clobetasolcrème aangebracht op het gehele lichaam behoudens het gelaat, als alternatief voor oraal prednison.

## TREFWOORDEN

jeuk – auto-immuunblaarziekte – pemfigoïd – immunofluorescentie – diagnostiek

## SUMMARY

A pruritic autoimmune bullous disease without bullae could be regarded as a contradiction. However, blistering remains absent in one of every four patients with the most common autoimmune bullous disease pemphigoid. This can be a pitfall for dermatologist, leading to a long diagnostic delay for patients. Most commonly elderly are affected, presenting with refractory itch as described in the present case report of a 80 year old woman with persistent generalized prurigo. Despite therapy with emollients and lesional potent corticosteroids, the prurigo persisted for a year. Direct immunofluorescence (DIF) on a skin biopsy was negative, but the diagnosis of cutaneous pemphigoid was confirmed by immune serology, including indirect immunofluorescence (IIF) on salt-split human skin substrate. Therefore it is recommended to routinely perform both DIF on a skin biopsy and IIF on salt-split skin. Remission of cutaneous pemphigoid was achieved with whole body application of clobetasol cream, except on the face, as an alternative to oral prednisone.

## KEYWORDS

pruritus – autoimmune bullous disease – pemphigoid – immunofluorescence – diagnostics

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# RNA-gerichte therapie voor epidermolysis bullosa – naar de kern

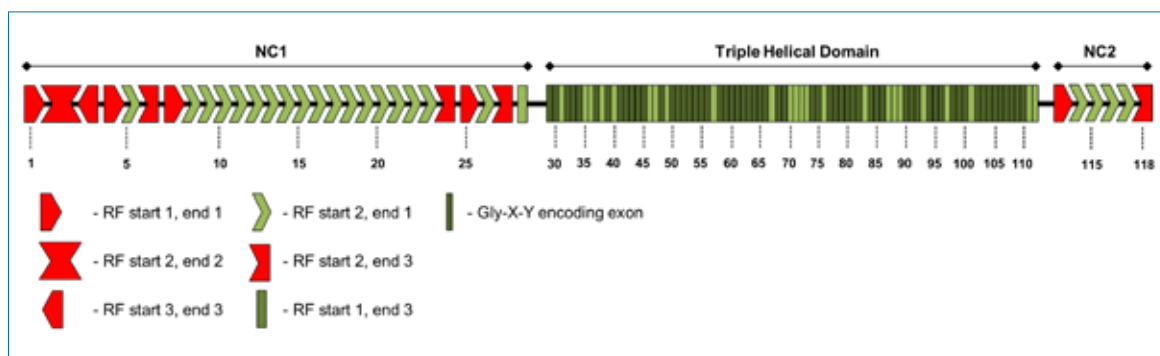
J. Bremer<sup>1</sup>, P.C. van den Akker<sup>1,2</sup>, A.M.G. Pasmooij<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Promovendus, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum Blaarziekten, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>2</sup> Klinisch geneticus, afdeling Genetica, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>3</sup> Celbioloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum Blaarziekten, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
 J. Bremer  
 UMCG  
 Afdeling Dermatologie  
 Hanzeplein 1  
 9713 GZ Groningen,  
 Tel.: 050-3612520  
 E-mail: j.bremer@umcg.nl

Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB) is een erfelijke huidaandoening die wordt gekenmerkt door ernstige blaarvorming van huid en mucosa. Er is geen therapie beschikbaar en behandeling beperkt zich tot symptoombehandeling. Een veelbelovende categorie van therapieën richt zich op

het RNA. Exon skipping is een RNA-gerichte therapie die gebruikmaakt van korte synthetische RNA-sequenties (antisense oligonucleotiden: AON's) die kunnen worden toegediend om op RNA-niveau de mutatie die de ziekte veroorzaakt te excluderen. De meest ernstige variant van epidermolysis bullosa, RDEB-generalized severe (-gen sev), wordt veroorzaakt door stopmutaties in het COL7A1-gen die resulteren in de volledige afwezigheid van het type VII-collageeneiwit<sup>1</sup>. Patiënten met RDEB-gen sev sterven vroegtijdig door complicaties van de ziekte. Eerder onderzoek liet een sterke correlatie zien tussen de hoeveelheid type VII-collageeneiwit in de huid en de ernst van het ziektebeeld.<sup>2</sup> In deze studie onderzochten we de potentie van AON-gemedieerde exon skipping als therapie voor RDEB-gen sev. Door herexpressie van het type VII-collageen te induceren is het doel om het klinisch beeld te verbeteren. De methode van AON-gemedieerde exon skipping wordt ook wel splicemodulatie genoemd. Splicing vindt plaats in de celkern en is het proces waarbij de niet voor eiwitcoderende sequenties (intronen) van het RNA worden verwijderd en de voor eiwitcoderende sequenties (exonen) uiteindelijk het volwassen messenger RNA vormt. Doordat de AON's specifiek aan het RNA binden, blokkeren ze hiermee specifiek splicesignalen van het exon, waarin zich de ziekteveroorzakende mutatie bevindt. De stop-



Figuur 1. In-silicoanalyse van het COL7A1-gen. In dit figuur zijn alle 118 exonen aangegeven en het bijbehorende leesraam. De vorm van de blokken is weergegeven als een puzzel en kan worden gebruikt als een houvast voor het ontwerpen van exon skipping voor RDEB. In rood zijn exonen aangegeven niet deelbaar door 3. In groen zijn alle skipbare exonen aangegeven. In donkergroen zijn exonen van het THD aangegeven die een perfecte glycine-x-y-herhaling coderen.

mutatie zal daardoor niet langer deel uitmaken van het RNA en er ontstaat een iets korter eiwit dat zijn functionaliteit grotendeels behoudt.<sup>3</sup>

Het COL7A1-gen is zeer geschikt voor exon skipping vanwege de structuur van type VII-collageen (figuur 1). Het is opgebouwd uit grofweg drie domeinen, het niet collagene domein 1 (NC1), het triple helix-domein (THD) en het niet collagene domein 2 (NC2).<sup>4</sup> Het THD is voor het grootste deel opgebouwd uit een glycineherhaling (Gly-X-Y). Na translatie, dat wil zeggen de vertaling van mRNA naar eiwit, vormen drie type VII-collageen pro-eiwitten een triple helix. Na trimerisatie vindt antiparallelle dimerisatie plaats van de carboxylterminus, waarbij een deel van het NC2-domein wordt verwijderd. Het resultaat is een triple helix omringd door twee NC1-trimeren. Deze volwassen type VII-collageeneiwitten clusteren en verbinden de lamina densa aan de papillaire dermis. Interessant voor exon skipping is dat het hele THD wordt gecodeerd door kleine in-frame exonen zodat bij skipping het THD slechts enigszins korter wordt. Omdat zowel huid als slijmvliezen zijn aangedaan bij RDEB, zou het ideaal een systemische therapie zijn die zowel de huid als de slijmvliezen behandelt.

## RESULTATEN

### Selectie van exonen die in aanmerking komen voor exon skipping

Om de toepasbaarheid van exon skipping in het COL7A1-gen in kaart te brengen is het COL7A1-gen (NM\_000094.3) geanalyseerd. Voor het overzicht zijn alle 118 exonen weergegeven in figuur 1. In figuur 1 is het leesraam aangegeven en zijn alle skipbare en niet-skipbare exonen weergegeven. Het THD codeert voor het grootste gedeelte een glycineherhaling die op 19 plaatsen onderbroken wordt.

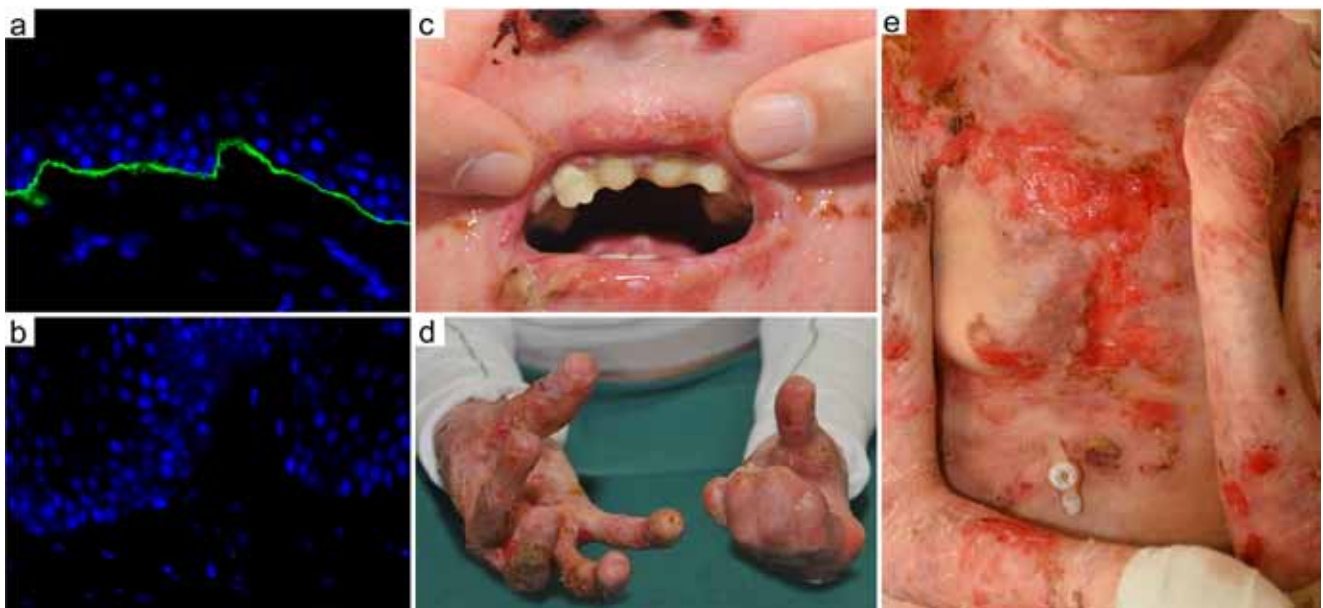
Deze glycineherhaling maakt de vorming van een triple helix mogelijk. In het figuur zijn de exonen die een perfecte glycineherhaling coderen aangegeven (donkergroen). Deze exonen zijn interessant voor exon skipping omdat het verwijderen ervan niet leidt tot een aminozuurverandering en de glycineherhaling zal niet worden verstoord.

Voor deze studie is exon 105 gekozen als target, omdat primaire keratinocyten en fibroblasten van een patiënt met RDEB-gen sev beschikbaar waren. De patiënt is drager van de homozygote c.7828C>T, p.Arg2610Ter-mutatie in exon 105. Deze nonsense mutatie leidt tot een vroegtijdig stopcodon en de volledige afwezigheid van type VII-collageen in de huid (figuur 2). Exon 105 is 81 bp lang, en codeert precies voor negen glycine-x-y-herhalingen.

### In-vitro-exon skipping leidt tot herexpressie van type VII-collageen

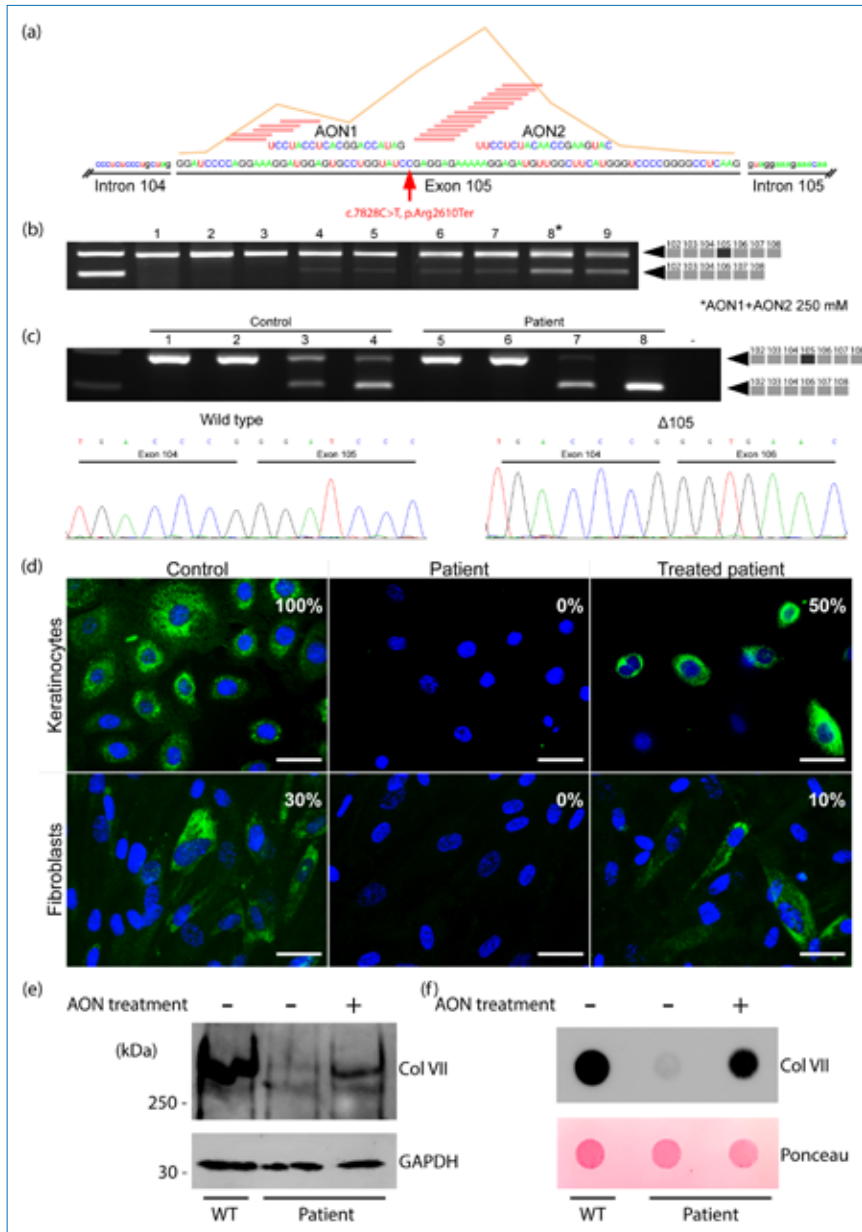
Alle 1134 mogelijke AON's voor exon 105 zijn geanalyseerd op smeltemperatuur (T<sub>m</sub>), GC-percentage, bindingenergie en specificiteit. De sequentie van exon 105 is eveneens geanalyseerd op splicesignalen. 2 AON's zijn geselecteerd en gesynthetiseerd als 2'-O-Methyl phosphorothioates (figuur 3a). Door middel van RT-PCR van exon 102-108 is het effect op splicing geanalyseerd. De combinatie van beide AON's in een concentratie van 250 nM liet de beste resultaten zien (figuur 3b). Deze combinatie werd gebruikt in verdere experimenten.

Controle- en RDEB-patiëntencellen (keratinocyten en fibroblasten) werden vervolgens gekweekt en getransfecteerd met de twee AON's. Exon 105-skipping werd geobserveerd en bevestigd met Sanger sequencing (figuur 3c). Om de novo expressie van type VII-collageen te onderzoeken werden patiëntencellen 72 uur na transfectie met immunofluorescentie (IF) geanalyseerd. IF liet, zoals verwacht, zien



Figuur 2. Klinisch beeld veroorzaakt door de homozygote nulmutatie. 2a. IF van gezonde controlehuid. 2b. IF van de patiënt laat zien dat de homozygote c.7828C>T-mutatie resulteert in complete afwezigheid van type VII-collageen. 2c,d,e. De volledige afwezigheid van type VII-collageen leidt tot een ernstig klinisch beeld waarbij mucosa en de gehele huid is aangedaan (c,e). Herhaaldelijke wonden en littekenweefsel aan de handen leidt tot het fuseren van de vingers (pseudo-syndactylie) (d).





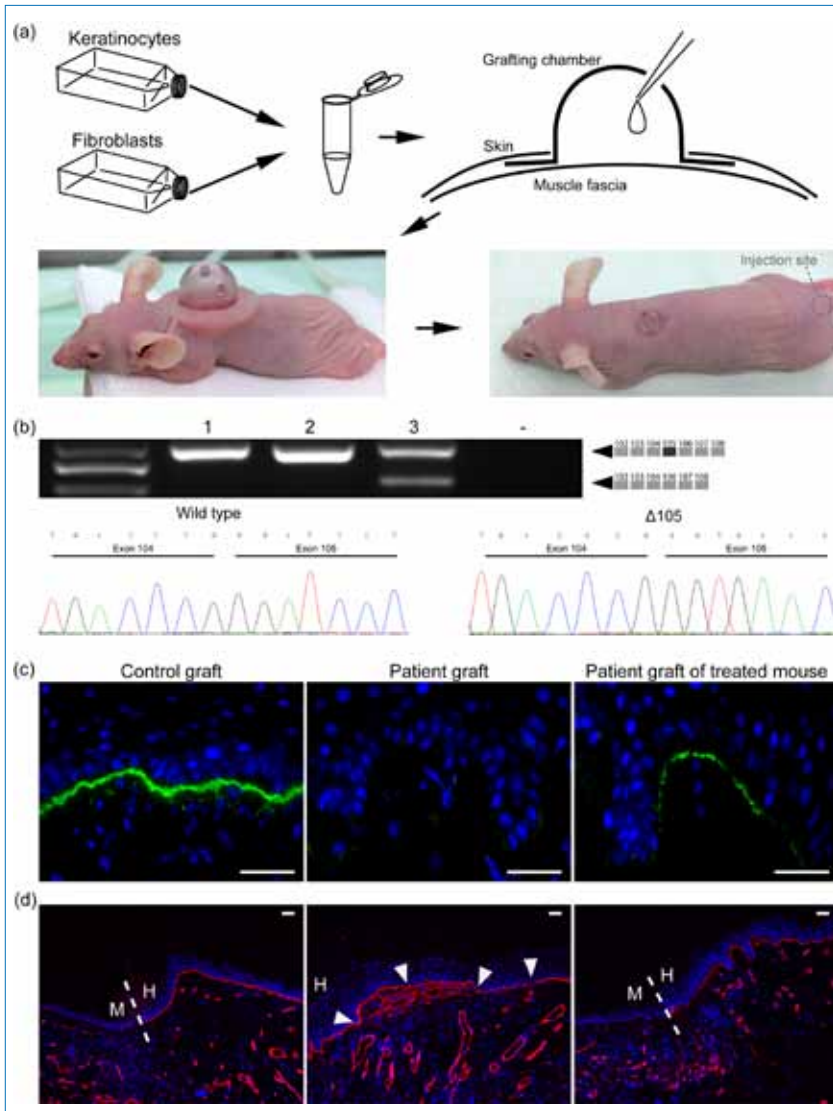
**Figuur 3.** In-vitro-exon skipping leidt tot de novo expressie van type VII-collageen. 3a. De positie van de twee AON's ten opzichte van exon 105 is weergegeven. Ook zijn de splicingsignalen weergegeven met de relatieve bindingsenergie (respectievelijk roze balkjes en oranje lijn). 3b. RT-PCR laat het beste resultaat zien met de combinatie van de twee AON's in een eindconcentratie van 250 nM. In de laantjes is te zien: geen transfectie (1); scrambled AON's 250 mM (2) en 500 mM (3); AON1, 250 mM (4) en 500 mM (5); AON2, 250 mM (6) en 500 mM (7); combinatie van AON1+2 250 mM (8) en 500 mM (9). 3c. RT-PCR laat efficiënte exon skip zien bij controle en patiëntenkeratinocyten en -fibroblasten (respectievelijk 3, 4 en 7, 8). Skipping van exon 105 werd bevestigd met Sanger sequencing. 3d. IF laat herstel van eiwitsynthese zien in behandelde patiëntencellen. Zowel keratinocyten als fibroblasten laten expressie van type VII-collageen zien, respectievelijk 50% en 10%. 3e,f. Westernblot en dot-blotanalyse laten verwachte lengte en uitscheiding van het eiwit zien.

dat onbehandelde patiëntencellen volledig negatief waren voor type VII-collageen. Na transfectie vormden patiëntenkeratinocyten en -fibroblasten respectievelijk 50% en 10% type VII-collageeneiwit in vergelijking met gezonde controlekeratinocyten (100%) en fibroblasten (30%) (figuur 3d). Om de grootte van dit type VII-collageeneiwit te onderzoeken werd vervolgens westernblot gedaan. Zoals in figuur 3e te zien is, heeft het eiwit de verwachte lengte, en is het niet afgebroken in kleinere

fragmenten. Daarnaast laat dot-blotanalyse van het medium zien dat het eiwit door de cellen kan worden uitgescheiden (figuur 3f). Dit is een belangrijke observatie, omdat uitscheiding door de cellen essentieel is voor de functie van het extracellulaire type VII-collageen.

**Systemisch geïnduceerde exon skipping en restauratie van eiwitsynthese in vivo**

Om het systemische effect van onze AON's en daar-



**Figuur 4.** Systemische behandeling met AON's leidt tot herexpressie van type VII-collageen. *4a.* Illustratieve weergave van de graftingtechniek. In de foto rechtsonder is de injectieplek aangegeven. Deze bevindt zich ongeveer 7 cm bij de graft vandaan. *4b.* RT-PCR op gezonde controlegrafts en patiëntengrafts behandeld met fysiologisch zout (respectievelijk 1 en 2) en met AON's behandelde patiëntengraft (3). *4c.* IF met specifieke anti-humaan type VII-collageen antilichamen laat herexpressie zien in behandelde patiëntengrafts. *4d.* IF tegen type IV-collageen. Verwijding van het BMZ bij onbehandelde patiëntengrafts. Deze morfologische deformatie werd niet geobserveerd in gezonde controlegrafts en behandelde patiëntengrafts. De humane en muizenhuid is aangegeven (H en M).

mee de klinische toepasbaarheid te onderzoeken, werden de AON's in een in-vivosegting getest. Op de rug van zes muizen werd patiëntenhuid ge-graft. De muizen ontvingen vijfmaal per week acht weken lang subcutane injecties distaal van de graft (figuur 4a). Na acht weken behandeling werden de grafts geogst, ingevroren en geanalyseerd voor exon skipping en type VII-collageen expressie. RT-PCR liet skipping van exon 105 zien in grafts van muizen behandeld met de AON's (figuur 4b). Hiermee werd aangetoond dat de AON's een systemisch effect op RNA-niveau induceerden. Om het effect op eiwit-niveau te onderzoeken werden parallel cryosecties gekleurd met LH7.2, specifiek voor humaan type VII-collageen. In tegenstelling tot onbehandelde patiëntengrafts werd de novo expressie van type VII-collageen geobserveerd in behandelde patiëntengrafts (figuur 4c).

grafts (figuur 4c).

Om de integriteit en structuur van de basale membraanzone (BMZ) te onderzoeken, werd daarnaast IF uitgevoerd voor type IV-collageen, een belangrijk component van de lamina densa van het BMZ. IF liet een verwijde aankleuring zien in onbehandelde patiëntengrafts dat een desorganisatie van het BMZ indiceert (figuur 4d). Bij behandelde patiëntengrafts werd dit niet gezien en is de aankleuring vergelijkbaar met controlegrafts, wat functionaliteit van het resulterende eiwit aangeeft.

## DISCUSSIE

In deze studie hebben we een stap gezet richting klinische toepassing door AON-gemedieerde exon skipping te onderzoeken als systemische therapie



voor RDEB. Onze in-vivodata laten voor het eerst systemische exon skipping in het COL7A1-gen zien. Eerdere onderzoeken lieten ook de potentie zien van antisense oligonucleotiden voor de behandeling van andere ziekten, bijvoorbeeld duchennespieroefie en spinale musculaire atrofie, veroorzaakt respectievelijk door mutaties in het DMD-en het SMN1-gen.<sup>5,6</sup> Dit heeft geleid tot de recente goedkeuring door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) van twee medicijnen: eteplirsen, een exon skipping therapie voor exon 51 van het DMD-gen, en nusinersen, een AON die er voor zorgt dat exon 7 van het SMN2-gen juist wordt geïncorporeerd in het mRNA zodat het SMN2-gen wordt omgezet naar een analoog van het SMN1-gen. Belangrijk is om na te gaan of het gevormde, kleinere type VII-collageen na behandeling met onze AON's dezelfde functionaliteit heeft als het eiwit van wildtype lengte. Bornert et al. toonden aan dat de functionaliteit van het type VII-collageen niet wordt aangedaan door het skippen van exon 105 in verschillende functionele tests.<sup>3</sup> Zo bleef de binding met de bindingspartner type IV-collageen gelijk. Ook werd de migratie van fibroblasten en triple helix-formatie niet gehinderd door het verwijderen van exon 105. Ook werd in vivo het type VII-collageen zonder exon 105 correct ingebouwd in de BMZ en stimuleerde daar de stabiliteit van de huid. Of fibroblasten of keratinocyten verantwoordelijk zijn voor de herexpressie van het type VII-collageen blijft nog een vraagstuk. Dit is een belangrijke vraag, omdat de basale keratinocyten een hogere expressie van type VII-collageen laten zien dan dermale fibroblasten. Echter, injecties met type VII-collageenproducerende fibroblasten resulteren in een verbetering van het klinisch beeld.<sup>7</sup> Daarnaast is met injecties van type VII-collageen in hypomorfe muizen aangetoond dat ongeveer 35% type VII-collageen voldoende is om blaren te voorkomen. In combinatie met de sterke correlatie tussen de hoeveelheid type VII-collageen en de ernst van het klinisch beeld wordt verwacht dat ook kleine hoeveelheden herexpressie klinisch relevant zullen zijn en resulteren in een verbetering van het ziektebeeld. Er zijn inmiddels meer dan 435 mutaties beschreven die leiden tot RDEB ([www.deb-central.org](http://www.deb-central.org)). Van deze mutaties ligt ongeveer 38% in Gly-X-Y-coderende exonen. In het meest gunstige geval zou theoretisch dus 38% (165) van de patiënten behandeld kunnen worden. Echter, hoeveel patiënten met RDEB er daadwerkelijk behandeld kunnen worden met exon skipping moet nog worden onderzocht. Dat heeft voornamelijk te maken met welke exonen in aanmerking komen voor exon skipping en ook welke patiëntengroepen in aanmerking komen. Allereerst zal de focus liggen op de ernstig aangedane patiënten met RDEB-gen sev omdat kleine hoeveelheden eiwit al significante verbetering van het klinisch beeld kunnen geven. Er zullen ook exonen zijn die om praktische redenen niet geskippt kunnen worden, bijvoorbeeld door de sequentie van een exon of de intron-exon-overgang het niet toelaat AON's in die regio te ontwikkelen. Ook zullen som-

mige exonen essentieel zijn voor de functie van het eiwit en zal skipping leiden tot een niet functioneel eiwit. Exon skipping zal dus een gepersonaliseerde therapie worden die voor elk exon afzonderlijk ontwikkeld zal moeten worden. Er zijn echter wel zogeheten hotspots voor mutaties, zoals exon 13 en exon 80.<sup>8,9</sup> Deze zijn interessant om te onderzoeken, omdat hiermee een grotere groep patiënten geholpen zou kunnen worden.

Hoe vaak de patiënten vervolgens behandeld moeten worden en via welke toedieningswijze is nog onbekend. Het toedieningsinterval zal afhankelijk zijn van de stabiliteit van het gevormde mRNA en het resulterende eiwit. Dit zou wekelijks kunnen zijn, zoals eteplirsen<sup>10</sup>, of zelfs maandelijks. In onze studie zijn AON's subcutaan toegediend in muizen. In klinische trials voor duchennespieroefie werden ernstige injectiesite reacties gerapporteerd na subcutane injecties. Deze reacties ontstonden tegen de chemische modificatie van de AON's. Om die reden werd ook besloten eteplirsen intraveneus te gaan toedienen. Deze reacties ontstaan niet bij intraveneuze toediening en toekomstige systemische toediening voor epidermolysis bullosa zal zich daarom ook focussen op de intraveneuze route. Onze studie is een eerste stap in de richting van AON-gemedieerde exon skipping als therapie voor RDEB-sev gen.

## LITERATUUR

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-26.
2. van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci* 2009;56:9-18.
3. Bornert O, Kuhl T, Bremer J, Van Den Akker PC, Pasmooij AM, Nystrom A. Functional evaluation of targeted exon deletion reveals prospect for dystrophic epidermolysis bullosa therapy. *Mol Ther* 2016; doi: 10.1038/mt.2016.92
4. Burgeson RE, Morris NP, Murray LW, Duncan KG, Keene DR, Sakai LY. The structure of type VII collagen. *Ann N Y Acad Sci* 1985;460:47-57.
5. Sivanesan S, Howell MD, Didonato CJ, Singh RN. Antisense oligonucleotide mediated therapy of spinal muscular atrophy. *Transl Neurosci* 2013; doi: 10.2478/s13380-013-0109-2.
6. Kole R, Krieg AM. Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; doi: 10.1016/j.addr.2015.05.008.
7. Kern JS, Loeckermann S, Fritsch A, Hausser I, Roth W, Magin TM, et al. Mechanisms of fibroblast cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa: high stability of collagen VII favors long-term skin integrity. *Mol Ther* 2009;17:1605-15.
8. Mohammedi R, Mellerio JE, Ashton GH, Eady RA, McGrath JA. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:37-9.
9. Escámez MJ, García M, Cuadrado-Corralles N, Llamas SG,

- Charlesworth A, De Luca N, et al. The first COL7A1 mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol* 2010;163:155-61.
10. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/206488lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206488lbl.pdf)
11. Goemans NM, Tulinius M, van den Hauwe M, Kroksmark AK, Buyse G, Wilson RJ, et al. Long-Term Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Drisapersen in Duchenne Muscular Dystrophy: Results from an Open-Label Extension Study. *PLoS One* 2016; doi: 10.1371/journal.pone.0161955.

## SAMENVATTING

De ernstige gegeneraliseerde vorm van recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB-gen sev), wordt veroorzaakt door bi-allelische nulmutaties in het COL7A1-gen. Deze mutaties leiden tot volledige afwezigheid van het type VII-collageen dat normaliter zorgt voor aanhechting van de epidermis aan de dermis in de vorm van ankerfibrillen. RDEB-gen sev wordt gekenmerkt door blaren van huid en mucosa na geringe wrijving. Op dit moment is er geen therapie beschikbaar voor de ziekte en is behandeling gericht op symptoombestrijding. RNA-gerichte therapieën zijn een veelbelovende groep van therapieën die op het RNA-niveau ingrijpen om de ziekte te voorkomen. In deze studie hebben we antisensegeïnduceerde exon skipping onderzocht als potentiële therapie voor RDEB-gen sev. Na grondige in-silicoselectie en optimalisatie van exon skipping in vitro, hebben we de stap richting klinische toepasbaarheid onderzocht in een in-vivohuid-graftmodel. Omdat de gehele huid en ook mucosa is aangedaan in de patiënten is een systemische therapie wenselijk voor RDEB. Om de systemische toepasbaarheid van exon skipping te onderzoeken hebben we antisense oligonucleotiden systemisch toegediend via subcutane injecties in het graftmodel. Na acht weken en een totaal van veertig injecties werden de grafts geoogst en onderzocht voor exon skipping en type VII-collageenexpressie. Exon skipping en herexpressie van type VII-collageen werd gezien in de patiëntengrafts van behandelde muizen. Dit laat de potentie zien van exon skipping als systemische therapie voor RDEB-gen sev.

## TREFWOORDEN

recessieve dystrofische epidermolysis bullosa – therapie – Exon skipping – COL7A1

## SUMMARY

The severe generalized form of recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB-gen sev) is caused by bi-allelic null mutations in the COL7A1 gene. These mutations lead to the complete absence of type VII-collagen, which normally secures attachment of the epidermis to the dermis via the formation of anchoring fibrils. RDEB-gen sev is characterized by blister formation of skin and mucosae, upon minor trauma. At this moment there is no therapy available for RDEB-gen sev, and treatment is primarily symptomatic. RNA-therapeutics is a group of promising therapeutic approaches that act on the RNA-level. In this study, we examined antisense-mediated exon skipping as potential therapeutic approach for RDEB-gen sev. After thoroughly selecting antisense oligos in silico and optimizing in vitro, we made the step towards clinical applicability by examining exon skipping in an in vivo skin graft model. Because the entire skin, and also mucosa, is affected, a systemic therapeutic approach is preferable for RDEB. In our in vivo model, we investigated the systemic effect of exon skipping by subcutaneously administering AONs distal to the grafts. After eight weeks and a total of 40 injections, the grafts were harvested and examined for exon skipping and type VII-collagen expression. Systemically induced exon skipping and re-expression of type VII-collagen was observed in patient grafts of treated mice, demonstrating the potential of exon skipping as systemic therapeutic approach for RDEB-gen sev.

## KEYWORDS

recessive dystrophic epidermolysis bullosa – therapy – Exon skipping – COL7A1

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

De Rijksuniversiteit Groningen heeft een patent ingediend op het gebied van exon skipping als therapeutische toepassing voor dystrofische epidermolysis bullosa.

## DISCLOSURE

The figures used in this manuscript were previously published by Bremer et al., in *Molecular Therapeutics-Nucleic Acids* (DOI: 10.1038/mtna.2016.87) under the license: Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.

# De queeste naar nieuwe genen in het land van genodermatosen

M.C. Bolling

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

*Correspondentieadres:*

*Dr. M.C. Bolling*

*Universitair Medisch Centrum Groningen*

*Afdeling Dermatologie*

*Postbus 30.001*

*9700 RB Groningen*

*E-mail: m.c.bolling@umcg.nl*

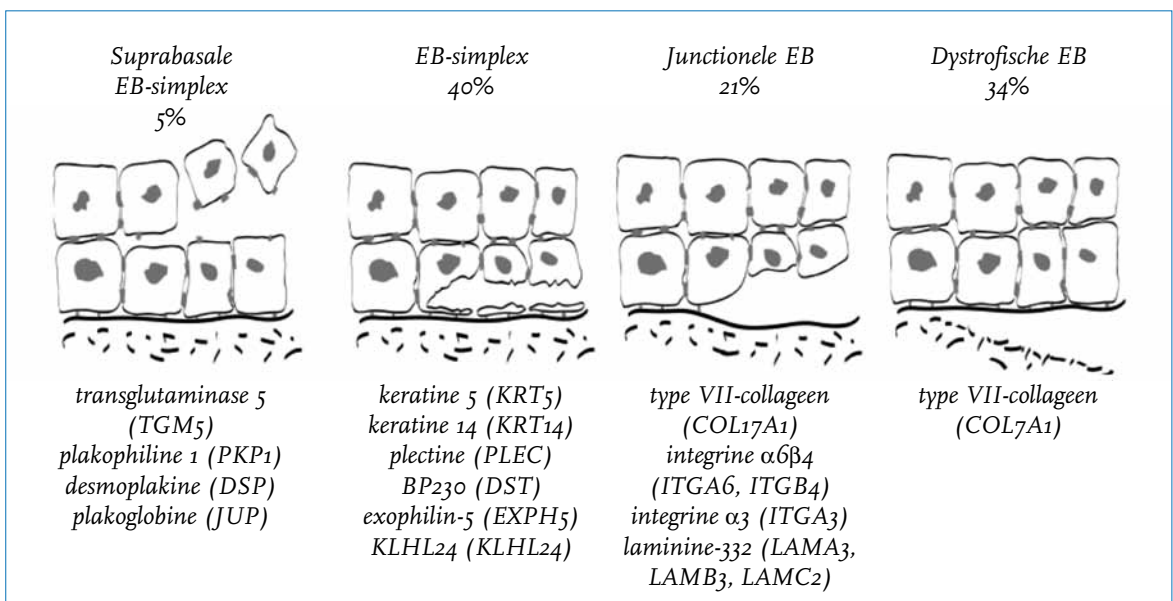
De diagnostiek van erfelijke ziekten heeft de afgelopen tien jaar een enorme voortgang gekend. Waar voorheen gen voor gen gekeken werd of er een mutatie aanwezig was, een tijdrovende en kostbare kwestie, is het nu met nieuwe technieken mogelijk om binnen korte tijd meerdere genen, het hele exoom (coderende deel) van ons DNA, of zelfs het hele genoom (gehele DNA) tegelijk te bekijken. Dit betekent voor patiënten dat waar voorheen soms geen oorzaak gevonden werd, dit nu wel mogelijk is. Daarnaast is de snelheid waarmee DNA-uitslagen beschikbaar zijn, toegenomen. Maar wat is het belang van een snelle en adequate diagnose op DNA-niveau?

Allereerst is het voor patiënten van belang om een

'oorzaak' te weten, zowel voor het begrip als de acceptatie van de (ongeneeslijke) erfelijke aandoening. Daarnaast geeft een diagnose op DNA-niveau ook duidelijkheid over de overerving, en meer informatie over de prognose, en de gezondheidsrisico's voor de toekomst waar eventueel preventieve maatregelen voor genomen dienen te worden, en/of aanvullende controles voor dienen plaats te vinden. Verder biedt kennis over het onderliggende DNA-defect meer begrip over pathomechanismen, het functioneren van gezond weefsel, en mogelijk ingangen voor behandeling.

## DNA-DIAGNOSTIEK VAN EPIDERMOLYSIS BULLOSA, EEN ERFELIJKE HUIDZIEKTE: VERLEDEN, HEDEN, TOEKOMST

De afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen is al vele jaren het Centrum voor Blaarziekten in Nederland. Hieronder vallen de auto-immuunblaarziekten en epidermolysis bullosa (EB). De laatste is een verzamelnaam voor een groep erfelijke blaarziekten, variërend in ernst en andere orgaanbetrokkenheid, en ingedeeld op basis van slijtingsniveau in de huid (figuur 1).<sup>1</sup> Thans zijn er mutaties in negentien genen bekend als oorzaak van de verschillende vormen. De diag-



Figuur 1. De slijtingsniveaus bij de verschillende hoofdtypen van EB. Onder de figuren zijn de betrokken eiwitten aangegeven met schuingedrukt erachter de coderende genen.

nostiek zoals deze was, nu is, en wat de toekomstige mogelijkheden zijn, zal geschetst worden. De routing van de huidige diagnostiek is geformuleerd in figuur 2.

### Kandidaat-genbenadering

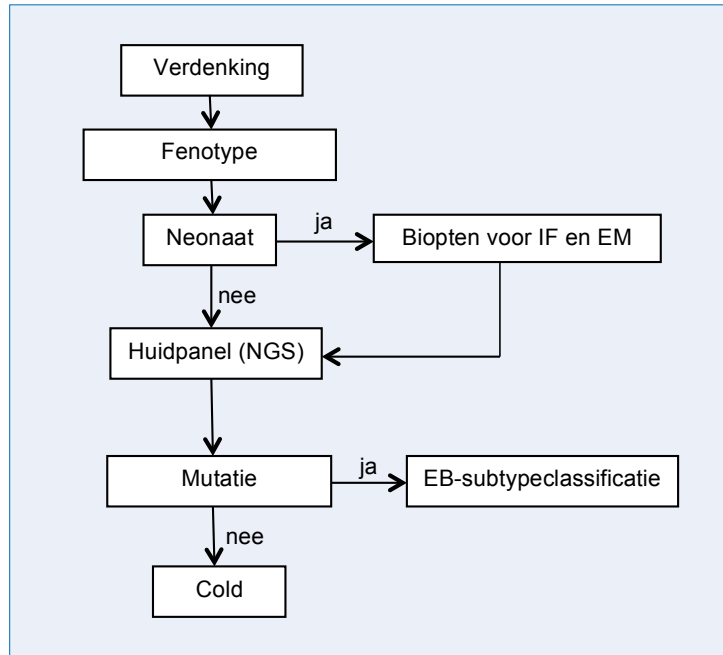
Vanaf het begin van de jaren negentig werden de eerste mutaties gevonden in genen als oorzaak van de verschillende vormen van EB. De techniek die dat mogelijk maakte, heet *Sanger sequencing* waarbij het DNA van genen stukje voor stukje vermenigvuldigd en afgelezen wordt. Een nauwkeurige, maar kostbare en tijdrovende techniek. Voor de diagnostiek van EB werd toen de volgende werkwijze aangehouden: een patiënt met de verdenking op een vorm van EB werd uitgebreid klinisch beoordeeld (gefenotypeerd), en bipten werden afgenomen voor immunofluorescentie en elektronenmicroscopie waarbij gekeken werd naar splijtingsniveau, afwezigheid/reductie van aan EB gerelateerde eiwitten, en andere kenmerken die op een bepaald gen wezen. Hierop werd dan DNA-diagnostiek ingezet waarbij *Sanger sequencing* van één gen tegelijk werd ingezet. Indien dit de mutatie opleverde, was daarmee de diagnose rond. Indien er geen mutatie werd gevonden, werden andere kandidaat-genen stuk voor stuk bekeken.

### Huidpanel

Vanaf het jaar 2005 ontstonden in rap tempo de *next-generation sequencing* (NGS)-machines en analysemethoden waarbij in veel kortere tijd en goedkoper grote stukken DNA vermenigvuldigd en afgelezen konden worden.<sup>2,3</sup> Een volgende doorbraak waren de *targeted enrichment*-methoden waarbij selectief bepaalde regio's van het DNA bekeken konden worden. Deze benadering is gebaseerd op een verzameling DNA-probes die de doelsequenties in het genoom representeren, en die DNA van deze doelsequenties selectief kunnen binden en extraheeren. Dit is ook de huidige techniek zoals die voor de DNA-diagnostiek van EB gebruikt wordt. Dit is het zogenoemde huidpanel waarin 33 genen zitten, waaronder de 19 met de verschillende vormen van EB-geassocieerde genen (figuur 1). Binnen 6-8 weken is hierbij een DNA-uitslag gerealiseerd (zie figuur 2).

### Op DNA-niveau geen mutatie, de toekomst

De EB-patiëntendatabank in Groningen bevat inmiddels ongeveer 580 indexpatiënten/families met een vorm van huidfragiliteit. Afhankelijk van het subtype werd bij 75-95% van deze patiënten met de kandidaat-genbenadering en vervolgens de introductie van het huidpanel de oorzakelijk mutatie gevonden.<sup>4</sup> De patiënten waarbij met bovengenoemde technieken geen mutatie in de met EB-geassocieerde genen werd gevonden, de *cold cases*, worden vervolgens besproken in het multidisciplinaire genodermatosen overleg, waar dermatologen, klinisch en moleculair genetici, en onderzoekers deel van uitmaken. De mogelijke verklaringen voor het niet vinden van de DNA-mutatie zijn: 1. Door limitaties van de technie-



Figuur 2. De routing bij verdenking EB in het Centrum voor Blaarziekten in Groningen.

ken, dus de mutatie zit wel degelijk in een EB-gen, maar is niet opgepikt, en 2. Er zijn mutaties in andere genen die huidfragiliteit kunnen veroorzaken die we nog niet kennen. Deze patiënten worden nogmaals uitgebreid gefenotypeerd, en de IF- en EM-biopsies worden opnieuw geanalyseerd. Bij hoge verdenking op een gemiste mutatie wordt er opnieuw naar de DNA-volgordes van het verwachte gen gekeken, en vindt er zo nodig RNA- en eiwit-analyse plaats. Daarnaast wordt er een *whole exome sequencing* (WES) ingezet waarbij met een NGS-techniek naar het hele coderende deel (exoom) van het genoom gekeken wordt. Met filters op basis van verwachte overerving en, indien mogelijk, DNA van familieleden vindt deze analyse plaats. Inmiddels is zodoende bij diverse EB-patiënten de oorzakelijke mutatie gevonden, zowel in bekende genen als in 'nieuwe' genen, hetgeen zowel voor patiënt, behandelaar, als onderzoeker een bevredigend resultaat is. Deze manier van analyse wordt daarom nu ook toegepast op patiënten met andere genodermatosen. Van de gevonden mutaties in bekende genen zien we dat het fenotypisch spectrum breder ligt dan aanvankelijk gedacht (een gen, meerdere fenotypen), en van de bevinding van mutaties in 'nieuwe' genen leren we dat bekende fenotypen ook door afwijkingen in tot nu toe onbekende eiwitten kunnen komen (een ziekte, meer genen).

### De toekomst

De verwachting is dat het huidige huidpanel op korte termijn vervangen zal worden door WES aangezien deze techniek steeds goedkoper en sneller uitvoerbaar wordt, en daarnaast meer informatie geeft. Indien ook met WES geen mutatie gevonden wordt, is het mogelijk om het hele genoom te analyseren (*whole genome sequencing*, WGS), echter de

analyse en interpretatie van alle gevonden varianten is vooral snog tijdrovend. Een andere techniek zal wellicht de RNA-sequencing blijken te zijn, waarbij naar de transcripten van het DNA (RNA) die uiteindelijk tot eiwitten leiden, gekeken wordt. Met deze techniek is meer duidelijkheid te verkrijgen over DNA-varianten waarvan het effect op RNA en uiteindelijke eiwit onduidelijk is. Wanneer deze technieken goedkoper worden in de toekomst, zal een combinatie van deze technieken mogelijk de standaarddiagnostiek worden (WGS in combinatie met RNA-sequencing).

**LITERATUUR**

1. Fine JD, et al. *Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification.* *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-26.
2. Petersen S, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. *Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing.* *BMC Genetics* 2017;18:14.
3. Mardis ER. *DNA sequencing technologies: 2006-2016.* *Nature* 2017;12:213-8.
4. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. *Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients.* *Br J Dermatol* 2009;164:637-44.

**SAMENVATTING**

In de afgelopen tien jaar heeft de ontwikkeling van nieuwe technieken in de diagnostiek van erfelijke ziekten een enorme voortgang gekend. Deze nieuwe technieken bieden naast snelheid ook mogelijkheden om breder te zoeken dan één gen tegelijk. Ook op het gebied van genodermatosen heeft de DNA-diagnostiek zich in de afgelopen jaren ontwikkeld, en zijn er nieuwe mogelijkheden ontstaan om voor patiënten waarbij voorheen geen mutatie werd gevonden, dit nu wel te achterhalen. De ontwikkeling van de DNA-diagnostiek voor erfelijke huidziekten wordt hier beschreven.

**TREFWOORDEN**

epidermolysis bullosa – genodermatose, –next generation sequencing – mutatie – gen

**SUMMARY**

In the past 10 years novel DNA and RNA analysis techniques in the diagnostics for genetic diseases have developed rapidly. These techniques provide quick results, and make it possible to look at several genes, and even the whole exome and/or genome instead of one gene at a time. DNA diagnostics has also been developed for patients with genodermatoses. For patients in whom no mutation was found in the past, these mutations can now be exposed with these new techniques. The development of diagnostics for genodermatoses will be discussed in this article.

**KEYWORDS**

epidermolysis bullosa – genodermatosis – next generation sequencing – mutation – gene

# Een ongewone vorm van pemfigoïd (anti-p200)

A. Lamberts<sup>1</sup>, J.M. Meijer<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Promovendus, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. A. Lamberts

E-mail: [m.a.lamberts@umcg.nl](mailto:m.a.lamberts@umcg.nl)

Anti-p200-pemfigoïd (van Zillikens en Hashimoto) is een in 1996 onderscheiden en zeldzame variant

van pemfigoïd. De klinische presentatie is heterogeen en kan lijken op bulleus pemfigoïd (BP), waardoor de diagnose mogelijk vaak wordt gemist. Wij presenteren een illustratieve casus waarbij het diagnostisch proces van anti-p200-pemfigoïd wordt uitgelicht.

**ZIEKTEGESCHIEDENIS**

Een 83-jarige vrouw werd door de huisarts naar ons verwezen met sinds één week klachten van jeuk en blaren op de huid en pijnlijke blaren in de mondholte. De jeukklachten begonnen enkele weken voorafgaand aan de blaarvorming. Bij derma-



tologisch onderzoek werden pral gespannen bullae, vesikels en crustae op een erythemateuze bodem gezien, voornamelijk gelokaliseerd op de handen en in intertrigineuze gebieden van de liezen en oksels. Tevens werden op de scalp en in het gelaat monomorphe vesikels, alsmede erythematosquameuze plaques met centraal vesikels gezien. Inspectie van de slijmvliezen toonde bullae op het palatum, buccaal en linguaal (figuur 1). Het teken van Nikolsky (type II, marginaal) was negatief. Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan een vorm van pemfigoïd, bulleuze intertrigo en bulleuze toxicodermie. Microbiologisch en mycologisch onderzoek lieten geen pathogene gisten of bacteriën zien. Histopathologisch onderzoek toonde subepidermale blaarvorming en een inflammatoir infiltraat van neutrofiële granulocyten. Directe immunofluorescentie (DIF)-microscopie van een huidbiopt toonde lineaire deposities van IgG en complement C<sub>3</sub> met een n-serratiepatroon langs de basalemembraanzone (BMZ). Indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten humane huid (SSS) toonde aankleuring van IgG in de bodem (dermale zijde) van de artificiële splijting in de lamina lucida. Op basis van deze uitkomst bestond de differentiële diagnose nog uit anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd en anti-p200-pemfigoïd. Om verder te differentiëren tussen deze ziekten werd immunoblot met humaan dermaal extract verricht. Er werd aangetoond dat IgG autoantistoffen aan een 200 kilodalton (kDa) eiwit bonden (figuur 2) en zodoende werd de diagnose

anti-p200-pemfigoïd gesteld. Behandeling bestond uit oraal prednisolon (0,5mg/kg/dag) in combinatie met het transcutaan systemisch clobetasol schema (30g/dag van kaak-teen), waarop de klachten verbeterden. Kort na het stellen van de diagnose onderging de patiënte een heupoperatie, waarna ze overleed ten gevolge van decompensatio cordis.

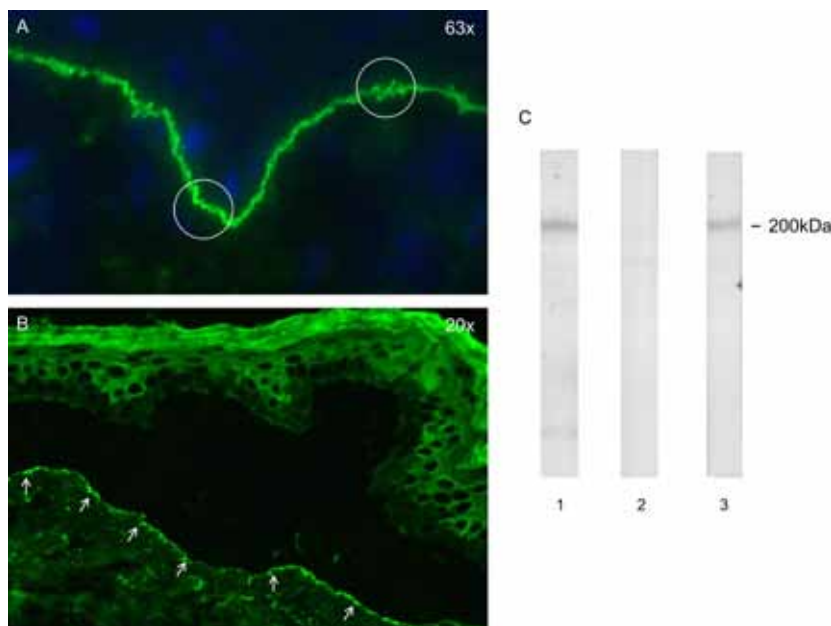
## BESPREKING

Anti-p200-pemfigoïd is een zeldzame subepidermale auto-immuun blaarziekte. De groepen van Zillikens<sup>1</sup> en Hashimoto<sup>2</sup> beschreven in 1996 de eerste patiënten met autoantistoffen gericht tegen een tot dusver onbekend eiwit met een moleculair gewicht van 200 kDa gelegen laag in de lamina lucida. Deze nieuwe entiteit werd anti-p200-pemfigoïd genoemd. Het merendeel van de patiënten met anti-p200-pemfigoïd bezitten tevens autoantistoffen tegen laminine  $\gamma$ 1, zodoende stelden diverse auteurs de term *anti-laminine  $\gamma$ 1 pemfigoïd* voor.<sup>3,5</sup> Tot dusver is echter de pathogene rol van autoantistoffen tegen laminine  $\gamma$ 1 niet aangetoond. Eveneens is de exacte moleculaire identiteit van het pathogene 200 kDa-antigeen nog steeds onbekend.<sup>4,6</sup>

De klinische presentatie van anti-p200-pemfigoïd gaat gepaard met pral gespannen blaren, maar kan echter heterogeen zijn gelijkend op BP, epidermolysis bullosa acquisita (EBA), dyshidrosiform pemfigoïd of lineaire IgA-dermatose (LAD).<sup>7-9</sup> De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte ligt



Figuur 1. Anti-p200-pemfigoïd. 1A. Pral gespannen blaren op de handpalm. 1B. Bullae en erosies op de labia oris. 1C. Pral gespannen blaren en erosies op erythemateuze bodem aan de mediane zijde van de bovenbenen.



**Figuur 2.** Diagnostiek naar anti-p200-pemfigoïd. 2A. Directe immunofluorescentiemicroscopie toont lineaire deposities van IgG in een n-serratie langs de basaalmembraanzone. De witte cirkels duiden aan waar de n-serratie duidelijk zichtbaar is (originele vergroting 63x). 2B. Indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid toont IgG-aankleuring aan de dermale zijde van de artificiële slijting in de lamina lucida. De witte pijlen wijzen op deze lineaire aankleuring (originele vergroting 20x). 2C. Immunoblot met humaan dermaal extract. 1. Serum van de patiënt. 2. Controleserum van een patiënt met epidermolysis bullosa acquisita. 3. Positieve controle van een patiënt met anti-p200-pemfigoïd.

lager ten opzichte van BP.<sup>7-10</sup> Daarnaast lijkt er bij anti-p200-pemfigoïd vaker sprake van slijmvliesbetrokkenheid (20-50%), waarbij met name de orale mucosa zijn aangedaan zonder verlittekening.<sup>8-10</sup> Meijer et al. vonden in twaalf Nederlandse patiënten met anti-p200-pemfigoïd een opvallende acrale distributie van de blaren.<sup>10</sup> Dit kan voor klinici een aanwijzing zijn om aanvullend onderzoek naar anti-p200-pemfigoïd in te zetten. In Japanse studies wordt anti-p200-pemfigoïd in 30% geassocieerd met psoriasis, echter niet in Europese studies.<sup>9-11</sup> Het stellen van de diagnose anti-p200-pemfigoïd is een uitdaging en met name afhankelijk van de beschikbaarheid van immuunserologische testen in specialistische laboratoria. Histopathologisch onderzoek toont subepidermale blaarvorming en een superficieel inflammatoir infiltraat. In tegenstelling tot bij BP bestaat dit infiltraat voornamelijk uit neutrofiële granulocyten in plaats van een eosinofiel infiltraat.<sup>10,12</sup> DIF-onderzoek laat bij anti-p200-pemfigoïd een lineaire depositie van IgG en/of IgA in een n-serratiepatroon langs de BMZ zien en kan hiermee onderscheiden worden van EBA en bulleus SLE (bSLE) met een u-serratiepatroon. Daarnaast toont IIF op SSS een aankleuring in de bodem van de artificiële slijting, waardoor anti-p200-pemfigoïd te onderscheiden is van onder andere BP, echter niet van EBA, bSLE en anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd.<sup>13-15</sup> Het onderscheid tussen de laatstgenoemde ziektebeelden kan gemaakt worden middels immunoblot met humaan dermaal extract, waarbij autoantistoffen gericht tegen een 200kDa groot eiwit worden aangetoond bij anti-p200-pemfigoïd.<sup>10,16,17</sup>

Het is van belang om varianten van pemfigoïd te onderscheiden, vanwege verschillen in behandeling en prognose. Zo is oncologische screening geïndiceerd bij patiënten met anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd vanwege een mogelijke onderliggende maligniteit. Daarnaast is EBA relatief vaak refractair voor therapie.

Vanwege de zeldzaamheid (± 2% van alle pemfigoïd) van anti-p200-pemfigoïd bestaat er geen specifiek behandeladvies en wordt de richtlijn voor behandeling van BP veelal gevolgd.<sup>18</sup> Het ziektebeloop van anti-p200-pemfigoïd blijkt uit recente case series niet zo mild als voorheen werd gedacht. anti-p200-pemfigoïd gaat gepaard met de veelvuldige noodzaak tot systemische therapieën, frequente opvlammingen van de ziekte en een verhoogd risico op mortaliteit.<sup>9,10</sup>

We kunnen concluderen dat anti-p200-pemfigoïd een relatief nieuw en nog vrij onbekende variant van pemfigoïd is. Zoals in de beschreven casus kan het klinisch beeld heterogeen zijn, waarbij blaarvorming op de acra een aanwijzing kan zijn voor anti-p200-pemfigoïd. Daarnaast kan bij histopathologisch onderzoek de aanwezigheid van met name neutrofiële granulocyten een aanwijzing zijn om verdere diagnostiek naar anti-p200-pemfigoïd in te zetten. De diagnose kan gesteld worden middels immunoblot met humaan dermaal extract. Deze techniek kan slechts in specialistische laboratoria worden verricht, waardoor er een risico op onderdiagnostiek bestaat. Het is daarom aan te bevelen om bij aanwijzingen voor anti-p200-pemfigoïd de diagnostiek te laten verrichten in een specialistisch laboratorium.

## LITERATUUR

- Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996;106:465-70.
- Chen KR, Shimizu S, Miyakawa S, Ishiko A, Shimizu H, Hashimoto T. Coexistence of psoriasis and an unusual IgG-mediated subepidermal bullous dermatosis: Identification of a novel 200-kDa lower lamina lucida target antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:340-6.
- Dainichi T, Kuroso S, Ohyama B, et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2800-5.
- Koga H, Ishii N, Dainichi T, et al. An attempt to develop mouse model for anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2013;70:108-15.
- Dainichi T, Koga H, Tsuji T, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010;37:231-8.
- Vafia K, Groth S, Beckmann T, et al. Pathogenicity of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *PLoS One* 2012;7:e41769.
- Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:185-91.
- Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007;34:1-8.
- Commin MH, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, et al. Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2016;175:776-81.
- Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory diagnosis and clinical profile of anti-p200 pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2016;152:897-904.
- Yasuda H, Tomita Y, Shibaki A, Hashimoto T. Two cases of subepidermal blistering disease with anti-p200 or 180-kDa bullous pemphigoid antigen associated with psoriasis. *Dermatology* 2004;209:149-55.
- Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2007;29:119-24.
- Terra JB, Jonkman MF, Diercks GF, Pas HH. Low sensitivity of type VII collagen enzyme-linked immunosorbent assay in epidermolysis bullosa acquisita: Serration pattern analysis on skin biopsy is required for diagnosis. *Br J Dermatol* 2013;169:164-7.
- Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GF. The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:100-5.
- Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
- Zillikens D, Ishiko A, Jonkman MF, et al. Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000;143:1043-9.
- Liu Y, Shimizu H, Hashimoto T. Immunofluorescence studies using skin sections of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients indicated that the antigen of anti-p200 pemphigoid is not a fragment of type VII collagen. *J Dermatol Sci* 2003;32:125-9.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman M, et al. Management of bullous pemphigoid: The european dermatology forum consensus in collaboration with the european academy of dermatology and venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77. doi: 10.1111/bjd.13717.

## SAMENVATTING

Anti-p200-pemfigoïd is een zeldzame variant van pemfigoïd ( $\pm 2\%$  van alle pemfigoïdziekten), gekarakteriseerd door autoantistoffen gericht tegen een nog niet volledig gekarakteriseerd 200kDa-eiwit in de basalemembraanzone. Het klinisch beeld is heterogeen en kan overeenkomen met onder andere bulleus pemfigoïd. Een acrale distributie van blaren kan voor klinici een aanwijzing zijn in de richting van anti-p200-pemfigoïd. Histopathologisch onderzoek toont subepidermale blaarvorming met een neutrofiel inflammatoir infiltraat, in tegenstelling tot een eosinofiel infiltraat bij bulleus pemfigoïd. De diagnose wordt gesteld door de combinatie van directe immunofluorescentie- en immuunserologische testen, waarbij een bodem (dermale) aankleuring bij indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid en immunoblot met humaan dermaal extract een sleutelrol spelen. Vanwege de zeldzaamheid bestaan er geen gerichte therapeutische adviezen en wordt de richtlijn voor behandeling van bulleus pemfigoïd gevolgd.

## TREFWOORDEN

pemfigoïd – anti-p200-pemfigoïd – diagnostiek – case report

## SUMMARY

Anti-p200 pemphigoid is a rare subtype of pemphigoid ( $\pm 2\%$  of all pemphigoid diseases), characterized by autoantibodies directed against a not fully characterized 200 kDa protein located in the basement membrane zone. The clinical presentation is heterogeneous and can mimic bullous pemphigoid. An acral distribution of the bullae can be a clinical clue to the diagnosis of anti-p200 pemphigoid. Histopathology shows subepidermal blistering with a neutrophilic inflammatory infiltrate, in contrast to the eosinophilic infiltrate seen in bullous pemphigoid. The diagnosis of anti-p200 pemphigoid is based on the combination of direct immunofluorescence and immune serological tests, in which dermal side binding of autoantibodies by indirect immunofluorescence on salt split skin and immunoblot on human dermal extract play a key role. Due to the rareness of the disease, no specific therapeutic advice is available and the treatment guidelines for bullous pemphigoid are being used.

## KEYWORDS

pemphigoid – anti-p200 pemphigoid – diagnostics – case report

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Paraneoplastische pemphigus met fatale bronchiolitis obliterans

A.M. Poot<sup>1</sup>, G.F.H. Diercks<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen  
<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Dermatologie en Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen  
<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

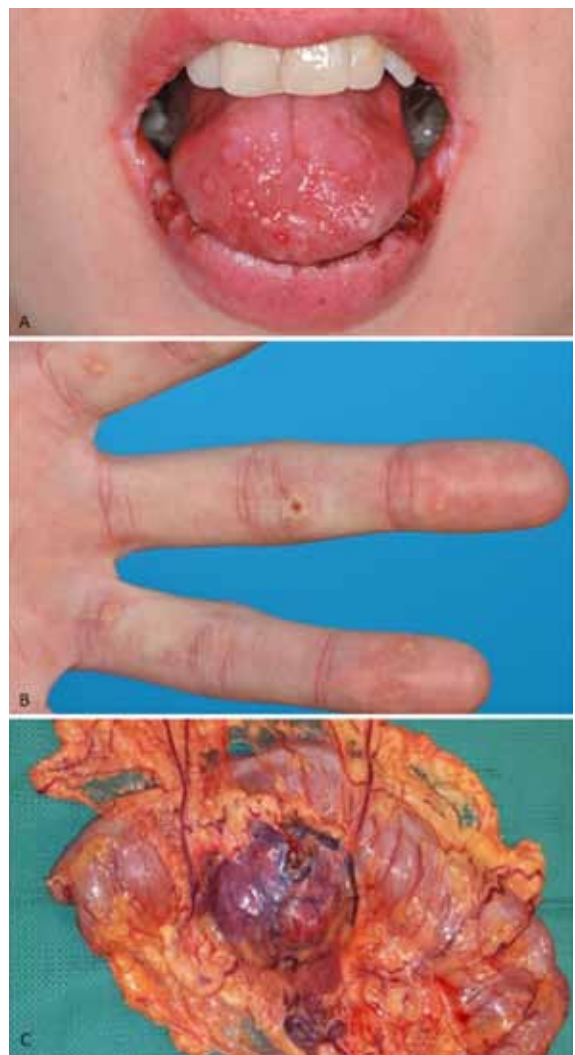
Angelique Poot  
 Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Afdeling Dermatologie (AB21)  
 Hanzeplein 2  
 9700 RB Groningen  
 E-mail: a.m.poot@umcg.nl

Paraneoplastische pemphigus (PNP) is een zeldzame auto-immuunblaarziekte die ontstaat in relatie met een onderliggende neoplasie, en die een hoge mortaliteit heeft. Vroege herkenning is van belang, omdat het een signaal kan zijn van de onderliggende maligniteit. Hoewel de klinische presentatie van PNP variabel is, zijn er serologische bepalingen beschikbaar voor het stellen van de juiste diagnose. De behandeling vormt echter nog een grote uitdaging, mede door pulmonale uitbreiding. Wij beschrijven een casus die de signaalfunctie en de multiorgaanbetrokkenheid van PNP illustreert.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

In augustus 2015 zagen wij op de polikliniek Dermatologie een 36-jarige vrouw die sinds april bij haar regionaal dermatoloog bekend was met pijnlijke wondjes aan de binnenzijde van wangen, tong en tandvlees. De klachten bestonden sinds eind 2014, en sinds een week was er uitbreiding naar de lippen. Tevens had zij sinds eind 2014 pijnlijke zweertjes met roodheid in beide ogen en bij de vagina. Behoudens pijnlijke kloven, ontvellingen en nagelafwijkingen aan de vingers had patiënt geen klachten van de huid. Patiënte was 10 kg afgevallen in de afgelopen maanden, mede doordat eten bijna niet meer ging wegens pijnklachten in de mond. De klachten waren eerder door de dermatoloog,



Figuur 1A. Erosieve stomatitis met ulcera op de tong 1B. Hyperkeratotische papels ventrale zijde linkerhand. 1C. Resectiepreparaat van het colon transversum met omentumlap met daarin het folliculair dendritischcelsarcoom.

gynaecoloog en oogarts geïdentificeerd als erosieve lichen planus. Wegens progressie onder topische en systemische corticosteroiden werd in juli 2015 door de perifeer dermatoloog serum ingestuurd naar het UMCG voor diagnostiek naar auto-immuunblaar-



ziekten. Hierop werd de diagnose PNP gesteld, en werd patiënte met spoed naar het UMCG verwezen voor verdere analyse en behandeling.

**Dermatologisch onderzoek**

In de mond zagen we een ernstige gingivitis met aan de buccale slijmvliezen en op de tong multipiele erosies. Er bestond een uitgesproken erosieve en crusteuze cheilitis (figuur 1A). Er was sprake van xeroftalmie. Tevens erytheem en oedeem van de labia majora en erytheem van de labia minora. Aan de handpalmen en voetzolen bestonden lenticulaire hyperkeratotische papels met centrale ulceraties (figuur 1B) en aan de proximale nagelriemen van de vingers onscherp begrensd geïndureerd erytheem. Na een maand ontstonden tevens enkele erythematuze hyperkeratotische papels aan de onderbenen.

**Aanvullende onderzoeken**

*Immuunfluorescentieonderzoek*

Directe immuunfluorescentiemicroscopie van de gezonde huid binnenzijde bovenarm toonde langs het oppervlak van keratinocyten (*epithelial cell surface*, ECS)-deposities van IgG en C3c in een fijn granulair patroon, alsmede lineaire deposities van IgG langs de epidermale basalemembraanzone (figuur 2A). Histopathologisch onderzoek van de hyperkeratotische papels aan de onderbenen toonde een grensvlakontsteking met deels dermo-epidermale splijting, zonder acantholyse. Serologisch onderzoek middels indirecte immuunfluorescentie (IIF)-microscopie op apenslokdarmepitheel toonde ECS-binding van IgG in het zogenoemde honingraatpatroon. IIF-microscopie op rattenblaasurotheel was eveneens positief voor ECS-IgG (figuur 2B). IIF op zoutgespleten huid was positief voor IgG in het blaardak. Bij immunoblot waren IgG-antistoffen aantoonbaar tegen envoplakine en periplakine alsmede tegen BP230. Immunoprecipitatie toonde naast antiplakine antistoffen tevens anti-alpha-2-macroglobulin-like-1-antistoffen (figuur 2C). Antidesmogleïne 1 en 3 ELISA-titers waren niet verhoogd.

*Oncologie*

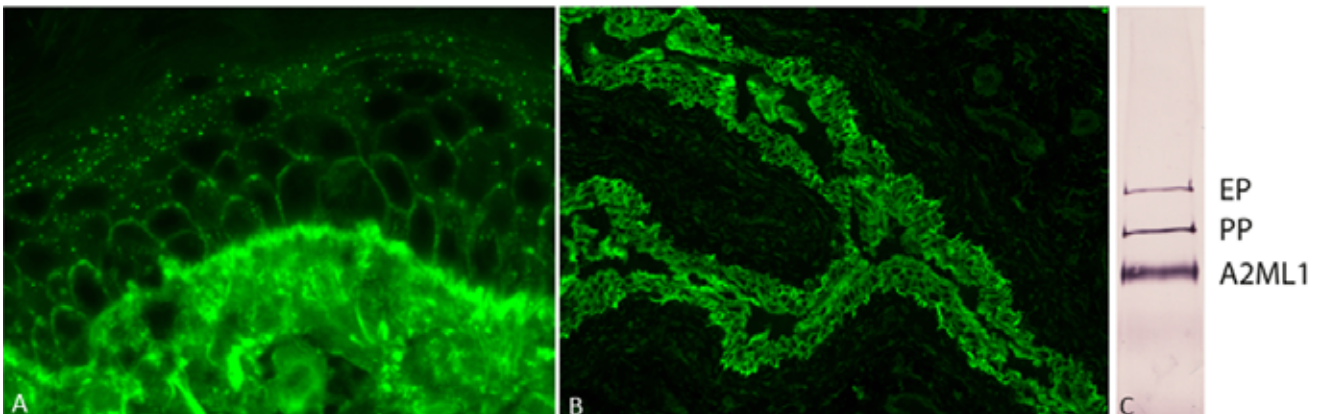
Patiënte werd met spoed verwezen naar de medisch oncoloog voor screening op een onderliggende neoplasie. Er werd een whole body-PET-CT gemaakt, waarop een tumor in het mesenterium van de linkeronderbuik werd gezien. Histopathologisch onderzoek van het resectiemateriaal toonde een folliculair dendritisch celsarcoom (figuur 2C).

**Diagnose**

Paraneoplastische pemphigus bij een intra-abdominaal folliculair dendritisch celsarcoom

**Beloop**

Na de PET-CT en het histologisch naaldbiopt van het sarcoom werd gestart met 1 mg/kg prednisolon (60 mg/dag) om initiële mucocutane ziektecontrole te bereiken. Er volgde behandeling met rituximab, tweemaal 1000 mg i.v. met twee weken interval. Wegens toename van de orale klachten werd de prednisolon opgehoogd naar 90 mg/dag. Als infectieprofylaxe werd cotrimoxazol 480 mg/dag en valaciclovir 500 mg/dag toegevoegd. De exploratieve laparotomie vond plaats vier weken na de eerste rituximab-gift, met radicale resectie van het sarcoom. Om lekkage van eventuele PNP-autoantilichamen uit de tumor te beperken werd de resectie zoveel mogelijk onder tumorbloedleegte uitgevoerd en werd patiënte perioperatief behandeld middels humaan intraveneus immuunglobuline (400 mg/kg per infuus, op dag -2, -1, 0, 1 en 2 van de operatie). Begin december 2015, 3,5 maand na het eerste bezoek aan onze polikliniek en onder prednisolon 30 mg/dag, werd patiënte kortademig. Het traplopen ging moeizamer en patiënte omschreef een bandgevoel rond de borstkast. Zij meldde zich op de spoedeisende hulp, waarbij de longarts een *high-resolution*-CT (HRCT) liet maken waarop geen aanwijzingen te zien waren van bronchiolitis obliterans. Een week later meldde patiënte zich opnieuw met progressieve dyspnoe, en werd zij opgenomen. Ditmaal liet de HRCT en longfunctieonderzoek aanwijzingen voor *airtrapping* zien, passende bij



Figuur 2A. Directe immuunfluorescentie toont IgG-deposities in een fijn granulair patroon langs het oppervlak van keratinocyten en lineair langs de basale membraanzone in de gezonde huid. 2B. Indirecte immuunfluorescentie op rattenblaas toont binding van serum IgG aan het urotheel in een 'epithelial cell surface' (honingraat) patroon. 2C. Immunoprecipitatie toont reactiviteit van serum IgG met envoplakine (EP) periplakine (PP) en alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1).



een bronchiolitis obliterans. Behandeling met methylprednisolon 1000 mg gedurende drie dagen gaf enige soelaas. De dosis prednisolon werd met 60 mg/dag voorgezet. Ter evaluatie of aanvullende behandeling gericht tegen interleukine 6 een optie was, werd het serum Il-6-gehalte bepaald, maar dat bleek niet verhoogd.

In de twee maanden na start van de longklachten verslechterde de conditie van patiënte snel. De pijnlijke orale erosies persisteerden, en de kortademigheid was progressief. Er werd een palliatief beleid ingesteld middels een morfiepomp door de huisarts. Kort hierna overleed zij, op 37-jarige leeftijd, zes maanden na het stellen van de diagnose PNP.

## BESPREKING

PNP is een zeldzame variant van pemphigus die voorkomt in het kader van een onderliggende neoplasie. De exacte incidentie van PNP is onbekend, maar sinds de eerste beschrijving in 1990 door Anhalt et al. zijn tot op heden ongeveer vijfhonderd casus gepubliceerd, en omvat het ca. 3-5% van alle pemphiguspatiënten. In 17-30% van de gevallen is PNP de eerste manifestatie van een onderliggende neoplasie, zoals bij deze casus het geval was.<sup>1-4</sup> Vroege herkenning van dit ziektebeeld is daarom belangrijk om screening naar onderliggende neoplasieën in gang te zetten. Een pijnlijke progressieve erosieve stomatitis, met vaak ook betrokkenheid van het lippenrood zoals in onze casus werd gezien, is kenmerkend voor PNP, en zou de clinicus moeten aansporen om diagnostiek naar PNP in te zetten. De huidafwijkingen en histologische kenmerken van PNP zijn variabel, van beelden passend bij pemphigus foliaceus en vulgaris, tot bulleus pemfigoïd, toxische epidermale necrolyse, lichen planus en *graft-versus-host disease*. Cutane manifestaties kunnen ontbreken, en zijn vaak niet onderscheidend genoeg in de diagnostiek van PNP. De betrokkenheid van handpalmen en voetzolen met hyperkeratose met centrale korst, zoals bij deze casus het geval was, ziet men wel vaker bij PNP.

Voor het vaststellen van PNP is serologisch onderzoek essentieel. Het aantonen van autoantistoffen tegen de desmosomale eiwitten envoplakine en periplakine of de proteaseremmer alpha 2-macroglobuline-like 1 middels immunoblot en immunoprecipitatie, of een positieve IIF op rattenblaasurotheel zijn diagnostisch. Antidesmogleïne 1- en 3-antistoffen die gewoonlijk aanwezig zijn bij respectievelijk pemphigus foliaceus en pemphigus vulgaris, kunnen bij PNP ontbreken, zoals ook in onze casus.<sup>5</sup> Er bestaat ook een kleine deelgroep van patiënten met PNP waarbij geen circulerende autoantistoffen aantoonbaar zijn (lichenoïde PNP; tot nu toe vijf casus gepubliceerd), wat de diagnostiek bemoeilijkt.<sup>6-9</sup>

Toen de diagnose PNP werd gesteld bij onze patiënte, kon de zoektocht naar de onderliggende neoplasie beginnen. De meest voorkomende neoplasieën bij PNP zijn hematologisch van aard zoals non-hodgkinlymfoom, leukemie, en *Castleman tumor*.<sup>3</sup>

Minder dan 20% betreft solide tumoren waaronder sarcoom. Tot nu toe zijn zeventien casereports beschreven waarin PNP voorkomt in het kader van een folliculair dendritisch celsarcoom.<sup>10-25</sup>

Over de pathogenese van PNP bestaan verschillende theorieën. Mogelijk worden de autoantistoffen door de neoplastische cellen geproduceerd, maar er zijn ook aanwijzingen dat het neoplastisch weefsel diverse autoantigenen en pro-inflammatoire cytokines zoals Il-6 tot expressie brengt die op hun beurt tot auto-immuniteit leiden. De circulerende autoantistoffen zouden deels acantholyse kunnen induceren, en de overactiviteit van het cellulaire immuunsysteem zou onder andere lichenoïde slijmvlies- en huidreacties geven.<sup>26-28</sup> Naar aanleiding van deze theorieën zijn bij onze casus extra perioperatieve maatregelen genomen om het extra vrijkomen van autoantistoffen en cytokines uit het sarcoom te beperken.

Bronchiolitis obliterans is een beruchte complicatie van PNP, geassocieerd met hoge mortaliteit. Mogelijk brengt het longweefsel specifieke autoantigenen tot expressie die de long het doelwit maken voor een humorale dan wel cellulaire auto-immunreactie met weefselschade als gevolg.<sup>29-31</sup> Hoe vaak bronchiolitis obliterans voorkomt bij PNP is onduidelijk maar de meest recente gerapporteerde cijfers variëren van 6 tot 25%. Risicofactoren voor het ontwikkelen van bronchiolitis obliterans zijn nog niet gevonden. Wel zou de aanwezigheid van anti-epiplakine antistoffen geassocieerd zijn met bronchiolitis obliterans in Japan, maar dit kon niet bij Europese patiënten worden aangetoond.<sup>29,32</sup> Voor de behandeling van PNP bestaan geen richtlijnen. De tot nu toe getreden paden volgen de behandeling van pemphigus vulgaris, met onder andere hoge dosis systemische corticosteroiden, rituximab en intraveneuze immunglobulines, met daarnaast de behandeling van de onderliggende neoplasie. Ondanks behandeling is de mortaliteit hoog zoals deze casus illustreert, met een gerapporteerde vijfjaarsoverleving van 38%. Een uitzondering hierop zijn de patiënten met PNP bij een onderliggende *Castleman tumor*, waarbij de prognose gunstiger is na verwijdering van de tumor.<sup>32</sup> Er is behoefte aan studies die meer inzicht geven in de risicofactoren voor het ontstaan van bronchiolitis obliterans en welke behandeling tot betere overleving leidt.

## DANKWOORD

Wij zijn mw. dr. B.L. van Leeuwen, oncologisch chirurg, erkentelijk voor het beschikbaar stellen van het fotomateriaal van het excisiepreparaat.

## LITERATUUR

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1729-35.
2. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years

- after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905-14.
3. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:29-33.
  4. Poot AM, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. Paraneoplastic Pemphigus. In M.F. Jonkman, ed. , *Autoimmune Bullous Diseases - Text and Review*, 1: Springer International Publishing Switzerland 2016, 2016.
  5. Poot AM, Diercks GF, Kramer D, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2013
  6. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:153-9.
  7. Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitope spreading?. *Arch Dermatol.* 2000;136:652-6.
  8. Sanz-Bueno J, Cullen D, Zarco C, Vanaclocha F. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) with unusual manifestations and without detectable autoantibodies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:328-30.
  9. Stevens SR, Griffiths CE, Anhalt GJ, Cooper KD. Paraneoplastic pemphigus presenting as a lichen planus pemphigoides-like eruption. *Arch Dermatol.* 1993;129:866-9.
  10. Garza-Chapa JJ, Ocampo-Garza J, Vazquez-Herrera NE, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with primary pulmonar follicular dendritic cell sarcoma showing good response to treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:465-7.
  11. Wang J, Bu DF, Li T, et al. Autoantibody production from a thymoma and a follicular dendritic cell sarcoma associated with paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2005;153:558-64.
  12. Wang L, Deng H, Mao M. Paraneoplastic pemphigus and myasthenia gravis, associated with inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma: response to rituximab. *Clin Case Rep.* 2016;4:797-9.
  13. Su Z, Liu G, Liu J, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11983-94.
  14. Chow SC, Yeung EC, Ng CS, et al. Mediastinal follicular dendritic cell sarcoma with paraneoplastic pemphigus. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23:732-4.
  15. Liu KL, Shen JL, Yang CS, Chen YJ. Paraneoplastic pemphigus as the first manifestation of follicular dendritic cell sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:68-71.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Paraneoplastische pemphigus (PNP) is een zeldzame auto-immuunblaarziekte met een hoge mortaliteit. Er bestaan goede serologische bepalingen om de diagnose te bevestigen; als de clinicus er maar aan denkt. Wij presenteren hier een casus van een jonge vrouw met een pijnlijke progressieve stomatitis, die eerder als lichen planus werd behandeld. Aanvullende serologie leidde tot de diagnose PNP, waarna verdere oncologische screening werd ingezet. De PNP bleek te berusten op het zeldzame folliculair dendritischcelsarcoom in het omentum. Ondanks chirurgisch verwijderen van het sarcoom en behandeling met systemisch hoge dosis corticosteroiden, rituximab en intraveneuze immuunglobulines, persisteerde de stomatitis en ontwikkelde patiënt een bronchiolitis obliterans waaraan zij, zes maanden na het stellen van de diagnose, overleed. Deze casus illustreert het fulminante beloop dat PNP kan hebben, en roept op tot verdere studies naar risicofactoren en behandeling van bronchiolitis obliterans en PNP.

### TREFWOORDEN

paraneoplastische pemphigus – bronchiolitis obliterans – rituximab – plakines – alpha-2 macroglobuline-like 1

### SUMMARY

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a rare autoimmune bullous disease, associated with high mortality and morbidity. Accurate serological tools exist to confirm its diagnosis, providing the clinician considers this diagnosis. We present a case of a young woman with a painful stomatitis, which had been treated, prior to presentation at our clinic as erosive lichen planus. Additional serological tests led to the diagnosis paraneoplastisch pemphigus (PNP), which lead to further oncological screening. An intra-abdominal follicular dendritic cell sarcoma was found. Despite surgical removal of the sarcoma and treatment with high dose systemic corticosteroids, rituximab, and intravenous immunoglobulins, the stomatitis persisted and the patient developed a bronchiolitis obliterans from which she died, six months after the diagnosis. This case illustrates the fulminant path that PNP can follow, and calls for further studies aimed at identifying the risk factors and optimal therapeutic regimens for bronchiolitis obliterans and PNP.

### KEYWORDS

paraneoplastic pemphigus – bronchiolitis obliterans – rituximab – plakins – alpha-2 macroglobulin-like 1

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Fulminante, rituximab-resistente, mucocutane pemphigus vulgaris

A. Gostyński<sup>1</sup>, E. Ammatuna<sup>2</sup>, G. Huls<sup>2</sup>, M. Wouthuyzen-Bakker<sup>3</sup>, M.F. Jonkman<sup>4</sup>, B. Horváth<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Internist-infectioloog, afdeling Interne geneeskunde/ Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Antoni Gostyński, MD PhD

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520

E-mail: a.gostynski@umcg.nl

Pemphigus vulgaris (PV) is een antilichaamgedeerde auto-immuunblaarziekte. Karakteristiek voor mucocutane PV is acantholytische suprabasale blaarvorming met erosies in de mucosa en op de huid.<sup>1</sup> Het is aangetoond dat circulerende pathogene antilichamen tegen desmogleïne 1 (Dsg1) en desmogleïne 3 (Dsg3) de ziekte veroorzaken.<sup>1,3</sup> Het exacte mechanisme van de acantholyse staat nog ter discussie maar meest waarschijnlijk zorgen de antilichamen voor depletie van Dsg1 en Dsg3 waardoor desmosomen niet gevormd kunnen worden.<sup>2,4</sup> Pemphigus wordt in het Centrum voor Blaarziekten in Groningen standaard behandeld met oraal prednisolon (1 mg/kg in 4 maanden afbouwen) en anti-CD20-B-celtherapie met rituximab 2 x 1000 mg i.v. in twee weken, gevolgd door 500 mg in maand 6 en 12.<sup>5,6</sup> Sinds 2005 werden bij ons meer dan 100 patiënten met rituximab behandeld en in alle gevallen werd de ziekte tot stilstand gebracht (*disease control, unpublished data*). Hier presenteren we een casus met fulminante mucocutane PV die nauwelijks op rituximab reageerde en waarvoor wij multiple myeloom protocol inzetten om ook de CD20-negatieve plasmacellen te elimineren.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 43-jarige man had sinds twee maanden snel progressief gegeneraliseerde blaarvorming met

erosies op huid en slijmvliezen. Patiënt was ook al enige tijd hees en had moeite met eten van hard voedsel wegens pijn in de mondholte. Patiënt was gehospitaliseerd in het zuiden van het land waarbij het niet mogelijk bleek om de hoge dosis prednisolon tot 1 mg/kg/dag verder af te bouwen. Tevens ontstond er koorts. Hierop werd hij overgeplaatst naar het UMCG.

### Lichamelijk onderzoek

Wij zagen een ziek ogende patiënt. De vitale parameters waren: lichaamstemperatuur 37,8°C, bloeddruk 109/48 mmHg en een polsfrequentie van 83/min. Ongeveer 40-50% van het lichaamsoppervlak was aangedaan door blaren, schilfers, korsten en erosies (figuur 1A). De tekenen van Nikolsky type I en II waren positief. Vrijwel de gehele scalp en het perioculair en perioraal gebied waren erosief met multipole adherente gele squamiae en crustae (figuur 1A). Op de lippen en oraal, op de tong, buccaal, gingivaal en palatinaal gegeneraliseerde erosies. Glans penis was erosief.

### Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van de rand van de blaar toonde suprabasale splijting. Directe immunofluorescentie toonde granulaire deposities van IgG (3+) en complement C3c (2+) in een *epithelial cell surface* (ECS)-patroon. Serumonderzoek middels indirecte immunofluorescentie op apenslokdarm was positief voor IgG in ECS-patroon, negatief op rattenblaas en negatief op 1M zout gespleten huid. De ELISA-waarden (titers) voor antidesmogleïne 1 (Dsg1) en antidesmogleïne 3 (Dsg3) IgG-antilichamen waren beide > 150 bij standaardverdunding. Immunoblot was negatief voor paraneoplastische pemphigus antigenen. Algemeen laboratoriumonderzoek liet als bijzonderheden zien: leukopenie ( $3,8 \times 10^9/L$ ), normocytaire anemie (Hb 6,6 mmol/L, Ht 0,33 L/L), MCV 89,5 (fL) hoog CRP (212 mg/L) en bezinking (51 mm/uur) en laag totaal eiwit (46 g/L) en albumine (17 g/L).

### Diagnose

Ernstige, gegeneraliseerde mucocutane pemphigus vulgaris met beginnende sepsis.

### Therapie en beloop

Gedurende de periode van 8-4-2016 tot met 8-2-2017 werd de patiënt intensief behandeld met drie

langdurige opnames van 47, 61 en 101 dagen en twee kortdurende opnames van ieder 3 dagen. In totaal was de patiënt gedurende 227 (> 65%) van de 348 dagen follow-up opgenomen in het UMCG (figuur 1B en 2). Het beloop toont een evidente relatie tussen de hoogte van de Dsg-titers en de ziekteactiviteit met als maat de *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI) (figuur 1B).<sup>7</sup> Het beloop van de ziekteactiviteit in relatie met de behandelinterventies wordt weergegeven in figuur 2.

#### Opname 1

Tijdens de eerste opname werd patiënt behandeld met hoge dosis oraal prednisolon (tot 120 mg/dag, 1,5 mg/kg), rituximab 2x1000 mg op dag 4 en 22 en humane immunoglobulines (HIVIG) twee kuren van 2 g/kg beide verdeeld over vijf dagen (figuur 2). Deze opname werd gecompliceerd door koorts en tensiedaling op basis van bacteriële (multiresistente *Pseudomonas* en ESBL-positieve *Klebsiella*) en virale (herpes-simplexvirus type 2) superinfecties van de huid. Verder was parenterale voeding noodzakelijk in verband met orale erosies en pijn. Na 47 dagen van opname werd klinische verbetering met dalende anti-Dsg1- en anti-Dsg3-titers gezien en patiënt werd ontslagen. Elke vier weken werd dan HIVIG toege-

diend in dosis van 2 g/kg verdeeld over vijf dagen tijdens een kortdurende opname.

#### Opname 2

Op dag 59 na ontslag werd patiënt opnieuw opgenomen in verband met exacerbatie van PV. Drie maanden na zijn eerste rituximab-infuus zagen we onverwachte stijging van anti-Dsg-titers met daarbij repopulatie van B-lymfocyten in het perifere bloed (figuur 2). Om deze redenen werd in het begin van deze opname gekozen voor herhaling van het rituximab-infuus (500 mg), drie maanden eerder dan gepland. Verder werden hoge dosis prednisolon en HIVIG gecontinueerd (figuur 2). Ook kreeg hij, ondanks profylaxe, terugkerend infecties met herpes-simplexvirus 2. Na 61 dagen werd een duidelijke klinische en serologische verbetering gezien en werd patiënt ontslagen.

#### Opname 3

Zes weken na de tweede opname werd patiënt met spoed opgenomen met fulminante toename van blaren en erosies met daarbij koorts. Gezien het snelle recidief na de tweede rituximab-gift werd het aantal CD19+/CD20+-cellen en de aanwezigheid van antistoffen tegen rituximab bepaald. In het perifere



Figuur 1A. Fotodocumentatie van de klinische presentatie bij begin eerste opname alhier (dag 2), einde tweede opname (dag 158), aanvang derde opname (dag 208) en na vierde VCD-kuur (305).

1B. Relatie autoantilichamen en het klinische beloop. Grafiek presenteert verloop in tijd (X-as) met anti-Dsg1- (rode lijn) en anti-Dsg3-titers (groene lijn) op Y-as links en de 'pemphigus disease area index' (PDAI)-score op Y-as rechts (0-130).



bloed waren de CD19+/CD20+-cellen niet aantoonbaar, ook werden geen antistoffen tegen rituximab aangetoond. Verder werd er geen M-proteïne gevonden, wel licht verhoogde aantal kappa en lambda-vrije lichte ketens. Een beenmergpunctie liet een subpopulatie van plasmacellen CD38/CD138-positief met vrij lichte ketens lambda-restrictie (ongeveer 10% van de plasmacellen) zien, die mogelijk monoclonale antilichamen produceren. Verder onderzoek volgt om de antidesmogleïne specificiteit van deze plasmacellen aan te tonen.

Na multidisciplinair overleg met de afdelingen Hematologie en Infectieziekten werd besloten om een plasmacelgerichte therapie in te zetten. Hiervoor werd voor een standaardtherapie voor multipel myeloom gekozen: vier bortezomib (Velcade)/cyclofosfamide/dexamethason-kuren (VCD-kuren, tabel 1) gevolgd door autologe stamceltransplantatie. Patiënt werd tussen november 2016 en februari 2017 met vier VCD-kuren behandeld. Tijdens deze behandeling werd een snelle vermindering van anti-Dsg1- en anti-Dsg3-antilichamen bereikt met daarbij ook duidelijke vermindering van de ziekteactiviteit uitgedrukt in PDAI-score (figuur 1B en 2). Tijdens de eerste twee kuren kreeg patiënt meerdere keren koorts met tensiedaling met daarbij negatieve bloedkweken. Dit werd geëvalueerd als bacteriële superinfectie van de huid. Na de derde en vierde VCD-kuur was de huid zodanig hersteld, dat er verder geen superinfectie meer optrad. Patiënt werd in februari 2017 ontslagen in goede algemene toestand met nog lichte erosies centraal op de rug.

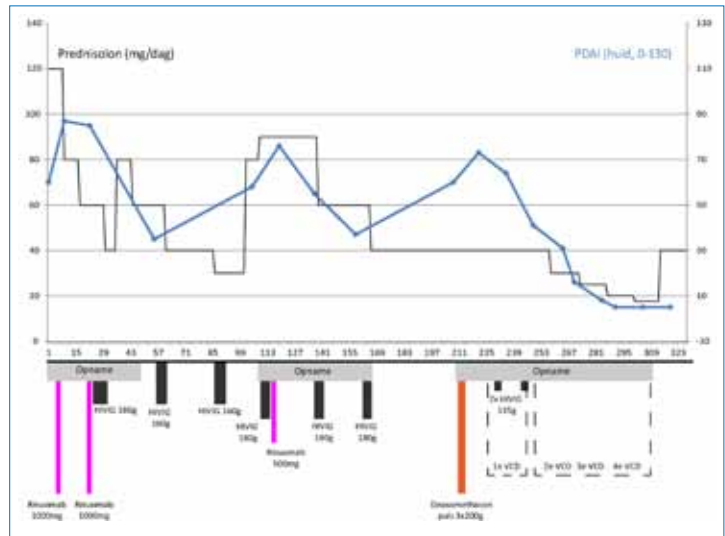
**Vervolg**

Volledig herstel van de huidbarrière is geïndiceerd om het infectierisico te verminderen bij autologe stamceltransplantatie, dat bestaat uit 1) oogsten van circulerende stamcellen na mobilisatie met cyclofosfamide, 2) myeloablatie met melfalan en 3) aansluitend terug infunderen van de autologe stamcellen. Derhalve volgde een extra vijfde VCD-kuur en rituximab-infuus (500 mg) in maart 2017 ter voorbereiding hierop.

Tabel 1.

VCD-kuur en rituximab-protocol van het UMCG.

<b>VCD- kuur</b>
<b>Bortezomib/Cyclofosfamide/Dexamethason kuur</b>
Duur van kuur: 21 dagen
Bortezomib 2,5 mg s.c., cyclofosfamide 1000 mg i.v. en dexamethason 40 mg p.o. op dag 1 en 8, bortezomib 2,5 mg s.c. op dag 4 en 11 en dexamethason 40 mg p.o op dag 15
<b>Standaard rituximab-protocol voor pemphigus vulgaris (UMCG)</b>
Duur van kuur: 1 jaar
Rituximab 1000 mg op dag 1 en 14
Rituximab 500 mg 6 en 12 maanden na dag 1



Figuur 2. Therapie en het klinisch beloop. Dosering van prednisolon (zwarte lijn) op Y-as links en PDAI-score van de huid (blauwe lijn) op Y-as rechts. Aanvullende therapeutische interventies worden aangegeven onder de X-as.

**BESPREKING**

In het verleden had pemphigus een hoge mortaliteit van 48%, met name door secundaire infecties en vermindering van voedselinname. Sinds het gebruik van orale corticosteroiden is de PV-mortaliteit tussen 1970 en 1990 gedaald naar 14%.<sup>8</sup> Verdere ontwikkelingen in gebruik van corticosteroiden en mogelijk toevoegen van steroïdsparende immunosuppressiva, zoals azathioprine, zorgde voor verdere daling naar 5% in de periode 2000-2010.<sup>9</sup> Tot op heden vormen systemische corticosteroiden de hoeksteen van de behandeling van pemphigus. Gebruik van anti-CD20-monoclonaal antilichaam, rituximab, werd in 2001 voor het eerst beschreven bij pemphigus.<sup>10,11</sup> Sindsdien werd in vele publicaties melding gemaakt van de effectiviteit van anti-CD20-therapie in pemphigus en er wordt vrijwel altijd respons gezien.<sup>6,9</sup> Het bleek een doorbraak in de behandeling en wordt nu aanbevolen als geneesmiddel van eerste keuze na bewijs hiervoor in een onlangs gepubliceerde gerandomiseerde trial van Joly et al.<sup>5,12,13</sup>

CD20 is een marker dat zich bevindt op ontwikkelende B-cellen tot en met het preplasmacelstadium. De binding van CD20 met rituximab zorgt voor apoptose van B-cellen en voorkomt hiermee de rijping tot plasmacellen en de vorming van autoantilichamen. Na depletie van B-lymfocyten ontbreekt ook stimulatie van de Dsg-specifieke T-lymfocyten en verdwijnen deze spontaan.<sup>3</sup> In het algemeen zijn in pemphigus vooral kortlevende plasmacellen verantwoordelijk voor antistofproductie.<sup>3</sup> De halfwaardetijd van immunoglobuline is ongeveer een maand en die van plasmacellen kan variëren tussen maanden (kortlevende plasmacellen) en jaren (langlevende plasmacellen).<sup>14</sup>



Het effect van rituximab is zichtbaar na gemiddeld zeven weken (*disease control*) en het duurt gemiddeld zestien weken totdat de consolidatiefase wordt bereikt en de systemische corticosteroiden zijn afgebouwd.<sup>6,15</sup> Bijwerkingen van rituximab betreffen voornamelijk infuusreacties die eenvoudig zijn te voorkomen. Bij gebruik van een derde immunosuppressivum naast corticosteroiden én rituximab dient profylaxe gegeven te worden tegen *Pneumocystis jirovecii* en herpesvirussen. Mortaliteit van anti-CD20-therapie in pemphigus is 1,3 %.<sup>9</sup> Hoge effectiviteit en een relatief gunstig veiligheidsprofiel zorgen ervoor dat rituximab steeds vaker wordt gebruikt als geneesmiddel van eerste keuze voor pemphigus.<sup>3,6,9</sup> Dit standpunt uitgedragen door de NVDV domeingroep inflammatoire ziekten werd onlangs door ZN overgenomen met het predicaat off label met vergoeding. Bij hoge waarden van anti-Dsg1 en anti-Dsg3 kan het nodig zijn om HIVIG toe te voegen, zoals bij 2,2% van de gevallen.<sup>9</sup>

Bij onze patiënt kon geen ziektecontrole worden bereikt met rituximab gecombineerd met hoge dosis prednisolon (120 mg/d) en HIVIG. Gezien zeer uitgebreide erosies, kolonisatie met multiresistente micro-organismen en detoriërende klinische status was een andere koers noodzakelijk. Zes maanden na de eerste rituximab-gift was de ziekte bij onze patiënt actief met stijgende autoantilichaamtiteren. Dit zou kunnen betekenen dat er niet alleen kortlevende maar ook langlevende plasmacellen aanwezig waren, die niet gevoelig zijn voor anti-CD20-therapie zijn.<sup>16</sup> Beenmergpunctie bij onze patiënt liet een monoclonale subpopulatie van ongeveer 10% van alle plasmacellen zien. Verder onderzoek volgt om de specificiteit van deze plasmacellen aan te tonen. Gezien de ernstige refractaire PV met stijgende anti-Dsg1- en anti-Dsg3-titers en mogelijk pathogene subpopulatie van plasmacellen, werd besloten om de plasmacellen te behandelen met VCD-kuren en autologe stamceltransplantatie, een standaardbehandeling voor het multipel myeloom.

Er zijn in de literatuur al enkele gevallen beschreven van autologe en allogene stamceltransplantaties bij pemphigus met goed resultaat.<sup>17-21</sup> Vanikar et al. beschrijven allogene transplantatie bij 11 PV-patiënten met 100% complete remissie.<sup>18</sup> Wang et al. beschrijven twaalf PV-patiënten behandeld met autologe transplantatie met complete remissie bij elf van de twaalf patiënten; één patiënt overleed aan sepsis.<sup>20</sup> Rituximab-behandeling twee maanden voorafgaand aan autologe stamceltransplantatie werd bij één casus beschreven.<sup>20</sup> Verder in een casus met multipel myeloom werd remissie bereikt van IgA-pemphigus na VCD-kuren.<sup>22</sup> Bortezomib, een proteasoominhibitor, is een redelijk selectieve therapie tegen plasmacellen die ook bij andere auto-immuunziekten werd voorgesteld, zoals systemische lupus erythematoses.<sup>23</sup> Samenvattend is dit de eerste casus van rituximab-refractaire pemphigus vulgaris waarbij ziektecontrole en remissie werd bereikt door rationale therapie met VCD-kuren en autologe stamceltransplantatie.

## LITERATUUR

1. van der Wier G, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GF. Ultrastructure of acantholysis in pemphigus foliaceus re-examined from the current perspective. *Br J Dermatol* 2012 Dec;167(6):1265-1271.
2. Oktarina DA, van der Wier G, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin of patients with pemphigus fits with the desmoglein nonassembly depletion hypothesis. *Br J Dermatol* 2011 Sep;165(3):552-562.
3. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, Muller EJ, Borradori L. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol* 2016 Jan;38(1):57-74.
4. Sokol E, Poot AM, Kramer D, Ishida-Yamamoto A, Jonkman MF, Giepmans BNG, et al. Desmoglein 1 in pemphigus foliaceus patient skin is depleted from desmosomes, clustered in interdigitating double membrane structures and sequestered in large cytoplasmic vesicles. 2017 in preparation.
5. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First line use of rituximab versus standard corticosteroid regimen in the treatment of patients with pemphigus: a multicenter randomized study. *Lancet* 2017;in press.
6. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012 Feb;166(2):405-412.
7. Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, Murrell DF. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012 Jan-Feb;30(1):108-113.
8. Ryan JG. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971 Jul;104(1):14-20.
9. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther* 2016 Jun;33(6):910-958.
10. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001 Mar;137(3):269-272.
11. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001 Feb;66(2):142-144.
12. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007 Aug 9;357(6):545-552.
13. Murrell DF, Pena S, Marinovic B. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2017;in press.
14. Andraud M, Lejeune O, Musoro JZ, Ogunjimi B, Beutels P, Hens N. Living on three time scales: the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis a virus. *PLoS Comput Biol* 2012;8(3):e1002418.
15. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jun;58(6):1043-1046.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Pemphigus vulgaris is een auto-immuunblaarziekte gemedieerd door antilichamen tegen desmogleïne 1 en 3. De eerstelijns therapie voor pemphigus is systemische corticosteroiden met anti-CD20-therapie (rituximab) om B-cellen te elimineren. In het Centrum voor Blaarziekten van het Universitair Medisch Centrum Groningen werden sinds 2005 meer dan 100 patiënten met pemphigus vulgaris en pemphigus foliaceus behandeld met rituximab. Alle patiënten bereikten partiële of complete remissie met deze therapie. Hier presenteren we een casus met fulminante mucocutane pemphigus vulgaris refractair op rituximab. Het falen van rituximab bleek niet te berusten op anti-rituximab antilichamen. Na een tweede recidief werd besloten om ook de plasmacellen (CD20-negatief) te elimineren gebruikmakend van het multipel myeloomprotocol bestaande uit cycli met bortezomib (Velcade), cyclofosfamide en dexamethason (VCD-kuren) gevolgd door autologe stamceltransplantatie. Hierop trad geleidelijk blijvende klinische en serologische remissie op. Na 5 VCD-kuren was de huid gesloten. Deze casus was een medische en verpleegkundige uitdaging met meer dan 227 opnamedagen in een periode van 11 maanden. Patiënt wacht momenteel op autologe stamceltransplantatie dat het blijvend effect moet consolideren door eliminatie van de laatste pathogene plasmacellen.

### TREFWOORDEN

auto-immuunziekte – autologe stamceltransplantatie – rituximab – bortezomib

### SUMMARY

Pemphigus vulgaris is an autoimmune disease mediated by auto-antibodies against desmoglein 1 and 3. First line treatment for pemphigus consists of systemic corticosteroids and anti-CD20 therapy (rituximab) to eliminate B-cells. Since 2005, more than 100 patients with pemphigus have been treated with rituximab at the Center for Blistering Diseases of the University Medical Center Groningen. Until recently, all patients responded to rituximab therapy.

In this report we present a case of fulminant mucocutaneous pemphigus vulgaris that did not respond to rituximab. We did not detect antibodies against rituximab in patient's serum. After the second, life threatening flare it was decided to eliminate plasma cells (CD20 negative) with a standard multiple myeloma protocol. This protocol consists of bortezomib (Velcade), cyclophosphamide and dexamethasone regimens followed by autologous stem cell transplantation. After more than 227 days spent in the ward and five VCD regimens, the patient went into disease remission. Currently the patient is waiting for an autologous stem cell transplantation to increase the likelihood of achieving a durable complete remission.

### KEYWORDS

autoimmune disease – autologous stem cell transplantation – rituximab – bortezomib

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Huidfragiliteit met vlekkelijke pigmentatie door transporteiwit Slac2-b-afwijkingen

I. Turcan<sup>1</sup>, A.M.G. Pasmooij<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Celbioloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

I. Turcan

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: i.turcan@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 15-jarige vrouw bezocht ons wegens pigmentverandering op haar romp. Ze had vanaf de vroege kinderleeftijd milde huidfragiliteit en acrale blaarvorming en sinds het tiende levensjaar vlekkelijke pigmentatie (*mottled pigmentation*) van de romp, axillae en proximale extremiteiten (figuur 1). Tevens had ze last van algehele moeheid en milde ptosisklachten. Ze is geboren uit niet-aangedane consanguine ouders. Andere familieleden waren ook niet aangedaan.

### Aanvullend onderzoek

Consultaties door een internist-cardioloog en neuroloog leverden geen afwijkingen op, ook geen (cardio-)myopathie.

Immunofluorescentieonderzoek van lesionale huid toonde een splijtingsniveau in de basale keratinocyten. Daarmee werd de diagnose epidermolysis bullosa (EB)-simplex vastgesteld (figuur 2A).

Met het EB-genenpanel middels *targeted next generation sequencing* (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA USA; Illumina Inc., San Diego, CA, USA) werd in een reeks van 33 genen, die geassocieerd zijn met EB, een homozygote nonsense mutatie geïdentificeerd c.3917 C > G, p.Ser1306\* in het laatste exon 6 van *EXPH5* (figuur 2B).

Elektronenmicroscopiestudies toonden intracellulaire vesikels en aggregatie van keratinefilamenten in de basale keratinocyten, waardoor sommige cellen een heldere inhoud kregen door het verstoorde keratinecytoskelet. Opvallend was daarnaast het grote aantal melanosomen in de keratinocyten (figuur 2C)

en in dendritische uitlopers van de melanocyten. Het aantal melanocyten was echter normaal.

### Diagnose

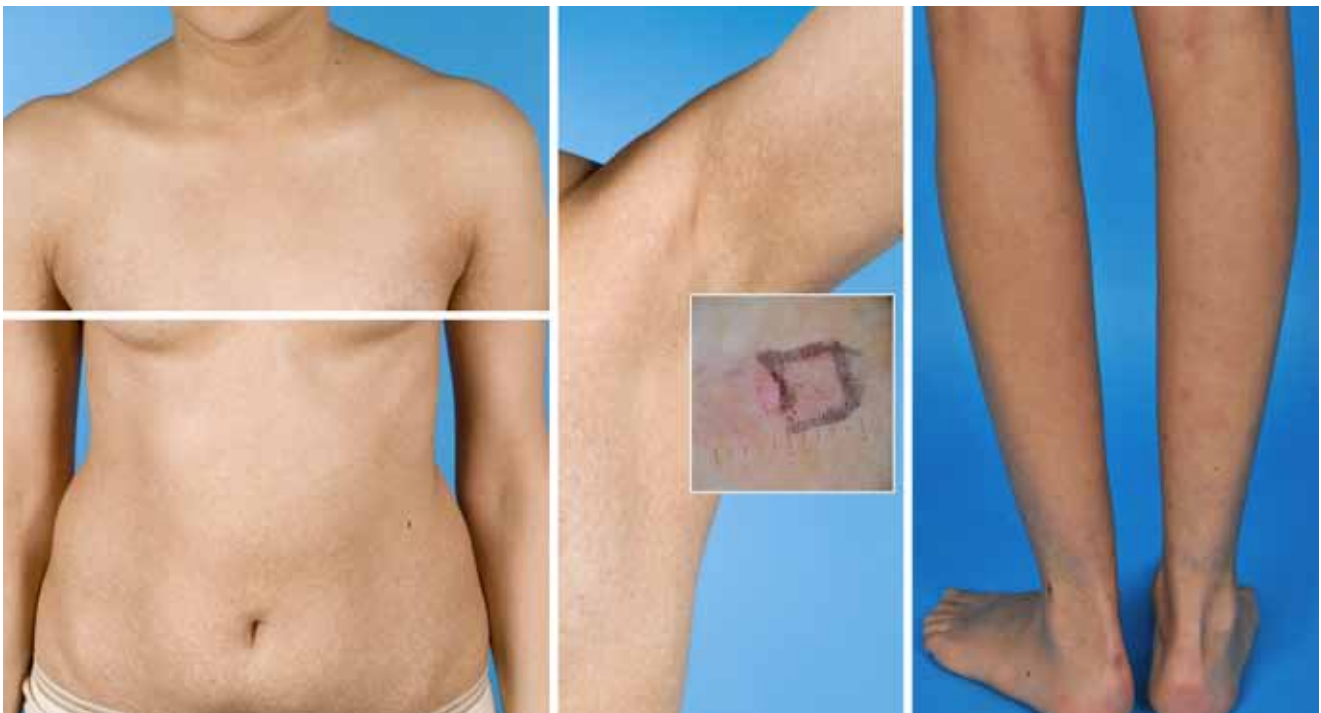
Epidermolysis bullosa simplex met vlekkelijke pigmentatie door homozygote recessieve *EXPH5*-mutaties.

### Therapie en beloop

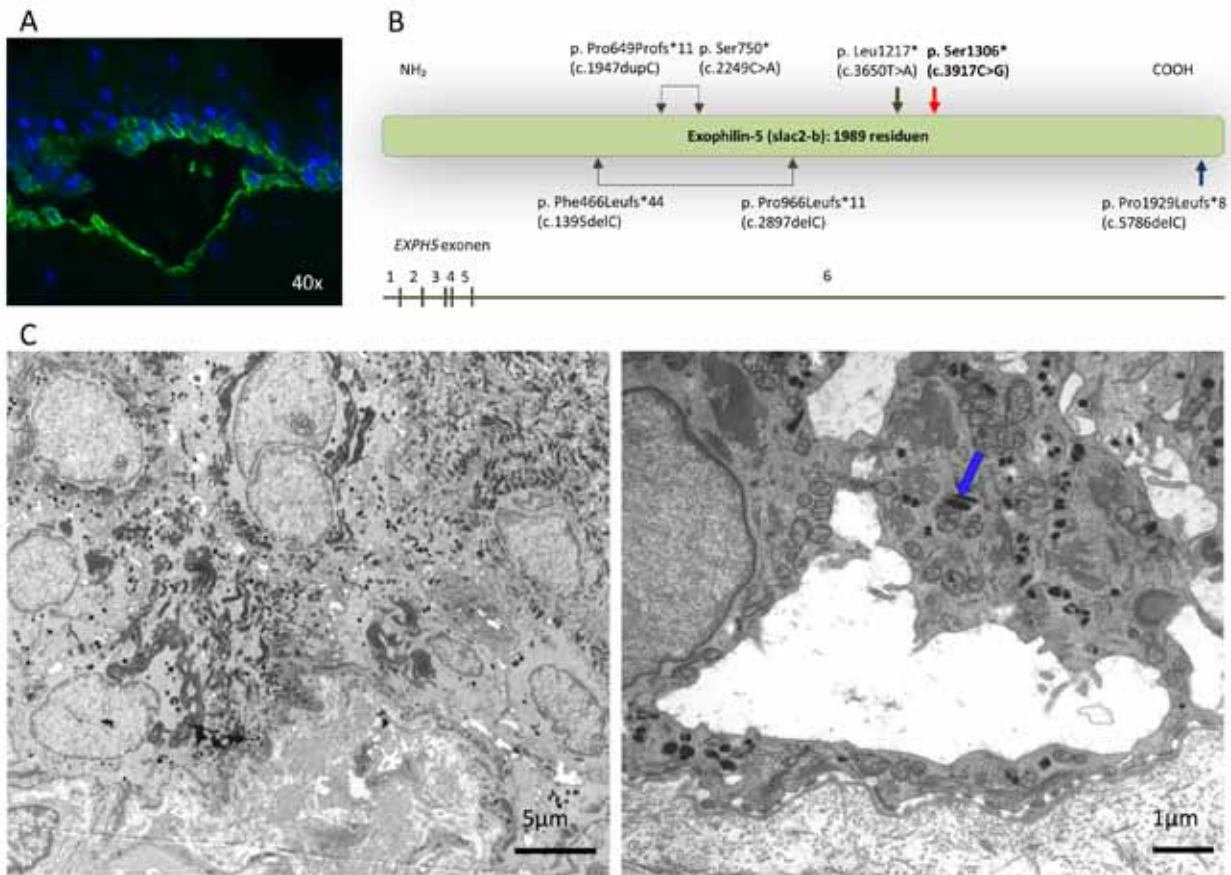
Er bestaat onzes inziens geen veilige en effectieve behandeling tegen vlekkelijke pigmentatie bij EB.

## BESPREKING

EB-simplex als gevolg van *EXPH5*-mutaties (MIM 612878) is een zeer zeldzaam subtype<sup>1,2</sup>, in feite, de enige casus in de nationale EB-database van het Centrum voor Blaarziekten. In de literatuur zijn er maar vier families met dit EB-subtype beschreven. Het patroon van pigmentatieveranderingen in onze patiënt doet denken aan die van klassieke EBS-MP, een subtype dat tot op heden uitsluitend geassocieerd werd met specifieke *KRT5*- en *KRT14*-mutaties.<sup>3</sup> EBS-MP door *KRT5*- en *KRT14*-mutaties werd echter uitgesloten met het EB-genenpanel. De homozygote nonsense mutatie in *EXPH5* die in deze studie werd gevonden is gelegen in het laatste exon. De verwachting is dat deze mutatie geen *nonsense-mediated mRNA decay mechanisme* activeert, maar een truncatie van het Slac2-b-eiwit van 1.989 naar 1.306 residuen veroorzaakt. Gezien de grootte van de deletie zou deze mutatie ook tot eiwitinstabiliteit en degradatie kunnen leiden. Slac-2b is recentelijk in verband gebracht met EB, er is echter weinig bekend over zijn cellulaire functies. Het komt tot expressie in keratinocyten, maar ook



Figuur 1. Klinisch fenotype van epidermolysis bullosa simplex met 'mottled pigmentation' op romp, axillaire regio en acrale fragiliteit (inset vertoont bewijs van huidfragiliteit door middel van functionele minihuidwrijftest met de punt van een ingetrokken balpen). YouTube. (2017). 'Mini skin rub test'. Online: <https://www.youtube.com/watch?v=fz8nW3z51Gw>



Figuur 2A. Immunofluorescentie op een vers gewreven huidbiopt met een monoclaal antilichaam gericht tegen keratine 14 (LL001) liet splinging zien in de basale keratinocytenlaag. 2B. Schematische illustratie van het Slac2-b-transporteiwit, en lokalisatie van gepubliceerde mutaties en de mutatie van de huidige studie (rode pijl). 2C. Elektronenmicroscopiestudies lieten aggregatie van keratine filamenten zien. Enkele keratinocyten vertoonden een heldere inhoud en een duidelijke deficiëntie van het keratine cytoskelet (kleine vergroting). Ook werd een groot aantal verspreide melanosomen in de keratinocyten geobserveerd (grote vergroting, blauwe pijl).

in andere celtypen, en speelt een belangrijke rol bij vesikeltransport langs microtubuli en exosoomsecretie.<sup>4</sup> Keratinocyten van een patiënt met complete afwezigheid van het Slac2-b-eiwit lieten een verstoring van het keratinefilamentnetwerk en keratinefilamentaggregatie zien.<sup>1</sup> Dit werd ook gevonden met elektronenmicroscopie bij onze casus (figuur 2C). Naast het handhaven van de cytoskeletten spelen de keratinefilamenten ook een rol bij de positionering en functie van celorganellen.<sup>5</sup> Deze bijzondere functie werd waargenomen in de keratinocyten van patiënten met EBS-MP waar een openstapeling en afwijkende verdeling van melanosomen en mitochondria werd gezien.<sup>6</sup> Bij de ziekte van Dowling-Degos (DDD) met haploïussufficiëntie van *KRT5* werd tevens een afwijkende distributie van melanosomen in keratinocyten waargenomen, wat leidde tot reticulair pigmentatie.<sup>7</sup> De indexpatiënt is met vijftien jaar de oudste tot nu toe in de literatuur beschreven patiënt met *EXPH5*-mutaties. Dit is mogelijk de reden geweest dat het fenotype MP waargenomen kon worden, gezien de pigmentafwijkingen zich ontwikkelden vanaf 10-jarige leeftijd. Het elektronenmicroscopisch onderzoek van haar huid toonde een accumulatie van melanosomen in de keratinocyten (figuur 2C). De distribu-

tie van de melanosomen was door de gehele cel, en niet zoals normaal gesproken, gelokaliseerd boven de kern, zoals hun functionele doel vereist. Deze casus bevestigt dat keratinefilamenten een belangrijke rol spelen bij ontvangst en transport van melanosomen in keratinocyten, een functie waarvan oorspronkelijk gedacht werd dat deze alleen verzorgd werd door microtubuli en microfilamenten.<sup>5</sup> Waarom alleen bepaalde keratineafwijkingen tot pigmentatieverandering leiden, blijft nog onduidelijk. Op basis van ons onderzoek en de literatuur stellen wij het volgende mechanisme als hypothese voor over de vlekkelijke pigmentatie bij Slac2-b-deficiëntie:

- Functioneel Slac2-b-verlies verstoort het keratinefilamentnetwerk in basale keratinocyten.
- Keratinefilamenten helpen de positie en functie van celorganellen orkestreren, naast de bekende 'traditionele' functie van het handhaven van het cellulaire cytoskelet.
- De afwijkende distributie van melanosomen in basale keratinocyten resulteert in de vlekkelijke pigmentatie.

Dit artikel is ook geaccepteerd voor publicatie in JAMA Dermatology.



## LITERATUUR

1. McGrath JA, Stone KL, Begum R, Simpson MA, Dopping-Hepenstal PJ, Liu L, et al. Germline Mutation in *EXPH5* Implicates the Rab27B Effector Protein *Slac2-b* in Inherited Skin Fragility. *Am J Hum Genet* 2012;91:1115-21.
2. Liu L, Mellerio JE, Martinez AE, McMillan JR, Aristodemou S, Parsons M, et al. Mutations in *EXPH5* result in autosomal recessive inherited skin fragility. *Br J Dermatol* 2014;170:196-9.
3. Echeverria-Garcia B, Vicente A, Hernandez A, Mascaro JM, Colmenero I, Terron A, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: a family report and review. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e125-31.
4. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010;12:19,30; sup pp 1-13.
5. Toivola DM, Tao GZ, Habtezion A, Liao J, Omary MB. Cellular integrity plus: organelle-related and protein-targeting functions of intermediate filaments. *Trends Cell Biol* 2005;15:608-17.
6. Uttam J, Hutton E, Coulombe PA, Anton-Lamprecht I, Yu QC, Gedde-Dahl T, Jr, et al. The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9079-84.
7. Betz RC, Planko L, Eigelshoven S, Hanneken S, Pasternack SM, Bussow H, et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene lead to Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:510-9.

## SAMENVATTING

Epidermolysis bullosa (EB) veroorzaakt door *EXPH5*-mutaties is een zeldzaam subtype, dat recentelijk is geïdentificeerd. Wij beschrijven een casus met homozygote nonsense mutaties in het *EXPH5*-gen bij een 15-jarige vrouw. Dit gen codeert voor het vesikel transporteiwit *synaptotagmin-like homologue lacking C2 domains B* (*Slac2-b*, tevens bekend als *exofilin-5*) en veroorzaakt EB-simplex met splijting in de basale cellaag. Het fenotype van onze casus ging gepaard met vlekkelijke pigmentatie (MP, *mottled pigmentation*) die zich pas op haar tiende levensjaar openbaarde. De elektronenmicroscopische bevindingen waren aanleiding om een hypothese op te stellen voor het ontstaan van pigmentafwijkingen bij *Slac2-b*-anomalie. De patiënt die wij beschrijven is één van de oudste casus in de literatuur met *EXPH5*-mutaties, waardoor het late-onset-symptoom van MP zich kon manifesteren.

## TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa simplex – exofilin-5 – *Slac2-b* – *EXPH5*

## SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) caused by *EXPH5* mutations, is an recently identified and extremely rare subtype. We describe a novel homozygous nonsense mutation in the *EXPH5* gene in a 15-year-old woman. *EXPH5* encodes the vesicle transport protein ‘synaptotagmin-like homologue lacking C2 domains B’ (*Slac2-b*, also known as *exophilin-5*) and is involved in epidermolysis bullosa simplex with cleavage in the basal cell layer. The phenotype of this case was characterized by mottled pigmentation (MP), which developed when the patient was ten years old. By means of electron microscopy image analysis, we propose a hypothesis for the pigmentary changes associated with *Slac2-b* anomaly. This patient that we have described is one of the oldest with *EXPH5* mutations reported up to now, which possibly allowed for the ‘late-onset’ MP.

## KEYWORDS

epidermolysis bullosa simplex – exophilin-5 – *Slac2-b* – *EXPH5*



## ONCOLOGIE

# Lokaal uitgebreid faciaal basaalcelcarcinoom met verrassende respons op R-CHOP

M.C. Urgert<sup>1</sup>, M. Nijland<sup>2</sup>, H.C.de Vijlder<sup>3</sup>, G.F.H. Diercks<sup>4</sup>, A.K.L. Reyners<sup>5</sup>, J.B. Terra<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, UMC Groningen
- <sup>2</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Groningen
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala klinieken Zwolle
- <sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Groningen
- <sup>5</sup> Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, UMC Groningen
- <sup>6</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

**Correspondentieadres:**

Merel C. Urgert  
 Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Afdeling Dermatologie  
 Hanzeplein 1  
 9700 RB Groningen  
 E-mail: m.c.urgert@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 59-jarige vrouw werd naar ons verwezen vanuit een perifeer ziekenhuis in verband met een sinds twintig jaar aanwezig, verwaarloosd, lokaal uitgebreid, faciaal basaalcelcarcinoom (BCC), met de vraag of er een indicatie was voor het starten van vismodegib. Patiënte gaf aan dat ze uit angst niet eerder een dokter had durven bezoeken, maar nu zelf inzag dat de situatie onhoudbaar was geworden.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een 12 x 16 cm sclerodermiforme plaque met teleangiëctastieën op wangen, neus en glabella, deels los van de onderlaag. Er was sprake van destructie van het kraakbeen van de neus en een riekende geur. Beide ogen toonden een ectropion met erosies (figuur 1A). In de hals beiderzijds werden vergrote lymfeklieren gepalpeerd.

### Aanvullend onderzoek

1. Histopathologisch onderzoek gelaat: velden van

atypische basaloïde cellen met randpalissadering, vorming van retractiespleten en desmoplastische stromareactie (figuur 2A). Tumorcellen kleuren positief voor BerEP4, tevens toonde Ki-67 immunokleuring een hoge proliferatie-index (figuur 2B).

2. Lymfklierpunctie hals lateraal links: granuloma-teuze ontsteking; geen maligniteit.
3. CT-hoofd/hals/thorax: irregulair aspect van oppervlakkige wekedelendefecten wang, lippen en nasaal, passend bij het histologisch aange-toonde BCC. Tevens een groot ruimte-innemend proces links in de orofarynx met een maximale doorsnede van 4,5 cm.
4. Histopathologisch onderzoek tonsil: diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), stadium II, IPI-score 0.
5. PET-CT-scan: lymfoomactiviteit in de orofarynx, sinus sferoidale links en ipsilateraal in de hals links.

### Diagnose

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), stadium II, IPI-score 0, bij een patiënte met een lokaal uitgebreid faciaal BCC.

### Beleid en beloop

Vanwege de diagnose DLBCL werd behandeling met R-CHOP, bestaande uit een combinatie van rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon, in acht cycli via de hematoloog gestart en werd de behandeling van het lokaal uitgebreid BCC uitgesteld. Vanwege het risico op superinfecties en neutropenie rondom de R-CHOP-kuren werd patiënte behandeld met *granulocyte-colony-stimulating factor* (GCS-F) en antibiotica. De behandeling verliep ongecompliceerd. Enkele weken na het einde van de behandeling toonde een PET-CT-scan een complete metabole remissie van het DLBCL en duidelijk verminderde opname van fluorodeoxyglucose (FDG) van het BCC. Bij poliklinische revisie werd een opvallende verbetering gezien van het BCC met afwezigheid van infiltratie van wangen, neus en

glabella. Het ectropion was klinisch verbeterd en patiënte had geen klachten meer van jeuk of branderigheid in de ogen (figuur 1B). Diverse biopten voor histopathologisch onderzoek van de wangen beiderzijds toonden geen aanwezigheid van het BCC (figuur 2C). Vanwege de goede klinische respons van het lokaal uitgebreid faciaal BCC op de behandeling met R-CHOP voor het DLBCL, werd een afwachtend beleid gevoerd. Gedurende negen maanden was er sprake van een stabiel huidbeeld van het gezicht, zonder uitbreiding. Na negen maanden was er een toename van de sclerodermiforme plaques diffuus verspreid over het gelaat (figuur 1C). Gezien chirurgie of radiotherapie in curatieve opzet niet haalbaar was, werd besloten te starten met vismodegib 150 mg 1dd. Na zes maanden behandeling was er sprake van een partiële respons. Er waren echter hinderlijke bijwerkingen van smaakverlies, spierkrampen, haaruitval en tintelingen. In overleg met patiënte werd besloten de behandeling te staken. Bij de laatste controle, dertien maanden na het staken van vismodegib, is er sprake van stabiele ziekte (figuur 1D).

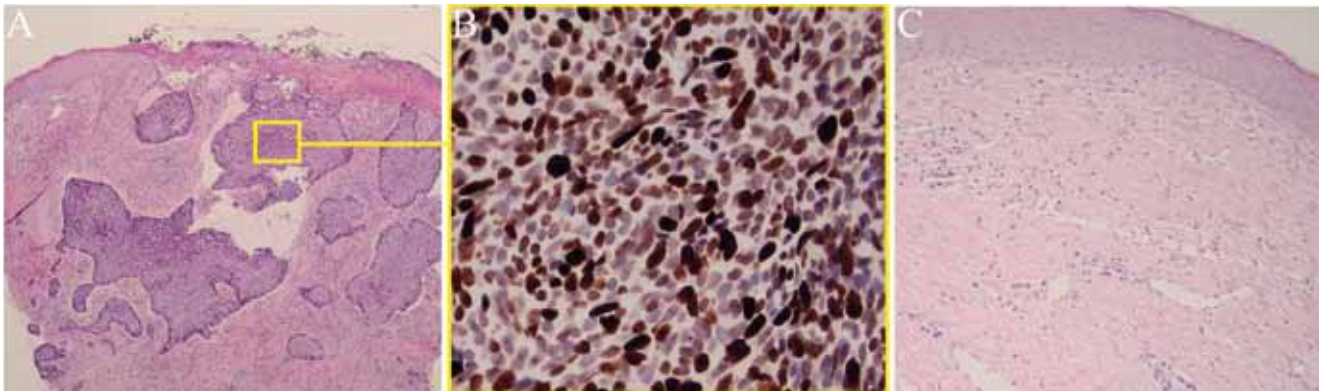
**BESPREKING**

De indrukwekkende verbetering van een lokaal uitgebreid faciaal BCC na therapie met systemische R-CHOP voor een DLBCL is niet eerder beschreven. Van prednisolon en rituximab is geen oncolytisch effect bij BCC's beschreven. Enkele casereports over vincristine in combinatie met andere chemotherapeutica laten geen effect zien.<sup>1,2</sup> Cyclofosfamide en doxorubicine zijn, in combinatie met cisplatine of carboplatine, eerder gebruikt met wisselend effect.<sup>1-9</sup> Zo werd bij doxorubicine in combinatie met cisplatine bij acht van de zeventien patiënten (waarvan zestien met lokaal uitgebreid en een patiënt met gemetastaseerd BCC) een complete respons gezien, bij vier patiënten een partiële respons en bij vier patiënten geen respons.<sup>3</sup> Cyclofosfamide is een pro-drug van 4-hydroxy-cyclofosfamide en aldofosfamide. De oncolytische werking berust op alkylering van het DNA met waarschijnlijk een effect op de G<sub>2</sub>- of S-fase van de celcyclus. Doxorubicine is een anthracycline antibioticum met oncolytische werking door verstoring van het mitoseproces. Tevens wordt de nucleïnezuursynthese (DNA, RNA) geremd.<sup>10</sup> Het is aannemelijk dat de combinatie van cyclofosfamide en doxorubicine verantwoordelijk is voor de regressie van het lokaal uitgebreid BCC in onze casus. Behandeling van een lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerd BCC met chemotherapie is niet nieuw: eerdere reviews laten effectiviteit zien van chemotherapie op basis van platinaverbindingen (cisplatine dan wel carboplatine). Zo beschreven Moeholt et al. 46 patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, waarbij 17 van de 46 patiënten (37%) complete respons en 21 patiënten (46%) partiële respons lieten zien. De tijd tot progressie varieerde van 9 tot meer dan 60 maanden na staken van behandeling.<sup>2</sup> Bij onze patiënt werd 9 maanden na staken van de behandeling met R-CHOP progressie



Figuur 1A. Uitgebreid BCC gelaat voor behandeling met R-CHOP. 1B. Klinische regressie BCC gelaat na behandeling met R-CHOP. 1C. Toename BCC gelaat 9 maanden na staken R-CHOP. Figuur 1D. Stabiele ziekte 13 maanden na het staken van de behandeling met vismodegib.

van het BCC gezien. Bij een groep van 20 patiënten beschreven in de literatuur met een gemetastaseerd BCC die werden behandeld met chemotherapie, werden 16 (80%) patiënten behandeld met cisplatine dan wel carboplatine, waarvan 12 patiënten in combinatie met ander chemotherapeuticum (onder andere doxorubicine, vincristine, bleomycine, methotrexaat, 5-Fluorouracil, cyclofosfamide, rituximab).<sup>1</sup> Zeven patiënten lieten goede respons zien met complete respons of stabiele ziekte, de meerderheid van patiënten toonde echter een recidief, progressie of geen respons. Chemotherapeutische behandelingen zonder platinaverbindingen, waaronder monotherapie met cyclofosfamide zijn weinig tot niet effectief.<sup>4</sup> Gezien het bijwerkingenprofiel en het ontbreken van grote gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van de behandeling van lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's met chemotherapie, is dit geen eerstekeusbehandeling. Tevens zijn de eerder beschreven chemotherapeutica geen doelgerichte systemische behandeling van het BCC. Sinds 2014



Figuur 2A. Velden atypische basaalcellen met randpallasidering, vorming van retractiespleten en desmoplastische stromareactie. 2B. Ki-immunokleuring met hoge proliferatie-index. 2C. Fibrotisch weefsel en lymfoplasmocellulair infiltraat zonder BCC na behandeling met R-CHOP.

is *targeted therapy* beschikbaar, waarbij vismodegib in Nederland is geregistreerd voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, of een combinatie van beide, dat ongeschikt is voor operatief ingrijpen of radiotherapie. Vismodegib, een synthetisch kleinmolecuulremmer, remt het *smoothened* transmembraaneiwit (SMO), waardoor de Hedgehog-signaalroute wordt geblokkeerd. Deze Hedgehog-signaalroute heeft een sleutelfunctie door regulatie van celgroei en -differentiatie. Vrijwel elk BCC toont genetische veranderingen in deze signaalroute, waardoor ongecontroleerde deling in basale cellen plaatsvindt. Door mutaties in onder andere SMO kan overactivatie plaatsvinden waardoor verschillende tumoren, waaronder BCC's ontstaan. In een multicenter, open-labelstudie onder 499 patiënten met ofwel een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC werd de veiligheid en effectiviteit van vismodegib onderzocht.<sup>11</sup> Van de patiënten met een lokaal uitgebreid BCC toonden 153 complete respons (34%), 149 partiële respons (33%) en bij 118 was er sprake van stabiele ziekte (27%). Van de patiënten met gemetastaseerd BCC was dit respectievelijk 2 (7%), 9 (31%) en 10 patiënten (34%). Vrijwel alle patiënten ervaren bijwerkingen, met name spierkrampen, smaakverlies en haarverlies. Bijwerkingen treden voornamelijk op bij langdurige behandeling en zijn meestal reversibel, echter leiden frequent tot staken van de behandeling.<sup>12</sup> De gemiddelde duur van respons na behandeling met vismodegib is 24 maanden bij een lokaal uitgebreid BCC en 13 maanden bij gemetastaseerd BCC.<sup>11</sup> Een deel van de patiënten reageert echter niet op behandeling met vismodegib. Mogelijk hebben deze carcinomen een ander genetisch profiel. Activerende SMO-mutaties, mogelijk pre-existent aanwezig, die voorkómen dat vismodegib kan binden, liggen ten grondslag aan de zogenoemde secundaire resistentie. Een andere mogelijkheid is dat mutaties tijdens de behandeling kunnen ontstaan. Deze resistentie vormt een regelmatig voorkomend probleem.<sup>12</sup>

Concluderend toont deze casus een patiënte met een lokaal uitgebreid faciaal BCC met een indrukwekkende respons op behandeling met R-CHOP in verband met een diffuus grootcellig B-cellymfoom,

mogelijk op basis van de effectiviteit van de combinatie cyclofosfamide en doxorubicine. Voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde BCC's die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling of radiotherapie is vismodegib eerstekeusbehandeling. Echter, indien geen of onvoldoende respons op vismodegib, zou chemotherapie in individuele gevallen na zorgvuldige overwegingen ingezet kunnen worden.

#### LITERATUUR

1. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-83.
2. Woods RL, Stewart JF. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case responding to chemotherapy. *Postgrad Med J* 1980;56:272-3.
3. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma—a review of the literature. *Acta Oncol* 1996;35:677-82.
4. Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur J Cancer* 1990;26:73-7.
5. Chawla SP, Benjamin RS, Ayala AG, Carrasco CH, Hong WK, Martin RG. Advanced basal cell carcinoma and successful treatment with chemotherapy. *J Surg Oncol* 1989;40:68-72.
6. Costanza ME, Dayal Y, Binder S, Nathanson L. Metastatic basal cell carcinoma: review, report of a case, and chemotherapy. *Cancer* 1974;34:230-5.
7. Guthrie TH, Porubsky ES. Successful systemic chemotherapy of advanced squamous and basal cell carcinoma of the skin with cis-diamminedichloroplatinum III and doxorubicin. *Laryngoscope* 1982;92:1298-9.
8. Guthrie TH, Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer* 1985;55:1629-32.
9. Guthrie TH, Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:342-6.
10. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard



T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:440-6.

11. Basset-Seguain N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16:729-36.

12. Reinders M, Terra J, Reyners A, Aarts M, de Haas E, Mosterd K. Vismodegib voor gevorderd basaalcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D187.

**SAMENVATTING**

Hoogrisicobasaalcelcarcinoom (BCC) in het gelaat wordt doorgaans chirurgisch behandeld, bij voorkeur met Mohs micrografische chirurgie. Symptomatisch gemetastaseerde of lokaal uitgebreide BCC's die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling of radiotherapie kunnen systemisch behandeld worden met vismodegib of sonidegib. Systemische chemotherapie met R-CHOP wordt frequent gebruikt in de behandeling van non-hodgkin B-cellymfomen. De effectiviteit van deze middelen bij de behandeling van BCC is onbekend. Deze casus toont een indrukwekkende klinische en histopathologische respons op een lokaal uitgebreid BCC in het gelaat bij een patiënt met een diffuus grootcellig B-cellymfoom behandeld met R-CHOP.

**TREFWOORDEN**

basaalcelcarcinoom – R-CHOP – systemische chemotherapie – diffuus grootcellig B-cellymfoom – vismodegib

**SUMMARY**

Treatment of choice for high risk basal cell carcinoma (BCC) of the face is Mohs micrographic surgery. Radiotherapy can be applied when surgery will result in cosmetic and/or functional morbidity. Patients with locally advanced or metastatic BCC can be treated with vismodegib or sonidegib. R-CHOP is used frequently in the treatment of several B-cell non-Hodgkin lymphomas, but effectiveness in the treatment of BCC is unknown. Here we present an impressive clinical and histological response of a locally advanced BCC of the face after treatment with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma.

**KEYWORDS**

basal cell carcinoma – R-CHOP – diffuse large B-cell lymphoma – systemic chemotherapy – vismodegib

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

# Classificatie van het cutaan plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied in relatie tot het risico op lymfkliermetastasering

M.S. Haisma<sup>1</sup>, B.E.C. Plaat<sup>2</sup>, G.F.H. Diercks<sup>3</sup>, J.B. Terra<sup>4</sup>

- 1. Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 2. KNO-arts/hoofd-halsoncolog, afdeling KNO, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 3. Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 4. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
 Marjolijn Haisma  
 Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Afdeling dermatologie  
 Postbus 30.001  
 9700 RB Groningen  
 Tel: +31-503614882  
 E-mail: m.s.haisma@umcg.nl

De vijfjaarsoverleving van patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is relatief hoog (> 90%)<sup>1</sup>, maar daalt significant bij lymfekliermetastasering in het hoofd-halsgebied.<sup>2,3</sup> Het ontstaan van lymfekliermetastasen hangt af van verschillende risicofactoren.

Aan de hand van onderstaande casus, de literatuur en uitkomsten van onze recent uitgevoerde studie naar risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij cPCC in het hoofd-halsgebied,<sup>3</sup> bespreken wij risicofactoren voor lymfekliermetastasering en de classificatie van hoog-risico-cPCC in het hoofd-halsgebied.

### PATIENT A

Een 83-jarige man met een voorgeschiedenis van veel zonexpositie en een cPCC frontaal rechts, werd verwezen naar ons centrum voor behandeling van een histopathologisch bewezen cPCC temporaal links.

Dermatologisch onderzoek toonde een geïnfilteerde erosieve plaque met crustae van 30 x 35 mm temporaal links (figuur 1). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren niet palpabel.

Revisie van histopathologisch onderzoek toonde een matig gedifferentieerd cPCC. Hierop volgde een therapeutische conventionele excisie met plaatsing van een vrij huidtransplantaat (VHT) na radicaliteit. De histopathologie toonde een slecht gedifferentieerd cPCC met een invasiediepte van 3,0 mm, zonder vaatinvase of perineurale groei, radicaal verwijderd.

Een jaar later was bij follow-up een zwelling van 3 cm in de glandula parotis links palpabel. Een cytologische punctie hiervan toonde maligne cellen met kenmerken van een plaveiselcelcarcinoom. Een CT-hals/thorax toonde een grote necrotische massa in de glandula parotis links en verdenking van een lymfekliermetastase. Hierop volgde een ongecompliceerde parotidectomie met halsklierdissectie van level I-III links, waarbij een metastase plaveiselcelcarcinoom van 32 mm werd gevonden in de glandula parotis, reikend tot in het craniale resectievlak met perineurale groei en lymfangio-invasie. Daarnaast werd in de glandula parotis een lymfekliermetastase plaveiselcelcarcinoom van 9,5 mm gevonden, zonder extranodale groei.

### Conclusie

Lymfogene metastasering naar de glandula parotis bij een 83-jarige patiënt, een jaar na conventionele excisie van een T2-cPCC temporaal links.

### PATIENT B

Een 87-jarige patiënte met blanco voorgeschiedenis werd verwezen door de huisarts in verband met een pijnlijke, niet genezende plek op de onderlip sinds 5 maanden. Dermatologisch onderzoek toonde een geïndureerde crusteuze tumor van 21 mm op de onderlip centraal met actinische beschadiging van de gehele onderlip (figuur 2). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren niet palpabel.



Figuur 1. Erosieve plaque met crustae temporaal links bij patiënt A.

Histopathologisch onderzoek toonde een matig gedifferentieerd cPCC met een invasiediepte van 2,0 mm met spierinvasie, zonder vaatinvase of perineurale groei. Echogeleide cytologische punctie van vergrote lymfeklieren in de hals toonde geen afwijkingen.

Gezien chirurgie functieverlies zou geven met cosmetisch een minder fraai resultaat, werd gekozen voor behandeling middels uitwendige radiotherapie met 20 x 2,75 Gy tot 55 Gy gedurende één maand. Twee maanden later werd bij onderzoek van de hals een zwelling van 2 cm submentaal rechts gepalpeerd. Een punctie hiervan toonde maligne cellen met kenmerken van een plaveiselcelcarcinoom. Een CT-hals/thorax toonde een onregelmatige, hypodense afwijking submentaal. Bij dubbelzijdige halsklierdissectie werd submentaal rechts een lymfeklier met metastase plaveiselcelcarcinoom van 2,5 cm gevonden, die krap radicaal was verwijderd. Hierop volgde postoperatieve radiotherapie met 33 x 1,6 Gy tot 52,8



Figuur 2. Crusteuze tumor op de onderlip centraal met actinische beschadiging van de gehele onderlip bij patiënt B.



Tabel 1A. T-classificatie van het cPCC volgens de 7 <sup>e</sup> editie van de AJCC.	Tabel 1B. T-classificatie van het cPCC volgens de Nederlandse richtlijn 2010.
<b>Tx</b> Primaire tumor kan niet worden bepaald	<b>Tx</b> Primaire tumor kan niet worden bepaald
<b>To</b> Geen bewijs van primaire tumor	<b>To</b> Geen bewijs van primaire tumor
<b>Tis</b> Carcinoma in situ	<b>Tis</b> Carcinoma in situ
<b>T1</b> Tumor ≤ 2 cm met 0-1 risicofactoren*	<b>T1*</b> Tumor ≤ 2 cm
<b>T2</b> Tumor > 2 cm of elke afmeting met ≥ 2 risicofactoren*	<b>T2</b> Tumor > 2 cm
<b>T3</b> Extra dermale invasie van kaak, orbita of os temporale.	<b>T3</b> Extra dermale invasie van <b>spier, kraakbeen</b> , bot, kaak of orbita
<b>T4</b> Directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet	<b>T4</b> Directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet

cPCC = cutaan plaveiselcelcarcinoom; AJCC = American Joint Committee on Cancer

\*Risicofactoren zijn: *invasiediepte (>2 mm of clarklevel ≥IV)*; *perineurale invasie*; *lokalisatie op oor of lip*; *slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd*.

\*T1 bij ≥2 risicofactoren wordt stadium II. Risicofactoren zijn: *invasiediepte (>4 mm of clarklevel ≥IV)*; *perineurale invasie*; *lymfovasculaire invasie*; *lokalisatie op oor of lip*; *slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd*

Gy, met aanvullend 33 x 2 Gy op de oorspronkelijke primaire tumor, met goed effect. De hierop volgende controles toonden geen tekenen van recidief.

**Conclusie**

Lymfekliermetastase submentaal bij een 87-jarige patiënte met een T3-cPCC van de onderlip, enkele maanden na in opzet curatieve radiotherapie.

**BESPREKING**

Volgens de cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) stijgt de incidentie van huidkanker al jaren in Nederland. De incidentie van het cPCC is sinds meer dan 10 jaar ruim verdubbeld, waarbij de incidentie sinds 2015 enigszins lijkt te stabiliseren met ruim 8.600 nieuwe patiënten met een cPCC per jaar. Daarnaast neemt het sterftecijfer toe, met ruim 100 sterfgevallen ten gevolge van een cPCC in 2015.

Het merendeel van de cPCC's betreft tumoren van het hoofd-halsgebied bij ouderen door chronische zonexpositie.<sup>4</sup>

Het risico op lymfekliermetastaseren bij een cPCC is gemiddeld 5%, maar varieert in studies van 2% tot 20% door verschillen in follow-up, centrum en geïnccludeerde tumorlokalisaties: een cPCC van het hoofd-halsgebied heeft een grotere kans op lymfekliermetastaseren ten opzichte van tumoren gelokaliseerd op de romp of extremiteiten.<sup>2,3,5-7</sup> Daarnaast beïnvloeden tumordiameter, histologische differentiatiegraad, tumordikte en mate van invasie de kans op lymfekliermetastaseren.<sup>2,3,5-8</sup>

Het adequaat herkennen van hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied is belangrijk, omdat vroege ontdekking en behandeling van lymfekliermetastasen resulteert in een betere prognose.<sup>11,12</sup> Echter het aantal studies naar risicofactoren voor lymfekliermetastaseren bij cPCC van het hoofd-halsgebied waar-

bij betrouwbare multivariate analyses zijn gedaan, is beperkt.<sup>2,13,14</sup>

Vanuit het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) hebben wij de risicofactoren voor lymfekliermetastaseren onderzocht middels univariate en multivariate Cox-regressieanalyses in een cohort van 336 patiënten met 545 primaire hoofd-hals-cPCC's, waarbij lymfekliermetastaseren werd vastgesteld bij 55 (16,4%) patiënten.<sup>3</sup>

De univariate analyse toonde een significant verhoogd risico op lymfekliermetastasen bij oudere patiënten (≥ 70 jaar), cPCC op de anterieure scalp, de lip of het oor, tumordiameter > 20 mm, matige en slechte differentiatiegraad, invasiediepte > 2 mm, perineurale invasie, angio-invasie en incomplete excisie. De multivariate analyse toonde de volgende onafhankelijke risicofactoren voor lymfekliermetastaseren: 1) locatie op het oor, 2) tumor diameter > 50 mm, 3) matige en slechte differentiatie, en 4) tumordikte > 2 mm. Daarnaast werd een significante daling (p < 0,01) in ziektespecifieke overleving en algemene overleving gevonden bij patiënten met lymfekliermetastasen, vergeleken met patiënten zonder lymfekliermetastasen.

Deze studie bevestigde een aantal bekende risicofactoren en toonde daarnaast dat matige differentiatie en een invasiediepte > 2 mm onafhankelijke risicofactoren zijn voor lymfekliermetastaseren bij patiënten met een hoofd-hals-cPCC.

De belangrijke rol van onder andere differentiatiegraad, tumorlokalisatie en invasiediepte > 2 mm als risicofactoren voor lymfekliermetastaseren worden bevestigd in een recente review over hoog-risico-cPCC.<sup>8</sup>

Deze risicofactoren zijn verwerkt in verschillende classificatiesystemen van het cPCC. De zevende uitgave van de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wordt wereldwijd het meest gebruikt (tabel 1A)<sup>9</sup> en wijkt op sommige vlakken af van de Nederlandse classificatie-cPCC (tabel 1B).<sup>10</sup> Het

Tabel 2. T-classificatie van het cPCC volgens de 8<sup>e</sup> editie van de AJCC en UICC

<b>Tx</b>	Primaire tumor kan niet worden bepaald
<b>To</b>	Geen bewijs van primaire tumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor < 2 cm
<b>T2</b>	Tumor 2-4 cm
<b>T3</b>	Tumor ≥ 4 cm of minimale botinvasie of perineurale invasie of diepe invasie*
<b>T4</b>	Tumor met corticale bot/merg, schedelbasisinvasie en/of schedelbasis foramen ovale invasie.
<b>T4a</b>	Tumor met corticale bot/merg invasie
<b>T4b</b>	Tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasis foramen ovale invasie

AJCC = American Joint Committee on Cancer;  
UICC = Union for International Cancer Control

\*Diepe invasie is gedefinieerd als invasie voorbij het subcutane vet of >6 mm invasiediepte (gemeten vanaf de granulaire laag van naastgelegen normale epidermis tot de basis van de tumor); perineurale invasie voor de T3-classificatie is gedefinieerd als tumorcellen binnen de zenuw schede van de zenuw dieper gelegen dan de dermis of ≥ 0,1 mm, of met klinisch of radiologisch betrokkenheid van zenuwen zonder schedelbasisinvasie.

voornaamste verschil tussen deze classificatiesystemen is de afkapwaarde van invasiediepte, waarbij een invasiediepte van > 2 mm bij de AJCC en een invasiediepte van > 4 mm bij de Nederlandse richtlijn wordt aangehouden als risicofactor. Daarnaast kan het vinden van lymfovasculaire invasie binnen het Nederlandse classificatiesysteem leiden tot een hoger stadium, terwijl dit in het AJCC-classificatiesysteem geen rol speelt. Tot slot leidt invasie in spier of kraakbeen volgens het Nederlandse systeem tot ten minste een stadium III, terwijl dit in het geheel niet in het AJCC-systeem is meegenomen (verschillen staan dikgedrukt weergegeven in tabel 1).

Opvallend genoeg zijn er in de nieuwe achtste uitgave van de AJCC en de *Union for International Cancer Control* (UICC, internationaal TNM-classificatiesysteem), die beide officieel ingaan per 1 januari 2018, grote aanpassingen gedaan ten opzichte van de vorige editie (tabel 2). Zo stadiëert deze achtste uitgave van de AJCC en UICC alleen cPCC's in het hoofd-halsgebied. De vraag is dan hoe men de grotere cPCC buiten het hoofd-halsgebied zal moeten gaan stadiëren. Daarnaast worden bewezen risicofactoren als differentiatiegraad en tumorlokalisatie buiten beschouwing gelaten en wordt een invasiediepte van > 6 mm (in plaats van de eerder beschreven > 2 mm in de zevende editie) aangehouden als risicofactor voor lymfekliermetastasering. Er zijn enkele voordelen van deze nieuwe classifica-

tie. Allereerst de eenvoud: er zullen minder cPCC's worden gestadiëerd (de vraag blijft hoe de cPCC's buiten het hoofd-halsgebied te stadiëren) en er hoeft minder rekening te worden gehouden met verschillende risicofactoren. Daarnaast zullen er minder T2-cPCC's worden gestadiëerd, wat de (soms zeer belastende) frequente follow-up en aanvullende diagnostiek (zoals echografie van het hoofd-halsgebied) zal terugdringen.

De verschillende classificatiesystemen kunnen leiden tot verwarring en onduidelijkheid over de juiste stadiëring, benadering en vergelijking van patiënten met een cPCC wereldwijd.

Op dit moment wordt de herziende Nederlandse richtlijn cPCC geschreven die eind 2017 verwacht wordt. Het streven zou moeten zijn om internationaal een zo uniform mogelijk classificatiesysteem voor het hoofd-hals-cPCC te vormen.

Beide beschreven casus demonstreren een lymfogeem gemetastaseerd hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied, ontdekt middels palpatie bij routine follow-up.

Lymfekliermetastasen dienen zo vroeg mogelijk te worden opgespoord en behandeld, omdat dit resulteert in een betere prognose.<sup>11,12</sup> Bij onderzoek en follow-up van patiënten met een cPCC dienen de locoregionale lymfeklieren te worden gepalpeerd, met op indicatie aanvullende beeldvormende diagnostiek bij hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied. Mede daarom is het uitermate belangrijk dat de verschillende richtlijnen adequaat en uniform stadiëren, zodat elke patiënt de zorg krijgt die hij of zij mag verwachten.

## LITERATUUR

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:1989-2007.
2. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115:1561-7.
3. Haisma MS, Plaat BE, Bijl HP, Roodenburg JL, Diercks GF, Romeijn TR, et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:722-30.
4. IKNL, cijfers over kanker 2016; Available at: [www.cijfers-overkanker.nl](http://www.cijfers-overkanker.nl). Accessed 24-02, 2017.
5. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
6. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541-7.
7. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The

- incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811-5.
8. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;13:1-10.
  9. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition*. Springer, New York, 2010.
  10. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). *Guideline squamous cell carcinoma of the skin*. 2010.
  11. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer* 2006;106:1078-83.
  12. Martorell-Calatayud A, Sanmartin Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillen Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:367-79.
  13. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpherson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37:443-7.
  14. Peat B, Insull P, Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg* 2012;82:230-3.

### SAMENVATTING

Lymfekliermetastasen bij patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) van het hoofd-halsgebied komen relatief vaak voor bij hoogrisicopatiënten die worden behandeld in tertiaire centra. Lymfekliermetastasen dienen zo vroeg mogelijk te worden opgespoord en behandeld, omdat dit resulteert in een betere prognose. Het is daarom van belang om hoogrisico-cPCC adequaat te kunnen herkennen, waarin het hebben van een duidelijk en uniform internationaal stadiëringssysteem kan bijdragen.

### TREFWOORDEN

cutaan plaveiselcelcarcinoom – lymfekliermetastasen – hoofd-hals – risicofactoren – classificatie

### SUMMARY

Lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) of the head and neck are relatively common in high-risk patients treated in tertiary centres. Early detection and treatment of lymph node metastasis is essential, since it results in a better prognosis. It is important to adequately recognize high-risk cSCC. A clear and uniform international classification system can contribute to the management of these patients.

### KEYWORDS

cutaneous squamous cell carcinoma – lymph node metastasis – head and neck – risk factors – classification

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Hidradenitis suppurativa: de derde oorzaak van vulvacarcinoom

I.C. Janse<sup>1</sup>, G.F.H Diercks<sup>2</sup>, J.J. Doff<sup>2</sup>, M.J.E. Mourits<sup>3</sup> en B. Horváth<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>3</sup> Gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
Tel.: 050-3612520  
E-mail: i.c.janse@umcg.nl

Correspondentieadres:  
Ineke Janse  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Dermatologie

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

In juni 2016 werd een 56-jarige vrouw door de huisarts ingestuurd naar de spoedeisende hulp in verband met een zwelling ter plaatse van het rechter labium majus die niet reageerde op behandeling met flucloxacilline 3 dd 500 mg gedurende zeven

dagen. Bij een voorgeschiedenis van hidradenitis suppurativa (HS) werd door de chirurg onder verdenking van een abces een poging gedaan tot incisie en drainage op de OK. Omdat er slechts een geringe hoeveelheid pus afliep en het gebied geïndureerd aanvoelde werd tevens een incisiebipt verricht. Het histopathologisch onderzoek toonde een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC). Patiënte werd verwezen naar de afdeling Gynaecologische Oncologie van het UMCG en de dermatoloog werd in consult gevraagd.

Patiënt was vanaf 25-jarige leeftijd bekend met HS. Zij presenteerde zich achttien jaar geleden op de polikliniek Dermatologie met ontstekingen ter plaatse van de oksels, liezen en labia majora. Tussen 1999 en 2009 werd zij in episodes behandeld met resorcine 15% in lanette crème, triamcinolonacetonide intralaesionaal 10 mg/ml en een drietal behandelingen met minocycline een- tot tweemaal daags 100 mg met een maximale duur van zes maanden. Daarnaast werd zij geadviseerd cyproteron/ethinylestradiol te starten en werden haar linkeroksel en linkerlies chirurgisch behandeld middels een deroefing volgens Bos.<sup>1</sup> Na 2009 verscheen patiënt niet meer voor controles; in de loop der jaren raakten de oksels en liezen klachtenvrij terwijl de labia majora zeer fors aangedaan bleven. Behoudens psoriasis vulgaris had patiënte een blanco voorgeschiedenis. De familieanamnese was negatief voor HS. Ten tijde van het consult was patiënte, na vele jaren fors te hebben gerookt, sinds vier maanden gestopt met roken.

#### Dermatologisch onderzoek

De vulva vertoonde aan beide labia majora, rechts ernstiger dan links, een Hurley III-beeld met uitgebreide fibrose, verlittekening, sinusvorming en oedeem (figuur 1).<sup>2</sup> Ter plaatse van het rechter labium majus werd daarin een onscherp afgrensbare erythemateuze, verruceuze tumor van 2 cm in doorsnede gezien. Aan het oppervlak van de



Figuur 1. Onscherp afgrensbare erythemateuze, verruceuze tumor van 2 cm in doorsnede ter plaatse van de rechter labium majus. Beide labia tonen een Hurley III-beeld met uitgebreide fibrose, verlittekening, sinusvorming en oedeem.

tumor waren crypten aanwezig. Bij palpatie was de tumor bewegelijk van de onderlaag.

#### Disseminatie onderzoek en multidisciplinair overleg

Er werd volgens het protocol vulvacarcinoom een CT-scan van liezen en bekken verricht.<sup>3</sup> Hierop werden rechts inguinaal en rechts para-iliacaal vergrote lymfklieren gezien. Er waren geen aanwijzingen voor hematogene metastasen.

Patiënte werd besproken in het multidisciplinaire overleg van de gynaecologische oncologie van het UMCG. Gezien de actieve HS werden de lymfeklieren geduid als reactief en werd niet afgezien van de sentinel-nodeprocedure.<sup>4,6</sup> De dag voor de ingreep werd een lymfescintigram gemaakt waarop beiderzijds sentinel nodes te zien waren. Er werd vervolgens een bilaterale SN-procedure verricht en een ruime lokale excisie (2 cm marge) van het vulvacarcinoom rechts, waarbij in overleg met patiënte het gehele geïndureerde labium rechts mee verwijderd werd.

#### Histopathologisch onderzoek

*Ruime lokale excisie vulva rechts (figuur 2).*

Conclusie: goed gedifferentieerd, pushing groeiend PCC (stadium T1b) vermoedelijk ontstaan in een chronisch reactief ontstekingsproces (hidradenitis) met uitgebreide squameuze metaplasie; diameter niet betrouwbaar aan te geven; invasiediepte ten minste 6 mm; geen vaatinvasie of perineurale groei. Geen humaan papillomavirus (HPV) aantoonbaar. *Sentinel node procedure* liesklieren rechts: zeven lymfklieren zonder maligniteit, liesklieren links: twee lymfklieren zonder maligniteit.

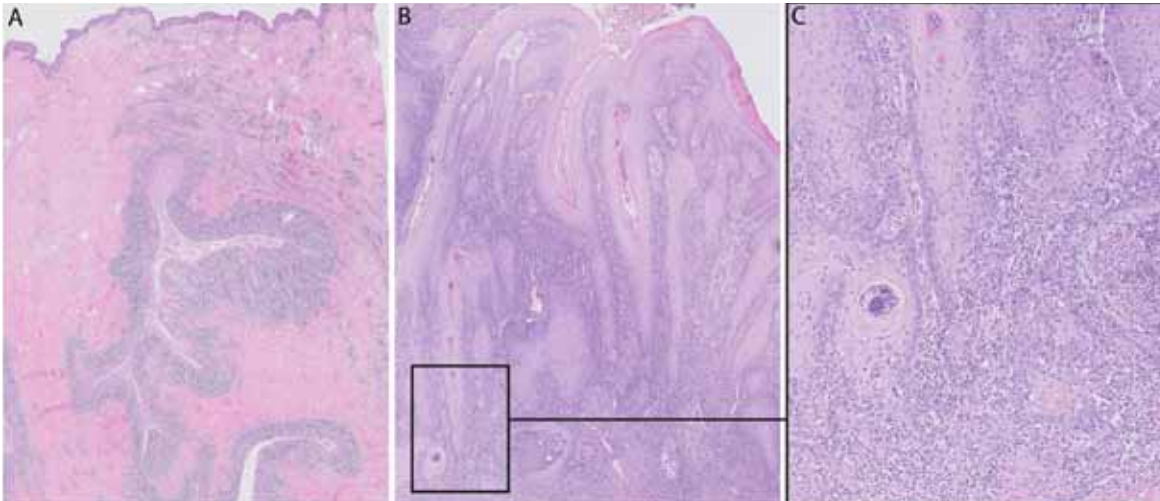
#### Conclusie

56-jarige patiënte met HS-geassocieerd PCC (stadium T1b, No, Mo) ter plaatse van de vulva rechts. Er werd geen hoogrisico-HPV aangetroffen.

#### BESPREKING

HS is een chronische inflammatoire huidziekte die gelokaliseerd is in de grote lichaamsplooiën. De ziekte presenteert zich met inflammatoire nod(ul)ji, abscessen en sinussen. De prevalentie van HS is circa 1% in Europa met een man-vrouwratio van 3:1.<sup>7,8</sup> Hoewel de pathogenese van HS niet geheel is opgehelderd, is vastgesteld dat de ziekte primair het folliculaire infundibulum aandoet. De apocriene zweetklieren raken secundair betrokken. Vermoedelijk zorgt de vorming van een hoornprop ter plaatse van het infundibulum voor folliculaire obstructie. Secundair scheurt het haartalgkliercomplex en treedt een auto-inflammatoire respons op. Vulvacarcinoom is een zeldzame aandoening met incidentie in Nederland van 2 per 100.000 vrouwen (200 nieuwe tumoren per jaar).<sup>3</sup> In 80% van de gevallen gaat het om PCC; melanomen, adenocarcinomen, basaalcelcarcinomen en sarcomen komen minder vaak voor.<sup>9</sup> Vulvare PCC's kunnen ontstaan vanuit vulvare intra-epitheliale neoplasie (VIN), een premaligne aandoening van de vulva. De VIN





*Figuur 2A. Sinusvorming zichtbaar als anastomoserende invaginaties. 2B. De doorsneden van de vulva tonen grillig vertakkende, guirlandevormige invaginaties van deels atypische plaveiselcellen uitgaand van oppervlakkig plaveiselepithel, deels met cystevorming, met rondom een dicht gemengdcellig ontstekingsinfiltraat opgebouwd uit lymfocyten, plasmacellen en neutrofiële granulocyten. Deze plaveiselcellen hebben vergrote, rondovale, weinig onregelmatige kernen met een prominente nucleolus, grofkorrelig chromatine en mitosefiguren. In deze afwijkende plaveiselcellen is er een toegenomen p53- en Ki67- activiteit. De p16 is negatief. Humaan papillomavirus (HPV) 16, HPV 18 en GP-HPV (detecteert de meeste oncogene HPV-typen), laat geen product zien. Minimale marge naar basaal 7,2 mm; overige resectievlakken > 10 mm. 2C. Plaatselijk is er sprake van invasieve groei in het fibreuze stroma. Hier zichtbaar als grillige uitlopers met uitgebreide verhoorning en atypie en mitosen.*

wordt onderverdeeld in 2 hoofdgroepen; *usual* VIN (uVIN) en *differentiated* VIN (dVIN). uVIN wordt door hoogrisico (hr)-humaan papillomavirus (HPV) veroorzaakt. dVIN is geassocieerd met vulvaire dermatosen, met name lichen sclerosus.<sup>10</sup>

Ook vanuit ernstige, lang bestaande HS kan een PCC ontstaan. Het is onbekend hoe frequent maligne ontaarding voorkomt; een retrospectieve studie met 217 HS-patiënten (zowel mannen als vrouwen) rapporteerde een prevalentie van HS-geassocieerde PCC van 4,6%.<sup>11</sup> Er bestaan diverse hypothesen over de pathogenese van het PCC bij HS. Verondersteld wordt dat chronische inflammatie leidt tot mutaties in oncogenen en tumorsuppressorgenen.<sup>12</sup> IL-1 $\beta$  en IL-6 kunnen via secretie van metalloproteïnasen en angiogene factoren tumorgroei induceren. Onduidelijk is de rol van TNF- $\alpha$ . Enerzijds wordt verondersteld dat TNF- $\alpha$  fungeert als tumorpromotor via inductie van oxidatieve DNA-schade, productie van vasculaire endotheliale groeifactor en stimulatie van proliferatie van premaligne cellen via activatie van nuclear factor  $\kappa$ B. Echter, TNF- $\alpha$  heeft ook anticarcinogene effecten. Via het induceren van hemorrhagische tumornecrose en het stimuleren van natural killer- en T-cellen heeft TNF- $\alpha$  een remmend effect op de tumorgroei.<sup>13</sup>

Sinds 1979 zijn er, inclusief onze casus, ondanks de bovengenoemde prevalentie van 4,6% slechts 81 patiënten beschreven van PCC bij HS waarvan 11 vrouwen. In de meerderheid van de gevallen betreft het een goed gedifferentieerd PCC (53,4% goed gedifferentieerd PCC, 20,7% matig gedifferentieerd PCC, 15,5% verruceus carcinoom, 10,3% weinig gedifferentieerd PCC).<sup>14</sup> Hoewel HS 3 keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, zijn met name casus van mannen beschreven met PCC bij

HS (man-vrouwratio 7,4:1). Deze ratio kan verklaard worden vanuit het feit dat maligne transformatie van HS met name optreedt in het kader van glutale, perineale en perianale HS, predilectieplaatsen voor HS bij mannen.<sup>15</sup> Bij 7 van de 11 vrouwen was het PCC gelokaliseerd ter plaatse van de vulva. Overige locaties waren gluteaal (2x), periaanaal en sacraal. Opvallend is dat het optreden van een PCC in een HS-gebied van de oksel slechts eenmaal beschreven is.<sup>16</sup> Mogelijk zou dit verklaard kunnen worden doordat ernstige HS ter plaatse van de oksels bij mannen relatief weinig voorkomt. De duur tot ontwikkeling van een PCC bij HS is 20-30 jaar.<sup>17</sup> Bij een achtergrond van chronische inflammatie in het kader van HS is de herkenning van een PCC voor zowel de clinicus als patholoog soms moeilijk. Vroege herkenning van een PCC is echter belangrijk omdat de prognose van vulvaire PCC's voornamelijk bepaald wordt door de lymfeklierstatus en die hangt weer nauw samen met de grootte van de tumor.<sup>6</sup> Daarnaast wordt verondersteld dat het risico op metastasering bij comorbide HS groot is omdat het carcinoom zich via sinussen gemakkelijk kan verspreiden.<sup>18</sup> Dit maakt dat vroege detectie en herkenning van suspecte laesies de prognose gunstig kunnen beïnvloeden. In geval van een pijnlijke, persisterende tumor zonder typische kenmerken passend bij HS zoals sinusvorming en inflammatie moet laagdrempelig histopathologisch onderzoek verricht worden. Een incisiebiopt heeft hierbij de voorkeur, aangezien het risico op een vals-negatieve uitslag bij afname van een stansbiopt bestaat.<sup>18</sup>

In een derde van de vulvaire PCC's kan een hr-HPV geïdentificeerd worden.<sup>19</sup> Gesuggereerd wordt dat HPV een rol speelt bij het ontstaan van



HS-geassocieerde PCC's. HPV 16 werd namelijk aangetoond in HS-geassocieerde gluteale, perianale en perineale PCC's.<sup>11</sup> In de zes gepubliceerde HS-geassocieerde vulvaire PCC's werd de aanwezigheid van HPV niet onderzocht. In onze casus was het hr-HPV afwezig; dit suggereert dat de aanwezigheid van HPV niet noodzakelijk is voor de ontwikkeling van een vulvaire PCC vanuit HS-weefsel.

Bij onze patiënt werd de tumor radicaal verwijderd middels een ruime lokale excisie waarna de wond primair gesloten werd. Momenteel, zes maanden na de excisie, zijn er geen aanwijzingen voor een lokaal recidief of metastasering. In de literatuur wordt geadviseerd de tumor te verwijderen met 2 cm marge. Indien het niet mogelijk is de wond primair te sluiten heeft een vrijhuidtransplantaat de voorkeur boven een lokale reconstructie vanwege betere lokale oncologische controlemogelijkheden.<sup>18</sup> Het aantal nieuwe primaire tumoren in hetzelfde gebied en/of recidieven is hoog met een percentage van 44-48%; vaak treedt dit binnen negen maanden op.<sup>12</sup> Stadiëring en follow-up dienen uitgevoerd te worden volgens de richtlijn van planocellulair vulvacarcinoom.<sup>3,4</sup> Bij een Trb-PCC wordt een sentinelnodeprocedure aanbevolen.<sup>3,6</sup>

Concluderend is het HS-geassocieerde PCC in de vulvaregio een zeldzame maar ernstige aandoening. Deze casus toont aan dat naast lichen sclerosus vulvae (via dVIN) en hr-HPV (via uVIN) er een derde ziektebeeld is dat kan leiden tot vulvacarcinoom, chronische HS. De clinicus dient zich in geval van chronische HS bewust te zijn van de kans op maligne ontaarding en laagdrempelig histopathologisch onderzoek te verrichten. De stadiëring, behandeling en follow-up van HS-geassocieerd vulvaire PCC horen thuis bij een gynaecologische oncoloog met expertise op het gebied van vulvacarcinoom in een academisch centrum.

## LITERATUUR

1. van Hattem S, Spoo JR, Horvath B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2012;38:494-7.
2. Horvath B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley staging refined: A proposal by the dutch hidradenitis suppurativa expert group. *Acta Derm Venereol* 2017;97:412-3.
3. [Http://www.oncoline.nl/vulvacarcinoom](http://www.oncoline.nl/vulvacarcinoom).
4. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International study on sentinel nodes in vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.
5. Oonk MH, Hollema H, de Hullu JA, van der Zee AG. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:963-71.
6. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-9.
7. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1144-50.
8. Revuz JE, Canoui-Poitine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
9. de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:825-31.
10. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
11. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010;220:147-53.
12. Herschel S, Laske J, Stein A. Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:417-9.
13. Hessam S, Sand M, Bechara FG. When inflammation shifts to malignancy: Extensive squamous cell carcinoma in a female hidradenitis suppurativa/acne inversa patient. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:86-8.
14. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: A case report and review of the literature. *Int Wound J* 2016.
15. Yon JR, Son JD, Fredericks C, et al. Marjolin's ulcer in chronic hidradenitis suppurativa: A rare complication of an often neglected disease. *J Burn Care Res* 2016.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## SAMENVATTING

Een zeldzame maar ernstige complicatie van hidradenitis suppurativa (HS) is het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom (PCC). Het HS-geassocieerde PCC kan zich presenteren als een pijnlijk, persisterend ulcus of een tumor in het gebied van de HS, zonder typische kenmerken passend bij HS zoals sinusvorming en inflammatie. Met name mannelijke patiënten met langdurige bestaande HS in extra-axillaire gebieden hebben een verhoogd risico op maligne ontaarding. Deze casus van HS-geassocieerd vulvaire PCC toont aan dat ook bij vrouwen maligne ontaarding van HS voorkomt en dat

er, naast lichen sclerosus vulvae (via dVIN) en hr-HPV (via uVIN), een derde ziektebeeld is dat kan leiden tot vulvacarcinoom; chronische HS. De clinicus dient zich in geval van chronische HS bewust te zijn van de kans op maligne ontaarding en laagdrempelig histopathologisch onderzoek te verrichten. De stadiëring, behandeling en follow-up van HS-geassocieerd vulvaire PCC horen thuis bij een gynaecologische oncoloog met expertise op het gebied van vulvacarcinoom in een academisch centrum.

## TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – vulva – plaveiselcelcarcinoom

**SUMMARY**

The development of squamous cell carcinoma (SCC) is a severe complication of chronic HS (HS). HS associated SCC can present as a painful, persistent tumour or ulcer without typical HS characteristics such as sinus formation and inflammation. Especially male patients with prolonged HS in extra-axillary areas are at risk for this complication. This case of HS associated vulvar SCC emphasizes that also women can develop this complication. In addition to lichen sclerosus vulvae (via dVIN) and high risk

HPV (via uVIN) there is a third disease that can lead to vulvar cancer; chronic HS. The clinician should be vigilant for the development of malignant transformation in cases of severe, chronic HS, and should have a low threshold for biopsy. Staging, therapy and follow-up should be performed by gynecologic oncologists in an academic center.

**KEYWORDS**

hidradenitis suppurativa – vulva – squamous cell carcinoma

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

# Vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom

Y.S. Zuidema<sup>1</sup>, E. Rácz<sup>2</sup>, M.S. Bruijn<sup>3</sup>, C. Bisschop<sup>4</sup>, G.F.H. Diercks<sup>5</sup>, M.W. Stenekes<sup>6</sup>, G.A.P. Hospers<sup>7</sup>

- <sup>1</sup> Aios dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>2</sup> Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>3</sup> Dermatoloog, Ommelander Ziekenhuis Groningen
- <sup>4</sup> Arts-onderzoeker, medische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>5</sup> Patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>6</sup> Plastisch chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>7</sup> Medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
 Joline Zuidema, aios dermatologie  
 Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Afdeling Dermatologie  
 Postbus 30.001  
 9700 RB Groningen  
 Telefoon: 050-3612520  
 E-mail: y.s.zuidema@umcg.nl

**ZIEKTEGESCHIEDENIS**

Een 59-jarige vrouw werd in 2012 gediagnosticeerd met een superficieel spreidend melanoom ter plaatse van de linkerscapula. Therapeutische excisie en re-excisie vonden plaats, en schildwachtklierpro-

cedure was positief. In de okselklierdissectie werden vervolgens geen metastasen aangetroffen. Het betrof dus een pT2aN1aMx-melanoom. Na ruim een jaar ontwikkelde patiënte in de loop der tijd multipale lokale recidieven, die geëxcideerd werden en middels CO<sub>2</sub>-laser geablateerd werden. In 2015 werd besloten te starten met immuuntherapie middels ipilimumab, vanwege aanhoudende lokale uitbreiding en een nodus in de long, die op een CT-scan werd opgemerkt, en verdacht was voor een longmetastase. Na vier weken, na twee kuren ipilimumab, ontwikkelde patiënte harde pijnloze noduli onder de ogen, doorlopend naar nasolabiaal en in de bovenlip. Tevens had zij periculaire oedeem in de ochtend, dat in de loop van de dag afzakte naar de wangen. Patiënte had 25 jaar geleden subcutane injecties met fillers ondergaan in de nasolabiaalplooï beiderzijds. Het exacte type filler was niet meer te achterhalen, maar meest waarschijnlijk betrof het een synthetische filler. Patiënte was in die tijd werkzaam als verpleegkundige en kreeg de fillers ingespoten door een plastisch chirurg, er was geen dossier aangeemaakt. Haar algemene voorgeschiedenis vermeldde osteopenie, een thoracale t2-fractuur waarvoor interne fixatie en een superficieel basaalcelcarcinoom op zowel de linker- als de rechterbovenarm.

### Dermatologisch onderzoek

In het gelaat werd diffuus oedeem gezien, het meest uitgesproken perioculair, met maculair erytheem. Er werden hard aanvoelende subcutane noduli gepalpeerd perioculair en in de nasolabiaalplooï beiderzijds. Tevens werd een hard aanvoelende subcutane nodulus gepalpeerd in de bovenlip links (figuur 1). De tong en orale mucosa lieten geen afwijkingen zien. Lymfeklieren in de hoofd-halsregio waren niet pathologisch vergroot. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan granulomateuze ontsteking, dan wel sarcoidose op basis van fillergebruik, secundaire calcinosis cutis en urticaria.

### Aanvullend onderzoek

In eerste instantie werd een 3 mm biopsie voor histologisch onderzoek afgenomen van de linkerwang. Dit liet een specifieke ontstekingsreactie zien. Derhalve werd besloten echogeleid een tweetrapsbiopsie te nemen. Dit liet granulomateuze dermale en subcutane inflammatie zien, met aanwezigheid van histiocyten, meerkernige reuscellen en lymfocyten, omgeven door optisch lege ruimten (figuur 2). Deze bevindingen passen bij een granulomateuze vreemdlichaamreactie op permanente fillers, meest waarschijnlijk op siliconenolie, vanwege de aanwezige inflammatoire cellen en het aspect van de optisch lege ruimten.<sup>1</sup>

### Diagnose

Granulomateuze vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom.

### Beloop

In afwezigheid van een andere oorzaak, werden de vreemdlichaamgranulomen bij patiënte meest waarschijnlijk getriggerd door de behandeling met ipilimumab, waarmee patiënte vier weken voorafgaand startte. Vorming van granulomen op andere plekken dan waar de fillers waren ingespoten, berust waarschijnlijk op migratie van het fillermateriaal vanuit de nasolabiaalplooïen.<sup>2,3</sup>

Ipilimumab werd bij het stellen van de diagnose ook gestopt.

Eerstekeusbehandeling voor vreemdlichaamgranulomen zijn intralaesionale corticosteroiden.<sup>1</sup>

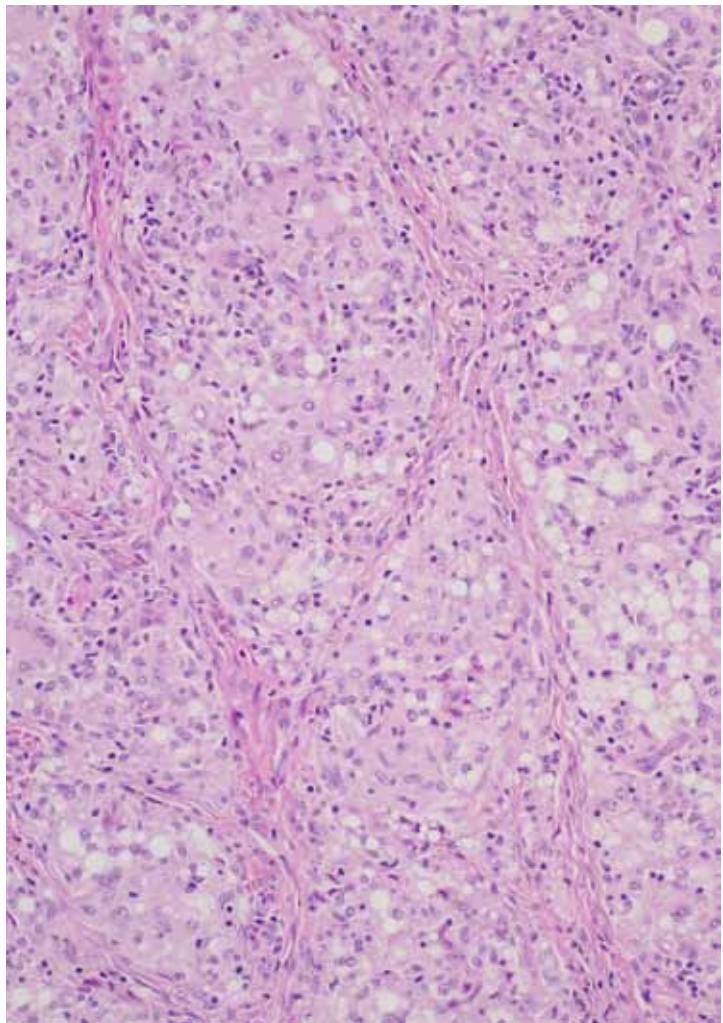
Chirurgische excisie is ook een optie. Dit laatste leidt echter vaak tot onvolledige excisie van het granuloom, omdat dit vaak wijdverspreid in het weefsel aanwezig is.<sup>1,4</sup>

Patiënte heeft toch voor chirurgische excisie gekozen, die door de plastisch chirurg werd verricht. Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat toonde een vergelijkbaar beeld als de eerdere tweetrapsbiopsie. Helaas is ruim een jaar later bij patiënte een hersenmetastase ontdekt, waarbij behandeling werd gestart met dabrafenib/trametinib, met aanvankelijk goede respons. Later werd dit middel echter gestaakt vanwege leverproefstoornissen. Hierna werd behandeling gestart met pembrolizumab, waaronder de ziekte progressief bleef. Derhalve werd dabrafenib/trametinib herstart in



Figuur 1. Subcutane nodulus op de bovenlip links.

combinatie met 4 mg dexamethason, waaronder de ziekte langzaam progressief is, maar er helaas geen andere behandelopties meer mogelijk zijn. De granulomen in het gelaat zijn tot op heden in remissie.



Figuur 2. Histopathologie van een biopsie van de bovenlip links: In de subcutis wordt een granulomateuze ontsteking aangetroffen opgebouwd uit epitheloïde histiocyten, meerkernige reuscellen en verspreid aanwezigheid van lymfocyten. In deze granulomateuze ontsteking in grootte wisselende optisch lege ruimten passend bij fillers.



## BESPREKING

De afgelopen twintig jaar is de vraag naar gezichtsverjonging middels fillers exponentieel toegenomen. Er zijn veel beschikbare producten, die in te delen zijn in drie categorieën: autoloog (verkregen uit lichaamseigen materiaal), biologisch (verkregen uit organische bronnen, zoals hyaluronzuur of collageen) en synthetische materialen. Deze laatste kunnen een permanente oplossing bieden, maar ook voor problemen zorgen op lange termijn. Synthetische fillers werden vooral in de mid twintigste eeuw gebruikt, waarbij vooral gebruik gemaakt werd van polymethyl methacrylaat microsferen, vloeibare siliconen en hydrogel polymeren.<sup>5</sup> Door het langdurige effect lijken deze fillers aantrekkelijk, echter complicaties als granuloomvorming, acute en late infecties, migratie en verplaatsing maken dat deze fillers zelden nog gebruikt worden.<sup>2,4</sup>

Granuloomvorming, als reactie op gebruik van synthetische fillers, wordt vaak als late complicatie gezien. Gemiddeld treden deze reacties enkele maanden tot vijf jaar na het injecteren van de fillers op.<sup>6,7</sup> Meerdere factoren spelen hierbij een rol, waarbij puurheid van het product en partikeloppervlak de belangrijkste lijken te zijn. De pathofysiologie die hieraan ten grondslag lijkt te liggen is als volgt: macrofagen fagocyteren fillerpartikeltjes en slaan dit op in hun geheugen. Een ernstige systemische infectie kan als trigger optreden en voor reactivatie van deze macrofagen zorgen en leiden tot granuloomvorming. Naast systemische infecties worden ook medicamenten en auto-immuunziekten beschreven als mogelijke triggers.<sup>2</sup> Als medicamenteuze oorzaak is granuloomvorming bij fillers eerder beschreven bij interferonen en bij omalizumab.<sup>8,9</sup>

Bij onze patiënte werd de vreemdlichaamreactie na 25 jaar, in afwezigheid van een andere oorzaak, meest waarschijnlijk getriggerd door de behandeling met ipilimumab. Ipilimumab activeert T-cellen door blokkade van het inhibitoire signaal van de interactie tussen de CTLA-4-receptor op T-cellen en B7 op antigeenpresenterende cellen. Het werkt vooral in de vroege fases van T-celactivatie en zorgt uiteindelijk voor hyperproliferatie van lymfocyten. Deze T-celactivatie is echter specifiek en infiltratie van deze geactiveerde lymfocyten in gezonde organen en tevens cytokineproductie lijken de oorzaak te zijn van auto-immuunbijwerkingen van ipilimumab, meestal van de huid, gastro-intestinaal, hepatogeen en endocrien.<sup>10</sup>

Granulomateuze ontsteking en het vormen van granulomen tijdens behandeling met *immuun checkpoint inhibitors* is eerder beschreven.<sup>11</sup> Ook is het bekend dat sarcoïdose kan ontstaan of opnieuw geactiveerd kan worden tijdens behandeling met ipilimumab.<sup>12</sup>

In het histologisch beeld was de overvloed aan lymfocyten in het granuloom opvallend. Tevens ontstond de reactie tijdens behandeling met ipilimumab, vier weken na het starten. Dit is in de tijdsspanne waarin

immuungerelateerde bijwerkingen van ipilimumab meestal plaatsvinden. Derhalve nemen wij aan dat de vreemdlichaamreactie bij onze patiënte, 25 jaar na het inspuiten van synthetische fillers, door ipilimumab is uitgelokt.

### De casus is eerder gepubliceerd

C. Bisschop, M.S. Bruijn, M.W. Stenekes, G.F.H.Diercks and G.A.P. Hospers: Foreign body reaction triggered by cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 blockade 25 years after dermal filler injection. *Br J Dermatol* 2016; 175(6):1351-1353. De huidige publicatie komt tot stand met toestemming van de British Journal of Dermatology.

## LITERATUUR

1. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg* 2015;42:232-9.
2. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1842-63.
3. Lin CH, Chiang CP, Wu BY, Gao HW. Filler migration to the forehead due to multiple filler injections in a patient addicted to cosmetic fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2017 Jan 25:1-3.
4. Andre P, Lowe NJ, Parc A et al. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:171-6.
5. Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg* 2015;31:29-34.
6. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:150-61.
7. Friedmann DP, Kurian A, Fitzpatrick RE. Delayed granulomatous reactions to facial cosmetic injections of polymethylmethacrylate microspheres and liquid injectable silicone: A case series. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18:170-3.
8. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol* 2007;143:507-10.
9. Dammak A, Taillé C, Marinho E, Crestani B, Crickx B, Descamps V. Granulomatous foreign-body reaction with facial dermal fillers after omalizumab treatment for severe persistent allergic asthma: a case report *Br J Dermatol* 2012;166:1375-6.
10. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
11. Perret RE, Josselin N, Knol AC, Khammari A, Cassecuel J, Peuvrel L, Dreno B. Histopathological aspects of cutaneous erythematous-papular eruptions induced by immune checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma. *Int J Dermatol* 2017 Feb 10. doi: 10.1111/ijd.13540. [Epub ahead of print].
12. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2016 Dec 14. pii: S0147-0272(16)30094-0. doi: 10.1016/j.cupr.2016.12.001. [Epub ahead of print]



**SAMENVATTING**

Een 59-jarige vrouw werd in 2012 gediagnosticeerd met een superficiael spreidend melanoom ter plaatse van de linkerscapula. In de loop der jaren ontwikkelde zij multiple lokale recidieven en uiteindelijk ook een nodus in de long, die verdacht was voor een longmetastase. Er werd toen gestart met immuuntherapie middels ipilimumab. Vier weken na het starten van ipilimumab ontwikkelde patiënte harde pijnloze noduli onder de ogen, doorlopend naar nasolabiaal en in de bovenlip. Tevens had zij perioculair oedeem in de ochtend, dat in de loop van de dag afzakte naar de wangen. Patiënte had 25 jaar geleden subcutane injecties met, waarschijnlijk synthetische, fillers ondergaan in de nasolabiaalplooi beiderzijds. Een tweetrapsbiopt voor histopathologisch onderzoek toonde een vreemdlichaamreactie op de filler die 25 jaar geleden gebruikt werd, meest waarschijnlijk uitgelokt door ipilimumab-gebruik. Excisie van de granulomen door de plastisch chirurg vond plaats en de granulomen zijn tot nu toe in remissie.

**TREFWOORDEN**

ipilimumab – synthetische fillers – vreemdlichaamsreactie – granulomateus

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

**SUMMARY**

A 59 year old woman was diagnosed in 2012 with a superficial spreading melanoma of the left scapula. She later developed several local cutaneous recurrences and eventually also a nodule in the lung, suspect for a lung metastasis. The patient was treated with ipilimumab immunotherapy.

Four weeks later she developed painless hard nodules under her eyes extending to the nasolabial folds and the upper lip. She also developed periorcular edema in the morning, that extended to the cheeks during the day. Our patient had been treated with synthetic fillers 25 years ago in both nasolabial folds. A two-step biopsy showed a foreign body reaction to the filler that was used 25 years ago, most probably triggered by the use of ipilimumab. The nodules were excised by a plastic surgeon and the patient has not developed any recurrences to date.

**KEYWORDS**

ipilimumab – synthetic fillers – foreign body reaction – granulomatous

# Plaveiselcelcarcinomen en epidermolysis bullosa

E. Spoorenberg<sup>1</sup>, J.L. Dickinson-Blok<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>3</sup>, E. Rácz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen

<sup>2</sup> Dermatoloog, Ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

E. Spoorenberg

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: e.spoorenberg@umcg.nl

**ZIEKTEGESCHIEDENIS****Anamnese**

Een destijds 27-jarige man, bekend met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB), *severe generalized* vorm (SG), bezocht in 2010 onze polikliniek met sinds zes maanden een groeiende en

riekende tumor op de laterale malleolus links.

Hij is sinds zijn geboorte bekend met deze vorm van RDEB op basis van mutaties in het COL7A1-generend voor type VII-collageen (COL7A1: c.1573C>T, p.Arg525X / c.6508C>T, p.Gln2170X). Dit uit zich in een fragiele huid met spontane of secundair aan trauma ontstane blaren, leidend tot chronische wonden en littekenvorming, met name gelokaliseerd aan de onderste extremiteiten, axillair en op de rug. Sinds zijn zevende jaar is er sprake van progressieve vergroeiingen en adhesies aan de handen en voeten, met functionele beperkingen. Ook is er sprake van ankyloglossie, aantasting van orale mucosa en oesofagusstricturen, met hierbij malnutritie. Zijn dermatologisch voorgeschiedenis was blanco.

**Dermatologisch onderzoek**

Op de linker laterale malleolus zagen wij een erythemateuze, exofytisch groeiende, papillomateuze tumor, doorsnede 7x4 cm, met aan de randen gele

crustae (figuur 1A). Verder op de voetrug en onderbeen links meerdere erosies, crustae en verlittekening.

#### Aanvullend onderzoek

##### Histopathologisch onderzoek

Een tweetal biopten van de tumor (caudaal en craniaal) toonden een invasief groeiend matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC), gelegen in noduli, met centrale verhoorning. De kernen waren vergroot met onregelmatige kerncontouren, mitosefiguren waren aanwezig. Rondom de tumor een ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, eosinofiele granulocyten en plasmacellen. Dikte meer dan 5 mm (tot in basis van het biopt) (figuur 1B).

Een huidbiopt van de linkervoetrug (3 cm van de tumor) toonde uitgebreide gering actieve ontsteking en reactieve atypie. Geen invasief carcinoom.

##### Radiologisch onderzoek

X-thorax: geen aanwijzingen voor metastasen.

Echo lies beiderzijds: geen aanwijzingen voor inguinale lymfeklierkliermetastasen.

#### Diagnose

Matig gedifferentieerd PCC laterale malleolus links bij een patiënt met RDEB-SG.

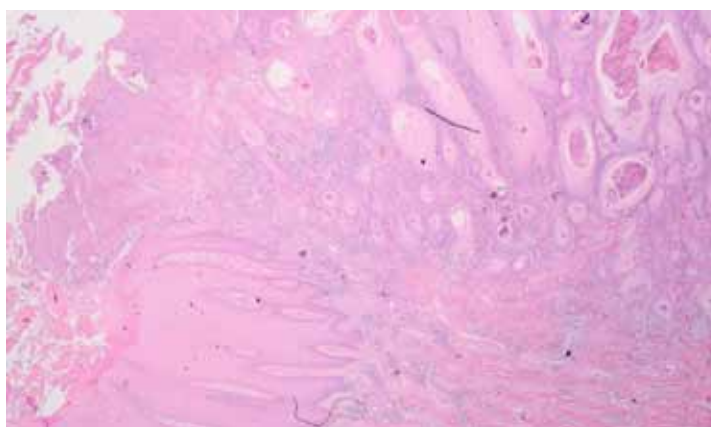
#### Therapie en beloop

Patiënt werd verwezen naar de plastisch chirurg voor excisie van de tumor met 1 cm marge (figuur 1C). Histopathologisch onderzoek toonde een goed gedifferentieerd PCC met een maximale invasiediepte van 1,2 cm, zonder angio-invasie of perineurale groei. Het basale resectievlak was vrij van maligniteit. De laterale resectievlakken toonden uitgebreide epidermale hyperplasie, waarbij op enkele plaatsen niet betrouwbaar gedifferentieerd kon worden tussen pseudo-epitheliomateuze hyperplasie of een beginnend invasief PCC. Er werden daarop meerdere biopten genomen rondom het geëxcideerde gebied, die geen maligniteit meer aantoonde. Ten tijde van de eerste excisie ontstond er ook een tumor op de linkervoetrug, die tevens met een marge van 1 cm werd geëxcideerd. Histopathologisch onderzoek toonde een in toto verwijderd matig gedifferentieerd PCC. Beide excisies genazen voorspoedig per secundam. Gezien de reisafstand zien wij patiënt gemiddeld 1-2x per jaar retour op ons multidisciplinair EB-spreekuur. Patiënt stuurt bij verdachte plekken of niet genezende wonden regelmatig fotodocumentatie naar onze verpleegkundig specialist blaarziekten. In 2015 werd een recidief van het PCC op de laterale malleolus links geconstateerd (figuur 2), waarvoor excisie en nadien re-excisie in verband met irradicaliteit basaal plaatsvond. In juni 2016 werd pretibiaal links een matig gedifferentieerd PCC radicaal geëxcideerd. De echogeleide punctie van een palpabele lymfeklier in de linkerlies die destijds werd gedaan toonde geen maligniteit.

#### BESPREKING



Figuur 1A. Erythemateuze, exofytisch groeiende, papillomateuze tumor op de linker laterale malleolus.



Figuur 1B. H&E-kleuring (10x).



Figuur 1C. Defect na excisie.

Patiënten met epidermolysis bullosa (EB) hebben een aanzienlijk verhoogd risico op het ontwikkelen van PCC's. Patiënten met RDEB-SG hebben een cumulatief risico op het ontwikkelen van ten minste één PCC op 20-jarige leeftijd van 7,5%, op 35-jarige leeftijd 67,8% en op 55-jarige leeftijd 90,1%.<sup>2</sup> Ter vergelijking, ongeveer 6-7% van de algemene bevolking in Nederland ontwikkelt een PCC voor hun 85ste levensjaar.<sup>3</sup> PCC's worden bij de algemene bevolking met name veroorzaakt door chronische UV-schade, waardoor ze vooral op de zonbeschenen huid ontstaan. De EB-geassocieerde PCC's ontwikkelen zich echter meestal in chronische wonden, die bij EB vaak op benige uitsteeksels van de extremiteiten ontstaan. In een retrospectieve studie werd de meerderheid van de PCC's bij EB-patiënten dan ook op de benen

gezien (54,7%), gevolgd door de armen (30,8%).<sup>1</sup> Er is een aantal hypothesen hiervoor beschreven. Ten eerste kunnen gramnegatieve bacteriën die aanwezig zijn in de chronische wonden van EB-patiënten, via de flagelline receptor toll-like receptor 5 tumorgroei promoten. In muismodellen met RDEB is inderdaad aangetoond dat antibiotica die deze bacteriën verminderen, het ontstaan van PCC's reduceren.<sup>5</sup> Volgens een andere hypothese creëren RDEB-PCC-fibroblasten een unieke extracellulaire matrix (ECM), die tumoradhesie, invasie en groei bevordert. Re-expressie van collageen VII in RDEB-PCC-fibroblasten leidde inderdaad tot veranderingen in de ECM, waarbij tumorinvasie en -groei vertraagd werden.<sup>6,7</sup>

Ondanks dat het merendeel van de gevonden PCC's goed gedifferentieerd is (73,9%)<sup>1</sup>, gedragen ze zich vaak agressiever dan de conventionele PCC's en hebben ze een hoger risico op metastasering.

De hoge agressiviteit van PCC's bij patiënten met RDEB leidt er ook toe dat dit de belangrijkste doodsoorzaak is binnen deze patiëntenpopulatie, met een cumulatief risico op overlijden van 38,7% op 35-jarige leeftijd, 70% op 45-jarige leeftijd en 78,7% op 55-jarige leeftijd.<sup>2</sup>

In deze casus was het bij histopathologisch onderzoek van de resectievlakken moeilijk te differentiëren tussen PCC en goedaardige epidermale hyperplasie waardoor rondom opnieuw huidbiopsies werden genomen. Een recente studie toonde aan dat immunohistochemie met antistoffen tegen matrix metalloproteinase (MMP) 13 mogelijk ook een optie is om het onderscheid te maken tussen PCC (MMP13 sterk positief) en benigne weefsel (MMP13 negatief).<sup>8</sup>

Deze casus illustreert dat PCC's bij EB-patiënten zich anders gedragen dan PCC's in de gezonde populatie, daarom is de work-up, behandeling en follow-up ook afwijkend van de aanbevelingen van de algemene richtlijnen. Hieronder zullen we de meest belangrijke punten van een recent verschenen systematisch review bespreken met praktische richtlijnen voor de controle, diagnostiek en behandeling van PCC's in EB-patiënten.<sup>9</sup>

#### Klinische evaluatie en follow-up

Het advies is om de huid van patiënten met RDEB-SG elke 3-6 maanden te controleren vanaf de leeftijd van 10 jaar. Patiënten en hun familie/verzorgers moeten voldoende geïnformeerd zijn over het risico op het ontwikkelen van PCC's en de kenmerken hiervan, zodat zo snel mogelijk adequate behandeling gestart kan worden.

Specifieke kenmerken waar op gelet dient te worden bij lichamelijk onderzoek zijn: een niet-genezende wond die langer bestaat dan de normale EB-wond (i.e.  $\geq 4$  weken) en snel groeit, een diep uitgeponst ulcus met opgeworpen rand, een gebied met hyperkeratose of een wond met veranderde sensibiliteit in vergelijking met de normale EB-wond (tinteling of toegenomen pijn). Bij twijfel of verdenking dient altijd een biopsie genomen te worden voor histopatho-



*Figuur 2. Vier jaar later een pijnlijk ulcus met papillomatose ter plaatse van de eerdere excisie.*

logie, en zo nodig meerdere biopsies voor tumormap-ping.

#### Tumorevaluatie en -stadiëring

Alle EB-patiënten met een PCC moeten multidisciplinair worden besproken. Bij regionale lymfadenopathie wordt een echo geadviseerd, eventueel gevolgd door een echogeleide punctie. Bij aanwijzingen voor metastasering moet lymfeklierdissectie overwogen worden. Verdere stadiëring middels FDG-PET/CT-scan wordt geadviseerd bij een primair PCC van  $\geq 5$  cm en bij aanwijzingen voor metastasering, zoals botpijn, dyspnoe of afwijkende leverproeven.

#### Behandeling

Chirurgische excisie met 2 cm marge, indien anatomisch en functioneel mogelijk, is de behandeling van eerste keus. In onze casus uit 2011 werd een krappe marge genomen, mogelijk heeft dit bijgedragen aan het recidiveren van de tumor vier jaar later. In sommige gevallen zal gekozen worden voor amputatie op basis van functionaliteit, dit geeft echter geen overlevingsvoordeel. Sluiting van chirurgische wonden is afhankelijk van de lokalisatie en aanwezigheid van geschikte donorhuid. Radiotherapie is een optie als palliatieve behandeling voor inoperabele PCC's, dan wel voor metastasen. Verdere behandelingen die in de literatuur zijn beschreven, zijn conventionele chemotherapie, EGFR-antagonisten en tyrosinekinaseremmers.

#### Palliatieve zorg

Adequate pijnstilling moet voorgeschreven worden in de palliatieve terminale fase. Wondzorg dient in overleg met de patiënt te gebeuren. Het belangrijkste is echter psychologische ondersteuning aan de EB-patiënt en zijn familie, met name met betrekking tot beslissingen omtrent het levensuiteinde.

#### Preventie

Aangezien vroege detectie en agressieve chirurgische behandeling de overleving niet lijkt te beïnvloeden, en tevens de vorming van meerdere tumoren niet kan voorkomen, zou preventie van het ontstaan van PCC's het hoofddoel moeten zijn. In andere ziektes, zoals bij xeroderma pigmentosum en PCC's in transplantatiepatiënten, is het gunstige effect van systemische retinoiden op het voorkomen van PCC's

al bekend. Tot nu toe is er slechts één fase 1-trial gericht over het gebruik van isotretinoïne tot 0,5mg/kg gedurende acht maanden bij RDEB-patiënten, waaruit bleek dat dit middel goed verdragen werd door de patiënten. De frequentie en ernst van bijwerkingen waren vergelijkbaar met gezonde patiënten die behandeld werden voor acne.<sup>10</sup> Er is echter meer onderzoek nodig om de effectiviteit van systemische retinoïden bij EB te bepalen. Daarnaast zijn er therapieën in ontwikkeling die re-expressie van type VII-collageen tot doel hebben. Deze therapieën zouden ook het risico op PCC's bij patiënten met RDEB-SG kunnen reduceren.

## LITERATUUR

1. Montaudré H, Chiaverine C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:117.
2. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:203-11.
3. Richtlijn plaveiselcelcarcinoom, NVDV, 2011.
4. Yuen WY, Jonkman MF. Risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type:

*Report of 7 cases and a review of the literature. J Am Acad Dermatol.* 2011;65:780-9.

5. Hoste E, Arwert E, Lal R. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer. *Nat Commun* 2015;6:5932.
6. Kim M, Murell DF. Update on the pathogenesis of squamous cell carcinoma development in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol* 2015 Apr;25 Suppl 1:30-2
7. Ng YZ, Pourreyyon C, Salas-Alanis JC, et al. Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cancer Res* 2012;72:3522-34.
8. Hata H, Abe R, Suto A, et al. MMP13 can be a useful differentiating marker between squamous cell carcinoma and benign hyperkeratotic lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2015;172:769-73.
9. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016;174:56-67.
10. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Suchindran C. Chemoprevention of squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: results of a phase 1 trial of systemic isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:563-71.

## SAMENVATTING

Een 27-jarige man, bekend met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa, *severe generalized* (RDEB-SG), presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met een sinds zes maanden bestaande tumor op de linker laterale malleolus. Histopathologisch onderzoek toonde een matig-goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC), waarvoor excisie plaatsvond met een marge van een cm. Vier jaar later ontwikkelde hij een recidief van de tumor, gelokaliseerd aan de rand van het eerder geëxideerd gebied. Excisie met 1 cm marge was basaal irradicaal, radicale re-excisie volgde.

Sindsdien heeft patiënt nog een tweetal PCC's ontwikkeld, beide in de omgeving van bovengenoemd PCC. Bepaalde vormen van epidermolysis bullosa (EB) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een PCC. Deze PCC's ontstaan dan met name ter plaatse van chronische wonden en verlittekening. In patiënten met RDEB-SG is het cumulatieve risico op het ontwikkelen van ten minste één PCC 90,1% op 55-jarige leeftijd. Ondanks dat het merendeel van de gevonden PCC's goed gedifferentieerd is, gedragen ze zich vaak agressiever dan de conventionele PCC's en hebben ze een hoger risico op metastasering. Hierdoor vormt dit de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met RDEB. Recent zijn er praktische richtlijnen verschenen voor de controle, diagnostiek en behandeling van PCC's bij EB-patiënten, die de behandelend arts kunnen ondersteunen in het maken van beslissingen. Chirurgische excisie met ruime marge (2 cm) wordt aanbevolen als de behandeling van eerste keus.

## TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa – plaveiselcelcarcinoom

## SUMMARY

A 27-year-old male with recessive dystrophic epidermolysis bullosa, *severe generalized* (RDEB-SG), presented with a tumor on the left lateral malleolus that had been present for six months. Histopathologic examination showed a moderate to well differentiated squamous cell carcinoma (SCC), and excision with an 1 cm margin was performed. After four years, he developed a recurrence of this tumor, which was localized at the margin of the previously excised area. Excision with 1 cm margin was incomplete, therefore complete re-excision was subsequently performed. During follow up, he developed two more SCC's, which were both located near the aforementioned SCC.

Some forms of EB are associated with a higher risk of developing SCCs. These SCCs usually arise at sites of chronic wounds and scarring. In patients with RDEB-SG, the cumulative risk of having at least one SCC is 90.1% by the age of 55 years. Despite the fact that most SCCs are well differentiated, they generally behave more aggressively than conventional SCCs, with a higher risk to metastasize. SCCs are therefore the leading cause of death in patients with RDEB. Recently, best practice guidelines for EB-associated cutaneous SCC were published for surveillance, tumor staging and treatment strategies. This can help the treating physician in decision making. Surgical excision with wide margins (2 cm) is the treatment of choice for SCCs in EB.

## KEYWORDS

epidermolysis bullosa – squamous cell carcinoma

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen



NOG MEER BLAARZIEKTEN!

# De kunst van het artefact

W.A. Christoffers<sup>1</sup>, M.F. Jonkman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:*

Wianda Christoffers, MD PhD

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520

E-mail: w.a.christoffers@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 10-jarig meisje en haar moeder meldden zich op eigen initiatief in het Centrum voor Blaarziekten UMCG in verband met onbegrepen pijnlijke erosies in het gelaat. Hiervoor hadden ze twee perifere en één academische dermatoloog bezocht, maar volgens moeder wist niemand wat haar dochter had. De klachten bestonden sinds 11 maanden in episodes. Een episode werd voorafgegaan door een brandend gevoel in de huid waarna een erosie ontstond. De slijmvliezen waren niet aangedaan, behoudens een enkele orale aft. Er waren geen uitlokkende factoren bekend.

Eerdere banale kweken lieten huidflora zien. Oriënterend onderzoek toonde geen afwijkingen en histologisch onderzoek was niet verricht. Behandeling met lanettecrème, fucidinezalf en

augmentinkuren had geen effect. De laatste dermatoloog dacht aan een dermatitis artefacta, maar toen patiënte werd gevraagd of zij de klachten zelf veroorzaakte, ontkende zij dit en werd de behandelrelatie verbroken.

### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij een verlegen, maar coöperatieve jongedame met in het gelaat een drietal lineaire erosies met hemorrhagische crustae en erytheem rondom. Dergelijke afwijkingen konden op wisselende locaties in het gelaat op foto's worden gedemonstreerd (figuur 1). Tijdens het dermatologisch onderzoek werd terloops opgemerkt dat de huidafwijkingen wel wat op brandwonden leken.

### Aanvullend onderzoek

Ter uitsluiting van een auto-immuun bulleuze dermatose werd een immunofluorescentiebiopt van de gezonde huid van de binnenzijde bovenarm afgenomen en serum. Directe immunofluorescentie en immuno-assays leverden geen aanknopingspunten op.

### Diagnose

Erosieve dermatitis artefacta.

### Beloop

Bij het tweede consult werd patiënte verzocht om even thee te drinken met de verpleegkundige buiten de spreekkamer. De moeder werd empathisch geconfronteerd met de diagnose. Moeder achtte een dermatitis artefacta zeer onwaarschijnlijk, maar stond open voor exploratie. Patiënte werd verzocht een dagboekje bij te houden over wat er goed ging, wat minder plezierig was en hoe de huid ging. De dag na het consult schreef moeder ons een e-mail dat indien wij een incorrecte diagnose hadden gesteld, dit ernstige gevolgen voor haar dochter zou kunnen hebben. Zij vroeg ons of we echt zeker waren van de diagnose. De volgende dag mailde moeder opnieuw: 's avonds voor het slapen gaan had patiënte bekend dat ze vaak in haar gezicht wreef, vooral wanneer ze nerveus was. Haar ouders hadden veel onderlinge spanning, die zij onbewust oppikte. Daarnaast vond zij op school rekenen erg lastig en dan wreef ze intensief in haar gezicht. Daarop stelde moeder voor om iedere dag een andere pop mee naar school te nemen. Wanneer patiënte iets dan spannend vond, kon ze de pop aaien. Bovendien stimuleerde de moeder haar dochter om haar emoties in het dagboekje te blijven opschrijven.



Figuur 1. Scherpbegrensde erosies in het gelaat met enkele hemorrhagische crustae, waarbij de wrijfbeweging bijna zichtbaar is.

Inmiddels zijn we enkele jaren na dit consult. Ouders van patiënte zijn gescheiden. Wanneer patiënte ergens mee zit, schrijft zij deze emoties van zich af, middels het eerder genoemde dagboek. De erosies zijn voorgoed verdwenen.

## BESPREKING

Dermatitis artefacta is een gedragsstoornis waarbij patiënten zelf de huid beschadigen en dat ontkenen. Intentie hiervan is om de ziekterol aan te nemen. Dit kan op verschillende manieren zoals wrijven, zuigen, verhitten, bevriezen, etsen of logen. Vervolgens kunnen bullae, ulcera, crustae of erosies ontstaan, meestal in het gelaat of op de bovenste extremiteiten.<sup>1</sup> Bij kinderen betreft het veelal tienermeisjes, maar dermatitis artefacta kan op iedere leeftijd voorkomen.

Dermatitis artefacta is vaak een spotdiagnose met een typische presentatie zoals een lineair of regelmatig patroon. Daarnaast ontstaan laesies nogal eens vlak voor het consult. De patiënt toont zonder blikken of blozen de pijnlijkste huidlaesies (*la belle indifférence*).<sup>2</sup>

Alhoewel dermatitis artefacta vaak een spotdiagnose is, heeft het opperen van de diagnose in het eerste consult een averechts effect. Patiënten zullen zich dan hevig verzetten of juist onttrekken uit zorg en een andere hulpverlener zoeken (medisch shoppen). Serieus onderzoek is geïndiceerd, mede gezien het feit dat een patiënt soms toch een auto-immuunblaarziekte zoals lineaire IgA-dermatose kan hebben.<sup>3</sup> Echter, het aantal onderzoeken dient afgerond te worden binnen een beperkt aantal contacten om medicalisering en dwaling te voorkomen. Wanneer u denkt aan een dermatitis artefacta, adviseren wij daarom het volgende driestappenplan:

### Consult 1

Neem de patiënt serieus en geef hem of haar voldoende verbale en non-verbale aandacht. Verricht een grondige anamnese en besteed hierbij extra aandacht aan de sociale anamnese. Hierdoor wordt een cruciale vertrouwensband opgebouwd. Inventariseer alvast de mogelijkheid van een *narrow escape*, oftewel ontsnappingsmogelijkheid. Bij een *narrow escape* laat de behandelaar subtiel doorschemeren dat hij de oorzaak weet, maar hij onmaskert de patiënt niet. De arts en patiënt zoeken gezamenlijk naar een plausibele verklaring voor de klachten (ontsnappingsmogelijkheid). Een voorbeeld hiervan is het opperen dat de patiënt de laesies wellicht onbewust aanbrengt in zijn slaap of misschien kan de inname van extra voedingssupplementen zorgen dat de huidklachten verdwijnen? Patiënten kunnen creatief bijdragen aan hun eigen ontspanningsmogelijkheid, exploreer dit dus alvast tijdens het eerste consult. Laat tijdens het dermatologisch onderzoek wel subtiel doorschemeren dat u denkt aan een oorzaak 'van buitenaf'. Zet vervolgens de benodigde aanvullende diagnostiek in. Wanneer de patiënt zich presenteert met blaren of ontvellingen dienen auto-immuunblaarziekten te worden uitgesloten middels

huidbiopt voor immunofluorescentiediagnostiek. Tevens dienen (pseudo)porfyrie en bulleuze varianten van lupus te worden overwogen bij atypische presentaties. Eventueel kan occlusie met zinklijmverband als diagnosticum worden ingezet, alhoewel het patiënten soms toch lukt onder zinklijm letsel te veroorzaken. Verzoek patiënt ten slotte om een dagboek bij te houden waarbij dagelijks wordt aangegeven wat goed of niet-goed ging gedurende de dag en hoe de toestand van de huid was. Het dagboek is een extra manier om aandacht te geven.

### Consult 2

De setting hiervan is erg belangrijk. Bedenk tevoren of u het gesprek in aanwezigheid van eventuele ouders of partners wilt voeren, of met patiënt alleen. In dit consult wordt besproken dat een interne oorzaak is uitgesloten. Afhankelijk van de reactie van de patiënt, kan vervolgens worden overgegaan tot een *narrow escape*, een zachte confrontatie of een combinatie van beiden.<sup>2,4</sup> De *narrow escape* heeft in principe de voorkeur omdat patiënt zo zonder gezichtsverlies het beschadigende gedrag kan staken. Wanneer patiënt zichzelf (en de dokter) geen *narrow escape* biedt, resteert de confrontatie. Hiervoor is de aanwezigheid van een psychiater gewenst. Deze kan voor het derde consult worden geïntroduceerd als 'dokter voor onbegrepen klachten' of als hulpverlening om te leren om te gaan met de gevolgen van de huidklachten. Benadruk bij welke techniek u ook gebruikt, dat het uw intentie is om de patiënt te helpen.<sup>4</sup> In de eerder beschreven casus werd moeder geconfronteerd en het kind kreeg een *narrow escape* aangeboden.

### Consult 3

Indien tijdens het tweede consult voor een *narrow escape* gekozen is, kan het derde consult ongeveer zes weken later plaatsvinden ter follow-up. Hopelijk zijn de huidklachten in remissie en kunt u hierna het contact afsluiten. Eventueel kan psychologische nazorg worden geboden.

Indien er geen *narrow escape* heeft plaatsgevonden, adviseren wij het derde consult samen met een psycholoog of psychiater te doen met ervaring in dermatitis artefacta. Hierbij kan benadrukt worden dat het hebben van de huidaandoening op zich al veel stress veroorzaakt en de geestelijke hulpverlener hier praktische handvatten voor kan bieden. Door een gezamenlijke benadering kan patiënt zich blijven legitimeren als een somatische patiënt, en kan vanuit een holistische benadering gezocht worden naar een oplossing van het probleem van de patiënt.<sup>2</sup> Indien het tot een daadwerkelijke confrontatie komt, is het essentieel de patiënt tactvol te benaderen, hulp en nazorg te bieden en vooral niet de patiënt te beschuldigen. Hoe verleidelijk het ook is, ga niet op zoek naar de methode hoe de patiënt het artefact veroorzaakt en probeer geen bekentenis te ontlokken.<sup>2,5</sup> Geef aan dat de huidaandoeningen mogelijk onbewust worden veroorzaakt (dissociatie), bijvoorbeeld tijdens het slapen of in trance en dat u graag helpt zoeken naar een oplossing. Basis is dat

u hulp aanbiedt ondanks dat patiënt niet aan zijn eigen genezing meewerkt. Omgaan met patiënten met dermatitis artefacta kan voor de behandelaar frustrerend zijn, maar wees bewust van het feit dat de patiënt zulke gevoelens kan oproepen (tegenoverdracht).<sup>5</sup> Eventueel kan een psychologisch vervolgtraject worden geboden, maar blijf als dermatoloog klaar staan voor symptoombehandeling.

## CONCLUSIE

Dermatitis artefacta is weliswaar een spotdiagnose die zich laat raden door een typische presentatie, maar de aanpak is een uitdaging. Iedere patiënt verdient een beperkt, maar volwaardig aanvullend onderzoek. We beschrijven een stappenplan voor de benadering van een patiënt met dermatitis artefacta waarbij het opbouwen van een vertrouwensband essentieel is. Dit voorkomt dat de patiënt wegloupt, maar biedt bovenal de mogelijkheid om samen met

de patiënt en eventueel met de psychiater naar een passende oplossing toe te werken.

## LITERATUUR

1. Saez-de-Ocariz M, et al, *Dermatitis artefacta in pediatric patients: experience at the national institute of pediatrics. Pediatr Dermatol* 2004;2:205-11.
2. Jonkman MF. *Autoimmune Bullous Diseases, chapter 23, 201-2017, Dermatitis artefacta, Springer 2016, ISBN 978-3-319-23753-4.*
3. Molders N, Jonkman MF. *Lineaire IgA-dermatose lijkend op bulleuze dermatitis artefacta. Ned Tijdschr Dermatol Venerol* 2009;10:18:343-5.
4. van Rijssen A, Molier L, Vrijlandt AJ, Jonkman MF. *Bulleuze dermatitis artefacta. Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1465-9.
5. Consoli SG, Consoli SM. *Countertransference in Dermatology. Acta Derm Venerol* 2016;23:96:18-21.

## SAMENVATTING

Een 10-jarig meisje en haar moeder meldden zich bij de vierde dermatoloog in enkele maanden tijd met het evidente beeld van een erosieve dermatitis artefacta in het gelaat. Bij eerdere confrontaties werd dit echter ontkend. Na het opbouwen van een vertrouwensband, aanvullend onderzoek en een empathische confrontatie met moeder, wist moeder zelf haar dochter een *narrow escape* (ontsnappingsmogelijkheid) te bieden, waarop de klachten in remissie gingen.

Dermatitis artefacta is vaak een spotdiagnose, maar de behandeling ervan is een uitdaging voor zowel de arts als de patiënt. Het opbouwen van een vertrouwensband is essentieel en het geven van verbale en non-verbale aandacht is een belangrijk onderdeel hiervan. Dit kan onder andere door het bijhouden van een dagboek. Daarnaast verdient iedere patiënt een volwaardig, maar compact aanvullend onderzoek. Indien interne oorzaken zijn uitgesloten, kan worden overgegaan tot een narrow escape of een confrontatie. In dit artikel worden praktische tips geboden om samen met de patiënt tot een oplossing te komen.

## TREFWOORDEN

dermatitis artefacta – nagebootste stoornis – psychodermatologie

## SUMMARY

A 10-year old girl and her mother visited four dermatologists in several months because of erosions in her face, suspected for dermatitis artefacta. However, when previously confronted the patient denied this diagnosis. Immunofluorescence investigations were negative. After building a trusted physician-patient relationship and empathically confronting the mother, the mother herself was able to provide her daughter a narrow escape, which resulted in complete remission of her condition.

Dermatitis artefacta is a spot diagnosis, however the treatment is challenging for both the physician and the patient. A trusting physician-patient relation is crucial and providing verbal and non-verbal support is essential. One way of doing this is asking the patient to keep a diary.

In addition every patient deserves a thorough but compact investigation. Once internal causes have been excluded and a trustful relationship has been established one can precede to a narrow escape or confrontation. In this article we provide practical tricks on how to approach a patient with dermatitis artefacta.

## KEYWORDS

dermatitis artefacta – factitious disorders – psychodermatology

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Mycoplasma geassocieerde rash en mucositis, een nieuwe entiteit?!

F.M. Homan<sup>1</sup>, S.H. Kardaun<sup>2</sup>, M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Femke M. Homan

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: F.M.Homan@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 12-jarige jongen werd opgenomen in het Medisch Centrum Leeuwarden onder verdenking Stevens-johnsonsyndroom (SJS) vanwege acuut ontstane pussende mucosale afwijkingen oraal en genitaal, conjunctivitis, koorts en dyspneu. De klachten werden voorafgegaan door algehele malaise en hoesten sinds een week en verbeterden onvoldoende na behandeling met amoxicilline. Vanwege het ontstaan van atypische targetlaesies, dreigende dehydratie en respiratoire insufficiëntie werd hij nog dezelfde dag gesedeerd en geïntubeerd overgeplaatst naar de kinder-intensive care in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). De voorgeschiedenis vermeldde een autismspectrumstoornis en psychomotore retardatie. Hij was niet bekend met een herpes-labialisinfectie. Afgezien van langdurig gebruik van risperidon was geen nieuwe medicatie gestart voorafgaand aan de klachten.

### Dermatologisch onderzoek

De mediale canthus beiderzijds toonde erosies met rode conjunctivae, purulent geelgroen exsudaat en een beginnend symblepharon rechts. Tevens werd een uitgebreide stomatitis met hemorrhagische crustae en erosies buccaal en gingivaal gezien (figuur 1A). De tong was erythemateus en gezwollen. Tijdens intubatie werden een erythemateuze larynx en farynx gezien met erosies. Op het scrotum zagen we uitgebreide blaarvorming en de



Figuur 1. Klassieke beeld van mycoplasma geïnduceerde huid- en slijmvliesafwijkingen met ernstige orale mucositis met hemorrhagische crustae zowel oraal als nasaal (A), genitale blaarvorming (B) en beperkte vesiculobulleuze, atypische targetlaesies (C).



glans penis was erosief (figuur IB). Verspreid op de romp en extremiteiten zagen we enkele erythematuze maculae met centraal een vesikel, soms een bulla (atypische target laesies) (figuur IC). Directe Nikolsky (I) op de gezonde huid was negatief, het teken van Asboe Hansen en het teken van Sheklakov waren daarentegen positief. Temperatuur 39,3 °C.

**Aanvullend onderzoek**

*Laboratoriumonderzoek*

(Bij opname in het UMCG) leukocyten  $4,8 \times 10^9/L$ , lymfocyten  $1,36 \times 10^9/L$ , monocyten  $0,75 \times 10^9/L$ , neutrofiële granulocyten  $2,54 \times 10^9/L$ , eosinofiele granulocyten  $0,09 \times 10^9/L$ , basofiele granulocyten  $0,04 \times 10^9/L$ , onrijpe granulocyten  $0,02 \times 10^9/L$ , CRP 91 mg/L doorgestegen tot 163 mg/L in eerste twee dagen.

*Serologie*

Positief voor Mycoplasma pneumoniae (MP) IgG (11 AU/ml) en IgM-antilichamen (1,5AU/ml) met een complementbindingsreactie > 1:128 passend bij een actieve MP-infectie. De serologie is afgenomen op dag 7 na de eerste ziekteverschijnselen.

*Microbiologie*

PCR (nasofarynx en blaarbodem van het scrotum): positief voor MP en negatief voor herpes-simplexvirus 1 en 2 en varicella-zostervirus.

*Histopathologisch onderzoek*

(Overgang bulla-rode huid) subepidermale splijting met volledige necrose van het blaardak met focaal apoptotische keratinocyten en een gering dermaal infiltraat, passend bij erythema multiforme/SJS. (figuur 2).

*X-thorax*

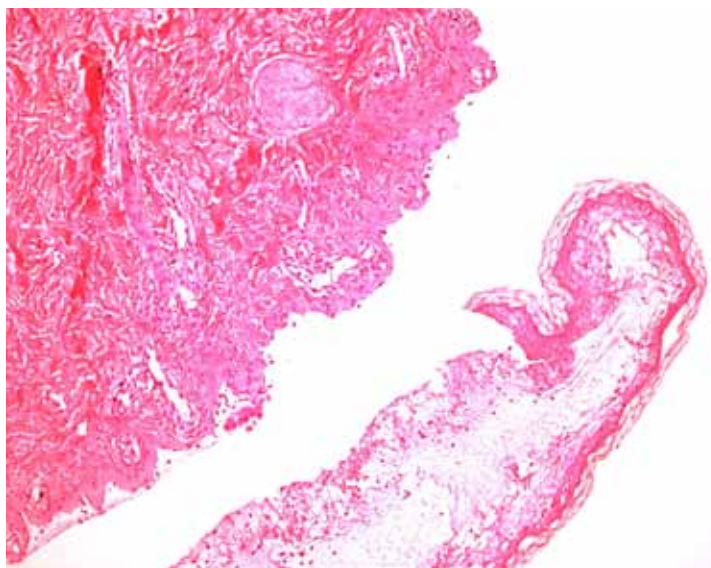
Scherpe ophelderingslijn rond het hart en mediastinum passend bij een gering pneumomediastinum in het kader van een voorafgaande verkoudheid/MP-pneumonie. Geen tekenen voor een pneumonie.

**Conclusie**

MP-infectie met uitgebreide mucositis, beperkte atypische targetlaesies en systemische klachten; SJS op basis van MP- of mycoplasma geïnduceerde mucositis met cutane betrokkenheid als aparte entiteit?

**Therapie en beloop**

Een week na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen werd op de eerste dag van opname in het UMCG gestart met intraveneus prednisolon, aanvankelijk 0,5 milligram (mg) per kilogram (kg) lichaamsgewicht, op dag drie opgehoogd tot 1,0 mg/kg/dag. Nadat MP serologisch was aangetoond op de tweede dag van opname, werd amoxicilline gewijzigd in azitromycine 1x daags 500 mg intraveneus. Een dag later stagneerde de uitbreiding van de mucocutane afwijkingen en daalde het CRP naar 22 mg/L. Op respectievelijk de vijfde en de zesde dag werd zowel de prednisolon als de azitromycine



Figuur 2. Histopathologie toont subepidermale splijting met volledige necrose van het blaardak met focaal apoptotische keratinocyten. Dermaal wordt een perivascuair en perifolliculair, lymfocytair infiltraat gezien.

gestaakt. De conjunctivitis en symblepharon werden behandeld met fucithalmic ooggel, ofloxacin en dexamethason oogdruppels. Twee weken na opname zagen we nog minimale crustae, flets erytheem en re-epithelialisatie op de glans penis en werd patiënt overgeplaatst naar de kinderafdeling van het Medisch Centrum Leeuwarden waar hij vijf dagen later werd ontslagen.

**BESPREKING**

MP is een veelvoorkomende verwekker van bacteriële luchtweginfecties (10-40%), in het bijzonder bij jong volwassenen.<sup>1</sup> Bij 25-30% van alle MP-infecties worden ook huidafwijkingen beschreven, waarbij een maculopapuleus exantheem, urticaria en SJS het meest frequent voorkomen.<sup>2</sup> Ook EEM wordt regelmatig toegeschreven aan MP.<sup>1,3-4</sup> SJS en toxische epidermale necrolyse (TEN) behoren tot een spectrum van een zeldzame, soms levensbedreigende ziekte die gekenmerkt wordt door ernstige huid-, en slijmvliesafwijkingen met systemische symptomen, doorgaans als reactie op een geneesmiddel of soms door een micro-organisme of nog onbekende oorzaak.<sup>5</sup> Ten gevolge van immuunactivatie van cytotoxische T-cellen, *natural killer*-cellen en verscheidene mediators zoals TNF-alfa, TRAIL, perforine/granzyme, Fas-ligand en in het bijzonder granulysine, ontstaat apoptose van keratinocyten met splijting ter hoogte van de dermaal-epidermale verbinding, resulterend in blaarvorming.<sup>6</sup> De mucocutane afwijkingen bestaan uit erytheem met daarbij atypische targetlaesies en loslating met erosies van de huid en slijmvliesen, waarbij het teken van Asboe-Hansen en het pseudo-nikolskyteken positief zijn. Het belangrijkste onderscheid tussen SJS en TEN is de mate van huidloslating; bij SJS is deze < 10% van het lichaamsoppervlak en bij TEN > 30%. De ernst van betrokkenheid van de slijmvliesen, cor-

respondeert niet altijd met de ernst van de huidafwijkingen.<sup>5</sup> Alhoewel SJS doorgaans gerelateerd is aan recent gestarte medicatie, is MP ook als oorzaak beschreven.<sup>2,3,5,7-9</sup> SJS wordt naar schatting in 1-5% van de gevallen veroorzaakt door MP, maar dit is mogelijk beïnvloed door verwarring in de gehanteerde nomenclatuur.<sup>10,11</sup>

Wij beschrijven een kind met een luchtweginfectie met koorts en dyspneu, ernstige orale en genitale mucositis, conjunctivitis en atypische targetlaesies. Op basis van het klinisch beeld, de histopathologie, de positieve serologie voor MP, de positieve PCR van de nasofarynx voor MP en de negatieve medicatieanamnese werd de diagnose SJS op basis van MP gesteld.

Het geslacht en de jonge leeftijd van patiënt komen overeen met de in de literatuur gemelde voorkeursgegevens bij SJS, veroorzaakt door MP (gemiddelde leeftijd 13,5 jaar).<sup>12</sup> Dit kan worden verklaard doordat MP-infecties vaker voorkomen bij jong volwassenen.<sup>1</sup> De gemiddelde leeftijd voor SJS in het algemeen ligt hoger.<sup>13</sup> Recent is voorgesteld om MP-geassocieerde mucocutane afwijkingen te classificeren als een aparte entiteit waarbij verschillende termen door elkaar worden gebruikt: 'MP-geassocieerde rash en mucositis' (MIRM) of 'MP-geïnduceerde mucositis' (MPAM), al of niet met beperkte huidafwijkingen, al dan niet binnen het spectrum van SJS/TEN of EEM.<sup>3,11,12</sup> Deze definities zijn geopperd op basis van de etiologie en het ontbreken van cutane betrokkenheid in enkele casus.<sup>9,14,15</sup> Bij MPAM/MIRM zijn > 2 mucosa betrokken, waarbij vrijwel bij alle patiënten de orale slijmvliezen zijn aangedaan (94%), gevolgd door de oculaire slijmvliezen met frequent een bilaterale conjunctivitis (82%), urogenitale slijmvliezen (63%) en in enkele gevallen pijnlijke erosies in de oesophagus.<sup>3</sup> Tevens worden atypische targetlaesies gezien, meestal vesiculobulleus (77%), overeenkomend met SJS op basis van medicatie.<sup>3,5,6</sup>

De behandeling vereist analoog aan die van *drug-induced* SJS een multidisciplinaire aanpak met op indicatie consultatie van de keel-neus-oorheelkunde, oogheelkunde, kindergeneeskunde/interne geneeskunde, mondheelkunde, urologie/gynaecologie en diëtist.<sup>6</sup> De behandeling van de MP-infectie geschiedt afhankelijk van de ernst met antibiotica, bij voorkeur azitromycine. Het effect hiervan op de mucocutane afwijkingen is controversieel waarbij is gesuggereerd dat behandeling hiervan met anti-inflammatoire middelen meer nut heeft dan behandeling met antibiotica.<sup>12</sup> De behandeling van de mucocutane afwijkingen bestaat voorts uit dagelijkse wondzorg, infectiepreventie, pijnbestrijding en voedingsondersteuning. Over het algemeen hebben MPAM en MIRM een milder beloop met een mortaliteit van 3% vergeleken met SJS op basis van medicatie waarbij de mortaliteit oploopt tot 12%.<sup>13</sup> Ondanks de lage mortaliteit is in 12% IC-opname geïndiceerd, evenals bij onze patiënt.<sup>12</sup>

Naar onze mening is het een open vraag of mycoplasma geassocieerde mucositis met cutane betrokkenheid als afzonderlijke entiteit dient te worden benoemd voor zover deze voldoet aan de criteria binnen het SJS/TEN-spectrum door de klinische presentatie en de systemische symptomen. De bestaande consensusclassificatie van Bastuji-Garin et al. voor SJS/TEN is primair gebaseerd op het klinische beeld, waarbij uitdrukkelijk is aanvaard dat de etiologie zowel gerelateerd kan zijn aan geneesmiddelen als aan andere oorzaken, met name infecties. MP vormt hierbij een belangrijke maar niet de enige etiologische factor.

## LITERATUUR

1. Schalock PC, Brennick JB, Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with bullous erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:705-6.
2. Schalock PC, Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae*-induced cutaneous disease. *Int J Dermatol* 2009;48:673-80; quiz 680-1.
3. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from stevens-johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:239-45.
4. Lyell A, Gordon AM, Dick HM, et al. *Mycoplasmas and erythema multiforme*. *Lancet* 1967;2:1116-8.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, et al. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, stevens-johnson syndrome, and erythema multiforme*. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
6. Kardaun SH. *Stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema exsudativum multiforme*. In: Jonkman MF, ed. *Autoimmune bullous diseases*. 1st ed. Springer; 2016:183.
7. Yachoui R, Kolasinski SL, Feinstein DE. *Mycoplasma pneumoniae* with atypical stevens-johnson syndrome: A diagnostic challenge. *Case Rep Infect Dis* 2013;2013:457161.
8. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated mucositis--case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:595-8.
9. Meseguer MA, de Rafael L, Vidal ML. *Stevens-johnson syndrome with isolation of mycoplasma pneumoniae from skin lesions*. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:167-8.
10. Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. *Respiratory tract infections by mycoplasma pneumoniae in children: A review of diagnostic and therapeutic measures*. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
11. Martinez-Perez M, Imbernon-Moya A, Lobato-Berezo A, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced mucocutaneous rash: A new syndrome distinct from erythema multiforme? report of a new case and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:e47-51.
12. Meyer Sauteur PM, Goetschel P, Lautenschlager S. *Mycoplasma pneumoniae* and mucositis--part of the stevens-johnson syndrome spectrum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:740-6.
13. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. *Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-204.

14. Schalock PC, Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae*-induced stevens-johnson syndrome without skin lesions: Fact or fiction? *J Am Acad Dermatol* 2005;52:312-5.
15. Latsch K, Girschick HJ, Abele-Horn M. *Stevens-johnson syndrome without skin lesions*. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12):1696-9.

### SAMENVATTING

*Mycoplasma pneumoniae* (MP) is een veelvoorkomende oorzaak van bacteriële luchtweginfecties, in het bijzonder bij jong volwassenen. Bij 25-30% komen hierbij huidafwijkingen voor. Wij beschrijven een 12-jarige jongen met een ernstige orale en genitale mucositis, conjunctivitis en enkele atypische targetlaesies met koorts, dyspneu voorafgegaan door een luchtweginfectie. Op basis van het klinische beeld, de histopathologie, de afwezigheid van recent geïntroduceerde medicatie, de positieve PCR van de nasofarynx en serologie voor MP werd de diagnose stevens-johnsonsyndroom (SJS), veroorzaakt door MP gesteld. In recente literatuur wordt ook gesproken over 'MP-geassocieerde mucositis' of 'MP-geïnduceerde rash en mucositis', waarbij de discussie bestaat of dit moet worden beschouwd als een aparte entiteit. De patiënt werd succesvol behandeld met azitromycine en prednisolon.

### TREFWOORDEN

*mycoplasma pneumoniae* – stevens-johnsonsyndroom – atypische schietschijflaesie

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### SUMMARY

*Mycoplasma pneumoniae* (MP) frequently causes bacterial upper respiratory tract infections, especially in young adults. In 25-30% cutaneous lesions are present. Here we describe a 12-year old boy with severe oral and genital mucositis, conjunctivitis and few atypical target lesions. He had a history of cough, fever and dyspnea. The diagnosis MP-induced Stevens Johnson syndrome (SJS) was suggested, based on the clinical presentation, histopathology, absence of recently introduced medication, positive outcome of PCR of the nasopharynx and serology for MP. In recent literature the terms 'MP-induced rash and mucositis' and 'MP-associated mucositis' were proposed to be a distinct entity. Treatment with azithromycine and prednisolone was successful.

### KEYWORDS

*mycoplasma pneumoniae* – Stevens-Johnson syndrome – atypical target lesion

# Snel progressieve en zeer pijnlijke blaren aan de handen

M.J. Koldijk<sup>1</sup>, K.B. Gostyńska<sup>1</sup>, M.S. Bruijn<sup>2</sup>, J.B. Terra<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Ommelander Ziekenhuis Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Marjolein Koldijk

UMCG

Afdeling dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Tel.: 050-3612520

E-mail: m.j.koldijk@umcg.nl

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een 52-jarige vrouw presenteerde zich op de spoedeisende hulp met snel progressieve en zeer pijnlijke blaren op de rechterhand, gepaard gaande met roodheid. Het huidbeeld was spontaan ontstaan tijdens een vakantie in Portugal, binnen één week tijd. Zij voelde zich niet ziek. Topicale en orale antibiotica, gestart in Portugal, gaven geen verbetering. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie alvorens de klachten startten.

#### Dermatologisch onderzoek

Aan de dorsale zijde van de rechterhand op digitus I en II werden pijnlijke ulcera gezien met oppervlak-



Figuur 1A. Digitus I en II van de rechterhand tonen ulcera met oppervlakkige blaardaken, rondom een livide rand. 1B. Op de laterale zijde van digitus II links een pustel op erythemateuze bodem. 1C en 1D. Na drie maanden is er uitsluitend nog resterytheem zichtbaar op de handen.

kige blaardaken en lividerode randen (figuur 1A). De linkerhand toonde aan de laterale zijde van digitus II een pustel op erythemateuze bodem (figuur 1B). Slijmvliezen waren niet aangedaan. Patiënte had geen koorts.

#### Differentiële diagnose (DD)

Bulleuze pyoderma gangrenosum, syndroom van Sweet, atypische herpes-simplexinfektie, varicella zoster, banale bacteriële infectie, erythema elevatum diutinum.

#### Aanvullend onderzoek

##### Laboratoriumonderzoek

CRP 19 mg/l (N < 5), BSE 31 mm/uur (N < 30), leukocyten  $13,7 \cdot 10^9/l$  (N 4-10), neutrofiële granulocyten  $10,76 \cdot 10^9/l$  (N 1,8-7,0).

##### Microbiologie

PCR blaarvocht negatief voor herpes-simplexvirus en varicella-zostervirus. Gram en kweken negatief voor bacteriën en schimmels.

##### Histologie

Uitgebreide spongiose met dermaal een dens, over-

wegend neutrofiel infiltraat (figuur 2).

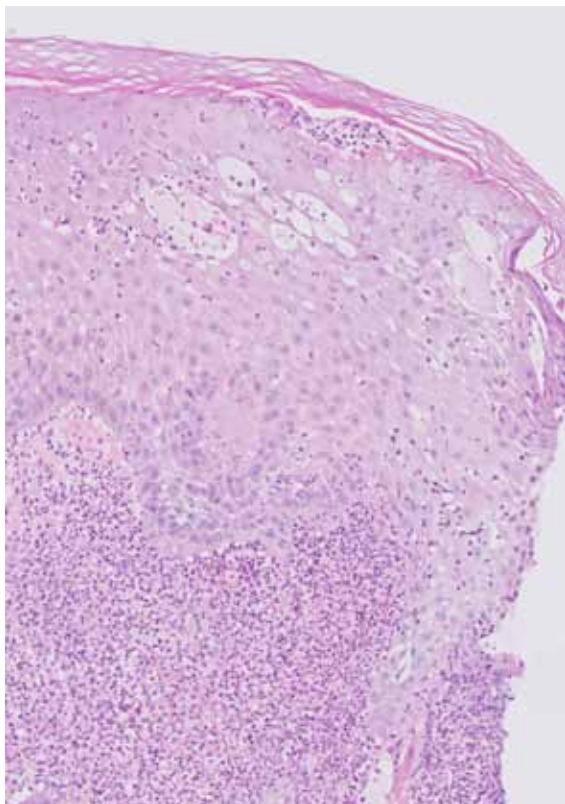
#### Diagnose

Bulleuze pyoderma gangrenosum.

#### Beleid en beloop

Gezien het progressieve beeld en de hevige pijnklachten werd zij klinisch behandeld. Orale corticosteroïden (prednisolon 2 mg/kg/dag) werden gestart. Pijnbeleid omvatte paracetamol 1000 mg 4dd en opioïden; oxycodon met gereguleerde afgifte 10 mg 2dd en oxocodon 5 mg 4-6dd zo nodig. Wondzorg vond eenmaal daags plaats en bestond uit clobetasol 0,05% zalf 1dd, bedekt met een siliconen contactlaag (Mepitel®) en schuimverband (Polymem®), vastgezet met een fixatiewindsel en mitella. Binnen 24 uur werd een sterke verbetering waargenomen van zowel het klinisch beeld als de pijnklachten. Daarop kon de prednisolon worden afgebouwd met 20 mg per twee weken, en vanaf 20 mg met 5 mg per twee weken. Aanvullend onderzoek door de internist vond plaats ter uitsluiting van een onderliggende oorzaak. Echo abdomen, X-thorax, calprotectine in faeces, M-proteïne, hand-differentiatie leukocyten en het urinesediment





*Figuur 2. Histopathologie toont spongiose met vesikelvorming in de epidermis. Dermaal wordt een dichte, overwegend neutrofiel infiltraat gezien.*

toonden geen afwijkingen. Op basis daarvan werd de kans op onderliggend lijden klein geacht bij deze verder gezonde patiënte. Na elf dagen verliet patiënte in goede gezondheid het ziekenhuis en werd zij poliklinisch vervolgd, aanvankelijk tweewekelijks en later maandelijks. Tevens kwam zij poliklinisch bij de revalidatiearts voor handtherapie. Na drie maanden was er uitsluitend nog resterytheem zichtbaar op de handen, zoals te zien in figuur 1C en 1D.

## BESPREKING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een neutrofiële dermatose, gekenmerkt door een acuut begin en snelle progressie. (Minimaal) trauma speelt vaak een rol in het ontstaan. De ziekte is zeldzaam met een incidentie van 3-10 patiënten per miljoen personen per jaar en ontwikkelt zich voornamelijk tussen de vierde en zesde levensdecade. Meest frequent ontstaat PG op de onderbenen, echter lokalisaties op de romp, scalp, armen en handen worden ook beschreven. Een onderliggende systeemziekte komt voor bij ruim de helft van de patiënten, waarvan inflammatoire darmziekten (morbus Crohn en colitis ulcerosa), reumatoïde artritis en hematologische maligniteiten tot de meest voorkomende behoren.<sup>1,5</sup>

De pathogenese van PG is nog niet volledig opgehelderd. De oorzaak is multifactorieel waarbij genetica, inflammatoire mediators en neutrofiële dysfunctie betrokken zijn. Verstoring van het aangeboren

immuunsysteem bij genetisch gepredisponerde patiënten lijkt een belangrijke rol te spelen, waarbij een ongecontroleerde immunorespons zorgt voor pathergie na trauma. Dit trauma kan zeer klein zijn, zoals een infuusnaald. Het proces begint met opstapeling van neutrofiële granulocyten in de dermis. Dat leidt tot activatie van de cellulaire afweer; in de wondranden bij PG worden ruime hoeveelheden T-lymfocyten gezien. Daaropvolgend ontstaat een verhoogde productie van cytokines, voornamelijk overexpressie van interleukine (IL)-1 $\beta$ , IL-8, IL-17 en TNF- $\alpha$  wordt beschreven. Dit resulteert vervolgens in een abnormale aanmaak van neutrofiële granulocyten, hetgeen leidt tot weefselschade en necrose.<sup>5,7</sup> Er zijn klinisch grofweg vier subtypen PG te onderscheiden: 1) klassiek ofwel ulceratief, 2) bulleus, 3) pustuleus en 4) vegetatief. De klassieke variant heeft de hoogste prevalentie. Het bulleuze subtype zoals aanwezig in onze patiënt kenmerkt zich door pijnlijke inflammatoire bullae met name op de handen, die in enkele dagen uitbreiden tot ulcera met paarsrode ondermijnde randen. Myeloproliferatieve aandoeningen zoals leukemie kunnen hieraan ten grondslag liggen, echter in 25-50% van de patiënten met bulleuze PG is geen onderliggende oorzaak te vinden.<sup>4,8</sup> Voor de differentiële diagnose wordt bij bulleuze PG gedacht aan een infectieuze oorzaak zoals herpes-simplexvirus, varicella-zostervirus, banale bacteriële infectie, fasciitis necroticans, diepe mycose of een atypische mycobacterie. Niet-infectieuze overwegingen zijn auto-immuunblaarziekten (anti-p200 pemfigoïd, inflammatoire epidermolysis bullosa acquisita of porphyria cutanea tarda), vasculitis, een trombo-embolisch proces, syndroom van Sweet of erythema elevatum diutinum. Het merendeel van deze ziekten ontwikkelt zich echter minder snel en kenmerken zich soms door jeuk; de hevige pijn en het fulminante beloop wijzen in de richting van bulleuze PG.

De diagnose PG wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Histologie en laboratoriumonderzoek zijn doorgaans aspecifiek. In het huidbiopt zijn neutrofiële infiltraten terug te vinden en in het perifere bloed een neutrofiële granulocytose. Andere oorzaken van de bullae dan wel ulcera, waaronder infecties, dienen te worden uitgesloten alvorens de therapie te starten.<sup>9</sup>

De therapeutische gouden standaard bestaat uit orale corticosteroiden in hoge dosering (prednisolon 1-2 mg/kg/dag). Ciclosporine (2-5 mg/kg/dag) komt in aanmerking bij onvoldoende verbetering onder prednisolon of indien steroïdsparende therapie wenselijk is.<sup>7,10</sup> Biologicals, met name TNF- $\alpha$ -remmers zoals infliximab en adalimumab, lijken een veelbelovende therapeutische optie. Patiënten die vanwege morbus Crohn of reumatoïde artritis hiermee werden behandeld toonden evidente verbetering van de PG. Bij patiënten zonder aangetoond onderliggend lijden werd eveneens snelle genezing van de PG waargenomen.<sup>11</sup> Ook kunnen andere immunomodulators worden toegevoegd aan prednisolon, dan

wel deze vervangen: voornamelijk methotrexaat, mycophenolaat mofetil, azathioprine en dapsone zijn effectief gebleken.<sup>7,11</sup> Naast bestrijden van de inflammatie, speelt pijnbestrijding een belangrijke rol in de behandeling van PG. Dit geschiedt volgens de pijnladder waarbij achtereenvolgens gekozen wordt voor paracetamol, NSAID's, zwak werkende- en ten slotte sterk werkende opiaten. Tevens is goede wondzorg van belang en uiteraard dient een onderliggende systemische oorzaak te worden behandeld als daar sprake van is. Het is zeer belangrijk zoveel mogelijk van de ulcera af te blijven en derhalve chirurgie te vermijden.<sup>5,7</sup>

## LITERATUUR

1. Schotanus M, van Hout N, Vos D. Pyoderma gangrenosum of the hand. *Adv Skin Wound Care* 2014;27:61-4.
2. Huish SB, de La Paz EM, Ellis PR, 3rd et al. Pyoderma gangrenosum of the hand: a case series and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2001;26:679-85.
3. Miyata T, Yashiro M, Hayashi M et al. Bullous pyoderma gangrenosum of the bilateral dorsal hands. *J Dermatol* 2012;39:1006-9.
4. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409; quiz 410-2.
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1008-17.
6. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:691-8.
7. Miller J, Yentzer BA, Clark A et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:646-54.
8. To D, Wong A, Montessori V. Atypical pyoderma gangrenosum mimicking an infectious process. *Case Rep Infect Dis* 2014;2014:589632.
9. Su WP, Davis MD, Weenig RH et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
10. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:34-40.
11. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.

## SAMENVATTING

Wij beschrijven een 52-jarige vrouw die zich presenteerde met zeer pijnlijke en snel uitbreidende blaren op de vingers en handruggen. Na het uitsluiten van een infectie werd de diagnose bulleuze pyoderma gangrenosum (PG) gesteld. Prednisolon 2 mg/kg/dag werd gestart, waarna het beeld snel in remissie trad. PG is een pijnlijke en snel progressieve neutrofiële dermatose. De huidziekte kenmerkt zich door blaren, ulcera en/of pustels met rondom een lividekleurige ondermijnde rand. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Histopathologie en laboratoriumonderzoek voegen weinig toe, hoewel het belangrijk is een infectieuze oorzaak uit te sluiten. Tevens dient bij bulleuze PG onderzoek ingezet te worden naar onderliggend lijden. Orale corticosteroiden genieten de therapeutische voorkeur, in combinatie met adequate pijnstilling en wondzorg. Chirurgische interventie dient te worden vermeden.

## TREFWOORDEN

bulleuze pyoderma gangrenosum – neutrofiële dermatose – pathergie – prednisolon

## SUMMARY

We describe a 52-year-old healthy woman with very painful and rapidly progressive blistering of the fingers and dorsal sides of her hands. After excluding an infectious cause, she was diagnosed with bullous pyoderma gangrenosum (PG). Treatment with prednisolon 2 mg/kg/day was started and subsequently skin improvement was noted. PG is a painful and rapidly progressive neutrophilic dermatosis. This skin disorder is characterized by ulcers, pustules and/or blistering with an undermined red-violaceous border. The diagnosis is generally established on clinical grounds. Histopathology and laboratory findings did not show to be of additional value, though it is important to rule out an infectious cause. Moreover, an appropriate search for a possible underlying systemic disease has to be performed. Oral corticosteroids is the therapy of choice, together with adequate pain control and wound management. Surgical intervention should be avoided.

## KEYWORDS

bullous pyoderma gangrenosum – neutrophilic dermatosis – pathergy – prednisolon

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# TEN-like AGEP, een schaap in wolfskleren

K. Politiek<sup>1</sup>, S.H. Kardaun<sup>2</sup>, B. Horváth<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog i.o., Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Klaziëna Politiek

E-mail: k.politiek@umcg.nl

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) is een zeldzame, acuut verlopende reactie, meestal veroorzaakt door geneesmiddelen. Na staken van de oorzakelijke medicatie is de reactie doorgaans self-limiting met een relatief gunstige prognose. Deze casus demonstreert echter dat AGEP ook zeer fulminant kan verlopen en dat niet alle casus

met uitgebreid erytheem en huidloslating toxische epidermale necrolyse (TEN) betreffen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 30-jarige vrouw, bekend met een beperkte, stabiele psoriasis vulgaris, bezocht de huisarts in verband met een rood, dik, pijnlijk linkerbovenbeen. Wegens verdenking op erysipelas, werd flucloxacilline 500 mg 3dd gestart.

Na vijf dagen werd uitbreiding van het huidbeeld opgemerkt met een pijnlijk, vurig erytheem met pustels en ontwikkeling van 40 graden koorts. Met de verdenking van een allergische reactie op flucloxacilline werd prednisolon 30 mg 1dd gestart en flucloxacilline vervangen door claritromycine.



Figuur 1A. Uitgebreid erytheem met pustels, pusblaren en erosies (dag 7). 1B. Beginnende re-epithelialisatie van de erosies op de romp (dag 9). 1C. Vrijwel volledige re-epithelialisatie (dag 17). 1D. Sterk positieve epicutane plakproeven voor flucloxacilline (3 maanden na ontslag).



Patiënte collabeerde thuis en werd opgenomen in een nabij gelegen ziekenhuis. Alhier werd claritromycine vervangen door cefuroxim en kreeg zij clemastine. Er trad een snel progressieve loslating van de huid op en patiënte was hemodynamisch en respiratoir instabiel. Met de verdenking TEN werd zij overgeplaatst naar de intensiverecare-unit (ICU) van het UMCG.

De algemene voorgeschiedenis van patiënte vermeldde verder het syndroom van Down, een psoriasis vulgaris sinds puberteit die goed onder controle was met lokaal bètamethason dipropionaat/calcipotriol, longembolieën bij factor V Leiden-deficiëntie en een maculopapuleus exantheem bij eerder gebruik van flucloxacilline.

### Dermatologisch onderzoek

Bij verwijzing, twee dagen na aanvang van de reactie (dag 6), zagen wij een zieke patiënte met een gegeneraliseerd vurig erytheem, prominent in de flexuren, met hierop multipale 1-3 mm grote pustels, plaatselijk confluërend tot pusmeren. Tevens werden enkele vesiculopustels en pusblaren gezien, sommige met een hypopyonaspect, met op de rug, flanken en inguinaal erosies. De slijmvliezen waren niet betrokken. Het pseudo-nikolskyteken (afschuiven van rode huid) was positief.

Differentiële diagnose: toxische epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), gegeneraliseerd pustuleuze psoriasis van von Zumbusch (GPP), ziekte van Sneddon-Wilkinson (SWD) of een auto-immuunblaarziekte (IgA-pemphigus, lineaire IgA-dermatose).

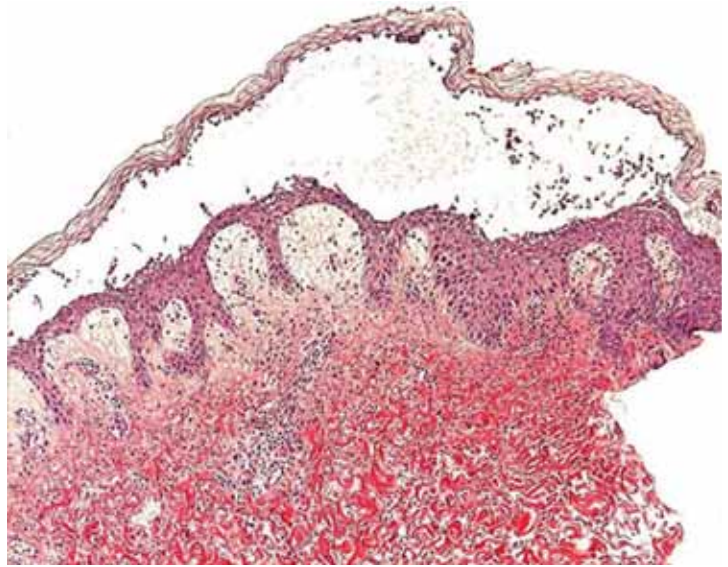
### Aanvullend onderzoek

Spoed histopathologisch onderzoek werd verricht middels vriescoupes. Twee biopten (I. erytheem buik, II. pustel buik) toonden subcorneale pustulosis. Er waren geen aanwijzingen voor epidermale necrose. Een derde biopt (III. pustel buik, paraffine coupe) toonde neutrofiële exocytose, spongiose, en kleine subcorneale spongiforme pustels. Verder sporadisch apoptotische keratinocyten, normale retelijsten en een fors papillair oedeem. Daarnaast gemengde perivasculaire en interstitiële infiltraten met enkele eosinofielen. Echter geen epidermale necrose.

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose ( $30,0 \times 10^9/L$ ), neutrofilie ( $28,8 \times 10^9/L$ ) een verhoogd CRP (119 mg/L), verhoogd kreatinine (121 mmol/L) en verlaagd calcium (1,42 mmol/L). Directe immunofluorescentie (IF) & indirecte IF lieten geen aanwijzingen voor een auto-immuunbulleuze dermatose zien. Microbiologisch onderzoek van een pustelkweek toonde veel leukocyten, echter geen bacteriën, schimmels of gisten. De kweken van urine, bloed, neus en keel waren steriel.

### Diagnose

TEN-like AGEP met hemodynamische en respiratoire instabiliteit.



Figuur 2. Histologie van een pustel van het abdomen laat een subcorneale pustel zien met normale retelijsten, een fors superficiael dermaal oedeem en een matig tot fors gemengd perivasculair en interstitieel infiltraat. Geen epidermale necrose (hematoxyline-eosinekleuring, vergroting:  $10 \times 10$ ).<sup>2</sup>

### Therapie en beloop

Er werd gestart met intraveneuze vulling (13 L/24h) en zuurstofsuppletie (3 liter  $O_2/min$ ). Prednisolon werd vervangen door hydrocortison (300 mg/24h) iv en patiënte kreeg clindamycine (600 mg 3dd) om eventuele secundaire infecties met *Staphylococcus aureus* cq. sepsis te bestrijden. Lokale behandeling met triamcinolonacetonide 0,1% in fusidinecrème werd 2dd gestart. Vanwege toename van de erosies en de hemodynamische en respiratoire instabiliteit werd patiënte na één dag overgeplaatst naar het Brandwondencentrum van het Martini Ziekenhuis.

De maximale oppervlakte van de erosieve huid bedroeg 42% op dag 8. Op dag 9 trad duidelijke re-epithelialisatie op en op dag 17 was er sprake van volledige genezing na het ontstaan van de huidafwijkingen. Op dag vijf trad duidelijke re-epithelialisatie op en op dag tien was sprake van volledige genezing na postpustuleuze desquamatie. De leukocytose liep verder op tijdens opname in het Brandwondencentrum ( $49,3 \times 10^9/L$ ) en patiënte ontwikkelde aldaar na twee dagen een *Enterococcus*-sepsis, behandeld met vancomycine i.v. Lokale behandeling bestond uit zilversulfadiazine 2% crème. De opnameduur bedroeg in totaal achttien dagen, waarvan tien dagen met beademing. De zuurstofbehoefte kon langzaam worden afgebouwd, evenals de hydrocortison. Er trad geen recidief op gedurende een follow-up van een jaar.

Drie maanden na ontslag werden epicutane allergietesten verricht. Deze waren sterk positief zowel voor flucloxacilline puur, 30% in water, als 30% in vaseline met een +++-reactie. De standaardreeks toonde alleen een ++-reactie op nikkel.



## BESPREKING

Hoewel bij klassieke presentatie van ernstige cutane geneesmiddelreacties de beelden klinisch goed te differentiëren zijn, kan een zekere diagnose in de acute fase soms lastig zijn mede omdat het beloop onderdeel vormt van de definitie. De diagnose wordt dan na aanvullend onderzoek en mede op geleide van het beloop aangepast.<sup>1,2</sup> Differentiatie tussen AGEP en SJS/TEN is evenwel belangrijk omdat prognose en behandeling van beide beelden aanzienlijk verschillen.<sup>2</sup> De differentiële diagnose van de gepresenteerde casus bestond uit TEN, AGEP, GPP, SWD of een auto-immuunblaarziekte. Het klinische beeld, de recent geïntroduceerde medicatie, de neutrofilie, de histopathologie en immunofluorescentie en vervolgens het beloop met snel herstel van de klachten pleiten het meest voor AGEP. Dit werd bevestigd door de nadien gevonden positieve ECAT voor het suspecte middel. Tegen de diagnoses als SJS/TEN, GPP (type von Zumbusch), SWD en auto-immuunblaarziekten pleiten de uitkomsten van histopathologisch en immunofluorescentie onderzoek en het compleet en snel herstel zonder recidief.

AGEP is een acute, ernstige reactie die in meer dan 90% wordt veroorzaakt door een type IVd-overgevoeligheidsreactie voor geneesmiddelen.<sup>3</sup> De incidentie van AGEP wordt geschat op 1-5 gevallen per miljoen per jaar, de mortaliteit op < 5%. AGEP kenmerkt zich door koorts, malaise en het acuut ontstaan van een vurig oedemateus erytheem met daarop multipele, steriele, niet folliculair gebonden pustels en neutrofilie in het perifere bloed. De diagnose AGEP kan gesteld worden aan de hand van een validatiescore, gebaseerd op de morfologie en distributie van het erytheem en de pustels, het beloop, de histopathologie en enkele algemene kenmerken zoals de aanwezigheid van hoge koorts ( $\geq 380$  C) en neutrofilie ( $\geq 7,0 \times 10^9/L$ ).<sup>4</sup> De huidafwijkingen kennen een predilectie voor het gelaat en/of de plooiën en beginnen daar ook meestal. Slijmvliesbetrokkenheid (mild) wordt in 20% gezien, meestal beperkt tot de orale mucosa.<sup>3</sup> De meeste patiënten met AGEP blijven klinisch stabiel.<sup>4</sup> De latentietijd is doorgaans kort, enkele dagen voor antibiotica tot elf dagen voor andere middelen. Antibiotica zijn de meest voorkomende oorzaak, vooral betalactam antibiotica. Andere geneesmiddelen die AGEP kunnen uitlokken zijn onder andere calciumblokkers, paracetamol, morfine, terbinafine en clindamycine.<sup>5-8</sup> Na staken van het oorzakelijk middel is AGEP doorgaans self-limiting en is, behoudens symptomatische therapie, systemische behandeling niet nodig. Hoewel regelmatig systemische corticosteroiden worden gegeven, is het nut hiervan niet aangetoond. Resolutie is doorgaans compleet, binnen vijftien dagen na het staken van het oorzakelijk middel, en gaat gepaard met post-pustuleuze desquamatie.<sup>4</sup> Het histopathologische beeld toont spongiforme sub-/intracorneale pustels, neutrofiële exocytose, spongiose en sporadisch

apoptotische keratinocyten; daarnaast papillair oedeem en gemengde perivasculaire en interstitiele infiltraten met neutrofielen en regelmatig ook eosinofielen.<sup>9,10</sup> Bij AGEP zijn plakproeven met het suspecte medicament vaak positief.<sup>2,5,6</sup> Hoewel niet beschikbaar voor routinediagnostiek, kan het oorzakelijke middel in vitro soms ook worden opgespoord via de lymfocytentransformatietest.<sup>6</sup>

TEN wordt gekenmerkt door een acuut beeld met hoge koorts, systemische symptomen en uitgebreide huid- en slijmvliesafwijkingen met blaarvorming en erosies, waarbij de huid voor > 30% van het totale lichaamsoppervlak loslaat of afschuifbaar is.<sup>11</sup> Bij TEN is regelmatig sprake van neutropenie bij een normaal/ laag aantal leukocyten. De latentietijd voor geneesmiddelen bij TEN bedraagt meestal tussen 4-28 dagen en complete genezing duurt meestal 3-6 weken.<sup>12</sup> TEN kent doorgaans een ernstiger beloop en wordt gekenmerkt door een hoge mortaliteit tot 45%.<sup>12</sup> Tevens komen bij TEN veelvuldig gevolgen op lange termijn voor, met name oogschade.

Pustuleuze psoriasis was ondanks de positieve anamnese voor psoriasis minder waarschijnlijk gezien het snelle, complete herstel zonder recidief. Daarnaast was de psoriasis van patiënte zeer beperkt en stabiel. Ook de relatie met recent gestarte medicatie en de histopathologische kenmerken qua distributie, dichtheid en samenstelling van de dermale infiltraten, terwijl evidente psoriatiforme kenmerken ontbraken maken pustuleuze psoriasis minder waarschijnlijk.<sup>10</sup>

Het bijzondere van deze casus is de ernstige systemische betrokkenheid met hemodynamische en respiratoire instabiliteit en transiënte nierfunctiestoornissen.<sup>9,11</sup> De ernstige systemische betrokkenheid en de uitgebreide vesiculopustels en pusblaren met erosies van > 30% van het lichaamsoppervlak, zouden kunnen doen denken aan TEN. De uitgebreide 'blaarvorming' berustte in deze casus evenwel op het samenvloeien van de pustels in combinatie met het uitgesproken dermale oedeem, resulterend in erosies. Dit fenomeen heeft eerder in de literatuur geleid tot verwarring en de onterechte hypothese van de aparte entiteit AGEP-TEN-overlap.<sup>2</sup> Dat AGEP een fulminant verloop kan hebben, wordt bevestigd door een retrospectieve studie van 58 patiënten met AGEP waarin bij 17% ernstige systemische betrokkenheid voorkwam met frequent een duidelijke neutrofilie, verhoogde CRP en participatie van lever, nieren, longen en beenmerg.<sup>13</sup> Ook slijmvliesafwijkingen worden hierbij gemeld. Ernstige neutrofilie zoals in onze casus draagt waarschijnlijk bij aan de ernst van de systemische symptomen. Infiltratie van geactiveerde neutrofielen kan weefselschade veroorzaken via de op gang gebrachte inflammatoire cascade.<sup>14</sup> Het oorzakelijk middel bleek flucloxacilline te zijn. Hoewel dit een betalactam antibioticum is, was voor dit middel de bijwerking AGEP niet eerder gerapporteerd.<sup>2</sup>

Samenvattend benadrukt deze casus het belang van spoedhistologie bij snel progressieve erosieve dermatosen en illustreert het dat, hoewel AGEP doorgaans een mild en self-limiting beloop kent, hierbij ook ernstige systemische klachten kunnen voorkomen.

## LITERATUUR

1. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. (2012) Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:72-1172-7-72.
2. van Hattem S, Beerthuizen GI, Kardaun SH. Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: Does overlap between AGEP and TEN exist? clinical report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2014;171:1539-45.
3. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan. Pathol* 2001;28:113-9.
5. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157: 989-96.
6. Kardaun SH, de Monchy JG. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:S21-3.
7. Kardaun SH. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), presenting with toxic epidermal necrolysis-like features, due to morphine: A neglected culprit? *Eur J Dermatol* 2011;21:427-8.
8. Smeets TJ, Jessurun N, Härmark L, Kardaun SH. Clindamycin-induced acute generalised exanthematous pustulosis: five cases and a review of the literature. *Neth J Med* 2016;74:421-8.
9. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: A study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010;163:1245-52.
10. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol* 2010;37:1220-9.
11. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, stevens-johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
12. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. the EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
13. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1223-32.
14. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: From mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol* 2012;30:459-89.

## SAMENVATTING

Een 30-jarige vrouw, bekend met psoriasis vulgaris, ontwikkelde koorts en een progressief, pijnlijk erytheem met pustels en erosies verspreid over het lichaam. Vijf dagen daarvoor was zij wegens erysipelas gestart met flucloxacilline. Op verdenking van toxische epidermale necrolyse (TEN) met sepsis werd zij opgenomen op de intensive-care-unit (ICU) van het UMCG. Kort hierna volgde overplaatsing naar de ICU van het Brandwondencentrum vanwege toename van de erosieve afwijkingen, hemodynamische en respiratoire instabiliteit. Op basis van het klinische beeld, de histopathologie, de laboratoriumonderzoeken en het verdere beloop werd de diagnose acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) gesteld. Tien dagen na ontstaan van de eruptie was de huid geheel genezen met postpustuleuze desquamatie. Verdere verbetering trad op en drie maanden na ontslag toonden epicutane allergietesten een 3+-reactie voor flucloxacilline. Deze casus is een voorbeeld van een fulminant beeld van AGEP, waarbij de oorzaak flucloxacilline, niet eerder is beschreven.

## TREFWOORDEN

AGEP – TEN-like – neutrofilie – systemische betrokkenheid

## SUMMARY

A 30-year-old woman with a history of psoriasis vulgaris, developed fever and a progressive, painful, widespread erythema with numerous pustules and erosions. Flucloxacillin was started for a suspected erysipelas of the leg 5 days before. She was referred to the intensive care unit of the University Medical Center Groningen under the suspicion of a toxic epidermal necrolysis (TEN) with sepsis. On the next day she was admitted to the burn wound center at the Martini-hospital in Groningen because of a further progression of the bullae, erosive lesions and persisting haemodynamic and respiratory instability. Based on the skin lesions, the histopathology, the laboratory investigations and the clinical course an acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) was diagnosed. After ten days a postpustular desquamation appeared, followed by complete healing of the skin. Three months after dismissal, patch testing gave a 3+ reaction for flucloxacillin. This case is an example of, a not previously reported, flucloxacillin induced AGEP.

## KEYWORDS

AGEP – TEN-like – neutrophilia – systemic involvement

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

# Nevirapine geïnduceerd stevens-johnsonsyndroom; een wolf in schaapskleren

M.J. Wiegman<sup>1</sup>, S.H. Kardaun<sup>2</sup>, B.H. Horváth<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Marjon Wiegman

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: [mj.wiegman@umcg.nl](mailto:mj.wiegman@umcg.nl)

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

### Anamnese

Een 36-jarige vrouw meldde zich op de spoedeisen-

de hulp (SEH) van het Radboud Medisch Centrum met sinds vier dagen bitemporale hoofdpijn, koorts tot 40 graden en fotofobie. Patiënte is afkomstig uit Zambia en sinds 2004 bekend met hiv waarvoor in 2005 werd gestart met antiretrovirale therapie. In de maanden voorafgaand aan de huidige presentatie vonden diverse wijzigingen in deze behandeling plaats, waaronder start van nevirapine drie weken tevoren. Drie dagen na eerste presentatie op de SEH ontwikkelde zij bloedblaren in de mond en pijnlijke crusteuze lippen. Onder de werkdiagnose bulleuze mucositis bij antiretrovirale therapie volgde opname in het Radboud Medisch Centrum. De volgende dag ontwikkelde zij rode en pijnlijke ogen, pijn en uitslag van gelaat, vagina, submammair en rug waarna de werkdiagnose werd gewijzigd in stevens-johnsonsyndroom (SJS) op nevirapine. Behandeling bestond uit het staken van nevirapine, diverse



Figuur 1A. In het gelaat erythemateuze tot bruine papels, confluerend tot plaques met bullae. 1B. Op de benen lenticulaire, paarsbruine papels met erythemateuze rand. 1C. Op de handpalmen grillige erythemateuze maculae. 1D. Uitgebreide erosies van de orale mucosa met wit beslag.



Figuur 2A. Fors geïnjiceerde conjunctiva met erosie op bovenooglid. 1B. Erosieve lippen. 1C. Op de handpalmen atypische schietschijflaesies. 1D. Op de romp erythemateuze tot livide papels, confluerend tot plaques, met erosies.

oogzalven, optimaliseren van het pijnbeleid, prednisolon 70 mg 2dd i.v., later ook immunoglobuline 1000 mg/kg/dag i.v. en aciclovir 10 mg/kg 3dd i.v. wegens positief PCR herpes-simplexvirus (HSV)-1. Vanwege verergering van het huidbeeld volgde vier dagen later overplaatsing naar het UMCG, afdeling dermatologie.

#### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen in het gelaat multipelere erythemateuze tot bruine papels, confluerend tot plaques met blaarvorming (figuur 1A). Op de rug en in mindere mate borst, armen en benen lenticulaire, paarsbruine papels met erythemateuze rand, pseudo-Nikolsky positief, en enkele erosies (figuur 1B). Tevens enkele atypische schietschijflaesies. Op de handpalmen grillige erythemateuze maculae (figuur 1C). Ook waren er afwijkingen van de slijmvliezen: erosieve lippen met hemorrhagische crustae, uitgebreide erosies van de orale mucosa inclusief tong met daarbij wit beslag (figuur 1D), vaginale erosies, en erythemateuze conjunctivae. Het uiteindelijk losgelaten lichaamsoppervlak bedroeg minder dan 10%.

#### Aanvullend onderzoek

Een biopt voor histologisch onderzoek van de linkerbovenarm toonde subepidermale splijting met veel necrotische keratinocyten en een gering dermaal infiltraat, compatibel met het SJS/toxische epidermale necrolyse (TEN)-spectrum. Serologie toonde afwezigheid van zowel IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* als IgM anti-*Chlamydia pneumoniae*. Bij opname bedroeg het aantal leukocyten  $4,0 \times 10^9/L$ , het CRP 37 mg/L en waren nier- en leverwaarden niet afwijkend.

#### Conclusie

SJS met uitgebreide slijmvliesbetrokkenheid door nevirapine.

#### Beleid en beloop

Nevirapine was vier dagen eerder, na het ontstaan van de orale afwijkingen, reeds gestaakt. Behandeling bestond uit beschermende isolatie, lokaal fusidinezuurcrème en siliconen schuimverband op erosieve huid en continueren van aciclovir. Tevens dexamethason pulstherapie i.v. 1,5 mg/kg gedurende drie opeenvolgende dagen (DPT). Hierop stopte uitbreiding van de mucocutane afwijkingen. De benadering was multidisciplinair met internist-infectioloog, pijnteam, mondheekunde, oogheelkunde, gynaecologie en diëtist in consultatie. Vanwege toenemende bilaterale conjunctivitis met ulceratie van conjunctiva-epitheel met risico op symblepharon, verlittekening en permanent visusverlies werd op de vierde opnamedag beiderzijds een amniomembraantransplantatie (AMT) verricht. Na een week waren huid- en slijmvliesafwijkingen dermate verbeterd dat patiënte kon worden overgeplaatst naar de afdeling infectieziekten met ontslag twee weken later.

#### ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

##### Anamnese

Een 38-jarige man, bekend met hiv sinds 2003 waarvoor antiretrovirale therapie sinds 2009, meldde zich op de SEH van het UMCG in verband met koorts, hoesten, conjunctivitis, mucositis en huiduitslag. Drie weken tevoren was hij gestart met nevi-



rapine en huidige klachten waren ontstaan nadat sinds twee dagen de dosering nevirapine was opgehoogd van 200 mg/dag naar 400 mg/dag. Onder verdenking van een bacteriële dan wel virale infectie werd eenmalig verneveld en gestart met doxycycline. Een dag later was er echter verergering van eerdergenoemde klachten en werd patiënt opgenomen op de afdeling infectieziekten, waarbij de dermatologie in consult werd gevraagd.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen fors geïnjecteerde conjunctivae met pusuitvloed en zwelling en erosies van oogleden (figuur 2A), erosieve lippen (figuur 2B), in de gehele mondholte uitgebreide erosies met wit beslag en forse foetor ex ore, in de neus crustae en erosies op de glans penis. Op handen, armen, benen en rug erythemateuze tot livide papels confluërend tot plaques, pseudo-Nikolsky positief, atypische schiet-schijflaesies en oppervlakkige erosies (figuur 2C en D). Het uiteindelijk losgelaten lichaamsoppervlak bedroeg minder dan 10%.

### Aanvullend onderzoek

Een huidbiopt van de rug voor histopathologisch onderzoek toonde subepidermale splijting en een gering lymfocytair infiltraat rond de oppervlakkige vaatplexus. De epidermis was deels vrijwel geheel necrotisch en deels nog intact met daarbij veel apoptotische keratinocyten, passend bij SJS/TEN. Bij opname was het leukocytengetal  $11,1 \times 10^9/L$ , CRP 211 mg/L en gamma-GT 71 U/L, overige nier- en leverwaarden waren niet afwijkend. Serologie toonde afwezigheid van IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* en IgM anti-*Chlamydia pneumoniae*. PCR voor varicella-zostervirus (VZV) en HSV-1 en -2: negatief.

### Conclusie

SJS met uitgebreide slijmvliesbetrokkenheid door nevirapine.

### Beleid en beloop

Aanvankelijk werd onder verdenking van een gedissemineerde HSV-infectie dan wel gegeneraliseerde primo-infectie met VZV gestart met valaciclovir 1000 mg 3dd. Na bekend worden van het histologisch onderzoek en de PCR, werd echter valaciclovir gestaakt en de diagnose gewijzigd in SJS ten gevolge van nevirapine.

Daarop werd nevirapine gestaakt en gestart met DPT. Verdere behandeling bestond uit beschermende isolatie, nystatine mondspoeling en lokaal fusidinezuurcrème en siliconen schuimverband op de erosies. Evenals bij patiënt 1 was de benadering multidisciplinair. Binnen enkele dagen na opname verbeterden de huidafwijkingen snel en droogden de erosies in. Echter, de conjunctivitis verergerde met uitgebreide schade van het conjunctiva-epitheel, waarvoor op opnamedag zeven de oogarts een AMT beiderzijds uitvoerde. Helaas trad desondanks symblepharonvorming op waarvoor na zeven dagen een tweede AMT van beide ogen nodig was met achterlaten van symblepharonschaaltjes ter voorkoming

van hernieuwde strengvorming. Ondanks langdurige nabehandeling met dexamethasonoogdruppels, lubricantia en prednisolon per os, heeft patiënt tot op heden chronische droogheidsklachten van beide ogen en een verminderde visus van het linkeroog (0.4).

### BESPREKING

SJS/TEN is een zeldzame, acute, levensbedreigende mucocutane ziekte waarbij massale apoptose van keratinocyten met subepidermale blaarvorming optreedt. Er is sprake van een spectrum waarbij in het geval van SJS de huidloslating minder dan 10% van het lichaamsoppervlak bedraagt, bij SJS/TEN-overlap 10-30% en bij TEN meer dan 30%, conform de consensusdefinitie.<sup>1</sup> Het SJS/TEN-spectrum is bijna altijd medicatiegerelateerd en ontstaat doorgaans 4-28 dagen na het starten van het verantwoordelijke medicament.<sup>2</sup> In meer dan 90% doen de slijmvliezen mee.<sup>1,3</sup> De ernst van betrokkenheid van de slijmvliezen, waaronder de ogen, correspondeert niet altijd met de ernst van de huidafwijkingen.<sup>4</sup> Oogbetrokkenheid komt bij SJS en TEN in respectievelijk 69-81% en 50-67% van de gevallen voor en kan variëren van milde conjunctivitis tot volledig verlies van het mucosale oppervlak van de ogen en oogleden.<sup>5,6</sup> Langetermijngevolgen zijn voornamelijk het gevolg van cicatriciële veranderingen en kunnen onder andere bestaan uit droge ogen, corneale verlittekening en ulceratie, symblepharonvorming en (permanent) visusverlies.<sup>5</sup> Aangezien oculaire betrokkenheid in de acute fase van SJS/TEN snel kan ontstaan en verslechteren, dient de patiënt dagelijks door de oogarts te worden geëvalueerd. Hierbij kan naast gebruik van lubricantia, antibacteriële en corticosteroid oogdruppels, een AMT overwogen worden. Een AMT kan epithelialisatie bevorderen, pijn verlichten en anti-inflammatoir en antifibrotisch werken.<sup>5,6</sup>

SJS/TEN kent naast een hoge morbiditeit op onder andere oogheelkundige vlak, ook een hoge mortaliteit, vaak vermeld als 5% voor SJS en 25-35% voor TEN, meestal ten gevolge van infecties (*S. aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*) of *multi-organ failure*.<sup>3</sup> Volgens een recente survivalstudie blijkt de mortaliteit na zes weken echter hoger te liggen met 12% voor SJS en 46% voor TEN.<sup>7</sup> Snelle verwijzing naar een gespecialiseerd centrum verhoogt de kans op overleving. Hierbij is het van cruciaal belang om het (meest) verdachte middel onmiddellijk te staken. Daarnaast zijn verschillende systemische therapieën beschreven, waaronder systemische corticosteroiden, intraveneuze immuunglobulines en ciclosporine, echter alle met wisselende resultaten.<sup>2</sup> In het UMCG wordt SJS/TEN behandeld met 1,5 mg/kg dexamethason pulstherapie i.v. gedurende drie opeenvolgende dagen (DPT). Dit naar aanleiding van een studie waarin werd geconcludeerd dat deze behandeling, gegeven in de vroege crescendofase van de ziekte, mogelijk bijdraagt aan een verminderde mortaliteit zonder dat de wondgenezing negatief werd beïnvloed.<sup>8</sup> Ook in het kader van preventie van ernstige

oculaire complicaties, worden soms gunstige effecten beschreven van systemische corticosteroiden.<sup>5,8</sup> Verder bestaat behandeling uit dagelijkse wondzorg, infectiepreventie, hydratatie, pijnbestrijding en voedingsondersteuning. De behandeling vereist een multidisciplinaire aanpak waarbij onder andere internist, oogarts en pijnteam geconsulteerd worden.

In beide beschreven ziektegeschiedenissen was sprake van hiv-positieve patiënten waarbij SJS werd veroorzaakt door nevirapine, een veelgebruikte non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer. Hiv-infectie gaat gepaard met een circa duizendmaal verhoogde incidentie van SJS/TEN vergeleken met de algemene populatie.<sup>9</sup> In een Europese case-controlstudie (EuroSCAR) blijkt 6,6% van de SJS/TEN onderzoeksgroep hiv-positief te zijn versus 0,2% in de controlegroep.<sup>10</sup> In deze zelfde studie is een sterke associatie gebleken tussen nevirapine en SJS/TEN met een relatief risico van >22.<sup>10</sup> Recente studies in Afrikaanse populaties suggereren dat genetische predispositie mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van SJS/TEN op nevirapine, echter bewijs daarvan is nog beperkt.<sup>11,12</sup>

Concluderend presenteren wij een tweetal casus waarin hiv-positieve patiënten SJS ontwikkelden op nevirapine, die demonstreren dat de ernst van de huidbetrokkenheid niet altijd overeenkomt met de mate van mucosale aantasting. Beide beschreven casus hadden daarbij ernstige oculaire aantasting met potentieel ernstige langetermijengevolgen. Dit benadrukt het belang de oogarts vanaf aanvang bij de behandeling van SJS/TEN te betrekken, ook bij een ogenschijnlijk relatief mild huidbeeld. In dit kader kan SJS worden beschouwd als een wolf in schaapskleren.

## LITERATUUR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Kardaun SH. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis and Erythema Exsudativum Multiforme. In: Jonkman MF, editor. *Autoimmune Bullous Diseases*. 1st ed.: Springer; 2016:183.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. United States: Elsevier Saunders; 2012.
4. Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2011;118:265-71.
5. Ciralsky JB, Sippel KC, Gregory DG. Current ophthalmologic treatment strategies for acute and chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:321-8.
6. Ciralsky JB, Sippel KC. Prompt versus delayed amniotic membrane application in a patient with acute Stevens-Johnson syndrome. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1031-4.
7. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-1204.
8. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
9. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schopf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
10. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
11. Carr DF, Bourgeois S, Chaponda M, Takeshita LY, Morris AP, Castro EM, et al. Genome-wide association study of nevirapine hypersensitivity in a sub-Saharan African HIV-infected population. *J Antimicrob Chemother* 2017 Jan 6.
12. Borgia P, Di Fusco D, Erba F, Marazzi MC, Mancinelli S, Novelli G, et al. HCP5 genetic variant (RS3099844) contributes to Nevirapine-induced Stevens Johnsons Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis susceptibility in a population from Mozambique. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:275-8.

## SAMENVATTING

Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gaan gepaard met zowel hoge mortaliteit als morbiditeit. In > 90% van de gevallen treedt slijmvliesbetrokkenheid op, waarvan de ernst niet altijd correspondeert met de ernst van de huidafwijkingen. Voorts zijn oogcomplicaties op lange termijn berucht. Wij presenteren een tweetal casus van Nevirapine geïnduceerd SJS bij hiv-positieve patiënten. De huidafwijkingen verbeterden binnen enkele dagen na staken van nevirapine en behandeling met intraveneuze dexamethason-pulstherapie. Echter, beide casus werden gecompliceerd door

ernstige conjunctivitis met uitgebreide ulceratie van oculaire mucosa, waarvoor een amnionmembraantransplantatie geïndiceerd was. Bij follow-up bleken bij één van de patiënten nog aanhoudende klachten van blijvend droge ogen en een verminderde visus van één oog. Beide casus illustreren het belang van nauwe betrokkenheid van de oogarts bij de behandeling van SJS/TEN, ook wanneer de huidbetrokkenheid relatief beperkt lijkt.

## TREFWOORDEN

stevens-johnsonsyndroom – toxische epidermale necrolyse – hiv – nevirapine – conjunctivitis

**SUMMARY**

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are associated with high mortality and morbidity. Mucosal involvement is observed in >90% of patients, of which the severity is not always related to the severity of the skin involvement. Most feared are long-lasting sequelae of the eyes. We present two cases of nevirapine induced SJS in HIV infected patients. Skin lesions improved within days after cessation of nevirapine and initiation of intravenous dexamethasone pulse therapy. However, both cases were complicated by severe

conjunctivitis with extensive ulceration of ocular mucosa, for which amnion membrane transplantation was needed. At follow-up, one patient still complained of dry eyes and impaired vision of one eye. These cases illustrate the importance of prompt specialized ophthalmic care in SJS/TEN patients, also in cases with rather limited cutaneous involvement.

**KEYWORDS**

Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis – HIV – nevirapine conjunctivitis

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

## VERENIGING

## BESTUUR

# De waarde van onze toegevoegde waarde

Dr. Kees-Peter de Roos

*Dermatoloog en bestuursvoorzitter NVDV*

*Correspondentieadres:*

*Dr. Kees-Peter de Roos*

*E-mail: [kpdr@dermapark.nl](mailto:kpdr@dermapark.nl)*

Eind vorige eeuw - een mobiele telefoon had toen nog het formaat van een autoaccu - lunchte ik als aios dermatologie eens met een bevriende aios cardiologie. We spraken toen over onze specialismen. Om hem te prikkelen zei ik toen dat het met ECG's beoordelen makkelijk geld verdienen was. "Eén blik op een vel papier levert zo 75 gulden op". Zijn reactie was: "Dat klopt maar voor je dat kunt, moet je wel honderden zo niet duizenden ECG's beoordelen en bovendien zijn wij achteraf aan te spreken als het niet klopt". Ik moest daar tijdens de recente Huidkankerdag aan denken toen een bezoeker zei: "U ziet meteen dat er niets aan de hand is, hoe kan dat?" Dat komt natuurlijk omdat moedervlekken beoordelen en verwijderen ons dagelijks werk is en wij waar nodig gecorrigeerd worden door de uitslag van het histologisch onderzoek.

Echter, tijden veranderen. Nederland heeft meer mobiele telefoons dan inwoners en die telefoons worden nauwelijks nog gebruikt om te bellen. Men wil altijd en overall connected zijn met het internet. Zo wordt inmiddels 56% van alle internetaankopen via een smartphone gedaan.

Over de verschuivingen in de zorg heb ik al eerder geschreven. Huisartsen beoordelen steeds vaker 'verdachte vlekken' zelf, soms zelfs ondersteund door dermatoscopisch onderzoek. Om de huisarts hierbij te helpen hebben NHG en NVDV samen de standaard *Verdachte huidafwijkingen* geschreven. Met daarin opgenomen wanneer een verwijzing op zijn plaats is.

Maar er zijn ook apps op de markt die bijvoorbeeld claimen dat zij huidkanker beter kunnen detecteren dan huisartsen. SkinVision is zo'n app met een algoritme waarmee een rating gegeven wordt

aan een door de 'klant' zelf gemaakte foto. Tijdens de afgelopen Huidkankerdag werd zelfs een gratis digitale screening door deze firma aangeboden. Een actie waar het bestuur uiteraard niet blij mee was omdat men meelift op de boodschap van de Huidkankerdag terwijl er nog steeds twijfels bestaan over de nauwkeurigheid van de app, in (fout-)positieve en (fout-)negatieve zin. Om die reden is tijdens die dag in vier academische centra en parallel aan de reguliere screening de app gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. De eerste indrukken zijn vooralsnog niet bemoedigend.

Blijft het hierbij? Natuurlijk niet, het is een onontkoombare ontwikkeling, zoals er ook al een mogelijkheid bestaat om via je smartphone een continue ECG te maken en door de behandelend cardioloog te laten beoordelen. Zo zal de intelligente app die zelf moedervlekken wel degelijk goed beoordeelt niet lang op zich laten wachten. In een recente publicatie in *Nature* worden de resultaten van een zelflerend algoritme (*deep convolutional neural network*) beschreven dat het opnam tegen 21 dermatologen.<sup>1</sup> Het werd een gelijkspel.

Wordt ons vak overbodig? Zeker niet! Patiënten zullen ook in de toekomst een professional nodig hebben die hen begeleidt bij het maken van keuzes voor de behandeling en uiteraard ook voor het vakkundig verwijderen van maligniteiten. Maar we kunnen niet achterover leunen en denken dat het allemaal wel zal meevallen want dat zou wel eens anders kunnen uitpakken. Mede om die reden heeft het bestuur recent de werkgroep ICT ingesteld. Onder leiding van Marcel Bekkenk zal deze werkgroep dermatologische app's beoordelen en al dan niet aanbevelen voor gebruik. Daarnaast moeten we als dermatoloog blijven laten zien wat onze toegevoegde waarde voor de patiënt is.

## LITERATUUR

1. Estava A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542 (doi:10.1038/nature21056).