

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



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (Domeingroep pigmentstoornissen)
Dr. A.M. van Coevorden (Domeingroep cosmetische dermatologie)
P.K. Dikrama (Domeingroep haar & nagels)
Dr. M.B.A. van Doorn (Domeingroep inflammatoire dermatosen)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
M. Tebbe-Gholami (Domeingroep oncologie)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2021 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

Gastredacteur, dr. Emőke Rácz

THEMA: WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING UMC GRONINGEN

04 Voorwoord: Traditie en vernieuwing

06 Programma

BLOK I: ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN

08 Handeczeem – recente ontwikkelingen

11 Dupilumab bij een jong kind met ernstig constitutioneel eczeem: effectiviteit versus bijwerkingen

14 Allergisch contacteczeem door 5-fluoro-uracil

17 Constitutioneel eczeem gecompliceerd door een pijnlijk vesicleus exantheem

20 Allergische contactcheilitis veroorzaakt door tin in tandpasta

BLOK II: BLAARZIEKTEN

24 What's new in pemphigus?

27 What's new in pemfigoïd?

30 Een baby met blaren

33 Toxische epidermale necrolyse: voorkomen is beter dan genezen

36 Een lethale blaarvormende auto-immuunziekte

BLOK III: ONCOLOGIE

40 Een 'milde' vorm van xeroderma pigmentosum

43 Geagmineerde Spitz naevi: een zeldzaam fenomeen

46 Comedogeen van top tot teen

49 Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom na niertransplantatie

BLOK IV: VARIA

53 Erosieve vulvopathologie

56 What's new in hidradenitis suppurativa?

60 Aangeboren jeuk

63 Tropische dermatose in Friesland

66 Eosinofiele pustuleuze folliculitis

69 Een bijzonder slappe huid

ILLUSTRATIE OMSLAG

Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Traditie en vernieuwing

Beste collega's,

De afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen heet u van harte welkom op de 355ste Wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Ondanks het twee keer uitstellen en omzetten van de nascholing naar digitaal format vanwege COVID-19, willen we u toch graag op de hoogte brengen van de nieuwste ontwikkelingen binnen onze traditionele speerpunten: blaarziekten, eczemen, allergie en arbeidsdermatologie en oncologie in 3 aparte blokken. In het vierde blok laten we parels zien vanuit onze regionale functie als academie.

Onderzoekers, arts-assistenten en stafleden hebben de mooiste casus en nieuwste ontwikkelingen vanuit de wetenschap voor u verzameld en voorbereid.

Dermatologie is teamwerk. De dag zou niet kunnen plaatsvinden zonder het harde werk van vele mensen binnen en buiten deze afdeling, zoals onze fotograaf, verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen, dokterassistenten, secretariaat en ook onze verwijzers. Het programma is samengesteld door dr. Marja Oldhoff, opleider dermatologie. Dr. Emőke Rácz verzorgde de gastredactie van deze editie van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, Dr. Marie-Louise Schuttelaar organiseerde de digitale vormgeving. Dr. Joost Meijer heeft voor de lay-out van de presentaties en de overzichtsfoto gezorgd, in de nu gebruikelijke 'Webex-layout'. Ik wens u een heel leerzame nascholing en hopelijk zien we elkaar gauw weer persoonlijk.

Mede namens stafleden afdeling dermatologie:

Prof. dr. Barbara Horváth, dermatoloog en afdelingshoofd

Dr. Marie-Louise A. Schuttelaar, dermatoloog

Dr. J. Marja Oldhoff, dermatoloog

Dr. Marieke C. Bolling, dermatoloog

Dr. Joost M. Meijer, dermatoloog

Dr. Hendri H. Pas, biochemicus

Dr. Marjon J. Wiegman, dermatoloog

Dr. Emőke Rácz, dermatoloog

Drs. Marjolein J. Koldijk dermatoloog

Dr. Gilles F.H. Diercks, dermatopatholoog

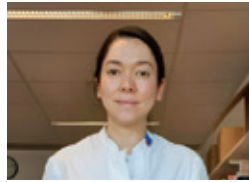
Dr. Jeroen Bremer, biotechnoloog



Alet Leus



Angelique Voorberg



Angelique Rondags



Aniek Lamberts



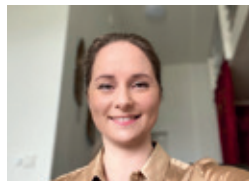
Barbara Horváth



Berit Roorda



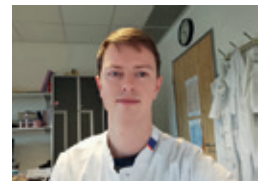
Byrthe Vos



Carlijn Voorbij-Vierstra



Cynthia van Amerongen



Daan Dittmar



Emőke Rácz



Fieke Rosenberg



Gilles Diercks



Hanan Rashid



Hendri Pas



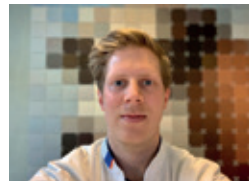
Ilse Bakker



Jeroen Bremer



Jeroen Romeijn



Joost Meijer



Laura Loman



Lisette Prens



Marieke Bolling



Marie-Louise Schuttelaar



Marja Oldhoff



Marjolein Koldijk



Marjolijn Haisma



Marjon Wiegman



Mila Poelhekkens



Nini Sieben



Rob Volkerink



Rosalie Baardman



Silke Bouwman



Tanly Su



Martin Vos

355^{ste} Wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, vrijdag 2 juli 2021, Groningen

PROGRAMMA

- 9.00 - 9.30 **Ontvangst en inschrijving**
- 9.30 - 9.40 **Welkomstwoord en opening**
Barbara Horváth
- 9.40 - 10.40 **BLOK I: Eczemen en contactallergieën**
Voorzitters: Marie-Louise Schuttelaar en Marja Oldhoff
- 9.40 - 9.45 **Introductie eczemen en dermato-allergologie**
Marie-Louise Schuttelaar en Marja Oldhoff
- 9.45 - 10.00 **Handeczeem - recente ontwikkelingen**
Laura Loman en Angelique Voorberg,
arts-onderzoekers
- 10.00 - 10.13 **Dupilumab bij adolescenten en kinderen
– resultaten uit het BioDay-register**
Fieke Rosenberg en Mila Poelheken, arts-onderzoekers
- 10.13 - 10.22 **Allergisch contacteczeem door 5-fluoro-uracil**
Byrthe Vos, dermatoloog in opleiding
- 10.22 - 10.31 **Constitutioneel eczeem gecompliceerd door een
pijnlijk vesiculeus exantheem**
Nini Sieben, dermatoloog in opleiding
- 10.31 - 10.40 **Allergische contactcheilitis veroorzaakt door tin in tandpasta**
Cynthia van Amerongen, dermatoloog in opleiding
- 10.40 - 11.00 **KOFFIEPAUZE**
- 11.00 - 12.00 **Blok II: Blaarziekten**
Voorzitters: Marieke Bolling, Joost Meijer en Gilles Diercks
- 11.00 - 11.05 **Introductie Centrum voor Blaarziekten**
Barbara Horváth en Marieke Bolling, dermatologen
- 11.05 - 11.15 **What's new in pemphigus**
Barbara Horváth, dermatoloog
- 11.15 - 11.30 **What's new in pemfigoïd**
Hanan Rashid, arts-onderzoeker
- 11.30 - 11.40 **Een baby met blaren**
Rosalie Baardman, arts-onderzoeker
- 11.40 - 11.50 **Toxische epidermale necrolyse: voorkomen is beter
dan genezen**
Martin Vos, dermatoloog in opleiding
- 11.50 - 12.00 **Een lethale blaarvormende auto-immuunziekte**
Aniek Lamberts, dermatoloog in opleiding
- 12.00 - 12.45 **LUNCH**

- 12.45 - 13.45 **ALGEMENE LEDENVERGADERING**
- 13.45 - 14.45 **Blok III: Oncologie**
Voorzitters: Emőke Rácz, Marjolein Koldijk en Marjon Wiegman
- 13.45 - 13.57 **Introductie oncologie**
Postoperatief bestralen van irradicaal geëxcideerd plaveiselcelcarcinoom
Emőke Rácz, dermatoloog
- 13.57 - 14.06 **Een ‘milde’ vorm van xeroderma pigmentosum**
Marjolijn Haisma, dermatoloog in opleiding
- 14.06 - 14.15 **Geagmineerde Spitz naevi: een zeldzaam fenomeen**
Rob Volkering, dermatoloog in opleiding
- 14.15 - 14.24 **Comedogeen van top tot teen**
Berrit Roorda, dermatoloog in opleiding
- 14.24 - 14.36 **Stadiëring van cutaan plaveiselcelcarcinoom - wat bepaalt de prognose?**
Alet Leus, arts-onderzoeker
- 14.36 - 14.45 **Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom na niertransplantatie**
Tanly Su, dermatoloog in opleiding
- 14.45 - 15.00 **THEEPAUZE**
- 15.00 - 16.00 **Blok IV: Varia**
Voorzitters: Marjon Wiegman, Marja Oldhoff en Barbara Horváth
- 15.00 - 15.12 **Erosieve vulvopathologie**
Marja Oldhoff, dermatoloog
- 15.12 - 15.24 **What's new in hidradenitis suppurativa?**
Lisette Prens, dermatoloog in opleiding
- 15.24 - 15.33 **Aangeboren jeuk**
Daan Dittmar, dermatoloog in opleiding
- 15.33 - 15.42 **Tropische dermatose in Friesland**
Carlijn Voorbij-Vierstra, dermatoloog in opleiding
- 15.42 - 15.51 **Eosinofiele pustuleuze folliculitis**
Silke Bouwman, arts-onderzoeker
- 15.51 - 16.00 **Een bijzonder slappe huid**
Jeroen Romeijn, dermatoloog in opleiding
- 16.00 - 16.10 **AFSLUITING**



Handeczeem - recente ontwikkelingen

L. Loman¹, A.N. Voorberg¹, M.L.A. Schuttelaar²

Handeczeem is een veelvoorkomende huidziekte die veel impact kan hebben op de kwaliteit van leven. Wat is de huidige stand van zaken op het gebied van epidemiologie en pathogenese, en is er al zicht op nieuwe behandelopties?

EPIDEMIOLOGIE

In een recent geüpdatet systematische review over het voorkomen van handeczeem in de algemene bevolking was de gepoolde lifetime prevalentie van handeczeem 14,5% en de 1-jaars-prevalentie 9,1%. [1] Studies in de algemene bevolking naar het voorkomen van chronisch handeczeem en de mate van ernst van handeczeem zijn schaars. Om dit hiaat in kennis te overbruggen zijn er data verzameld binnen de Lifelines Cohort Studie in Noord Nederland. De lifetime prevalentie was 15,0%. De 1-jaars-prevalentie was 7,3%, waarvan het grootste gedeelte (63,8%) voldeed aan de criteria voor chronisch handeczeem; langer dan 3 maanden bestaand, dan wel meerdere episodes in het afgelopen jaar. De meerderheid van de mensen die ooit handeczeem hadden, gaf aan dat het handeczeem op zijn ergst in de categorie mild viel (57,1%). Echter gaf ook een substantieel deel (12,9%) aan ernstig tot zeer ernstig handeczeem te hebben gehad. [2] Dit ondersteunt het belang van toekomstig onderzoek naar de pathogenese en nieuwe behandel mogelijkheden.

PATHOGENESE

De pathogenese van handeczeem is vooralsnog grotendeels onbekend. Er zijn enkele kleine studies rond gen- en eiwitexpressie in handeczeem gedaan. In de eerste studie onderzocht men het eiwitprofiel in zes palmaire huidbiopten van patiënten met chronisch handeczeem. De onderzoekers vonden met name een verlaagde expressie van huidbarrière eiwitten zoals filaggrine, hornerine en kallikreïne en een verhoogde expressie van antimicrobiële eiwitten (zoals S100A7/A8/A9) in vergelijking met gezonde palmaire huid. Er werd geconcludeerd dat een verstoorde huidbarrière een essentiële rol speelt in de pathogenese van chronisch handeczeem. [3] In een tweede studie onderzocht men het gen- en eiwitexpressie profiel in vijftien patiënten met chronisch handeczeem voor en na behandeling met alitretinoïne (9-cis-retinoic acid). Voor behandeling werd er een verlaagde expressie van diverse huidbarrière genen en eiwitten gezien (onder andere loricrine, filaggrine en keratine 10), die normaliseerde na behandeling. [4] In een andere, recent gesubmitte studie, onderzocht men via ribonucleic acid (RNA)-sequencing, quantitative polymerase chain reaction (qPCR) en immunohistochemie het gen-

en eiwitexpressie profiel van tien patiënten met vesicleus handeczeem. RNA-sequencing liet een verhoogde expressie zien van genen betrokken bij inflammatie, het keratinocyten afweermecanisme, de immuunsignalering en epidermale proliferatie en differentiatie. Bij het vergelijken van het transcriptoom met het eerder gepubliceerde transcriptoom van constitutioneel eczeem (CE), werden overeenkomsten gezien. [5] Tenslotte zijn er recent twee studies gepubliceerd over de eiwitexpressie in hyperkeratotisch handeczeem. In de eerste studie keek men naar de expressie van diverse eiwitten in de epidermis van zeven patiënten met palmaire hyperkeratotisch handeczeem. Men vond een verhoogde expressie van involucrine en diverse keratines (K), waaronder K5, K6, K16 en K17, en een verhoogde epidermale hyperproliferatie in vergelijking met gezonde huid. [6] In tegenstelling tot de bovenstaande studies werd er geen verlaagde eiwitexpressie van filaggrine gevonden. Gezien de duidelijke expressie van huidbarrière eiwitten, lijken er minder overeenkomsten te zijn met de pathogenese van CE. De tweede studie onderzocht de expressie van β -defensin 2 en interleukine (IL)-36 in 66 biopten van palmaire psoriasis, chronisch handeczeem en hyperkeratotisch handeczeem. Men vond een vergelijkbare expressie van β -defensin 2 en IL-36 in palmaire psoriasis en in hyperkeratotisch handeczeem, in tegenstelling tot een lagere expressie bij chronisch handeczeem. [7] Mogelijk vertoont de pathogenese van hyperkeratotisch handeczeem overeenkomsten met die van een gelokaliseerde vorm van psoriasis. Samenvattend lijken er aanwijzingen te zijn dat het gen- en eiwitexpressie profiel van handeczeem verschillende pathofysiologische processen bevat, mogelijk deels overlappend met dat van CE en psoriasis.

BEHANDELING

Op dit moment is alitretinoïne de enige geregistreerde systemische behandeling voor ernstig chronisch handeczeem. In de praktijk lijken middelen die initieel gebruikt worden voor de behandeling van CE ook gunstig effect te hebben op handeczeem. Dit, samen met een mogelijke overlap in pathogenese tussen handeczeem en CE, leidt ertoe dat nieuwe middelen voor CE ook onderzocht worden als behandelingsmogelijkheden voor handeczeem. Een veelbelovend nieuw

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

middel voor de behandeling van chronisch handeczeem is dupilumab. Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de signaaltransductie van IL-4 en IL-13 remt, is geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig CE. Een eerdere prospectieve cohortstudie liet de effectiviteit van dupilumab op handeczeem bij patiënten met CE zien. [8] Eerder gepubliceerde caseseries toonden ook goed effect van dupilumab bij geïsoleerd niet-atopisch hyperkeratotisch handeczeem en vesiculeus handeczeem. [9,10] Op dit moment lopen er internationaal twee dubbelblinde placebogecontroleerde trials naar de effectiviteit van dupilumab bij geïsoleerd handeczeem. Naast dupilumab worden Janus kinase (JAK)-remmers onderzocht als behandeling voor handeczeem. JAK-remmers grijpen aan op het JAK-sig-naaltransductie en activator van transcriptie (STAT)-mechanisme wat betrokken is bij veel immuun-gemedieerde ziekten en zowel de T-helper (Th)₁, Th₂ als de Th₁₇ signaaltransductieroute beïnvloedt. Aangezien handeczeem diverse, en vaak gecombineerde, oorzaken kent, hebben breed werkende middelen mogelijk meer potentie in de behandeling van handeczeem dan middelen die op één enkele signaaltransductieroute aangrijpen. Delgocitinib crème, een pan-JAK-remmer, is recent onderzocht in een fase-IIa studie. In deze studie werden 91 patiënten met chronisch handeczeem behandeld met delgocitinib crème 30 milligram (mg)/gram (gr) of placebo, waarbij 46% van de patiënten met delgocitinib crème versus 15% van de patiënten met placebo vrij of bijna vrij van handeczeem waren na 8 weken. [11] In de vervolg fase-IIb studie werd delgocitinib crème in verschillen-

de concentraties bij 258 patiënten met mild tot ernstig chronisch handeczeem onderzocht. Bij delgocitinib crème 8 mg/gr en 20 mg/gr waren respectievelijk 37% en 38%, van de patiënten vrij of bijna vrij van handeczeem na 16 weken, versus 8% van de patiënten in de placebo groep. [12] De resultaten van een fase-II studie waarin men gusacitinib, een orale JAK/spleen tyrosine kinase (SYK)-remmer, onderzocht in 97 patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem, waren veelbelovend met een significante verbetering van symptomen bij gebruik van gusacitinib ten opzichte van placebo, al zijn de volledige studieresultaten nog niet gepubliceerd. [13] Fase III studies zullen het effect en veiligheidsprofiel verder moeten onderzoeken, maar JAK-remmers lijken op dit moment veelbelovend in de toekomstige behandeling van chronisch handeczeem.

CONCLUSIE

Handeczeem is een veel voorkomende aandoening, waarbij een substantiële groep ernstig tot zeer ernstig handeczeem heeft. Toekomstig onderzoek is nodig naar de pathogenese van handeczeem gericht op de overeenkomsten en verschillen met CE en psoriasis, om zo mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen te onderzoeken. Ook onderzoek naar de effectiviteit en het veiligheidsprofiel van verschillende JAK-remmers, en de werking van middelen voor psoriasis die aangrijpen op de IL-36/IL-23/IL-17 signalering, met name in hyperkeratotisch handeczeem, zouden onderwerp van vervolgonderzoek kunnen zijn.

SAMENVATTING

De lifetime prevalentie van handeczeem in de algemene Nederlandse bevolking is 15%, waarvan 12,9% ooit ernstig tot zeer ernstig handeczeem had. De pathogenese van handeczeem is nog grotendeels onbekend, al laat het transcriptoom van handeczeem mogelijk overlap met dat van constitutioneel eczeem zien. Voor het klinische subtype hyperkeratotisch handeczeem lijken er aanwijzingen in de pathogenese in de richting van psoriasis te zijn. Naast dupilumab, richt toekomstig onderzoek zich op de effectiviteit van verschillende JAK-remmers op handeczeem.

TREFWOORDEN

handeczeem – epidemiologie – pathogenese - behandeling

SUMMARY

The lifetime prevalence of hand eczema in the Dutch general population is 15%, of which 12.9% had severe to very

severe hand eczema ever. The pathogenesis of hand eczema remains largely unknown. However, recent transcriptome analysis indicate a possible overlap with atopic dermatitis. For the clinical subtype of hyperkeratotic hand eczema there might be some clues in the pathogenesis in the direction of psoriasis. Besides dupilumab, future research focus on the efficacy of different JAK inhibitors in hand eczema.

KEYWORDS

hand eczema – epidemiology – pathogenesis - treatment

FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A.S. en A.N.V. ontvingen een onderzoeksbeurs van Sanofi-Genzyme. M.L.A.S. ontving honoraria voor deelname aan adviesraden en/of het geven van presentaties van; Sanofi-Genzyme en Regeneron Pharmaceuticals, Pfizer, AbbVie, LEO Pharma en Lilly.

LITERATUUR

1. Quaade AS, Simonsen AB, Halling A-S, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;
2. Voorberg AN, Loman I, Schuttelaar MLA. The prevalence and severity of hand eczema in the general population: data from the Lifelines Cohort Study. Submitted. 2021;
3. Molin S, Merl J, Dietrich KA, Regauer M, Flaig M, Letulé V, et al. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):994–1001.
4. Kumari V, Timm K, Kuhl AA, Heine G, Worm M. Impact of systemic

alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1243–50.

5. Voorberg AN, Niehues H, Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Erp PEJ, et al. Vesicular hand eczema transcriptome analysis provides insights into its pathophysiology. Submitted. 2021;
6. Politiek K, Loman L, Pas HH, Diercks GFH, Lemmink HH, Jan SZ, et al. Hyperkeratotic hand eczema: Eczema or not? *Contact Dermatitis*. 2020 Apr;
7. An MK, Yoon JH, Park EJ, Park HR, Kim KJ, Kim KH. Differential histopathological and immunohistochemical findings between palmar psoriasis and chronic hand eczema. *Eur J Dermatol*. 2020 Dec;30(6):710–5.
8. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019 Aug;46(8):680–5.
9. Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;84(2):124–7.
10. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(5):1251–2.
11. Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1103–10.
12. Worm M. The topical pan-JAK inhibitor delgocitinib cream demonstrates dose response in a 16-week phase 2b trial in chronic hand eczema [Conference report]. EADC 2020 virtual Congress 29–31 Oct.
13. Business Wire. Asana biosciences announces positive topline results from phase 2b study of oral JAK/SYK inhibitor gusacitinib (ASN002) in patients with chronic hand eczema: rapid and significant improvement demonstrated [press release]. [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: [https://www.biospace.com/article/releases/asana-biosciences-announces-positive-topline-results-from-phase-2b-study-of-oral-jak-syk-inhibitor-gusacitinib-asn002-in-patients-with-chronic-hand-eczema-rapid-and-significant-improvement-demonstrated-/](https://www.biospace.com/article/releases/asana-biosciences-announces-positive-topline-results-from-phase-2b-study-of-oral-jak-syk-inhibitor-gusacitinib-asn002-in-patients-with-chronic-hand-eczema-rapid-and-significant-improvement-demonstrated/)

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Loman

E-mail: l.loman@umcg.nl



Dupilumab bij een kind met ernstig constitutioneel eczeem: effectiviteit versus veiligheid

F.M. Rosenberg¹, J.M. Oldhoff², M. Poelheken¹, G.L.E Romeijn³, R.H.J. Wijdh⁴, I.F.A Bocca-Tjeertes⁵, M.L.A. Schuttelaar²

Dupilumab is de eerste en enige biological die sinds eind 2020 is goedgekeurd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar met ernstig constitutioneel eczeem (CE) dat onvoldoende onder controle is met adequate topicale therapie. Wij presenteren onze ervaring met dupilumab bij een kind met ernstig CE en co-morbiditeiten, waarbij het dilemma tussen goede effectiviteit en de ontwikkeling van ernstige bijwerkingen wordt uitgelicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 11-jarige jongen met ernstig CE en atopische co-morbiditeiten was sinds 2011 onder multidisciplinaire behandeling van een dermatoloog, kinderallergoloog, kinderlongarts en diëtist in het UMCG. Zijn CE was onvoldoende onder controle ondanks adequate topicale therapie met verpleegkundige begeleiding. Hij ervoer veel jeuk, een verstoorde nachtrust en een groot verlies van zijn kwaliteit van leven.

Hij ontwikkelde CE vanaf de leeftijd van drie maanden wat gecompliceerd werd door recidiverend impetiginisatie en eczema herpeticum met gegeneraliseerde lymfadenopathie. Eerdere behandelingen bestonden uit topicale corticosteroiden klasse I - IV, calcineurineremmers, koolteerzalfen, dermatologische opname, zes keer per jaar antibiotica, drie keer per jaar valaciclovir en ciclosporine wat na een dag gestopt werd vanwege gegeneraliseerde urticaria.

Daarnaast had de patiënt ernstig allergisch astma waarvoor jaarlijks prednisolon behandelingen, allergische rhinoconjunctivitis en multiële primaire voedselallergieën. Een aantal keer zijn ernstige anafylactische reacties op koemelk en pinda opgetreden. Verder vond uitgebreide analyse plaats bij zijn disproportionele kleine lengtegroei (-2.8 standaarddeviatie (SD) lengte-leeftijd), geduid bij ernstige chronische atopie.

Bij dermatologisch onderzoek werd over het gehele lichaam ernstig xerosis cutis en actief eczeem gezien, met uitgebreide geëxcorieerde papels en lichenificaties op de extremiteiten

inclusief de handen en voeten. De eczema area severity index (EASI)-score fluctueerde binnen twee maanden tussen 28 en 59. Gewicht: 26.2 kg, lengte: 130 cm (-2.5 SD lengte-leeftijd, 0 SD gewicht-lengte).

Laboratoriumonderzoek toonde een totaal IgE >5000 kU/L (N=0-115), verhoogde inhalatieallergenen, thymus activator-regulated chemokine (TARC) 9856 pg/mL en eosinofielen $0.21 \times 10^9/L$ (N=0.03 – 0.52) na recent prednisongebruik. Concluderend was er sprake van moeilijk behandelbaar CE met ernstige atopische constitutie en indicatie voor systemische therapie.

Behandeling werd gestart met dupilumab in een oplaaddosering van 300 mg subcutaan op de eerste dag en na twee weken, gevolgd door 300 mg elke vier weken. Na vier weken was het eczeem nagenoeg in remissie met een EASI-score 0.5, numeric rating scale (NRS) jeuk-score gedaald van vier naar twee (gemiddelde van afgelopen zeven dagen) en de longfunctie verbeterd ten opzichte van start dupilumab (zie tabel 1). Een week later ontwikkelde patiënt milde conjunctivitis beiderzijds met rode jeukende ogen en daarnaast hoofdpijn, dyspnoe, stekende pijn op de borst en stijgende eosinofilie $2.66 \times 10^9/L$. De longfunctie liet verbetering zien in het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV1), zonder obstructieve curve, met 9% reversibiliteit. Gezien de klachten en stijgende eosinofilie werd het dupilumab interval verlengd met twee weken. Het vierwekelijks interval werd hervat bij afname van eosinofilie, verdwijnen van pulmonale klachten

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Oogarts, afdeling Oogheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁵ Kinderarts en Kinderallergoloog in opleiding, afdeling Kinderlongziekten en kinderallergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Verloop dupilumab behandeling bij een 11-jarige jongen met ernstig constitutioneel eczeem en astma met diverse scores

Screening dupilumab	Baseline dupilumab	Dupilumab week 2	Dupilumab week 4	Dupilumab week 6	Dupilumab week 8	Dupilumab week 12	Dupilumab week 16	Dupilumab week 20
•EASI 47.5 •IGA severe •FEV1 pre voorspeld 93% •FEV1 post voorspeld 111% •Reversibiliteit 16%	•EASI 28 •IGA severe •NRS jeuk 4 •NRS pijn 5 •POEM 15 •CDLQI 16	•EASI 4.9 •IGA mild	•EASI 0.5 •IGA almost clear •NRS jeuk 2 •NRS pijn 0 •POEM 6 •CDLQI 3 •FEV1 pre voorspeld 110% •FEV1 post voorspeld 116% •Reversibiliteit 5%	•Rode ogen waarvoor kunststranen	•Dyspnoe en steken borst •FEV1 pre voorspeld 108% •FEV1 post voorspeld 118% •Reversibiliteit 9% •Conjunctivitis waarvoor start dexamethason druppels	•EASI 2.8 •IGA mild •NRS jeuk 3.5 •NRS pijn 0	•EASI 2.2 •IGA mild •NRS jeuk 3 •NRS pijn 0 •POEM 1 •CDLQI 1	•EASI 6.9 •IGA mild •NRS jeuk 6 •NRS pijn 0 •Ernstige conjunctivitis met limbitis waarvoor stop dupilumab

EASI = Eczema Area Severity Index (0-72), IGA= Investigator Global Assessment, Numeric Rating Scale = NRS (0-10), Patient Oriented Eczema Measure = POEM (0-28), Children's Dermatology Life Quality Index= CDLQI (0-30), Forced Expiratory Volume in 1 second= FEV1 (%)

en lichte toename van eczeem. De dupilumab gerelateerde conjunctivitis werd door de corneaspecialist behandeld met dexamethason druppels. Na 16 weken was er vrijwel geen eczeem met een EASI-score 2.2 (zie figuur 1), NRS jeuk-score drie en goede verbetering van kwaliteit van leven. De eosinofilie nam weer toe tot $2.92 \times 10^9/L$ en de conjunctivitis was nog aanwezig. Na 20 weken bleek er sprake van ernstige palpebrale en bulbaire conjunctivitis met limbitis in beide ogen zonder limbale stamceldeficiëntie. Het eczeem was in het gelaat verergerd met een EASI-score 6.9. Gezien de ernst van de oogklachten werd dupilumab gestaakt.

BESPREKING

Bij kinderen van 6-11 jaar met ernstig eczeem en onvoldoende controle met adequate topicale therapie, kan men dupilumab geven in gespecialiseerde centra. Het goede effect van dupilumab op het eczeem bij patiënt is in overeenstemming

met de resultaten van klinische studies. [1,2] Bij patiënten met ernstige atopie verbeterd niet alleen de huid, maar ook type 2 inflammatoire co-morbiditeit. [2] Onze patiënt had een dubbel voordeel van dupilumab gezien de verbetering van zijn allergisch astma.

De veiligheid van dupilumab bij kinderen van 6-11 jaar is in overeenstemming met het gunstige veiligheidsprofiel bij adolescenten en volwassenen. [1-3] De patiënt ontwikkelde tijdens dupilumab gebruik evidente eosinofilie en milde pulmonale klachten, niet passend bij een astma exacerbatie. Uit het BioDay-register blijkt dat het aantal volwassen CE-patiënten met perifere eosinofilie toeneemt van 33% tijdens screening naar 57% na 16 weken dupilumab gebruik, zonder geassocieerde symptomen. [4] Dit voorbijgaande fenomeen wordt ook gezien bij dupilumab voor astma en chronische sinusitis. [4,5] De hypothese is dat dupilumab de IL-4 en IL-13 geïnduceerde



Figuur 1. Effectiviteit van dupilumab bij een 11-jarige jongen met ernstig constitutioneel eczeem (CE)

A. CE voor start dupilumab. B. CE na 16 weken dupilumab gebruik

migratie van eosinofielen vanuit het bloed naar weefsel blokkeert, maar de aanmaak van eosinofielen vanuit het beenmerg nog continueert. [4,6] Een eosinofiele pneumonie zou een gevolg kunnen zijn van ernstige eosinofilie dat infiltreert in organen. [5]

Daarnaast ontwikkelde de patiënt ernstige conjunctivitis. Dit is samen met een huidreactie op de injectieplaats de meest voorkomende bijwerking en meestal mild. [2,4] Patiënten met ernstiger CE voor dupilumab gebruik en/of een al bestaande allergische conjunctivitis hebben een hoger risico op de ontwikkeling van dupilumab gerelateerde conjunctivitis. [7] Ernstige oogklachten, zoals limbale betrokkenheid, zijn in tegenstelling tot volwassenen nog niet eerder bij kinderen van

6-11 jaar beschreven. [1,2] Het vroegtijdig herkennen van een conjunctivitis met limbitis (gekenmerkt door limbale zwelling en vascularisatie) is essentieel, omdat het kan leiden tot limbale stamceldeficiëntie. Limbale stamceldeficiëntie kan leiden tot complicaties die permanente visuele schade geven. [7]

Concluderend had dupilumab goed effect op het CE en allergisch astma van onze patiënt. De bijwerkingen wogen echter niet op tegen de effectiviteit. Wees bedacht bij dupilumab en stijgende perifere eosinofilie op mogelijk infiltratie van organen. Bovendien is het van belang om een conjunctivitis met limbale betrokkenheid vroegtijdig te herkennen om visuele permanente schade te voorkomen.

SAMENVATTING

Een 11-jarige jongen met moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE) ondanks adequate topicale therapie en ernstige co-morbiditeiten, werd behandeld met dupilumab met goed effect op CE en astma. Hij ontwikkelde pulmonale klachten en stijgende eosinofilie, die na interval verlenging afnamen. Bovendien ontwikkelde hij ernstige conjunctivitis met limbitis. De bijwerkingen wogen bij onze patiënt niet op tegen de effectiviteit, waardoor dupilumab na 20 weken werd gestaakt. Het vroegtijdig herkennen van een conjunctivitis met limbale betrokkenheid is van belang om visuele permanente schade te voorkomen.

TREFWOORDEN

dupilumab - constitutioneel eczeem - kinderen - conjunctivitis - eosinofilie

SUMMARY

A 11-year-old boy with difficult to treat atopic dermatitis (AD) despite adequate topical therapy and severe

comorbidities, was treated with dupilumab with good effect on AD and asthma. He developed pulmonary symptoms and rising eosinophilia, which decreased after prolongation of the dupilumab interval. Moreover, the patient developed severe conjunctivitis with limbitis. The side effects did not outweigh the effects of dupilumab. Therefore, dupilumab was discontinued at 20 weeks. Early recognition of a conjunctivitis with limbal involvement is important to prevent permanent visual damage.

KEYWORDS

dupilumab - atopic dermatitis - children - conjunctivitis - eosinophilia

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar ontving sponsoring voor de Bioday registry en honoraria voor deelname aan adviesraden en het geven van presentaties van Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals.

LITERATUUR

1. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2020;1-14.
2. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
3. Igelman S, Kurta AO, Sheikh U, McWilliams A, Armbricht E, Jackson Cullison SR, et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):407-11.
4. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;
5. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs.* 2020;22(3):295-310.
6. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1120-35.
7. Balak DMW, Ariëns LFM, Bakker DS, Thijs JL, van der Schaft J, Schuttelaar MLA, et al. Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem. *Ned Tijdschr voor Dermatologie en Venereol.* 2018;28(8):14-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Fieke Rosenberg

E-mail: f.m.rosenberg@umcg.nl



Allergisch contacteczeem door 5-fluoro-uracil?

B.J.P.R. Vos¹, M.L.A. Schuttelaar²

Efudix® is een veelgebruikt geneesmiddel om (pre)maligne huidafwijkingen te behandelen. Wij beschrijven een patiënte met jeuk, erytheem en forse zwelling van het gelaat na applicatie van Efudix®. Gezien de uitgebreidheid van de reactie werd aan een contactallergie voor Efudix® gedacht. De verergerende reactie na staken, deed echter vermoeden dat een andere oorzaak over het hoofd werd gezien.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Poliklinisch zagen wij een 60-jarige vrouw met in het gelaat multiële nummulaire erythemateuze erosieve plaques, sereuze crustae en gering peri-oculair oedeem. Ze was anderhalve week daarvoor gestart met Efudix® laesionaal 2dd voor actinische keratose frontaal, pre-auriculair en de kaaklijn beiderzijds, maar wegens forse reactie na een week gestopt. Zij had geen zonexpositie in deze periode. Gezien mogelijk secundaire impetiginisatie werd Fucidin® zalf 3dd gestart. Vijf dagen later had zij lokaal schilfering en diffuus erytheem met oedeem van het gelaat en algehele malaise (figuur 1A). Onder

verdenking cellulitis werd flucloxacilline 3dd 1000 mg gestart. In twee opvolgende dagen breidden erytheem en zwelling echter uit en ontstonden jeukende, nattende, schilferende erosies waardoor contactallergie voor Efudix® werd vermoed. Met prednisolon 1dd 30mg trad snel verbetering op.

Bij navraag bleek Efudix® laesionaal op de handruggen een jaar eerder jeuk, erytheem, vesikels, erosies, schilfering en oedeem uitbreidend op de onderarmen te hebben veroorzaakt. Tevens bleek dat zij Fucidin® reeds na 3 dagen had gestaakt vanwege exacerbatie van jeuk, roodheid en zwelling,



Figuur 1. A) Fors diffuus erytheem en zwelling gelaat met schilfering na gebruik van Efudix®, Fucidin® zalf en vaselinanettecrème; B) Erytheem en vesikels op applicatie gebieden 5 dagen na start Efudix®.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Overzicht resultaten epicutane allergietesten

Testsubstantie	Concentratie, vehiculum	Dag 3	Dag 7
Efudix® crème	Onverdund	++	+++
	1% pet.	-	-
	0.1% pet.	-	-
5-FU (Fluorouracil Accord®)	5% aqua	-	-
	1% aqua	-	-
	0.1% aqua	-	-
Propyleen glycol	20% pet.	-	-
Methylparahydroxybenzoesaat	3% pet.	-	-
Propylparahydroxybenzoesaat	3% pet.	-	-
Polysorbaat 80	5% pet.	-	-
Stearylalcohol	30% pet.	++	++
Fucidin® zalf	Onverdund	-	-
Fusidinezuur crème	Onverdund	+	+
Butylhydroxytolueen	2% pet.	-	-
DL Alpha Tocopherol	100%	-	-
Cetylalcohol	5% pet.	+	++
Vaselinelanettecrème FNA	Onverdund	+++	++
Cetylstearylalcohol	20% pet.	++	++
Wol alcoholen (lanoline)	30% pet.	-	-
Amerchol L101	50% pet.	-	-

pet: petrolatum

en met vaselinelanettecrème was gestart waarna verdere verergering optrad. Eigen foto's van patiënte 5 dagen na start Efudix® toonde vesikels (figuur 1B).

De Repeated Open Application Test 2dd met Efudix® op de onaangedane huid onder de elleboogplooï toonde op dag (D)3 vesikels op erythemateuze bodem met op D7 verdere uitbreiding. Epicutane allergietesten werden uitgevoerd met de uitgebreide Europese standaardreeks (TRUE Test panel 1 en 2, aangevuld met additionele allergenen); Efudix® onverdund, 1% en 0,1% pet.; 5-fluoro-uracil (5-FU), 5%, 1% en 0,1% aqua; hulpstoffen: methylparahydroxybenzoesaat, polysorbaat 80, propyleenglycol, propyl parahydroxybenzoesaat; fusidinezuur zalf en crème onverdund; hulpstoffen: DL Alpha Tocopherol, butyl-

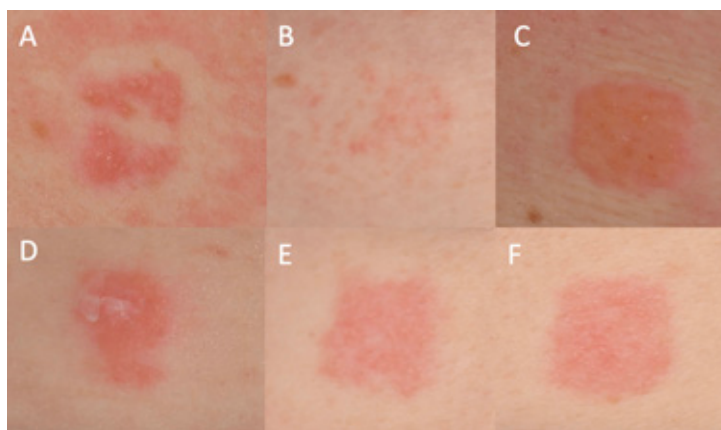
hydroxytolueen, en vaselinelanettecrème FNA onverdund. De testen werden afgelezen op D3 en D7, positieve reacties werden gezien op Efudix®, fusidine crème, vaselinelanettecrème (alle onverdund), stearylalcohol 30% pet., cetylalcohol 5% pet., en cetylstearylalcohol 20% pet. (tabel 1, figuur 2). Amerchol L101 en lanoline waren negatief.

Concluderend lijkt sprake van een contactallergie voor de wolalcohol fracties in Efudix®, Fucidin® zalf en vaselinelanettecrème, hetgeen de verergerende reactie na staken van Efudix® verklaart. Patiënte werd afgeraden topische middelen met deze hulpstoffen te gebruiken.

BESPREKING

Efudix®, een veelgebruikte antimetabole crème om (pre) maligne huidafwijkingen te behandelen, veroorzaakt normalerweise een matige tot ernstige lokale irritatie bestaande uit erythem, squamæ en tenslotte erosies op de applicatie plaats. Gezien uitbreiding van reactie buiten de applicatieplaats met jeuk, fors erythem en oedeem werd een contactallergie overwogen. Contactallergie voor Efudix® is zelden beschreven, met een beperkt aantal case reports en één case serie (n=14) waarbij de meeste reacties op 5-FU (n=8), stearylalcohol (n=3, als bij onze patiënte), of propyleen glycol (n=2) optraden. [1, 2]

Fucidin® is een veelgebruikt topicaal antibioticum. Contactallergie voor de werkzame stof natriumfusidaat is zeldzaam, waarschijnlijk door de molecuulgrootte (>500 kDa). [3] Opvallend in de studie van Morris et al. had het overgrote deel van patiënten met contactallergie voor fusidine een positieve test voor de hulpstoffen lanoline en Amerchol L-101. Onze patiënte toonde evenwel geen positieve test voor



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reactie op dag 3. A) Efudix®; B) fusidine crème; C) vaselinelanettecrème; D) stearylalcohol; E) cetylalcohol; F) cetylstearylalcohol.

de wolalcoholen, maar wel voor de fractie cetylalcohol uit Fucidin®. Positieve reacties op wolalcohol fracties zonder reactie op wolalcohol is eerder beschreven bij patiënten met chronische ulcera (35%, n=220). [4] Tevens viel op dat onze patiënte tijdens de allergietest reageerde op fusidinecrème maar niet op de zalf, mogelijk berustend op het concentratieverschil van cetylalcohol (111 mg/g vs. 4 mg/g).

De forse toename van de huidafwijkingen na vaselinlanettecrème deed het vermoeden op contactallergie verder toemen, gezien deze cetylstearylalcohol (combinatie cetylalcohol en stearylalcohol) bevat. Nadien aanvullende allergietesten bevestigden dit. Cetylalcohol en stearylalcohol zijn 16- en 18-koolstof alifatische vetalcoholen, veelvuldig gebruikt in verzorgingsproducten als emulgator en stabilisator. Positieve allergietesten voor deze stoffen komen weinig voor en zijn

dan meestal voor zowel cetylalcohol als stearylalcohol positief (0,25% vs 0% in 785 en 2825 geteste patiënten in 20 Europese centra). [5, 6] Beide zijn zwakke allergenen, sensibilisatie kan echter optreden bij langdurig gebruik of gebruik op beschadigde huid. [7] Mogelijk hebben de erosies en inflammatie na Efudix® geleid tot verhoogde penetratie van de huid hetgeen de kans op sensibilisatie verhoogd. Gezien de anamnestiche eerdere forse reactie op Efudix® met erosies/inflammatie en het opnieuw snel ontstaan na hernieuwde applicatie was patiënte waarschijnlijk reeds eerder gesensibiliseerd via verhoogde penetratie door de huid.

Bij langer aanhoudende of heviger reacties dan verwacht na Efudix® applicatie moet een contactallergie worden overwogen. Naast het gebruikte preparaat dient men ook de werkzame stof en de hulpstoffen te testen.

SAMENVATTING

Efudix® wordt veelvuldig toegepast bij (pre)maligne huidafwijkingen. Wij beschrijven een patiënte met fors erosieve plaques na Efudix® applicatie in het gelaat. Na staken hiervan en start van Fucidin® zalf en vaselinlanettecrème breidde het huidbeeld zich echter uit met diffuus erytheem en oedeem. Epicutane allergietesten waren positief voor de wolalcohol fracties stearylalcohol en cetylalcohol, aanwezig in alle door haar aangewende topische middelen. Contactallergie voor wolalcohol fracties is zeldzaam, inflammatie en erosie bij 5-FU kan potentieel leiden tot verhoogde penetratie door de huid en daarmee de kans op sensibilisatie.

TREFWOORDEN

5-fluoro-uracil - fusidinezuur - contactallergie - stearylalcohol - cetylalcohol

SUMMARY

Efudix® is a widely used antimitotic agent used to treat (pre) malignant skin lesions. We present a patient with intense inflammation and erosions after Efudix® application. Efudix® was discontinued and Fucidin® ointment and vaselinlanette cream were applied but resulted in further deterioration with facial erythema and edema. Patch test showed positive reactions to stearyl alcohol and cetyl alcohol, both of which are vehicle components of all topical preparations used by the patient. Contact dermatitis to stearyl alcohol and/or cetyl alcohol is rare, inflammation and erosion produced by 5-FU may enhance penetration through the skin, increasing the risk of sensitization.

KEYWORDS

5-fluorouracil - fusidic acid - contact dermatitis - stearyl alcohol - cetyl alcohol

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Yesudian P D, King C M. Allergic contact dermatitis from stearyl alcohol in Efudix® cream (5-fluorouracil). *Contact Dermatitis*. 2001;45:313-4.
2. Meijer BUGA, de Waard-van der Spek FB. Allergic contact dermatitis because of topical use of 5-fluorouracil (Efudix® cream). *Contact Dermatitis*. 2007;57:58-60.
3. Morris SD, et al. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol*. 2002;146:1047-51.
4. Erfurt-Berge C, et al. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017;77:151-8.
5. Horton E, et al. Developing a cosmetic series: Results from the ESSCA network, 2009-2018. *Contact Dermatitis*. 2021;84:82-94.
6. Mc Fadden J. Common contact allergens: a practical guide to detecting contact allergens. Chapter 36. 2020 John Wiley & Sons Ltd.
7. Shore RN, Shelly WB. Contact dermatitis from stearyl alcohol and propylene glycol in fluocinonide cream. *Arch Dermatol*. 1974;109:397-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Byrthe Vos

E-mail: b.vos01@umcg.nl



Constitutioneel eczeem gecompliceerd door een pijnlijk vesiculeus exantheem

N.E. Sieben¹, Y.S. Zuidema², J.M. Oldhoff³

Een 28-jarige man, bekend met ernstig constitutioneel eczeem, kreeg in twee dagen tijd nieuw ontstane, pijnlijke vesikels die hij niet herkende van zijn eczeem. Het begon op de handen, na twee dagen breidde dit uit naar de rest van het lichaam. In eerste instantie werd gedacht aan eczema herpeticum, maar dat bleek niet het geval.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 28-jarige man, bekend met ernstig constitutioneel eczeem (CE), komt vervroegd op de polikliniek in verband met snel uitbreidende pijnlijke vesikels. Het begon op de handen, na twee dagen is het uitgebreid naar de romp, extremiteiten en voetzolen. Het is pijnlijk en niet-jeukend. Patiënt heeft geen klachten in de mond en aan de overige slijmvliezen. Hij heeft twee dagen koorts gehad en is nu nog vermoeid. Het is onbekend of hij ooit het varicella zoster virus doormaakte. Het dermatologisch onderzoek toont op de voetzolen, de tenen

en voetruggen, handpalmen en handruggen, extremiteiten en romp multipale scherp begrensde erythemateus-livide miliaire tot lenticulaire maculae, papels, deels centraal met vesikels en deels met hemorragische crustae (figuur 1). Hiernaast, ter plaatse van de hals, een onscherp begrensde handpalm grote erythematosquameuze plaque met lichenificatie en gele crustae (niet op de foto). Oraal zijn er geen afwijkingen.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een eczema herpeticum, gegeneraliseerd varicella zoster virus, hand-voet- en



Figuur 1. Verspreid op het hele lichaam, met opvallende betrokkenheid van de handen en voeten, een erythemateus-livide vesiculeus exantheem met op de rug deels hemorragische crustae

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

mondziekte (HVMZ) of een ander viraal exantheem bij onderliggend constitutioneel eczeem.

Aanvullend onderzoek toont een negatieve PCR herpes simplex virus en varicella zoster virus en een positieve enterovirus PCR met genotypering coxsackievirus A6 (CVA6). De diagnose HVMZ op basis van CVA6 werd gesteld bij onderliggend, deels geïmpetiginiseerd eczeem. Vanwege de uitgebreidheid werd gestart met prednison 1dd 40mg en flucloxacilline 3dd 500mg gedurende 1 week.

BESPREKING

HVMZ is in de meeste gevallen een zelflimiterende ziekte met een mild beloop. De klassieke vorm van HVMZ komt met name voor bij jonge kinderen en wordt vooral in de zomer en herfst gezien. Het begint vaak met faryngitis, koorts en algehele malaise. Na 2-6 dagen volgen er vesikels aan handpalmen en voetzolen met daarbij erosieve papels in de mond. [1,2] Bij volwassenen is het een zeldzamer ziektebeeld. Vaak is er een blootstelling aan HVMZ 3-6 dagen voor de eerste ziekteverschijnselen. [3] Bij navraag gaf onze patiënt aan dat zijn zoontje HVMZ doorgemaakt had. Naast de handpalmen en voetzolen kan HVMZ ook op de dorsale zijden van de handen en voeten voorkomen. HVMZ uit zich naast de voorkeurslocaties voornamelijk op plaatsen waar de huid beschadigd is. Dit verklaart een uitgebreide reactie bij onderliggend CE, net zoals bij onze patiënt. Bij kinderen met CE is gegeneraliseerde huidbetrokkenheid vaker gerapporteerd. Vergelijkbare ge-

eneraliseerde HVMZ is beschreven bij andere huidbeschadigingen, zoals na zonverbranding. [1-4]

Klassieke HVMZ wordt veroorzaakt door het coxsackievirus A16 of het enterovirus 71. [2-4] Een minder vaak voorkomende veroorzaker is het coxsackievirus A6 (CVA6). Opvallend is dat besmetting met CVA6, zoals onze patiënt had, vaker een atypische presentatie heeft met gegeneraliseerde huidafwijkingen, hogere koorts en systemische betrokkenheid. [1,2,4-6] De laatste jaren zijn er meerdere uitbraken van het CVA6 beschreven, onder andere in Finland, Zweden, Taiwan en de Verenigde Staten. [1,2,4,5] Bij deze CVA6 uitbraken zijn ook vaker volwassenen betrokken. [3,5] Er zijn geen gegevens bekend over de incidentie van het CVA6 in Nederland, opvallend is dat in de richtlijn van hand-voet- en mondziekte van het RIVM CVA6 nog niet als mogelijke verwekker staat genoemd. [7]

Bij een uitgebreide atypische HVMZ bij een patiënt met CE kan het klinische onderscheid met eczema herpeticum moeilijk zijn. Tevens is een gegeneraliseerde reactie op varicella zoster virus mogelijk. Er dient dan ook altijd een PCR worden afgenomen voor herpes simplex virus 1 en 2, varicella zoster en een PCR enterovirus met genotypering. Behandeling van milde HVMZ ziekte is in de meeste gevallen niet nodig, hierbij is de verwachting dat de symptomen na 1 week verdwijnen. [1,3]. De anamnese is belangrijk om op het goede spoor te komen, zoals bij onze patiënt waarbij naar voren kwam dat zijn zoontje HVMZ doorgemaakt had.

SAMENVATTING

Een atypische uitgebreide presentatie van hand- voet- en mondziekte (HVMZ) veroorzaakt door het coxsackievirus A6 (CVA6) in combinatie met constitutioneel eczeem wordt beschreven. CVA6 is een zeldzaam gerapporteerde verwekker van HVMZ. Dit geeft vaker gegeneraliseerde klachten, met name bij beschadigde huid zoals door constitutioneel eczeem. CVA6 leidt hiernaast vaker tot HVMZ bij volwassenen dan de meer bekendere HVMZ veroorzakers coxsackievirus A16 of het enterovirus 71. Het huidbeeld bestaat uit pijnlijke erythematous-livide maculae-papels en vesikels. Frequent is er sprake van een uitbraak van HVMZ in de omgeving van de patiënt en is het zinvol om hiernaar te informeren.

TREFWOORDEN

hand-voet- en mondziekte - constitutioneel eczeem - coxsackievirus

SUMMARY

An atypical presentation of hand foot and mouth disease (HFMD) caused by the coxsackievirus A6 (CVA6) in combination with atopic dermatitis (AD) is described. CVA6 is a rare causative agent for HFMD. It can cause generalized skin symptoms, especially on damaged skin, for example with AD. CVA6 related HFMD is more often symptomatic at adults than the classic HFMD caused by coxsackievirus A16 or the enterovirus 71. The skin symptoms include painful widespread erythematous maculopapular exanthema with vesicles. In most patients there has been exposure to HFMD for example by their children.

KEYWORDS

hand foot and mouth disease - atopic dermatitis - coxsackievirus

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Lott JP, Liu K, Landry ML, Nix WA, Oberste MS, Bolognia J, et al. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):736-741.
2. Lynch MD, Sears A, Cookson H, Lew T, Laftah Z, Orrin L, et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jul;40(5):525-528.
3. Bolognia J, Schaffer JV, Cerroni L. *Ch 81 Other Viral Diseases. Dermatology*. Fourth edition. ed. [Philadelphia, Pa.]: Elsevier; 2018. p. 1425-6.

4. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordero KM, Yagi S, Howard R, et al. 'Eczema coxsackium' and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e149-57.
5. Banta J, Lenz B, Pawlak M, Laskoski K, Seykora C, Webber B, et al. Notes from the field: outbreak of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6 among basic military trainees - Texas, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jul 8;65(26):678-80.
6. Broccolo F, Drago F, Ciccarese G, Genoni A, Puggioni A, Rosa GM, et al. Severe atypical hand-foot-and-mouth disease in adults due to coxsackievirus A6: Clinical presentation and phylogenesis of CV-A6 strains. *J Clin Virol*. 2019 Jan;110:1-6.
7. LCI-RIVM. Richtlijn Hand-voet-mondziekte. 2018; Available at: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hand-voet-mondziekte>. Accessed Maart, 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Nini Sieben

E-mail: n.e.sieben@umcg.nl



Allergische contactcheilitis veroorzaakt door tin in tandpasta

C.C.A. van Amerongen¹, A. de Groot², R.J. Volkering¹, M.L.A. Schuttelaar³

Bij allergische reacties op tandpasta denkt men meestal aan smaakstoffen. Dat het metaal tin ook de oorzaak kan zijn, zal misschien verbazing wekken, maar is mogelijk niet eens zeldzaam.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1, een 69-jarige atopische man (gepensioneerd schilder), presenteerde zich op onze polikliniek met sedert 6 maanden terugkerende zwelling met pijnlijke kleine blaren en rode verkleuringen in de mond en korsten op zijn lippen.

Patiënt 2, een 62-jarige niet-atopische huisvrouw, werd verwezen naar de polikliniek voor evaluatie van een jaar daarvoor ontstane roodheid van het tandvlees en een rood-schilferende huid rond de mond. Bij navraag bleek dat beide patiënten Sensodyne Rapid Relief tandpasta hebben gebruikt en patiënt 2 ook Urtekram Aloë Vera tandpasta. Patiënt 2 poetst haar tanden inmiddels met alleen water, waarna de klachten geheel verdwenen.

Bij dermatologisch onderzoek werd bij patiënt 1 iets oedemateus lippenrood gezien met crustae (figuur 1). In de mondhoeken fissuren. Gingiva mild erythemateus en tong en wangslijmvlies toonden enkele oppervlakkige erosies. Patiënt 2 had op het moment van onderzoek geen afwijkingen.

In de differentiële diagnose werd bij patiënt 1 gedacht aan cheilitis granulomatosa, contactallergie, sarcoidose, ziekte van Crohn, en een auto-immuun blaarziekte. Aangezien de klachten bij patiënt 2 geheel verdwenen waren na het staken van het gebruik van de tandpasta, was er een sterke verdenking op contactallergie.

Bij beide patiënten werden plakproeven verricht met de Europese Basisserie (TRUE Test panel 1 en 2, aangevuld met additionele allergenen), tandartsenreeks en metalenreeks. Patiënt 2 werd ook nog getest met de cosmetica- en parfumreeks. De plakproeven werden afgelezen op dag (D) 3 en D7; de resultaten zijn weergegeven in tabel 1.

Patiënt 1 liet een positieve reactie op tin 50% pet. (petrolatum, zachte paraffine) zien. Patiënt 2 toonde positieve reacties op tin 50% pet. en op limoneenhydroperoxide 0,3% pet. De bestanddelen van de Sensodyne Rapid Relief tandpasta werden hierop bestudeerd en dit liet de aanwezigheid van

stannous fluoride (tinfluoride) zien. Bij patiënt 2 werden de bestanddelen van de Urtekram Aloë Vera tandpasta bekeken, waaruit bleek dat deze limoneenhydroperoxide bevatte. In een tweede testsessie werden aanvullende plakproeven verricht met de tandpasta's onverdund en in een verdunningsreeks, met tin in een verdunningsreeks en met de tinzouten tinchloride, tinoxalaat en tinfluoride. Tevens ondergingen 40 controles plakproeven met tin en de verschillende tinzouten, waaruit bleek dat tinchloride 1% pet. een aanzienlijk aantal irritatie-reacties veroorzaakte.

DIAGNOSE

Allergische contactcheilitis veroorzaakt door tin in tandpasta, bij patiënt 2 eveneens door limoneenhydroperoxide.

BESPREKING

Nadat patiënt 1 was overgestapt naar een tandpasta zonder tin verdwenen alle symptomen. Patiënt 2 was al overgestapt naar Urtekram Aloë vera tandpasta met initiële verbetering



Figuur 1. Patiënt 1; oedemateus lippenrood met crustae

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog np, Wapserveen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Overzicht plakproef resultaten.

		Patiënt 1				Patiënt 2			
Plakproefreeks	Concentratie, vehiculum	Dag 3		Dag 7		Dag 3		Dag 7	
Metalenreeks									
1e testsessie: Tin	50% pet.	+		+		+		++	
2e testsessie: Tin	50% pet.	+		++		nv		nv	
Parfumreeks									
Limoneenhydroperoxide	0.3% pet.	nv		nv		+		-	
Tandpasta									
Sensodyne Rapid Relief tandpasta	Onverdund	+++		+++		+++		+	
	50% aqua	++		++		+		+	
	30% aqua	++		++		nv		nv	
	10% aqua	++		++		?		+	
	5% aqua	nv		nv		-		-	
	3% aqua	+		+		-		-	
Urtekram Aloe vera tandpasta	Onverdund	nv		nv		+		+	
	50% aqua	nv		nv		+		+	
	10% aqua	nv		nv		+		+	
	5% aqua	nv		nv		+		+	
	3% aqua	nv		nv		?		+	
Aanvullende stoffen									
Tin	30% pet.	-		-		++		+	
	10% pet.	-		-		+		+	
	3% pet.	-		-		-		-	
	1% pet.	-		-		-		-	
Tinoxalaat	1 % pet.	++		++		++		++	
Tinchloride	1 % pet.	+++		++		+++		+++	
		pet.	aqua	pet.	aqua	pet.	aqua	pet.	aqua
Tinfluoride	0.5% pet. en aqua	++	+	++	+	+++	?	+++	+
	0.15% pet. en aqua	+	-	+	+	++	+	++	+
	0.05% pet. en aqua	+	-	+	-	++	-	++	-
	0.015% pet. en aqua	-	-	-	-	?	-	+	-
Natriumfluoride	0.5-0.15-0.05-0.015% pet. en aqua	-	-	-	-	-	-	-	-

nv: niet verricht; pet: petrolatum

van haar klachten, die echter snel recidiveerden. Dit werd verklaard door haar contactallergie op limoneenhydroperoxide, een bestanddeel van de Urtekram tandpasta (www.urtekram.nl). Na het staken van gebruik van deze tandpasta verdwenen al haar klachten.

Tin(II)fluoride (CAS-nr. 7783-47-3) is een zout van het element tin. Tinfluoride kan in geringe hoeveelheden in tandpasta voorkomen waarbij het zich onderscheidt van andere ingrediënten doordat het tandgevoeligheid vermindert. [1] Symptomen veroorzaakt door contactallergie op tandpasta manifesteren zich vaak als cheilitis of eczeem rond de mond. Intra-orale klachten komen minder vaak voor. Hoewel cheilitis één van het belangrijkste symptomen is, wordt een contactallergie door tandpasta onvoldoende herkend als mogelijke oorzaak van cheilitis, waarschijnlijk doordat contactallergie op deze producten niet vaak voorkomt. De Groot heeft in 2017 ruim 50 publicaties over contactallergie voor tandpasta geë-

valueerd. Vroeger bleken kaneelderivaten vaak de oorzaak te zijn. Dit heeft de laatste jaren echter plaatsgemaakt voor meer divers scala aan allergenen. [2] Onlangs is er een casus gepubliceerd van een patiënt met een contactallergie veroorzaakt door tinfluoride in hetzelfde merk tandpasta als onze patiënten gebruikten. [3]

Bij verdenking op allergie voor tandpasta kan het beste met een verdunningsreeks van het product getest worden; onverdund getest is er namelijk een kans op fout-positieve reacties. [2] Allergie voor tin kan aangetoond worden met tin 50% pet. en tinoxalaat 1% pet.

Dit artikel is eerder gepubliceerd in Contact Dermatitis: van Amerongen CCA, de Groot A, Volkering RJ, Schuttelaar MLA. Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) - two cases. Contact Dermatitis. 2020;83(2):126-9.

SAMENVATTING

Wij presenteren 2 patiënten met klachten van het mondslijmvlies en de lippen, veroorzaakt door contactallergie voor tin in tandpasta. Bij plakproeven werden positieve reacties gezien op de tandpasta, tin en tinzouten.

TREFWOORDEN

contactallergie - contactcheilitis - tandpasta - tin(II)fluoride - tinfluoride - CAS-nummer 7783-47-3

SUMMARY

We present 2 patients with complaints of the oral mucosa

and lips caused by contact allergy to tin in toothpaste. Patch tests showed positive reactions to the toothpaste, tin and salts of tin. (previously published in *Contact Dermatitis* 2020;83(2):126-9)

KEYWORDS

contact allergy - cheilitis - toothpaste - tin - stannous fluoride - CAS no. 7783-47-3

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Johannsen A, Emilson CG, Johannsen G, Konradsson K, Lingström P, Ramberg P. Effects of stabilized stannous fluoride dentifrice on dental calculus, dental plaque, gingivitis, halitosis and stain: A systematic review. *Heliyon*. 2019;5(12):e02850.
2. De Groot A. Contact allergy to (ingredients of) toothpastes. *Dermatitis*. 2017;28(2):95-114.
3. Toma N, Horst N, Dandelooy J, Romaen E, Leysen J, Aerts O. Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2018;78:304-306.

CORRESPONDENTIEADRES

Cynthia van Amerongen

E-mail: c.c.a.van.amerongen@umcg.nl



What's new in pemphigus?

B. Horváth¹, H. Rashid², J.M. Meijer¹, M.C. Bolling¹

Pemphigus omvat een heterogene groep van zeldzame, chronische en potentieel levensbedreigende auto-immuun blaarziekten met intra-epitheliale acantholyse veroorzaakt door autoantistoffen gericht tegen desmosomale eiwitten, met als gevolg blaarvorming op de huid en slijmvliezen. De twee meest voorkomende subtypen zijn pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF). De verschillende subtypes van pemphigus worden onderscheiden op basis van de kliniek, autoantigenen, diagnostiek en comorbiditeiten. Wij beschrijven hier de revolutionaire stap van rituximab in de behandeling van pemphigus waarbij de behandeldoelen aanzienlijk zijn veranderd.

Pemphigus vulgaris (PV) is de meest voorkomende vorm van pemphigus. De B-cel gemedieerde auto-immuunrespons leidt tot circulerende IgG antistoffen tegen de epidermale cadherines; desmogleïne 1 (Dsg 1) en desmogleïne 3 (Dsg 3). De betrokkenheid van de huid, slijmvliezen of beide is afhankelijk van de autoantistoffen en gebaseerd op de desmogleïne compensatie theorie. Met name de mucocutane vorm van pemphigus was een potentieel fatale ziekte. De mortaliteit van pemphigus daalde van 75% naar 30% met de introductie van systemische corticosteroiden in begin jaren '50. Mede door de bijwerkingen van systemische corticosteroiden bleef de mortaliteit hoger vergeleken met de algemene bevolking. Later, met de introductie van steroidsparende immunosuppressiva veranderde pemphigus in een chronische recidiverende ziekte waarbij langdurig immunosuppressieve therapie noodzakelijk was.

Rituximab, een anti-CD20-monoclonaal antilichaam, heeft tot een doorbraak geleid in de behandeling van pemphigus waarbij langdurige ziektevrije perioden zonder chronische medicatie een haalbaar doel is geworden.

Gebaseerd op eerder case-series en open-label studies hebben Joly et al. in 2017 het eerste gerandomiseerd onderzoek met rituximab in PV patiënten uitgevoerd. [1] Hieruit bleek dat rituximab een effectieve en veilige eerstelijnsbehandeling is voor PV. De combinatie van rituximab met een inductiekuur met hoge dosis Prednison was effectiever (hogere percentage patiënten met complete remissie) en vooral veiliger dan monotherapie met hoge dosis Prednison (figuur 1).

Deze buitengewone resultaten hebben geleid tot de registratie van rituximab voor PV en het herzien van de Europese richtlijn voor pemphigus. [2] De positie van rituximab werd gewijzigd naar eerstelijns therapie in combinatie met een korte stootkuur Prednison, met als doel om binnen vier weken ziektecontrole en binnen zes maanden complete remissie te

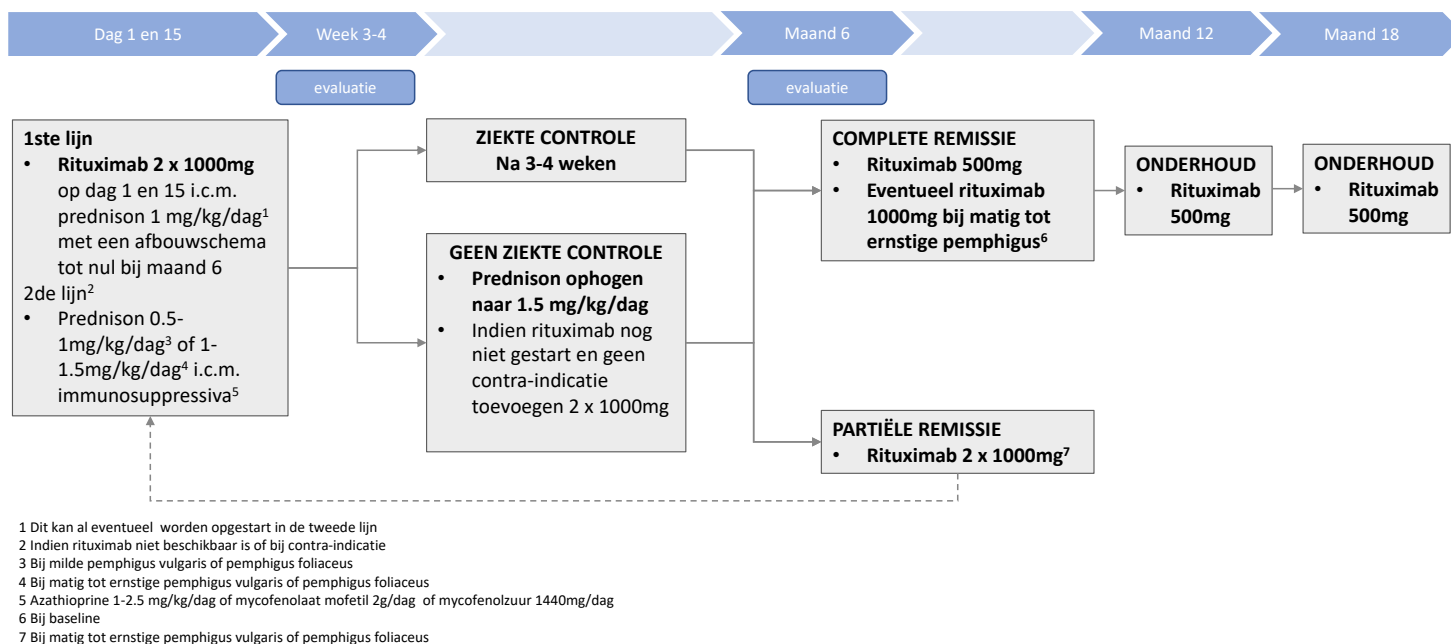
bereiken (voor de definitie van de uitkomstmaten zie Murrell DF, et al. JAAD 2008). Het dosisregime werd met het oog op complete remissie aangepast en gebaseerd op de post hoc analyse van het gerandomiseerd onderzoek. [3] In de dagelijkse praktijk wordt gestart met prednison 1mg/kg/dag in combinatie met rituximab 1000mg i.v. op dag 1 en 15. Over het algemeen wordt een herhaalinfuus van 500mg geadviseerd op maand 6, 12 en 18 bij patiënten die na 6 maanden complete remissie hebben bereikt. Bij de matige tot ernstige vorm van PV en PF kan de dosis en frequentie van rituximab afwijken. De milde vorm wordt gekenmerkt door uitsluitend orale betrokkenheid zonder belemmering van de intake, een body surface area (BSA) <5% en een PDAI score ≤ 15. Bij de matige tot ernstige variant is er juist sprake van meerdere aangedane slijmvliezen en ernstige orale afwijkingen met dysfagie, gewichtsverlies en hevige pijn of een BSA > 5%. Indien er sprake is van een initieel ernstige vorm van PV of PF met of zonder persisterende hoge Dsg titers én complete remissie, dat kan bij maand 6 ook 1000mg rituximab overwogen worden. Bij geen complete remissie wordt geadviseerd de cyclus van 2 keer 1000mg met een interval van twee weken te herhalen



Figuur 1. Het effect van rituximab op pemphigus vulgaris na 24 maanden: percentage van patiënten met complete remissie zonder therapie. (A) rituximab in combinatie met stootkuur prednison: 89% (B) prednison monotherapie: 34%

¹ Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Arts-onderzoeker, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Behandelalgoritme van rituximab bij pemphigus gebaseerd op de Europese richtlijn [2]

(figuur 2). Na 18 maanden mag de behandeling gestopt worden, aangezien er tot op heden geen bewijs is dat regelmatig herhaalinfusen de opvlammingen kunnen voorkomen. [2] De behandeling van opvlammingen van de ziekte is afhankelijk van de periode waarin deze optreden. Wanneer deze binnen 4 maanden optreden na het starten van rituximab en prednison, wordt de dosis van de prednison opgehoogd. Na 4-6 maanden is het advies om de cyclus van 2 gram rituximab eerder toe te dienen (figuur 2).

Recent hebben we met data uit de dagelijkse praktijk ook aangetoond dat de herhaalinfusen op maand 6 en 12 significant minder opvlammingen veroorzaakten. In ons retrospectief cohortonderzoek van 53 patiënten had de groep met herhaalinfusen significant minder opvlammingen in vergelijking met de groep zonder herhaalinfusen (40% vs. 71% $p=0.024$). [4] In een observationeel onderzoek naar pemphigus patiënten behandeld met rituximab zagen we niet alleen een significante verbetering in kwaliteit van leven (DLQI) maar ook een verminderde behandellast (TABQOL) (niet gepubliceerde data).

Omdat rituximab de CD20-positieve B-cellen (B-cellen tot pre-plasmacellen) elimineert vanuit de perifere bloedbaan, is het belangrijk om bewust te zijn van de consequenties van B-cel depletie zoals een verhoogde kans op infecties en van het vaccinatiebeleid. Een recent gepubliceerde systematische review toonde dat de eerder geadviseerde Pneumocystis jirovecii pneumonia profylaxe niet nodig is. [5] Verder bleek dat de bekende 'late onset neutropenia' (LON), die vooral optreedt tussen de 4 en 48 weken, minder vaak voorkomt bij pemphigus in vergelijking met andere auto-immuunziekten. [6] Toch moet men alert blijven voor het optreden van simpele infecties zoals herpes simplex en candida waarbij behandeling vaak nodig is.

In 2021 kan COVID-19 en de COVID-19-vaccinatie niet ontbreken in een update over rituximab. Volgens de laatste aanbevelingen lijken patiënten met auto-immuun blaarziekten in het algemeen geen verhoogde kans te hebben op COVID-19 of op een ernstigere beloop hiervan. [7] Er zijn tot op heden geen studies gepubliceerd over het effect van rituximab op het beloop van COVID-19 bij auto-immuunblaarziekten. Bij reumatologische aandoeningen lijkt het echter wel dat patiënten behandeld met rituximab meer kans hebben op een ernstigere ziektebeloop. [8] Ook is het belangrijk om te realiseren dat de depletie van B-cellen een belangrijk gevolg heeft op vaccinaties. Momenteel lopen postmarketing studies die het effect evalueren van verschillende COVID-19-vaccinaties in patiënten tijdens en na rituximab behandeling. Tot die tijd wordt het beleid van de griepvaccinatie overgenomen. Hierbij wordt geadviseerd om, indien mogelijk, bij voorkeur 4 weken voor het starten van rituximab het laatste vaccin te zetten en 6 maanden na behandeling met rituximab. [9]

Met de komst van biosimilars van rituximab zijn de hogere kosten van de behandeling met het oorspronkelijke middel Mabthera® verdwenen. Hoewel rituximab een hele effectieve behandeling is, zijn er steeds meer gerichtere behandelingen in opkomst. Het volledig humaan tweede generatie anti-CD20 middel ofatumumab kan een toegevoegde waarde zijn in rituximab refractaire pemphigus patiënten. [10] Daarnaast lopen er veel klinische studies met medicijnen die op verschillende punten ingrijpen in de B-cel signalering, differentiatie en, o.a. met een oraal Bruton's kinase inhibitor (Clin. Trial.Gov. NCT0376226), pascalisib een phosphatidylinositol 3-kinase- δ inhibitor (PI3K) (Clin.Trial.Gov. NCT03780166) en ivalumab een anti-BAFF-R monoclonal antibody (Clin.Trial.Gov. NCT01930175).

SAMENVATTING

Het anti-CD20 monoklonaal antilichaam rituximab is een revolutie in de behandeling van pemphigus, een zeldzaam en chronisch recidiverende auto-immuun blaarziekte. Met rituximab werd complete remissie zonder medicatie een haalbaar doel. Gebaseerd op recent onderzoek werd rituximab geregistreerd voor pemphigus vulgaris. De behandeling is niet alleen veilig en effectief maar verbetert ook de kwaliteit van leven en vermindert de behandellast. Ondanks het gebrek aan data in pemphigus lijkt de behandeling met rituximab in reumapatiënten een verhoogd risico te hebben op een ernstigere beloop van COVID-19. Er zijn nog geen data over de effectiviteit van COVID-19-vaccinaties in pemphigus patiënten behandeld met rituximab.

TREFWOORDEN

auto-immuun blaarziekte – pemphigus - rituximab

SUMMARY

The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab is a revolution in the treatment of pemphigus, a rare and chronic relapsing autoimmune blistering disease. Complete remission off-therapy became an attainable goal with rituximab. Based on latest research, rituximab was approved for pemphigus vulgaris. Rituximab is not only safe and effective, but also improves the quality of life and reduces the treatment

burden. Despite the lack of data in pemphigus, rituximab treatment in patients with rheumatic diseases may cause an increased risk for a severe course of COVID-19. There is no data on the effectiveness of COVID-19 vaccinations in pemphigus patients treated with rituximab.

KEYWORDS

autoimmune blistering disease – pemphigus - rituximab

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Rashid, Meijer en Bolling rapporteren geen belangenverstremgeling.

Horváth rapporteert vergoedingen van Janssen-Cilag (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), AbbVie (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Novartis Pharma (Adviesraad, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), UCB Pharma (Adviesraad, consultaties), Leo Pharma (Consultaties), Solenne B.V. (Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Celgene (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Akari therapeutics (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Philips (Consultaties), Roche (Consultaties), Regeneron (Consultaties) en Sanofi (Consultaties).

LITERATUUR

1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017 May 20;389(10083):2031–40.
2. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–13.
3. Mignard C, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Balayé P, Prost-Squarcioni C, Houivet E, et al. Factors associated with short-term relapse in patients with pemphigus who receive rituximab as first-line Therapy: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 2020;156(5):545–52.
4. Rashid H, Lamberts A, van Maanen D, Bolling MC, Diercks GFH, Pas HH, et al. The effectiveness of rituximab in pemphigus and the benefit of additional maintenance infusions: Daily practice data from a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1503–5.
5. Murrell DF, Joly P, Werth VP. Guidelines for the use of prophylactic agents in pemphigus patients treated with rituximab depend on the individual patient's risk factors *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar
6. Boch K, Zillikens D, Langan EA, Schmidt E, Ludwig RJ. Low prevalence of late-onset neutropenia after rituximab treatment in patients with pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1824–5.
7. Kridin K, Schonmann Y, Weinstein O, Schmidt E, Ludwig RJ, Cohen AD. The risk of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with bullous pemphigoid and pemphigus: a population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar 17:S0190-9622(21)00589-2.
8. Florence A, Nassim AA, Jean-David A, Didier A, Yannick A, Blanca AB, et al. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;(October 2020):527–38.
9. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, et al. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar 22;1-13
10. Klufas DM, Amerson E, Twu O, Clark L, Shinkai K. Refractory pemphigus vulgaris successfully treated with ofatumumab. *JAAD Case Reports* 2020;6(8):734–6.

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Horváth

E-mail: b.horvath@umcg.nl



What's new in pemfigoïd?

H. Rashid¹, B. Horváth², M.C. Bolling², J.M. Meijer²

Pemfigoïd is een heterogene groep van chronische subepidermale auto-immuun blaarziekten en wordt gekenmerkt door circulerende autoantistoffen gericht tegen eiwitten in het hemidesmosoom in de epidermale basaalmembraanzone (BMZ). Verschillende subtypen worden onderscheiden binnen deze groep, onder andere bulleus pemfigoïd (BP), nonbulleus pemfigoïd (NBP) en slijmvliespemfigoïd (MMP). Dit artikel geeft een overzicht van nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot NBP, de nieuwe richtlijn van MMP en van pemfigoïd als gevolg van glucoseverlagende DPP4-remmers en immunotherapie (immune-checkpoint remmers).

NONBULLEUS EN BULLEUS PEMFIGOÏD

Circa 1 op de 5 patiënten met pemfigoïd ontwikkelt geen blaren, hiervoor wordt de naam nonbulleus pemfigoïd (NBP) gebruikt. De cutane afwijkingen binnen dit subtype zijn heterogeen en bestaan voornamelijk uit jeukende erythematuze en urticariële papels, plaques en noduli. Omdat de klinische symptomen kunnen lijken op andere jeukende inflammatoire dermatosen leidt dit vaak tot een diagnostische vertraging. [1] Een minderheid van deze patiënten (circa 10%) ontwikkelt alsnog blaren tijdens de follow-up. [1] De klinische symptomen en histopathologie zijn niet voldoende om de diagnose NBP te stellen. Een huidbiopt voor directe immunofluorescentie (DIF) is de gouden standaard voor de diagnose van NBP en bulleus pemfigoïd (BP), met een berekende sensitiviteit van 88,3%. Daarnaast vormt de serologische test indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten humane huid (salt-split-skin [SSS]) een aanvulling op patiënten met een negatieve DIF test (11,3%). Het advies is om in ieder geval deze 2 testen uit te voeren bij een verdenking op pemfigoïd. Op basis van deze bevindingen zijn minimale criteria opgesteld voor de diagnose pemfigoïd ('2 uit 3 regel'): (1) jeuk met of zonder predominant cutane blaarvorming, (2) positieve DIF op een huidbiopt met afzetting van lineair IgG en/of C3c deposities langs de BMZ in een n-serratiepatroon en (3) positieve epidermale aankleuring van IgG met IIF SSS in serum. [2]

Behandeling met transcutaan systemisch clobetasolcrème (van kaak tot teen) bij milde vormen van pemfigoïd is effectief met relatief weinig bijwerkingen in vergelijking met orale corticosteroiden. Daarnaast geeft methotrexaat in lage doseringen (7,5-15mg/wk) een goede respons bij gegeneraliseerde vormen van NBP. [3] Er lopen momenteel meerdere klinische studies voor BP met onder andere monoklonale antilichamen die ingrijpen op verschillende pathways, waaronder de interleukine pathway, maar ook medicijnen die ingrijpen op het complementsysteem (tabel 1).

Tabel 1. Overzicht van huidige klinische trials in pemfigoïd

Interventie	Eigenschappen	ClinicalTrials.gov Identifier
Rituximab	Anti-CD 20	NCT00286325 ³
Rituximab (Mabthera)	Anti-CD 20	NCT00525616 ³
Rituximab i.c.m. Omalizumab	Anti-CD 20 Anti-IgE	NCT04128176 ¹
Omalizumab Prednison	Anti-IgE	NCT00472030 ³
Benralizumab Placebo	Anti-IL-5-receptor	NCT04612790 ²
Mepolizumab Placebo	Anti-IL-5	NCT01705795 ³
Dupilumab Placebo Orale corticosteroiden	Anti-IL-4/IL-13	NCT04206553 ²
Ustekinumab	Anti-IL-12/IL-23	NCT04117932 ²
Ixekizumab	Anti-IL-17A	NCT03099538 ³
Tildrakizumab	Anti-IL-23	NCT04465292 ¹
Avdoralimab	Anti-C5aR1	NCT04563923 ²
rVA576 (Coversin)	Anti-C5 & LTB ₄	NCT04035733 ³
Bertilimumab	Anti-eotaxin-1	NCT02226146 ³
AKST4290 Mometasonfuroaat Placebo	Anti-CCR3 (eotaxin receptor)	NCT04499235 ²
NPB-01 Placebo	Intraveneus immunoglobuline	NCT01408550 ³ NCT00809822 ³

¹ Nog geen werving; ² Werving; ³ Voltooid

NIEUWE RICHTLIJN VOOR SLIJMVLIESPEMFIGOÏD

Slijmvliespemfigoïd (MMP) is de overkoepelende term voor pemfigoïd met predominant slijmvliesbetrokkenheid. [4] Nieuwe inzichten met betrekking tot diagnostiek en therapie hebben geleid tot het ontwikkelen van een nieuwe multidisciplinaire richtlijn voor MMP, geïnitieerd door de EADV. Bij MMP moet onderscheid worden gemaakt tussen monosite en multisite betrokkenheid. Mild tot matig MMP wordt gekenmerkt door afwijkingen beperkt tot de orale mucosa (figuur 1) terwijl ernstig MMP gepaard gaat met betrokkenheid van de conjunc-

¹ Arts-onderzoeker, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

tiva, larynx, farynx, oesophagus of genitalia. De orale mucosa is het vaakst aangedaan (85%) gevolgd door de conjunctivae (30-60%), genitalia (25%), nasale mucosa (20-40%), faryngeale en laryngeale mucosa (5-20%) en oesophagus (5-15%). De huid kan ook aangedaan zijn, maar dit staat niet op de voorgrond. Nieuwe afwijkingen op andere slijmvliezen kunnen zich ontwikkelen tijdens follow-up. Het wordt daarom aanbevolen om nieuw gediagnosticeerde patiënten te laten screenen door een oogarts en KNO-arts en ook gedurende de follow-up bij het ontstaan van klachten om irreversibele schade zoals blindheid te voorkomen.

Het stellen van de diagnose MMP kan uitdagend zijn door de heterogene klinische presentatie en lagere titers van circulerende autoantistoffen. Een recent gepubliceerde studie naar de diagnostische waarde van MMP toonde dat DIF van de aangedane mucosa de gouden standaard is voor de diagnose van MMP met een hogere diagnostische gevoeligheid dan IIF SSS. [5] Het biopt voor DIF wordt bij voorkeur afgenomen van de perilesionale mucosa en indien onuitvoerbaar van de niet-aangedane orale mucosa, bij voorkeur 1cm vanaf de mondhoek. [6] Bij een negatieve DIF uitslag wordt geadviseerd het biopt te herhalen op een andere lokalisatie of van de niet-aangedane huid. De recent ontwikkelde keratinocyte footprint assay is een specifieke test voor het aantonen, dan wel uitsluiten van MMP met antistoffen tegen laminine-332. Dit is van belang vanwege een associatie tussen anti-laminine 332 reactiviteit en onderliggende maligniteit.

De behandeling en monitoring van MMP vergt een multidisciplinaire aanpak in gespecialiseerde centra in samenwerking met de dermatologie, oogheelkunde, KNO en MKA. De richtlijn MMP adviseert bij mild tot matige ziekte als eerstelijnsbehandeling lokale corticosteroiden, gevolgd door dapson of methotrexaat en vervolgens azathioprine of mycophenolaatmofetil. Bij ernstig MMP is de eerstelijnsbehandeling dapson of cyclofosfamide in combinatie met orale corticosteroiden, gevolgd door rituximab, intraveneus immunoglobuline en uiteindelijk anti-TNF-alfa inhibitors.

PEMFIGOÏD DOOR DPP4-REMMERS EN IMMUNOTHERAPIE

Sinds kort is bekend dat pemfigoïd kan ontstaan als bijwerking van dipeptidylpeptidase4 (DPP4) remmers en van immuncheckpoint inhibitors (ICI's). DPP4-remmers (sitagliptine, vildagliptine, linagliptine, saxagliptine) behoren tot de nieuwe generatie glucoseverlagende therapieën voor diabetes mellitus II. De eerste casus over pemfigoïd geïnduceerd door DPP4-remmers werd in 2012 gepubliceerd. [7] Vildagliptine wordt het vaakst geassocieerd met pemfigoïd. De tijd tussen het starten van DPP4-remmer en het ontwikkelen van pemfigoïd bedraagt enkele maanden tot meer dan een jaar. Het is nog onduidelijk wat voor effect het stoppen van DPP4-remmers heeft op het ziekteverloop van pemfigoïd. [8]

ICI's worden in toenemende mate gebruikt als behandeling van gemetastaseerde of vroegere curatieve stadia van maligniteiten. De werking van PD1-remmers, PD-L1-remmers en CTLA4-remmers berust op de activatie van het lymfocytair anti-tumor immuunrespons die initieel door de tumor wordt



Figuur 1. Desquamatieve gingivitis bij een patiënt met slijmvliespemfigoïd.

afgeremd. Dit gaat gepaard met een breed scala van immuun-gerelateerde bijwerkingen, circa 35-45% van de patiënten rapporteerde milde tot ernstige cutane bijwerkingen. [8]

Zeldzame, maar in toenemende mate gerapporteerde bijwerkingen zijn bulleuze huidreacties. Naast BP zijn er ook gevallen beschreven met bulleuze erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson syndroom, lichen planus pemphigoides en pemphigus-like reacties. [10] De eerste casus over BP geïnduceerd door PD1-remmer pembrolizumab werden gepubliceerd in 2015. [10] Het optreden van BP wordt met name gerapporteerd bij PD1- en PD-L1-remmers waarbij de blaren meestal na 5-6 maanden na het starten van ICI's ontstaan. Jeuk kan echter al pre-existent aanwezig zijn. [11] Daarom is het advies om vroegtijdig immunofluorescentie onderzoek te verrichten in het geval van matige tot ernstige jeuk tijdens ICI therapie. Huidafwijkingen met blaarvorming met meer dan 30% van het lichaamsoppervlakte of slijmvliesbetrokkenheid moet als ernstig worden beschouwd waardoor behandeling met systemisch corticosteroiden of immunosuppressiva en het stoppen van ICI noodzakelijk kan zijn. [10,13]

Naast de bulleuze variant worden er ook casus beschreven van NBP als bijwerking van ICI's. Door de atypische presentatie en afwezigheid van blaren wordt dit waarschijnlijk ondergediagnosticeerd. [14] Het UMCG heeft een werkgroep immunotherapie waarbij verschillende disciplines samenwerken om patiënten met bijwerkingen van ICI's vroegtijdig te herkennen en te behandelen. Tot op heden zijn zes casus gerapporteerd van pemfigoïd als bijwerking van nivolumab en pembrolizumab waaronder BP, NBP, MMP en Brunsting-Perry pemfigoïd.

LITERATUUR

1. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):989-995.e2.
2. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):158-165.
3. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):355-363.

SAMENVATTING

De verschillende pemfigoïd subtypen laten zowel overeenkomsten als verschillen zien in etiologie, kliniek, diagnostiek en behandeling. Pemfigoïd kan veroorzaakt worden door nieuw geïntroduceerde medicijnen, zoals DPP4-remmers en immunotherapie. Nonbullous pemfigoïd leidt vaak tot een diagnostische vertraging door de afwezigheid van blaren. Nieuwe diagnostische criteria zijn voorgesteld voor bulleus en nonbullous pemfigoïd op basis van kliniek, directe immuunfluorescentie én serologisch onderzoek. Voor het stellen van de diagnose slijmvliespemfigoïd zijn vaak zowel biopten van mucosa als huid bijdragend. De behandeling van pemfigoïd kan variëren van lokale corticosteroiden tot systemische immunosuppressiva, waarbij huidige klinische studies zich voornamelijk richten op biologicals.

TREFWOORDEN

auto-immuun blaarziekte - bulleus pemfigoïd - nonbullous pemfigoïd - slijmvliespemfigoïd - immunotherapie - DPP4 remmers

SUMMARY

The different subtypes in pemphigoid show both similarities and differences in etiology, clinical presentation, diagnostics and treatment. Pemphigoid can be triggered by new drugs, such as DPP4 inhibitors and immunotherapy. Nonbullous pemphigoid often leads to a diagnostic delay due to absence of blisters. New diagnostic criteria have been proposed for bullous and nonbullous pemphigoid based on clinical presentation, direct immunofluorescence microscopy and serology. Both mucosal

and skin biopsies are helpful in diagnosing mucous membrane pemphigoid. The treatment of pemphigoid may vary from local corticosteroids to systemic immunosuppressive therapy. Current clinical trials are mainly focused on biologicals.

KEYWORDS

autoimmune bullous disease - bullous pemphigoid - nonbullous pemphigoid - mucous membrane pemphigoid - immunotherapy - DPP-4 inhibitors

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Rashid, Meijer en Bolling rapporteren geen belangenverstrengeling.

Horváth rapporteert vergoedingen van Janssen-Cilag (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), AbbVie (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Novartis Pharma (Adviesraad, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), UCB Pharma (Adviesraad, consultaties), Leo Pharma (Consultaties), Solenne B.V. (Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Celgene (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Akari therapeutics (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Philips (Consultaties), Roche (Consultaties), Regeneron (Consultaties) en Sanofi (Consultaties).

- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):370-379.
- Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, Horvath B. Assessment of diagnostic strategy for mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2021 Apr 28:e211036. doi: 10.1001/jama-dermatol.2021.1036. Epub ahead of print. PMID: 33909024; PMCID: PMC8082433.
- Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):747-753. doi: 10.1111/bjd.18032. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31021396.
- Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb;26(2):249-53. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04062.x. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21466592.
- Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunol.* 2019 Jun 4;10:1238. doi: 10.3389/fimmu.2019.01238. PMID: 31275298; PMCID: PMC6593303.
- Majem M, García-Martínez E, Martínez M, Muñoz-Couselo E, Rodríguez-Abreu D, Alvarez R, Arance A, Berrocal A, de la Cruz-Merino L, Lopez-Martin JA. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):213-222. doi: 10.1007/s12094-019-02273-x. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31993963.
- Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol.* 2020 Nov-Dec;38(6):660-678. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.011. Epub 2020 Jun 27. PMID: 33341200.
- Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res.* 2015;25(3):265-268.
- Choi J, Anderson R, Blidner A, Cooksley T, Dougan M, Glezerman I, Ginex P, Girotra M, Gupta D, Johnson D, Shannon VR, Suarez-Almazor M, Rapoport BL, Lacouture ME. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2020 Dec;28(12):6119-6128. doi: 10.1007/s00520-020-05706-4. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32856211.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017 Nov 21;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z. PMID: 29162153; PMCID: PMC5697162.
- Singer S, Nelson CA, Lian CG, Dewan AK, LeBoeuf NR. Nonbullous pemphigoid secondary to PD-1 inhibition. *JAAD Case Rep.* 2019;5(10):898-903.

CORRESPONDENTIEADRES

Hanan Rashid

E-mail: h.rashid@umcg.nl



Een baby met blaren

R. Baardman¹, J.C. Duipmans², M.C. Bolling³

Er kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen aan blaarvorming bij een baby. Hier beschrijven we twee neonaten met mechanische huidfragiliteit en initieel milde blaarvorming en nagelafwijkingen, hetgeen helaas bleek te berusten op een ernstige vroeg letale vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB). Deze casus tonen dat de uitgebreidheid van de blaren niet altijd voorspellend is voor de prognose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Casus 1 – Een 4-dagen oude à terme neonaat werd door de kinderarts verwezen naar het Centrum voor Blaarziekten vanwege sinds de geboorte bestaande ontvellingen en huidafwijkingen rondom de nagels. In eerste instantie werd gedacht aan frictieblaren of impetigo bullosa, maar vanwege verdere uitbreiding van de huidafwijkingen onder antibiotica werd EB vermoed.

Casus 2 – Een 23-dagen oude à terme neonaat werd door de dermatoloog verwezen naar het Centrum voor Blaarziekten vanwege sinds 1 dag postpartum bestaande nagelafwijkingen en blaren. In eerste instantie werd gedacht aan impetigo bullosa, maar vanwege verdere uitbreiding van de blaren onder antibiotica werd EB (acquisita) vermoed.

Bij dermatologisch onderzoek waren beide neonaten helder en alert. Op de romp en nates waren erosies zichtbaar met granulerende wondbodem, gele crustae (figuur 1A), en enkele blaardaken (figuur 1B). Tevens verspreid over het lichaam enkele slappe en pral gespannen bullae en vesikels. Aplasia cutis congenita ontbrak. Rondom de nagels van de vingers en tenen zagen we paronychia met hypergranulatie, distale onycholyse en iets gele nagels (figuur 1C). Inspectie van de slijmvliezen toonde forse erosies op het palatum en de gingiva (figuur 1D). De skin-rub test was positief.

De werkdiagnose was een vorm van EB. Voor een uitgebreide differentiaal diagnose van een neonaat met blaarvorming, zie tabel 1.

Herhaalde huidkweken waren negatief, met lage infectieparameters (elders).

Casus 1 en 2 – Immunofluorescentie (IF) van twee Ø 4mm snap-frozen huidbiopten (gezonde huid en rand blaar) toonde een junctionele splijting, met volledige afwezigheid van laminine-332 (figuur 1F). Met DNA-analyse (whole-exome sequencing, EB panel) werden in beide gevallen twee pathogene mutaties in het *LAMB3* gen aangetoond.



Figuur 1. Klinische kenmerken en moleculaire afwijkingen bij aanvullend onderzoek bij beide neonaten met JEB-severe. (A) Op de nates een pral gespannen bulla en erosies, met granulerende wondbodem en gele crustae. (B) Uitgebreide erosies op de buik met een slappe bulla, blaardak nog aanwezig. (C) Periunguaal erytheem, hypergranulatie, iets gele nagels, crustae en distale onycholyse. (D) Intra-orale erosies van de gingiva. Aanvullend onderzoek middels IF toont een junctionele splijting (*) met volledige afwezigheid van laminine-332 bij beide neonaten (F) ten opzichte van controle (E).

¹ Arts-onderzoeker, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

² Verpleegkundig specialist, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

³ Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen..

Tabel 1. Differentiële diagnose bij een neonaat (<4 weken) met blaarvorming.

Blaren bij een neonaat <4 weken	1 ^e presentatie	Distributie (voorkeurslocatie)	Morfologie	Nikolsky gezonde huid	Splijtingsniveau
Infectieus <i>Viraal</i>					
• Herpes simplex	≥ Dag 1	Overall (scalp, torso)	Vesikels/pustels in rode hof	Negatief	Intra-epidermaal
• Varicella	< 2 weken	Gegeneraliseerd	Vesikels/pustels	Negatief	Intra-epidermaal
<i>Bacterieel</i>					
• Impetigo bullosa	≥ Dag 2	Luiergebied, peri-umbilicaal	Pustels, bullae, gele crustae	Negatief	Subcorneaal
• SSSS	≥ Dag 2	Gegeneraliseerd (perioraal)	Ontvellingen op rode bodem	Positief	Subcorneaal
• Candidiasis	≥ Dag 1	Gegeneraliseerd (luiergebied, plooien)	Erosief erytheem, pustels	Negatief	Intra-epidermaal (pustel)
Auto-immuun					
• Neonatale pemphigus	Congenitaal	Plooien, slijmvliesen	Ontvellingen, bullae	Positief	Intra-epidermaal
• Neonatale pemfigoïd	Congenitaal	Handen en voeten, gegeneraliseerd	Gespannen bullae	Negatief	Subepidermaal
Exogeen					
• FRICTIEBLAREN	≥ Dag 1	Lokaal	Erytheem, erosies, gespannen bullae	Negatief	Intra-epidermaal
• Brandwonden	≥ Dag 1	Lokaal	Erytheem, bullae, erosies	Negatief	Subepidermaal
• Insectenbeten	≥ Dag 1	Lokaal (blootgestelde huid)	Erythemateuze papels, noduli, vesikels	Negatief	Subepidermaal
Genetisch					
Epidermolysis Bullosa					
• EB Simplex	Congenitaal	Gegeneraliseerd, gelokaliseerd	Bullae, aplasia cutis	Positief/negatief	Intra-epidermaal
• Junctionele EB	Congenitaal	Gegeneraliseerd	Bullae, hypergranulatie, erosies, aplasia cutis	Positief	Lamina lucida
• Dystrofische EB	Congenitaal	Gegeneraliseerd, gelokaliseerd, plooien	Bullae, erosies, milia, verlittekening	Positief	Sublamina densa
• Focale dermale hypoplasie	Congenitaal	Overall (armen, benen, scalp)	Bullae, aplasia cutis	Negatief	Geen, dermale hypoplasie
• Mastocytose	≥ Dag 1	Overall	Bullae op peau d'orange	Negatief	Subepidermaal
• Incontinentia pigmenti	≥ Dag 1	Extremiteten	Vesikels, hyperkeratose	Negatief	Intra-epidermaal
• Bulleuze ichthyosis	Congenitaal	Gegeneraliseerd	Erythrodermie, bullae, erosies	Negatief	Intra-epidermaal

Congenitaal, presentatie bij de geboorte; ≥ dag 1, presentatie snel na de geboorte; ≥ dag 2, presentatie vanaf enkele dagen na de geboorte; < 2 weken, presentatie doorgaans in de eerste 2 weken na de geboorte. In alle gevallen geldt dit als mogelijk eerste presentatiemoment, het kan zich echter ook pas later (dagen tot weken) presenteren. Gebaseerd op de tabel 'Differentiaal diagnose blaren bij jonge kinderen' (voorheen in Huidhuis).

Op basis van het klinisch beeld en de uitslagen van aanvullend onderzoek werd de diagnose junctionele epidermolysis bullosa severe gesteld (JEB-severe, voorheen Herlitz).

BESPREKING

JEB-severe is een ernstige vorm van EB, een groep van genetische mechanobulleuze aandoeningen, die sterk in ernst variëren. Afhankelijk van het splijtingsniveau in de huid wordt EB verdeeld in vier hoofdvormen (EB simplex: intra-epidermaal (basaal), JEB: lamina lucida, dystrofische EB: sublamina densa en Kindler EB, gemend splijtingsniveau), met meer dan 30 verschillende subvormen. [1] EB is een zeldzame ziekte, met een incidentie van 41.3 (per 1.000.000 levendgeborenen) en prevalentie van 22.4 (per 1.000.000 personen), resulterend in ± 10 EB-geboortes per jaar en ± 400 EB-patiënten in Nederland. [2]

JEB-severe wordt veroorzaakt door biallelische mutaties in één van de drie genen verantwoordelijk voor laminine-332 (LAMA3, LAMB3 of LAMC2), een belangrijk hechtingsmolecuul ter plaatse van de lamina lucida in de basaalmembraan zone. Bij JEB-severe is laminine-332 geheel afwezig. Een neonaat met JEB-severe presenteert zich vaak met enkele solitaire blaren en nagelafwijkingen, in de loop van weken overgaande in meer gegeneraliseerde mechanische blaarvorming en wondgenezingsproblemen. Vaak gaat dit gepaard met slijmvliesbetrokkenheid (intra-orale erosies of blaren, en heesheid) en

soms met aplasia cutis congenita. Kenmerkend voor een vorm van EB is een positieve skin-rub test.

De diagnose EB wordt gesteld op basis van klinische kenmerken (onder andere blaren, milia, verlittekening, nagel- en tandafwijkingen), moleculaire afwijkingen (huidbiopten voor EM en IF: splijtingsniveau, structurele afwijkingen basaal-membraan zone en eiwitexpressie) en genetische afwijkingen (DNA-analyse: pathogene variatie(s) in één van de 16 EB-genen). [3] Histopathologie (verse blaar, <24 uur oud) is niet conclusief, wel kan door middel van het splijtingsniveau onderscheid gemaakt worden met staphylococcal scalded skin syndrome en impetigo bullosa, met beiden een subcorneale splijting.

Het snelste diagnosticum is IF op een snap-frozen huidbiopt, met een uitslag <24 uur in het Centrum voor Blaarziekten. Bij EB, met name bij de ernstige vormen, is snelle herkenning van het ziektebeeld en het stellen van een juiste diagnose essentieel om duidelijkheid te krijgen over de prognose en behandel mogelijkheden, of -beperkingen. Bovenal kan een juiste diagnose eventuele onzekerheid bij ouders wegnemen. Er is geen curatieve behandeling voor JEB-severe. Gezien de slechte prognose met een gemiddelde overleving van vier à vijf maanden is de zorg bij JEB-severe volledig gericht op het bieden van comfort, middels wondzorg en pijnbestrij-

ding. [2,4,5] Er vinden geen levensverlengende ingrepen/ behandelingen plaats. De palliatieve zorg kan thuis of in een ziekenhuis in eigen regio plaatsvinden, afhankelijk van de wensen van ouders. Bij JEB-severe treedt in de eerste weken uitbreiding van de wonden, blaren en erosies op. In de loop van weken tot maanden ontstaan failure to thrive, luchtwegproblematiek en een verhoogde infectiegevoeligheid welke uiteindelijk leiden tot vervroegd overlijden, in een palliatieve setting. Deze ernstige diagnose, de infauste prognose, het

beloop, en het uiteindelijke overlijden van een kind is voor de ouders vreselijk moeilijk en verdrietig. Aandacht voor de behoeften en wensen, en begeleiding van de ouders is een essentieel onderdeel van de zorg.

Na slechts 3 maanden overleden beide baby's, na palliatieve sedatie, aan de gevolgen van failure to thrive en uitgebreide huidloslating. Het klinisch beloop van beide casussen is kenmerkend voor JEB-severe.

SAMENVATTING

Junctionale epidermolysis bullosa severe (JEB-severe, voorheen Herlitz) is een ernstige, vroeg letale vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB), met een gemiddelde levensverwachting van vier tot vijf maanden. Opvallend genoeg is de blaarvorming bij JEB-severe in de eerste weken juist zeer mild en wordt in eerste instantie vaak een relatief onschuldige oorzaak van blaarvorming vermoed, zoals frictie of impetigo (bullosa). De diagnose kan snel worden gesteld met een snap-frozen huidbiopt voor immunofluorescentie op aanwezigheid van het eiwit laminine-332 (afwezig bij JEB-severe). In dit artikel beschrijven we twee neonaten met milde blaarvorming vanaf de geboorte en (kenmerkende) nagelafwijkingen, hetgeen helaas bleek te berusten op JEB-severe. Beide baby's overleden rond de leeftijd van drie maanden. Een snelle en adequate diagnose is belangrijk voor bepaling van de prognose en het maken van keuzes rondom het al dan niet inzetten van additionele interventies, in samenspraak met de ouders.

TREFWOORDEN

blaarziekte - (junctionale) epidermolysis bullosa – genodermatosen – Herlitz - neonaat

SUMMARY

Junctional epidermolysis bullosa severe (JEB-severe, formerly Herlitz) is a severe and early lethal type of the hereditary blistering disease epidermolysis bullosa (EB), with an average life expectancy of four to five months. Remarkably, in the first few weeks the blister formation is mild, and often relatively harmless causes of blistering are suspected, such as friction or impetigo (bullosa). The diagnosis is rapidly made with a snap-frozen skin biopsy for immunofluorescence microscopy to detect a potential deficiency of the protein laminin-332 (absent in JEB-severe). In this report we describe two neonates with mild blistering since birth and (characteristic) nail abnormalities, which unfortunately turned out to be JEB-severe. Both babies died around the age of three months. A quick and adequate diagnosis is essential for the prognosis and making choices whether or not to use additional interventions, in consultation with the parents.

KEYWORDS

blistering disease - (junctional) epidermolysis bullosa – genodermatoses – Herlitz - newborn

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614-27.
2. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):995-1006.
3. Has C, Bolling MC, Charlesworth AV, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):574-92.
4. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, et al. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):374-82.
5. Yuen WY, Duipmans JC, and Jonkman MF. The needs of parents with children suffering from lethal epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):613-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Rosalie Baardman

E-mail: r.baardman@umcg.nl



Toxische epidermale necrolyse: voorkomen is beter dan genezen

M. Vos¹, M.C. Bolling², B. Horváth²

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is een zeldzame, levensbedreigende, meestal geneesmiddel-geïnduceerde aandoening gekenmerkt door ernstige huid- en slijmvliesloslating met systemische betrokkenheid. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met TEN veroorzaakt door carbamazepine, die mogelijk te voorkomen was als rekening was gehouden met de afkomst van patiënt en er gescreend was op HLA-type.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 38-jarige man met blanco voorgeschiedenis van Indonesische afkomst werd vanuit de regio verwezen naar de spoedeisende hulp van het Universitair Medisch Centrum Groningen vanwege een verdenking op TEN. Hij had sinds een week een exantheem met koorts, een dikke keel en slikklachten, met daardoor wat dyspnoe. Aanvankelijk werd dit geduid als passend bij een pneumonie. Toen er in de daaropvolgende week blaren, erosies en slijmvliesbetrokkenheid optraden, werd patiënt verwezen. De klachten bleken negen dagen na het starten van carbamazepine te zijn ontstaan. Bij klinisch onderzoek zagen we een ziek ogende patiënt.

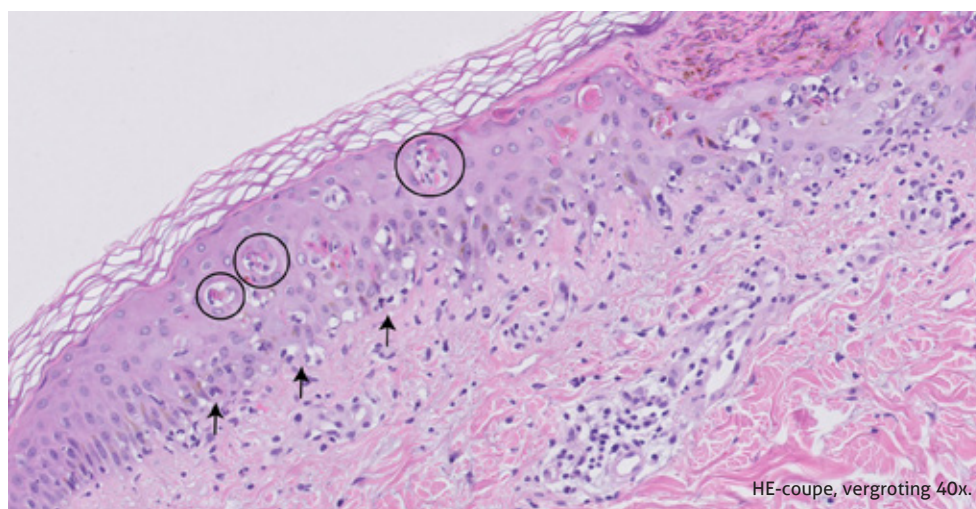
Vitale functies waren: lichaamstemperatuur 36,8°C, bloeddruk 168/83mmHg en een polsfrequentie van 89/min. Bij dermatologisch onderzoek werd verspreid over het lichaam dusky erytheem gezien met grote erosieve gebieden, pral gespannen vesikels en bullae, met tevens her en der atypisch targetoïde plaques. De orale en genitale mucosae waren deels erosief met crustae op de lippen. Bij oogheelkundig onderzoek toonden de conjunctivae en fornices geen evidente afwijkingen, de cornea vertoonde milde punctata beiderzijds maar geen erosies. De pseudo-Nikolsky (afschuiven van rode huid) was positief. Geschatte bodysurface area (erytheem) was 92%, het deel met bullae, erosies en loslating bedroeg 68% (figuur 1).



Figuur 1. Deels erosieve orale mucosae met buccaal wit beslag en op de lippen hemorragische crustae. Op de onderste extremiteit atypische targetoïde vlakke plaques met centraal bullae. Gegeneraliseerd over de romp een dusky erytheem met pral gespannen vesikels en bullae.

¹ Dermatoloog in opleiding, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. huidbiopsi (bovenbeen, laesionaal): de epidermis toont op meerdere niveaus aanwezigheid van necrotische keratinocyten, zonder volledige transepidermale necrose. Er is sprake van een grensvlakontsteking met lymfocyten. Rond de oppervlakkige vaatplexus een minimaal lymfocytair infiltraat zonder eosinofiele granulocyten. In de diepe dermis geen afwijkingen. Zwarte cirkels: necrotische keratinocyten; zwarte pijlen: aantasting grensvlak.

Differentieel diagnostisch werd gedacht aan toxische epidermale necrolyse, erythema exsudativum multiforme major, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms of een auto-immuun blaarziekte. Vanwege de verdenking op TEN volgde een spoedbiopsi met vriescoupe van laesionale huid, dat necrotische keratinocyten toonde op meerdere niveaus van de epidermis, zonder volledige transepidermale necrose (figuur 2). Directe en indirecte immunofluorescentie (IF) onderzoeken (immunoblot voor BP180 en BP230, serum op zoutgespleten huid en ELISA voor DSG 1, DSG 2 en NC16A) waren negatief. Op de ALDEN-score scoorde carbamazepine een 6 ("very probable"). Genotypering bleek positief voor HLA-B*15:02

Op basis van de anamnese, kliniek, histologie en negatieve IF-uitslagen stelden we de diagnose TEN op carbamazepine bij HLA-B15:02 dragerschap. Vanwege het uitgebreide aangedane huidoppervlak (>20%) werd patiënt overgeplaatst naar het brandwondencentrum van het Martini Ziekenhuis te Groningen. Er werd gestart met dexamethason pulse therapie (1,5mg/kg/dag) intraveneus gedurende 3 dagen, met nadien een afbouwschema van prednisolon. Adequate wondzorg werd ingezet. Binnen enkele dagen na het starten van de dexamethason trad re-epithelialisatie van de huid op en namen de erosies van de mucosae af. Patiënt werd 20 dagen na opname in goede gezondheid ontslagen naar huis. Follow-up bestond uit psychosociale begeleiding, oogheelkundige en dermatologische controles. De bijwerking van carbamazepine werd gemeld bij bijwerkingencentrum Lareb en bij RegiSCAR*.

BESPREKING

TEN behoort samen met het Stevens-Johnson syndroom (SJS) tot een spectrum van een zeldzame, levensbedreigende ziekte die gekenmerkt wordt door ernstige huid- en slijmvlieslos-

lating met systemische symptomen, meestal als reactie op een geneesmiddel en/of infectie.[1] Het onderscheid in dit spectrum berust op de uitgebreidheid van de aangedane huid, om op deze manier een inschatting te kunnen maken van de prognose. Bij SJS is minder dan 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan, van TEN spreekt men bij meer dan 30% loslating van de huid. [2] De incidentie bedraagt 2-7 per miljoen mensen per jaar met een mortaliteit van ongeveer 50% in het geval van TEN in het eerste jaar. [3] Het pathomechanisme van TEN is een type IVc hypersensitiviteitsreactie, waarbij cytotoxische T-lymfocyten de belangrijkste veroorzaker van weefselschade zijn. [4] Hoewel deze T-lymfocyten niet direct geactiveerd kunnen worden door medicijnen, kan dit veranderen als het medicijn bindt aan een groter eiwit en op deze manier een complex vormt. Zo kan carbamazepine een non-covalente binding aangaan met HLA-B*1502 en op deze manier herkend worden door de receptor van cytotoxische T-lymfocyten. [5]

Sinds 2004 is het verband tussen het gebruik van carbamazepine, dragerschap van het HLA-B*1502-allel en het frequent voorkomen van SJS/TEN bekend, toen in een studie bij Taiwanese alle onderzochte SJS/TEN patiënten (n=44) HLA-B*1502-drager waren. [6] Het HLA-B*1502- dragerschap komt met name in Zuid-Aziatische landen voor, met een prevalentie tot 6%. [7] In West-Europa lijkt bij autochtone inwoners dit HLA-type niet voor te komen. [8] In 2011 liet een prospectieve studie zien dat screening op het HLA-B*1502-type effectief was om SJS en TEN te voorkomen [9]. Voor die tijd al, vanaf 2007, adviseerde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) bij patiënten uit Azië te testen op het HLA-B*1502-allel voorafgaand aan het voorschrijven van carbamazepine. Ondanks dat carbamazepine na valproïnezuur het meest voorgeschreven anti-epilepticum in Nederland is, werd er tot voor kort in het Farmacotherapeutisch Kompas zeer beperkt

advies gegeven over het screenen op HLA-type bij carbamazepine gebruik. [10] Na onze melding bij bijwerkingencentrum Lareb werd de tekst onder het kopje 'waarschuwingen en voorzorgen' fors uitgebreid en wordt nu aanbevolen risicopatiënten voor start van behandeling te screenen op het HLA-B*1502-allel. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen adviseert ook personen van Aziatische afkomst 'indien mogelijk' te screenen op het betreffende allel voordat behandeling met carbamazepine gestart wordt. Wanneer de testuitslag bij deze patiënten positief is, dient carbamazepine niet gebruikt te worden tenzij een alternatieve therapie ontbreekt.

Kennis van de relatie van deze risicofactor voor het ontwikkelen van TEN op carbamazepine kan enerzijds van groot preventief belang zijn en anderzijds, als het leed reeds geschied is, helpen in de vroege herkenning en het zodoende eerder staken van het oorzakelijk medicijn.

**RegiSCAR: Europees register voor ernstige cutane bijwerkingen op medicatie.*

SAMENVATTING

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is een zeldzame, maar ernstige bijwerking van carbamazepinegebruik. Het risico op TEN bij gebruik van carbamazepine is verhoogd bij HLA-B*1502-dragerschap. Screenen op HLA-B*1502-dragerschap bij personen van Zuidoost-Aziatische afkomst, en bij dragerschap carbamazepine mijden, is bewezen effectief in het voorkomen van TEN. Hoewel screenen op HLA-dragerschap in Nederland niet gangbaar is voor het starten van medicatie, is het advies dat iedere patiënt van Zuidoost-Aziatische afkomst gescreend wordt op HLA-B*1502-dragerschap voor te starten start met carbamazepine.

TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyses - carbamazepine - HLA-B*15:02

SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare, but severe cutaneous adverse drug reaction to carbamazepine. The risk of developing TEN when using carbamazepine is higher in HLA-B*1502-positive subjects. Screening for HLA-B*1502 allele in patients from Southeast Asian descent and withholding carbamazepine in HLA-B*1502 positive patients is proven effective in preventing TEN. Although screening for HLA alleles is not common in the Netherlands prior to starting new medication, we recommend screening all patients of Southeast Asian descent for HLA-B*1502 prior to starting carbamazepine.

KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis - carbamazepine - HLA-B*15:02

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

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. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol.* 1994;102:28S-30S.
3. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol.* 1990;126:43-7.
4. Bellón T. Mechanisms of severe cutaneous adverse reactions: recent advances. *Drug Saf.* 2019; 42(8):973-992.
5. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1266-76.
6. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428:486.
7. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:15-21.
8. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:265-8.
9. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;364:1126-33.
10. Anti-epileptica: een update. *Pharm Weekbl.* 2009;44(36).

CORRESPONDENTIEADRES

Martin Vos

E-mail: m.vos02@umcg.nl



Een letale blaarvormende auto-immuunziekte

M.A. Lamberts¹, G.F.H. Diercks², K. de Leeuw³, J.M. Meijer⁴

Blaarvorming op de huid kan ook voorkomen bij andere auto-immuunziekten dan auto-immuun blaarziekten. In dit artikel presenteren wij een illustratieve casus van anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) geassocieerde dermatomyositis, een recent beschreven variant van dermatomyositis met een uniek fenotype bestaande uit orale en cutane ulcera en blaarvorming ter plaatse van de typische lokalisaties van dermatomyositis. Anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis heeft een verhoogd risico op interstitiële longziekte, veelal met een snel progressief beloop en een infauste prognose, zoals in deze casus. Kennis van de unieke klinische kenmerken van anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis is daarom van essentieel belang voor tijdige herkenning van dit ziektebeeld

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 75-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis presenteerde zich bij een perifeer dermatoloog met recent ontstane aften in de mond, blaren op de vingers en ulcera op de bovenbenen. De patiënt vermeldde tevens pijn in de bilspier, in toenemende mate algehele malaise, een verminderde eetlust en 7 kilogram gewichtsverlies in enkele weken tijd. Vanwege de blaarvorming werd onder de werkdiagnose bulleus pemfigoïd gestart met clobetasol 0,5 mg/g zalf en een stootkuur prednisolon, beide zonder effect. Vanwege klinische achteruitgang tijdens opname werd patiënte overgenomen in het UMCG

met verdenking op een onderliggende systeemziekte.

Dermatologisch onderzoek toonde in het gelaat een vurig, deels heliotroop erytheem en tevens erytheem in de hals, nek en op het coeur. Opvallend was de aanwezigheid van erytheem met herpetiform gegroepete uitgeponste ulcera ter plaatse van de strekzijde van de ellebogen, op de laterale zijde van de bovenbenen (figuur 1A), op de bovenrug en nates. Op de dorsale zijde van de handen waren erythemateuze papels zichtbaar ter plaatse van PIP en MCP gewrichten, met tevens periunguaal erytheem. Aan de palmaire zijde ter plaatse van de DIP, PIP en MCP gewrichten van de rechter hand waren een



Figuur 1. Cutane kenmerken van anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis.

A. Op het bovenbeen rechts, gelokaliseerd ter plaatse van het 'Holster sign', een twintigtal gegroepete lenticulaire uitgeponste ulcera.

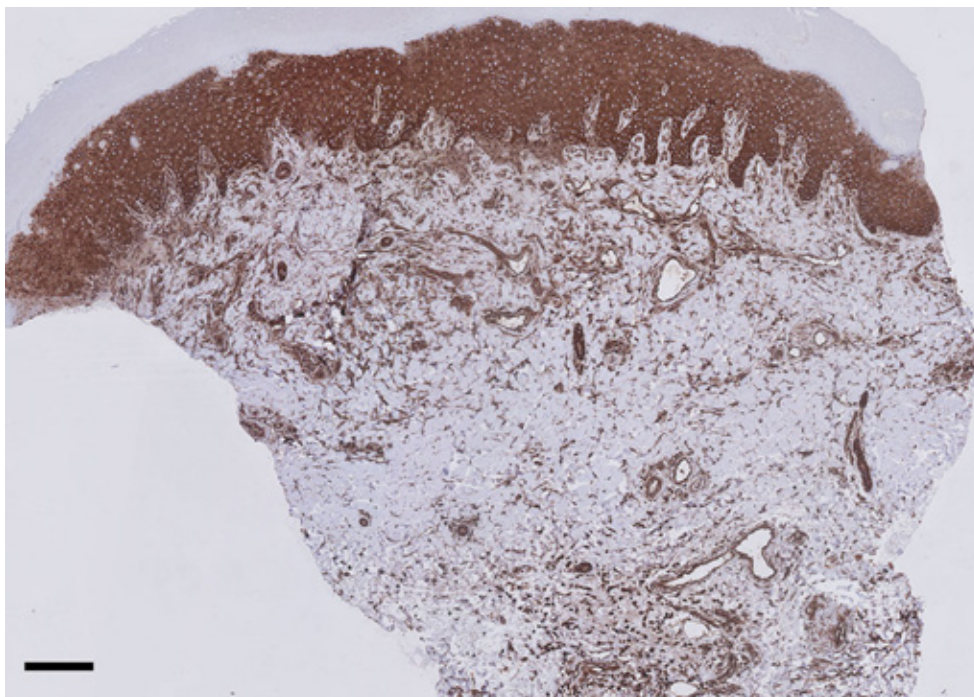
B. Aan de palmaire zijde van de rechter hand ter plaatse van meerdere gewrichten van digiti 2, 3 en 4 bullae en vesikels op erythemateuze ondergrond.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, afdeling Pathologie en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Internist-klinisch immunoloog, afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Histopathologie toont in bruin een sterk positieve human myxovirus resistance protein 1 (MxA) aankleuring van zowel de epidermis als de dermis, duidend op een type I interferon gemedieerde aandoening. De zwarte balk is 200 μ m.

vijftal pral gespannen bullae aanwezig (figuur 1B). Vanwege de distributie van de huidafwijkingen werd gedacht aan dermatomyositis. Aanvullend onderzoek toonde geen aanwijzingen voor de differentiaal diagnostische overwegingen van een gedissemineerde herpes zoster, vasculitis, (bulleuze) systemische lupus erythematosus, auto-immuun blaarziekten (bulleus pemfigoïd), erythema multiforme of een variant van porfyrie. Histopathologisch onderzoek van een bulla op de rechter hand toonde een gering perivascular lymfocytair infiltraat met apoptotische keratinocyten. Kleuring met human myxovirus resistance protein 1 (MxA) was sterk positief, passend bij een interferon type 1 gerelateerde aandoening (figuur 2). Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd CRP (70 mg/L), bezinking (112 mm/uur) en creatinine kinase (1003 U/L). Beeldvormend onderzoek via CT thorax-abdomen en PET-scan toonden geen tekenen van maligniteit. Een hoog resolutie CT scan (HRCT) van de longen liet matglas consolidaties zien, passend bij een niet-specifieke interstitiële pneumonitis. Een MRI van de bovenbenen toonde afwijkingen passend bij myositis, bevestigd in een spierbiopsie van de musculus quadriceps.

Bij opname werd met verdenking op dermatomyositis gestart met methylprednisolon 1000 mg voor 3 dagen, gevolgd door prednisolon 0,75 mg/kg/dag. Binnen enkele dagen werd patiënte toenemend respiratoir insufficiënt en overgebracht naar de intensive care. Herhaling van de HRCT scan toonde uitbreiding van de interstitiële longziekte (ILD). Inmiddels bevestigde de myositis-blot de aanwezigheid van myositis specifieke antistoffen gericht tegen MDA5, passend bij de diagnose anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis. Op de intensive care startte men met intraveneuze immunoglobuline, cyclo-

fosfamide, en nogmaals methylprednisolon; echter patiënte overleed korte tijd later ten gevolge van de dermatomyositis gerelateerde ILD.

BESPREKING

Dermatomyositis is een auto-immuunziekte gekarakteriseerd door chronische inflammatie van huid en spieren. [1] De diagnose wordt gesteld op basis van kliniek, detectie van dermatomyositis specifieke autoantistoffen, spieraafbraak gerelateerde bloedwaarden (creatinine kinase, lactaat dehydrogenase, ASAT en ALAT), elektromyografie en histopathologisch onderzoek van spier en/of huid. De klassieke dermatologische manifestaties van dermatomyositis bestaan uit: 1. heliotroop erytheem (erythemateuze plaques op de bovenste oogleden of periorbitaal), 2. Gottronse papels (erythemateuze papels op de strekzijde van gewrichten), 3. teken van Gottron (erythemateuze maculae over de strekzijden van gewrichten). [1] Andere ziektemanifestaties zijn spierzwakte van de proximale spieren van de bovenste- en onderste extremiteiten, oesophagus dysmotiliteit of ILD. Dermatomyositis kan eveneens zonder myositis voorkomen, ook wel amyopathische dermatomyositis genoemd.

Anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis werd in 2005 voor het eerst beschreven en kent een karakteristieke klinische presentatie van mucocutane afwijkingen. [2-4] Het meest typerend zijn cutane uitgeponste ulcera (40-82%), veelal gelegen op de strekzijde van gewrichten. Een tweede kenmerkende dermatologisch manifestatie zijn erythemateuze papels, plaques of maculae palmaire of aan de palmaire zijde van de vingers. Deze huidafwijkingen baseren zich mogelijk op een occlusieve vasculopathie die kan leiden tot ulcera en

zelfs blaarvorming zoals in de gepresenteerde casus. Andere ziektemanifestaties bestaan uit niet-verlittekenende alopecie (78%), orale ulcera (50%), panniculitis (20%) en hyperkeratose of squamæ aan de laterale zijde van de vingers (67%; mechanic hands). [3,4]

De meest belangrijke systemische complicatie van anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis is de vaak snel progressieve ILD in 42-100% van de patiënten, met aanzienlijke mortaliteit. [3-5] Cutane ulcera zijn een belangrijke voorspeller voor het ontwikkelen van ILD. Andere systemische manifestaties zijn

artritis en artralgie, koorts en vermoeidheid. Het risico op onderliggende maligniteit lijkt niet verhoogd bij anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis, maar screening is wel geadviseerd. De multidisciplinaire behandeling van dermatomyositis is gepersonaliseerd op basis van orgaanbetrokkenheid en bestaat veelal uit een combinatie van immunosuppressiva. In het geval van anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis is herkenning van de unieke klinische kenmerken van essentieel belang voor vroegtijdige diagnose en behandeling.

SAMENVATTING

Dermatomyositis is een auto-immuunziekte gekarakteriseerd door chronische inflammatie van huid en spieren. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) geassocieerde dermatomyositis is een recent beschreven dermatomyositis variant met unieke dermatologisch manifestaties bestaande uit uitgeponste cutane ulcera, palmar erytheem, papels of blaren op lokalisaties van dermatomyositis. Anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis gaat tevens gepaard met een verhoogd risico op een snel progressieve interstitiële longziekte, met aanzienlijke mortaliteit. Cutane ulcera zijn een belangrijke voorspeller voor het ontstaan van interstitiële longziekte. Wij presenteren een illustratieve casus van anti-MDA5 geassocieerde dermatomyositis.

TREFWOORDEN

auto-immuunziekte – systeemziekte – blaren - MDA-5 - melanoma-differentiaton-associated gene 5 – dermatomyositis - interstitiële longziekte

SUMMARY

Dermatomyositis is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of skin and muscle. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) associated dermatomyositis is a recently described variant that displays a unique dermatological phenotype consisting of punched-out cutaneous ulcers, palmar erythema, papules or blisters at typical sites of dermatomyositis. Moreover, anti-MDA5 associated dermatomyositis patients have an increased risk to develop a rapidly progressive interstitial lung disease with a potentially fatal course. Cutaneous ulcers are an important predictor for the development of interstitial lung disease. We report an illustrative case of anti-MDA5 associated dermatomyositis.

KEYWORDS

autoimmune disease - systemic disease – blisters - MDA-5 - melanoma-differentiaton-associated gene 5 – dermatomyositis - interstitial lung disease

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1955–1964.
2. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1571–1576.
3. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):776–785.
4. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul; 65(1): 25–34.
5. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):395–402.

CORRESPONDENTIEADRES

Aniek Lamberts

E-mail: m.a.lamberts@umcg.nl



Xeroderma pigmentosum (XP) is een zeldzame, autosomaal recessieve aandoening, waarbij er een defect is in het reparatie mechanisme van ultraviolet (UV)-geïnduceerde DNA-schade. Het wordt gekenmerkt door extreme fotosensitiviteit, huidveranderingen zoals vele lentigines en poikilodermie en het ontwikkelen van multiële huidmaligniteiten vanaf jonge leeftijd. Daarnaast kunnen er ook oculaire en neurologische afwijkingen ontstaan. Er bestaan acht verschillende groepen op basis van het betrokken gen, met zeer uiteenlopende kliniek. [1] In dit artikel beschrijven we een patiënt waarbij de diagnose XP pas op 65-jarige leeftijd werd gesteld vanwege, afgezien van de cutane maligniteiten, een mild fenotype. Een 'milde', late-onset vorm van XP met deze genetische variant is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

Een 65-jarige man bezocht het genodermatosen spreekuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Hij was doorverwezen door de klinisch geneticus naar aanleiding van verricht DNA-onderzoek naar erfelijke huidkanker (zie verderop) met de vraagstelling of er sprake kon zijn van XP. Hij heeft sinds een leeftijd van 29 jaar 21 basaalcelcarcinomen,

Patiënt heeft 2 broers en 5 zussen, waarvan één broer en één zus met beiden meer dan 30 huidmaligniteiten (zie stamboom, figuur 1). Patiënt komt van de boerderij en heeft daarna een binnenberoep gehad. Hij is als kind weleens tot blaren



40 Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie | jaargang 31 | nummer 6 | juni 2021



Figuur 2. Actinisch beschadigde huid op de onderarmen, handruggen en het hoofd-hals gebied met multi-pele bruine, witte en roze-erythemateuze maculae en enkele vlakke witte hyperkeratotische papels op de onderarmen. B: Gave huid op de boven- en onderbenen.

aan toe verbrand. Hij gebruikt adequate zonprotectie met Actinica en een UV-hoed. Hij gaat nooit onder de zonnebank en heeft nooit gerookt.

Bij dermatologisch onderzoek zagen we een patiënt met huidtype I-II volgens Fitzpatrick en een actinisch beschadigde huid op de onderarmen, handruggen en het hoofd-halsgebied met multi-pele bruine, witte en roze-erythemateuze maculae en enkele vlakke witte hyperkeratotische papels (figuur 2). Op de romp en benen zagen we een gave huid. Patiënt had geen droge huid.

Via de klinisch geneticus werd eerder DNA-diagnostiek via een genpanel met huidkankergenen verricht, met negatief resultaat. Daarop werd er Whole exome sequencing (WES) uitgevoerd. Hierbij werd compound heterozygotie aangetoond voor twee waarschijnlijk pathogene varianten ('missense mutaties') in het *ERCC2*-gen (XPD): c.1532G>A; p.(Arg511Gln) en c.1847G>A; p.(Arg616Gln).

De aangedane broer en zus bleken ook drager van beide

ERCC2-varianten. Vader van patiënt was drager van één van de twee varianten in het *ERCC2*-gen. Dit betekent dat moeder zeer waarschijnlijk drager van de andere *ERCC2*-variant zal zijn geweest. Beiden hadden geen XP-fenotype.

Onderzoeken door de oogarts en neuroloog toonden geen bijzonderheden.

Concluderend is er sprake van een 'milde', late-onset vorm van xeroderma pigmentosum type D (XPD) zonder neurologische of oculaire betrokkenheid, zeer waarschijnlijk op basis van de gevonden *ERCC2*-varianten.

Patiënt werd voorgelicht over adequate zonprotectie van zowel huid als ogen en geïnstrueerd over zelfcontrole van de huid. Hij blijft onder periodieke controle van zijn dermatoloog elders. Verdere controles bij de oogarts en neuroloog zijn alleen op indicatie aangezien daar eerder geen afwijkingen zijn werden gevonden. Tevens kreeg patiënt uitleg over de betekenis van de gendiagnostiek, waarbij zijn kinderen uitsluitend

XPD kunnen hebben als zij van hun moeder ook een mutatie in het *ERCC2*-gen gekregen zouden hebben. Die kans is zeer klein, derhalve is onderzoek daarnaar niet aangewezen en bestaat er voor hen geen indicatie voor (huid)controles.

BESPREKING

XP komt in Amerika en West-Europa bij ongeveer 1-2 op de miljoen mensen voor. De incidentie in Noord-Afrika en Azië ligt hoger door meer consanguiniteit. [1,2] De mediane leeftijd voor het krijgen van niet-melanocytaire huidkanker is 9 jaar en 22 jaar voor het krijgen van een melanoom. [3] Door UV-straling ontstaat DNA-schade. Normaliter wordt dit hersteld door het mechanisme genaamd nucleotide excision repair (NER). Bij XP is er sprake van een mutatie in één van de 8 genen die betrokken zijn bij het NER proces, bij XPD betreft dat het *ERCC2*-gen. [2] Doordat het DNA repair mechanisme bij de verschillende vormen van XP verstoord is, ontstaat versnelde huidveroudering en huidkanker.

Bij patiënten met XPD is de incidentie van huidkanker aanzienlijk toegenomen, echter minder in vergelijking met

bijvoorbeeld XPA-patiënten. Daarnaast verbranden patiënten snel bij minimale zonexpositie, hetgeen al in het eerste levensjaar kan optreden. [2,4] Oogafwijkingen kunnen voorkomen, maar zijn doorgaans milder dan bij patiënten met XPC, XPE en XPV. [5] Bij een groot deel van de patiënten met XPD kunnen er ook neurodegeneratieve afwijkingen voorkomen, zich meestal reeds presenterend in de tienerjaren. [2,4]

Bij de huidige casus traden de huidmaligniteiten pas vanaf de leeftijd van 29 jaar op, zonder oog- of neurologische afwijkingen. Hierdoor is de diagnose XP pas laat herkend. Beide varianten zijn afzonderlijk eerder bij XPD beschreven, waarbij de ernst van de fenotypes afhangt van de exacte combinatie van mutaties. [4,6] Het feit dat het genotype bij onze patiënt bestaat uit twee missense varianten, verklaart waarschijnlijk het relatief milde en late-onset fenotype.

Op basis van de huidige casus is het *ERCC2*-gen aan het DNA panel huidkankergenen toegevoegd in het UMCG, om zeldzame varianten van XP eerder te kunnen herkennen.

SAMENVATTING

We beschrijven een 65-jarige man met een relatief milde, late-onset vorm van XPD (op basis van twee *ERCC2* varianten). XP is een zeldzame, genetische afwijking in het DNA repair mechanisme waarbij voornamelijk veel en vroegtijdige huidmaligniteiten voorkomen. Er bestaat een grote diversiteit aan genetische en klinische varianten van XP. Vanwege de relatief late leeftijd (29 jaar) waarop de eerste huidmaligniteiten zich manifesteerden, werd de diagnose XP bij deze patiënt pas laat herkend. Bij mensen met veel huidmaligniteiten, maar zonder het standaard XP-fenotype, is het belangrijk ook aan een zeldzame en mildere variant van XP te denken.

TREFWOORDEN

xeroderma pigmentosum – huidmaligniteiten - XPD

SUMMARY

We present a 65-year old man with a relatively mild and late-onset form of XPD (resulting from two *ERCC2*-variants). XP is a rare, genetic disorder in the DNA repair mechanism, in which patients develop many and early skin malignancies. There are many different genetic and clinical variations of XP. Because of the relatively old age at presentation of the first skin malignancies (29 years), the diagnosis XP was recognized late. In patients with many skin malignancies but without the standard XP phenotype, it is important to consider a rare and mild form of XP.

KEYWORDS

xeroderma pigmentosum - skin malignancies - XPD

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2016 Jun;10(2):139-44.
2. Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Mar 1;113(9):E1236-45.
3. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011 Mar;48(3):168-76.
4. Lehmann AR. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev.* 2001 Jan 1;15(1):15-23.
5. Lim R, Sethi M, Morley AMS. Ophthalmic manifestations of xeroderma pigmentosum: a perspective from the United Kingdom. *Ophthalmology.* 2017 Nov;124(11):1652-1661.
6. Schäfer A, Gratchev A, Seebode C, Hofmann L, Schubert S, Laspe P, et al. Functional and molecular genetic analyses of nine newly identified XPD-deficient patients reveal a novel mutation resulting in TTD as well as in XP/CS complex phenotypes. *Exp Dermatol.* 2013 Jul;22(7):486-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolijn Haisma

E-mail: m.s.haisma@umcg.nl



Geagmineerde Spitz naevi: een zeldzaam fenomeen

R.J. Volkering¹, M.S. van Kester^{2,3}, G.F.H. Diercks⁴, M.J. Wiegman²

In zeer zeldzame gevallen komen Spitz naevi (SN) gegroepeerd voor in de vorm van geagmineerde Spitz naevi (GSN). Aan de hand van twee casus illustreren wij dat het stellen van de diagnose en het bepalen van het beleid lastig kan zijn.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Casus 1

Een gezonde 23-jarige vrouw werd verwezen in verband met een sinds de geboorte aanwezige rode papel op de linker bovenarm. Op 10-jarige leeftijd waren er een tweetal papels bijgekomen. Het voorgaande jaar ontstonden aan de periferie enkele nieuwe jeukende papels. Familieanamnese vermeldde geen melanomen en pancreascarcinomen. Een biopsie van elders toonde bij revisie een beeld passend bij een Spitz naevus (SN). Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op de linker bovenarm een gehypopigmenteerde nummulaire macula met hierin een tiental 2-6 mm grote erythemateuze, deels bruine, papels (figuur 1A). Vanwege de anamnestic vrij snelle verandering adviseerden wij de gehele laesie te excideren. Het excisiepreparaat toonde een epidermaal en dermaal gelegen symmetrische melanocytair laesie met epidermaal individu-

eel gelegen melanocytair cellen met plaatselijk grotere verticaal georiënteerde nesten met rondom retractieartefacten, en dermaal individueel gelegen epitheloïde cellen met ruim eosinofiel cytoplasma zonder cytonucleaire atypie of mitosen en positieve SOX10 kleuring (figuur 2). De diagnose geagmineerde Spitz naevus (GSN) werd gesteld. Gedurende de inmiddels 2 jaar durende follow-up is geen recidief opgetreden.

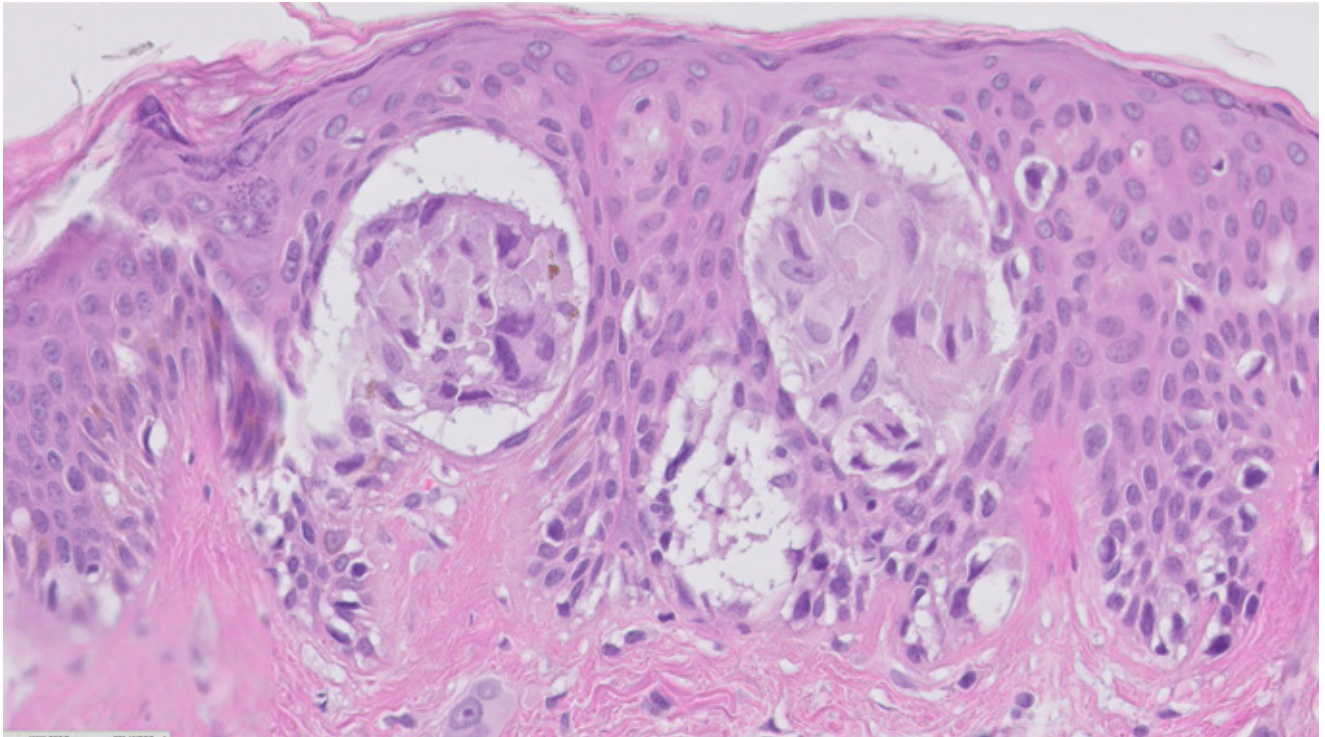
Casus 2

Een gezonde 3-jarige jongen ontwikkelde op 1-jarige leeftijd asymptomatische rode papels op de rechter wang die geleidelijk in aantal en grootte toenamen. In de familie komen geen melanomen en pancreascarcinomen voor. Wij zagen bij dermatologisch onderzoek op de rechter wang, nabij de mondhoek, gegroepeerd een zestal lenticulaire roodbruine papels (figuur 1B). Een biopsie toonde epidermaal een enkel nestje



Figuur 1. Klinisch beeld casus 1 (A) en casus 2 (B).

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, HagaZiekenhuis, Den Haag
- ⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Histologisch beeld casus 1 (HE-kleuring, vergroting 40x).

melanocytair cellen zonder ascensie en dermaal een epitheloïde tot spoelcellige melanocytair laesie met SOX10- en Melan-A-positieve cellen zonder cytonucleaire atypie of mitosen. De diagnose GSN werd gesteld. Er werd een watchfull waiting beleid afgesproken.

BESPREKING

SN zijn verworven benigne melanocytair laesies die vooral ontstaan bij kinderen en jongvolwassenen. Klinisch presenteren ze zich vaak als asymptomatische roze tot roodbruine bolronde papels of noduli. Zowel klinisch als histologisch kunnen ze lastig te onderscheiden zijn van een (Spitzoïde) melanoom, derhalve is het algemene advies om excisie te verrichten. [1] In het overgrote deel van de gevallen komen SN solitair voor. Echter, multipale SN kunnen in zeldzame gevallen ook optreden en worden op basis van hun kliniek verdeeld in 2 typen: geagmineerde (gegroepeerde) en gedissemineerde (wijdverspreide) SN. Gedissemineerde SN komen vooral voor bij volwassenen, terwijl GSN over het algemeen gezien worden bij kinderen. [2,3]

GSN komen, net als de in dit artikel beschreven casus, meestal voor in het gelaat of op de armen. [2] Doorgaans zijn ze gelokaliseerd op normaal ogende of gehyperpigmenteerde huid. [3] Een achtergrond van gehypopigmenteerde huid, zoals in casus 1, is slechts enkele malen beschreven. [2]

Het stellen van de diagnose GSN vereist clinicopathologische correlatie. De meerderheid van de tot dusver gerapporteerde GSN toonde klinisch en histologisch kenmerken van een klassieke (solitaire) SN, enkele lieten ook atypische kenmerken zien. [3,4] Maligne ontaarding van GSN is tot dusver niet beschreven, echter het onderscheid tussen GSN en Spitzoïde melanoom kan lastig zijn. [4]

De etiologie van GSN is grotendeels onbekend. Vele oorzaken worden gesuggereerd, zoals trauma door voorafgaande excisie van een solitaire SN, zonverbranding en radiotherapie. Ook lijken genetische veranderingen, waaronder HRAS G13R puntmutaties, een rol te kunnen spelen. [2,5]

GSN ontstaan vaak op jonge leeftijd en op locaties waar het verrichten van een volledige excisie in functioneel en cosmetisch opzicht niet aantrekkelijk is. [6,7] De kans op maligne ontaarding van GSN is waarschijnlijk laag. Na het stellen van de diagnose, door biopsie of excisie van de meest verdachte laesie, lijkt bij afwezigheid van atypie daarom een beleid van watchfull waiting gerechtvaardigd. Hierbij wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van zowel macroscopische als dermatoscopische fotodocumentatie. Gezien de kans op snelle groei is het advies om initieel na diagnose frequent follow-up af te spreken, waarna deze frequentie afgebouwd kan worden. In geval van klinische verandering dient men opnieuw biopsie of excisie te overwegen.

Beide casus werden voorgelegd aan het expertisecentrum van LUMC. Bij deze willen we dr. N.A. Kukutsch en dr. R. van Doorn bedanken voor hun advies.

SAMENVATTING

We beschrijven een tweetal casus van jonge patiënten met de zeldzame diagnose geagmineerde Spitz naevi (GSN). De etiologie van GSN is grotendeels onbekend en het stellen van de diagnose vereist clinicopathologische correlatie. Omdat Spitz naevi (SN) klinisch en histologisch lastig te onderscheiden kunnen zijn van een (Spitzoïde) melanoom, wordt over het algemeen excisie geadviseerd. Echter, de kans op maligne ontaarding van GSN is waarschijnlijk laag en excisie is in functioneel en cosmetisch opzicht vaak onaantrekkelijk. Een watchfull waiting beleid met frequente klinische follow-up en afname van histologie bij voor maligniteit verdachte verandering lijkt daarom in de meeste gevallen gerechtvaardigd.

TREFWOORDEN

multiple Spitz naevi - geagmineerde Spitz naevi - Spitz naevus - benigne juveniel melanoom - epitheloïd en spoelcelnaevus

SUMMARY

We present two cases of young patients who were diagnosed with agminated Spitz nevi (ASN), a rare diagnosis. The etiology of ASN is largely unknown and diagnosis requires clinicopathological correlation. Spitz naevi (SN) share several clinical and histologic features with (Spitzoid) melanoma; therefore, distinction between the two entities can be difficult at times and excision is generally advised. The chance of malignant transformation of ASN is probably low and excision is often functionally and cosmetically undesirable. Watchfull waiting with frequent clinical examination and histological evaluation in case of suspicious lesions seems justified in most cases.

KEYWORDS

multiple Spitz nevi - agminated Spitz nevi - Spitz nevus - benign juvenile melanoma - epithelioid and spindle-cell nevus

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):645-655.
2. Nevares-Pomales OW, Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Colon-Fontanez F. Rare variant of agminated Spitz nevi on a hypopigmented background and segmental distribution: case report and review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(9):686-689.
3. Zayour M, Bologna JL, Lazova R. Multiple Spitz nevi: a clinicopathologic study of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):451-458.
4. Van Kester MS, Eggen C, Beishuizen A, Kukutsch NA. Agminated Spitz naevi or metastatic spitzoid melanoma? *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):e234-e235.
5. Goto K, Pissaloux D, Durand L, Tirode F, Guillot B, de la Fouchardière A. Novel three-way complex rearrangement of TRPM1-PUM1-LCK in a case of agminated Spitz nevi arising in a giant congenital hyperpigmented macule. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33(5):767-772.
6. Zeng MH, Kong QT, Sang H, Deng DQ, Xie QM. Agminated Spitz nevi: case report and review of literature. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):e104-5.
7. Glasgow MA, Lain EL, Kincannon JM. Agminated Spitz nevi: report of a child with a unique dermatomal distribution. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(6):546-549.

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Volkering

E-mail: r.j.volkering@umcg.nl



Comedogeen van top tot teen

B.M. Roorda¹, M.S. van Kester^{2,3}, G.F.H. Diercks⁴, M.J. Koldijk²

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een cutaan T-cel lymfoom (CTCL). Diagnostisch delay kan optreden door het niet tijdig herkennen van het huidlymfoom; zowel klinisch als histologisch is de diagnose soms een uitdaging. In dit artikel bespreken wij een opvallende en minder vaak voorkomende klinische uiting van FMF.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 78-jarige man presenteerde zich met sinds 18 jaar bestaande mild jeukende huidafwijkingen. Initieel bestond dit uit vele mee-eters over het gehele lichaam en puisten op de billen en romp. Mettertijd ontwikkelde hij kaalheid van het behaarde hoofd en ontstekingen in de liezen. Elders luidde de werkdiagnose chlooracne, hetgeen niet bevestigd kon worden wegens het ontbreken van blootstelling aan dioxines of andere agens. Onder deze werkdiagnose is hij behandeld met topicale steroïden, verschillende orale antibiotica en zowel lokale als orale retinoiden, alle zonder effect.

Dermatologisch onderzoek toonde over het gehele lichaam honderden open en gesloten comedonen met op de laterale zijden van de scalp alopecie. Axillair en inguinaal werden inflammatoire nodi gezien en op de romp multiële erythe-

mateuze deels schilferende papels en plaques. Lymfeklieren waren in alle stations niet palpabel.

Differentiaal diagnostisch werd chlooracne met hidradenitis suppurativa ofwel een medicatie-geïnduceerde acne overwogen, evenals folliculotrope mycosis fungoides, perforerende folliculitis, familiale dyskeratotische comedonen, morbus Darier en lichen planopilaris.

Na veelvuldig histopathologisch onderzoek werd uiteindelijk in een huidbiopt van de flank een lymfocytair ontsteking gezien bestaande uit kleine, doch licht atypische lymfocyten. Een huidbiopt van de rug toonde een comedo met rondom een spaarzaam lymfocytair infiltraat. In beide gevallen bestond het ontstekingsinfiltraat nagenoeg uitsluitend uit T-lymfocyten; positief voor CD2, CD3, CD4, CD5 en in mindere mate voor CD8. Er was vrijwel geen bijmenging van B-cellen.



Figuur 1. A. Verspreid over de romp multiële deels folliculair gebonden erythemateuze papels, patches en plaques.

B. In het gelaat en op de scalp talloze open comedonen met alopecie van de scalp.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, HagaZiekenhuis Den Haag

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Daarnaast werd er bij klonaliteitsanalyse een T-cel kloon gevonden. Routine laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden.

De combinatie van deze kliniek en pathologie met daarbij de gevonden T-cel kloon leidde tot de diagnose folliculotrope mycosis fungoides (FMF).

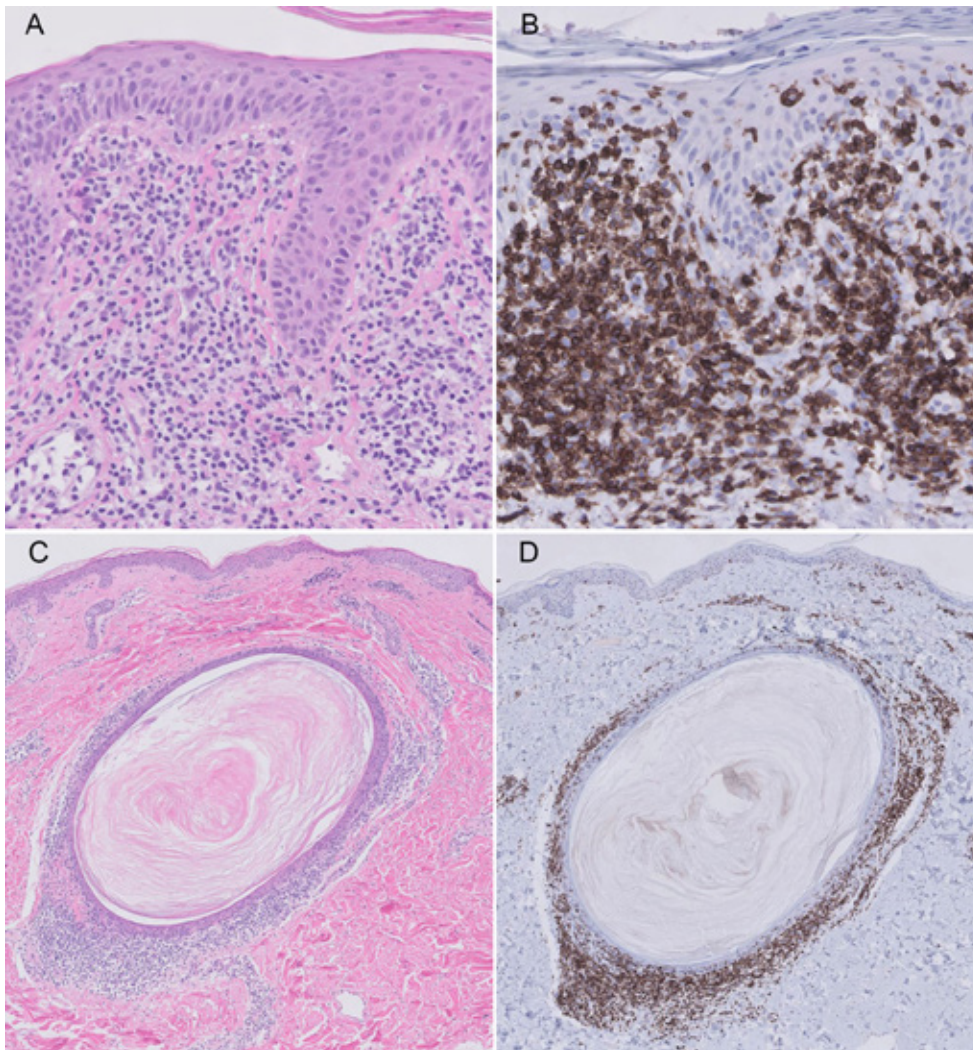
Behandeling middels systemisch psoraleen UVA (PUVA) lichttherapie tweemaal per week werd gestart. Aangezien dit geen evidente verbetering gaf en patiënt tevens de voordelen van de behandeling niet vond opwegen tegen de nadelen, werd besloten tot symptomatische therapie met topicale corticosteroiden. Controles werden voortgezet om progressie en eventuele systemische betrokkenheid te monitoren.

BESPREKING

Mycosis fungoides (MF) is het meest voorkomende type CTCL en betreft circa 50% van alle primair cutane lymfomen. Het kent doorgaans een indolent klinisch beloop met trage pro-

gressie gedurende jaren. [1,2] De folliculotrope variant karakteriseert zich door betrokkenheid van de haarfollikel en beslaat ongeveer 10% van alle MF-patiënten. FMF wordt gezien als een subtype van MF met een slechtere prognose. Echter recente inzichten bevestigen dat er naast dit reeds bekende agressieve beloop ook een subgroep bestaat met meer gunstige klinische en pathologische kenmerken, ook wel vroeg stadium FMF genoemd. [3,4]

FMF komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en manifesteert zich voornamelijk in het hoofd-halsgebied. Klinisch worden er folliculair gebonden papels, folliculaire keratose en comedonen gezien, evenals geïndureerde plaques en soms tumoren. Tevens kan er jeuk en secundaire impetiginisatie optreden. Alopecie kan ontstaan, waarbij het klassieke beeld een geïnfilteerde plaque in de wenkbrauwregio met alopecie toont. Naast alopecie onderscheidt de aanwezigheid van acneïforme laesies deze variant van de klassieke MF, echter niet vaak domineert een enkele efflorescentie zoals comedonen. [3,4,6,7]



Figuur 2: Vergroting 40x. HE-kleuring (A) en CD3-kleuring (B) van het huidbiopt uit de flank met een infiltraat bestaande uit T-lymfocyten met geringe kernatypie, overgrijpend op de epidermis. Klonaliteitsanalyse toont een kloon in deze populatie.

In C (HE-kleuring) en D (CD3-kleuring) een comedo in het huidbiopt van de bovenrug met rondom hetzelfde licht atypische lymfocytair infiltraat, eveneens positief voor de T-cel markers.

Histopathologie toont een perivasculair en periadnexaal lymfocytair infiltraat dat overgrijpt op het follikelepithel, folliculotropisme genoemd. Daarbij kunnen eosinofielen en plasmacellen worden gezien, evenals een belangrijke clue voor FMF: folliculaire mucinose. Om systemische betrokkenheid uit te sluiten wordt - naast het uitvragen van B-symptomen en palpatie van de lymfeklieren - bloedonderzoek ingezet en bij tumorstadium een (PET/CT)-scan verricht. Beenmergpunctie is niet van toegevoegde waarde.

De 5-jaars overleving van het agressieve subtype is 65%, vergelijkbaar met het tumorstadium van klassieke MF, terwijl de indolent verlopende FMF een excellente prognose kent met een 5-jaars overleving van 96%. [1,3,4]

De juiste behandeling wordt op basis van kliniek en histologie gekozen, waarbij voor vroeg stadium FMF-therapie gericht

tegen de huid doorgaans volstaat. De eerste stap omvat potente dermatocorticosteroiden. Bij onvoldoende effect kan orale PUVA worden gestart, al dan niet in combinatie met een oraal retinoïd of interferon alpha. De patiënt met vergevorderde FMF komt al snel in aanmerking voor lokale radiotherapie en voor tumorstadium is totale lichaamsbestraling van de huid soms effectief, echter behoud van complete respons wordt zelden bereikt. Bij progressie van de ziekte ondanks bovengenoemde behandelingen of bij extracutane manifestaties kan men systemische chemotherapie of stamceltransplantatie overwegen. [2,5]

Een gedissemineerd comedogeen huidbeeld tezamen met aspecifieke pathologie, zoals bij betreffende patiënt, toont het belang van blijven bioteren om uiteindelijk de juiste diagnose te stellen.

SAMENVATTING

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een variant van mycosis fungoides gekarakteriseerd door betrokkenheid van de haarfollikel. Klinisch uit zich dit voornamelijk in folliculaire gebonden papels en plaques in het hoofd-halsgebied, met dikwijls betrokkenheid van de wenkbrauwen en alopecie. Histologisch worden folliculotrope infiltraten gezien, al dan niet met folliculaire mucinose. Wij presenteren u een opmerkelijke casus met aanvankelijk multipele comedonen van top tot teen. Pas na 18 jaren, waarin herhaaldelijk histopathologisch onderzoek werd verricht, kon een passende diagnose worden gesteld. Dit laat zien hoe lastig het stellen van de diagnose FMF kan zijn bij een monomorf klinisch beeld en microscopisch een beperkt infiltraat.

TREFWOORDEN

cutaan T-cellymfoom - folliculotrope mycosis fungoides - comedo - alopecie

SUMMARY

Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is a variant of mycosis fungoides characterized by involvement of the hair follicle. Therefore, clinical presentation predominantly exists of follicular papules and plaques, especially in the head and neck region with involvement of the eyebrows and concurrent alopecia. Histological examination shows folliculotropic infiltrates with or without follicular mucinosis. We report an interesting case presenting with widespread comedones. After 18 years of multiple skin biopsies the diagnosis was made. This reveals the difficulty to diagnose FMF in clinically monomorphic lesions and microscopically a sparse infiltrate.

KEYWORDS

cutaneous T-cell lymphoma - folliculotropic mycosis fungoides - comedo - alopecia

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
2. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.
3. van Santen S, Roach REJ, van Doorn R, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2016 Sep 1;152(9):992-1000.
4. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):347-355.
5. van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):223-228.
6. Errichetti E, Piccirillo A. Folliculotropic mycosis fungoides presenting as non-inflammatory scarring scalp alopecia associated with comedo-like lesions. *International Journal of Dermatology*. 2016;55:37-55.
7. Torres T. Widespread comedones as the sole manifestation of folliculotropic mycosis fungoides. *EJD*. 2010 Jul-Aug;20(4):1167-22.

CORRESPONDENTIEADRES

Berit Roorda

E-mail: b.m.roorda@umcg.nl



Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom na niertransplantatie

T. Su¹, E. Rácz², M.J. Crop³, K.E. Broekman⁴, M.J. Wiegman²

De behandeling van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom bij transplantatiepatiënten is een uitdaging. Met het beschikbaar komen van immunotherapie voor de behandeling van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom ontstaat een groot dilemma. Deze behandeling heeft een hoge responskans, maar kan afstoting induceren van het getransplanteerde orgaan. Hoe hierin de juiste keuze te maken?

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 69-jarige vrouw, die tweemaal een niertransplantatie onderging in 2004 en 2017 (gecompliceerd door rejectie die herstelde na rabbit-antithymocyt globuline behandeling) in verband met membraneuze glomerulonefritis werd gezien op de polikliniek dermatologie wegens een elders tweemaal irradicaal geëxcideerd plaveiselcelcarcinoom pT3 (op basis van 30 millimeter invasiediepte) op de kaakrand rechts. Een week na de laatste excisie bemerkte zij snelle groei van de tumor. Haar dermato-oncologische voorgeschiedenis vermeldde reeds meerdere non-melanoma huidtumoren.

Aan immunosuppressiva gebruikte zij per dag 7,5 mg prednison, 2,5 mg tacrolimus en aanvankelijk 1000 mg mycophenolatmofetil, later omgezet naar 3 mg everolimus wegens minder oncogeniciteit.

Bij dermatologisch onderzoek werd ter plaatse van het litteken op de kaakrand rechts een vast aanvoelende livide nodus van 4x4 centimeter met doorgroei naar intra-oraal gezien (figuur 1a). Regionale lymfeklieren waren niet palpabel. CT-hoofd-hals-thorax toonde geen lymfadenopathie, wel een aspecifieke nodulus van 3 mm in de rechteronderkwab van de long waarvoor follow-up werd afgesproken. Na multidiscipli-



Figuur 1a. Livide nodus ter plaatse van litteken op de kaakrand rechts.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Medisch oncoloog, Comprehensive Cancer Center, Universitair Medisch Centrum Groningen

nair overleg werd excisie door de mond-kaak-aangezichtschirurg verricht, echter deze bleek irradicaal waarop postoperatieve radiotherapie volgde.

Drie maanden later werd bij follow-up niet alleen groei van de nodulus in de rechteronderkwab gezien, maar ook multipole voor metastase verdachte noduli in beide longen (figuur 1b). In samenspraak met patiënte werd immuunsuppressie geminimaliseerd (van triple naar duotherapie via prednison 7,5 mg/dag en everolimus 2 mg/dag) om tumorgroei te vertragen. Hiermee accepteerde zij het risico op resectie en dialyse. Immunotherapie middels geprogrammeerde celdood-1 (PD-1) inhibitor cemiplimab (350 mg intraveneus driewekelijks) werd gestart. Na de eerste kuur was er nog geen respons waarop we de immuunsuppressie verder verlaagden naar monotherapie prednison 15 mg/dag. Na 4 kuren cemiplimab werd een complete respons bereikt. Nadien kreeg ze duotherapie prednison 7,5 mg/dag en everolimus 2 mg/dag gedurende de rest van de behandeling. Na 7 kuren werd besloten om cemiplimab te staken bij een aanhoudende complete respons die tot op heden (7 maanden na staken) voortduurt. Gedurende de behandeling deden zich geen complicaties of bijwerkingen voor en hield patiënte een goede transplantaatfunctie.

BESPREKING

Wegens levenslange noodzaak tot immuunsuppressie hebben transplantatiepatiënten een verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende soorten maligniteiten. Twintig jaar post-transplantatie heeft 40-60% van de transplantatiepatiënten cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) ontwikkeld waarmee dit de meest voorkomende post-transplantatie maligniteit is. [1] Daarnaast ontwikkelen transplantatiepatiënten vaker meerdere primaire tumoren en gemetastaseerde ziekte. [1] De behandeling van deze groep is uitdagend.

Curatieve behandeling van vergevorderd cPCC bestaat uit minimaliseren van immuunsuppressie, chirurgie met eventueel postoperatieve radiotherapie of primaire radiotherapie. [2] In geval van vergevorderde ziekte waarbij chirurgie en radiotherapie geen curatieve opties zijn, kan men systemische therapie overwegen. Immunotherapie met de checkpoint inhibitor cemiplimab toont een responskans van rond de 50%. [3] Cemiplimab, een humaan IgG4 monoklonaal antilichaam, is het eerste middel dat is goedgekeurd voor de behandeling van vergevorderd cPCC. Binding van PD-1 aan zijn liganden PD-L1 en PD-L2, te vinden op bijvoorbeeld tumorcellen en/of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor, resulteert in remming van proliferatie, uitscheiding van cytokinen en cytotoxiciteit van T-cellen. Door blokkering van de PD-1-binding aan PD-L1 en PD-L2 liganden induceert cemiplimab een toegenomen antitumor respons door geactiveerde T-cellen. [3] Deze immuunrespons kan bij transplantatiepatiënten echter ook leiden tot afstoting van het transplantaat. In eerdere casereports en -series werd bij 40% van de transplantatiepatiënten orgaanafstoting beschreven bij behandeling met checkpoint inhibitors. [4]

Over cemiplimab bij transplantatiepatiënten is beperkte literatuur beschikbaar. In een casereport van Paoluzzi et al. bereikte een niertransplantatiepatiënt met lokaal uitge-



Figuur 1b. Pulmonale metastasen op PET-scan bij aanvang immunotherapie.

breid cPCC van de scalp stabiele ziekte met cemiplimab en monotherapie prednison. Er waren geen complicaties. [5] Ali et al. rapporteerden een succesvolle behandeling met cemiplimab van een 81-jarige patiënt na niertransplantatie met vergevorderd cPCC onder sirolimus en prednison. [6] In een retrospectieve studie van Tsung et al. werden zes transplantatiepatiënten behandeld met cemiplimab. Tijdens een mediane follow-up van 7,1 maanden bereikten 3 patiënten partiële remissie en 1 complete remissie. Bij een patiënt trad transplantaatfalen op. [7]

Bij patiënten met vergevorderd cPCC, zoals de door ons beschreven casus, is een multidisciplinair behandelteam essentieel waarbij het maken van een behandelkeuze in samenspraak met patiënt tot stand moet komen. Hierbij moet de mogelijkheid van transplantaatfalen in overweging worden genomen. In geval van niertransplantatie kan transplantaatfalen wel degelijk leiden tot vermindering van kwaliteit van leven, maar is vervanging van de nierfunctie mogelijk met dialyse. Onze patiënte koos voor behandeling van haar gemetastaseerde maligniteit en accepteerde daarbij het risico opnieuw te moeten dialyseren, hetgeen uiteindelijk niet nodig bleek.

SAMENVATTING

Transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom. Voor patiënten met gemetastaseerde of lokaal vergevorderde ziekte die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie, is immuuntherapie een optie. Er is echter een risico op transplantatafstoting door toegenomen immuunrespons. Wij beschrijven een casus van pulmonaal gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom bij een niertransplantatiepatiënt, waarbij middels cemiplimab complete respons is bereikt met behoud van transplantaatfunctie.

TREFWOORDEN

cemiplimab - plaveiselcelcarcinoom - transplantatie - immunotherapie - PD-1 inhibitor

SUMMARY

Transplant patients have a higher risk of developing advanced cutaneous squamous cell carcinoma. In case of metastasized or locally advanced disease when curative surgery or radiotherapy is not possible, immune therapy is an option. However, there is a risk of organ rejection due to boosted immune response. We describe a case where complete remission of cutaneous squamous cell carcinoma with pulmonary metastasis in a kidney transplant patient has been achieved with cemiplimab with preservation of transplant function.

KEYWORDS

cemiplimab - squamous cell carcinoma - transplantation - immune therapy - PD-1 inhibitor

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):253-261.
2. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipient: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:263-279.
3. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al. PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):341-351.
4. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant.* 2020 Sep;20(9):2457-2465.
5. Paoluzzi L, Ow TJ. Safe administration of cemiplimab to a kidney transplant patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the Scalp. *Curr Oncol.* 2021 Jan 19;28(1):574-580.
6. Ali SA, Arman HE, Patel AA, Birhiray RE. Successful administration of cemiplimab to a patient with advanced cutaneous squamous cell carcinoma after renal transplantation. *JCO Oncol Pract.* 2020 Mar;16(3):137-138.
7. Tsung I, Worden FP, Fontana RJ. A Pilot study of checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2021 Feb;26(2):133-138.

CORRESPONDENTIEADRES

Tanly Su

E-mail: t.su@umcg.nl



Foto: Roelof Bos



Foto: Bas Meelker



Erosieve vulvopathologie

J.M. Oldhoff¹, H. Rashid², B.Horváth¹, M.D. Esajas³

In de praktijk zijn erosieve vulvare aandoeningen niet altijd eenvoudig te diagnosticeren en behandelen. We presenteren 3 leerzame casus.

VULVASPREEKUR UMCG

In het UMCG is er om de week een vulvaspreekuur waarbij een arts-assistent dermatologie met een arts-assistent gynaecologie onder supervisie van dermatoloog en gynaecoloog patiënten ziet, verwezen via een specialist elders of vanuit het UMCG. In verhouding worden op dit spreekuur veel vrouwen gezien met ernstige erosieve lichen planus vulvair (ELPV), zijnde ongeveer 40% van de consulten. ELPV is op basis van de typische klinische verschijnselen vaak goed te diagnosticeren. Onderscheid met het zeldzaam voorkomende slijmvliespemfigoïd kan echter een uitdaging zijn. Hiernaast blijft het belangrijk om bij erosieve vulvovaginale afwijkingen infecties in de differentiaal diagnose te houden. Aan de hand van drie casus geven we extra handvatten voor de praktijk.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Casus 1

Een 59-jarige vrouw werd verwezen in verband met sinds 10 jaar bestaande klachten van jeuk, branderigheid en irritatie



Figuur 1. Candida.



Figuur 2. Slijmvliespemfigoïd.

van de vulva, onvoldoende reagerend op clobetasolzalf en emolliëns. Ze heeft hierbij dyspareunie en geen fluorklachten. De voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus (DM) type 2. Bij inspectie zien we de labia minora en het perineum matig scherp begrensd vurig erytheem met enkele oppervlakkige erosies, fissuren en witte afstrijkbare squamæ (figuur 1). De diagnose vulvare candida werd gesteld op basis van de kliniek en bevestigd via microbiologische kweek; de KOH was negatief. Patiënt werd behandeld met itraconazol oraal waarna haar klachten in complete remissie waren.

Casus 2

Een 58-jarige vrouw werd verwezen met sinds een jaar vulvare erosies met pijn, dyspareunie en dysurie. Bij inspectie zagen wij erytheem met erosies interlabiaal, aan labia minora en rond de introïtus (figuur 2). Overige slijmvliesen toonden geen afwijkingen. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een erosieve lichen planus en een slijmvliespemfigoïd. Histologisch onderzoek van de vulva toonde subepidermale splijting. Er werd geen grensvlakontsteking gezien. Directe immunofluorescentiemicroscopie (DIF) toonde een lineaire n-geserreerd depositiepatroon van IgG, IgA en C3c langs de epidermale basale membraanzone. Bij indirect immunofluorescentie (IIF) middels zoutgespleten huid werd er IgG en IgA dakaankleuring gezien. Immunoblot toonde circulerend IgG tegen BP180 en ELISA was positief voor NC16A. De diagnose vulvair slijmvliespemfigoïd werd gesteld. We gaven prednison tot een dosering van 35mg per dag. Als adjuvans kreeg zij dapson, later gestaakt vanwege perifere cyanose. Vervolgens werd mycofenolaat mofetil en later cyclofosfamide gestart; beide werden vanwege bijwerkingen gestaakt. Uiteindelijk werd gestart met rituximab. Het klinische beloop was wisselend.

Casus 3

Een 67-jarige vrouw werd verwezen in verband met sinds 1,5 jaar bestaande scherp begrensde vulvare erosies met jeuk en pijn bij het fietsen waarvoor ze, onder de diagnose lichen sclerosus, clobetasolzalf gebruikte. Bij inspectie vulvair was er sprake van volledige resorptie van de labia minora, het preputium was niet afschuifbaar. Rond de introïtus was er sprake

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

van scherp begrensd, net niet erosief, vurig erytheem. Op de plaats waar de labia minora hebben gezeten, waren kenmerkende niet afstrijkbare witte lijnen zichtbaar (figuur 3). Oraal en vaginaal geen afwijkingen. Ter plaatse van de scalp kenmerken van lichen planopilaris, frontaal fibroserende subtype (teruggetrokken haargrens, lonely hairs, mild perifolliculair erytheem en hyperkeratose), ter plaatse van de nagels opvallende longitudinale ridging. De klinische diagnose ELPV werd gesteld. Vanwege onvoldoende respons op intensieve lokale therapie startten we met oraal hydroxychloroquine 2dd 200 mg, waarop sterke verbetering optrad vanaf 4 maanden na start.

BESPREKING

Erosieve lichen planus vulvovaginaal (ELPV) wordt gesteld op basis van typische klinische kenmerken, waarbij inspectie van de rest van het lichaam, inclusief scalp, mondholte en nagels kan helpen bij het stellen van de diagnose. Histopathologisch onderzoek kan de klinische diagnose ondersteunen waarbij een lichenoid bandvormig grensvlakinfiltraat bestaande met name uit lymfocyten gezien kan worden. Indien kliniek en histologie de diagnose onvoldoende ondersteunen, is het van belang om slijmvliespemfigoïd uit te sluiten via immunofluorescentie onderzoeken DIF en IIF. slijmvliespemfigoïd komt ook oraal voor, dus betrokkenheid van orale afwijkingen sluit deze diagnose zeker niet uit. [1]

Een veel vaker gemiste diagnose is een vulvaire candida. Bij vulvaire candidiasis kan het beeld lijken op eczeem, vooral omdat het vaak begint met jeukklachten. Bij milde vulvaire candidiasis zijn er oppervlakkige fissuren en wat mild erytheem zichtbaar. Bij uitgebreide infectie kan het ook erosief en pijnlijk worden waarbij men soms onterecht denkt aan een lichen planus of een exacerbatie van lichen sclerosus. Een KOH preparaat is over het algemeen voldoende om de diagnose te bevestigen, echter bij een negatief KOH preparaat en een sterke verdenking is het raadzaam om schilfers in te sturen voor microbiologische kweek, zoals bij onze casus. Een beruchte uitlokkende factor van een vulvaire candida is diabetes mellitus. Wees hierom extra alert op een vulvaire candidiasis bij vrouwen met DM. En andersom, bij het vaststellen van vulvaire candidiasis bij postmenopauzale vrouwen, dient een onderliggende DM te worden uitgesloten.



Figuur 3. Erosieve lichen planus.

Regelmatig kunnen ook superinfecties optreden bij patiënten die bekend zijn met een lichen sclerosus of lichen planus. Bij plotselinge ernstige vermeende 'exacerbaties' is het van belang om, afhankelijk van de kliniek, aanvullend microbiologisch onderzoek in te zetten (banale kweek, KOH/gist kweek, HSV) en deze superinfectie te behandelen en eventueel lokaal steroïden gebruik ter behandeling van onderliggende aandoening zo mogelijk tijdelijk te staken.

Bij een deel van de patiënten met ernstige ELPV met onvoldoende respons op intensieve topische therapie, kan een goede lange termijn respons bereikt worden met hydroxychloroquine (HCQ). Deze ervaring vanuit onze eigen patiëntengroep hebben we recent gepubliceerd. [2] Naast HCQ kan methotrexaat effectief zijn, echter deze behandeling wordt vaker gestaakt in verband met bijwerkingen. [3] Een deel van de patiënten blijft helaas ernstige klachten houden en er is hierom grote behoefte aan nieuwe medicijnen die effectief zijn voor ELPV.

SAMENVATTING

Drie erosieve vulvopathologie casus worden getoond waarbij de volgende lessen worden getrokken.

1. Denk bij jeukende, pijnlijke erosieve vulvaire klachten aan infecties waaronder candidiasis, met name als er sprake is van een voorgeschiedenis met diabetes mellitus. Andersom, sluit diabetes uit bij het aantonen van een candidiasis bij de postmenopauzale vrouw.
2. Erosieve lichen planus vulvovaginaal (ELPV) dient te worden onderscheiden van slijmvliespemfigoïd.

3. Hydroxychloroquine of methotrexaat kunnen effectief zijn bij een deel van de patiënten met ernstige ELPV klachten. Er blijft grote behoefte aan betere therapiemogelijkheden.

TREFWOORDEN

erosieve lichen planus - vulva - slijmvliespemfigoïd - candida - pijn

SUMMARY

Three erosive vulvopathology cases are presented addressing the following learning objectives.

1. Think about infections, e.g. candidiasis in case of erosive vulvar complaints, especially if there is a history of diabetes. Also exclude diabetes when a diagnosis is made of candidiasis in postmenopausal woman.
2. Erosive lichen planus vulvovaginal (ELPV) must be differentiated from mucous membrane pemphigoid.
3. Hydroxychloroquine or methotrexate can be effective in ELPV in part of the patients. There is a high need for more effective therapy.

KEYWORDS

erosive lichen planus - vulva - mucous membrane pemphigoid - candida - pain

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Oldhoff, Rashid en Esajas rapporteren geen belangenverstrengeling.

Horváth rapporteert vergoedingen van Janssen-Cilag (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), AbbVie (Adviesraad, educatie beurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Novartis Pharma (Adviesraad, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), UCB Pharma (Adviesraad, consultaties), Leo Pharma (Consultaties), Solenne B.V. (Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Celgene (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Akari therapeutics (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Philips (Consultaties), Roche (Consultaties), Regeneron (Consultaties) en Sanofi (Consultaties).

LITERATUUR

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002 Mar;138(3):370-9.
2. Vermeer HAB, Rashid H, Esajas MD, Oldhoff JM, Horváth B. The use of hydroxychloroquine as a systemic treatment in erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Br J Dermatol.* 2021; doi:10.1111/bjd.19870
3. Cline A, Cuellar-Barboza A, Jorizzo JL, Pichardo RO. Methotrexate for the treatment of recalcitrant erosive lichen planus of the vulva. *JAMA Dermatology.* 2020;2:2019-2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Marja Oldhoff

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



What's new in hidradenitis suppurativa?

L.M. Prens¹, B. Horváth²

Hidradenitis suppurativa is een heterogene chronische aandoening met een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten met deze huidziekte. Bijna elke dermatoloog komt wel in aanraking met patiënten met HS, waarbij de behandeling nog steeds een uitdaging blijft. Toch zijn er de afgelopen jaren wel degelijk nieuwe inzichten in deze huidziekte naar voren gekomen. Daar het onmogelijk is om alle literatuur bij te houden, was het doel van dit artikel om een beknopt overzicht te geven van recente literatuur.

Hidradenitis suppurativa (HS) is chronische, inflammatoire aandoening met een substantiële impact op de kwaliteit van leven van patiënten. De geschatte prevalentie van 1% in de algemene populatie is waarschijnlijk een onderschatting, omdat HS nog steeds regelmatig niet wordt herkend. Daarbij is er ook nog sprake van een patiënt delay, bijvoorbeeld vanwege schaamte voor de huidziekte, gezien deze vaak gelokaliseerd is in het genitaal gebied en laesies riekende pus kunnen lekken. Gelukkig heeft HS de laatste tien jaar steeds meer aandacht gekregen, zowel op klinisch als op onderzoeksgebied. Ondanks deze toegenomen interesse is de pathofysiologie nog niet volledig opgehelderd en is ingrijpende chirurgie nog steeds enige behandelmogelijkheid, welke tot (lokale) remissie leidt. Een greep uit recente HS-literatuur zullen wij hieronder bespreken.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalentie en incidentie

De prevalentie van HS wordt geschat op 1% van de algemene populatie, echter varieert dit getal van 0,05% tot 4,1% in Europa en Noord-Amerika, afhankelijk van de gebruikte methodologie. [1] Ook de incidentiecijfers variëren sterk: van 11,4 gevallen (Noord-Amerika) tot 28,3 gevallen per 100.000 mensen in het Verenigd Koninkrijk. [1]

Kinderen met HS

Vaak beginnen HS symptomen tussen de 18 en 29 jaar, echter kan het ook op jongere leeftijd voorkomen. In een studie onder adolescenten met HS werd een enorme impact op de kwaliteit van leven vastgesteld, die bijna twee keer zo hoog was als bij adolescenten met psoriasis. [2] Bij adolescenten met HS worden ook vaker depressieve symptomen vastgesteld in vergelijking met de algemene populatie. Verder lijken mensen met het syndroom van Down een significant verhoogde kans te hebben op het ontwikkelen van HS (OR 9,61) en lijken de symptomen op een significant jongere leeftijd te

beginnen, gemiddeld 14 jaar, in vergelijking met HS patiënten zonder het syndroom van Down. [3]

HS en zwangerschap

Voor patiënten met HS is er nog niet veel bekend over het beloop van de symptomen tijdens de zwangerschap. Ons recente onderzoek (n=83) toonde een zelf-gerapporteerde verbetering van symptomen in 45% van de zwangere patiënten. [4] Bijna 30% van de patiënten ervoer verergering van de klachten tijdens de zwangerschap, die voornamelijk in het 3e trimester optraden. Postpartum verergerde de HS-symptomen in 69% van de patiënten. Andere studies tonen verschillende resultaten over het beloop van HS tijdens zwangerschap, maar de postpartum opvlamming wordt frequent beschreven. Dit betekent dat de behandelend arts de patiënt hierop moet voorbereiden, omdat eventuele therapieën ook gevolgen kunnen hebben op bijvoorbeeld borstvoeding geven.

Comorbiditeiten

De inflammatie bij patiënten met HS lijkt niet alleen beperkt tot huid te zijn, maar eerder systemisch, waarbij meerdere orgaansystemen betrokken kunnen zijn. [5] HS is geassocieerd met inflammatoire darmziekten (M. Crohn, colitis ulcerosa), spondyloarthropathieën en depressie. [1,5] Tevens zijn hart- en vaatziekten, zoals diabetes mellitus type 2 en het metabool syndroom geassocieerd met HS. Patiënten met HS een veel grotere kans om te overlijden als gevolg van hart- en vaatziekten, tot wel 50%, in vergelijking met patiënten met psoriasis. [1] Daarbij hebben patiënten met HS een grotere kans op een geslaagde suicide poging in vergelijking met een controlepopulatie. [1]

PATHOFYSIOLOGIE

De pathogenese van HS lijkt multifactorieel en is nog niet volledig opgehelderd. De occlusie van de haarfollikel, gevolgd door dilatatie en barsten van de follikel, leidt tot een overma-

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

tige inflammatoire respons, wat de pijnlijke nodi en abscessen veroorzaakt. Zowel aangeboren als adaptieve afweercellen zijn betrokken bij de pathogenese van HS, zoals monocysten, neutrofielen, eosinofielen en T-cellen. Belangrijke cytokines en chemokines bij HS, zijn onder andere IFN- γ , IL-36, TNF- α en IL-1 β en IL-17A. Een aantal hiervan vormen nieuwe targets voor de behandeling.

B-cellen en complement

Recent is ontdekt dat B-cellen en plasmacellen mogelijk ook een rol spelen in de pathogenese van HS. [6] Tevens lijkt er in de huid van HS patiënten activatie te zijn van het complementsysteem, met als gevolg dat er op dit moment twee kli-

nische trials lopen met complement (C5a en C5aR) inhibitoren als mogelijk nieuw target voor behandeling van HS (tabel 1).

Genetica

Eerder beschreven mutaties in γ -secretase complex (GSC) genen in patiënten met familiale HS blijken zeldzaam te zijn. In een cohort van 169 patiënten werden slechts 8 mutaties gevonden. [7] Toch kan een genetische achtergrond bij HS niet ontkend worden. Een ander onderzoek naar de genetische component bij HS liet een heritabiliteit zien van 77% onder mono- en dizygote tweelingen. [8] Dit betekent dat de proportie van vatbaarheid voor HS voor een groot deel bepaald wordt door genetische factoren onder tweelingen. Het overige

Tabel 1. Huidige systemische medicatie in onderzoeksfase voor hidradenitis suppurativa.

Pathway	Target	Productnaam	Structuur	Trial start	Trial fase	Aantal geïncludeerd	Status*	Trial nummer
Complement	C5a	IFX-1	Monoklonaal antilichaam	Februari 2018	II	179	Voltooid	NCT03487276
	C5a receptor	Avacopan	Klein molecuul	December 2018	II	390	Actief, niet rekruterend	NCT03852472
IL-1	IL-1 α	Bermekimab	Monoklonaal antilichaam	Juni 2018	II	42	Voltooid	NCT03512275
IL-17	IL-17A en IL-17F	Bimekizumab	Monoklonaal antilichaam	Februari 2020	III	490	Rekruterend	NCT04242446
	IL-17A	Secukinumab	Monoklonaal antilichaam	Januari 2019	III	541	Rekruterend	NCT03713619
	IL-17A	Secukinumab	Monoklonaal antilichaam	Februari 2019	III	541	Rekruterend	NCT03713632
	IL-17RA	Brodalumab	Monoklonaal antilichaam	Mei 2019	II	20	Nog niet rekruterend	NCT03910803
IL-23	IL-23p19	Guselkumab	Monoklonaal antilichaam	September 2018	II	184	Voltooid	NCT03628924
	IL-23 p19	Risankizumab	Monoklonaal antilichaam	Juni 2019	II	243	Actief, niet rekruterend	NCT03926169
JAK	JAK1	INC8054707	Klein molecuul	September 2018	II	35	Voltooid	NCT03607487
	JAK1	Udapacitinib	Klein molecuul	Juli 2020	II	68	Actief, niet rekruterend	NCT04430855
	JAK1 en TYK2	PF-06700841	Klein molecuul	December 2019	II	192	Rekruterend	NCT04092452
	TYK2	PF-06826647	Klein molecuul	December 2019	II	192	Rekruterend	NCT04092452
	IRAK4	PF-06650833	Klein molecuul	December 2019	II	192	Rekruterend	NCT04092452
Endocannabinoïd systeem	Cannabinoïd receptoren	Cannabis olie	Avidekel olie	Mei 2019	II	40	Nog niet rekruterend	NCT03929835
Overig	CD40	Iscalimab	Monoklonaal antilichaam	Februari 2019	II	90	Rekruterend	NCT03827798
	Onbekend	LYS006	Onbekend	Februari 2019	II	90	Rekruterend	NCT03827798
	G-CSF	CSL324	Monoklonaal antilichaam	Juli 2019	I	40	Rekruterend	NCT03972280
	Inflammatie/ protozoa	Hydroxy-chloroquine	Klein molecuul	September 2017	I en II	17	Voltooid	NCT03275870
	Onbekend	AMP-001	Amniotisch membraan product	November 2020	I	60	Nog niet rekruterend	NCT04541550
	Antibacterieel	LTX-109	Gel	Maart 2021	I en II	16	Rekruterend	NCT04756336

*Last accessed 24th of March 2021

deel van de variantie werd bepaald door omgevingsfactoren. Dit bevestigt een multifactoriële origine van HS. In de toekomst zal een GWAS-studie in grote populatie nodig zijn, om hier meer duidelijkheid over te krijgen.

SYSTEMISCHE BEHANDELOPTIES

De behandeling van HS blijft nog steeds een uitdaging. Dit komt aan de ene kant door de heterogeniteit van de ziekte zelf en aan de andere kant door het heterogene arsenaal van chirurgische en medicamenteuze behandelopties. In de afgelopen jaren is steeds meer bewijs gecreëerd voor verscheidene behandelmodaliteiten.

Chirurgische interventies

Chirurgische interventies, zoals deroofings of beperkte excisies (STEEP) blijven een essentieel onderdeel in de behandeling van HS. Over het algemeen heeft genezing per secundum de voorkeur na excisie. Onder tumescent anesthesie kunnen er grotere gebieden geopereerd worden met alleen lokale verdoving. Onze prospectieve studie naar het effect van chirurgie op diverse uitkomsten onder 40 patiënten met HS, toonde dat de snelheid van de wondgenezing afhangt van het Hurley stadium. Het gebruik van biologics (n=3) zorgde voor een langere genezingsduur. Daarnaast zagen we een verbetering in de werkproductiviteit en dagelijkse activiteiten na 6 maanden, echter was deze periode te kort om verbetering in de algemene kwaliteit van leven en seksuele dysfunctie te detecteren. [9]

Antibiotica

Antibiotica, zoals tetracyclines, worden al jaren ingezet voor de behandeling van HS, met relatief weinig bewijs van effectiviteit. In een open-label studie met clindamycine gecombineerd met rifampicine liet 37% verbetering en 13% remissie van HS-klachten zien. [10] Clindamycine i.c.m. rifampicine versus lymecycline waren beide effectief in matig tot ernstige HS. [11] Van Straalen onderzocht tetracycline versus clindamycine i.c.m. rifampicine in 283 patiënten met HS. Beide therapieën waren effectief, een significant verschil in IHS4 score, na 12 weken behandeling, onafhankelijk van de ziekte ernst. [12]

Biologicals

Adalimumab (TNF- α inhibitor) is de enige geregistreerde biologische voor de behandeling van hidradenitis, in tegenstelling tot bijvoorbeeld psoriasis met minstens 11 geregistreerde biologics. De effectiviteit van adalimumab is beperkt. In twee fase III klinische trials haalde 42% (PIONEER I) en 59% (PIONEER II) een 50% afname in nodi en abcessen (HiSCR50). Vanuit de dagelijkse praktijk hebben wij, samen met het Erasmus MC, bekeken hoe lang onze patiënten de voorgeschreven biologics gebruiken en wat de reden is om te stoppen. Een drug survivalanalyse toonde aan, dat na 1 jaar nog 56% en na twee jaar 31% van de patiënten nog behandeld werd met adalimumab. [13] De voornaamste reden van stoppen van adalimumab was ineffectiviteit. Voor infliximab was de drugsurvival na 1 jaar 58% en na 2 jaar 49%, ineffectiviteit en bijwerkingen waren de voornaamste redenen om te stoppen.

Nieuwe biologics

Een groter arsenaal aan systemische medicatie voor de behandeling van HS is hoognodig. Op dit moment worden er meerdere geneesmiddelen in klinische trials onderzocht, echter zijn slechts twee van deze klinische trial in een fase III voor HS (tabel 1). Dit betreft twee IL-17 remmers: secukinumab (IL-17A-inhibitor) en bimekizumab (IL-17A en IL-17F inhibitor). Voorlopige resultaten van de bimekizumab studies laten na 12 weken behandeling een reductie zien van 75% van het totale aantal nodi en abcessen (HiSCR75) in 50% van de patiënten. Verder werd er zelfs in 35% van de patiënten een HiSCR90 gehaald (90% reductie in actieve laesies). Bij behandeling met bimekizumab, een IL-17 remmer, gedurende 12 weken in een open label setting werd HiSCR50 gehaald door 60% van de patiënten, echter moeten de resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde trials nog volgen. [14]

SAMENVATTING

Een greep uit de recent klinisch relevante literatuur over hidradenitis suppurativa van het afgelopen decennia: Er is een sterke associatie met hart- en vaatziekten (HVZ), zoals het metabool syndroom, met een verhoogde kans op mortaliteit door HVZ bij patiënten met HS. Genetisch onderzoek toonde dat mutaties in het γ -secretase complex (GSC) zeldzaam zijn bij HS. Echter, lijkt er toch een genetische component bij HS mee te spelen bij een studie onder tweelingen. Qua behandeling blijken zowel tetracyclines, waaronder ook lymecycline, als de combinatie

van clindamycine met rifampicine effectief. De drugsurvival van adalimumab is na 1 jaar ongeveer 56% met als voornaamste stopreden ineffectiviteit. Aankomende nieuwe biologics zoals IL-17 remmers secukinumab (IL-17A-inhibitor) en bimekizumab (IL-17A en IL-17F inhibitor) zijn in fase III en voorlopige resultaten indiceren een positief effect op de ontstekingen in tenminste de helft van de patiënten.

TREFWOORDEN

hidradenitis - epidemiologie - pathofysiologie - behandeling - kwaliteit van leven

SUMMARY

A selective overview from recent clinical relevant literature on hidradenitis suppurativa over the past decade: There is a strong association with cardiovascular diseases (CVD), such as metabolic syndrome, with a higher chance of mortality due to CVD for patients with HS. Mutations in the γ -secretase complex (GSC) are rare in patients with HS. However, a strong genetic component for HS was found in a study with twins. Both tetracyclines, including lymecycline, and the combination of clindamycin and rifampicin are effective in the treatment of HS. The drug survival (the time a patient is on a certain drug) of adalimumab after one year is 56%, with ineffectiveness as the predominant reason for discontinuing treatment. Upcoming new biologics, such as IL-17 inhibitors secukinumab (IL-17A-inhibitor) and bimekizumab (IL-17A en IL-17F inhibitor) are in phase III and preliminary results suggest a positive effect on the inflammatory nodules and abscesses in at least half of the patients.

KEYWORDS

hidradenitis - epidemiology - pathophysiology - treatment - quality of life

BELANGENVERSTRENGELING

Prens rapporteert geen belangenverstrengeling. Horváth rapporteert vergoedingen van Janssen-Cilag (Adviesraad, educatiebeurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), AbbVie (Adviesraad, educatiebeurzen, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Novartis Pharma (Adviesraad, consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), UCB Pharma (Adviesraad, consultaties), Leo Pharma (Consultaties), Solenne B.V. (Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Celgene (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Akari therapeutics (Consultaties, Onderzoeker Geïnitieerde Studies), Philips (Consultaties), Roche (Consultaties), Regeneron (Consultaties) en Sanofi (Consultaties).

LITERATUUR

1. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):990–8.
2. McAndrew R, Lopes FCPS, Sebastian K, Diaz LZ. Quality of life in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study of a pediatric population. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Mar 1;84(3).
3. Lam M, Lai C, Almuhan N, Alhusayen R. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Nov 6;37(6):1044–50.
4. Prens LM, Porter ML, Savage KT, Salian P, Horvath B, Kimball AB. Effects of pregnancy on hidradenitis suppurativa and postpartum disease course: a retrospective survey study. *Br J Dermatol.* 2021;accepted.
5. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens EP, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):18.
6. Gudjonsson JE, Tsoi LC, Ma F, Billi AC, van Straalen KR, Vossen ARJV, et al. Contribution of plasma cells and B-cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight.* 2020;5(19):e139930.
7. Duchatelet S, Miskinyte S, Delage M, Ungeheuer MN, Lam T, Benhadou F, et al. Low prevalence of GSC gene mutations in a large cohort of predominantly caucasian patients with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):2085–2088.e14.
8. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of genetics to the susceptibility to hidradenitis suppurativa in a large, cross-sectional Dutch twin cohort. *JAMA Dermatology.* 2020;156(12):1359–62.
9. Prens LM, Huizinga J, Janse IC, Horváth B. Surgical outcomes and the impact of major surgery on quality of life, activity impairment and sexual health in hidradenitis suppurativa patients: a prospective single centre study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(10).
10. Yao Y, Jørgensen AHR, Ring HC, Thomsen SF. Effectiveness of clindamycin and rifampicin combination therapy in hidradenitis suppurativa: a 6-month prospective study. Vol. 184, *British Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2020.
11. Caposiena Caro RD, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A, Bianchi L. Lymecycline vs. clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: clinical and ultrasonography evaluation. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Jan 1;46(1):96–102.
12. van Straalen KR, Tzellos T, Guillem P, Benhadou F, Cuenca-Barrales C, Daxhelet M, et al. The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa; results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan;
13. Prens LM, Bouwman K, Aarts P, Arends S, Straalen KR, Dudink K, et al. Drug survival of adalimumab and infliximab in hidradenitis suppurativa patients: a daily practice cohort study. *Br J Dermatol.* 2021 Feb 5;
14. Gottlieb A, Natsis NE, Kerdel F, Forman S, Gonzalez E, Jimenez G, et al. A phase II open-label study of bimekizumab in patients with hidradenitis suppurativa shows resolution of inflammatory lesions and pain. *J Invest Dermatol.* 2020 Aug 1;140(8):1538–1545.e2.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisette Prens
E-mail: l.m.prens@umcg.nl



Aangeboren jeuk

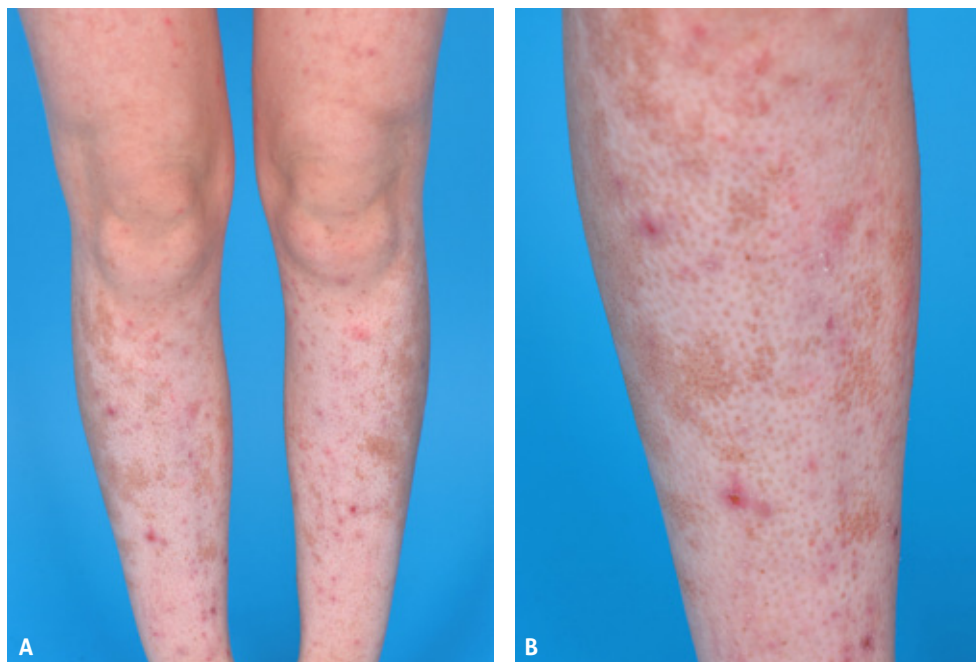
D. Dittmar¹, J.M. Meijer², P.C. van den Akker³, G.F.H. Diercks⁴, M.C. Bolling²

Jeuk is een van de meest genoemde klachten in de spreekkamer van de dermatoloog, enerzijds als primaire klacht, anderzijds als symptoom van een dermatose. De differentiële diagnose van de klacht jeuk is zeer uitgebreid en de behandeling vaak moeizaam. Hieronder presenteren wij meerdere mensen binnen één familie met van jongs af aan dezelfde klacht: chronische en permanente jeuk. In tegenstelling tot de meeste patiënten met jeuk, was het bij deze personen mogelijk de exacte oorzaak van de jeuk te achterhalen, namelijk primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

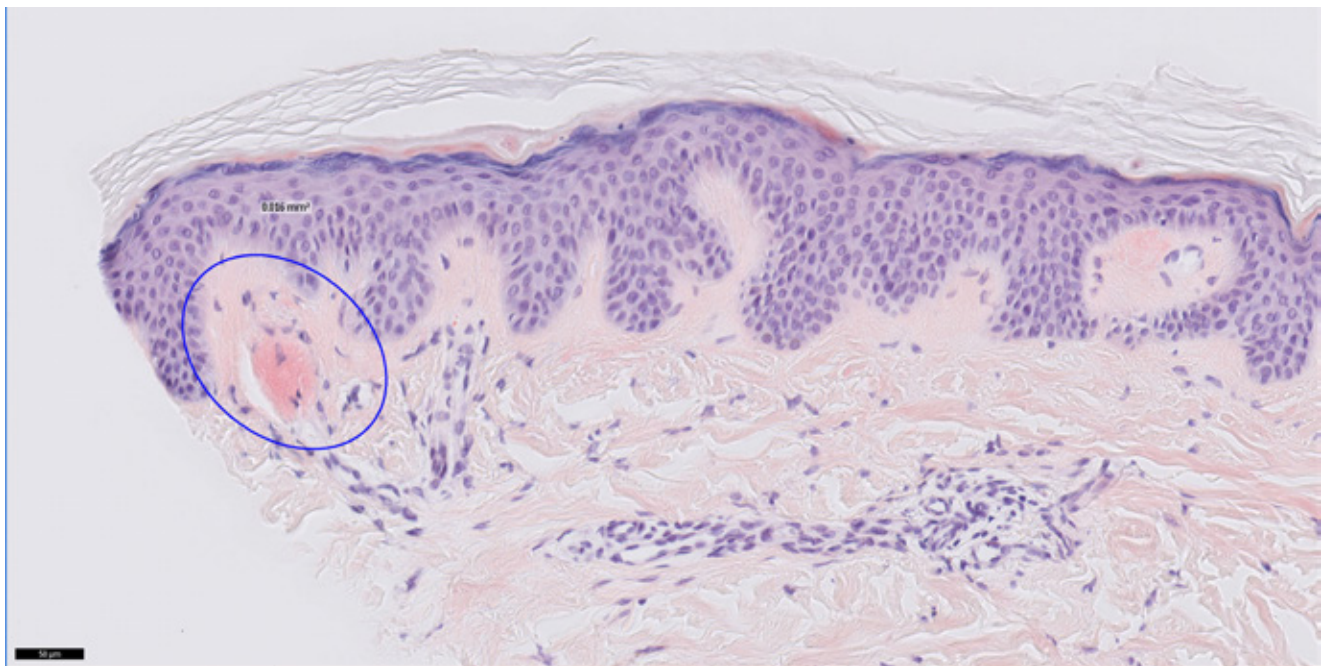
Een 19-jarige vrouw werd door de perifere dermatoloog verwezen vanwege chronische jeuk en sinds 4 jaar progressieve hypo- en hyperpigmentatie en verdikking van de huid van de onderbenen, die zich uitbreidde naar de bovenbenen (figuur 1). Zij had vanaf de vroege kinderleeftijd al een droge huid en veel jeuk, geduid als eczeem. Reeds uitgevoerde behandeling met onder andere emolliërs, topische corticosteroiden (sterkte tot klasse III) en zinklijmverband hadden geen effect. Opvallend was een familieanamnese met jeuk vanaf zeer jonge leeftijd. Tot de 'jeukclub' binnen de familie behoorden de broer, de moeder van patiënte en een oom en tante aan

moederskant. Bij de moeder en de zus van moeder waren ook vergelijkbare huidafwijkingen aanwezig. De overige atopie-anamnese was negatief bij patiënte en familie. Bij dermatologisch onderzoek waren op de onderbenen pre-tibiaal gedepigmenteerde handpalmgrote maculae zichtbaar met tevens multipale miliaire hyperkeratotische papels, doorlopend tot op de bovenbenen. Perifolliculair was opvallend nog wel pigment aanwezig. Daarnaast was een algehele xerosis cutis zichtbaar met multipale krabeffecten. Bij de moeder van patiënte werd een vergelijkbaar beeld gezien van grillige gedepigmenteerde maculae op onderbenen met miliaire hyperkeratotische papels.



Figuur 1 a en b. Depigmentatie en hyperkeratotische papels op de onderbenen beiderzijds.

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Klinisch geneticus, afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Histopathologie van gedepigmenteerde huid met Congo-rood kleuring, met links in de dermale papil een amyloid depositie

Er werd differentiaal diagnostisch gedacht aan lichen nitidus vanwege de multipale miliare papels, cutane amyloidose vanwege de aangeboren jeuk, en lichen simplex chronicus. Biopsen afgenomen van hyperkeratotische papels lieten amyloid in de papillaire dermis zien, wat enigszins aankleurde in de Congo-rood kleuring. In een huidbiopsie afgenomen van de gedepigmenteerde macula was duidelijk amyloid zichtbaar (figuur 2). Gezien de familieanamnese met jeuk werd DNA-onderzoek ingezet naar familiale primaire gelokaliseerde cutane amyloidose (FPLCA). Dit toonde een heterozygote pathogene variant in het *OSMR*-gen (c.1891G>T, p.(Val631Leu)), eerder beschreven bij families met FPLCA. Dit bevestigde de diagnose FPLCA. Bij moeder en tante werd dezelfde variant aangetoond. Mutatieanalyse van het *FLG*-gen, coderend voor filaggrine en sterk geassocieerd met atopisch eczeem, liet geen afwijkingen zien. Symptomatische behandeling met koelzalf en triamcinolon 0,1% zalf eenmaal daags gaf geen verbetering van de klachten van jeuk. Tijdens het vervolg werd behandeling gestart met tacrolimuszalf, pimecrolimus-crème en hydroxyzine, waarbij echter enkel hydroxyzine een verbetering gaf van de slaapproblemen door de jeuk. Een meer centraal werkend jeuk-remmend middel als gabapentine of amitriptyline wilde patiënte vooralsnog niet proberen.

BESPREKING

Jeuk is een onaangename sensatie die een neiging tot krabben uitlokt. Jeuk kent vele oorzaken en kan op verschillende niveaus ontstaan zoals de huid zelf, de perifere zenuwen, het centrale zenuwstelsel, systemisch, of psychogeen. [1] Er bestaan ook zeldzame, erfelijke aandoeningen die jeuk veroorzaken, zoals FPLCA. [2] FPLCA is een vorm van cutane amyloidose, hetgeen een primair cutane aandoening is zonder relatie met systemische amyloidose. Naast chronische en permanente jeuk die zich vaak presenteert als eerste

symptoom, bestaat het klinisch beeld uit hyperkeratotische papels (lichen amyloidosis) en/of gehypigmenteerde maculae (maculaire amyloidosis of amyloidosis cutis dyschromica). Histopathologisch wordt een eosinofiel materiaal gezien in de dermale papillen, bestaande uit amyloid en colloïd lichaampjes ontstaan uit apoptotische keratinocyten, met soms ook immuunglobulines, kappa en lambda lichte ketens en complement. Dit amorfe materiaal kleurt aan in de Congo-rood kleuring.

Kenmerkend voor de jeuk bij FPLCA is dat deze al vanaf de kinderleeftijd aanwezig is, voordat huidafwijkingen ontstaan. De huidafwijkingen ontstaan in de loop van de tijd en kunnen zeer variëren per patiënt en binnen families. De huidafwijkingen bevinden zich typisch op de schenen en de strekzijde van de onderarmen, maar kunnen ook elders ontstaan. FPLCA erft over het algemeen dominant over, alhoewel recent ook een recessief overervingspatroon is gerapporteerd. [3] Heterozygote mutaties in twee aan elkaar gerelateerde genen, *OSMR* en *IL31RA*, zijn gevonden als oorzaak van FPLCA. *OSMR* codeert voor oncostatin-M receptor β (*OSMR β*) en *IL31RA* voor de interleukine-31 receptor α unit (*IL31RA*). [4] *OSMR β* vormt onder andere samen met *IL31RA* de IL31 receptor. Het merendeel van de genmutaties in FPLCA bevindt zich in het *OSMR*-gen. Hoe mutaties in deze genen precies leiden tot jeuk en wat de rol is van amyloid (waarschijnlijk secundair) en de betrokkenheid van huidzenuwen hierbij, is nog niet geheel duidelijk. [5,6] Interessant is de relatie met IL31, een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij jeuk. Een monoklonaal antilichaam (nemolizumab) tegen IL-31 heeft in studieverband een goed effect op jeuk laten zien. [7]

Vooralsnog is de behandeling van FPLCA moeizaam. De veelheid aan 'mogelijke' behandelingen reflecteert het gebrek aan

effectiviteit ervan. Lokale anti-pruritica, lichttherapie, antihistaminica en systemische immunosuppressiva hebben nauwelijks effect. Centraal jeuk dempende middelen als anti-epileptica en SSRI's lijken wel enig effect te hebben. Voor deze groep patiënten met jeuk zou IL-31 (en mogelijke ook OSM-II) gerichte behandelingen een interessante optie kunnen zijn in de toekomst.

SAMENVATTING

Jeuk is een veel voorkomende klacht in de dermatologische praktijk waarbij zowel het achterhalen van de origine als de behandeling een uitdaging kunnen zijn. Wij presenteren een 19-jarige vrouw met jeuk vanaf de kinderleeftijd waarbij tevens andere familieleden van jongs af aan dezelfde chronische en permanente jeuk hebben. Een huidbiopt toonde amyloïde deposities. De oorzaak van de jeuk in deze familie bleek te berusten op een heterozygote pathogene variant in het OSMR-gen, waarop de diagnose familiale primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose (FPLCA) werd gesteld. Deze mutatie veroorzaakt afwijkende signalering in de IL-31 receptor pathway.

TREFWOORDEN

jeuk – pruritus – amyloïdose – genodermatosen - familiair

Alhoewel er voor de jeuk bij FPLCA-patiënten vooralsnog geen gerichte behandeling is, is het bij deze groep patiënten wel mogelijk een gerichte diagnose te stellen. Denk dus bij onbegrepen jeuk vanaf de kinderleeftijd, met of zonder huidafwijkingen, ook aan FPLCA, zeker met het zicht op meer doelgerichte behandelingen in de nabije toekomst.

SUMMARY

Itch is a frequent complaint in the dermatology practice and poses challenges to finding the cause as well as for effective treatment. We present a 19-year-old female with itch from early childhood, with other family members also affected by lifelong, chronic and permanent itch. A skin biopsy showed amyloid deposition. Genetic analysis revealed a heterozygous pathogenic variant in the OSMR-gene, upon which the diagnosis familial primary localized cutaneous amyloidosis (FPLCA) was made. This mutation causes aberrant signaling in the IL-31 receptor pathway.

KEYWORDS

itch – pruritus – amyloidosis – genodermatosis - familial

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Weishaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
2. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1217-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09311.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19663869.
3. Wali A, Liu L, Takeichi T, et al. Familial primary localized cutaneous amyloidosis results from either dominant or recessive mutations in OSMR. *Acta Derm Venereol.* 2015 Nov;95(8):1005-7. doi: 10.2340/00015555-2104. PMID: 25792357.
4. Arita K, South AP, Hans-Filho G, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet.* 2008 Jan;82(1):73-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.002. PMID: 18179886; PMCID: PMC2253984.
5. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1217-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09311.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19663869.
6. Tanaka A, Lai-Cheong JE, van den Akker PC, et al. The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Exp Dermatol.* 2010 May;19(5):416-23. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01083.x. PMID: 20507362.
7. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):826-835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490. PMID: 28249150.

CORRESPONDENTIEADRES

Daan Dittmar

E-mail: d.dittmar@umcg.nl



Een tropische dermatose in Friesland

C.L. Voorbij-Vierstra¹, B. Horváth²

Patiënten met blaarvorming, erosies, ulceraties op de huid en slijmvliezen van verschillende origine worden vaak gezien in het Centrum voor Blaarziekten. De geavanceerde en gerichte diagnostische aanpak kan leiden tot de juiste diagnose. Hier presenteren we een casus met blaren waarbij dit aanvullend onderzoek leidde tot de uiteindelijk verrassende diagnose en geen auto-immuun blaarziekte.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 51-jarige man uit Friesland presenteerde zich met sinds een week progressieve, pijnlijke blaren en wonden. De afwijkingen begonnen op de vingers en breidden zich uit naar de mondholte, lippen en genitaal. Patiënt had geen jeuk maar wel pijn, algehele malaise en periodes met koude rillingen. Geen klachten van de neus en ogen. Patiënt had nooit een koortslip noch onbeschermd seksueel contact.

Patiënt was sinds 2011 bekend met axiale spondyloartritis (ziekte van Bechterew) waarvoor hij werd behandeld met etoricoxib en tot een half jaar geleden met secukinumab. Verder vermeldde zijn voorgeschiedenis een uveïtis in 2014, een hernia in 2014 en oligoartritis in 2015. Er waren geen recente medicatiewijzigingen en patiënt was niet bekend met allergieën. Wij zijn gestart met valaciclovir onder de verdenking van een herpesinfectie en zinkzalf en lidocaïnegeel zonder effect,



Figuur 1. Foto's van de huid- en slijmvliesafwijkingen van patiënt. Op beide handen en op de schacht van de penis multipele (>6) erosies en uitgeponste ulcera variërend in grootte met fibrine beslag, op de onderlip een ronde lenticulaire bulla en op het palatum durum scherp begrensd grillig gevormde erosies en aften en hyperemische gingiva.

¹ Dermatoloog in opleiding, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

en later met flucloxacilline. Na twee weken waren de laesies genezen maar voelde patiënt zich nog steeds niet fit. Enkele dagen later presenteerde patiënt zich opnieuw met een recidief van dezelfde klachten, zonder uitlokkende factoren.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op beide handen en op de schacht van de penis multiple (>6) erosies en uitgeponste ulcera variërend in grootte met fibrine beslag, op de onderlip een ronde lenticulaire bulla en op het palatum durum scherp begrensde grillig gevormde erosies en aften (figuur 1). Er werden geen gegroepeerde vesikels, pral gespannen bullae, urticariële plaques, targetoïde laesies of excoريات gezien. Er was geen schilfering en het teken van Nikolsky was negatief. Handpalmen en voetzolen toonden geen bijzonderheden. Slijmvliezen van ogen en neus toonden geen bijzonderheden.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een infectie, reactieve artritis, hand-voet-mond ziekte, atypische erythema exsudativum multiforme, een auto-immuun blaarziekte of de ziekte van Behçet.

Bacteriële kweken genomen van de cutane erosies toonden gering gram-positieve mengflora en matig Streptococcus Agalactiae (groep B). PCR op HSV-1, HSV-2 en VZV genomen van de mucosale laesies waren negatief. Testen op chlamydia, gonorrroe en lues waren negatief.

De directe immunofluorescentie (biopsie buccaal, perilesionaal vinger en gezonde huid) en de indirecte immunofluorescentie, de immunoblot en de ELISA voor NC16A en desmogleïne 1 en 3 waren negatief. HLA typering liet zien dat patiënt positief was voor HLA-B51 en HLA-B27.

Gebaseerd op het klinisch beeld (de klassieke morfologie en dynamiek van de aften) en de uitslagen van het aanvullend onderzoek is de diagnose ziekte van Behçet gesteld.

Patiënt werd verwezen naar de oogarts ter uitsluiting van uveïtis en naar de reumatologie voor analyse van orgaanbetrokkenheid. Patiënt werd behandeld met colchicine en prednison en later met golimumab, een TNF- α -remmer. Verder werd patiënt topicaal behandeld met mometason neusspray voor mond en keel en tetracycline-clobetasol zalf voor de genitale ulceraties. De klachten van huid en slijmvliezen zijn grotendeels in remissie, wel heeft patiënt aanhoudende artrosclerose waarvoor hij aanvullend wordt behandeld met etoricoxib.

BESPREKING

De ziekte van Behçet werd oorspronkelijk beschreven als trias van recidiverende orale ulceraties, genitale ulceraties en uveïtis. Inmiddels is bekend dat het gaat om een systeemziekte, met mogelijke betrokkenheid van vaatstelsel, maag-darm stelsel, longen, hart, zenuwstelsel en gewrichten. De prevalentie is het hoogst rond de zijderoute (tussen de Middellandse zee en oost-Azië) en is voor mannen en vrouwen gelijk. Mannen hebben wel een hoger risico op ernstiger ziektebeloop. [1,2] De ziekte kan familiair voorkomen, vooral bij het ontstaan van de ziekte op jonge leeftijd. De pathofysiologie is grotendeels onbekend, maar de ziekte toont kenmerken

van zowel auto-immuniteit, auto-inflammatie en vasculitis. Zowel een stoornis van het aangeboren immuunsysteem met verhoogde activiteit van natural-killer-cellen en intrinsieke activatie van neutrofielen, als een stoornis van het adaptieve immuunsysteem (Th1 en Th17 cellen) spelen een belangrijke rol. De ziekte van Behçet is geassocieerd met genotype HLA-B51 dat wereldwijd voorkomt. [3,4]

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische kenmerken. Typerende afwijkingen voor de ziekte van Behçet (anders dan bij bijvoorbeeld aphthosis oris) zijn onder andere >6 aften van verschillende grootte per opvlamming, >3 opvlammingen per jaar, uitgeponste ulcera met fibrine beslag met ronde of ovale vorm, soms herpetiform gerangschikt en de laesies genezen vaak binnen 1-2 weken. De diagnostische criteria uit 1990 gebaseerd op major en minor criteria zijn gereviseerd in 2006 en 2010 omdat de diagnose eerder werd gemist bij afwezigheid van orale ulceraties. De diagnose wordt nu gesteld bij 4 of meer punten. Punten worden toegekend aan onder andere oculaire betrokkenheid, orale, genitale en cutane ulceraties, neurologische verschijnselen en vasculaire manifestaties (tabel 1). Het is van belang bij recidiverende ulceraties en typische aften aan de ziekte van Behçet te denken en de volledige huid en slijmvliezen te onderzoeken en consultatie aan te vragen van oogarts, reumatoloog en neuroloog en op indicatie ook de cardioloog en maag-darm-lever-arts. [5,6]

Tabel 1. International Criteria for Disease. [6]

Symptoom	Punten
Oculaire laesies	2
Genitale ulceraties	2
Orale ulceraties (aften)	2
Ulcera overige huid	1
Neurologische verschijnselen	1
Vasculaire manifestaties	1
Positieve pathergie test (test is optioneel)	1

Er zijn ≥ 4 punten nodig voor het stellen van de diagnose

De keuze voor behandeling is afhankelijk van de ernst van de ziekte en van welke organen zijn betrokken. Orale en genitale ulceraties worden topicaal behandeld met goede mondzorg, antiseptische behandeling, corticosteroïden of zilvernitraat. Bij uitgebreidere ziekte is systemische behandeling geïndiceerd met anti-inflammatoire, immunosuppressieve en/of immuunmodulerende werking, zoals bijvoorbeeld colchicine, corticosteroïden, NSAID's, azathioprine, ciclosporine, cyclofosfamide, thalidomide, TNF- α -remmers, apremilast of rituximab. [7] Deze casus illustreert dat ook bij niet-Mediterrane patiënten aan de voor die groep zeldzame ziekte van Behçet moet worden gedacht.

SAMENVATTING

De ziekte van Behçet is zeldzaam onder de niet-Mediterrane bevolking en heeft met name een hogere prevalentie rond de zijderoute. Wij presenteren een autochtone Friese patiënt met orale, genitale en cutane ulceraties en tevens gewrichtsklachten en HLA-B51 genotype. De ziekte van Behçet is een klinische diagnose en wordt gesteld aan de hand van nieuwe criteria. De gepresenteerde patiënt voldeed aan de criteria voor de ziekte van Behçet, een systeemziekte waarbij nagenoeg alle organen betrokken kunnen zijn. De ziekte heeft kenmerken van auto-immuniteit, auto-inflammatie en vasculitis. Het is belangrijk om andere oorzaken zoals een infectie of auto-immuun blaarziekte uit te sluiten.

TREFWOORDEN

ziekte van Behçet - genitale ulcera - aften - HLA-B51 - vasculitis

SUMMARY

Behçet's disease is rarely encountered outside of the ancient Silk Route. We present a patient born and raised in Friesland (a province in the northern Netherlands) with oral, genital and cutaneous ulcerations, alongside of joint pains and genotype HLA-B51. Behçet's disease is a clinical diagnosis based on revised criteria. The presented patient met the criteria for the diagnosis of Behçet's disease, a multisystemic disease which can affect nearly every organ. Behçet's disease shows characteristics of auto-immunity, auto-inflammation and vasculitis. It is important to rule out other causes, such as infections or auto-immune bullous diseases.

KEYWORDS

Behçet's disease - genital ulcers - aphthosis - HLA-B51 - vasculitis

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016 Jun;43(6):620-32
2. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis.* 2016 Jan;19(1):95-103
3. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):261-270
4. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behçet's Disease. *Front Immunol.* 2019 Mar 29;10:665
5. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80
6. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):338-47
7. Akdeniz N, Elmas ÖF, Karadağ AS. Behçet syndrome: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019 May-Jun;37(3):227-239

CORRESPONDENTIEADRES

Carlijn Voorbij-Vierstra

E-mail: c.l.vierstra@umcg.nl



Foto: Joost Meijer



Foto: Bas Meelker



Eosinofiele pustuleuze folliculitis

K. Bouwman¹, G.F.H. Diercks², J.M. Oldhoff³

Deze casus illustreert een complex diagnostisch vraagstuk leidend naar de zeldzame diagnose eosinofiele pustuleuze folliculitis (EPF). Bekendheid met deze diagnose is belangrijk, aangezien de klinische verschijningsvorm kan lijken op andere pustuleuze dermatosen, zoals psoriasis pustulosa.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 72-jarige man werd gezien op de polikliniek Dermatologie met twee jaren bestaande recidiverende, hevig jeukende pustels aan de voetzolen en het rechter onderbeen. Ook bestond sinds één jaar een persisterende, handpalmgrote en matig scherp begrensde erythemateuze plaque op de linker wang. Zijn voorgeschiedenis meldde onder andere diabetes mellitus type II en hypertensie, waarvoor metformine, glimeperide, atorvastatine en irbesartan/hydrochloorthiazide; alle langer dan tien jaar in gebruik zonder dosisverandering. Er waren geen B symptomen.

Initieel werd differentiaal diagnostisch gedacht aan pustulosis palmoplantaris of een dermatomycose voor de pustuleuze

huidafwijkingen plantair en op het rechter onderbeen, terwijl voor de afwijking op de linker wang initieel een dermatomycose, rosacea, lupus tumidus, granuloma faciale of eczeem werd overwogen. Na het uitsluiten van een mycose werden de afwijkingen plantair en op het rechteronderbeen behandeld met mometason vetzalf, maar desondanks breidden de huidafwijkingen in de maanden daarna uit.

Bij dermatologisch onderzoek bij de 2e presentatie werd op de linker gelaatshelft een deels annulaire, scherp begrensde, erythemateuze en geïndureerde grote plaque met meerdere miliaire pustels gezien (figuur 1A). Daarnaast verspreid over het lichaam meerdere annulaire, geïndureerde matig scherp begrensde plaques, centraal ophelderend met miliaire pustels met name in de periferie en palmoplantair multipele oppervlakkige pustels op erythemateuze ondergrond.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan psoriasis pustulosa (annulaire variant), IgA pemfigus, pustuleuze toxicodermie, eosinofiele pustuleuze folliculitis (mogelijk bij hiv), bacteriële folliculitis, folliculotrope mycosis fungoides of tinea incognita.

Huidbiopten van romp en gelaat toonden een fors ontstekingsinfiltraat met veel eosinofiele granulocyten gelegen rondom en overgrijpend op de haarfollikels. In de PAS-kleuring waren geen schimmels te zien. Directe en indirecte immunofluorescentie bleken negatief. Laboratorium onderzoek toonde een eosinofilie ($1,93 \times 10^9/L$; referentiewaarde $0,00 - 0,40 \times 10^9/L$), zonder verdere afwijkingen. HIV-serologie was negatief. Serologisch en via meerdere feces-testen werden geen aanwijzingen gevonden voor een parasitaire infectie. Microbiologisch onderzoek van een pustel op het bovenbeen toonde geen pathogene micro-organismen.

Op basis van deze kliniek in combinatie met de histopathologie, eosinofilie en negatieve kweken, kon de diagnose eosinofiele pustuleuze folliculitis worden gesteld. HIV als meest voorkomende onderliggende oorzaak werd uitgesloten.

Er werd gestart met prednison $0,5 \text{ mg/kg/dag}$ in combinatie met osteoporose profylaxe. Tegen de jeuk werd hydroxyzine 25 mg ante noctum gegeven met lokaal levomentholgel.

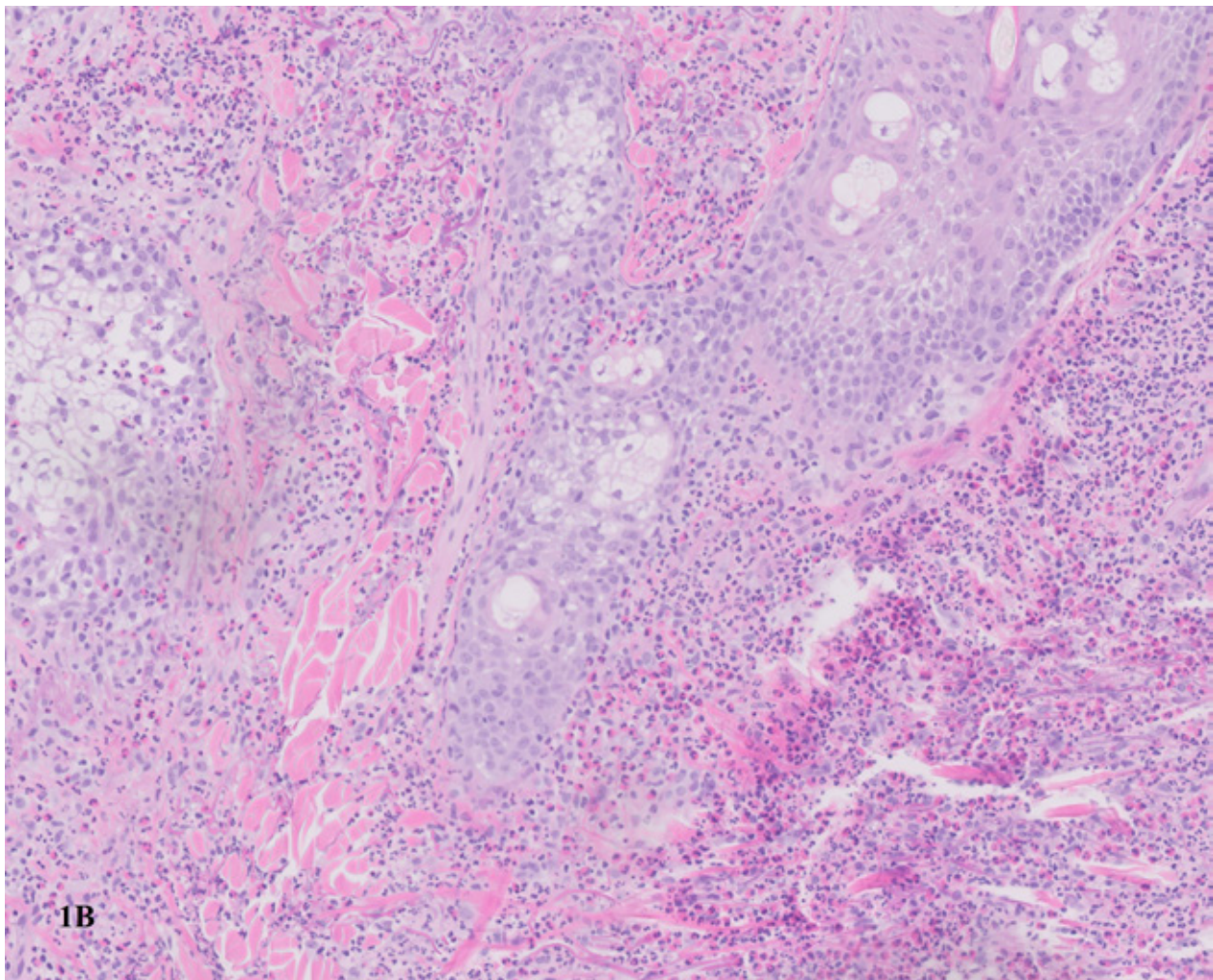


Figuur 1A. Op de linker gelaatshelft een scherp begrensde, annulaire, geïndureerde en erythemateuze plaque met meerdere miliaire pustels.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1 B. Histologisch onderzoek van de linkerwang met een fors ontstekingsinfiltraat met veel eosinofiele granulocyten gelegen rondom en overgrijpend op de haarfollikels. H&E kleuring 40x vergroting.

Hierop vond complete remissie plaats; echter na het afbouwen van de prednison recidiveerden de klachten. Hierop werd indomethacine 25mg 3dd gestart in combinatie met topicaal fluticason crème, waarna opnieuw complete remissie optrad. Inmiddels 2 jaren na het starten van deze behandeling, is patiënt onder deze behandeling nog steeds klachtenvrij.

BESPREKING

Eosinofiele pustuleuze folliculitis (EPF of ziekte van Ofuji: niet te verwarren met papuloerythroderma van Ofuji) is voor het eerst beschreven in 1970 door Ofuji en is een zeldzaam beschreven dermatose, gekenmerkt door eosinofiele infiltraten rondom en in de haarfollikels. [1] Het heeft drie varianten: klassieke EPF immunosuppressie-geassocieerde EPF, die onderverdeeld kan worden in hiv-geassocieerd en niet-hiv-geassocieerd, en kinderspecifieke EPF, dat bij zuigelingen tussen de 5 en 10 maanden kan voorkomen.[2]

De klassieke vorm van EPF, is vaker gerapporteerd in Japan en bij mannen, hoewel er bij de patiënt in deze casus geen sprake is van Japanse voorouders. Tot dusver zijn er maar enkele case reports gepubliceerd met EPF patiënten van Kaukasische

afkomst. [3,4] Klinisch wordt EPF gekarakteriseerd door pustels confluërend tot erythemateuze en annulaire plaques, waarbij er sprake is van hevige jeukklachten. Er wordt vaak centrale opheldering in de plaques gezien, [2] zoals ook bij deze patiënt werd gezien.

De exacte oorzaak van EPF is tot op heden onbekend. Men vermoedt, dat de expressie van adhesiemoleculen en de productie van cytokines een rol spelen, maar welke trigger EPF in gang zet, is nog onduidelijk. Factoren die EPF lijken te induceren, omvatten overgevoelighedsreacties, mijten, schimmelinfecties, een afwijkend aantal eosinofielen en een afwijkende T-lymfocyten functie. [5] Daarnaast lijken dysfunctie van het immuunsysteem veroorzaakt door HIV of parasitaire infecties, zoals *Toxocara* een rol te kunnen spelen in EPF. [6]

Het is bekend dat EPF vaak een recidiverend en chronisch beloop kent. [7] Indomethacine, systemische steroiden en tacrolimus zalf lijken het meest effectief in de behandeling van deze huidziekte. [7] Ook in deze casus werd uiteindelijk voor behandeling met indomethacine gekozen, waarna complete remissie optrad.

SAMENVATTING

Een 72-jarige man werd gezien met over het lichaam uitbreidende pustuleuze huidafwijkingen, gepaard gaande met hevige jeuk. Er werd aanvankelijk aan pustulosis palmopolaris gedacht aangezien de huidafwijkingen begonnen aan de voetzolen. Na uitgebreide analyse, werd op basis van de klinische kenmerken en histopathologisch onderzoek de zeldzame diagnose eosinofiele pustuleuze folliculitis (EPF) gesteld. Klinisch wordt EPF gekarakteriseerd door jeukende pustels die kunnen confluëren tot erythemateuze, annulaire pustuleuze plaques. Histologisch wordt deze dermatose gekenmerkt door peri-folliculaire eosinofiele infiltraten. Het beloop van EPF is vaak chronisch en recidiverend. In deze casus werd de patiënt uiteindelijk behandeld met indomethacine, waarna remissie optrad.

TREFWOORDEN

eosinofiele pustuleuze folliculitis - ziekte van Ofuji
- psoriasis pustulosa - steriele pustels - eosinofiele granulocyten

SUMMARY

A 72-year-old man presented with spreading pruritic papules and pustules over his body. Initially, the patient was diagnosed with a variant of pustular psoriasis. Later on, based on clinical features and histopathological examination, the diagnosis eosinophilic pustular folliculitis (EPF) was made. Clinically, EPF is characterized by pruritic papulopustules which may coalesce to annular, erythematous plaques. Histologically, EPF is characterized by an eosinophil-dominated infiltrate around the pilosebaceous units. The course of this rare skin disease tends to be chronic and recurrent. Here, the patient was treated with indomethacin which resulted in a complete response.

KEYWORDS

eosinophilic pustular folliculitis - Ofuji's disease - psoriasis pustulosa - sterile pustules - eosinophilic granulocytes

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: A 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:285-289.
2. Takashi N, Mayumi K, Yosuke Y, Kenji K, Yoshiki M. Eosinophilic pustular folliculitis: The transition in sex differences and interracial characteristics between 1965 and 2013. *The Journal of Dermatology.* 2015;42(4):343-352.
3. Marasca C, Ruggiero A, Fabbrocini G, Megna M. A case of Ofuji disease successfully treated with the combination of low-dose indomethacin and topical tacrolimus. *Case Rep Dermatol.* 2020 May-Aug; 12(2):155-158.
4. Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, Ciocca O, Vassallo C, Borroni G. HIV seronegative eosinophilic pustular folliculitis successfully treated with doxycycline. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jul;18(4):467-70.
5. de Brito FF, Martelli ACC, Cavalcante MLL, Pinto ACVD, Itumura G, Soares CT. Ofuji disease: a rare dermatosis and its challenging therapeutic approach. *An. Bras. Dermatol.* vol.91 no.5 Rio de Janeiro Sept./ Oct. 2016.
6. Gesierich A, Herzog S, Grunewald SM, Tappe D, Bröcker EB, Schön MP. Eosinophilic folliculitis in a Caucasian patient: association with toxocariasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Nov;20(10):1317-21.
7. Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y, Miyachi Y, Kabashima K. Eosinophilic pustular folliculitis: Trends in therapeutic options. *The Journal of Dermatology.* 2016;43(7):847-849.

CORRESPONDENTIEADRES

K. Silke Bouwman

E-mail: k.bouwman01@umcg.nl



Een bijzonder slappe huid

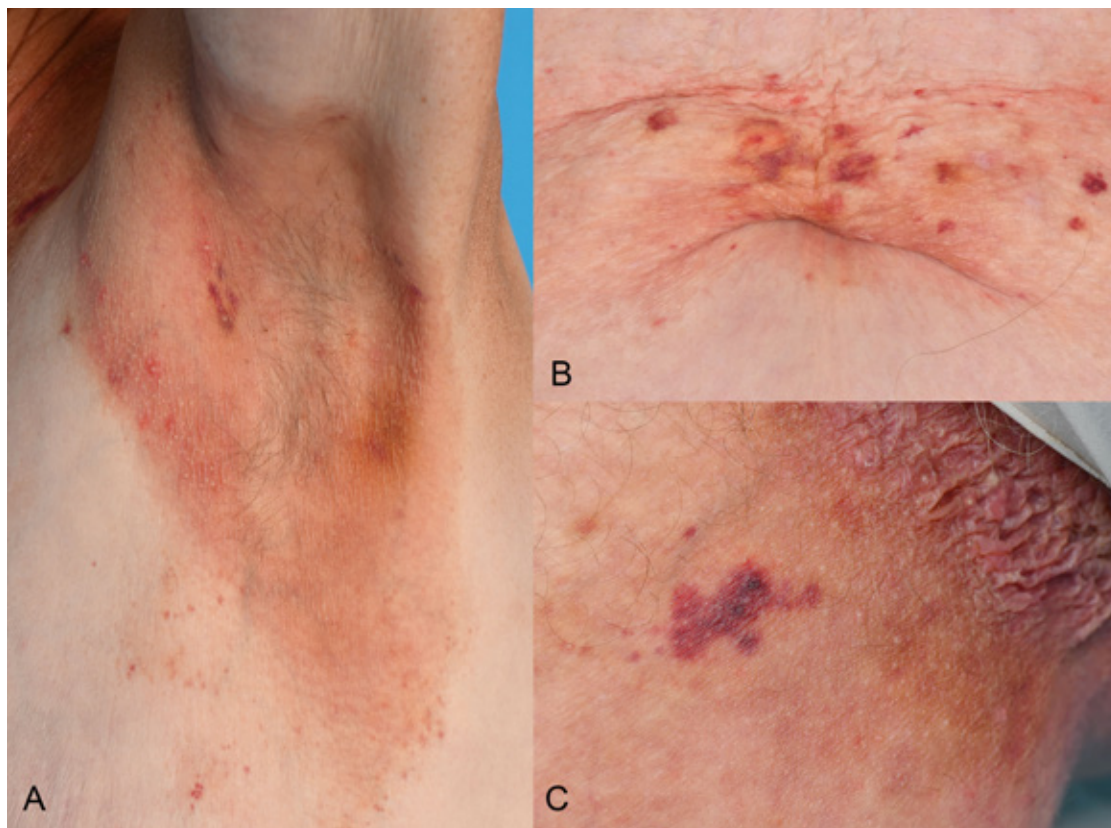
J.R.M. Romeijn¹, G.F.H. Diercks², B. Horváth³

Een slappe, in plooien hangende huid, ook bekend als *cutis laxa*, is een zeldzame dermatose die veel verschillende oorzaken kan hebben. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een aangeboren of verworven oorzaak. Mogelijke verworven oorzaken zijn te relateren aan paraneoplastische, inflammatoire of infectieuze origine. *Cutis laxa* valt onder de bindweefselziekten waarbij elastinevezels ontbreken, afgebroken of foutief gevormd worden. Wij beschrijven een zeldzame verworven oorzaak.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In augustus 2020 presenteerde een 63-jarige patiënte zich op de polikliniek met sinds 3 jaar progressieve, licht branderige huidafwijkingen periculaar, axillair, submammair, op de onderbuik en inguinaal. Verder vermeldde patiënt dat bij beperkt trauma aan de huid zoals wrijven er snel rood-blauwe plekken ontstonden. Atopische constitutie was negatief en er was geen sprake van koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies.

Aanvullende tractusanamnese was negatief. Voorafgaand is zij behandeld voor allergisch contacteczeem, nadat bij plakproeven positieve reacties gezien werden op kalium-dichroomaat, methyl-isothiazolinone en perubalsem. Haar voorgeschiedenis vermeldde recentelijk een carpaal tunnelsyndroom rechts. Patiënt gebruikte geen medicatie. De familieanamnese was negatief voor dermatologische aandoeningen.



Figuur 1. A) Links axillair uitgebreid erytheem met folliculaire accentuatie. B) Peri-umbilicaal ecchymosen met geelbruine achtergrond. C) Inguinaal rechts uitgebreide losse en slappe huid met ecchymosen en licht bruine huidverkleuring.

¹ Dermatoloog in opleiding, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij perioculair, axillair, submammair, periumbilicaal en inguinaal 1 tot 30 cm grote matig scherp begrensde erythemateuze plaques met slappe huidplooiën, ecchymosen en accentuatie van de follikels in de vorm van miliare gele papels (figuur 1). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan morbus Hailey-Hailey, IgA pemfigus, cutaan T-cel lymfoom, Ehlers-Danlos en (verworven) cutis laxa. Histologisch onderzoek toonde een epidermis zonder afwijkingen met in de dermis vele losgelegen collageenbundels zonder verder infiltraat. In de Verhoeff-kleuring werden nagenoeg geen elastinevezels aangetroffen. Directe en indirecte immunofluorescentie waren negatief. Labonderzoek bestaande uit bloedbeeld met handdifferentiatie, nierfunctie, leverfunctie, stollingsonderzoek, urinesediment en M-proteïne toonde geen bijzonderheden. Wel werd een positieve ANA 1:320 met nucleolair patroon waargenomen.

Twee maanden na de eerste beoordeling werd progressie van het huidbeeld gezien. Opvallend was een op de onderbuik zichtbare geelbruine verkleuring rondom de ecchymosen die eerder niet zichtbaar was (figuur 1). Op basis van deze bevinding werd gedacht aan een cutane amyloidose. Er werd een Congo-rood kleuring uitgevoerd die sterk positief was. Amyloid AA en amyloid transthyretine waren negatief. Verder werd een opvallend sterke aankleuring voor lambda lichte ketens gezien. Bij het bloedonderzoek werd wederom geen M-proteïne aangetroffen, echter specifieke testen toonden een sterk verhoogde hoeveelheid lambda vrije lichte ketens (VLK) waarbij de VLK ratio <0.01 zeer laag was. Er werd geconcludeerd dat er sprake is van een cutane amyloidose op basis van systemisch AL amyloidose bij onderliggend multipel myeloom.

Via de internist-hematoloog werd op de serum amyloid P (SAP) scintigrafie geen aanwijzing voor lokalisatie in lever, milt of nieren gezien en ook biochemisch en klinisch waren er geen aanwijzingen voor cardiale amyloidose. Stadiëringsonderzoek toonde lokalisatie in zowel huid als beenmerg. Wat betreft het onderzoek naar de onderliggende monoclonale plasmacelpopulatie bleek ondanks haar goede performance en fraaie

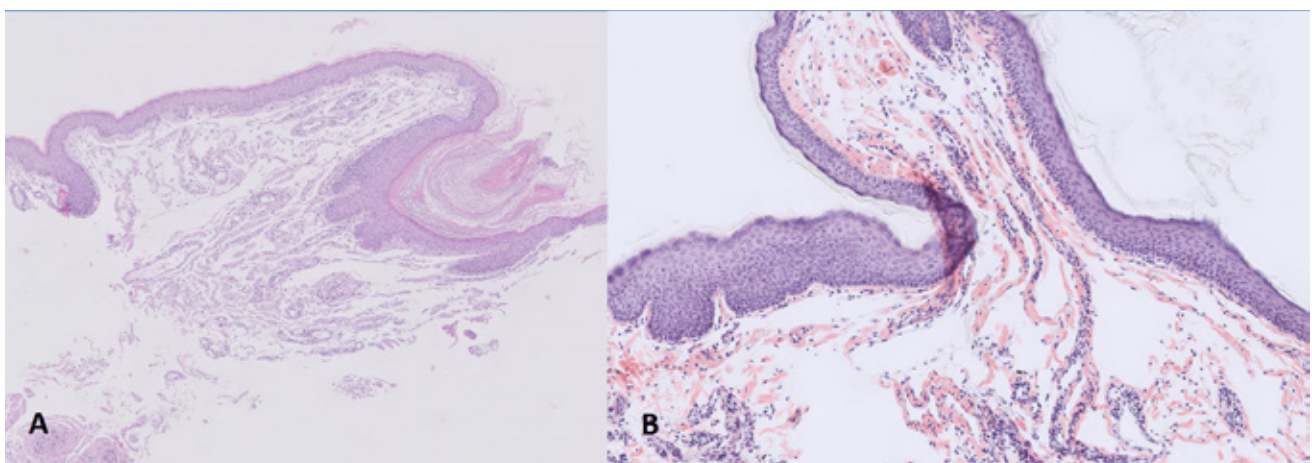
bloedbeeld ook sprake van een multipel myeloom type VLK lambda (beenmerg 23% plasmacellen, VLK ratio >100). Hiervoor werd behandeling met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason werd gestart. Ten aanzien van de huid werd geen behandeling ingezet.

BESPREKING

Amyloidosis cutis is de verzamelnaam voor een zeldzame en heterogene groep huidafwijkingen gekenmerkt door stapeling van amyloid in de huid. Bij amyloidose slaan de rigide en lineaire fibrillaire eiwitten neer in organen van verschillende weefsels. Er wordt onderscheid gemaakt tussen cutane (gelokaliseerde) amyloidose en systemische amyloidose. [1] Bij systemische amyloidose zijn huidafwijkingen zeldzaam en heterogeen. De flexuren zijn voorkeursplekken, inclusief de oogleden, retro-auriculaire regio, nek, axillair, infra-mammair, peri-umbilicaal, inguinaal en anogenitale gebied. Kenmerkend zijn de purpura met een vaak geelbruine verkleuring, rond de ogen ook bekend als 'Raccoon eyes'. [2] Er kan op het dorsum van de vingers een op Gottronse papels gelijkend beeld zichtbaar zijn genaamd scleroderma amyloidosum. Slijmvliesafwijkingen zoals oedeem, petechiën, ecchymosen, afteuze ulcera, glossodynie en macroglossie kunnen aanwezig zijn. [2]

Er zijn slechts 20 casus beschreven over verworven cutis laxa geassocieerd met plasmacel dyscrasie en amyloidose. [3] Deze plasmacel dyscrasie leidt tot een toegenomen aantal vrije lichte ketens. De lichte ketens worden afgebroken en omgezet in AL-amyloid wat in de huid neerslaat. [4] Via elektronenmicroscopie is aangetoond dat het AL-amyloid tegen de elastine vezels ligt. [5] Men vermoedt dat het amyloid aanzet tot het afgeven van elastolytische enzymen waardoor cutis laxa ontstaat. [4] Daarbij ontstaat er tevens capillaire fragiliteit waardoor de typische ecchymosen gezien worden.

De behandeling van verworven cutis laxa bestaat vooral uit de behandeling van de onderliggende ziekte. Bij AL-amyloidose is de behandeling gericht op de plasmacelpathologie met che-



Figuur 2. Huidbiopsie (flank, laesioneel): A) de epidermis toont geen bijzonderheden. De dermis is niet intact en bestaat uit vele losgelegen eosinofiele bundels met enkele vaatjes zonder aanwezig infiltraat. B) Sterk positieve Congo-rood kleuring van deze eosinofiele bundels passend bij amyloïde deposities.

motherapie. Aanvullend is tegenwoordig in goed geselecteerde patiënten stamceltransplantatie mogelijk. [1] Er is beperkte literatuur beschikbaar over dapson als behandeling van het vaak aanwezige oedeem tijdens de inflammatoire fase van

cutis laxa. Vermoed wordt dat zowel het neutrofiële infiltraat als elastase release geïnhibeerd worden. [6] Verder kan chirurgische interventie verbetering bieden op fysiek, psychisch en sociaal vlak.

SAMENVATTING

Op de polikliniek dermatologie werd een 63-jarige patiënte met verworven cutis laxa gezien. Hoewel in eerste instantie geen duidelijke oorzaak werd gevonden bleek het later te gaan om een cutane amyloïdose op basis van systemisch AL amyloïdose. Oorzaak hiervan was een multipel myeloom op basis van vrije lichte ketens. De casus illustreert een zeldzame oorzaak van verworven cutis laxa op basis van multipel myeloom met AL amyloïdose type VLK lambda waarbij er sprake was van een negatieve M-proteïne. Tevens is het van belang om bij petechiën en ecchymosen aan systemisch amyloïdose te denken.

TREFWOORDEN

cutis laxa - multipel myeloom - systemische amyloïdose

SUMMARY

A 63-year-old woman with acquired cutis laxa was seen at the dermatology outpatient clinic. Although no clear cause was initially found, it later turned out to be a cutaneous amyloidosis based on AL amyloid. The cause for this was multiple myeloma based on excessive free light chains. The case illustrates a rare cause of acquired cutis laxa with negative M protein and the presence of free light chains.

KEYWORDS

cutis laxa - multiple myeloma - systemic amyloidosis

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):1-12.
2. Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, et al. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013005.
3. Kim DP, Klein PA. Acquired cutis laxa in a 55-year-old female with multiple myeloma and serologic evidence of systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J*. 2011 Jul 15;17(7):8.
4. Fornieri C, Quaglini D, Lungarella G, et al. Elastin production and degradation in cutis laxa acquisita. *J Invest Dermatol*. 1994 Oct;103(4):583-8.
5. Maruani A, Arbeille B, Machet MC, et al. Ultrastructural demonstration of a relationship between acquired cutis laxa and monoclonal gammopathy. *Acta Derm Venereol*. 2010 Jul;90(4):406-8.
6. Suda T, Suzuki Y, Matsui T, et al. Dapsone suppresses human neutrophil superoxide production and elastase release in a calcium-dependent manner. *Br J Dermatol*. 2005 May 1;152(5):887-95.

CORRESPONDENTIEADRES

Jeroen Romeijn

E-mail: j.r.m.romeijn@umcg.nl