



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.

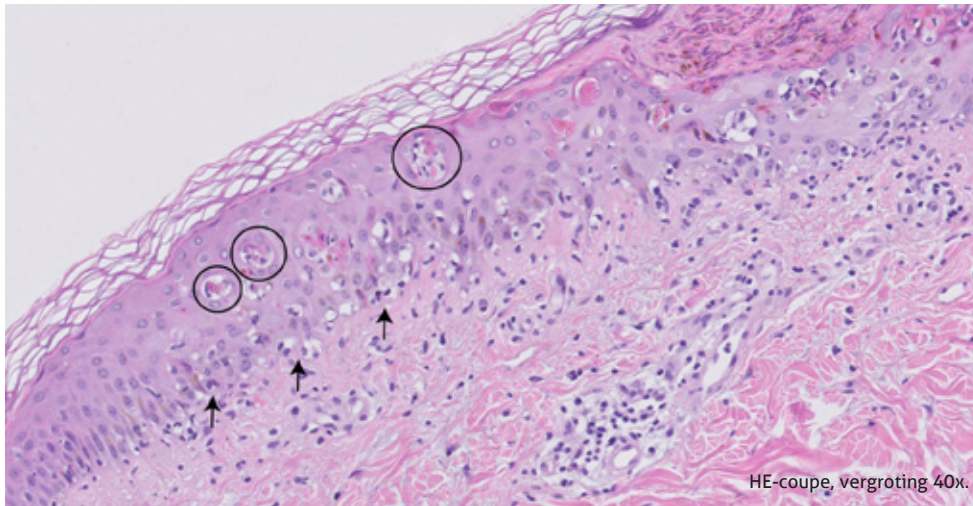
Vitale functies waren: lichaamstemperatuur 36,8°C, bloeddruk 168/83mmHg en een polsfrequentie van 89/min. Bij dermatologisch onderzoek werd verspreid over het lichaam dusky erytheem gezien met grote erosieve gebieden, pral gespannen vesikels en bullae, met tevens her en der atypisch targetoïde plaques. 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. huidbiopt (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 spoedbiopt 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 frequenter voorkomen van SJS/TEN bekend, toen in een studie bij Taiwanese alle onderzochte SJS/TEN patiënten (n=44) HLA-B*1502-dragers 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;102:285-305
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