



Borrelia Burgdorferi: een weinig beschreven oorzaak van erythema exsudativum multiforme

L.A.J. Derickx¹, M.E.J. Zeeuwen-Franssen²

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 40-jarige man presenteert zich met een circa 3 maanden bestaande huidafwijking op de voetrug. Enkele dagen na het ontstaan van deze laesie ontwikkelen zich diverse rode plekken, beginnend op de handen en lijkend op blaasjes. De huidafwijkingen breiden zich uit naar benen en ellebogen. Bij een bezoek aan een dermatoloog in het buitenland wordt de diagnose erythema exsudativum multiforme (EEM) gesteld en een behandeling gestart met topicale en orale corticosteroiden. Na behandeling recideert de laesie op de voet en ontwikkelt zich een kring die zich in grootte uitbreidt. Dit was de reden voor het bezoek aan onze polikliniek. Patiënt heeft geen tekenbeet opgemerkt en gebruikt geen medicatie. Patiënt heeft geen systemische klachten en is nooit eerder behandeld voor Lymeziekte.

Dermatologisch onderzoek

Op de linker voetrug een 5 centimeter grote, scherp begrensde livide plaque (figuur 1).



Figuur 1. Laesie op de voetrug.

Foto's door patiënt zelf genomen van eerdere huidafwijkingen tonen targetlaesies (schietschijflaesies) op de extremiteiten (figuur 2).

Histologisch onderzoek

Het biopt van de voetrug toont enige hyperorthokeratose met een spoortje spongiose. De dermis bevat een toegenomen chronisch perivascularair lymfocytair ontstekingsinfiltraat reikend tot diep dermaal. Er zijn geen eosinofiele granulocyten aanwezig. Er worden geen plasmacellen gezien. De immunokleuring voor spirocheten is negatief.

Laboratoriumonderzoek

Borrelia Burgdorferi IgM en IgG zijn bepaald, beide positief. Western blot is tevens positief.

Diagnose en behandeling

De targetlaesies waarvoor patiënt eerder een collega-dermatoloog consulteerde, werden geïdentificeerd als passend bij EEM. Klinisch konden wij niet vaststellen of de laesie op de voetrug een



Figuur 2. Target laesies op handen.

¹ Anios dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

² Dermatoloog, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

erythema migrans betrof dan wel een acrodermatitis chronica atrophicans. Zowel de tijdsduur van de klachten als het klinisch beeld kan passen bij beide uitingsvormen. Een causale relatie tussen het ontstaan van EEM en Lyme-infectie lijkt wel degelijk aannemelijk.

Patiënt werd behandeld met doxycycline 200mg/dag gedurende 10 dagen. Vanwege onvolledige genezing van de laesie op de voet werd de antibiotische behandeling verlengd tot een totale duur van 30 dagen in overleg met de Lyme-poli (Radboud UMC). Verdere klachten bleven uit en de laesie op de voetrug verminderde. Na 6 maanden behandeling was er nog een restafwijking op de voetrug zichtbaar.

BESPREKING

Erythema exsudativum multiforme (EEM) wordt beschouwd als een type 4 overgevoeligheidsreactie op onder meer virale en bacteriële infecties en medicatie. EEM wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van schietschijf- ook wel targetlaesies en kent een zelflimiterend beloop. EEM wordt afhankelijk van de uitgebreidheid ingedeeld in een minor en major variant. EEM minor presenteert zich als lokale huidlaesie met minimale of geen slijmvlies betrokkenheid. De papels ontwikkelen meestal binnen 24 uur tot de typische targetlaesies en beginnen vaak aan de extremiteiten. De laesies genezen spontaan na een dag of 7. [1]

EEM major is een ernstige, potentieel levensbedreigende, aandoening met betrokkenheid van slijmvliesen. Tot 10% van de huid kan hierbij aangetast worden en blaarvorming kan het gevolg zijn. [2]

EEM lijkt een T-cel gemedieerde afweerreactie, leidend tot een cytotoxische reactie op keratinocyten resulterend in sub-epitheliale en intra-epitheliale vesikelvorming. Dit zorgt voor blaarvorming en erosies. [3] De ontstaanswijze van weefsel-

schade lijkt te verschillen bij virus- en medicamenteus-geïnduceerde EEM, als ook bij Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse.

Bij virus-geïnduceerd EEM, zoals herpes simplex virus (HSV), worden viruspartikels in het bloed opgenomen door lymfocyten (met name CD34+ langerhanscel-precursors). Expressie van HSV-partikels in de epidermis leidt tot HSV-specifieke CD4+ Th1 cellen die IFN-gamma produceren. Dit zorgt voor een inflammatoire cascade met de destructie van HSV-geïnfecteerde keratinocyten en het ontstaan van autoreactieve T-cellen als gevolg. [4]

EEM treedt op bij een klein percentage mensen op met een HSV-infectie, de reden hiervan is onbekend. Hypotheses zijn genetische vatbaarheid of verschillen in het verloop van de immuunrespons.

Medicamenteus-geïnduceerde EEM lijkt niet het resultaat te zijn van een vertraagd type overgevoeligheidsreactie. Bij deze vorm zorgen reactieve metaboliëten van het medicament voor het ontstaan van het klinische beeld. Apoptose van de keratinocyt wordt veroorzaakt door tumor necrosis factor alpha (TNF- α) afgegeven door keratinocyten, macrofagen en monocytten, leidend tot weefselschade. [3,5]

Borrelia Burgdorferi wordt in de literatuur ook genoemd als mogelijke oorzaak van EEM (zie tabel). De pathogenese is echter onbekend. Bij het doden van de spirocheet spelen zowel T-cellen als B-cellen een rol. Het is dan ook mogelijk dat eenzelfde T-cel gemedieerd mechanisme als bij HSV infectie kan leiden tot EEM.

Borrelia Burgdorferi is een spirocheet, overgedragen door een tekenbeet, welke de oorzaak is van de ziekte van Lyme. De klinische uitingen van Lymeziekte zijn divers. Zo kunnen de huid, grote gewrichten, het zenuwstelsel en in mindere mate het hart aangedaan worden. Men kan Lymeziekte onderverdelen in drie stadia:

Tabel. Verband tussen het ontstaan van EEM en *Borrelia*-infectie: literatuuroverzicht.

	Hardwell et al, 2000 [7]	Lesire et al, 2000 [8]	Schuttelaar et al, 1997 [9]
Casus	Jongen, 12 jaar koorts, misselijkheid, hoofdpijn sinds 2-3 weken. Later huiduitslag, artralgieën, faryngitis, pleurale pijn en een droge hoest.	42-jarige man, koorts en huidafwijkingen: symmetrisch op de extremiteiten maculopapels met in het centrum een vesikel en atypische targetlaesies op de handpalmen. Klachten sinds 1,5-2 weken. Mogelijke tekenbeet.	50-jarige man, targetlaesies op de romp, benen en armen sinds 3 weken. Subfebriel sinds 5 dagen. Tekenbeet 4 maanden vooraf.
Diagnostiek	Geen histopathologie. <i>Borrelia</i> -serologie negatief binnen 3 weken na ontstaan klachten. 2 weken later positief. Auto-immuunserologie, mycoplasma, Epstein-Barr virus, parvovirus, leptospira, histoplasma, coccidioides, Bartonella Henselae, antistreptolysine O negatief.	Histologie (handpalm): dermaal oedeem en lymphohistocytair infiltraat rond de kleine dermale vaten. <i>Borrelia Burgdorferi</i> -serologie: positief. Serologie: herpes simplex, mycoplasma, chlamydia, rickettsi conori, Coxiella burneti, Treponema en leprospira negatief.	Histopathologie (romp): milde hyperkeratose met perivasculaire en peri- adnexale lymfocyttaire dermale infiltraten. Geen spirocheet aangetroffen. <i>Borrelia Burgdorferi</i> -titer verhoogd. Herpes simplex, hepatitis B, syphilis, mononucleosis, CMV, uitgesloten.
Behandeling	Doxycycline, onbekende dosering gedurende 3 weken.	3 gram amoxicilline gedurende 3 weken.	Oraal doxycycline 200mg/dag gedurende 30 dagen
Beloop	Symptomen verdwenen na behandeling.	De huidlaesies verdwenen binnen 10 dagen en de <i>Borrelia</i> -titer daalde.	De <i>Borrelia</i> -titer daalde tijdens behandeling. EEM verdween binnen een week behandeling.

- vroeg gelokaliseerde Lymeziekte (waaronder erythema migrans en *Borrelia*-lymfocytoom), te behandelen met doxycycline 2 maal daags 100 mg gedurende 10-14 dagen;
- vroeg gedissemineerde Lymeziekte;
- laat gedissemineerde Lymeziekte (waaronder acrodermatitis chronica atroficans), te behandelen met 2 dd 100 mg doxycycline gedurende 30 dagen.

Vaak ontstaan de ziekteverschijnselen bij *Borrelia* door een aangeboren of verworven afweerreactie van de gastheer. [6]

DISCUSSIE

De exacte pathogenese van het ontstaan van EEM blijft onduidelijk. Er zijn vele infecties met virussen, bacteriën en schimmels die EEM kunnen veroorzaken. Ook geneesmiddelen, neoplasmata, collageenziekten en vasculitiden zijn erkende oorzaken van EEM. In ongeveer de helft van de gevallen blijkt een onderliggende oorzaak niet te vinden.

In de literatuur zijn tot nu toe een drietal gevallen beschreven waarbij een infectie met de spirocheet *Borrelia* aanleiding geeft tot het ontstaan van EEM. In onze casus is de tijdsrelatie tussen het ontstaan van EEM en de laesie op de voetrug suggestief voor een causale relatie. Daarnaast zijn IgM en IgG antistoffen tegen *Borrelia* positief wat de kans op een actieve Lyme-infectie vergroot. Ook de reactie op behandeling pleit voor een Lyme-infectie als oorzaak van de laesie op de voetrug en dus als uitlokker van EEM.

Hierbij de volgende kanttekeningen:

- Het biopt bij onze patiënt was niet typisch voor een cutane uiting van een *Borrelia*-infectie. Histologisch onderzoek van cutane Borreliose levert vaak geen specifiek beeld op. Plasmacellen zijn suggestief voor een spirochetose. [10] Spirochetes zijn in de vroege fase van acrodermatitis chronica atroficans met een zilverkleuring goed aantoonbaar in het biopt. In onze casus werden geen plasmacellen of spirochetes gevonden.
- Daarnaast betekent de aanwezigheid van antistoffen tegen *Borrelia Burgdorferi* niet automatisch ook een actieve *Borrelia*-infectie. IgM- en IgG-antistoffen ontstaan gemiddeld respectievelijk drie en zes weken na infectie. Het is met laboratoriumtechnieken slechts beperkt mogelijk om te differentiëren tussen een doorgemaakte en actieve *Borrelia*-infectie. De aanwezigheid van IgM-antistoffen in combinatie met IgG-antistoffen is geen zeker kenmerk van actieve infectie hoewel het de kans daarop wel vergroot. [5]

Op basis van onze casus en de literatuur lijkt een causale relatie aannemelijk tussen het ontstaan van EEM en Lyme-infectie. Overweeg dan ook *Borrelia Burgdorferi* als een mogelijke uitlokkende agens voor een EEM.

LITERATUUR

1. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan 1;49(1):67-76.
2. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012 Aug;51(8):889-902.
3. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Mar;46(2):90-5.
4. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes Simplex Virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J.* 2003;Feb;9(1):1.
5. Farthing P, Bagan J-V, Scully C. Number IV erythema multiforme. *Oral Dis.* 2005 Sep;11(5):261-7.
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Lymeziekte Richtlijn. 2018;1-20.
7. Harwell JJ, Fisher D. Fever, cough and rash in a twelve-year-old traveler. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1);81:87-8.
8. Lesire L, Machet C, Toledano A.V, et al. Atypical erythema multiforme occurring at the early phase of Lyme disease? *Acta Derm Venereol.* 2000 Aug 7;80(3):222.
9. Schuttelaar ML, Laeijendecker R, Heinhuis RJ, Van Joost T. Erythema multiforme and persistent erythema as early cutaneous manifestations of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Nov;37(5 Pt 2):873-5.
10. de Koning J. Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. *Clin Dermatol.* 1993;11(3):377-83.

LEERPUNTEN

- Erythema exsudativum multiforme (EEM) is een reactief huidbeeld uitgelokt door vele stimuli waaronder infecties en medicatie.
- EEM wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van schiet-schijf- ook wel targetlaesies kent een zelflimiterend beloop.
- Overweeg *Borrelia Burgdorferi* als een mogelijke uitlokkende agens voor een EEM.

TREFWOORDEN/KEYWORDS

erythema exsudativum multiforme – *Borrelia Burgdorferi* – Lyme(ziekte)

CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Derickx

E-mail: leonie.derickx@gmail.com