

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) als behandeling bij granuloma faciale

L.C. Logtenberg¹, A.H.Preesman², H.V. Stel³

- ¹ Anios, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum/Blaricum
- ² Dermatoloog afdeling Dermatologie Tergooi Ziekenhuis Hilversum/Blaricum
- ³ Patholoog afdeling Pathologie Tergooi Ziekenhuis, Hilversum/Blaricum

Correspondentieadres:

L.C. Logtenberg

E-mail: lylianlogtenberg@msn.com

Granuloma faciale is een zeldzame chronische aandoening, die presenteert met erythemateuze papels, plaques of noduli meestal gelokaliseerd in het gelaat. De etiologie van deze aandoening is onbekend. Door de zeldzaamheid van de aandoening zijn er geen studies gepubliceerd die kijken naar de langetermijneffecten van de behandelmethoden. Wij presenteren een 42-jarige man met granuloma faciale die gunstig reageert op behandeling met hydroxychloroquine.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

De klachten die al zes tot zeven jaar aanwezig waren, bestonden uit een jeukende rode uitslag in het gelaat. De patiënt is destijds behandeld met triamcinolon (0,1%) crème en twee maanden met dapson 100 mg, dit is toen weer gestaakt. Deze therapieën hadden wel enigszins effect gehad, maar de huiduitslag was nooit helemaal verdwenen of voor langere tijd afwezig. Op het moment dat wij patiënt zagen, gebruikte hij triamcinolon (0,1%) crème zo nodig. Patiënt is verder gezond en gebruikt geen systemische medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Gelokaliseerd in het gelaat, met name op het voorhoofd, de neus en wangen zagen wij meerdere geïnfiltreerde scherp begrensde plaques met livide kleurige en erythemateus aspect (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek toonde in de dermis een diffuus dicht polymorf ontstekingsinfiltraat met

plasmacellen, histiocyten, wat eosinofiele granulocyten en focaal nogal wat neutrofiële granulocyten die met name rond vaten lagen. Dit ontstekingsinfiltraat was door een smalle grenszone gescheiden van de epidermis. Dit histologisch beeld past goed bij granuloma faciale (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: hematologisch en biochemisch routineonderzoek liet geen afwijkingen zien.

Diagnose

Granuloma faciale eosinofilicum.

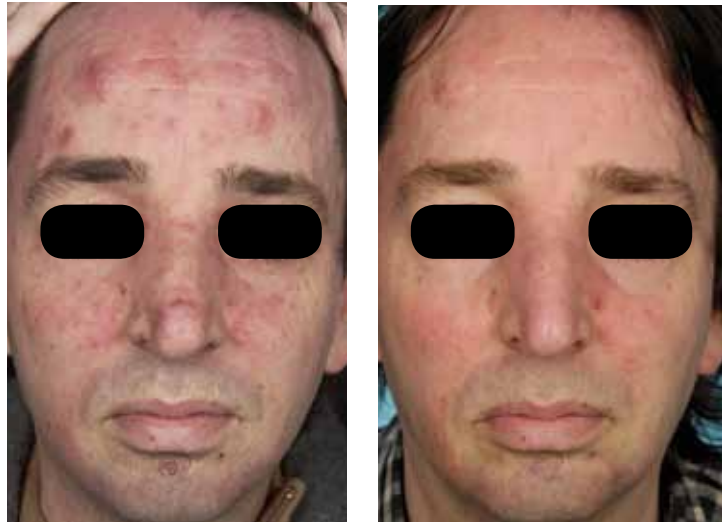
Therapie en beloop

Patiënt werd behandeld met dapson 50 mg eenmaal daags voor een week, met triamcinolon (0,1%) zalf voor zo nodig. Na een week werd de dosering opgehoogd naar 100 mg eenmaal daags. Bij de controleafspraken bleek er goed effect te zijn van de behandeling. Echter, na vijf maanden ontstonden er hevige bijwerkingen als misselijkheid en duizeligheid, waardoor de dapson is gestaakt. Er werd behandeld met triamcinolon (0,1%) zalf zo nodig en er werd gestart met tacrolimus (0,1%) zalf eenmaal daags voor de nacht. In verband met uitblijvend effect werd na negen maanden gestart met hydroxychloroquine (Plaquenil®) 200 mg tweemaal daags in combinatie met tacrolimus zalf, de triamcinolon werd tijdelijk gestopt. Hiermee verbeterden de huidafwijkingen sterk. Er is in 2013 geprobeerd de dosering van hydroxychloroquine 200 mg tweemaal daags te verlagen naar eenmaal daags. Dit leidde tot verslechtering van de huidafwijkingen, waarop de hydroxychloroquine weer werd opgehoogd. Vanwege irritatie door de tacrolimus 0,1% zalf werd geadviseerd de triamcinolon 0,1% zalf af te wisselen met pimecromilus (1%) crème. Met deze combinatie van middelen zijn de huidafwijkingen tot op heden goed onder controle.

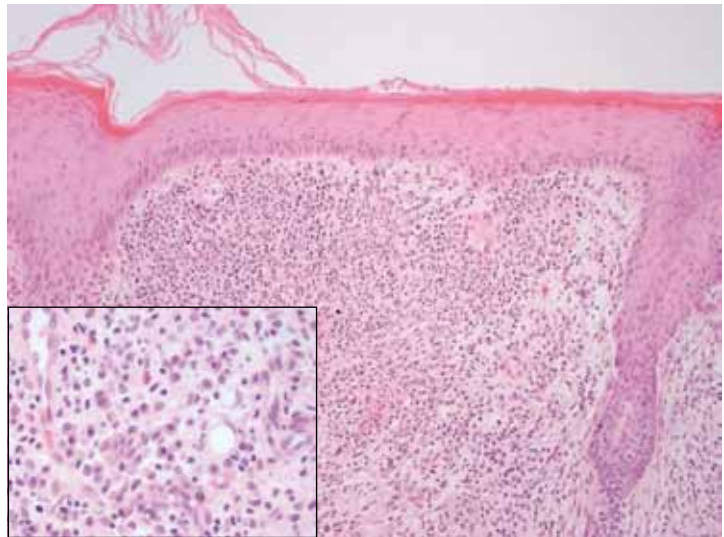
BESPREKING

Granuloma faciale is een zeldzame chronische aandoening die valt onder de inflammatoire dermatosen.¹ De etiologie van de aandoening is nog onbekend.^{2,3} De huidafwijkingen kunnen bestaan uit bruinpaarse of erythemateuze papels, plaques of noduli, vaak in combinatie met een folliculair aspect en oppervlakkige teleangiëctasieën. Voorkeurslokalisaties zijn zon blootgestelde gebieden zoals de neus, wangen, oorschelp en het voorhoofd.^{1,3} De laesies kunnen echter ook op de romp, extremiteiten en de schedel voorkomen, dit wordt extrafaciale of gedissemineerde granuloma faciale genoemd.³ De laesies zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen ook een overgevoeligheid, branderig gevoel of jeuk geven.³

De diagnose wordt bevestigd met histopathologisch onderzoek. Het karakteristieke beeld toont in de epidermis geen afwijkingen. In het bovenste tweede deel van de dermis is een diffuus dicht poly-



Figuur 1. Op het voorhoofd, de neus en wangen zagen wij meerdere geïnfiltreerde scherp begrensde plaques met livide kleur en erythemateus aspect (voor en na de behandeling met hydroxychloroquine).



Figuur 2. Onder de epidermis een smalle grenszone met daaronder een dicht diffuus gemengdcellig ontstekingsinfiltraat (zie inzet) bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en eosinofiele granulocyten.

morf ontstekingsinfiltraat aanwezig met neutrofielen, eosinofielen, lymfocyten, histiocyten en wat plasmacellen.⁴ Er is een smalle grenszone die het ontstekingsinfiltraat in de dermis van de epidermis scheidt.² Dit karakteristieke beeld werd in het huidbiopt bij onze patiënt gezien.

Tevens kan er soms bij granuloma faciale een leukocytoclastisch vasculitis beeld aanwezig zijn met daarbij extravasatie van rode bloedcellen, dit wordt echter niet altijd gevonden^{1,2,5} en was bij onze patiënt niet aantoonbaar.

Belangrijk is de differentiële diagnose met rosacea. Rosacea uit zich in verschillende vormen zoals de papulopustuleuze of granulomateuze vorm en rhinophyma. Het klinische beeld kenmerkt zich met papels, pustels, erytheem en teleangiëctasieën.⁶ Bij histopathologisch onderzoek ziet men echter perivasculaire en perifolliculaire infiltraten, zowel

oppervlakkig als centraal in de dermis gelegen. De ontstekingscellen bestaan uit lymfocyten, neutrofielen en enkele plasmacellen met soms een granulomateuze ontstekingsreactie.⁶ Het huidbiopt bij deze patiënt toonde echter geen perivascuair en geen perifolliculair ontstekingsbeeld maar juist een difuus infiltraat; ook de aanwezigheid van eosinofielen past goed bij granuloma faciale en niet bij rosacea.

Hoewel de pathofysiologie niet geheel duidelijk is, wordt er in meerdere casereports beschreven dat de ontstekingsreactie gemedieerd wordt door onder andere interferon (IFN)- γ dat geproduceerd wordt door CD4⁺-T-helpercellen.^{3,8} Door toename van het aantal geactiveerde T-cellen neemt de productie van cytokines, waaronder interleukine-5 (IL-5) toe, wat de aantrekkingskracht van eosinofielen naar de weefsels doet versterken.^{3,7}

Granuloma faciale is moeilijk te behandelen, omdat het slecht reageert op de verschillende therapieën.⁵ Behandelingsopties bestaan uit dermabrasie, lasertherapie, lichttherapie (UVA en PUVA), cryotherapie, topicale en intralesionale corticosteroiden.³ Daarnaast is effect beschreven van systemische middelen zoals dapson, clofazimine en antimalariamiddelen.^{8,9} In diverse casereports wordt het gunstige effect van tacrolimus op granuloma faciale beschreven.^{3,7} Door de zeldzaamheid van de aandoening zijn er geen studies gepubliceerd die kijken naar de langetermijneffecten van behandelmethoden. Het gebruik van hydroxychloroquine bij granuloma faciale is tot op heden nog niet onderzocht in een studieverband.

Antimalariamiddelen worden al jaren gebruikt voor het behandelen van diverse huidaandoeningen.⁸ Het werkingsmechanisme van de antimalariamiddelen is zeer complex, het bestaat onder andere uit een anti-inflammatoire, antiproliferatieve werking en immuunmodulatie.⁸ Rodriguez et al. beschrijven een mechanisme dat valt onder immuunmodulatie, het bestaat uit het inhiberen van cytokines waaronder IL-1, -2, -6, -18, TNF- α en IFN- γ .⁸ Hydroxychloroquine

zou via het inhiberen van IFN- γ , de immuungemedieerde reactie die plaatsvindt bij granuloma faciale, kunnen remmen.

De huidafwijkingen bij onze patiënt verbeterden fors na het starten met hydroxychloroquine. Dit na jarenlange behandeling met verschillende therapieën waaronder dapson, lokale corticosteroiden en tacrolimus, zonder veel effect. We kunnen dus concluderen dat bij deze patiënt met granuloma faciale, hydroxychloroquine een therapie is die effectief is en goed verdragen wordt. Het kan dus overwogen worden om hydroxychloroquine als behandeling voor granuloma faciale te gebruiken, bij patiënten die niet goed reageren op lokale therapie.

LITERATUUR

1. Ludwig E, Allam JP, Bieber T, Novak N. New treatment modalities for granuloma faciale. *Br J Dermatol* 2003;149:634-7.
2. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. Granuloma faciale: A clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1002-9.
3. Gupta L, Naik H, Kumar NM, Kar HK. Granuloma faciale with extrafacial involvement and response to tacrolimus. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5:150-2.
4. Cesinaro AM, Lonardi S, Facchetti F. Granuloma faciale: A cutaneous lesion sharing features with IgG4-associated sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:66-73.
5. Marcoval J, Moreno A, Peyr J. Granuloma faciale: A clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:269-73.
6. *Dermato Fitzpatrick's Color Atlas and synopsis of Clinical Dermatology 6th Edition: page 9.*
7. Thiyanaratnam J, Doherty SD, Krishnan B, Hsu S. Granuloma faciale: Case report and review. *Dermatol Online J* 2009;15:3.
8. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: Mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:243-52.
9. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306:103-24.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een 42-jarige man met in het gelaat meerdere geïnfiltrateerde livide erythemateuze plaques. Op basis van het klinische beeld en met bevestiging door middel van histopathologisch onderzoek stellen wij de diagnose granuloma faciale. In dit artikel bespreken we het effect van de behandeling met hydroxychloroquine (Plaquenil®) op de ontwikkeling van granuloma faciale.

TREFWOORDEN

granuloma faciale – hydroxychloroquine

SUMMARY

We present a 42 year old man with multiple infiltrated livido-erythematous plaques on his face. Based on clinical presentation and additional histopathological examination, we made a diagnosis of granuloma faciale. In this article we discuss the effect of hydroxychloroquine (plaquenil) on the treatment of granuloma faciale.

KEYWORDS

granuloma faciale – hydroxychloroquine