



Itraconazol bij 'red face' tijdens dupilumabbehandeling

F. de Beer¹, I. Haeck², D. Bakker¹, L. Ariëns¹, J. van der Schaft³, M. van Dijk⁴, M. de Bruin-Weller⁵

Dupilumab, een volledig humaan, monoclonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfasubunit, is de eerste biologic voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). Dupilumab is sinds januari 2018 geregistreerd en beschikbaar voor de Nederlandse markt. In de dagelijkse praktijk worden soms bijwerkingen gezien die niet gerapporteerd zijn in klinische studies. In drie casus beschrijven we het optreden van de zogenoemde *red face* tijdens dupilumabbehandeling met een goede respons op behandeling met itraconazol oraal.



Figuur 1. Casus 1. A. Vóór behandeling met itraconazol.
B. Tijdens behandeling met itraconazol.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Casus 1

Op ons eczeemspreekuur zagen wij een man van 39 jaar die sinds 3 maanden werd behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken in verband met zijn constitutioneel eczeem (CE). Initieel was er een significante verbetering van het eczeem zichtbaar over het gehele lichaam. Echter, na 11 weken ontstond er verergering van jeuk- en pijnklachten in het gelaat gepaard gaande met roodheid en forse schilfering. De huidafwijkingen reageerden onvoldoende op lokale corticosteroiden. Bij dermatologisch onderzoek zagen we in het gelaat doorlopend tot in de hals en nek diffuus geïndureerde erythemato-squameuze huidafwijkingen (figuur 1A). Klinisch paste dit beeld goed bij een zogenoemde head-and-neck dermatitis (HND). Wegens het pijnlijke aspect werd voor de differentiële diagnose nog gedacht aan een atypische rosacea. Gezien het ontstaan van nieuwe huidafwijkingen met slechte respons op lokale corticosteroiden tijdens behandeling met dupilumab werd er een biopt afgenomen (figuur 2).

Het histologisch onderzoek liet een prominente parakeratose zien met daarin talrijke neutrofiële granulocyten, deels neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming. De epidermis was psoriasiform verbreed en vertoonde acanthose met verlengde retelijsten en spongiose. In de dermis was een densus infiltraat van lymfocyten, neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten die alle deels overgrijpen op het aanwezige epitheel. Er werd geen *Malassezia* aangetroffen in het biopt. Samengevat was de histopathologie passend bij een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem. Er waren geen tekenen van een rosacea. In het bloed werd een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* (m227) aangetroffen, namelijk 48,50 kU/l (ref. waarden 0,0-0,34 kU/l).

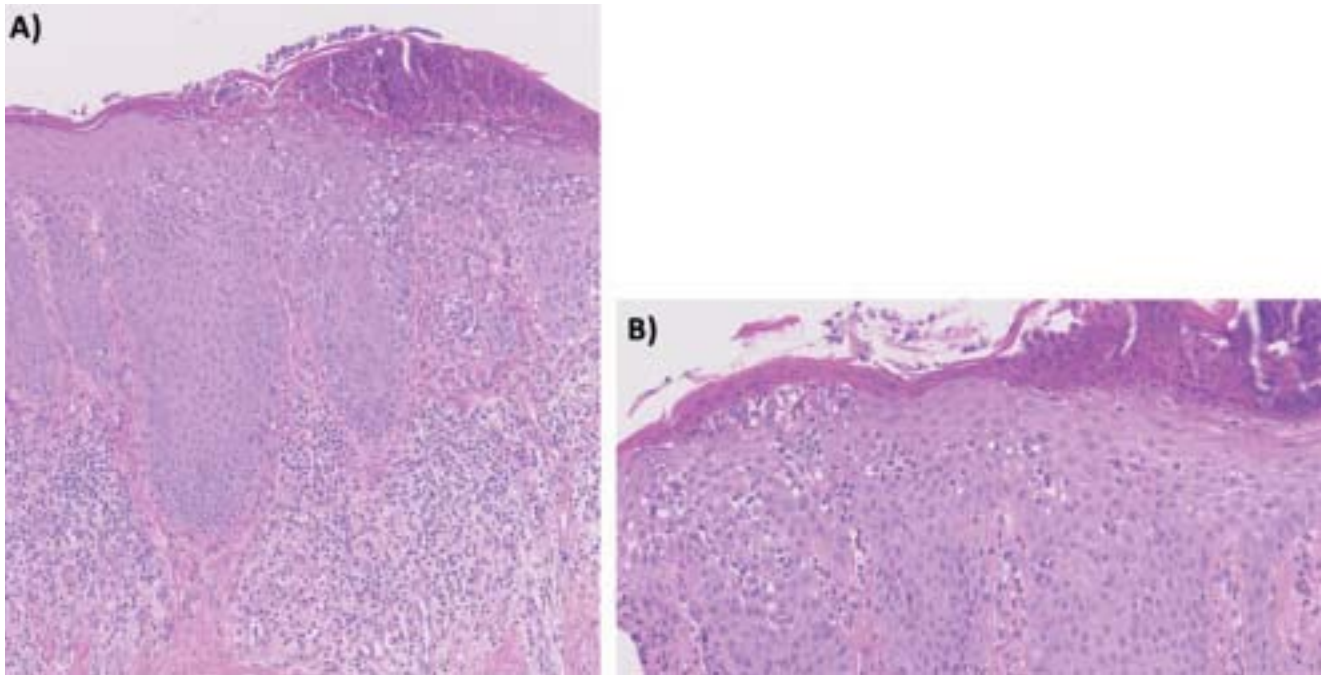
¹ Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft

³ Aios dermatologie en post-doc onderzoeker eczeem, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 2. Histopathologische bevindingen aangedane huid casus 1.

A. Parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming, verlengde retelijsten en spongiose in de epidermis. In de dermis een dens infiltraat met overwegend lymfocyten en neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten.

B. Neutrofiële granulocyten migratie door het epitheel met subcorneale pustelvorming.

Vanwege een sterke verdenking op de klinische diagnose HND werd er direct gestart met itraconazol 200 mg per dag gedurende veertien dagen. Na één week waren de klachten anamnestic significant afgenomen. Dit werd bij een controleconsult na een behandeling van in totaal twee weken ook geobjectiveerd (figuur 1B). Gezien de goede respons werd besloten de behandelduur met itraconazol 200 mg per dag te verlengen tot ten minste 8 weken. Behandeling met dupilumab werd voortgezet.

Casus 2

Een man van 29 jaar werd op de polikliniek Dermatologie van het Reinier de Graaf ziekenhuis in Delft behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken vanwege CE. Aanvankelijk was de behandeling met dupilumab effectief, maar na circa 6 maanden ontstonden er rode, schilferende en branderige huidafwijkingen in het gelaat die niet goed reageerden op lokale corticosteroiden. De pijn stond op de voorgrond en de huid voelde strak aan. Onder de werkdiagnose rosacea werd hij een periode behandeld met ivermectinecrème, echter zonder resultaat. Wegens onduidelijkheid over de diagnose werd er een biopt afgenomen. Daarnaast werden er plakproeven ingepland om een allergisch contacteczeem uit te sluiten. Na telefonisch overleg werd patiënt verwezen naar het multidisciplinaire eczeemspreekuur van het UMC Utrecht. Aldaar zagen we een fors erytheem in het gelaat met diffuus fijne squamae rondom de ogen, op het voorhoofd en op het behaarde hoofd. Voor de differentiële diagnose werd er gedacht aan een HND, seborroïsch eczeem, een toxicodermie of een allergisch contacteczeem. Plakproeven verricht in Delft lieten behoudens een positieve reactie op cocamidopropylbetaïne geen andere dan

eerder aangetoonde relevante contactallergieën zien.

Revisie van het huidbiopt uit het Reinier de Graaf ziekenhuis toonde een vergelijkbaar histologisch beeld als bij casus 1. Opvallend ook in dit biopt was de prominente parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten in het epitheel met op de achtergrond een beeld van eczeem. Er werd geen *Malassezia* aangetroffen in het biopt. Patiënt werd op basis van de klinische diagnose HND behandeld met itraconazol 200 mg per dag gedurende 2 weken. Tijdens een controleconsult vertelde patiënt dat het huidbeeld verbeterd was, waarop werd besloten de itraconazol 200 mg per dag te continueren tot ten minste 8 weken. Behandeling met dupilumab werd voortgezet.

Casus 3

Een man van 46 jaar bekend met CE werd bij ons behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken. Bij een regulier controleconsult na ongeveer 5 maanden dupilumabbehandeling was er sprake van plots ontstane verergering van forse roodheid in het gelaat, met als voornaamste klacht jeuk. Behandeling met lokale corticosteroiden had geen effect. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een vurig erytheem in het gelaat doorlopend tot hals en nek met milde induratie en enkele teleangiëctasieën. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een HND of een atypische rosacea. Als proefbehandeling werd er gestart met itraconazol 200 mg per dag. Er werd geen biopt afgenomen. Na 4 weken werd er een significante verbetering van het huidbeeld in de hoofd-halsregio geobserveerd. Ook de jeuk was aanzienlijk afgenomen. Gezien het goede effect van de behandeling werd besloten de itraconazol 200 mg per dag te continueren tot een behandelperiode van maximaal 3 maanden. De behandeling met dupilumab werd voortgezet.

BESPREKING

HND is een klinische diagnose en kan voorkomen bij CE-patiënten vanaf de adolescentie. HND kenmerkt zich door erythematosquameuze patches en plaques hoofdzakelijk aanwezig in de hoofd-halsregio. De huidafwijkingen gaan gepaard met jeuk en reageren vaak onvoldoende op lokale corticosteroiden. De *Malassezia furfur* speelt mogelijk een rol bij HND. Deze behoort tot de normale huidflora en is met name aanwezig in gebieden met veel talgklieren. [1] Door een verstoorte huidbarrière bij CE-patiënten kan de *Malassezia furfur* makkelijker doordringen in de huid wat kan leiden tot activatie van keratinocyten. Antigeenpresentatie van *Malassezia*-antigeen aan T-cellen via dendritische cellen kan leiden tot IgE-productie door B-cellen. In een Nederlandse studie uit 2004 bleek dat alle patiënten met CE en HND een verhoogd specifiek serum IgE voor *Malassezia* hadden, terwijl dit maar in 13,6% van de CE-patiënten zonder HND gevonden werd. [1,2] Een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* is kenmerkend voor patiënten met CE en HND en wordt niet gevonden bij patiënten met seborroïsch eczeem of pityriasis versicolor waarbij de *Malassezia furfur* in de etiologie waarschijnlijk ook een rol speelt. [1,3] Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies tonen een significante verbetering van HND na behandeling met systemische antimycotica. [1,4-6] Zowel itraconazol als ketoconazol 200 mg per dag met een behandelduur van 1 tot 2 maanden kan gegeven worden. Zo nodig kan de behandeling met 200 mg tweewekelijks gecontinueerd worden. Itraconazol heeft de voorkeur omdat de kans op hepatotoxiciteit kleiner is. Vanwege de positieve resultaten na behandeling met systemische antimycotica en de verhoogde waarde van het specifiek IgE voor *Malassezia* in het bloed, is de gedachte ontstaan dat de *Malassezia furfur* mogelijk een rol speelt in de etiologie van HND.

De histopathologische kenmerken van HND zijn onbekend. Het histopathologisch beeld van de casuïstiek die wij beschrijven, toont een prominente aanwezigheid van parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten in het epitheel, neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming. Naast de psoriasiforme verbrede epidermis en de verlengde retelijsten wordt er ook een beeld van eczeem gezien met spongiose en enkele eosinofiele granulocyten. Er zijn geen kenmerken van rosacea aanwezig. Vanwege de neutrofiële granulocyten is een seborroïsch eczeem minder waarschijnlijk. Histopathologisch lijkt er sprake te zijn van een reactief beeld, waarbij de *Malassezia furfur* mogelijk als trigger fungeert.

CONCLUSIE

Op basis van de klinische verschijnselen, de goede respons op itraconazol en de verhoogde waarde van het specifiek IgE voor *Malassezia* in het serum wordt de klinische diagnose HND bij de beschreven patiënten gesteld. De histopathologie toont een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem. Het lijkt een reactief beeld met als mogelijke trigger de *Malassezia furfur*. Bij patiënten die zich presenteren met de zogenaamde *red face* tijdens behandeling met dupilumab wordt behandeling met itraconazol 200 mg per dag gedurende ten minste acht weken geadviseerd.

LITERATUUR

1. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):125-36.
2. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000;55(11):1056-8.
3. Nordvall SL, Lindgren L, Johansson SG, Johansson S, Petrini B. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patients with very high serum total IgE. *Clin Exp Allergy* 1992;22(8):756-61.
4. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001;56(6):512-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Wij presenteren drie patiënten met een exacerbatie van erythematosquameuze huidafwijkingen in het hoofd-halsgebied met jeuk- en pijnklachten tijdens dupilumabbehandeling voor constitutioneel eczeem (CE). Het klinisch beeld past goed bij een *head-and-neck* dermatitis wat gezien wordt als een klinische variant van CE. De histopathologie toont een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem en geen kenmerken van rosacea. In het serum wordt een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* gevonden. Behandeling met itraconazol oraal heeft goed effect.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – dupilumab – red face – head-and-neck dermatitis

SUMMARY

We present three patients who developed pronounced redness and scaling in the face, head and neck during treatment with dupilumab indicated for atopic dermatitis (AD). Clinically, these patients suffered from head-neck dermatitis, which is a subtype of AD. Histopathological results showed a remarkable neutrophilic dermatosis with an eczematous background and no characteristics of rosacea. We found an elevated serum level of specific IgE for *Malassezia*. Treatment with oral itraconazole showed a good clinical response.

KEYWORDS

atopic dermatitis – dupilumab – red face – head and neck dermatitis

CORRESPONDENTIEADRES

Fleur de Beer

E-mail: f.s.a.debeer-2@umcutrecht.nl