



# Bullae na allogene stamceltransplantatie

M.M.F. van Mierlo<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>2</sup>

Zowel toxische epidermale necrolyse (TEN) als graft versus host disease (GvHD) kunnen gepaard gaan met gegeneraliseerd erytheem, blaarvorming en loslating van de huid. We beschrijven een tweetal casus die illustreren hoe lastig het onderscheid tussen beide aandoeningen kan zijn. Vervolgens reiken wij enkele handvatten aan om beter onderscheid te maken tussen deze zeldzame en levensbedreigende ziektebeelden.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

Een 71-jarige man werd opgenomen op de afdeling hematologie in verband met een septisch beeld zonder focus, waarvoor hij verschillende antibiotica kreeg (cefuroxim, flucloxacilline, ceftazidim, vancomycine en gentamicine). Patiënt had een half jaar ervoor een allogene stamceltransplantatie ondergaan in verband met chronische myeloïde leukemie en ontving twee maanden voor deze opname een donor lymfocyten infusie. Als medicatie gebruikte hij cotrimoxazol, valaciclovir, temazepam, carbasalaatcalcium, omeprazol en dipyridamol, die alle meer dan 3 maanden geleden gestart waren. Tijdens opname ontwikkelde patiënt een uitgebreid vurig exantheem over de romp en extremiteiten. Daarnaast bleek bij bloedonderzoek dat de leverenzymen verhoogd waren en toonde een leverbiopt een beeld passend bij graft versus host disease (GvHD). Onder deze werkdiagnose werd gestart met pred-

nison 2mg/kg. Drie dagen later ontwikkelde patiënt blaarvorming over de romp en extremiteiten en werd de afdeling Huidziekten in consult gevraagd. Patiënt lag op dat moment geïntubeerd op de intensive care vanwege respiratoire insufficiëntie en een septisch beeld, waardoor anamnestiche gegevens ontbreken.

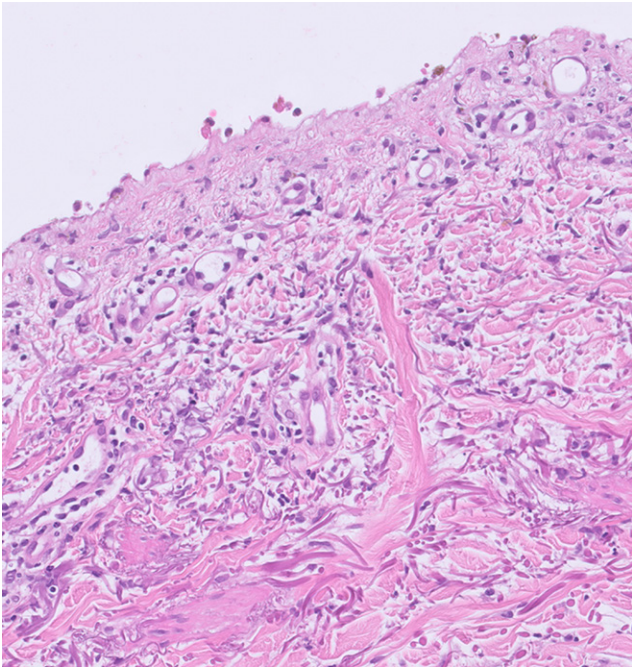
Bij klinisch onderzoek zagen wij een zieke ogende patiënt. Hij had een hoge hartfrequentie, lage bloeddruk en er was geen sprake van koorts. Dermatologisch onderzoek toonde verspreid over romp en extremiteiten confluërende erythematuze maculae met oppervlakkige loslating van de huid en multipiele nummulaire tot handpalmgrote met helder vocht gevulde bullae (figuur 1). Het teken van Nikolsky I en II waren positief. Tevens waren de orale en genitale mucosa erosief. De geschatte body surface area (BSA) met bullae, erosies en loslating bedroeg 40%.



Figuur 1. Confluërende erythematuze maculae met oppervlakkige loslating van de huid en multipiele nummulaire tot handpalmgrote met helder vocht gevulde bullae.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



*Figuur 2. Huidbiopt van de rechter onderarm: het huidbiopt is suboptimaal beoordeelbaar gezien het ontbreken van de epidermis. Er worden apoptotische keratinocyten gezien in een haarfollikel. Daarnaast toont de dermis een gering lymfocytair ontstekingsinfiltraat. Differentiaal diagnostisch worden overwogen een toxische epidermale necrolyse (TEN) dan wel een graft versus host disease (GvHD).*

Differentiaal diagnostisch werden toxische epidermale necrolyse (TEN) en bulleuze graft versus host disease (GvHD) overwogen. Er werd er een biopt afgenomen van de lesionale huid. Door het ontbreken van de epidermis hierin betrof dit een suboptimaal beoordeelbaar biopt. Wel werden er apoptotische keratinocyten gezien in een haarfollikel. Daarnaast werd in de dermis een gering lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien (figuur 2). Op basis van deze bevindingen kon geen onderscheid gemaakt worden tussen beide aandoeningen.

Op basis van de uitgebreidheid van de blaarvorming en de uitgebreide mucosale betrokkenheid stelden wij de diag-

nose TEN. Alle medicatie, waarbij een TEN beschreven is als bijwerking, werd gestaakt. Er werd in samenspraak met de hematoloog besloten om behandeling met prednison (2mg/kg) te continueren, aangezien de mogelijkheid van GvHD niet geheel uitgesloten was. Lokale behandeling met fusidinezuur zalf werd gestart. Een dag later ging de klinische conditie van patiënt achteruit met hoge beademingsvoorwaarden en noradrenaline ondersteuning. Er werd besloten de behandeling te staken en patiënt overleed kort hierna.

### Casus 2

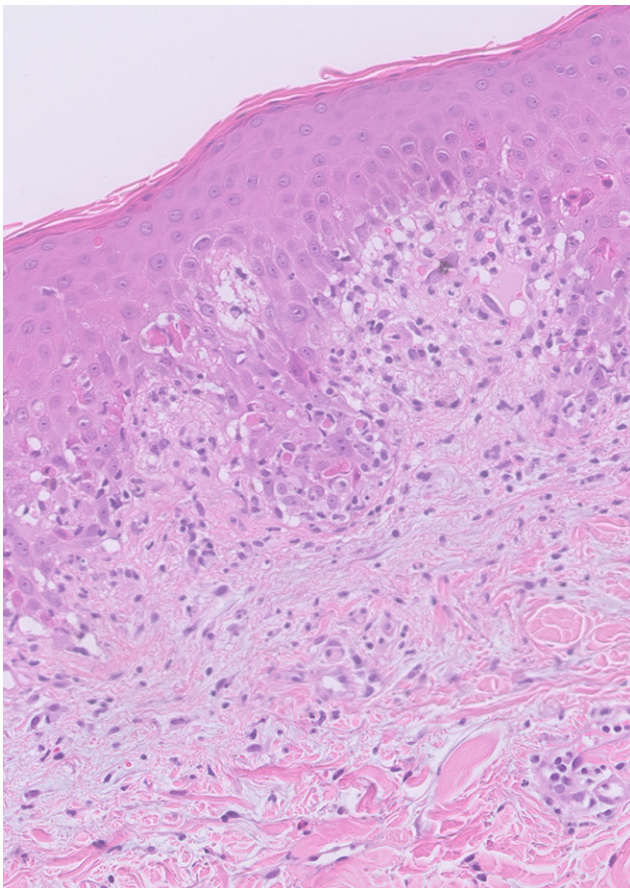
Een 65-jarige man werd opgenomen op de afdeling hematologie in verband een pneumonie waarvoor gestart was met cefuroxim en gentamicine. Patiënt onderging 5 maanden voor opname een allogene stamceltransplantatie in verband met een recidief Hodgkin lymfoom en ontving 1 maand geleden een donor lymfocyten infusie. Zijn overige medicatie bestond uit amitriptyline, valaciclovir, temazepam en foliumzuur, alle meer dan 3 maanden geleden gestart. In verband met een uitbreidend erytheem waarbij na 3 dagen blaarvorming optrad, werd de afdeling Huidziekten in consult gevraagd. De cotrimoxazol was reeds gestaakt bij het ontstaan van het exantheem.

Bij klinisch onderzoek zagen wij een zieke patiënt. Vitale functies waren: temperatuur 37,9°C, bloeddruk 100/60, puls 94/minuut. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid over romp en extremiteiten confluërende donker erythematuze-grijze maculae met oppervlakkige loslating van de huid (figuur 3). Nikolsky I was hierbij positief. Daarnaast werden er ulcera op de orale mucosa gezien. Progressieve bullae, erosies en loslating traden op tot een geschatte BSA van 90%.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een TEN, GvHD, genesmiddelenruptie of erythema exsudativum multiforme (EEM). Er werd een biopt afgenomen van de lesionale huid. Histologisch werd in de basale laag van de epidermis aantasting van de keratinocyten gezien met vele apoptotische keratinocyten. Ook hoog in de dermis en langs de haarfollikels waren apoptotische keratinocyten zichtbaar. Het infiltraat was voornamelijk opgebouwd uit lymfocyten en doofde uit



*Figuur 3. Verspreid over romp en extremiteiten confluërende donker erythematuze-grijze maculae met oppervlakkige loslating van de huid.*



Figuur 4. Huidbiopt van het abdomen: aantasting van de keratinocyten in de basale laag van de epidermis met vele apoptotische keratinocyten doorlopend tot hoog in de dermis en in de haarfollikels. Hierbij kan geen onderscheid tussen een GvHD en TEN gemaakt worden.

richting de diepere dermis (figuur 4). Ook hierbij was het onderscheid tussen beide aandoeningen niet te maken.

Op basis van het grijskleurige exantheem, de uitgebreidheid van de blaarvorming en de uitgebreide mucosale betrokkenheid werd de voorkeur gegeven aan de diagnose TEN. Alle TEN geassocieerde medicatie werd gestaakt en lokale behandeling

met fusidinezuur zelf vond plaats. Daarnaast werd gestart met prednison 2mg/kg gezien de mogelijkheid dat de huidafwijkingen een manifestatie van GvHD zouden zijn. Patiënt werd overgebracht naar de intensive care waar zijn huid langzaam herstelde. Patiënt overleed echter kort hierop aan respiratoire achteruitgang ten gevolge van infectie met een therapieresistente *Stenotrophomonas maltophilia*.

## BESPREKING

Toxische epidermale necrolyse is een zeldzame epidermolytische huیداandoening die in de meeste gevallen optreedt als bijwerking van medicatie. TEN wordt beschouwd als een T-cel gemedieerde, type IV overgevoeligheidsreactie. Geneesmiddelen kunnen het immuunsysteem stimuleren door direct te binden aan een HLA molecuul en een T-celreceptor. Dit resulteert in een clonale expansie van geneesmiddel specifieke (memory) CD8+ T-cellen, welke leiden tot keratinocyten apoptose door de Fas/FasL interactie op keratinocyten en de secretie van perforin, granzyme B en granulysin. [1] TEN heeft klinisch en histologisch sterke overeenkomsten met acute cutane GvHD graad IV. GvHD is een aandoening waarbij geëxpandeerde donor T-cellen de HLA-moleculen van de ontvanger als vreemd herkennen en een cytotoxische aanval tegen de gastheer inzetten. [2] Zowel TEN als acute cutane GvHD graad IV kunnen zich presenteren met gegeneraliseerd erytheem, desquamatie en bullae. Daarnaast wordt histologisch sub-epidermale splijting gezien met necrotische keratinocyten over de gehele breedte van de epidermis, vacuolisatie van de basale laag en een spaarzaam dermaal ontstekingsinfiltraat. [3] Beide aandoeningen worden gekenmerkt door een toename van CD8 positieve T-cellen. Bij stamceltransplantatiepatiënten is er vaak een afname van CD4 positieve regulatoire T-cellen, wat een verklaring zou kunnen zijn voor het toegenomen risico op TEN bij deze patiënten. [4]

Het onderscheid tussen beiden aandoeningen kan dus lastig zijn, al er zijn enkele onderscheidende kenmerken beschreven in de literatuur; zie tabel 1. [5] Deze klinische en pathologische kenmerken kunnen bijdragen aan tijdige herkenning van deze levensbedreigende ziektebeelden en het starten van adequate behandeling. In het geval van een TEN wordt de geasso-

Tabel 1. Klinische en histopathologische kenmerken van TEN en GvHD[1]

	TEN	GvHD
<b>Medische voorgeschiedenis</b>	- Start van nieuwe medicatie 4-6 weken geleden	- <100 dagen na hematopoietische stamceltransplantatie - Verandering/verlaging van immunosuppressiva
<b>Klinische presentatie</b>	- Pijnlijke huid - Grijskleurig exantheem - Snelle progressie - Begin van de symptomen op het sternum - Betrokkenheid van het gelaat - Zelden orgaanfalen - Loslating van het slijmvlies	- Jeukende en pijnlijke huid - Bruin-livide kleurig exantheem - Langzame progressie - Begin van symptomen op de handen, voeten en rond de oren - Vaak orgaanfalen - Mucositis
<b>Histopathologie</b>	- Vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten in alle lagen van de epidermis, paucicellulair infiltraat - Hoge (>4-voudige) CD8+/CD4+ ratio	- Vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten in alle lagen van de epidermis, paucicellulair infiltraat - Lage (<4-voudige) CD8+/CD4+ ratio

1. Klein B, Kolm I, Nair G, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous graft-versus-host disease in a stem cell recipient - a diagnostic dilemma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e585-e7.

cieerde medicatie gestaakt en eventueel gestart met een hoge dosis intraveneuze immunoglobulines en/of systemische steroïden. In geval van een acute GvHD is de toediening van systemische steroïden (2mg/kg/dag) de hoeksteen van behandeling. Ongeacht de aandoening is de mortaliteit hoog. In geval van een acute cutane GvHD graad IV is de 5 jaarsoverleving slechts 5%. De mortaliteit van een TEN is afhankelijk van de SCORE of Toxic Epidermal Necrosis (SCORTEN) en bedroeg in beide casus minstens 4, wat gepaard gaat met een mortaliteit van 58,3% tijdens opname.

Bij het afronden van dit artikel presenteerde zich ook een kind met in de voorgeschiedenis een allogene stamceltransplantatie, dat overleed aan de gevolgen van een TEN. Acute cutane GvHD en TEN zijn zeldzame aandoeningen. De mortaliteit is hoog en het is van belang tijdig adequate behandeling te starten. Met dit artikel hopen wij handvatten te bieden om deze levensbedreigende aandoeningen beter van elkaar te kunnen onderscheiden.

### LEERPUNTEN

- Toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute cutane graft versus host disease (GvHD) graad IV zijn beide levensbedreigende ziektebeelden die klinisch en histologisch moeilijk te onderscheiden zijn.
- In geval van bullae bij een patiënt met een voorgeschiedenis van een allogene stamceltransplantatie is ons advies medicatie te saneren en hoge dosering systemische steroïden (2mg/kg/dag) te starten

### TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyse - graft versus host disease - stamceltransplantatie

### KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis - graft versus host disease - allogeneic stem-cell transplant

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, et al. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34: 1957-71.
2. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:2167-79.
3. Naik HS, Lockwood S, Saavedra A. A pilot study comparing histological and immunophenotypic patterns in stage 4 skin graft vs host disease from toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Pathol.* 2017;44:857-60.
4. Chen A, Chao K, Rodriguez L, et al. Toxic epidermal necrolysis versus cutaneous Graft-Versus-Host Disease in a hematopoietic stem cell transplant recipient: the role of elafin. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:2261-63.
5. Klein B, Kolm I, Nair G, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous graft-versus-host disease in a stem cell recipient - a diagnostic dilemma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e585-e7.

### CORRESPONDENTIEADRES

Minke van Mierlo

E-mail: m.m.f.van\_mierlo@lumc.nl