



# Een mucocutane dermatose na een periode van malaise en luchtwegklachten

M.P.M. van Middelkoop<sup>1</sup>, M.V. Starink<sup>2</sup>, R. Schuttevaer<sup>1</sup>, M.A. Middelkamp Hup<sup>2</sup>

**Een dermatose die grote gelijkenissen vertoont met reeds bekende parainfectieuze en medicamenteuze huidbeelden. Betreft dit een nieuwe entiteit of een oude bekende?**

Een Mycoplasma Induced Rash and Mucositis, bekend als MIRM, betreft een met name mucocutane reactie in het kader van een Mycoplasma pneumoniae-infectie. MIRM kan zich manifesteren op de slijmvliezen van de mond, ogen en genitaliën. De mate van betrokkenheid van de huid kan echter sterk wisselen. Hoewel er gelijkenissen zijn met Erythema Exsudativum Multiforme (EEM), wordt MIRM door sommigen beschouwd als een aparte entiteit. Dit artikel presenteert twee casus van patiënten die afgelopen winter in onze kliniek werden gezien.

## CASUS 1

In november van het afgelopen jaar werden wij in consult gevraagd door de kinder-IC bij een 10-jarige jongen met uitgebreide mucocutane afwijkingen. De patiënt, zonder relevante medische voorgeschiedenis, had koorts tot 40 graden Celsius

en hoestte al meer dan één week. We troffen een zieke maar hemodynamisch stabiele jongen met uitgebreide mucocutane afwijkingen (afbeelding 1). Zijn lippen waren vrijwel volledig bedekt met een adherente hemorragische crusta en er was sprake van conjunctivitis. In het gelaat, op de romp en extremiteiten waren meerdere scherp begrensde, ronde, deels confluerende, erythemateuze maculae en plaques zichtbaar. Sommige plaques vertoonden centrale bullae (afbeelding 2). Op de rechter handpalm waren opvallende erythemateuze maculae zichtbaar in het verloop van de handlijnen (afbeelding 3). Op de schacht en glans van de penis waren rode papels aanwezig. De huidafwijkingen waren fors jeukend. Op basis van deze bevindingen werd een differentiële diagnose opgesteld, bestaande uit erythema exsudativum multiforme (EEM) (mogelijk veroorzaakt door een primaire herpesinfectie) of een ander para-infectieus huidbeeld. Een vasculitis (zoals



Afbeelding 1. Mucocutane afwijkingen op gelaat en lippen.



Afbeelding 2. Vesicobulleuze en schiet-schijfachtige laesies op de beide benen



Afbeelding 3. Erythemateuze maculae in de configuratie van de handlijnen.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

IgA-vasculitis) werd eveneens overwogen. En, hoewel minder waarschijnlijk, werd ook het syndroom van Stevens-Johnson/Toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) in overweging genomen. Vanwege deze differentiële diagnose werd een overzicht gemaakt van het beloop van de infectieuze klachten en het medicatiegebruik in relatie tot het ontstaan van huidafwijkingen.

Op dag 1 ervoer patiënt malaise, begon met hoesten en had lichte koorts, waarvoor hij eenmalig paracetamol kreeg en er werd gestart met broomhexine. Beide medicijnen had hij eerder zonder problemen gebruikt. Op dag 3 verslechterde zijn toestand; hij kreeg meer dan 40 graden koorts en er verschenen vlekjes en bultjes op zijn romp. Op dag 4 kreeg hij eenmalig codeïne. Op dag 5 verslechterde zijn toestand en besloten de ouders hem naar de Spoedeisende Hulp van een lokaal ziekenhuis te brengen. Hier werd een longontsteking vastgesteld en er werd gestart met ceftriaxon en clindamycine. Aanvullend onderzoek naar respiratoire verwekkers werd ingezet en patiënt werd opgenomen. Op dag 5 ontstond ook huiduitslag op de lippen. Op dag 6 meldde de patiënt jeuk, waarna op dag 7 werd overgeschakeld naar azitromycine en de zorg aan ons werd overgedragen.

Aanvullend onderzoek naar herpes werd ingezet (PCR-test van de mond en een blaas op de romp). Direct na overname bleken de sputum-PCR en serologie positief voor *Mycoplasma pneumoniae*. Het HE-biopt toonde een zeer actieve grensvlakontsteking met transepidermale apoptose, met daarbij een negatieve IF. De PCRs op herpes waren beiden negatief. De diagnose *Mycoplasma* Induced Rash and Mucositis werd gesteld.

Tijdens opname kreeg patiënt systemische corticosteroiden (1 mg/kg prednisolon), antihistaminica en pijnstilling. De oogarts werd in consult gevraagd en concludeerde dat er sprake was van hetzij conjunctivale hyperemie op basis van droogte hetzij een allergische conjunctivitis en hanteerde een expectatief beleid. De crustae van de lippen werden verweekt met vaseline paraffine in gelijke delen. De erythemateuze plaques en papels op het lichaam werden behandeld met topische corticosteroiden (klasse III en IV). Initieel werd ook intraveneus immunoglobuline (IVIg) overwogen, maar vanwege het spoedige klinisch herstel werd hiervan afgezien. Na één week werd patiënt ontslagen, de prednisolon werd in poliklinische setting in gedurende twee weken afgebouwd.

Ruim vijf maanden na opname rapporteert moeder een toegenomen vaattekening ter plaatse van de voorheen aangedane huid. De ogen en slijmvliezen zijn restloos genezen.

## CASUS 2

Binnen twee weken na ontslag van de patiënt uit casus 1 werden wij in consult gevraagd door de afdeling Interne Geneeskunde bij een mannelijke patiënt van 18 jaar oud, eveneens vanwege mucocutane afwijkingen. Patiënt had in de voorafgaande dagen malaise ervaren en enkele koortspieken gehad. In een regionaal ziekenhuis was reeds gestart met prednisolon (~ 0.8mg/kg/dag) onder de werkdiagnose Erythema exudativum multiforme (EEM) bij een nog onbe-



Afbeelding 4. Huid- en slijmvliesafwijkingen rond en in de mondholte.



Afbeelding 5. Erytheem van de sclerae en conjunctivae.

kende verwekker. Patiënt gaf aan wel eens vaker huidafwijkingen in de mond te hebben ervaren gedurende periodes van malaise en ziek zijn, maar nooit zo hevig als nu. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een hemodynamisch stabiele, niet zieke patiënt met crusteuze en deels erosieve plaques op beide lippen en met in de mond polygonale, scherp begrensde erosies en ulcera ter plaatse van het wangslimvlies, pharynxboog en palatum (afbeelding 4). Hij had geen slikklachten. De ogen waren aangedaan met een opvallend erytheem van de sclerae en conjunctivae, waarbij hij geen visusproblemen rapporteerde (afbeelding 5). Op de extremiteiten zagen wij meerdere scherp begrensde volledig wegdrubbare erythemateuze maculae waarvan sommige centraal een kleine crust hadden en sommige een vesikel / pseudovesikel. Rond de meatus van de glanspenis bevond zich een scherp begrensde erythemateuze plaque, die ervoor zorgde dat de meatus na enkele uren verkleefde. Patiënt gaf aan dat dit al enkele dagen aan de gang was en dat hij meerdere keren per dag de meatus open moest trekken. Palmoplantair waren er geen huidafwijkingen aanwezig. Onder de differentiële diagnose EEM Major, SJS/TEN en MIRM werd een tijdlijn van de klachten en het medicatie gebruik opgesteld.

Op dag 1 ontwikkelde patiënt een verkoudheid met keelpijn en hoesten. Hij nam paracetamol, vitamine C en D in. Op dag 5 voelde hij zich beter maar ervoer sinds die dag mondbranden. Op dag 6 was er sprake van 40 graden koorts en ontstonden de huidafwijkingen op de lippen en mond. Op dag 7 ging hij naar de dermatoloog in het regionale ziekenhuis vanwege blaasjes op de lippen en gehemelte. Aldaar werd hij opgenomen ter observatie. Op die dag begonnen ook de oogklachten in de vorm van een droog gevoel. De oogarts werd in consult gevraagd en concludeerde droge ogen waarvoor een expectatief beleid werd gehanteerd. De infectieparameters in het bloed waren laag. Herpesonderzoek werd ingezet middels een PCR van de romp, lippen en mondholte. Empirisch werd gestart met ceftriaxon en valaciclovir. Op dag 8 begonnen de huidafwijkingen op zijn lichaam. Bij een verdenking SJS/TEN werden de ceftriaxon en valaciclovir na één gift weer gestaakt. Een HE- en IF-biopsie werden afgenomen, nadien werd gestart met prednisolon 60mg/dag (~0.8mg/kg). Op dag 9 namen de huid- en oogafwijkingen toe maar de mondklachten af. Er was geen sprake meer van koorts. Op dag 10 werd patiënt overgeplaatst naar ons ziekenhuis.

Inmiddels bleek het herpesonderzoek negatief. In het HE-biopsie werd subepidermale blaarvorming gezien met enkele apoptotische keratinocyten en een gering perivasculair ontstekingsinfiltraat. Al snel bleken de sputum-PCR en serologie positief voor *Mycoplasma pneumoniae*. De diagnose MIRM werd wederom gesteld.

De *Mycoplasma pneumoniae* werd antibiotisch gedekt. De prednisolon werd vanwege de gunstige kliniek geleidelijk afgebouwd. De lippen werden vet gehouden met vaseline paraffine in gelijke delen en de meatus werd behandeld met een klasse III corticosteroid. De uroloog werd in consult gevraagd maar had geen aanvullingen op het beleid. Ruim 5 maanden na opname rapporteert patiënt nog milde droogheid van de ogen. Ook bezoekt hij de tandarts vanwege textuurveranderingen van het wangslimvlies en tandvlees. De tandarts vindt geen afwijkingen.

## BESPREKING

Hierboven beschrijven wij twee casus van een MIRM. *The Lancet* waarschuwde in februari 2024 via de publicatie van Patrick M Meyer Sauter, et al. getiteld *Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions* voor een heropleving van de *M. pneumoniae* in Azië en Europa. [1] Met de kennis dat ruim 25% van alle patiënten met een *Mycoplasma pneumoniae* pneumonie ook extrapulmonale klachten ervaart, zullen we MIRM vaker in onze klinieken gaan tegenkomen. [2,3]

Deze klinische entiteit werd voor het eerst beschreven in een systematische review door Canavan et al. (2014), gepubliceerd in de *JAAD*. Canavan bestudeerde 202 patiënten in 95 artikelen gepubliceerd tussen 1922 en 2013. Canavan postuleert dat de MIRM verschilt van EEM, SJS en TEN vanwege de typische klinische presentatie en een milder ziektebeloop met een betere prognose. [2] Lofgren et al. publiceerde in 2021 een systema-

tic review van de literatuur na 2014 en had overeenkomstige bevindingen. Hierdoor sluit Lofgren zich aan bij Canavan. [3]

## Klinische presentatie [2,3]

MIRM is een aandoening die voornamelijk jonge patiënten treft met een gemiddelde leeftijd van 11.9 jaar ( $\pm 8.8$  jaar), waarbij mannen met een percentage van 66% oververtegenwoordigd zijn. Opmerkelijk aan MIRM is dat de huidbetrokkenheid sterk varieert. In 81% van de gevallen worden huidafwijkingen als afwezig of spaarzaam beschreven en slechts 19% als matig tot ernstig. Door de luxerende *Mycoplasma pneumoniae* pneumonie kent MIRM een typische prodromale fase. Deze wordt gekenmerkt door symptomen als hoesten, malaise en koorts één week voor het ontstaan van de mucocutane afwijkingen (gemiddeld 8  $\pm 5$  dagen). [2,3]

Bij MIRM staat mucosale betrokkenheid op de voorgrond. Orale betrokkenheid wordt gezien in 94% van de gevallen, gevolgd door oculaire betrokkenheid in 82% en urogenitale betrokkenheid in 63% van de patiënten (met mogelijk een onderrapportage van urogenitale gevallen). Oculaire betrokkenheid wordt gekenmerkt door purulente conjunctivitis, ooglidooedeem en soms fotofobie, terwijl urogenitale betrokkenheid vesicobulleuze laesies omvat, evenals erosies en ulceratie van verschillende genitale gebieden. Ook zijn anale en oesophageale betrokkenheid beschreven. [2,3]

De mate van aanwezigheid van huidafwijkingen bij MIRM kan dus sterk variëren, evenals de morfologie van de huidafwijkingen. Op de voorgrond staan vesicobulleuze (77%) huidafwijkingen. De voor EEM typische schietschijf laesies komen maar bij 48% van de patiënten met huidafwijkingen voor. Verder worden ook papels (14%) en maculae (12%) beschreven. [2] In de helft van de gevallen worden er géén huidafwijkingen geobserveerd, ook wel 'MIRM sine rash' genoemd. Opvallend genoeg vermeldt Lofgren dat MIRM sine rash patiënten een toegenomen betrokkenheid van de mucosa lieten zien. [3] Vanwege de forse slijmvliesbetrokkenheid staat een SJS/TEN vaak in de differentiële diagnose. Echter, door de klassieke prodromale fase en het andere aspect van de huidafwijkingen bij een MIRM wordt een SJS/TEN vaak al snel minder waarschijnlijk geacht.

## Prognose

Ruim 81% van de patiënten herstelt restloos van MIRM. Echter 9% van de patiënten ondervindt oculaire restschade, namelijk permanente conjunctivale verlittekening, corneale ulceratie, droge ogen, wimperverval en in een enkel geval blindheid. [2] Restafwijkingen in de mond en genitaliën zijn zeldzaam en minder ernstig. In 6% van de gevallen worden blijvende pigmentatieverschillen beschreven. [2,3] De mortaliteit is 3% op basis van enkele sterftegevallen van vóór 1940 ten gevolge van pulmonale complicaties. [3]

Canavan en Lofgren stellen echter een gunstigere prognose van MIRM ten opzichte van EEM, SJS of TEN. Het is onduidelijk op basis waarvan zij dat stellen. Sauter et al. beschreef in 2019 in de *JAMA Dermatology* zelfs een langere klinische opnameduur van kinderen met een MIRM ten opzichte van

kinderen met een non-mycoplasma EEM (negen versus vijf opnamedagen). [4]

De mortaliteit van EEM is weinig onderzocht maar wordt als uiterst laag beschouwd. Exacte gegevens over SJS en TEN ontbreken, maar er wordt een mortaliteit tot 60% genoemd. [5]

Ten aanzien van de behandeling van MIRM is er vanwege ontbrekend onderzoek geen consensus en hierdoor zijn er geen specifieke aanbevelingen. Naast de primaire antibiotische behandeling gericht tegen de *M. pneumoniae* worden ook systemische corticosteroiden en/of intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) vermeld. [2,3] In de case series van Oi-Yee Li werd een kortere opnameduur beschreven onder behandeling van ciclosporine. [6]

Een laagdrempelige en snelle consultatie door de oogarts is gezien de 9% kans op (soms blijvende) oculaire restafwijkingen essentieel. Op indicatie kan ook de KNO-arts en/of uroloog in consult worden gevraagd.

Verdere behandeling is ondersteunend door middel van vochtsuppletie en topische behandeling in de vorm van emollientia voor het losweken van de crustae van de lippen en topische corticosteroiden (klasse III en IV) voor de huidafwijkingen. In slechts 4% van de gevallen was opname op de intensive care noodzakelijk en een klein percentage (1%) vereiste behandeling in een brandwondencentrum. [2,3]

## CONCLUSIE

De diagnostische criteria van parainfectieuze of paramedicalementeuze huidbeelden als EEM, SJS en TEN is de laatste jaren onderhevig geweest aan meerdere classificatiesystemen en opinies. Canavan en Lofgren et al. introduceerden de MIRM als een aparte klinische entiteit en dus als nieuwe diagnose op basis van de typische klinische presentatie, een milder ziektebeloop en een betere prognose.

Een MIRM lijkt inderdaad een typische klinische presentatie te hebben, vooral vanwege de slijmvliezen die nagenoeg altijd betrokken zijn in tegenstelling tot de doorgaans spaarzame betrokkenheid van de huid bij maar de helft van de patiënten. Hierbij staan de vesicobulleuze huidafwijkingen op de voorgrond en niet de voor EEM typische schietschijflaesies. Of er écht sprake is van een milder beloop en betere prognose is op basis van de literatuur echter niet te zeggen.

Onafhankelijk van de vraag of MIRM een aparte klinische entiteit betreft, is een tijdige herkenning van het onderscheidende beloop van deze para-infectieuze mucocutane dermatose van belang. Niet alleen ten gunste van spoedige antibiotische behandeling van de *M. pneumoniae*, maar ook omwille van gerichte informatievoorziening naar patiënt en hoofdbehandelaar ten aanzien van de prognose.

## LITERATUUR

1. Meyer Sauter PM, Beeton ML; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC), and the ESGMAC

## LEERPUNTEN

- Er is momenteel sprake van een toenemende incidentie van *Mycoplasma pneumoniae*-infecties.
- MIRM kan beschouwd worden als een aparte entiteit op basis van het klinische beeld.
- De MIRM patiënt is doorgaans minderjarig en overwegend man .
- De mucosa (ogen, mond, genitaal) zijn altijd betrokken, de huid in wisselende mate maar doorgaans mild.
- Er is geen eenduidige behandeling, maar antibiotische therapie gericht tegen *M. Pneumoniae* staat voorop.

## TREFWOORDEN

Mucocutane dermatose - para-infectieus - MIRM - mycoplasma pneumoniae - EEM, SJS, TEN

## BELANGENVERSTRENGELING

Geen

*Mycoplasma pneumoniae* Surveillance (MAPS) study group.

*Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. Lancet Microbe. 2024 Feb;5(2):e100-e101. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008103.*

2. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):239-45. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026. PMID: 25592340.*
3. Lofgren D, Lenkeit C. *Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis: A systematic review of the literature. Spartan Med Res J. 2021 Aug 30;6(2):25284. doi: 10.51894/001c.25284. PMID: 34532621; PMCID: PMC8405277.*
4. Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, Seiler M, Weibel L, Berger C. *Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):144-150. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3602. PMID: 31851288; PMCID: PMC6990853.*
5. Crüger AM, Kaur-Knudsen D, Zachariae C, Rasmussen HB, Thomsen SF. *Risk factors and mortality among patients with severe mucocutaneous drug reactions. Dan Med J. 2015 Aug;62(8):A5122. PMID: 26239591.*
6. Li HO, Colantonio S, Ramien ML. *Treatment of Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis with cyclosporine [Formula: see text]. J Cutan Med Surg. 2019 Nov/Dec;23(6):608-612. doi: 10.1177/1203475419874444. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502864.*

## CORRESPONDENTIEADRES

Michele van Middelkoop

E-mail: m.p.m.vanmiddelkoop@amsterdamumc.nl