



# Geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematoses

V.H.M.J. Joosten<sup>1</sup>, L.L.W. Laumen<sup>1</sup>, M. Abdul Hamid<sup>2</sup>, A.H. Gostyński<sup>3</sup>, I.F. Nagtzaam<sup>3</sup>

Geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematoses (GI-LE) is een bijwerking van een geneesmiddel waarbij symptomen ontstaan passend bij lupus. Circa 30-40% van subacute cutane LE (SCLE) is te wijten aan medicatiegebruik, met een groeiend aantal geneesmiddelen dat hieraan worden gelinkt. Op de polikliniek dermatologie presenteerden zich twee patiënten met deze bijwerking op basis van respectievelijk een proteïnekinaseremmer (osimertinib) en een monokonaal antilichaam, PD1-inhibitor (pembrolizumab) voor een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

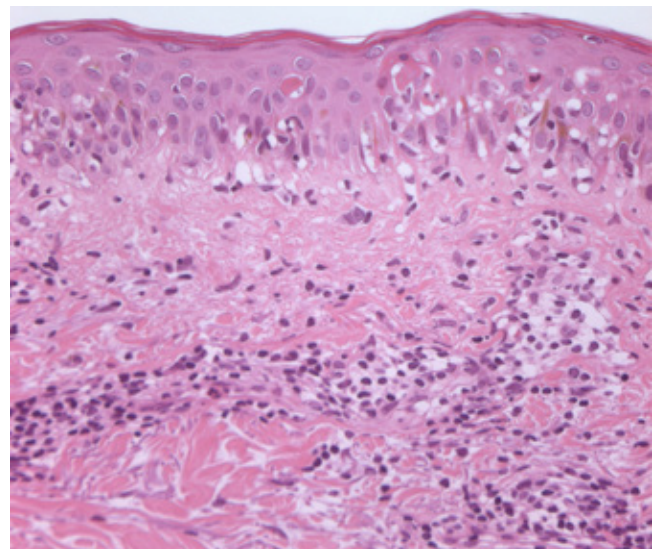
Een 67-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek dermatologie met sinds 1 week toenemende rode, branderige en jeuken- de huiduitslag op de armen, het coeur en de bovenrug (figuur 1). Ze had ook enige roodheid in het gelaat. Patiënte was bekend met een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom, waarvoor ze sinds 3 maanden een proteïnekinaseremmer (osimertinib) gebruikte. Klinisch zagen we vooral op de aan zonlicht blootgestelde gebieden lenticulaire tot nummulaire erythemateuze deels annulaire plaques met centraal enig dusky aspect. Er was duidelijk fotosensitiviteit met toename van klachten bij zonexpositie. Er waren geen orale ulcera, gewrichtsklachten of systemische klachten op pulmonaal, renaal of neurologisch vlak.

Er werden huidbiopten afgenomen (HE en IF) en uitgebreid (immunologisch) laboratoriumonderzoek ingezet. In het laboratoriumonderzoek zagen we een milde anemie (Hb 7,0 mmol/l), leukopenie ( $2,6 \cdot 10^9/l$ ), en een matige nierfunctiestoornis (GFR 52,3 ml/min). Urineonderzoek toonde geen bijzonderheden. Het immunoserologisch onderzoek toonde een positieve ANA (1/100) in gespikkeld patroon met positieve SSA. Histopathologisch zagen we een interfase dermatitis met interstitieel en oppervlakkig perivasculair ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en weinig eosinofiele granulocyten (figuur 2). Immunofluorescentie toonde zwakke deposities van IgG, IgA en IgM en korrelige deposities van C3c langs de epidermaal basaalmembraan.

Op basis van het klinisch beeld, de histopathologische bevindingen en het laboratoriumonderzoek werd de diagnose SCLE geïnduceerd door osimertinib gesteld, gezien de duidelijke tijdsrelatie met het ontstaan van de klachten en de afwezigheid van andere uitlokkende factoren. De anemie en



Figuur 1. A en B) Op armen en rug lenticulaire tot nummulaire erythemateuze deels confluerende plaques.



Figuur 2. Huidbiopt: interfasedermatitis met interstitieel en oppervlakkig perivasculair ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, histiocyten en weinig eosinofiele granulocyten.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+  
<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+  
<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

leukopenie konden zowel passen bij osimertinib-gebruik als bij SCLÉ. Er werd gestart met prednisolon 30mg/dag voor 10 dagen in combinatie met lokaal mometason vetzalf 1x/dag, met goed effect op de klachten. Goede zonprotectie werd geadviseerd. Aangezien osimertinib niet kon worden gestaakt wegens gebrek aan een alternatieve behandeling, werd met oog op de lange termijn gestart met hydroxychloroquine 2x/dag 200mg waarop het huidbeeld verder verbeterde. Wegens bijkomende bijwerkingen werd na een jaar osimertinib alsnog gestaakt in overleg met de immunoloog, waarop de klachten volledig verdwenen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

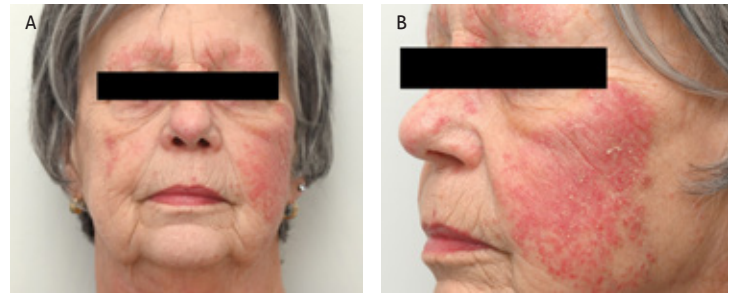
Een 76-jarige vrouw, bekend met een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom waarvoor ze pembrolizumab (monoklonaal antilichaam) gebruikte, presenteerde zich met een sinds 2,5 week bestaande jeukende uitslag in het gelaat. Bij lichamelijk onderzoek zagen we met name op de linkerwang en bij de wenkbrauwen multipole erythemateuze papels, deels confluërend tot plaques (Figuur 3). Anamnestic was er geen sprake van fotosensitiviteit, hoewel dit klinisch wel suspect was. Verder had patiënte geen orale ulcera, gewrichtsklachten of systemische klachten op pulmonaal, renaal of neurologisch vlak (behalve paresthesiën in de vingertoppen sinds het starten van chemotherapie).

Er werd uitgebreid (immunoserologisch) laboratoriumonderzoek ingezet en een huidbiopt (HE) afgenomen. Het laboratoriumonderzoek toonde een anemie (Hb 5,9mmol/l), leukopenie ( $2.1 \cdot 10^9/l$ ) en minimaal verhoogd BSE (64mm) en CRP (13mg/l). Urineonderzoek was niet afwijkend. Immunoserologie toonde een positieve ANA (1/320) met nucleaire dots en positieve SSA. Histopathologisch werd een interfasedermatitis met een perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat en dermale depositie van mucine gezien (figuur 4).

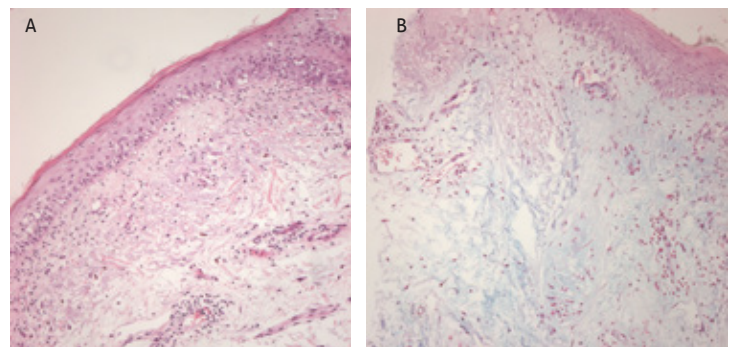
We stelden de diagnose SCLÉ op basis van de klinische, histopathologische en immunoserologische bevindingen. Gezien de tijdsrelatie werd dit meest waarschijnlijk uitgelokt door gebruik van pembrolizumab. Patiënte startte behandeling met mometason vetzalf waarop het beeld verbeterde. Het gebruik van pembrolizumab werd gecontinueerd. Na afstemming met de longarts werd besloten om te starten met hydroxychloroquine 200mg 2x/dag.

## BESPREKING

Geneesmiddel geïnduceerde SCLÉ (GI-SCLÉ) wordt gedefinieerd als een bijwerking van een geneesmiddel waarbij op lupus lijkende symptomen ontstaan. Ongeveer 30-40% van de gevallen van SCLÉ is te wijten aan medicatiegebruik. [1-4] GI-SCLÉ werd voor het eerst beschreven in 1946 bij gebruik van sulfadiazine. [2] Momenteel wordt een steeds groeiend aantal geneesmiddelen gelinkt aan het ontstaan van dit huidbeeld, waaronder oncologische immunotherapie. De therapeutische immuunreactie gericht tegen tumorcellen, kan hierbij auto-immuun complicaties zoals SCLÉ veroorzaken. [1,2,4,6] GI-SCLÉ ontwikkelt zich gemiddeld 9 weken na



Figuur 3. A en B) Rondom de wenkbrauwen en op de linkerwang erythemateuze papels en plaques.



Figuur 4. A) Huidbiopt: interfasedermatitis met een perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat. B) Alcian blue kleuring bevestigt dermale mucine depositie.

de start van behandeling. [5] GI-SCLÉ komt vooral voor bij de patiëntenpopulatie, maar de leeftijd en geslachtsverdeling zijn sterk afhankelijk van het soort geneesmiddel dat de reactie uitlokt. SCLÉ ten gevolge van monoklonaal antilichaam komt vooral voor bij blanke vrouwen tussen 40-65 jaar. [2,4,5]

Osimertinib is een derde generatie irreversibele proteïne-kinaseremmer. Proteïnekinaseremmers zijn belangrijk in de behandeling van geavanceerd niet-kleincellig longcarcinoom. Deze middelen inhiberen de epidermal growth factor receptor (EGFR), vaak leidend tot huidreacties aangezien EGFR tot expressie komt in de basale cellen van de epidermis, buitenste haarwortel van de haarfollikel, maar ook in de eccriene- en talgklieren. Verder kan abnormale proliferatie, afwijkende apoptose en verhoogde gevoeligheid voor cellulaire stress leiden tot inflammatie bij patiënten met een genetische predispositie voor het ontwikkelen van auto-immuunreacties. [1]

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht op geprogrammeerde celdood 1 (PD-1) antigenen. Bij 50% van GI-SCLÉ zijn monoklonale antilichamen die inwerken op TNF $\alpha$  (etanarcept, golimumab, infliximab of adalimumab) betrokken. [2,5] Checkpoint inhibitors zoals pembrolizumab en nivolumab zijn bij 25% verantwoordelijk voor het ontstaan van SCLÉ door het uitlokken van een aberrante auto-immuunreactie met remming van T-lymfocyten en vorming van auto-antilichamen. [5] Lupus-like auto-immuunaandoeningen zijn beschreven bij PD-1 deficiëntie bij muizen. Daarnaast bestaat een verhoogd risico op SLE bij

PCDC1 gen polymorfismen, met een verlaagde expressie van de PD-1 receptor danwel een verhoogde PD-L1 expressie op neutrofiële granulocyten. [6,8]

GI-SCLE reageert meestal goed op behandeling. De eerste stap is het staken van de uitlokkende medicatie. Als dit niet wenselijk is zoals bij onze tweede patiënte, is klinische follow-up van groot belang aangezien er systemische betrokkenheid (SLE) danwel dermatomyositis kan ontstaan. [6] Alle patiënten

krijgen tevens het advies om goede zonprotectie te gebruiken om een exacerbatie te voorkomen. De meest gebruikte interventie is het gebruik van topicale of orale corticosteroiden. In tweede instantie worden DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) ingezet, waarbij hydroxychloroquine het meest gebruikt wordt. [5] Na behandeling verdwijnen de klachten binnen enkele weken tot maanden (gemiddeld 8 weken). [4,5]

### LEERPUNTEN

- Denk bij een atypisch huidbeeld bij gebruik monoklonale antilichamen en proteïnekinasremmers in de oncologie ook aan subacute cutane lupus erythematoses.
- Staken van het geneesmiddel is de belangrijkste behandelstap. Als dit niet kan, is juiste therapie en follow-up door een dermatoloog, immunoloog en/of reumatoloog van belang.
- Topicale en orale corticosteroiden en hydroxychloroquine (plaquenil) zijn de eerste keus ter vermindering van de klachten.

### TREFWOORDEN

lupus erythematoses – SCLE – geneesmiddel geïnduceerd – proteïnekinaseremmer - monoklonale antilichamen

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Ferro A. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruption induced by EGFR - tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4;8:570921.
2. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):490-7.
3. Haugaard JH. Association between drug use and subsequent diagnosis of lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1;156(11):1199-1207.
4. Vaglio A. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018 Sep;17(9):912-18.
5. Bolton C, Chen Y, Hawthorne R, Schepel IRM, Harriss E, Hofmann SC, Ellis S, Clarke A, Wace H, Martin B, Smith J. Systematic review: monoclonal antibody-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Drugs R D*. 2020 Dec;20(4):319-30.
6. Marano AL, Clarke JM, Morse MA, Shah A, Barrow W, Selim MA, Hall RP 3rd, Cardones AR. Subacute cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis associated with anti-programmed cell death 1 therapy. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):580-3.
7. Kristjansdottir H, Steinsson K, Gunnarsson I, Gröndal G, Erlendsson G, Alarcón-Riquelme ME. Lower expression levels of the programmed death 1 receptor on CD4+CD25+ T cells and correlation with the PD-1.3A genotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1702-11.
8. Luo Q, Huang Z, Ye J, Deng Y, Fang L, Li X, Guo Y, Jiang H, Ju B, Huang Q, Li J. PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 11;18:47.

### CORRESPONDENTIEADRES

Valérie Joosten

E-mail: valerie.joosten@mumc.nl