



Op jacht naar een diagnose van een wolf met blaren

K.V. Kwee¹, D. Schonenberg², E.H. Jaspars³, S.M. Franken⁴, M.A. Middelkamp Hup⁴

Uitgebreide mucocutane blaarvorming bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) is een zeldzame presentatie met een brede differentiële diagnose. In dit artikel illustreren we de diagnostische en therapeutische uitdagingen bij een jonge patiënte met SLE en een ernstig erosief huidbeeld.

AFKORTINGEN

SJS	Stevens-Johnson syndroom
TEN	Toxische epidermale necrolyse
(S)LE	(Systemische) lupus erythematosus
NSAID	Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug
DIF	Directe Immunofluorescentie

CASUS

Onze afdeling werd in consult gevraagd bij een 17-jarige patiënte die opgenomen was op de kinder-intensive care vanwege uitgebreide erosies van het gelaat. Twee maanden daarvoor was zij gediagnosticeerd met SLE met daarbij neurologische, renale en oculaire betrokkenheid. Vanwege de ernstige presentatie bij diagnose (visusverlies door papillitis, psychose en klasse IV nefritis) werd zij (over de tijd, niet tegelijkertijd) uitgebreid behandeld met belimumab, prednisolon, panto-

prazol, hydroxychloroquine, hydrochloorthiazide, clopidogrel, cyclofosfamide, losartan en rituximab infusies.

Voorafgaand aan deze huidige opname had zij al enkele dagen last van pijnlijk erytheem met gele crustae op de kin en oren. De huidafwijkingen werden in eerste instantie geduid als impetigo vulgaris waarvoor Augmentin 3dd 625 mg gestart was. Na 10 dagen Augmentin waren de gele crustae verdwenen, maar het erytheem was nu verder uitgebreid over de wangen (afbeelding 1). Opvallend was dat er nu ook erosies waren ontstaan bij de orale mucosa.

Patiënte ontwikkelde vervolgens klachten van malaise, koorts en hypotensie. Vanwege verdenking op sepsis met hypotensieve shock bij dit progressieve huidbeeld werd zij opgenomen op de kinder-intensive care (afbeelding 2).



Afbeelding 1. Een week voor opname.



Afbeelding 2. Eerste week van de opname.



Afbeelding 3: Tweede week van opname.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Kinderarts-reumatoloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam



Afbeelding 4: Eerste week van opname.

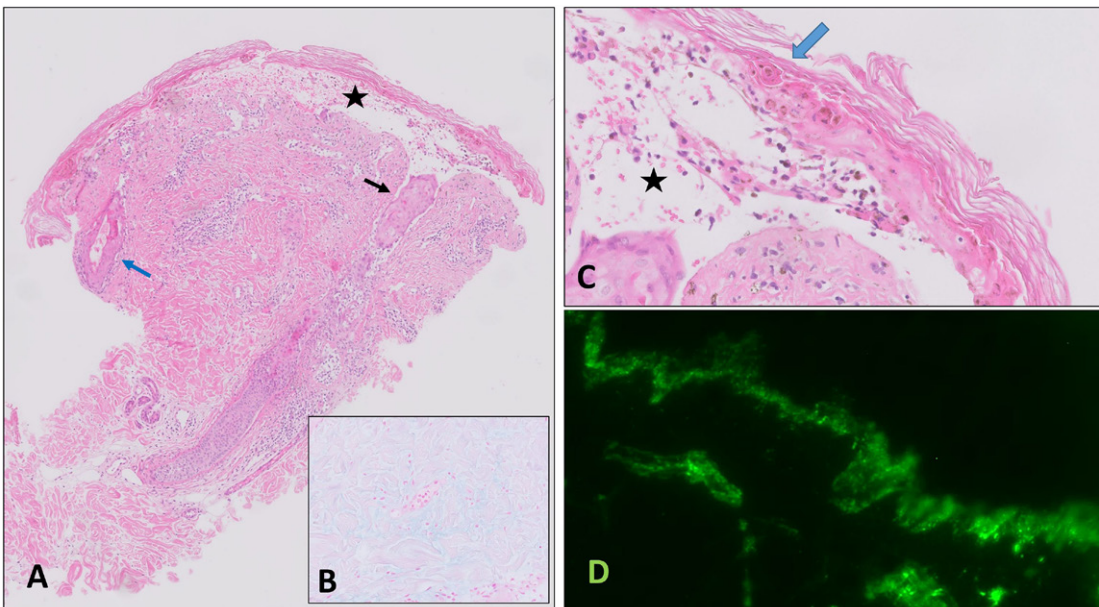


Afbeelding 5: Derde week van opname.

In de eerste maand van de opname werden het gelaat inclusief oogleden, de laterale zijden van de bovenarmen en de vulva fors erosief. Later breidde het beeld zich langzaam verder uit, waarbij op laterale onderarmen, romp en in mindere mate bovenbenen multipale confluërende vesikels en erosies werden gezien. Palmoplantair ontstonden er erythemateuze maculae met progressie tot blaren. Meerdere vinger- en teennagels waren inmiddels losgelaten (afbeelding 3-5). Het teken van Nikolsky was bij onderzoek herhaaldelijk negatief. De oogarts constateerde gedurende het gehele traject alleen een droge cornea zonder conjunctivale verklevingen.

Diagnostiek

In multipale biopten werd een vacuolaire grensvlakontsteking gezien met transepidermale necrose, subepidermale splijting en wisselend dermaal mucinedepositie (afbeelding 6). Directe immunofluorescentie (DIF) toonde forse deposities van IgG, IgM, C3 en C1q langs de epidermale basaalmembraan aan (positieve lupus band). Deze bevindingen werden geduid als passend bij een ernstige vorm van cutane lupus erythematosus met blaarvorming door transepidermale apoptose. Andere tekenen van actieve lupus waren er niet; nefritis was in remissie, er waren geen tekenen van neurolypus, geen actieve vasculitis in retina en complement (C3/C4) was genormaliseerd.



Afbeelding 6. Biopt van blaar op de pols in de eerste week van de opname.

A: overzicht (HE, 40x) toont een subepidermale blaar op basis van transepidermale necrose (ster in blaarholte), met betrokkenheid van het distale deel van de haarfollikels (zwarte pijl), ter plaatse van de overgang naar het intacte follikelepithel nog enige vacuolaire grensvlakontsteking (blauwe pijl).

B: de Alcian blue kleuring toont mucine tussen de collageenvezels van de dermis lichtblauw aan.

C: detail (HE, 200x) van het geheel necrotische blaardak met nog herkenbare afzonderlijke apoptotische keratinocyten (blauwe pijl).

D: positieve lupusband: direct immunofluorescentie onderzoek van de perilesionale huid (GaM FITC, 200x) toont granulaire deposities van IgM langs de epidermale basaalmembraan en in de wand van de kleine vaatjes in de oppervlakkige dermis.

Na clinicopathologische correlatie werd de werkdiagnose TEN-like SLE gesteld met in de differentiaal diagnose Stevens-Johnson syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN), Rowell syndroom of bulleuze lichenoid toxicodermie bij multiple suspecte medicamenten.

Beloop

De medicatielijst van patiënte werd gesaneerd (zie tabel 1) en immunosuppressieve behandeling met hoge dosis prednisolon en mycofenolaat mofetil werd ingezet.

In de eerste weken van de opname werden opportunistische infecties geconstateerd met pseudomonas (huid en genitaal) en candidiasis (bloed en genitaal) waarvoor verschillende antibiotica en antimycotica werden ingezet.

Tabel 1. Overzicht medicatie voor en na sanering

Medicatie voorafgaand en tijdens start van het huidbeeld	Medicatie na sanering tijdens de opname
Prednisolon	Prednisolon
Cyclofosfamide	Mycofenolaat mofetil
Belimumab	
Co-trimoxazol	
Hydroxychloroquine	
Hydrochloorthiazide	
Clopidogrel	
Pantoprazol	
Augmentin	
Losartan	

Twee- tot driemaal per week werd wondzorg gedaan voor de erosieve huid, mede op basis van adviezen van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Deze wondzorg vond plaats onder sedatie vanwege onhoudbare pijnklachten. Haar wonden werden bedekt met siliconen wondbedekkers en mupirocine, Prontosan gel en/of zinkolie lokaal. Tijdens verbandwissels werden de wonden afwisselend gereinigd met azijnzuurgazen en NaCl. Anogenitaal werden erosies beschermd met zinkolie en Engels pluksel ter preventie van verklevingen op advies van de gynaecoloog. Voor de oogafwijkingen werd Duratears oogzalf dagelijks aangebracht.

Aan het eind van de opname werden epicutane plakproeven ingezet op de gesaneerde suspecte medicamenten. Behoudens een dubieuze reactie op hydroxychloroquine werden er geen reacties aangetroffen. De proeven werden echter ingezet tijdens behandeling met mycofenolaat mofetil en lage dosis prednisolon waardoor de resultaten niet volledig interpreteerbaar waren.

Gedurende haar opname van bijna 3 maanden herstelde het huidbeeld goed. Wel resteerden er uitgebreide hypopigmentaties. Een jaar na start van de klachten waren er nog steeds pigmentverschuivingen en enige littekenvorming zichtbaar (afbeelding 7).



Afbeelding 7. Een jaar na de opname.

BESPREKING

Het onderscheid tussen SJS/TEN en TEN-like SLE is moeilijk te maken vanwege overlappende histologische en klinische kenmerken. SLE patiënten hebben tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van SJS/TEN reacties. [1]

In bovenstaande casus zagen we huidafwijkingen passend bij zowel SJS/TEN als SLE. Het histologisch beeld met positieve lupusband pleitte voor een ernstige, cutane lupus. Tijdens het ontstaan van de huidafwijkingen was er echter geen enkel teken van een actieve lupus in andere organen meer, omdat zij adequaat immunosuppressief behandeld werd. Een positieve lupusband wordt tevens niet gezien als accurate marker voor lupusactiviteit. [2]

Een medicamenteus-geïnduceerde reactie die versluierd werd door immuunsuppressie of verergerd door de pre-existente lupus konden wij derhalve niet uitsluiten.

Ter lering bespreken wij de kenmerken van enkele entiteiten in de differentiële diagnose van de casus; TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE (zie tabel 2 voor een overzicht).

TEN/SJS

SJS en TEN zijn ernstige, potentieel levensbedreigende dermatosen gekenmerkt door acute, uitgebreide blaarvorming en loslating van zowel huid als slijmvliezen. Malaise, koorts, spierpijn en/of conjunctivitis zijn prodromale klachten van SJS/TEN. Afhankelijk van de hoeveelheid betrokken lichaamsoppervlakte spreekt men van SJS (<10%), TEN (>30%) of een overlap SJS/TEN (10-30%).

Meestal wordt SJS/TEN uitgelokt door medicamenten (bijvoorbeeld antibiotica, anti-epileptica of NSAID's) of door infecties. Binnen circa 3 weken na blootstelling aan een medicament kunnen de eerste huidafwijkingen zich presenteren. Het tijdig identificeren en staken van veroorzakende medicamenten geeft een betere prognose.

Tabel 2. Overzicht van kenmerken TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE [6]

	TEN/SJS	TEN-like SLE	Bulleuze (S)LE
Klinisch beeld	Acute, uitgebreide mucocutane blaarvorming	Pre-existente SLE diagnose. Mucocutane blaarvorming met trager beloop dan TEN/SJS en met name op zonblootgestelde huid	Pralgespannen blaarvorming van de zonblootgestelde huid
Mucosale afwijkingen	Oraal, anogeenitaal en oculair	Milde afwijkingen met name oraal	Zelden
Nikolsky sign	Positief	Kan zowel positief/negatief zijn	Negatief
Histologie	Volledige epidermale necrose met spaarzaam lymfocytair infiltraat	Volledige epidermale necrose met weinig lymfocytair infiltraat en geringe grensvlakontsteking, eventueel met uitbreiding langs het adnexepitheel.	Subepidermale blaarvorming en met name neutrofiel infiltraat
DIF	Negatief	Positieve lupus band; granulaire IgM, IgG en/of C3 aankleuring van basaalmembraan	Lineair Ig en C3 soms in combinatie met granulair IgM, IgG en IgA aankleuring van basaalmembraan. Indirecte IF toont auto-antilichamen tegen collageen VII
Relatie met medicatie	In vrijwel alle gevallen	Geen	Zelden

Histologisch kenmerkt SJS/TEN zich door blaarvorming op basis van massale apoptose van de keratinocyten met weinig tot geen ontstekingsinfiltraat en hooguit minimale vacuolaire aantasting van het grensvlak.

TEN-like SLE

Over de term TEN-like SLE bestaat veel discussie in de wetenschappelijke literatuur. Meerdere case reports en case series beschrijven patiënten met pre-existente SLE en klinisch SJS/TEN-achtige huidafwijkingen. De huidafwijkingen worden soms eerst geduid als cutane lupus. [1,3-6]

De slijmvliezen van mond en lippen zijn met name aangedaan. De progressie van TEN-like SLE is trager dan het acute beloop van SJS/TEN en er is geen duidelijke associatie met medicatie. Het teken van Nikolsky kan zowel positief als negatief zijn. [3]

Histologisch kan er volledige epidermale apoptose gezien worden met spaarzaam lymfocytair infiltraat. Kenmerken van een grensvlakdermatitis kunnen voorkomen zoals periadnexaal en perivascuair lymfocytair infiltraat. [1,3,7]

Bij DIF onderzoek kan er in het merendeel van de patiënten deposities van IgG, IGM en C3 gevonden worden bij het basaal membraan (positieve lupus band). [7]

Bulleuze (S)LE

Klinisch ontstaan er acuut erythemateuze plaques die zich ontwikkelen tot pralgespannen blaren op de zonblootgestelde huid. Blaren kunnen zich ook presenteren op de slijmvliezen en niet zonblootgestelde huid. De blaren ontwikkelen zich met name op de romp, bovenste extremiteiten, supraclaviculair, het gelaat, lippenrood en orale mucosa. [3,8] In sommige gevallen kunnen geneesmiddelen een uitlokkende factor spelen bij bulleuze SLE. [6,9]

Histologisch ziet men subepidermale blaarvorming met een wisselende hoeveelheid ontstekingsinfiltraat, meestal met neutrofiële component. In de reticulair dermis kan depositie van mucine gevonden worden. DIF-onderzoek toont lineaire deposities van IgG en C3c, soms met u-serratiepatroon, soms in combinatie met granulaire deposities IgM, IgA en C1q langs

het grensvlak. Indirect IF-onderzoek toont tevens antilichamen in het serum aan tegen collageen VII. Soms worden er in de blaarrand ook tekenen van grensvlakontsteking gezien, maar de blaarvorming is het gevolg van circulerende auto-antistoffen tegen collageen VII bij een patiënt die ook klinisch/serologisch kenmerken heeft van LE.

LEERPUNTEN

- De differentiële diagnose van bulleuze, erosieve huidafwijkingen bij patiënten met SLE is breed en het klinisch beeld kan overlap hebben met meerdere entiteiten waaronder TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE.
- Een kritische blik op het tijdsbeloop in relatie tot medicamenten is belangrijk om de differentiële diagnose te versmallen.
- Een multidisciplinaire (academische) aanpak is essentieel voor tijdige diagnostiek en behandeling van een uitgebreid erosief huidbeeld bij SLE vanwege het ernstig en potentieel dodelijk beloop van de huidafwijkingen.

TREFWOORDEN

Systemische lupus erythematosus - toxische epidermale necrolyse - Stevens-Johnson syndroom

LITERATUUR

1. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: A descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):575-600.
2. Wongtada C, Kerr SJ, Rerknimitr P. Lupus band test for diagnostic evaluation in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022;31(3):363-6.
3. Ryan E, Marshman G, Astill D. Toxic epidermal necrolysis-like subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol.* 2012;53(4):303-6.
4. Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and

- Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):417–21.
5. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): A case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin. *Lupus.* 2004;13(12):941–50.
 6. Yu J De, Brandling-Bennett H, Co DO, Nocton JJ, Stevens AM, Chiu YE. Toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus in pediatric patients: A case series and review. *Pediatrics.* 2016;137(6).
 7. Tankunakorn J, Sawatwarakul S, Vachiramom V, Chanprapaph K. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(5):224–31.
 8. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):517–24.
 9. Marzano A V, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: An update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009;18(11):935–40.

CORRESPONDENTIEADRES

Kevin Kwee

E-mail: k.v.kwee@amsterdamumc.nl