



Toxisch erytheem na chemotherapie: handvatten voor het stellen van de diagnose

C.J. de Jonge¹, H. Röckmann², B.D. van Rhijn³, J.J. Smorenburg⁴, W.A. Kors⁵,
M.R. van Dijk⁶, M. de Graaf⁷

Toxisch erytheem na chemotherapie is een bijwerking van chemotherapeutische medicatie die zich kan presenteren met erytheem, erosies en bullae. Het klinisch beeld kan sterk lijken op toxische epidermale necrolyse/ Stevens-Johnson syndroom of staphylococcal scalded skin syndrome, maar de behandeling en prognose zijn anders. Om tijdig de juiste behandeling te kunnen starten en het onnodig staken van noodzakelijke en soms levensreddende medicatie te voorkomen, is het van belang in een vroeg stadium de juiste diagnose te stellen. Dit is vaak niet eenvoudig, vanwege de comorbiditeit en polyfarmacie in de oncologische patiëntenpopulatie. Multidisciplinaire samenwerking tussen dermatoloog, (kinder)oncoloog en patholoog is daarom essentieel. Aan de hand van een tweetal klinische casus met aanvullend histopathologisch onderzoek geven wij handvatten om het onderscheid te maken tussen de verschillende oorzaken van erosies en bullae na chemotherapie.

INTRODUCTIE

Huidreacties bij oncologische patiënten met chemotherapie komen veel voor en kunnen zich op verschillende manieren presenteren, variërend van onschuldig tot ernstig. Alkylerende chemotherapeutica, zoals cyclofosfamide en thiotepa, kunnen zorgen voor erytheem, lokale hyperpigmentatie, bullae en mucositis. Pyrimidine-antagonisten, zoals cytarabine, kunnen zowel leiden tot exantheem als bulleuze huidreacties. Alkaloiden, bijvoorbeeld vincristine, kunnen zorgen voor het hand-voet-syndroom en erythema exsudativum multiforme-achtige reacties. [1] En zo zijn er nog talloze andere huidreacties te noemen die kunnen optreden na chemotherapie. Oncologische patiënten krijgen vaak meerdere chemotherapeutica tegelijkertijd of achtereenvolgend toegediend. Daarnaast is er in deze patiëntenpopulatie meestal sprake van aanzienlijke comorbiditeit en polyfarmacie, bestaande uit behandeling met multipale antibiotica en/of antimycotica. Bij het optreden van huidreacties, zoals erosies/bullae, wordt de dermatoloog vaak in consult gevraagd. Het stellen van een tijdige en juiste diagnose is dan geen eenvoudige taak, vanwege de brede en serieuze differentiaal diagnoses, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN). Daarnaast is er nagenoeg geen literatuur die hierin ondersteunt. Hieronder wordt een tweetal casus beschreven van oncologische pediatrie

patiënten met huiderosies en/of bullae na chemotherapie, behandeld in het Prinses Maxima Centrum (PMC) voor kinderoncologie in Utrecht, waarbij de diagnose toxisch erytheem na chemotherapie (TEC) werd gesteld.

CASUS 1

Een 15-jarige jongen werd vanwege een primair mediastinaal B-cel lymfoom behandeld met meerdere chemotherapeutica (waaronder etoposide, cyclofosfamide, vincristine, methotrexaat, doxorubicine, cytarabine) en rituximab. Daarnaast kreeg hij multipale antibiotica en antimycotica, te weten cotrimoxazol, micafungine, ceftazidim en vancomycine. Vier weken na start van de eerste geneesmiddelen ontwikkelde hij een vurig huidbeeld met pijn en ontvelling. De chemotherapeutica waren twee dagen ervoor gestaakt, en patiënt gebruikte nog nagenoeg alle antibiotica/-mycotica. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke jongen met uitgebreid erytheem op de romp en in de liezen, doorlopend tot op de onderbuik. Daarnaast was er sprake van opvallende hyperpigmentatie in beide oksels en tussen dig I en II van de rechterhand. In de mond werden erosies gezien, die anamnestic al een paar weken langer bestonden. In de loop van enkele dagen breidde het beeld zich uit met multipale lenticulaire confluerende vesikels, oppervlakkige erosies en desquamatie

¹ Dermatoloog Diakonessenhuis Utrecht, destijds dermatoloog UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog Deventer ziekenhuis, destijds dermatoloog UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie UMC Utrecht

⁵ Kinderoncoloog, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie Utrecht

⁶ (Dermato)patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

⁷ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Afbeelding 1. Casus 1. Erytheem, hyperpigmentatie en bullae in de oksel.



Afbeelding 2. Casus 1. Loslating van de huid en oppervlakkige erosies op de rug.

op het gehele lichaam en gelaat, met accentuatie in de plooien (afbeelding 1 en 2). Het teken van Nikolsky I was positief. Een blaardak, biopten (HE en IF), bacteriële kweken en een PCR voor herpes simplex werden afgenomen. Vanwege een hoge verdenking op TEN door cotrimoxazol danwel vancomycine, werden beide middelen gestaakt. De erosies werden lokaal behandeld met fusidinezuur zalf en verbonden met absorberend wondverband. In overleg met de kinderoncoloog werd vanwege de comorbiditeit van patiënt afgezien van het starten met oraal dexamethason. Een vriescoupe van het blaardak bestond uit uitsluitend stratum corneum en het histopathologisch onderzoek van biopten van de flank en knie

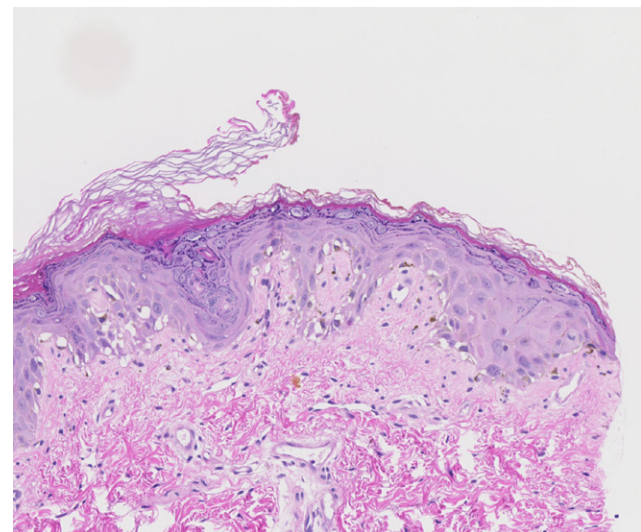
toonde opvallende intracorneale splijting, niet passend bij TEN of stafylococcal scalded skin syndrome (SSSS). Er werden in de biopten geen bacteriën of schimmels aangetoond en ook de kweken bleven negatief. Op basis van het klinisch beeld in combinatie met de histopathologische bevindingen werd de diagnose TEN verworpen en de waarschijnlijkheidsdiagnose TEC gesteld. Tien dagen na het ontstaan van de huidafwijkingen verbeterde het huidbeeld en schilferde de huid af met achterlating van hyperpigmentatie.

CASUS 2

Een 1-jarig meisje werd vanwege de diagnose neuroblastoom sinds zes weken behandeld met chemotherapeutica (irinotecan, temozolomide en thiotepa) en kreeg daarbij (deels) preventieve behandeling met antibiotica (cefixim, cotrimoxazol, vancomycine en ceftazidim). Een week na het staken van de chemotherapie werden er in de plooien van de oksels, de hals, rondom de navel en in geringe mate op de buik hyperpigmentatie en oppervlakkige erosies zichtbaar (afbeelding 3). Het meisje was niet ziek en er was geen sprake



Afbeelding 3. Casus 2. Hyperpigmentatie en oppervlakkige erosie in de oksel.



Afbeelding 4. Grensvlakontsteking met vacuolisatie van basale keratinocyten en een opvallende intracorneale splijting.

van intacte vesikels, bullae of een pijnlijke huid. In de mond werden ook laesies gezien, bestaande uit blaren op en onder de tong. Vanwege de aanvankelijke werkdiagnose SSSS werd meropenem gestart. Een vriescoupe van een blaardak aan de rand van een erosie toonde uitsluitend stratum corneum. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van een erosie op de buik toonde grensvlakontsteking met vacuolisatie van basale keratinocyten en een opvallende intracorneale splijting (afbeelding 4). Op basis van deze bevinding werd de werkdiagnose SSSS verworpen en de waarschijnlijkheidsdiagnose TEC op basis van thiotepa gesteld. De behandeling met meropenem werd gestaakt. De erosies droogden langzaam in en desquamatie en re-epithelialisatie traden op in de daaropvolgende weken.

BESPREKING

TEC na chemotherapie is een cutane bijwerking van chemotherapeutica, die voorkomt bij zowel kinderen als volwassenen. [2] Het is een beschrijvende diagnose die een spectrum aan efflorescenties beslaat, variërend van mild palmair erytheem (ook wel beschreven als hand-voet syndroom) tot een systemisch capillair leksyndroom met gegeneraliseerd oedeem en een hoge mortaliteit. In de meeste gevallen is de kliniek mild, met erytheem, oedeem en dysesthesie van handen en voeten, soms oren en gelaat. Ook symmetrisch intertrigineus en flexuraal erytheem (ook wel bekend als 'baboon syndroom' of 'maligne intertrigo') en erytheem van eerder (door kleding of pleisters) bedekte huid worden regelmatig beschreven als eerste symptoom. [3] Deze progressieve erythemateuze fase wordt typisch na enkele dagen gevolgd door desquamatie en in ernstigere gevallen de vorming van erosies of bullae. Vervolgens treedt genezing op in dagen tot weken met het achterlaten van hyperpigmentatie, die gedurende weken tot maanden vervaagt. [4]

Histopathologisch wordt een grensvlakontsteking gezien met dyskeratose en dysmaturing van de keratinocyten. Ook wordt vaak necrose van de eccrine zweetklieren gezien. De hypothese is dat TEC wordt veroorzaakt door een direct toxisch effect van het chemotherapeuticum, dat wordt uit-

gescheiden door de zweetklieren. Dit verklaart waarom de huidafwijkingen meer uitgesproken zijn, of zich beperken tot gebieden waar occlusie heeft plaatsgevonden en waar meer zweetexcretie is, zoals in de plooien. [5] Een opvallend, in de literatuur niet eerder beschreven, histopathologisch kenmerk in de coupes van bovenstaande patiënten, was het intracorneale splijtingsniveau, waardoor het mogelijk werd het onderscheid tussen TEN, SSSS en TEC te maken. Dit intracorneale splijtingsniveau in een orthokeratotisch stratum corneum zonder parakeratose, is een kenmerk dat specifiek bij TEC kan worden waargenomen. Om dit fenomeen goed te kunnen beoordelen, is het belangrijk een biopt van de (rand van de) blaar in te leveren, in plaats van alleen een blaardak. Op basis van een coupe van alleen het blaardak kan namelijk slechts het onderscheid worden gemaakt tussen SSSS/TEC (alleen stratum corneum) en SJS/TEN (necrotische epidermis), maar kan niet goed worden beoordeeld of dit het gehele stratum corneum (zoals bij SSSS) of slechts een deel daarvan betreft, zoals bij TEC. Voor dit onderscheid is het afnemen van een huidbiopt dus essentieel.

TEC is beschreven na toediening van zowel de alkylerende geneesmiddelen, als ook chemotherapeutica afkomstig uit de groep van de anti-metaboliëten en anthracyclinen. [2,6] In de klinische praktijk in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie wordt TEC veelvuldig gezien na toediening van het alkylerende chemotherapeuticum thiotepa. Bij patiënten die dit middel krijgen, zoals ook het meisje in casus 2, wordt dan ook altijd als voorzorgsmaatregel een protocol gevolgd ten aanzien van de huidverzorging, met als doel de huidtoxiciteit te minimaliseren. De adviezen omtrent huidverzorging bij patiënten die dit middel hebben gekregen, richten zich op het regelmatig maar voorzichtig wassen van de huid met extra aandacht voor de plooien, nadien de huid afdrogen door te deppen in plaats van te wrijven en het regelmatig verschoneren of vervangen van bedekkende kleding of materialen (luiers, pleisters). Ondanks het toepassen van deze adviezen worden nog steeds regelmatig toxische huidreacties gezien. In ernstige gevallen kan dan ook besloten worden het verdachte chemotherapeuticum niet meer te herstarten. Dit is uiteraard

Tabel 1. Overzicht van de kenmerken van SSSS, SJS/TEN, GvHD en TEC

	SSSS	SJS/TEN	GvHD	TEC
Prodromale verschijnselen	Vaak malaise en koorts	Vaak pijn aan de huid	Soms maag-darmklachten	Onbekend
Uitbreiding	Begint vaak in de plooien, daarna gedissemineerd	Gedissemineerd	Meestal romp, handpalmen, voetzolen, oren	Meestal handen, voeten, in de plooien
Nikolsky fenomeen	Aangedane en gezonde huid positief	Aangedane huid positief	Aangedane huid positief (in ernstige gevallen)	Aangedane huid positief (in ernstige gevallen)
Slijmvliesafwijkingen	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig	Afwezig (vaak wel pre-existente mucositis)
Splijtingsniveau	Subcorneaal	Subepidermaal	Subepidermaal	Intracorneaal
Prognose	Goed	Slecht	Variabel	Meestal goed

SSSS: *staphylococcal scalded skin syndrome*; SJS: *Stevens-Johnson syndrome*; TEN: *toxische epidermale necrolyse*; GvHD: *graft versus host disease*; TEC: *toxisch erytheem na chemotherapie*.

geen eenvoudige beslissing, waarbij de beschikbaarheid van alternatieve behandelopties een rol speelt en de ernst van de reactie ten opzichte van de gevolgen van het staken van de chemotherapie zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen.

Bovenstaande casuïstiek illustreert hoe lastig het kan zijn om de juiste diagnose te stellen wanneer immuungecompromiteerde patiënten met een maligniteit, chemotherapie en polyfarmacie plotseling erytheem en huiderosies ontwikkelen. Het komt vaak voor dat kinderen naast huidafwijkingen andere ziekteverschijnselen, zoals koorts en algehele malaise hebben, en veelal is er ook sprake van een pre-existente mucositis ten gevolge van de chemotherapie. [7] Dit bemoeilijkt het onderscheid tussen onder andere SSSS, SJS/TEN en Graft versus Host Disease (GvHD), differentiaal diagnoses die zeer relevant zijn en een andere aanpak vereisen. Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste verschillen tussen de vier ziektebeelden, die kunnen helpen richting te geven in het stellen van de juiste diagnose. Dit overzicht laat zien dat er veel overlap in klinische kenmerken bestaat, en er wordt bovendien geen rekening gehouden met atypische presentaties. Het is daarom essentieel om aanvullende diagnostiek te verrichten, in de vorm van het insturen van huidbiopt voor histopathologisch onderzoek, om het splijtingsniveau van de blaar te kunnen beoordelen. Tenslotte is het belangrijk om goed in beeld te krijgen wanneer welke symptomen zijn ontstaan en

wanneer welke medicatie is gestart (en gestaakt), om het causale agens te achterhalen. Een multidisciplinaire aanpak met samenwerking van dermatoloog, (kinder)oncoloog en patholoog is cruciaal om uiteindelijk de juiste diagnose te kunnen stellen en een passende behandeling te kunnen starten in deze kwetsbare patiëntengroep.

LITERATUUR

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12.
2. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:524-9.
3. Smith SM, Milam PB, Fabbro SK, Gru AA, Kaffenberger BH. Malignant intertrigo: A subset of toxic erythema of chemotherapy requiring recognition. *JAAD Case Rep*. 2016 Dec 7;2(6):476-481.
4. Hunjan MK, Nowsheen S, Ramos-Rodriguez AJ, Hashmi SK, Bridges AG, Lehman JS, El-Azhary R. Clinical and histopathological spectrum of toxic erythema of chemotherapy in patients who have undergone allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019 Mar;12(1):19-25.
5. Horn TD. Antineoplastic chemotherapy, sweat, and the skin. *Arch Dermatol* 1997;133:905-6.
6. Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, Bayliss SJ. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):575-8.
7. Choate EA, Sarantopoulos GP, Worswick SD, Truong AK. Thiotepa hyperpigmentation preceding epidermal necrosis: malignant intertrigo misdiagnosed as Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. *Dermatol Online J*. 2020 Feb 15;26(2):13030.

TREFWOORDEN

Toxisch erytheem – chemotherapie – erosies - intracorneale splijting – TEN

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl