

Nevirapine geïnduceerd stevens-johnsonsyndroom; een wolf in schaapskleren

M.J. Wiegman¹, S.H. Kardaun², B.H. Horváth²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Marjon Wiegman

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: mj.wiegman@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 36-jarige vrouw meldde zich op de spoedeisende

de hulp (SEH) van het Radboud Medisch Centrum met sinds vier dagen bitemporale hoofdpijn, koorts tot 40 graden en fotofobie. Patiënte is afkomstig uit Zambia en sinds 2004 bekend met hiv waarvoor in 2005 werd gestart met antiretrovirale therapie. In de maanden voorafgaand aan de huidige presentatie vonden diverse wijzigingen in deze behandeling plaats, waaronder start van nevirapine drie weken tevoren. Drie dagen na eerste presentatie op de SEH ontwikkelde zij bloedblaren in de mond en pijnlijke crusteuze lippen. Onder de werkdiagnose bulleuze mucositis bij antiretrovirale therapie volgde opname in het Radboud Medisch Centrum. De volgende dag ontwikkelde zij rode en pijnlijke ogen, pijn en uitslag van gelaat, vagina, submammair en rug waarna de werkdiagnose werd gewijzigd in stevens-johnsonsyndroom (SJS) op nevirapine. Behandeling bestond uit het staken van nevirapine, diverse



Figuur 1A. In het gelaat erythemateuze tot bruine papels, confluerend tot plaques met bullae. 1B. Op de benen lenticulaire, paarsbruine papels met erythemateuze rand. 1C. Op de handpalmen grillige erythemateuze maculae. 1D. Uitgebreide erosies van de orale mucosa met wit beslag.



Figuur 2A. Fors geïnjiceerde conjunctiva met erosie op bovenooglid. 1B. Erosieve lippen. 1C. Op de handpalmen atypische schietschijflaesies. 1D. Op de romp erythemateuze tot livide papels, confluerend tot plaques, met erosies.

oogzalven, optimaliseren van het pijnbeleid, prednisolon 70 mg 2dd i.v., later ook immunoglobuline 1000 mg/kg/dag i.v. en aciclovir 10 mg/kg 3dd i.v. wegens positief PCR herpes-simplexvirus (HSV)-1. Vanwege verergering van het huidbeeld volgde vier dagen later overplaatsing naar het UMCG, afdeling dermatologie.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen in het gelaat multipelere erythemateuze tot bruine papels, confluerend tot plaques met blaarvorming (figuur 1A). Op de rug en in mindere mate borst, armen en benen lenticulaire, paarsbruine papels met erythemateuze rand, pseudo-Nikolsky positief, en enkele erosies (figuur 1B). Tevens enkele atypische schietschijflaesies. Op de handpalmen grillige erythemateuze maculae (figuur 1C). Ook waren er afwijkingen van de slijmvliezen: erosieve lippen met hemorrhagische crustae, uitgebreide erosies van de orale mucosa inclusief tong met daarbij wit beslag (figuur 1D), vaginale erosies, en erythemateuze conjunctivae. Het uiteindelijk losgelaten lichaamsoppervlak bedroeg minder dan 10%.

Aanvullend onderzoek

Een biopt voor histologisch onderzoek van de linkerbovenarm toonde subepidermale splijting met veel necrotische keratinocyten en een gering dermaal infiltraat, compatibel met het SJS/toxische epidermale necrolyse (TEN)-spectrum. Serologie toonde afwezigheid van zowel IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* als IgM anti-*Chlamydia pneumoniae*. Bij opname bedroeg het aantal leukocyten $4,0 \times 10^9/L$, het CRP 37 mg/L en waren nier- en leverwaarden niet afwijkend.

Conclusie

SJS met uitgebreide slijmvliesbetrokkenheid door nevirapine.

Beleid en beloop

Nevirapine was vier dagen eerder, na het ontstaan van de orale afwijkingen, reeds gestaakt. Behandeling bestond uit beschermende isolatie, lokaal fusidinezuurcrème en siliconen schuimverband op erosieve huid en continueren van aciclovir. Tevens dexamethason pulstherapie i.v. 1,5 mg/kg gedurende drie opeenvolgende dagen (DPT). Hierop stopte uitbreiding van de mucocutane afwijkingen. De benadering was multidisciplinair met internist-infectioloog, pijnteam, mondheekunde, oogheelkunde, gynaecologie en diëtist in consultatie. Vanwege toenemende bilaterale conjunctivitis met ulceratie van conjunctiva-epitheel met risico op symblepharon, verlittekening en permanent visusverlies werd op de vierde opnamedag beiderzijds een amniomembraantransplantatie (AMT) verricht. Na een week waren huid- en slijmvliesafwijkingen dermate verbeterd dat patiënte kon worden overgeplaatst naar de afdeling infectieziekten met ontslag twee weken later.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 38-jarige man, bekend met hiv sinds 2003 waarvoor antiretrovirale therapie sinds 2009, meldde zich op de SEH van het UMCG in verband met koorts, hoesten, conjunctivitis, mucositis en huiduitslag. Drie weken tevoren was hij gestart met nevi-

rapine en huidige klachten waren ontstaan nadat sinds twee dagen de dosering nevirapine was opgehoogd van 200 mg/dag naar 400 mg/dag. Onder verdenking van een bacteriële dan wel virale infectie werd eenmalig verneveld en gestart met doxycycline. Een dag later was er echter verergering van eerdergenoemde klachten en werd patiënt opgenomen op de afdeling infectieziekten, waarbij de dermatologie in consult werd gevraagd.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen fors geïnjecteerde conjunctivae met pusuitvloed en zwelling en erosies van oogleden (figuur 2A), erosieve lippen (figuur 2B), in de gehele mondholte uitgebreide erosies met wit beslag en forse foetor ex ore, in de neus crustae en erosies op de glans penis. Op handen, armen, benen en rug erythemateuze tot livide papels confluërend tot plaques, pseudo-Nikolsky positief, atypische schiet-schijflaesies en oppervlakkige erosies (figuur 2C en D). Het uiteindelijk losgelaten lichaamsoppervlak bedroeg minder dan 10%.

Aanvullend onderzoek

Een huidbiopt van de rug voor histopathologisch onderzoek toonde subepidermale splijting en een gering lymfocytair infiltraat rond de oppervlakkige vaatplexus. De epidermis was deels vrijwel geheel necrotisch en deels nog intact met daarbij veel apoptotische keratinocyten, passend bij SJS/TEN. Bij opname was het leukocytengetal $11,1 \times 10^9/L$, CRP 211 mg/L en gamma-GT 71 U/L, overige nier- en leverwaarden waren niet afwijkend. Serologie toonde afwezigheid van IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* en IgM anti-*Chlamydia pneumoniae*. PCR voor varicella-zostervirus (VZV) en HSV-1 en -2: negatief.

Conclusie

SJS met uitgebreide slijmvliesbetrokkenheid door nevirapine.

Beleid en beloop

Aanvankelijk werd onder verdenking van een gedissemineerde HSV-infectie dan wel gegeneraliseerde primo-infectie met VZV gestart met valaciclovir 1000 mg 3dd. Na bekend worden van het histologisch onderzoek en de PCR, werd echter valaciclovir gestaakt en de diagnose gewijzigd in SJS ten gevolge van nevirapine.

Daarop werd nevirapine gestaakt en gestart met DPT. Verdere behandeling bestond uit beschermende isolatie, nystatine mondspoeling en lokaal fusidinezuurcrème en siliconen schuimverband op de erosies. Evenals bij patiënt 1 was de benadering multidisciplinair. Binnen enkele dagen na opname verbeterden de huidafwijkingen snel en droogden de erosies in. Echter, de conjunctivitis verergerde met uitgebreide schade van het conjunctiva-epitheel, waarvoor op opnamedag zeven de oogarts een AMT beiderzijds uitvoerde. Helaas trad desondanks symblepharonvorming op waarvoor na zeven dagen een tweede AMT van beide ogen nodig was met achterlaten van symblepharonschaaltjes ter voorkoming

van hernieuwde strengvorming. Ondanks langdurige nabehandeling met dexamethasonoogdruppels, lubricantia en prednisolon per os, heeft patiënt tot op heden chronische droogheidsklachten van beide ogen en een verminderde visus van het linkeroog (0.4).

BESPREKING

SJS/TEN is een zeldzame, acute, levensbedreigende mucocutane ziekte waarbij massale apoptose van keratinocyten met subepidermale blaarvorming optreedt. Er is sprake van een spectrum waarbij in het geval van SJS de huidloslating minder dan 10% van het lichaamsoppervlak bedraagt, bij SJS/TEN-overlap 10-30% en bij TEN meer dan 30%, conform de consensusdefinitie.¹ Het SJS/TEN-spectrum is bijna altijd medicatiegerelateerd en ontstaat doorgaans 4-28 dagen na het starten van het verantwoordelijke medicament.² In meer dan 90% doen de slijmvliezen mee.^{1,3} De ernst van betrokkenheid van de slijmvliezen, waaronder de ogen, correspondeert niet altijd met de ernst van de huidafwijkingen.⁴ Oogbetrokkenheid komt bij SJS en TEN in respectievelijk 69-81% en 50-67% van de gevallen voor en kan variëren van milde conjunctivitis tot volledig verlies van het mucosale oppervlak van de ogen en oogleden.^{5,6} Langetermijngevolgen zijn voornamelijk het gevolg van cicatriciële veranderingen en kunnen onder andere bestaan uit droge ogen, corneale verlittekening en ulceratie, symblepharonvorming en (permanent) visusverlies.⁵ Aangezien oculaire betrokkenheid in de acute fase van SJS/TEN snel kan ontstaan en verslechteren, dient de patiënt dagelijks door de oogarts te worden geëvalueerd. Hierbij kan naast gebruik van lubricantia, antibacteriële en corticosteroid oogdruppels, een AMT overwogen worden. Een AMT kan epithelialisatie bevorderen, pijn verlichten en anti-inflammatoir en antifibrotisch werken.^{5,6}

SJS/TEN kent naast een hoge morbiditeit op onder andere oogheelkundige vlak, ook een hoge mortaliteit, vaak vermeld als 5% voor SJS en 25-35% voor TEN, meestal ten gevolge van infecties (*S. aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*) of *multi-organ failure*.³ Volgens een recente survivalstudie blijkt de mortaliteit na zes weken echter hoger te liggen met 12% voor SJS en 46% voor TEN.⁷ Snelle verwijzing naar een gespecialiseerd centrum verhoogt de kans op overleving. Hierbij is het van cruciaal belang om het (meest) verdachte middel onmiddellijk te staken. Daarnaast zijn verschillende systemische therapieën beschreven, waaronder systemische corticosteroiden, intraveneuze immuunglobulines en ciclosporine, echter alle met wisselende resultaten.² In het UMCG wordt SJS/TEN behandeld met 1,5 mg/kg dexamethason pulstherapie i.v. gedurende drie opeenvolgende dagen (DPT). Dit naar aanleiding van een studie waarin werd geconcludeerd dat deze behandeling, gegeven in de vroege crescendofase van de ziekte, mogelijk bijdraagt aan een verminderde mortaliteit zonder dat de wondgenezing negatief werd beïnvloed.⁸ Ook in het kader van preventie van ernstige

oculaire complicaties, worden soms gunstige effecten beschreven van systemische corticosteroiden.^{5,8} Verder bestaat behandeling uit dagelijkse wondzorg, infectiepreventie, hydratatie, pijnbestrijding en voedingsondersteuning. De behandeling vereist een multidisciplinaire aanpak waarbij onder andere internist, oogarts en pijnteam geconsulteerd worden.

In beide beschreven ziektegeschiedenissen was sprake van hiv-positieve patiënten waarbij SJS werd veroorzaakt door nevirapine, een veelgebruikte non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer. Hiv-infectie gaat gepaard met een circa duizendmaal verhoogde incidentie van SJS/TEN vergeleken met de algemene populatie.⁹ In een Europese case-controlstudie (EuroSCAR) blijkt 6,6% van de SJS/TEN onderzoeksgroep hiv-positief te zijn versus 0,2% in de controlegroep.¹⁰ In deze zelfde studie is een sterke associatie gebleken tussen nevirapine en SJS/TEN met een relatief risico van >22.¹⁰ Recente studies in Afrikaanse populaties suggereren dat genetische predispositie mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van SJS/TEN op nevirapine, echter bewijs daarvan is nog beperkt.^{11,12}

Concluderend presenteren wij een tweetal casus waarin hiv-positieve patiënten SJS ontwikkelden op nevirapine, die demonstreren dat de ernst van de huidbetrokkenheid niet altijd overeenkomt met de mate van mucosale aantasting. Beide beschreven casus hadden daarbij ernstige oculaire aantasting met potentieel ernstige langetermijneffecten. Dit benadrukt het belang van oogarts vanaf aanvang bij de behandeling van SJS/TEN te betrekken, ook bij een ogenschijnlijk relatief mild huidbeeld. In dit kader kan SJS worden beschouwd als een wolf in schaapskleren.

LITERATUUR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Kardaun SH. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis and Erythema Exsudativum Multiforme. In: Jonkman MF, editor. *Autoimmune Bullous Diseases*. 1st ed.: Springer; 2016:183.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. United States: Elsevier Saunders; 2012.
4. Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2011;118:265-71.
5. Ciralsky JB, Sippel KC, Gregory DG. Current ophthalmologic treatment strategies for acute and chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:321-8.
6. Ciralsky JB, Sippel KC. Prompt versus delayed amniotic membrane application in a patient with acute Stevens-Johnson syndrome. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1031-4.
7. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-1204.
8. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
9. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schopf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
10. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
11. Carr DF, Bourgeois S, Chaponda M, Takeshita LY, Morris AP, Castro EM, et al. Genome-wide association study of nevirapine hypersensitivity in a sub-Saharan African HIV-infected population. *J Antimicrob Chemother* 2017 Jan 6.
12. Borgia P, Di Fusco D, Erba F, Marazzi MC, Mancinelli S, Novelli G, et al. HCP5 genetic variant (RS3099844) contributes to Nevirapine-induced Stevens Johnsons Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis susceptibility in a population from Mozambique. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:275-8.

SAMENVATTING

Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gaan gepaard met zowel hoge mortaliteit als morbiditeit. In > 90% van de gevallen treedt slijmvliesbetrokkenheid op, waarvan de ernst niet altijd correspondeert met de ernst van de huidafwijkingen. Voorts zijn oogcomplicaties op lange termijn berucht. Wij presenteren een tweetal casus van Nevirapine geïnduceerd SJS bij hiv-positieve patiënten. De huidafwijkingen verbeterden binnen enkele dagen na staken van nevirapine en behandeling met intraveneuze dexamethason-pulstherapie. Echter, beide casus werden gecompliceerd door

ernstige conjunctivitis met uitgebreide ulceratie van oculaire mucosa, waarvoor een amnionmembraantransplantatie geïndiceerd was. Bij follow-up bleken bij één van de patiënten nog aanhoudende klachten van blijvend droge ogen en een verminderde visus van één oog. Beide casus illustreren het belang van nauwe betrokkenheid van de oogarts bij de behandeling van SJS/TEN, ook wanneer de huidbetrokkenheid relatief beperkt lijkt.

TREFWOORDEN

stevens-johnsonsyndroom – toxische epidermale necrolyse – hiv – nevirapine – conjunctivitis

**SUMMARY**

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are associated with high mortality and morbidity. Mucosal involvement is observed in >90% of patients, of which the severity is not always related to the severity of the skin involvement. Most feared are long-lasting sequelae of the eyes. We present two cases of nevirapine induced SJS in HIV infected patients. Skin lesions improved within days after cessation of nevirapine and initiation of intravenous dexamethasone pulse therapy. However, both cases were complicated by severe

conjunctivitis with extensive ulceration of ocular mucosa, for which amnion membrane transplantation was needed. At follow-up, one patient still complained of dry eyes and impaired vision of one eye. These cases illustrate the importance of prompt specialized ophthalmic care in SJS/TEN patients, also in cases with rather limited cutaneous involvement.

KEYWORDS

Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis – HIV – nevirapine conjunctivitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen