

TEN-like AGEP, een schaap in wolfskleren

K. Politiek¹, S.H. Kardaun², B. Horváth²

¹ Dermatoloog i.o., Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Klaziëna Politiek

E-mail: k.politiek@umcg.nl

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) is een zeldzame, acuut verlopende reactie, meestal veroorzaakt door geneesmiddelen. Na staken van de oorzakelijke medicatie is de reactie doorgaans self-limiting met een relatief gunstige prognose. Deze casus demonstreert echter dat AGEP ook zeer fulminant kan verlopen en dat niet alle casus

met uitgebreid erytheem en huidloslating toxische epidermale necrolyse (TEN) betreffen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 30-jarige vrouw, bekend met een beperkte, stabiele psoriasis vulgaris, bezocht de huisarts in verband met een rood, dik, pijnlijk linkerbovenbeen. Wegens verdenking op erysipelas, werd flucloxacilline 500 mg 3dd gestart.

Na vijf dagen werd uitbreiding van het huidbeeld opgemerkt met een pijnlijk, vurig erytheem met pustels en ontwikkeling van 40 graden koorts. Met de verdenking van een allergische reactie op flucloxacilline werd prednisolon 30 mg 1dd gestart en flucloxacilline vervangen door claritromycine.



Figuur 1A. Uitgebreid erytheem met pustels, pusblaren en erosies (dag 7). 1B. Beginnende re-epithelialisatie van de erosies op de romp (dag 9). 1C. Vrijwel volledige re-epithelialisatie (dag 17). 1D. Sterk positieve epicutane plakproeven voor flucloxacilline (3 maanden na ontslag).

Patiënte collabeerde thuis en werd opgenomen in een nabij gelegen ziekenhuis. Alhier werd claritromycine vervangen door cefuroxim en kreeg zij clemastine. Er trad een snel progressieve loslating van de huid op en patiënte was hemodynamisch en respiratoir instabiel. Met de verdenking TEN werd zij overgeplaatst naar de intensiverecare-unit (ICU) van het UMCG.

De algemene voorgeschiedenis van patiënte vermeldde verder het syndroom van Down, een psoriasis vulgaris sinds puberteit die goed onder controle was met lokaal bètamethason dipropionaat/calcipotriol, longembolieën bij factor V Leiden-deficiëntie en een maculopapuleus exantheem bij eerder gebruik van flucloxacilline.

Dermatologisch onderzoek

Bij verwijzing, twee dagen na aanvang van de reactie (dag 6), zagen wij een zieke patiënte met een gegeneraliseerd vurig erytheem, prominent in de flexuren, met hierop multipale 1-3 mm grote pustels, plaatselijk confluërend tot pusmeren. Tevens werden enkele vesiculopustels en pusblaren gezien, sommige met een hypopyonaspect, met op de rug, flanken en inguinaal erosies. De slijmvliezen waren niet betrokken. Het pseudo-nikolskyteken (afschuiven van rode huid) was positief.

Differentiële diagnose: toxische epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), gegeneraliseerd pustuleuze psoriasis van von Zumbusch (GPP), ziekte van Sneddon-Wilkinson (SWD) of een auto-immuunblaarziekte (IgA-pemphigus, lineaire IgA-dermatose).

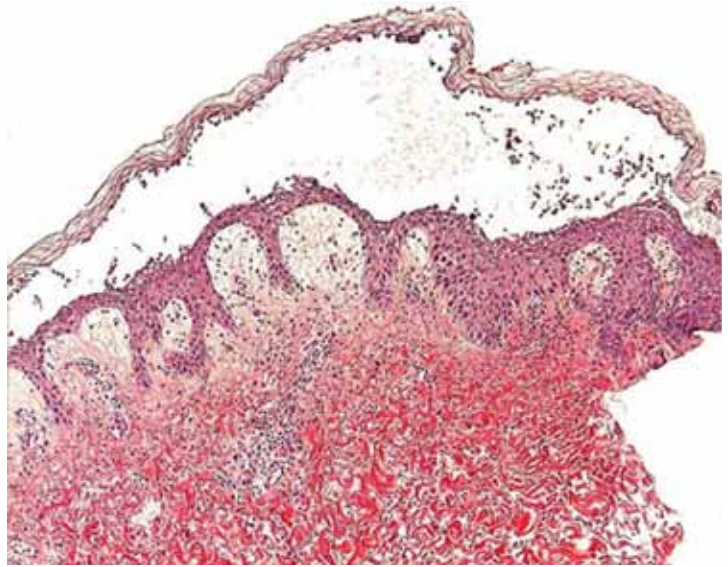
Aanvullend onderzoek

Spoed histopathologisch onderzoek werd verricht middels vriescoupes. Twee biopten (I. erytheem buik, II. pustel buik) toonden subcorneale pustulosis. Er waren geen aanwijzingen voor epidermale necrose. Een derde biopt (III. pustel buik, paraffine coupe) toonde neutrofiële exocytose, spongiose, en kleine subcorneale spongiforme pustels. Verder sporadisch apoptotische keratinocyten, normale retelijsten en een fors papillair oedeem. Daarnaast gemengde perivasculaire en interstitiële infiltraten met enkele eosinofielen. Echter geen epidermale necrose.

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose ($30,0 \times 10^9/L$), neutrofilie ($28,8 \times 10^9/L$) een verhoogd CRP (119 mg/L), verhoogd kreatinine (121 mmol/L) en verlaagd calcium (1,42 mmol/L). Directe immunofluorescentie (IF) & indirecte IF lieten geen aanwijzingen voor een auto-immuunbulleuze dermatose zien. Microbiologisch onderzoek van een pustelkweek toonde veel leukocyten, echter geen bacteriën, schimmels of gisten. De kweken van urine, bloed, neus en keel waren steriel.

Diagnose

TEN-like AGEP met hemodynamische en respiratoire instabiliteit.



Figuur 2. Histologie van een pustel van het abdomen laat een subcorneale pustel zien met normale retelijsten, een fors superficiael dermaal oedeem en een matig tot fors gemengd perivasculair en interstitieel infiltraat. Geen epidermale necrose (hematoxyline-eosinekleuring, vergroting: 10×10).²

Therapie en beloop

Er werd gestart met intraveneuze vulling (13 L/24h) en zuurstofsuppletie (3 liter O_2/min). Prednisolon werd vervangen door hydrocortison (300 mg/24h) iv en patiënte kreeg clindamycine (600 mg 3dd) om eventuele secundaire infecties met *Staphylococcus aureus* cq. sepsis te bestrijden. Lokale behandeling met triamcinolonacetonide 0,1% in fusidinecrème werd 2dd gestart. Vanwege toename van de erosies en de hemodynamische en respiratoire instabiliteit werd patiënte na één dag overgeplaatst naar het Brandwondencentrum van het Martini Ziekenhuis.

De maximale oppervlakte van de erosieve huid bedroeg 42% op dag 8. Op dag 9 trad duidelijke re-epithelialisatie op en op dag 17 was er sprake van volledige genezing na het ontstaan van de huidafwijkingen. Op dag vijf trad duidelijke re-epithelialisatie op en op dag tien was sprake van volledige genezing na postpustuleuze desquamatie. De leukocytose liep verder op tijdens opname in het Brandwondencentrum ($49,3 \times 10^9/L$) en patiënte ontwikkelde aldaar na twee dagen een *Enterococcus*-sepsis, behandeld met vancomycine i.v. Lokale behandeling bestond uit zilversulfadiazine 2% crème. De opnameduur bedroeg in totaal achttien dagen, waarvan tien dagen met beademing. De zuurstofbehoefte kon langzaam worden afgebouwd, evenals de hydrocortison. Er trad geen recidief op gedurende een follow-up van een jaar.

Drie maanden na ontslag werden epicutane allergietesten verricht. Deze waren sterk positief zowel voor flucloxacilline puur, 30% in water, als 30% in vaseline met een +++-reactie. De standaardreeks toonde alleen een ++-reactie op nikkel.

BESPREKING

Hoewel bij klassieke presentatie van ernstige cutane geneesmiddelreacties de beelden klinisch goed te differentiëren zijn, kan een zekere diagnose in de acute fase soms lastig zijn mede omdat het beloop onderdeel vormt van de definitie. De diagnose wordt dan na aanvullend onderzoek en mede op geleide van het beloop aangepast.^{1,2} Differentiatie tussen AGEP en SJS/TEN is evenwel belangrijk omdat prognose en behandeling van beide beelden aanzienlijk verschillen.² De differentiële diagnose van de gepresenteerde casus bestond uit TEN, AGEP, GPP, SWD of een auto-immuunblaarziekte. Het klinische beeld, de recent geïntroduceerde medicatie, de neutrofilie, de histopathologie en immunofluorescentie en vervolgens het beloop met snel herstel van de klachten pleiten het meest voor AGEP. Dit werd bevestigd door de nadien gevonden positieve ECAT voor het suspecte middel. Tegen de diagnoses als SJS/TEN, GPP (type von Zumbusch), SWD en auto-immuunblaarziekten pleiten de uitkomsten van histopathologisch en immunofluorescentie onderzoek en het compleet en snel herstel zonder recidief.

AGEP is een acute, ernstige reactie die in meer dan 90% wordt veroorzaakt door een type IVd-overgevoeligheidsreactie voor geneesmiddelen.³ De incidentie van AGEP wordt geschat op 1-5 gevallen per miljoen per jaar, de mortaliteit op < 5%. AGEP kenmerkt zich door koorts, malaise en het acuut ontstaan van een vurig oedemateus erytheem met daarop multipele, steriele, niet folliculair gebonden pustels en neutrofilie in het perifere bloed. De diagnose AGEP kan gesteld worden aan de hand van een validatiescore, gebaseerd op de morfologie en distributie van het erytheem en de pustels, het beloop, de histopathologie en enkele algemene kenmerken zoals de aanwezigheid van hoge koorts (≥ 380 C) en neutrofilie ($\geq 7,0 \times 10^9/L$).⁴ De huidafwijkingen kennen een predilectie voor het gelaat en/of de plooiën en beginnen daar ook meestal. Slijmvliesbetrokkenheid (mild) wordt in 20% gezien, meestal beperkt tot de orale mucosa.³ De meeste patiënten met AGEP blijven klinisch stabiel.⁴ De latentietijd is doorgaans kort, enkele dagen voor antibiotica tot elf dagen voor andere middelen. Antibiotica zijn de meest voorkomende oorzaak, vooral betalactam antibiotica. Andere geneesmiddelen die AGEP kunnen uitlokken zijn onder andere calciumblokkers, paracetamol, morfine, terbinafine en clindamycine.⁵⁻⁸ Na staken van het oorzakelijk middel is AGEP doorgaans self-limiting en is, behoudens symptomatische therapie, systemische behandeling niet nodig. Hoewel regelmatig systemische corticosteroiden worden gegeven, is het nut hiervan niet aangetoond. Resolutie is doorgaans compleet, binnen vijftien dagen na het staken van het oorzakelijk middel, en gaat gepaard met post-pustuleuze desquamatie.⁴ Het histopathologische beeld toont spongiforme sub-/intracorneale pustels, neutrofiële exocytose, spongiose en sporadisch

apoptotische keratinocyten; daarnaast papillair oedeem en gemengde perivasculaire en interstitiele infiltraten met neutrofielen en regelmatig ook eosinofielen.^{9,10} Bij AGEP zijn plakproeven met het suspecte medicament vaak positief.^{2,5,6} Hoewel niet beschikbaar voor routinediagnostiek, kan het oorzakelijke middel in vitro soms ook worden opgespoord via de lymfocytentransformatietest.⁶

TEN wordt gekenmerkt door een acuut beeld met hoge koorts, systemische symptomen en uitgebreide huid- en slijmvliesafwijkingen met blaarvorming en erosies, waarbij de huid voor > 30% van het totale lichaamsoppervlak loslaat of afschuifbaar is.¹¹ Bij TEN is regelmatig sprake van neutropenie bij een normaal/ laag aantal leukocyten. De latentietijd voor geneesmiddelen bij TEN bedraagt meestal tussen 4-28 dagen en complete genezing duurt meestal 3-6 weken.¹² TEN kent doorgaans een ernstiger beloop en wordt gekenmerkt door een hoge mortaliteit tot 45%.¹² Tevens komen bij TEN veelvuldig gevolgen op lange termijn voor, met name oogschade.

Pustuleuze psoriasis was ondanks de positieve anamnese voor psoriasis minder waarschijnlijk gezien het snelle, complete herstel zonder recidief. Daarnaast was de psoriasis van patiënte zeer beperkt en stabiel. Ook de relatie met recent gestarte medicatie en de histopathologische kenmerken qua distributie, dichtheid en samenstelling van de dermale infiltraten, terwijl evidente psoriatiforme kenmerken ontbraken maken pustuleuze psoriasis minder waarschijnlijk.¹⁰

Het bijzondere van deze casus is de ernstige systemische betrokkenheid met hemodynamische en respiratoire instabiliteit en transiënte nierfunctiestoornissen.^{9,11} De ernstige systemische betrokkenheid en de uitgebreide vesiculopustels en pusblaren met erosies van > 30% van het lichaamsoppervlak, zouden kunnen doen denken aan TEN. De uitgebreide 'blaarvorming' berustte in deze casus evenwel op het samenvloeien van de pustels in combinatie met het uitgesproken dermale oedeem, resulterend in erosies. Dit fenomeen heeft eerder in de literatuur geleid tot verwarring en de onterechte hypothese van de aparte entiteit AGEP-TEN-overlap.² Dat AGEP een fulminant verloop kan hebben, wordt bevestigd door een retrospectieve studie van 58 patiënten met AGEP waarin bij 17% ernstige systemische betrokkenheid voorkwam met frequent een duidelijke neutrofilie, verhoogde CRP en participatie van lever, nieren, longen en beenmerg.¹³ Ook slijmvliesafwijkingen worden hierbij gemeld. Ernstige neutrofilie zoals in onze casus draagt waarschijnlijk bij aan de ernst van de systemische symptomen. Infiltratie van geactiveerde neutrofielen kan weefselschade veroorzaken via de op gang gebrachte inflammatoire cascade.¹⁴ Het oorzakelijk middel bleek flucloxacilline te zijn. Hoewel dit een betalactam antibioticum is, was voor dit middel de bijwerking AGEP niet eerder gerapporteerd.²

Samenvattend benadrukt deze casus het belang van spoedhistologie bij snel progressieve erosieve dermatosen en illustreert het dat, hoewel AGEP doorgaans een mild en self-limiting beloop kent, hierbij ook ernstige systemische klachten kunnen voorkomen.

LITERATUUR

1. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. (2012) Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:72-1172-7-72.
2. van Hattem S, Beerthuizen GI, Kardaun SH. Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: Does overlap between AGEP and TEN exist? clinical report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2014;171:1539-45.
3. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan. Pathol* 2001;28:113-9.
5. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157: 989-96.
6. Kardaun SH, de Monchy JG. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:S21-3.
7. Kardaun SH. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), presenting with toxic epidermal necrolysis-like features, due to morphine: A neglected culprit? *Eur J Dermatol* 2011;21:427-8.
8. Smeets TJ, Jessurun N, Härmark L, Kardaun SH. Clindamycin-induced acute generalised exanthematous pustulosis: five cases and a review of the literature. *Neth J Med* 2016;74:421-8.
9. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: A study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010;163:1245-52.
10. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol* 2010;37:1220-9.
11. 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.
12. 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.
13. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1223-32.
14. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: From mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol* 2012;30:459-89.

SAMENVATTING

Een 30-jarige vrouw, bekend met psoriasis vulgaris, ontwikkelde koorts en een progressief, pijnlijk erytheem met pustels en erosies verspreid over het lichaam. Vijf dagen daarvoor was zij wegens erysipelas gestart met flucloxacilline. Op verdenking van toxische epidermale necrolyse (TEN) met sepsis werd zij opgenomen op de intensive-care-unit (ICU) van het UMCG. Kort hierna volgde overplaatsing naar de ICU van het Brandwondencentrum vanwege toename van de erosieve afwijkingen, hemodynamische en respiratoire instabiliteit. Op basis van het klinische beeld, de histopathologie, de laboratoriumonderzoeken en het verdere beloop werd de diagnose acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) gesteld. Tien dagen na ontstaan van de eruptie was de huid geheel genezen met postpustuleuze desquamatie. Verdere verbetering trad op en drie maanden na ontslag toonden epicutane allergietesten een 3+-reactie voor flucloxacilline. Deze casus is een voorbeeld van een fulminant beeld van AGEP, waarbij de oorzaak flucloxacilline, niet eerder is beschreven.

TREFWOORDEN

AGEP – TEN-like – neutrofilie – systemische betrokkenheid

SUMMARY

A 30-year-old woman with a history of psoriasis vulgaris, developed fever and a progressive, painful, widespread erythema with numerous pustules and erosions. Flucloxacillin was started for a suspected erysipelas of the leg 5 days before. She was referred to the intensive care unit of the University Medical Center Groningen under the suspicion of a toxic epidermal necrolysis (TEN) with sepsis. On the next day she was admitted to the burn wound center at the Martini-hospital in Groningen because of a further progression of the bullae, erosive lesions and persisting haemodynamic and respiratory instability. Based on the skin lesions, the histopathology, the laboratory investigations and the clinical course an acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) was diagnosed. After ten days a postpustular desquamation appeared, followed by complete healing of the skin. Three months after dismissal, patch testing gave a 3+ reaction for flucloxacillin. This case is an example of, a not previously reported, flucloxacillin induced AGEP.

KEYWORDS

AGEP – TEN-like – neutrophilia – systemic involvement

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen