

# String of pearls in slow motion bij lineaire IgA-dermatose op vancomycine

L.J.N. Masthoff<sup>1</sup>, B. Velstra<sup>2</sup>, E.H. Jaspars<sup>3</sup>, M.R. van Dijk<sup>4</sup>, H. Rockmann<sup>5</sup>, S. van Ruth<sup>6</sup>

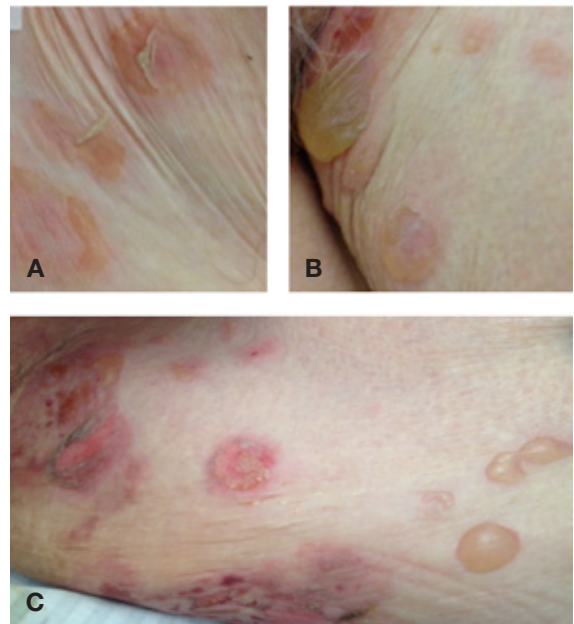
- <sup>1</sup>. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie Tergooi, Hilversum
- <sup>2</sup>. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie Universitair Medisch Centrum Utrecht
- <sup>3</sup>. Patholoog, afdeling Pathologie, Tergooi, Hilversum
- <sup>4</sup>. Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- <sup>5</sup>. Dermatoloog, afdeling Dermatologie Universitair Medisch Centrum Utrecht
- <sup>6</sup>. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi, Hilversum

Correspondentieadres:  
Dr. L.J.N. Masthoff  
Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Dermatologie  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
E-mail: L.J.N.Masthoff@umcutrecht.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS PATIENT A

### Anamnese

Een 88-jarige vrouw werd opgenomen in verband met een geïnfecteerde kop-halsprothese. Initieel werd de infectie behandeld met flucloxacilline, spoelen en het achterlaten van een gentamycinematje. Op basis van de kweek werd de flucloxacilline omgezet in vancomycine en rifampicine i.v. Twaalf dagen na start van de vancomycine en rifampicine ontwikkelde patiënte blaren op de handpalmen en voetzo-



Figuur 1. Slappe blaren met grotendeels een annulaire configuratie in de liezen. 1A. Rechterlies. 1B. Linkerlies. 1C. Enkele dagen na staken van de vancomycine en rifampicine indrogen van de blaren in de liezen bij patiënte A.

len. Na enkele dagen breidden de blaren uit naar de onderarmen, rondom de navel, de flanken, de liezen en de benen. Patiënte gebruikte op dat moment ook pantoprazol, colecalciferol, paracetamol, nadroparine en oxycodon zo nodig.

**Lichamelijk onderzoek**

Bij lichamelijk onderzoek zagen we op de hielen, de laterale zijde van de linkervoet, handpalmen, rondom de navel, de liezen, flanken en binnenzijde van de bovenbenen slappe blaren met grotendeels een annulaire configuratie (figuur 1 en 2). In de mond waren aan de binnenzijde van beide wangen en ter plaatse van de farynxboog enkele ulcera zichtbaar. Er waren geen erosies zichtbaar bij de lippen of vaginaal en ook geen oogafwijkingen. Het nikolskyfenomeen was negatief (zowel direct als indirect).

**Beleid**

Onder verdenking van een geneesmiddelenreactie, bulleus pemfigoid of een stevens-johnsonsyndroom(SJS)/toxische epidermale necrolysis (TEN) werd een blaardak opgestuurd naar de pathologie samen met een HE- en IF-biopt. De vancomycine en de rifampicine werden gestaakt. De vriescoupe van het blaardak toonde een intacte epidermis (figuur 3B), passend bij een subepidermale blaarziekte, geen aanwijzingen voor een SJS/TEN. Het huidbiopt bevestigde het subepidermale karakter van de blaar (figuur 3C) en toonde in de blaarbodem een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat met eosinofiele granulocyten en veel kernpuin. Direct immuunfluorescentieonderzoek liet een fraaie lineaire aankleuring van IgA langs de epidermale basaal-membraan zien (figuur 3C), passend bij de diagnose lineaire IgA-dermatose. De eosinofiele component van het ontstekingsinfiltraat kan duiden op een geneesmiddelgerelateerde pathogenese. Een behandeling met potente topicale steroïden werd gestart. Na het staken van de vancomycine en rifampicine zagen we geen uitbreiding meer van de blaren. Enkele dagen later droogden de blaren verder in.

**ZIEKTEGESCHIEDENIS PATIËNT B**

**Anamnese**

Een 81-jarige man onderging een plaatfixatie via een ventrale benadering van een acetabulumfractuur. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een aspiratiepneumonie en een fasciëdehiscentie met later een wondinfectie waarvoor verschillende antibiotische behandelingen. Op basis van kweken werd geswitcht naar vancomycine en rifampicine i.v. Dertien dagen later presenteerde patiënt zich op de eerste hulp met rode en niet-jeukende huidafwijkingen. Hij voelde zich niet ziek.

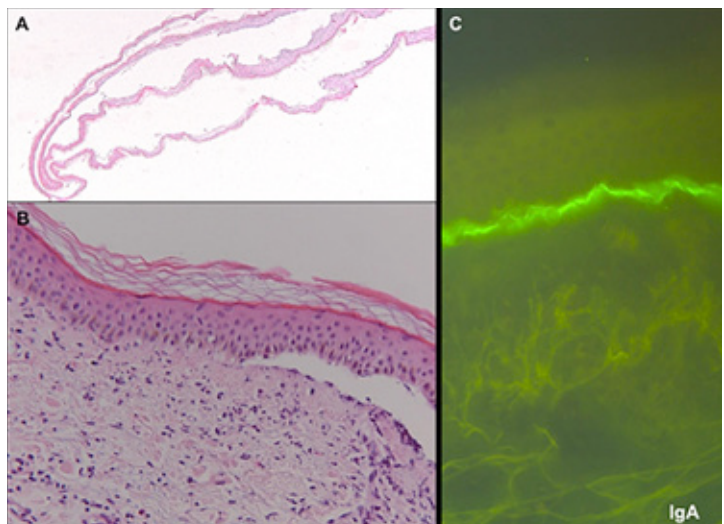
Patiënt gebruikte op dat moment ook paracetamol, fenprocoumon, temazepam, oxycodon, finasteride, furosemide, dalteparine en ipratropium. Recent waren ceftriaxon, metronidazol, dexamethason, droperidol, fytomenadion, primperan, morfine, nystatine, ondasetron, oxycontin en prednisolon gestaakt.

**Lichamelijk onderzoek**

Wij zagen op de romp en ledematen (voornamelijk axillair, laag abdominaal, inguinaal en ter plaatse van de bovenbenen) confluërende erythemateuze plaques, deels bulleus. Ter plaatse van het scrotum en de penis zagen wij oedeem en multipele pral



*Figuur 2. Annulaire confluërende erythemateuze plaques, deels bulleus. 2A. In de liezen. 2B. Op de rechtervoetrug bij patiënt B.*



*Figuur 3A. Vriescoupe blaardak toont een intacte epidermis (toluidine blauw, V:40x). 3B. Huidbiopt met subepidermale blaar en gemengdcellig infiltraat in de blaarbodem met eosinofiele granulocyten en kernpuin (HE: V 200x). 3C. Direct immuunfluorescentieonderzoek toont lineaire afzetting van IgA langs de epidermale basaal-membraan.*

gespannen bullae. Het nikolskyfenomeen was negatief. Er waren geen slijmvliesafwijkingen.

**Beleid**

Voor de differentiële diagnose werd in eerste instantie gedacht aan een SJS, geneesmiddelgeïnduceerd dan wel para-infectieus, of een gegeneraliseerde fixed-drug-eruptie gezien het ontbreken van slijmvliesafwijkingen en de uitgebreide scrotale afwijkin-

gen. Een blaardak samen met een HE-biopt werd opgestuurd naar de pathologie en wij gaven het advies de vancomycine en rifampicine te staken. Het blaardak toonde geen necrose en veel neutrofiële granulocyten. Het HE-biopt liet een subepidermale blaar zien met opvallend veel neutrofiële granulocyten. Aanvullend IF-biopt toonde een lineaire aankleuring van IgA ter plaatse van de basaalmembraan, passend bij de diagnose lineaire IgA-dermatose, mogelijk uitgelokt door een geneesmiddel. De kliniek toonde inmiddels duidelijke annulaire bullae op de romp en extremiteiten. Vancomycine was het meest verdacht gezien de tijdsrelatie en de bekende causaliteit. Er werd gestart met potente topicale therapie met goed effect op de huid.

## BESPREKING

Lineaire IgA-dermatose is een zeldzame auto-immuunblaarziekte met subepidermale splijting door IgA-deposities ter plaatse van het basaalmembraan. De betrokken antigenen zijn met name een 97-kDa-en 120 kDa-eiwit, ze zijn beide onderdeel van de lamina lucida.

Er worden twee vormen onderscheiden: lineaire IgA-dermatose bij volwassenen en lineaire IgA bij kinderen. Deze laatste vorm wordt 'de chronische bulleuze dermatose van de kinderleeftijd' genoemd. Deze vorm gaat na enkele jaren vaak spontaan over. Bij kinderen bestaat het klinisch beeld uit annulair of polycyclisch gerangschikte bullae met een centrale crust als een *cluster of jewels* of *string of pearls*. De huidafwijkingen kunnen jeuk of een branderig gevoel geven en bevinden zich meestal in het anogenitale gebied, maar kunnen zich uitbreiden naar de romp, het gelaat en de ledematen, inclusief handen en voeten. De slijmvliezen zijn vaak aangedaan.<sup>1</sup> Bij volwassenen kan het beloop langduriger en de klinische presentatie meer heterogeen zijn; variërend van vesikels tot bullae, gelijkend op bulleus pemfigoïd tot in zeldzame gevallen TEN.<sup>2</sup>

De oorzaak van de aandoening is meestal onbekend. Er is een associatie gevonden met bepaalde HLA-types.<sup>1</sup> Bij de meerderheid van de patiënten wordt er gesproken van een idiopathische variant, maar bij ouderen wordt de ziekte frequent uitgelokt door een geneesmiddel. Vancomycine is het meest frequent gerapporteerde causale geneesmiddel (46%).<sup>3,4</sup> Maar verschillende andere medicijnen zijn gerapporteerd in de literatuur waaronder antibiotica, antihypertensiva en anti-epileptica. Rifampicine is niet beschreven in de literatuur als verdacht geneesmiddel. Een

lineaire IgA-dermatose uitgelokt door een geneesmiddel toont meer atypische en ernstige huidafwijkingen dan de idiopathische varianten en heeft daarbij vaak een positieve Nikolsky en grote erosies.<sup>5</sup> Lineaire IgA-dermatose uitgelokt door vancomycine toont bij de meerderheid van de patiënten (94%) bulleuze huidafwijkingen, bij 21% zijn de slijmvliezen ook aangedaan, 9% heeft schietschijflaesies en bij 15% zijn de handpalmen en voetzolen betrokken. De huidafwijkingen ontstaan na een mediaan van zeven dagen (IQR van 4-10 dagen) na start van de vancomycine. De huidafwijkingen verdwijnen na een mediaan van veertien dagen (IQR van 14-21 dagen) na staken van de vancomycine. Er wordt een mortaliteit van 18% beschreven, waarvan 9% gerelateerd aan de lineaire IgA-dermatose op vancomycine.<sup>6</sup>

## Behandeling

De behandeling van een lineaire IgA-dermatose begint met het staken van verdachte geneesmiddelen. Daarnaast een behandeling met potente topicale of systemische steroïden of dapsone, maar ook antibiotica en immunosuppressiva zijn beschreven als potentiële behandeloptie.

## Conclusie

Denk bij (oudere) patiënten met een bulleuze dermatose na start van vancomycine aan een lineaire IgA-dermatose, ook als het beeld (initieel) atypisch is.

## LITERATUUR

1. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011;29:453-8.
2. Kakar R, Paugh H, Jaworsky C. Linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature. *Dermatology* 2013;227:209-13.
3. Dellavalle RP, Burch JM, Tayal S, Golitz LE, Fitzpatrick JE, Walsh P. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5 Suppl):S56-7.
4. Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol* 2012;66:988-94.
5. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol* 2013;169:1041-8.
6. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin: A systematic case review and analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:544-53.

## SAMENVATTING

Lineaire IgA-dermatose is een zeldzame auto-immuunblaarziekte met subepidermale splijting door IgA-deposities ter plaatse van het basaalmembraan. De aandoening komt voor bij kinderen en geneest meestal spontaan na enkele jaren. Bij volwassenen is het beloop vaak langduriger en bij ouderen wordt de ziekte regelmatig uitgelokt door een geneesmiddel. Vancomycine is het meest fre-

quent gerapporteerde causale geneesmiddel. In dit artikel beschrijven we twee casus waarbij lineaire IgA-dermatose optrad na start van vancomycine en rifampicine. Na het staken van beide geneesmiddelen herstelde de huid snel.

## TREFWOORDEN

lineaire IgA-dermatose – vancomycine – medicijngeïnduceerd

## SUMMARY

Linear IgA dermatosis is a rare autoimmune blistering disease with IgA depositions at the dermoepidermal junction. The disorder occurs in children and often resolves spontaneously after a few years. In adults the course is more prolonged and in elderly the disease is often drug-induced. Vancomycin is the main causal drug. We

present linear IgA dermatosis in two cases which occurred after starting vancomycin and rifampicin. After withdrawal of both drugs the condition recovered.

## KEYWORDS

linear IgA dermatosis – vancomycin – drug-induced