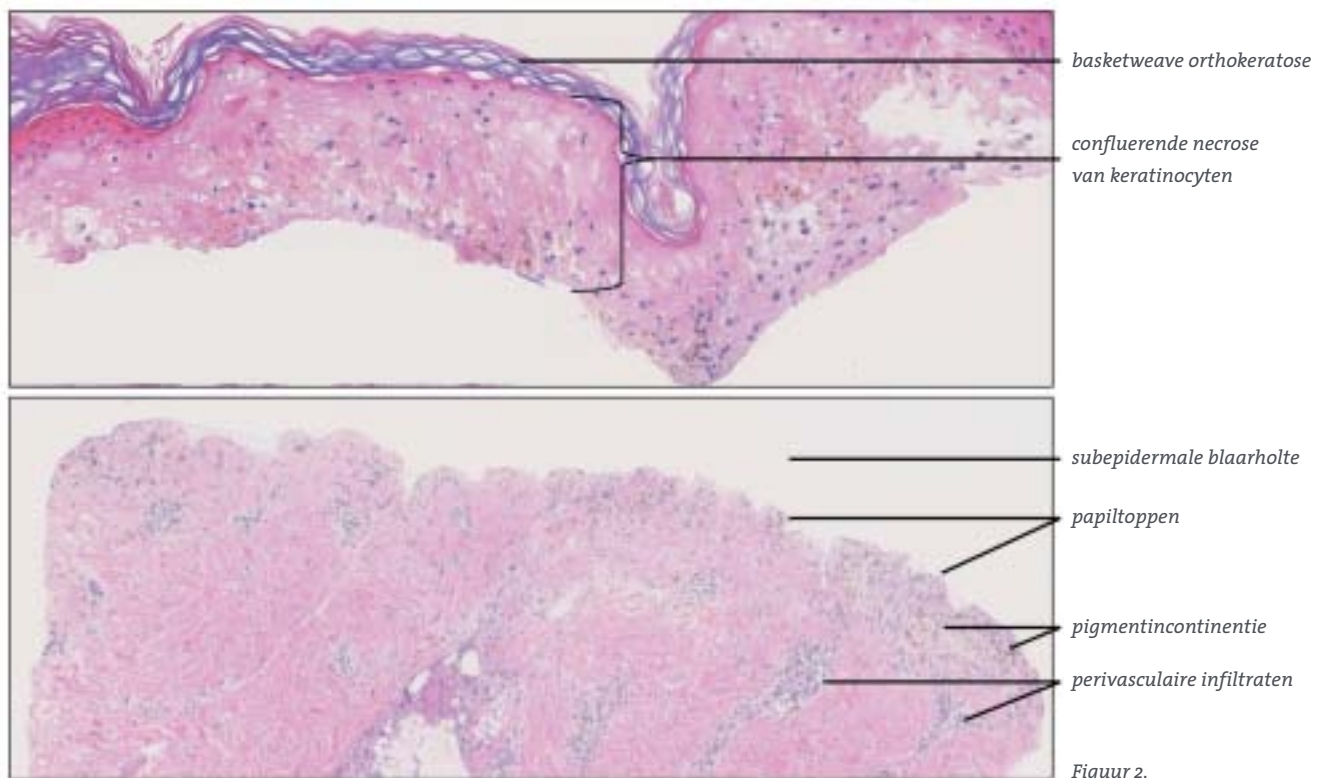


### Antwoorden

1d, 2c, 3a, 4b, 5b, 6d

### HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt reikend tot in de reticulair dermis. De epidermis is volledig losgelaten van de dermis ten gevolge van subepidermale splijting. Verder toont de epidermis confluërende necrose van de keratinocyten met aan het oppervlak *basketweave* orthokeratose, hetgeen past bij een acuut proces. De papillaire dermis toont enige pigmentincontinentie en spaarzame rondkernige infiltraten rond de vaten. Centraal in de dermis ligt een haar-talgkliercomplex met hieronder vetweefsel. De subcutis is niet afgebeeld.



### DIAGNOSE

Toxische epidermale necrolyse (TEN).

### BESPREKING

TEN behoort tot een ziektespectrum met stevens-johnsons-syndroom (SJS) en is een potentieel levensbedreigende aandoening. Het spectrum SJS/TEN wordt beschouwd als een vertraagd-type toxisch-allergische overgevoeligheidsreactie op geneesmiddelen en in mindere mate infectieuze agentia. Klinisch manifesteert SJS/TEN zich met een prodromale fase met algemene malaise en koorts, gevolgd door pijnlijke, donkerrode verkleuring van de huid en kort daarna bullae en loslating van de huid, gepaard gaande met conjunctivitis en mucositis. Men spreekt van SJS indien de huidloslating <10% van het huidoppervlak betreft, van SJS/TEN als dit 10-30% is en van TEN bij >30% huidloslating.

SJS/TEN wordt bij >75% van de patiënten uitgelokt door het gebruik van bepaalde medicatie. Het risico op het ontwikkelen van SJS/TEN is het grootst in de eerste 8 weken na aanvang van gebruik van een gerelateerd geneesmiddel. De meest beruchte medicijnen zijn antibiotica (met name sulfanomiden) en anti-epileptica. Er zijn echter veel medicamenten beschreven die geassocieerd zijn met het ontstaan van TEN, waaronder NSAID's, allopurinol, omeprazol, antischimmelbehandelingen, antiretrovirale therapie en statines. Daarnaast bestaat er een groter risico op het ontwikkelen van TEN bij hiv-patiënten en mensen met een genetische predispositie (zoals het HLA-B\*1502 dragerschap en het gebruik van carbamazepine).

De mortaliteit van TEN is afhankelijk van een aantal parameters (zie tabel 1: SCORTEN) en factoren zoals aanwezigheid van nierfalen, de snelheid waarmee de diagnose wordt gesteld en het moment van staken van het oorzakelijke medicament. In de laatste jaren is de mortaliteit van SJS/TEN gedaald naar 4,8% voor SJS en 19,4% voor TEN. Meestal overlijden patiënten aan de gevolgen van sepsis en multi-organafalen. De mortaliteit van SJS/TEN bij kinderen ligt lager dan bij volwassenen. Patiënten die overleven, kunnen nadien gezondheidsproblemen krijgen ten gevolge van verlittekening van de slijmvliezen.

Histopathologisch gezien kenmerkt SJS/TEN zich door acute necrolyse van keratinocyten waardoor een subepidermale bulla ontstaat met overlappend een volledig necrotische epidermis. Doordat het een acuut proces betreft, toont de hoornlaag een normaal patroon van *basketweave* orthokeratose. De dermis toont veelal een spaarzaam perivasculair lymfocytair infiltraat. De necrose is dikwijls ook aanwezig langs de adnexen, met name de zweetklieren. In vroege laesies of aan de periferie van de subepidermale bulla kan de necrolyse minder uitgesproken zijn, hetgeen zichtbaar is als individuele celnecrose.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld in combinatie met de genoemde histopathologische bevindingen. De relatie tussen kliniek en histologie bij TEN wordt in tabel 2 gemaakt. Voor snelle diagnostiek is het mogelijk om een vriescoupe van het blaardak te maken waarbij een volledig necrotische epidermis te zien is, hetgeen goed kan differentiëren met andere bulleuze dermatosen, zoals *stafylococcal scalded skin syndrome* (waarbij het blaardak alleen uit het stratum corneum bestaat). Vaak geeft het stellen van de diagnose weinig problemen, maar er zijn ziektebeelden die zowel klinisch als histologisch veel op TEN lijken. Belangrijke differentiaaldiagnosen zijn gegeneraliseerde bulleuze *fixed drug eruption* en *ernstige graft versus host disease* (GvHD). Hoewel histologisch vrijwel niet te onderscheiden, is uitbreiding van grensvlakontsteking langs de haarfollikels een diagnostische *clue* in de richting van GvHD. Meer of minder uitgebreide necrose van de epidermis kan histologisch ook gezien worden bij toxisch erytheem door chemotherapie. Het klinisch beeld hiervan kan ook gepaard gaan met uitgebreide necrose en blaarvorming, maar heeft een andere distributie en verloop dan TEN. Diagnostische problemen kunnen ook ontstaan bij een TEN-achtige presentatie van lupus erythematosus of juist wanneer personen met een pre-existente blaarziekte of (bulleuze) lupus erythematosus SJS/TEN ontwikkelen. Zeker in dit soort gevallen is de clinicopathologische correlatie en samenwerking met de patholoog van groot belang.

Door sommigen wordt erythema multiforme (EM) ook tot het spectrum van SJS/TEN gerekend, waarbij EM zich bevindt aan het meest gunstige uiteinde van het spectrum. Deze aandoening wordt in die context ook wel aangeduid als EM minor en SJS als EM major. Histopathogenetisch betreffen het echter aparte entiteiten. Klinisch kenmerkt EM zich door een acute huidruptie, bestaande uit de zogenoemde schietschijf-laesies, met een zelflimiterend beloop. De oorzaak van EM is in de meeste gevallen infectie met het herpessimplexvirus, en maar in een minderheid van de gevallen geneesmiddelen, zoals juist bij SJS/TEN het geval is. Histologisch toont EM individuele celnecrose in alle lagen van de epidermis, waarbij in principe geen confluerende necrose van de epidermis optreedt. Eenzelfde beeld van individuele celnecrose kan ook gezien worden in een vroege fase van SJS/TEN of in de periferie van de subepidermale bullae. Deze gevallen benadrukken nogmaals dat een clinicopathologische correlatie essentieel is voor het stellen van de diagnose.

Tabel 1. SCORTEN.

SCORTEN: risicofactoren	0	1
Leeftijd (jaar)	<40	>40
Geassocieerde maligniteit	nee	ja
Hartslag/min	<120	>120
Serum ureum (mmol/L)	<10	>10
Huidloslating (%)	<10	>10
Serum bicarbonaat (mEq/L)	>20	<20
Serum glucose (mmol/L)	<14	>14

Aantal risicofactoren	Mortaliteit (%)
0-1	3
2	12
3	35
4	58
≥5	>90

Tabel 2. SJS/TEN, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Loslating van de huid	Subepidermale blaarvorming en necrotische keratinocyten
Positief Nikolsky I-fenomeen	Necrotische keratinocyten
Erythemateuze achtergrond	Verwijdere capillairen met spaarzaam perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat

## LITERATUUR

Patterson JW. *Weedon's skin pathology*, 4<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2016.

Lerch M, et al. *Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):147-76.