



Atypische AGEP bij hydroxychloroquine

J. Schreurs¹, A.D. Vredenburg², G. Krekels³, P. H. van Zwam⁴

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) is een regelmatig gebruikt geneesmiddel in de dermatologie. Hierbij kan een AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) ontstaan die zich niet altijd typisch hoeft te presenteren. De aanwezigheid van EEM-achtige (erythema exsudativum multiforme) laesies en mucosale betrokkenheid zijn hierbij ook in de literatuur beschreven. [1]

CASUS

Een 54-jarige vrouw werd aanvankelijk topicaal behandeld met clobetasol lotion in verband met histopathologisch bewezen lichen planopilaris. De huidafwijkingen ten gevolge van de lichen planopilaris bestonden uit cicatriserend haarverlies frontaal, temporaal en in de nek. Tevens verminderde behandeling van de wenkbrauwen. Gezien onvoldoende effect van de clobetasol lotion werd in overleg met patiënte, na screenend onderzoek, gestart met hydroxychloroquine 2dd 200mg/dag. Een week na inname van de medicatie ontwikkelt zij jeukende, branderige, pijnlijke huidafwijkingen op het lichaam en het gelaat. Zij blijkt enige last met eten te hebben wegens pijnlijke plekken in de mond. Ze voelde zich niet ziek.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een klinisch niet-zieke patiënte met verspreid over de romp, in de nek, het gelaat, en in minder mate op de extremiteiten lenticulaire tot nummulaire confluërende, erythemateuze maculae, papels en plaques



Foto 1. Op de rug lenticulaire tot nummulaire confluërende erythemateuze maculae papels en plaques met multiële vesikels en pustels, 1½ week na start hydroxychloroquine.



Foto 2. De geneesmiddelenreactie ter plaatse van de bovenbenen.

met multiële vesikels en pustels. Het Nikolsky (I) fenomeen was negatief. De buccale mucosa rechts vertoonde enig oedeem. Verder werd een tensie van RR 173/103 mmHg gemeten met een pols van 107/min en een temperatuur van 37,1°C

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom (SJS), en het klinisch minder waarschijnlijke toxische epidermale necrolyse (TEN) en erythema exsudativum multiforme (EEM) major.

De hydroxychloroquine werd per direct gestopt. Ook de orale anticonceptiva, welke zij sinds jaren gebruikte, werd gestopt. Patiënte gebruikte verder geen andere medicatie: geen pijnstillers, vitaminetabletten of homeopathische middelen.

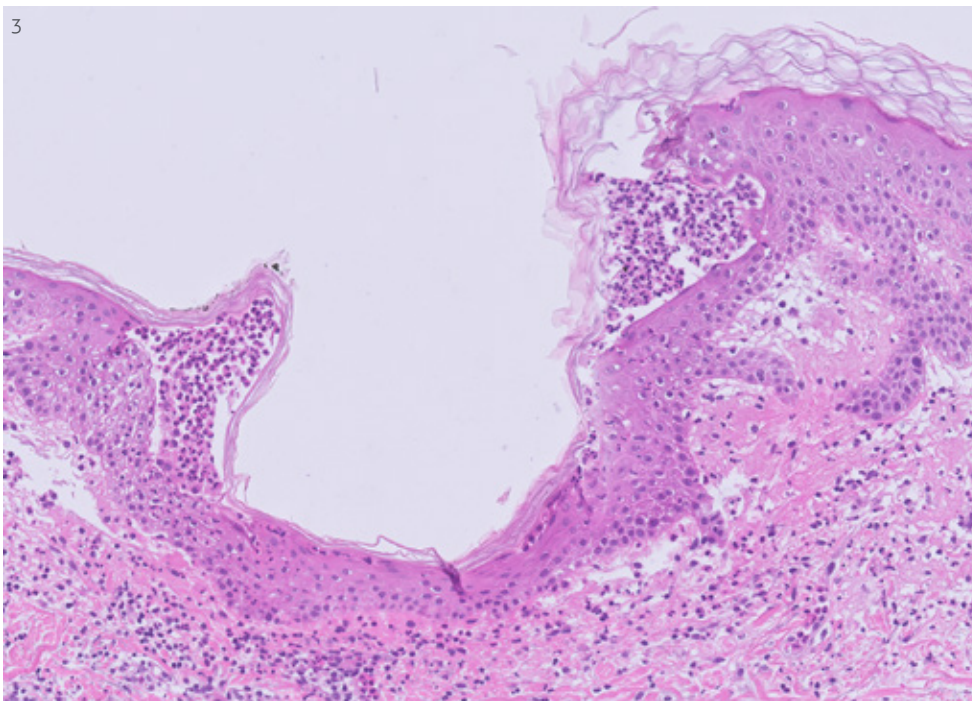
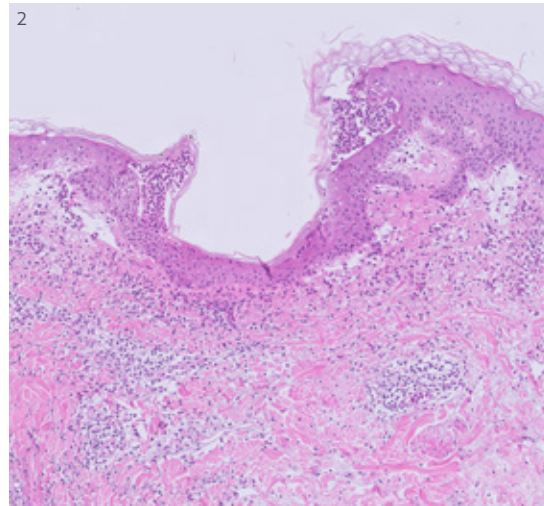
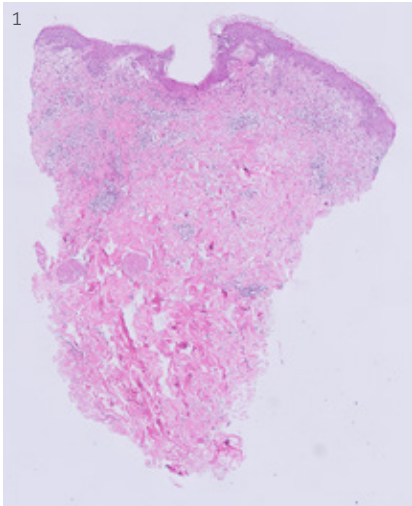
Histopathologisch onderzoek werd cito ingezet en toonde een beeld passend bij AGEP met subcorneale pustels, spongiose, relatief veel subepidermaal oedeem met beginnende subepidermale vesiculatie en een hoogdermaal gemengd ontstekingsinfiltraat inclusief eosinofiele granulocyten. De kera-

¹ Anios Dermatologie Erasmus MC, voorheen anios MohsA, Eindhoven

² Dermatoloog, Elkerliek ziekenhuis Helmond, voorheen dermatoloog MohsA, Eindhoven.

³ Dermatoloog, MohsA, Eindhoven

⁴ Patholoog, Stichting PAMM, Laboratorium voor Pathologie, Eindhoven



Afbeelding 1. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 20x vergroting

Afbeelding 2. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 100x vergroting, met subcorneale pustelvorming, omliggend spongiose, infiltratie door neutrofiële granulocyten, onderliggende oppervlakkige dermis met oedeem en naast neutrofiële ook eosinofiele granulocyten.

Afbeelding 3. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 200x vergroting

tinocyten vertoonde een geprikkeld aspect, echter veel Civatte lichaampjes of confluerende necrose werden niet gezien. Er was geen beeld van Stevens-Johnson of een virale component. Bloedonderzoek vertoonde enige verhoging van leukocyten 18.9/nL (4.0-10.0) en neutrofielen 15/nL (1.5-7.5). Verder geen bijzonderheden; met name geen lever- of nierfunctiestoornissen.

De diagnose AGEP werd gesteld. Gestart werd met Prednison 40 mg/dag (gewicht patiënte: 84 kg), clobetasolcrème 2dd voor het lichaam, triamcinoloncrème 1dd voor het gelaat en koelzalf onbepaald. Bij controle na twee dagen, bleef zij een brandend en jeukend gevoel houden en leken de huidafwijkingen wat uit te breiden. Zij had geen last meer in de mond. De vesikels en pustels waren grotendeels verdwenen. Wel werden schietschijflaesies op de handen, armen en benen gezien. De Prednison werd opgehoogd naar 60 mg/dag. Na twee weken verminderde haar klachten aanzienlijk, waardoor de prednison

langzaam kon worden afgebouwd. Na anderhalve maand was patiënte klachtenvrij.

BESPREKING

Het klinisch beeld van AGEP wordt meestal gekarakteriseerd door (hoge) koorts met huidafwijkingen beginnend in het gezicht of de intertrigineuze gebieden (axillair, inguinaal). Binnen enkele uren verspreidt het naar de rest van het lichaam. De huidafwijkingen kunnen een brandend en jeukend gevoel geven. Bij de helft van de patiënten kan tevens oedeem van het gezicht en de handen, purpura, vesikels, bullae en schietschijflaesies op handpalmen, voetzolen en de romp en mucosale betrokkenheid gezien worden. Ongeveer 20% van de patiënten ontwikkelt betrokkenheid van vitale organen. Meest voorkomend zijn hepatische, renale en/of pulmonale dysfunctie. Na één tot twee weken verdwijnen de laesies en ontstaat desquamatie van de huid. [2,3]

Bij histopathologisch onderzoek wordt spongiose en subcorneale pustelvorming gezien. Meestal zijn oedeem van de papillaire dermis en een gemixt perivasculair ontstekingsinfiltraat aanwezig. In het bloedonderzoek wordt vaak een leukocytose met verhoogde neutrofielen gezien.

De pathogenese van AGEP is nog niet geheel opgehelderd. Er wordt gesteld dat AGEP ontstaat ten gevolge van een anti-geen-antilichaamcomplex dat het complementsysteem zou activeren. Daarnaast bestaat de hypothese dat AGEP een vertraagde overgevoeligheidsreactie is; een huidtest zou in dat geval de diagnose kunnen ondersteunen. [2]

AGEP is een zeldzame plotselinge huiduitslag waarbij gedissemineerd multipole, niet-folliculair gebonden, steriele, miliaire pustels ontstaan op grote gebieden met daarbij oedeem en erytheem. In meer dan 90% van de gevallen is dit medicatie-geïnduceerd. [2] Het ontstaat meestal binnen 48 uur na inname van de medicatie en komt met name voor bij antibiotica (macroliden, aminopenicillines, chinolonen), gevolgd door calcium-kanaal blokkers en hydroxychloroquine. [4] De incidentie wordt geschat op 1 tot 5 gevallen per miljoen personen per jaar. [5]

Bij tijdige herkenning is de prognose van AGEP goed.

Behandeling bestaat uit het stoppen van de vermoedelijk inducerende medicatie. De huidafwijkingen verdwijnen daarna meestal vanzelf binnen twee weken. De presentatie van AGEP kan variëren. Het onderscheid met andere ernstige ziektebeelden als SJS/TEN, waarmee overlap kan bestaan, is soms lastig te maken. Patiënten met comorbiditeiten en uitgebreide mucosale betrokkenheid hebben een slechtere prognose. De mortaliteit is ongeveer 5% en wordt meestal veroorzaakt door multi-orgaanfalen en gedissimineerde intravasculaire coagulatie. Naast het staken van het verdachte medicament zijn topicale corticosteroiden en in ernstige gevallen kortdurend orale prednison te overwegen. Antibiotica zijn alleen geïndiceerd bij een superinfectie. [6]

Concluderend wordt AGEP beschouwd als een van de meest heftige reacties op een geneesmiddel.

De aanwezigheid van koorts is een voorspeller voor een verlengde behandelduur. Hierbij wordt hydroxychloroquine geïnduceerde AGEP met EEM-achtige laesies gekarakteriseerd door een recalcitrant ziektebeloop. [2]

LEERPUNTEN

- Hydroxychloroquine is een regelmatig gebruikt geneesmiddel in de dermatologie waarbij AGEP kan optreden.
- AGEP kan zich tevens presenteren met EEM-achtige laesies (ook wel schietschijflaesies / target-lesions genoemd) en mucosale betrokkenheid.
- Hoeksteen van de behandeling is het luxerende geneesmiddel opsporen en staken. Topicale en zo nodig systemische corticosteroiden zijn te overwegen.

TREFWOORDEN

AGEP - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

– hydroxychloroquine - EEM-achtige laesies - erythema exudativum multiforme - mucosale afwijkingen

KEYWORDS

AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis
– hydroxychloroquine - EEM-like lesions - erythema multiforme-like lesions - erythema exudativum multiforme - mucous membrane involvement

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Coleman I, Ruiz G, Brahmhatt S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis and Stevens-Johnson syndrome overlap due to hydroxychloroquine: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):210.
2. Nili A, Zarei E, Ghamari A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with a focus on hydroxychloroquine: A 10-year experience in a skin hospital. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt B):107093.
3. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169: 1223-1232.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007 Nov;157(5):989-96.
5. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001 Mar;28(3):113-9.
6. Szatkowski J, Schwartz, R. A. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;73(5), 843-848.

CORRESPONDENTIEADRES

Joep Schreurs

E-mail: j.schreurs@erasmusmc.nl