



# Diagnostiek bij neonatale erythrodermie

E. Cuperus<sup>1</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>2,3</sup>, ERN-SKIN<sup>3</sup>

**“Je gaat het pas zien als je het door hebt” én “alleen kan je niks, je moet het samen doen”: twee Cruiffiaanse uitdrukkingen die van toepassing zouden kunnen zijn op neonatale erythrodermie gezien de lage incidentie en veelzijdigheid aan onderliggende diagnoses.**

Erythrodermie bij de neonaat is te beschouwen als een fenotype. Ruim 50 onderliggende diagnoses zijn bekend, onder te verdelen in genodermatosen (met name ichthyosis), immunodeficiënties, infecties, metabole ziekten en geneesmiddelenreacties (tabel 1). [1-2] Zie ook eerder verschenen artikelen in dit tijdschrift. [4-6] Naast cutane afwijkingen zijn er extracutane, syndromale of systemische kenmerken die niet gelijktijdig aanwezig hoeven te zijn. Daarbij verhoogt de erythrodermie

het risico op onder meer hypernatremische dehydratie, hypothermie, hypoproteïnemie, infecties en eventueel overlijden. Het snel stellen van een goede diagnose leidt tenslotte tot een gerichte behandeling en betere prognose. Gezien een systematische aanpak bij neonatale erythrodermie ontbreekt, is in samenwerking met leden van de European-Reference-Network-skin-groep ichthyosis, een diagnostisch 6-stappenplan voorgesteld. [7]

Tabel 1. Differentiaal diagnose van neonatale erythrodermie

<p><b>NON-SYNDROMALE ICHTHYOSIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARCI (incl. lamellaire ichthyosis *, congenitale ichthyosiforme erythrodermie *, Harlequin ichthyosis *), ichthyosis met confetti</li> <li>- Epidermolytische ichthyosis * (incl. ichthyosis bullosa van Siemens)</li> <li>- Ichthyosis prematuriteitssyndroom *</li> <li>- Self-healing collodion *</li> </ul> <p><b>SYNDROMALE ICHTHYOSIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Netherton syndroom *</li> <li>- Sjögren-Larsson syndroom *</li> <li>- Chanarin-Dorfman syndroom</li> <li>- Conradi-Hünermann-Happle syndroom *</li> <li>- Keratitis-ichthyosis-dootheid syndroom</li> <li>- Trichothiodystrofie *</li> </ul>	<p><b>IMMUUNDEFICIËNTIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Omenn syndroom</li> <li>- Severe Combined Immunodeficiency</li> <li>- Wiskott-Aldrich syndroom</li> <li>- Immunodysregulatie, polyendocrinopathie, en enteropathie. X-linked, syndroom</li> <li>- Maternale graft-versus-host-ziekte</li> <li>- Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndroom</li> <li>- DiGeorge Syndroom</li> <li>- Selectieve IgA deficiëntie</li> <li>- AD/AR- Hyper IgE syndroom</li> <li>- X-linked agammaglobulinemie</li> <li>- Combined variable immunodeficiency</li> </ul>
<p><b>METABOLE ZIEKTEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multipele carboxylase deficiëntie (Holocarboxylase synthetase deficiëntie en biotinidase deficiëntie)</li> <li>- Menkes syndroom</li> </ul>	<p><b>GENEESMIDDELEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stevens-Johnson syndroom</li> <li>- Toxische epidermale necrolyse</li> <li>- Drug induced hypersensitivity syndroom (vancomycine , fenytoïne en ceftriaxon)</li> </ul>
<p><b>INFECTIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylococcal scalded-skin syndroom</li> <li>- Congenitale cutane candidiasis</li> </ul>	<p><b>OVERIG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atopisch eczeem</li> <li>- Seborrhoïsch eczeem</li> <li>- Psoriasis</li> <li>- Pityriasis rubra pilaris</li> <li>- Diffuse cutane mastocytosis</li> <li>- Acrodermatitis enteropathica</li> </ul>

\* beschreven met een collodion membraan. Tabel bevat partiële differentiaal diagnose. Volledige tabel in Cuperus E, Bygum A, et al. (JEADV, accepted)

1. Dermatoloog, ziekenhuis St Jansdal Harderwijk. PhD student, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
2. (Kinder)Dermatoloog/immunoloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, afdeling dermatologie-Centrum Kinderdermatologie/Centrum Zeldzame Huidziekten.
3. Members of the European Reference Network-SKIN.

## STAP 1.

De beoordeling van de neonaat begint bij voorkeur in een multidisciplinaire setting (liefst met kinderarts én kinderdermatoloog), met nadruk op de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Familiair vóórkomen van een erythrodermie, een ichthyosis, of een immuundeficiëntie kan predisponerend zijn. [2] *Consanguiniteit* van ouders is beschreven bij patiënten met ichthyosis, immuundeficiënties en metabole ziekten. [2] *Prematuriteit* komt voor bij collodion baby's in het algemeen, maar ook bij specifieke syndromen zoals het ichthyosis prematuriteit syndroom en Netherton syndroom. *Congenitale erythrodermie* is frequent voorkomend bij congenitale ichthyosis en het Omenn syndroom. *Medicatie gerelateerde* erythrodermie (drug-induced hypersensitivity syndroom) is beschreven bij gebruik van ceftriaxon, vancomycine en fenytoïne. Infecties van welke aard ook, kunnen tijdens de gehele neonatale periode voorkomen.

Richtinggevend kenmerken bij het lichamelijk onderzoek zijn het collodion membraan, blaren, alopecie en pustels. Een *collodion membraan* is zeer suggestief voor een subtype van ichthyosis, met name de non-bulleuze ichthyoses. [9,10] Het collodion membraan kan gepaard gaan met een eclabium, ectropion en contracturen. De onderliggende diagnose lijkt niet voorspelbaar op basis van de uitbreiding van het collodion membraan. [9,11] Bij **blaren** is een biopt aan te bevelen met de differentiaal diagnose: hyperkeratotische ichthyosis, stafylococceen scalded skin syndroom of cutane mastocytose. Bij Kindler epidermolysis bullosa, een zeer zeldzame oorzaak

van neonatale erythrodermie kunnen bij immunofluorescentie onderzoek antistoffen worden aangetoond, gericht tegen type IV en type VII collageen en laminin-332. [12,13] Indien de blaren verdwijnen en meer hyperkeratose achterlaten, is dit suggestief voor een hyperkeratotische ichthyosis. Bij een stafylococceen scalded skin syndroom is de huid opvallend pijnlijk en kan de neonaat zich ook presenteren met koorts, malaise en prikkelbaarheid. Bij lichamelijk onderzoek zal het Nikolsky fenomeen positief zijn. In geval van een cutane mastocytose is het teken van Darier positief. Denk bij **pustels** nog aan een congenitale cutane candidiasis of pustulaire psoriasis. Een candidiasis kan ook onderdeel zijn van een onderliggende primaire immuundeficiëntie, zoals severe combined immunodeficiency. Neem zo nodig een kweek af van een pustel. **Alopecie** kan bij elke vorm van neonatale erythrodermie voorkomen. Een alopecia totalis of van de wenkbrauwen en wimpers is suggestief voor een immuundeficiëntie zoals het Omenn syndroom.

## STAP 2.

Zet, ongeacht de diagnose, algemeen **bloedonderzoek** in (zie tabel 2) met als doel het monitoren en voorkómen van algemene complicaties die kunnen optreden vanwege de erythrodermie. Hypernatriëmie en hypoalbuminemie kunnen in elke casus van neonatale erythrodermie voorkomen, waarbij hypernatriëmie en eosinofilie frequenter voorkomen bij het Netherton syndroom. Probeer vervolgens een diagnose te stellen.

Tabel 2. Bloedonderzoek in neonatale erythrodermie

Standaard lab	Afwijking	Diagnose
Natrium / Kalium	↓↑	Algemeen
Serum albumine	↓	Algemeen
Volledig bloedbeeld, leuko + diff + thrombo's	↓↑	Algemeen, Netherton syndroom, Omenn syndroom
Hemoglobine	↓	Algemeen
BSE	↑	Algemeen
Kreatinine en ureum	↑	Algemeen
CRP	↑	Algemeen
Aanvullend lab	Afwijking	Diagnose
Capillair bloedgas	ketoacidosis	Algemeen
Natural Killer (NK-) cellen	↓	Netherton syndroom
Immunoglobulinen IgE, IgG, en IgA	↓↑	Netherton syndroom, Omenn syndroom, atopisch eczeem, Wiskott-Aldrich syndroom, IPEX syndroom, IgA deficiëntie
T- en B lymphocyten	↓	Primaire immuundeficiënties
Zink en alkalisch fosfatase	↓	Acrodermatitis enteropathica
Biotinidase en holocarboxylase essays	↓	Biotinidase en holocarboxylase deficiëntie
Tryptase	↑	Diffuse Cutane Mastocytosis
Creatinine kinase	↑	Chanarin-Dorfman syndroom
Ceruloplasmine en serum koper	↑	Menkes syndroom
Glucose	↓	Algemeen
Ammino acids (urine)	↑	Netherton syndroom
Serum ammonium	↑	Metabole ziekten
Serum Calcium	↓	DiGeorge syndroom

Tabel afkomstig uit Cuperus E, Bygum A, et al. (Submitted)

Tabel 3. Cutane, extracutane en systemische kenmerken van specifieke diagnoses

Diagnose	Kenmerken
Netherton syndroom	Ichthyosis linearis circumflexa, trichorrhexis invaginata, atopische diathese, huid- en luchtweginfecties, failure to thrive, diarree, aminoacidurie, hypoalbuminemie, hypernatremische dehydratie, sepsis
Keratitis-ichthyosis-dooftheid syndroom	Keratitis, ichthyosiforme erythrodermie, infecties, gehoorverlies
Menkes syndroom	Hypotonie, focal-clonale insults, epicanthus, vlakke neus, lage oorstand, horizontale wenkbrauwen, fijn, breekbaar haar
Sjögren-Larsson syndroom	Scoliosis, fotoluminescente freckles of pigmentdegeneratie van de fundus (retina), cerebrale atrofie, spastische diplegie, mentale retardatie, vergrootte ventrikel (cardiaal).
Trichothiodystrofie	Kleine gestalte, fragiel haar, dunne wenkbrauwen, micrognathie, microcephalie, congenitale bilateraal cataract, hypertoon, en-bloc bewegingen, hyperreflexie, otosclerose, recidiverende infecties
Conradi-Hunerman-Happle syndroom	Klein gestalte, kyphoscoliosis, cataract, epifysiale calcificatie
Chanarin Dorfman syndroom	Klein gestalte, cataract, spierzwakte, gehoorverlies, hepatosplenomegalie, nierdysfunctie
SCID / Omenn syndroom	Failure to thrive, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, infecties, alopecia

### STAP 3.

Bij een afwezige werkdiagnose volgt histologisch onderzoek (LEKTI kleuring en bij blaren ook immunofluorescentie, gezien een Kindler EB in de differentiaal diagnose), aanvullend bloedonderzoek (tabel 2) (o.a. bepaling IgE, welke verhoogd is bij het Netherton syndroom en Omenn syndroom, maar ook bij andere immuundeficiënties) en eventueel trichoscopie.

**Histologisch onderzoek** is van grote waarde, met een hoge sensitiviteit en specificiteit bij het Netherton syndroom en blaarziekten, zoals stafylococce scalded skin syndroom en hyperkeratotische ichthyosis, maar ook bij immuundeficiënties vanwege de aanwezigheid van apoptotische keratinocyten. [14] Haarafwijkingen bij neonatale erythrodermie zijn gevonden bij het Netherton syndroom, Menkes syndroom en trichothiodystrofie. **Trichoscopie** laat hierin respectievelijk de trichorrhexis invaginata, pili torti en, bij gepolariseerd licht, de 'tiger tails' zien. Men kan haren gebruiken van de scalp, wimpers of wenkbrauwen. Waarbij trichorrhexis invaginata kenmerkend is voor het Netherton syndroom, komt trichorrhexis nodosa voor bij ectodermale dysplasie, trichothiodystrofie, het Menkes syndroom en het Netherton syndroom. De trichorrhexis invaginata is soms pas na maanden te vinden, dus herhaaldelijk controleren erop is raadzaam bij de verdenking op het Netherton syndroom. **Genetisch onderzoek** door gen gericht (Sanger sequencing) of met panel (Next Generation Sequencing (NGS) of Whole Exome Sequencing) wordt aanbevolen en verloopt in NL via de NGS-Neonatale Erythrodermie in het UMC Utrecht. [15] Gezien veel monogenetische diagnoses bekend zijn als oorzaak van neonatale erythrodermie, geeft genetische screening niet alleen duidelijkheid over de mogelijke diagnose, maar kan het onderzoek ook veel ondersteuning bieden naar ouders en familie toe in het kader van klinisch genetisch advies. **Beeldvormend onderzoek** lijkt van ondergeschikt belang te zijn in de neonatale periode en wordt incidenteel verricht op latere termijn. Onderzoeken als MRI, X-thorax en echocardiografie, zijn beschreven in casus van severe combined immunodeficiency, DiGeorge syndroom, Sjögren-Larsson syndroom en Keratitis-Ichthyosis-Dooftheid syndroom, maar hebben in de meerderheid niet geleid tot het stellen van de diagnose. [7]

### STAP 4.

Zoek specifiek naar **extracutane, syndromale en/of systemische symptomen**. De combinatie van neurologische symptomen, haarafwijkingen, en specifieke extracutane afwijkingen suggereren syndromale ichthyoses (zoals Netherton syndroom). Failure to thrive is vooral aanwezig in syndromale ichthyoses (incl. Netherton syndroom), primaire immuundeficiënties en metabole ziekten, maar minimaal in non-syndromale ichthyosis. Bepaalde diagnoses kunnen suggestief zijn bij specifieke combinaties van symptomen (zie tabel 3). Zo nodig, consulteer een kinderimmunoloog, neuroloog, cardioloog, KNO-arts of oogarts. Op indicatie kan dan verder onderzoek verricht worden.

### STAP 5.

Wanneer nog geen diagnose gesteld kan worden, overweeg de **werkdiagnose ichthyosis** of diagnoses die zeldzaam zijn in de neonatale periode zoals atopisch eczeem, psoriasis en juveniele seborrhoïsch eczeem.

### STAP 6.

Omdat adviezen over **follow-up** niet bekend zijn (en iedereen hier een eigen invulling aan kan verbinden), is het advies om 1, uiterlijk 2 weken na de eerste presentatie opnieuw te beoordelen.

Concluderend is neonatale erythrodermie een fenotype en omvat een heterogene groep patiënten, waarvoor een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk is. Complicaties moeten worden voorkómen, maar kunnen ook onderdeel zijn van de onderliggende diagnose. Specifieke elementen uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek kunnen helderheid en sturing geven in de differentiaaldiagnose. Een diagnostisch 6-stappenplan is voorgesteld met dank aan de leden van ERN-SKIN-groep ichthyosis.

*Dit onderzoek is onderdeel van het European Reference Network Skin (ERN-SKIN; <https://ern-skin.eu>), het Netherton Network (<http://nethertonnetwork.com>) en mogelijk gemaakt vanuit het Expertise Centrum Zeldzame Huidziekten waaronder Neonatale Erythrodermie. Het onderzoek wat hieraan is voorafgegaan, wordt gepubliceerd in de JEADV.*

## SAMENVATTING

Neonatale erythrodermie omvat een heterogene groep patiënten, die een multidisciplinaire aanpak verdient. Meest voorkomend zijn de congenitale ichthyoses en immuundeficiënties, naast de infecties, metabole ziekten en geneesmiddelenreacties. Complicaties moeten worden voorkómen, maar kunnen ook onderdeel zijn van de onderliggende diagnose. Specifieke elementen uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek kunnen helderheid en sturing geven in de differentiaal diagnose. Een diagnostisch 6-stappenplan is voorgesteld.

## TREFWOORDEN

ichthyosis - neonatale erythrodermie – immuundeficiëntie – kinderdermatologie – genetica - Netherton syndroom

## SUMMARY

Neonatal erythroderma includes a heterogeneous group of patients, which deserves a multidisciplinary approach. Most common are congenital ichthyoses and immunodeficiencies, in addition to infections, metabolic diseases and drug reactions. Complications should be prevented but may also be part of the underlying diagnosis. Specific elements from the history, physical examination, and additional research can provide clarity and guidance in the differential diagnosis. A diagnostic 6-step plan has been proposed.

## LITERATUUR

1. Al-Dahlimi MAA. Neonatal and infantile erythroderma: a clinical and follow-up study of 42 cases. *Journal of Dermatology*. 2007;34:302-307 539.
2. Pruzskowski A, Bodemer C, Freitag S, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. A retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:875-880. 541.
3. Sarkar R, Sharma RC, Koranne RV, et al. Erythroderma in children: a clinico-etiological study. *J Dermatol*. 1999 Aug;26(8):507-11.
4. Nijboer P, Collen A, Vermeer MH. Neonatale erythrodermie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2005;15(7):322-325.
5. Cuperus E, van Montfrans JM, van Hasselt PM, et al. Neonatale erythrodermie en collodion baby. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2017;25(2): 69-75.
6. De Waard-van der Spek FB. Erythrodermie bij de neonat. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;31(9):26-30.
7. Cuperus E, Bygum A, Boeckmann L, et al. Proposal for a 6-step-approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 (accepted)
8. Van Gysel D, Koning H, Baert MRM, et al. Clinico-immunological heterogeneity in Comèl-Netherton syndrome. *Dermatology*. 2001;202(2):99-107
9. Van Gysel GD, Lijnen RL, Moekti SS, et al. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Sep;16(5):472-5.
10. Larrègue M, Ottavy N, Bressieux JM, et al. Collodion baby: 32 new case reports. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113(9):773-85.
11. Cuperus E, Bolling MC, de Graaf M, et al. Collodion babies: a 15-year retrospective multicenter study in the Netherlands. Evaluation of severity scores to predict the underlying disease. *J Am Acad Dermatol* 2021 709 Apr;84(4):1111-11312.
12. Mahajan R, Bishnoi A, Manjunath S, et al. Severe epidermolysis bullosa / Kindler syndrome – like phenotype of an autoinflammatory syndrome in a child. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jun;46(4):795-799.
13. Fassihi H, Wessagowit V, Jones C, et al. Neonatal diagnosis of Kindler syndrome. *J Dermatol Science*. 2005 Sep;39(3):183-5.
14. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol*. 2010;37:249-255.
15. Cuperus E, Sigurdsson V, van den Akker PC, et al. Diagnostic next generation sequencing in neonatal erythroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(4):612-614.

## CORRESPONDENTIEADRES

Edwin Cuperus

E-mail: e.cuperus@erasmusmc.nl