



Neutrofiele drug erupties

Stefan Kerre

1. AGEP

Een AGEP is een zeldzame, acuut en snel optredende, ernstige huidreactie hoofdzakelijk veroorzaakt door medicatie. AGEP is het gevolg van een infiltratie door neutrofielen in de epidermis. [1]

Kliniek

In het acroniem AGEP zit de typische presentatie ervan vervat. De dermatose ontstaat typisch acuut, meestal tussen de 24 en 48 h, na de uitlokkende factor. AGEP begint als een oedemateus erytheem waarop vervolgens talrijke niet folliculair gebonden, steriele pusteltjes verschijnen. Vervolgens ontstaat er afschilfering om na 15 dagen volledig te verdwijnen. Prodromale symptomen zijn koorts, malaise met biochemisch neutrofilie en soms eosinofilie. Orgaanaantasting, meestal van lever, nier of longen is eerder uitzonderlijk. [1]

De voornaamste differentiaal diagnose voor de klassieke presentatie is een generaliseerde pustulaire psoriasis (GPP). Voornaamste argumenten voor een pustulaire psoriasis zijn meerdere opstoten, en een voorgeschiedenis van psoriasis of psoriatische artritis. Deze kenmerken maken deel uit van een recent gepubliceerd scoring systeem om de beide aandoeningen gemakkelijker te differentiëren van elkaar. [2]

Atypische presentaties behelzen:

- Trager optredende vormen zoals dit het geval is bij hydroxychloroquine. [3]
- Minder inflammatoire vormen waarbij vooral schilfering op de voorgrond staat.
- Meer uitgesproken vormen met targeïde afwijkingen en soms blaarvorming. [4] Bij deze laatste vormen staan een DRESS en vooral een SJS/Ten in de differentiaal diagnose. Overlap tussen verschillende SCAR 's (Severe Cutaneous Adverse Reaction) is dan ook een mogelijkheid. [5,6]
- ALEP, een acroniem waarbij de L voor localized staat, is een gelokaliseerde vorm. [7]

Oorzaken

AGEP wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door medicatie, waarbij antibiotica, en meer in bijzonder de betalactams op de eerste plaats staan. Hydroxychloroquine is een andere gekende uitlokker met een langere latentietijd als opvallend kenmerk. [1] Terbinafine, naltrexone, upadacitinib, behorend tot het dermatologische arsenaal kunnen ook een AGEP uitlokken. Voor gehospitaliseerde patiënten is het belangrijk ook de RCM's (Radio Contrast Media) niet te vergeten. Icotinib en

atezolizumab zijn nieuwe anti-kanker middelen die gerapporteerd werden als uitlokkers. Een uitvoerige lijst van uitlokkende medicatie kan in de literatuur teruggevonden worden. [8] Naast voorschrift plichtige medicatie kunnen ook, vaccins, otc's (pholcodine hoestsiroop) supplementen, natuurlijke middeltjes en zelfs voeding (bv Shiitake) een AGEP uitlokken. Infecties als oorzaak dienen vooral bij kinderen overwogen te worden. [9] Topica kunnen ten gevolge van systemische absorptie een echte of een AGEP-like allergische contact-dermatitis veroorzaken. [10] Interactie van keratinocyten, monocyten T-lymfocyten en finaal leukocyten, met als belangrijkste cytokines il-36, il-17 en CXCL8 zijn de protagonisten in de pathogenese. Mutaties in de Il-36 pathway kunnen een rol spelen. [11]

Diagnose

De diagnose berust op de kliniek en de histologie. Klinisch betreft het een pustuleuze eruptie die optreedt snel in aansluiting op het gebruik van een medicament. Een huidbiopt met spongiforme subcorneale of Intra epidermale pustels, vacuolaire interfase en aanwezigheid van eosinofielen past bij een AGEP waarbij de laatste twee kenmerken pleiten tegen een GPP. Dif kan uitgevoerd worden bij twijfel aan een auto-immune blaarziekte, in het bijzonder een IgA pemphigus. [1]

Een bloedonderzoek (crp, formule met aandacht voor leukocytose en eosinofilie, een lever – en nierset, serologie, PCR) en wissers dienen enerzijds om systeemaantasting vast te stellen en anderzijds om te differentiëren met infecties. [1] Om de diagnose te confirmeren werd door de Euroscar study group een score ontwikkeld. Patch testing met verdachte medicatie blijkt een succesvolle (bij 50% van de patiënten) en veilige methode om de rol van de uitlokkende medicatie te bevestigen. De succesratio kan verhoogd worden d.m.v. scratch patchtesten, of intradermotesten. [12]

Behandeling

De behandeling berust op de eerste plaats op het stoppen van de verdachte medicatie, en ondersteunende behandeling met topische, hetzij systemische steroïden waarbij de aandoening meestal na een 15 dagen verdwijnt. Bij patiënten met een contra-indicatie voor steroïden of waarbij steroïden de oorzaak zijn, of bij onvoldoende effect kan ciclosporine gebruikt worden. [1] Het gebruik van Infliximab, secukinumab en meer recent spesolimab, berustend op de pathogenese werd in case reports beschreven. [13]

Dermatoloog, Imeldaziekenhuis Bonheiden, België

2. ACUTE NEUTROFIELE DERMATOSE OF SWEET SYNDROOM

Een acute neutrofiele dermatose is een acuut optredende dermatose gekenmerkt door een infiltratie van neutrofielen in de dermis. De aandoening wordt klassiek ingedeeld volgens de etiologie d.w.z. de klassieke of idiopathische Sweet, de maligniteit geassocieerde vorm en tenslotte de medicatie geïnduceerde vorm. [14]

Kliniek

Een acute neutrofiele dermatose wordt gekenmerkt door het acuut optreden van pijnlijke erythemateuze papels die kunnen uitgroeien tot plaques bij een zieke, koortsige patiënt. Variaties op de kliniek zijn pustuleuze, bulleuze, necrotische vormen. De letsels komen vooral voor op de bovenste extremiteiten en het gelaat; aantasting van de dorsale zijde van de handen (neutrofiele dermatose van de dorsale zijde van de handen) is een aparte presentatie. Mucosale aantasting is zeldzaam en zou meer voorkomen bij associatie met een maligniteit. [15]

De medicament geassocieerde vorm presenteert zich meestal niet anders, maar koorts en neutrofilie kunnen afwezig zijn (bv bij proteozoom inhibitoren) veroorzaakt door de onderliggende pathologie en gebruik van andere medicatie. [16] Differentiaal diagnoses zijn infecties en andere neutrofiele dermatosen.

Oorzaken

Medicatie behorend tot verschillende farmacologische groepen werden als trigger voor een Sweet gerapporteerd. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een deel hiervan berust op, al dan niet goed gefundeerde, case reports. Uit een goed gedocumenteerde Franse databank blijken sulfamethoxazole-trimetoprim, azathioprine, bortezomib, azacitidine, en filgrarim de meest voorkomende uitlokkers te zijn. [16,20] Opvallend hierbij zijn de meldingen van medicatie gebruikt in (vooral hematologische) oncologie zoals all-trans retinoïc (ATRA) acid, azacitidine en meer recent de FTL3 inhibitoren (een klasse van tyrosine kinase inhibitoren ter behandeling van AML met FTL3 mutaties). Aangezien Sweet ook geassocieerd is met hematologische maligniteiten kan het moeilijk zijn, medicatie als oorzaak te weerhouden. [17] Voor ATRA, azacitidine en

FTL3 inhibitoren berust de pathofysiologie vermoedelijk op de inductie van differentiatie van de neutrofielen, voor andere medicatie is er nog veel onduidelijkheid. [18,19]

Diagnose

De diagnose van een Sweet berust op drie criteria:

- abrupt ontstaan van pijnlijke erythemateuze nodi en of plaques;
- koorts >38°;
- histologische beeld van een dens neutrofilair infiltraat zonder vasculitis.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat een medicamenteuze Sweet zich kan presenteren zonder koorts (en ook zonder neutrofilie).

Voor een medicamenteuze Sweet gelden nog twee bijkomende criteria

- een duidelijke tijdsrelatie tussen de inname van het medicament en het ontstaan van de kliniek of een duidelijke tijdsrelatie bij een rechallenge;
- een duidelijke tijdsrelatie tussen het stoppen van de medicatie en het opklaren van de kliniek. [21]

De bijkomende criteria zijn in de praktijk soms moeilijk haatbaar. De gemiddelde latentietijd voor een medicamenteuze Sweet bedraagt 15 dagen, maar kan ook maanden tot zelfs jaren zijn. Rechallenge is uiteraard geen evidente optie bij een Sweet.

Een bijzonder probleem bij de diagnose van een medicamenteus uitgelokte Sweet is dat ook de onderliggende aandoening (inflammatoire ziekte, maligniteit) op zich een Sweet kan uitlokken. Een snelle opklaring na het stoppen van het verdachte medicament pleit voor een medicamenteuze oorzaak. [16,17,22]

Behandeling

Stoppen van de oorzakelijke medicatie is zoals steeds bij medicamenteuze erupties de regel. Systemische steroïden blijven de hoeksteen van de behandeling. In resistente gevallen kunnen andere anti-neutrofilaire medicamenten zoals minocycline, colchicine of dapsone gebruikt worden. Case reports getuigen ook van goede resultaten met biologicals waaronder ook spesolizumab, en jak inhibitoren. [23,24]

SAMENVATTING

Neutrofiele drug erupties zijn minder vaak voorkomende uitingen van een overgevoeligheid voor geneesmiddelen, waarbij neutrofielen centraal staan in de pathogenese. De lokalisatie van dit neutrofilair infiltraat in de huid (epidermis, dermo-epidermale junctie, peri-adnexieel, subcutaan) bepaalt de klinische en pathologische presentatie.

Pustels, inflammatoire papels of plaques, bullae en erosies zijn de dermatologische manifestaties bij vaak

zieke, koortsige patiënten. Het globale klinische plaatje bij patiënten die bovendien nog vaak een onderliggend (infectieus, inflammatoir, oncologisch) probleem hebben, kan verontrustend en verwarrend zijn. In deze tekst wordt dieper ingegaan op de kliniek en de differentiaal diagnose van twee van deze dermatosen namelijk een AGEP (acuut gegeneraliseerde exanthemische pustulose) en een medicamenteuze Sweet.

TREFWOORDEN

Drugeruptie – AGEP - Sweet – neutrofiele dermatose

LITERATUUR

1. Tetart F, Walsh S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Nov;38(11):2073-2081.
2. Yamanaka-Takaichi M, Watanabe M, et al. Differentiating generalized pustular psoriasis from acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jun;90(6):1289-1291.
3. Bang A., Blank N. Multi-institutional retrospective review of AGEP induced by hydroxychloroquine. *JEADV clinical practice*. 2024;3:641-646.
4. Hadavand MA, Kaffenberger B, et al. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Sep;87(3):632-639.
5. Gallardo MA, Mallela T, et al. Demographic and laboratory differences seen between acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A cross-sectional analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2023 May;88(5):1142-1145.
6. Tedbirt B, Viart-Commin MH, et al. Severe acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by miconazole oral gel with overlapping features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):474-476.
7. Villani A, Baldo A, De Fata Salvatore G, et al. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP): Review of literature with report of case caused by amoxicillin-clavulanic acid. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Dec;7(4):563-570.
8. Vallejo-Yagüe E, Martinez-De la Torre A, et al. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):397.
9. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):557-575.
10. Traineau H, Benassaia E, et al. Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol mimicking acute generalized exanthematous pustulosis. *Contact Dermatitis*. 2022 Jul;87(1):100-102.
11. Benezeder T, Bordag N, et al. IL-36-driven pustulosis: Transcriptomic signatures match between generalized pustular psoriasis (GPP) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Jun;155(6):1913-1927.
12. de Groot AC. Results of patch testing in acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022 Aug;87(2):119-141.
13. Gualtieri B, Solimani F, et al. Interleukin 17 as a therapeutic target of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2081-2084.
14. Hrin ML, Huang WW. Sweet syndrome and neutrophilic dermatosis of the dorsal hands. *Dermatol Clin*. 2024 Apr;42(2):193-207.
15. Joshi TP, Friske SK, et al. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022.
16. Martin S, Trenque T, Herlem E, et al. Drug-induced Sweet's syndrome: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;90(8):1873-1879.
17. deCampos-Stairiker M, Kody S, et al. Drug-Induced and malignancy-associated neutrophilic dermatoses in patients with hematologic malignancies: A single institution experience. *Dermatology*. 2024;240(4):659-664.
18. Larson RA. Differentiation syndrome associated with treatment of acute leukemia update. Update platform Wolters-Kluwer.
19. Yang L, Zhang R, Ma H. Sweet syndrome induced by FLT3 inhibitors: case report and literature review. *Hematology*. 2024 Dec;29(1):2337230.
20. McKenzie T, Dheda S, et al. Azathioprine hypersensitivity syndrome: report of two cases. *BMJ Case Rep*. 2021.
21. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May;34(5 Pt 2):918-23.
22. Yang JJ, Maloney NJ, et al. Sweet syndrome as an adverse reaction to tyrosine kinase inhibitors: A review. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14461.
23. Melboucy-Belkhir, F Brigantet al. Sweet syndrome successfully treated with ruxolitinib in JAK-2 positive myeloproliferative disorders. *International Archives of Internal Medicine*. 2018, 2:008.
24. Spesolimab response in a patient with steroid-resistant Sweet syndrome. *JAMA Dermatology*. January 2025 (161): 1.

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: stefankerre@gmail.com