



Rowell-syndroom: een wolf in TEN-kleren

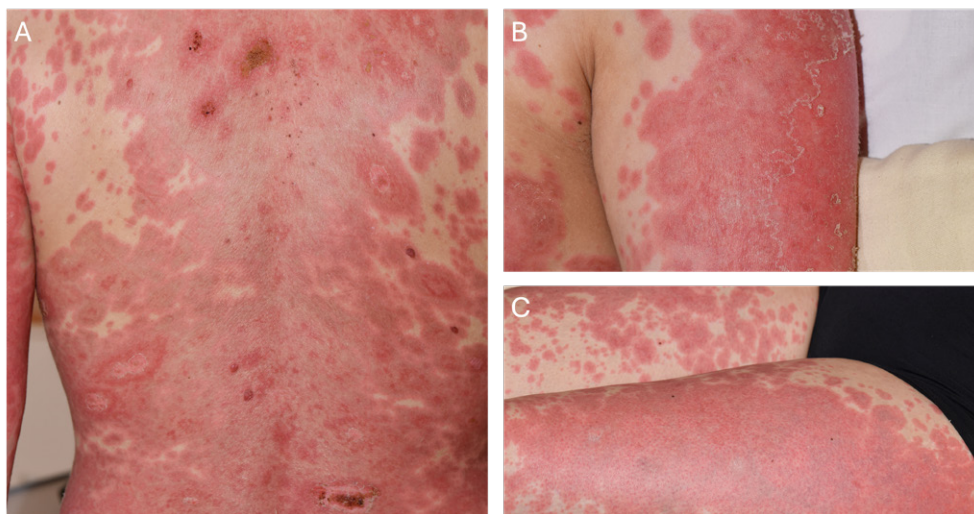
Barbara Horváth¹, Gilles Diercks^{1,2}, Joost Meijer¹, Marieke Bolling¹, Karina de Leeuw³

CASUÏSTIEK

Patiënt 1

Een 41-jarige vrouw werd met spoed doorverwezen vanwege acute huidloslating. Vier weken eerder ontwikkelde patiënte een progressieve huiduitslag, met toenemende pijn aan de huid en slijmvliezen van de ogen en neus. Er waren geen klachten van de mond en het genitale slijmvlies. De huisarts behandelde haar gedurende zeven dagen met flucloxacilline met de werkdiagnose bulleuze impetigo, zonder effect. Voorafgaand aan de klachten was patiënte niet ziek, had geen koorts en geen keelpijn. Een maand voor de huidklachten had patiënte een myocardinfarct gehad, waarna diverse nieuwe medicatie werden gestart, waaronder pantoprazol, metoprolol, ticagrelor, atorvastatine, ascal en nitroglycerine. Patiënte werd aanvankelijk drie dagen behandeld met 30 mg prednison per dag en vervolgens gedurende de laatste drie dagen met 60 mg/dag (= 0,75 mg/kg), wegens verdenking op erythema exsudativum multiforme (EEM). Relevant vanuit de voorgeschiedenis was dat patiënte al twintig jaar bekend was met subacute cutane lupus erythematoses (SCLE), waarvoor zij hydroxychloroquine gebruikte, en in de laatste twee jaar vrijwel geen klachten had van de SCLE. Patiënte herkende het beeld niet als SCLE. Elders verricht histologisch onderzoek van de huidige huidafwijkingen toonde een beeld passend bij EEM.

Bij opname zagen we een patiënt in redelijk goede conditie, zonder koorts of malaise. Verspreid over de huid waren nummulaire confluërende polycyclische scherp begrensde rood-paarse maculae en plaques met centraal dof erytheem zichtbaar (targetoïd laesies), hemorragische crustae en enkele slappe blaren en erosies. Pseudo-Nikolsky test (afschuifbare huid op plaatsen van erytheem) op de rug was positief (zie figuur 1). Opvallend was het gebrek aan evidente slijmvliesbetrokkenheid, behalve mogelijk iets rode conjunctivae. Gezien de acute huidloslating werd het toxisch epidermale necrolyse (TEN)-protocol gestart en met de differentiaaldiagnose van EEM, Stevens-Johnson syndroom (SJS)/TEN en acute cutane lupus werd een spoedbiopt middels vriescoupe verricht. Histologie toonde een epidermis met vele necrotische keratinocyten en focaal ook volledige necrose van de epidermis en loslating van de dermis. De later verrichte kleuring op myxovirus resistance proteïne A (MxA), een eiwit dat sterk opge-reguleerd wordt door interferon, was positief en passend bij de bekende SCLE (zie figuur 2). [1] Microbiologisch onderzoek toonde negatieve HSV1, HSV2 en VZV PCR's en een negatieve M. pneumoniae PCR. De COVID-test was negatief. Banale kweken van de huidafwijkingen toonden matig S. aureus. Bloedonderzoek toonde aanwezigheid van antinucleaire

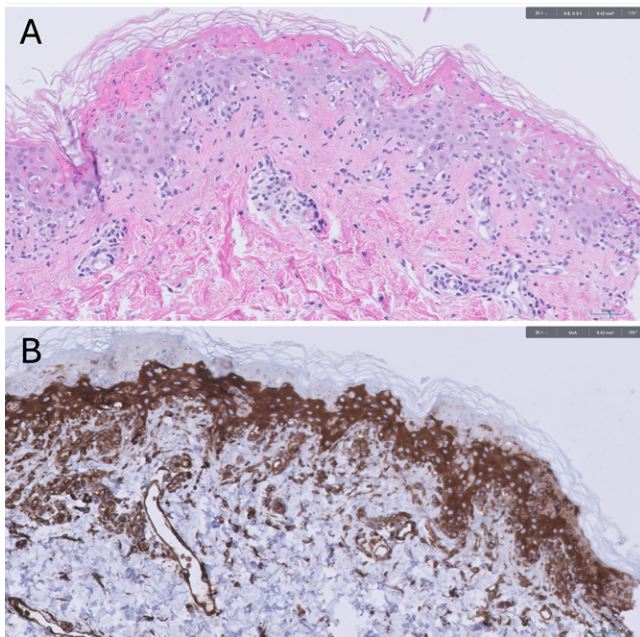


Figuur 1. Klinische foto's van patiënt 1. Op de rug (A), op de armen (B) en op de benen (C) erythemateuze targetoïd papels confluërend tot plaques met livide centrum en beginnende blaarvorming. Op de zijkant van de armen ontvelling (oude blaardaken).

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, UMCG Expertise Centrum voor Blaarziekten

² Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Histopathologie van patiënt 1. (A) Histologie toonde een epidermis met vele necrotische keratinocyten en focaal ook volledige necrose van de epidermis. (B) kleuring op myxovirus resistance proteïne A (MxA) was positief (bruin).

antilichamen (ANA) (1:80 homogeen patroon) met in de ENA anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60- en anti-SSB-antilichamen, een normaal bloedbeeld behoudens leukocytose bij prednisongebruik, oplopend CK tot 700 U/L, en verhoogde leverenzymen. Complement C3 en C4 waren normaal.

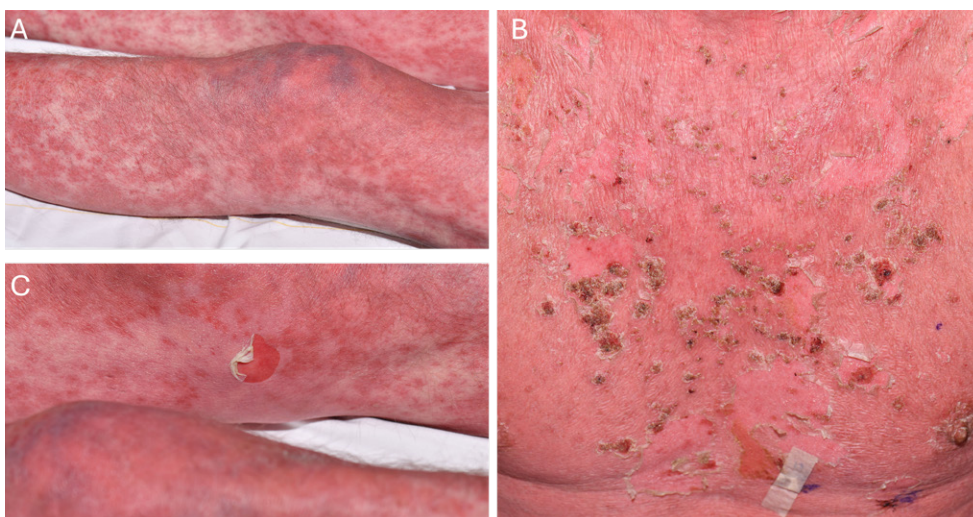
Gebaseerd op het klinische beeld (targetoïd laesies, blaren en erosies, geen slijmvliesbetrokkenheid), de histopathologie en de negatieve immunofluorescentie stelden we de werkdiagnose TEN-like SCLE, dan wel Rowell-syndroom (associatie tussen lupus en EEM), mogelijk uitgelokt door medicatie. De meest verdachte middelen waren pantoprazol, atorvastatine, metoprolol en acetylsalicylzuur. Tijdens opname werd patiënte behandeld met intraveneus methylprednisolon 1x per dag 500

mg gedurende drie dagen, waarna de prednison werd hervat in een dosering van 40 mg in een langzaam afbouwschema. Het huidbeeld verbeterde hiermee aanzienlijk, en de lokale clobetasolcrème werd afgebouwd van transcutaan systemisch naar lesionaal en verder afgebouwd volgens schema. Omdat er een grote kans is dat het huidbeeld medicamenteus geïnduceerd is, werden de medicijnen als verdacht gelabeld en was het advies om deze te vermijden.

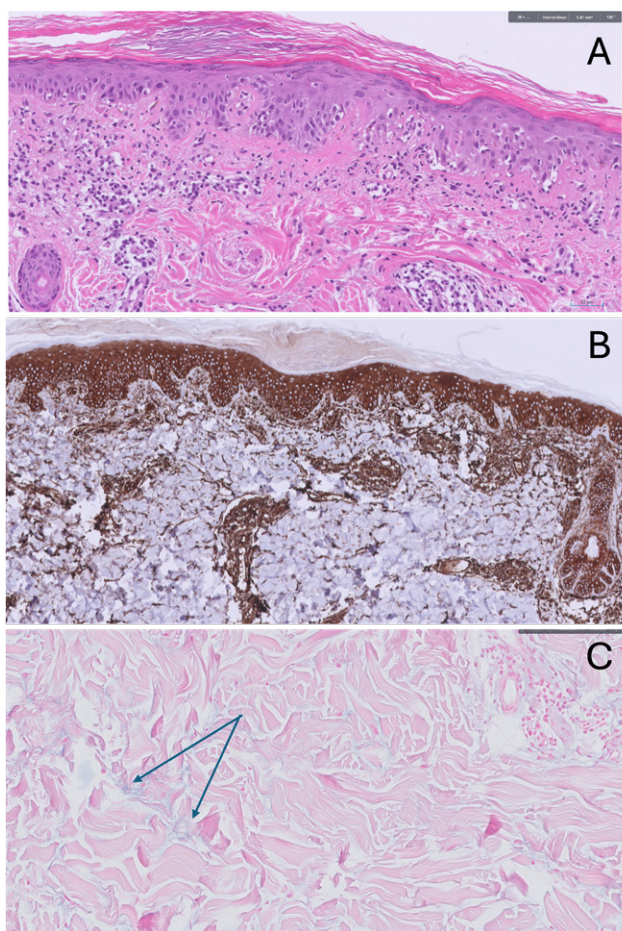
Patiënt 2

Een 40-jarige man met blanco voorgeschiedenis werd doorverwezen vanwege zes dagen aanhoudende acute huidloslating, met branderigheid en pijn, en sinds twee dagen lichte koorts. Anamnestic had patiënt al maanden huidafwijkingen die waren begonnen na blootstelling aan zonlicht en na biopoten geduid werden als dermatomycose waarvoor behandeling met terbinafine. Echter onder deze behandeling was het huidbeeld fors progressief. De patiënt had geen klachten van de slijmvliezen.

Bij opname werd een suberythrodermie vastgesteld, met verspreid over de romp, het gelaat en de extremiteiten lenticulaire confluerende erythemateuze, deels targetoïde plaques met centrale vesikelvorming. Er was sprake van huidloslating over ongeveer 20 procent van het lichaamsoppervlak. Op de buik was de pseudo-nikolsky test positief. De mucosa waren niet aangedaan, maar de lippen waren wel crusteus. Vanwege de acute huidloslating werd een spoedbiopt uitgevoerd, dat transepidermale necrose met onderliggende beginnende re-epithelisatie van de epidermis toonde, met apoptose van keratinocyten en een dermis met weinig infiltraat ('lege dermis') passend bij SJS/TEN met re-epithelialisatie. Revisie van eerdere biopoten toonde grensvlakdermatitis met enige basale apoptose, parakeratose en oppervlakkig en dieper gelegen lymfocytair infiltraat. Aanvullend onderzoek in het UMCG toonde een sterk positief MxA en een toename van dermaal mucine in de alcian blue (zie figuur 3). Immunofluorescentieonderzoeken (zowel direct als indirect) waren negatief. Bloedonderzoek naar systeemziekten toonde onder andere een verlaagd complement C3, normaal C4, posi-



Figuur 3. Klinische foto's van patiënt 2. Op benen (A) en de romp (B) erythemateuze vlakke targetoïd papels confluerende tot plaques met livide centrum, met op de borst ingedroogde crustae (oude blaardaken) (C) binnenkant linker onderbeen teken van Pseudo-Nikolsky – rode afschuifbare huid – positief.



Figuur 4. Histopathologie van patiënt 2. (A) Revisie van eerdere biopsien toonde grensvlakdermatitis met enige basale apoptose, parakeratose en oppervlakkig en dieper gelegen lymfocytair infiltraat. (B) Aanvullend onderzoek toonde een sterk positief MxA (bruin) en (C) een toename van dermaal mucine in de alcian blue kleuring (pijl).

tieve ANA (1:160), normale levels van anti-dsDNA, negatieve ANCA, normale reumafactor IgM, positieve anti-SSA/Ro52, -SSA/Ro60, en -SSB. Microbiologische onderzoeken waren negatief, behalve een positieve PCR op HSV-1 van de lip.

Op basis van de kliniek, de histopathologie en serologisch onderzoeken is de diagnose TEN-like subacute cutane lupus erythematoses, oftewel Rowell-syndroom, gesteld mogelijk getriggerd door terbinafine. Tijdens de opname werd gestart met 1 mg/kg prednison in een langzaam afbouwschema, gecombineerd met 400 mg hydroxychloroquine. Gezien de verhoogde inflammatieparameters werd flucloxacilline toegediend en voor de aangetoonde herpes simplex-1-infectie werd oraal valaciclovir gegeven. Het huidbeeld van de patiënt verbeterde zeer snel.

DISCUSSIE

We beschrijven hier twee patiënten met acute huidloslating na medicatiegebruik en in relatie tot systeemziekten, in het bijzonder SCLE. Deze casussen illustreren de diagnostische uitdaging bij acute huidloslating na gebruik van geneesmiddelen. In de dermatologische praktijk zijn ernstige geneesmidde-

lenreacties zoals SJS/TEN acute, levensbedreigende aandoeningen waarbij een snelle en accurate diagnose essentieel is. Een spoedbiopsie met vriescoupe kan de aanwezigheid van transepidermale necrose bevestigen, maar men dient zich te realiseren dat deze bevinding niet specifiek is voor SJS/TEN. Sterker nog, er zijn ook andere door geneesmiddel uitgelokte huidziekten, zoals SCLE in de bovenstaande casussen, die zich kunnen presenteren met een klinisch beeld van (partiële) huidloslating. Het histologisch onderscheid tussen EEM, SJS/TEN en acute cutane lupus erythematoses (ACLE) kan uitdagend zijn, mede doordat alle drie de entiteiten zich presenteren met kenmerken van een grensvlakdermatitis. EEM en SJS/TEN worden gekenmerkt door een vacuolaire, relatief celarme grensvlakdermatitis met een oppervlakkig perivacuolaire infiltraat, terwijl cutane lupus — inclusief ACLE — eveneens vacuolaire grensvlakveranderingen vertoont, zij het in een afwijkend histopathologisch patroon. [2] In 2000 zijn door Zeitouni et al. diagnostische criteria voorgesteld, bestaande uit major- en minorcriteria [4], die later in 2012 door Torchina et al. zijn geactualiseerd (zie tabel 1). [5]

Tabel 1. Diagnostische criteria voor Rowell syndroom voor chronisch CLE met EEM-like laesies [10]

Aanwezigheid van alle vier major criteria en ten minste één minor criteria

Major criteria

1. Aanwezigheid van CCLE (DLE en/of chilblain)
2. Aanwezigheid van EEM-like laesies (typisch target of atypische targetoïde laesies)
3. Tenminste één positiviteit van gespikkeld ANA, anti-Ro/SSA-, en anti-La/SSB-antilichamen
4. Negatief DIF van laesioneel EEM-like laesies

Minor criteria

1. De afwezigheid van infectieuze of medicamenteuze triggers
2. De afwezigheid van typische EEM locaties (acraal en mucosaal)
3. De aanwezigheid van ten minste één bijkomend SLE-criterium voor de diagnose van SLE, naast discoïde huiduitslag en ANA, en met uitsluiting van lichtgevoeligheid, vlindervormig erythem en orale ulcera

ANA: antinuclear antistoffen. CCLE: chronisch cutaan lupus erythematoses. DIF: direct immunofluorescentie. DLE: discoïde lupus erythematoses

In beide casussen werd na uitsluiten van SJS/TEN, de diagnose Rowell-syndroom (RS) in het kader van geneesmiddelgeïnduceerde SCLE gesteld, op basis van de klinische presentatie met blaarvorming en acute huidloslating, de opvallende afwezigheid van mucosale betrokkenheid, en de serologische bevindingen (positieve ANA, anti-SSA en anti-SSB).

Sinds de beschrijving van het Rowell-syndroom in 1963 bestaat er een voortdurend debat of RS een zelfstandige

entiteit vormt of een klinisch fenotype van SCLE is. RS werd destijds door Rowell et al. gedefinieerd als de combinatie van (discoïde) lupus erythematosus (LE) met erythema multiforme (EM)-achtige laesies en een karakteristiek immunologisch serologisch profiel. [3] De heterogeniteit van de gepubliceerde casussen heeft geleid tot een brede interpretatie van RS. In een systematische review uit 2012 gebaseerd op de toen 71 gepubliceerde gevallen was een duidelijke associatie tussen discoïde LE en EM slechts bij een minderheid van de gevallen aantoonbaar. [6] De meerderheid van de patiënten voldeed niet aan alle oorspronkelijke klinische en serologische criteria van Rowell et al.: zowel perniosis (chilblain lupus) als discoïde LE-laesies, die centraal stonden in de oorspronkelijke beschrijving, ontbraken in de meeste gepubliceerde gevallen. Daarnaast is inmiddels bekend dat het gespikkelde ANA-patroon, anti-Ro/SSA-antilichamen en RF ook voorkomen bij een aanzienlijk deel van de SCLE-populatie en dus niet als specifieke markers voor het RS kunnen worden beschouwd. Op grond hiervan concludeerden deze auteurs dat RS met EM-achtige huidafwijkingen een subset van SCLE met targetoïde laesies vertegenwoordigt, en geen afzonderlijk syndroom vormt. [6]

Deze bevinding wordt ondersteund door het pathologisch onderzoek van Herold et al., waarin het RS, SCLE en EEM histologisch en immunohistochemisch met elkaar werden vergeleken. [7] RS en SCLE vertoonden meerdere gemeenschappelijke kenmerken, waaronder periadnexale lymfocytair infiltraten, de afwezigheid van dermale eosinofielen en CD123-positiviteit in meer dan 10 procent van het inflammatoire infiltraat. Targetoïde laesies werden uitsluitend gezien bij RS en niet bij SCLE, terwijl directe immunofluorescentie positief (lupusband) was bij zowel RS als SCLE, maar negatief bij klassiek EM. Op basis van deze bevindingen pleitten de auteurs eveneens voor plaatsing van RS binnen het spectrum van cutane lupus erythematosus, waarbij CD123-kleuring werd voorgesteld als aanvullend diagnostisch hulpmiddel om RS van EM te onderscheiden. [7]

De laatste jaren wordt daarom steeds vaker geaccepteerd dat RS moet worden beschouwd als een zeldzame klinische variant van SCLE, en niet als een afzonderlijke entiteit. De overeenkomsten tussen RS en SCLE in demografisch profiel, voorgeschiedenis van LE, serologische kenmerken en histopathologische bevindingen ondersteunen dit. [8]

De diagnose RS kan bijzonder uitdagend zijn bij patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van LE (casus 2) en bij ernstige acute blaarvorming met huidloslating, waarbij de differentiële diagnose onder andere SJS/TEN omvat. Daarnaast is er ook een casus beschreven met uitgebreide mucosale betrokkenheid – niet passend bij het klassieke beeld van RS – bij chronisch gebruik van levetiracetam, waarbij het klinische, histologische en serologische beeld consistent was met RS, in het bijzonder met SCLE. [9] Levetiracetam als mogelijke trigger illustreert dat medicatie betrokken kan zijn bij het ontstaan van RS [9], vergelijkbaar met geneesmiddel geïnduceerde SCLE. Dit maakt de differentiële diagnose ten opzichte van SJS/TEN uitdagender. Naast medicatie zijn ook andere

triggers beschreven bij RS, zoals zonexpositie. [10]

Bij de meerderheid van RS-gevallen gaat de LE-diagnose vooraf aan de EM-achtige laesies, terwijl in enkele gevallen de huidafwijkingen de eerste manifestatie van LE waren. [10]

Een verdere diagnostische uitdaging is dat RS/SCLE – al dan niet door medicatie getriggerd – zich kan presenteren met blaarvorming en acute huidloslating. Een systematische review identificeerde en analyseerde, op basis van in totaal 132 publicaties, 95 gevallen met EEM-achtige laesies en 47 gevallen met SJS/TEN-achtige laesies. [5] Hierin werden twee subgroepen onderscheiden: SCLE/ACLE met EM-achtige huidafwijkingen en SCLE/ACLE met TEN-achtige huidafwijkingen. Daarnaast werd een homogeen groep geïdentificeerd met opvallende gelijktijdig voorkomen van chronische CLE en EM-like laesies, met frequente maar milde, systemische betrokkenheid. De auteurs stellen voor om uitsluitend deze laatste groep als RS te benoemen. [5]

Concluderend wordt bij acute huidloslating sterk geadviseerd het TEN-protocol [11] te volgen inclusief auto-immunoserologie, microbiologisch onderzoek en directe immunofluorescentie, om de differentiaaldiagnosen zoals geneesmiddelen geïnduceerd-SCLE te kunnen bevestigen. Men dient zich te realiseren, dat de laatste een andere dynamiek kent en een andere behandeling en aanpak vereist. Daarnaast is RS volgens de meest recente inzichten geen afzonderlijke nosologische entiteit, maar dient de term bij voorkeur te worden gereserveerd voor een subgroep van LE patiënten met EEM-achtige huidafwijkingen, in afwezigheid van ernstige systemische betrokkenheid.

TREFWOORDEN

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) - erythema exsudativum multiforme (EEM) - Stevens-Johnson syndroom (SJS)/Toxisch epidermale necrolyse (TEN)

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Lambers WM, Diercks GFH, Homan FM, Doornbos-van Meer B, Bootsma H, Westra J, de Leeuw K. Myxovirus resistance protein A is a useful additional histological marker in suspected cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 2020 Aug 17;100(15).
2. Nakashima T, et al. Immunohistopathological findings of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Clin Med.* 2017;6(11):107.
3. Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. *Arch Dermatol.* 1963;88:176–80.
4. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagne E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;142:343–6.
5. Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Sep;67(3):417–21.

6. Antiga E, Caproni M, Bonciani D, Bonciolini V, Fabbri P. The last word on the so-called 'Rowell's syndrome'? *Lupus*. 2012;21(6):577–85.
7. Herold M, Nielson CB, Braswell D, et al. Clinicopathologic comparison of Rowell syndrome, erythema multiforme, and subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1435–38.
8. Bachmeyer C, Chasset F. Rowell syndrome should be considered as a clinical presentation of subacute lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2026.
9. Gambichler T, Handke M, Pruessmann W, Boms S. A case of Rowell syndrome presenting with severe mucosal involvement. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2026.
10. Shah KS, Creadore A, Linden K, Doan L, Min MS. Erythema multiforme-like lesions triggered by sun exposure: A case of Rowell syndrome as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep*. 2026;69:70–3.
11. Website Lab Immunodermatologie UMCG SJS/TEN protocol www.immunoderma.org

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Horváth

E-mail: b.horvath@umcg.nl