



Terbinafine-geïnduceerde solaire urticaria

L. Lemarcq¹, E. Coussens², K. Vossaert², S. Lanssens²

Wij presenteren een casus waarbij solaire urticaria mogelijk te linken is aan terbinafine, een middel dat onnodig werd opgestart omwille van een klinisch vermoeden van onychomycose. Deze casus benadrukt het belang van een nauwkeurig klinisch onderzoek en nagelonderzoek alvorens terbinafine op te starten. Ondanks dat terbinafine doorgaans goed wordt verdragen, kan het in uitzonderlijke gevallen zeer hinderlijke nevenwerkingen hebben.

CASUS

Een 32-jarige vrouw ervaaarde sinds maart 2022 telkens na enkele minuten zonblootstelling een hevig jeukende, rode, oedemateuze huiduitslag ter hoogte van de aan zonlicht blootgestelde huid die spontaan verdween na 1 à 2 uren. Er werd nog geen behandeling gestart, maar ze probeerde om zonblootstelling zoveel mogelijk te mijden. Op de consultatie toonde ze foto's van een scherp begrensde urticariële huid-eruptie ter hoogte van de armen ontstaan na zonblootstelling (figuur 1 en 2). De systeemanamnese was negatief. Als medicatie nam ze sinds januari 2022 terbinafine 250mg 1x/dag op advies van de huisarts omwille van een klinische diagnose van onychomycose ter hoogte van de teennagels.

Naar aanleiding van de suggestieve anamnese en foto's werden lichttesten verricht die een urticariële reactie toonden na blootstelling aan UVA-licht en aldus de diagnose solaire urtica-

ria bevestigden (figuur 3). Er trad geen reactie op na blootstelling aan UVB-licht (figuur 4). Op het moment van de consultatie waren er klinisch geen aanwijzingen voor onychomycose en bij het verrichte nagelonderzoek waren zowel het rechtstreeks onderzoek als de schimmelkweek negatief. Terbinafine werd gestaakt en na enkele weken kon de urticariële reactie niet langer uitgelokt worden met dezelfde dosis UVA-licht wat het verband met terbinafine onzes inziens bevestigt. Voor zover wij weten, is dit nog maar de tweede gerapporteerde casus van solaire urticaria geïnduceerd door terbinafine.

DISCUSSIE

Solaire urticaria is een zeldzame vorm van induceerbare urticaria die ontstaat tijdens of direct na blootstelling aan ultraviolet (UV) en/of zichtbaar licht. Verschillende golflengten van het elektromagnetisch stralingsspectrum kunnen solaire urticaria induceren. Door middel van lichttesten kan de diagnose beves-



Figuur 1. Klinische foto: scherp begrensde urticariële reactie na zonblootstelling



Figuur 2. Klinische foto: scherp begrensde urticariële reactie na zonblootstelling

¹ Aios dermatologie, Dermatologie Maldegem, België

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem, België



Figuur 3. Lichttesten: urticariële reactie na blootstelling aan 2 joule UVA-licht



Figuur 4. Lichttesten: geen reactie na blootstelling aan 0,1 joule UVB-licht

tigd worden, alsook het actiespectrum bepaald worden. UVA- en zichtbaar licht zijn de meest frequente triggers. De pathofysiologie is nog niet volledig gekend. Volgens de basisprincipes van de fotobiologie worden de effecten van elektromagnetische straling op een levend organisme gemedieerd door een chromofoor dat specifieke golflengtes van het elektromagnetisch spectrum absorbeert (absorptiespectrum) en hierdoor moleculaire veranderingen induceert die aan de basis liggen van de biologische respons. Bij solaire urticaria zijn IgE-gemedieerde mestcelactivatie en -degranulatie met afgifte van histamine en andere mediators, volgend op de blootstelling van het chromofoor aan elektromagnetische stralen binnen het actiespectrum, de primaire moleculaire gebeurtenissen die de symptomen induceren. Dit klassieke pathogenetische model is gebaseerd op passieve transferexperimenten volgens het Prausnitz-Küstner principe uit de vroege twintigste eeuw. Hierbij werd serum van patiënten met solaire urticaria intradermaal geïnjecteerd bij gezonde vrijwilligers waarna de injectieplaats werd blootgesteld aan UV-radiatie. Het ontstaan van urticaria bij de gezonde vrijwilligers bevestigde de hypothese dat een serumfactor (chromofoor) na blootstelling aan het actiespectrum mestcelactivatie induceerde. Bij passieve transferexperimenten met serumewitfracties konden zowel de albumine- als globulinefractie solaire urticaria uitlokken wat leidde tot de hypothese dat de serumfactor ofwel een abnormaal serum chromofoor is, ofwel een abnormaal circulerend antilichaam tegen normale chromoforen in het serum of de huid. Experimenten met verschillende globulinefracties toonden dat het in het laatste geval vermoedelijk IgE-antilichamen betreft. Vanwege ethische bezwaren werd onderzoek later in vitro verricht waaruit bleek dat serumewitwitten met zeer uiteenlopend moleculair gewicht solaire urticaria kunnen induceren. Door analyse van de actiespectra werd gepoogd verder inzicht te krijgen in de causale chromoforen maar dit werd bemoeilijkt door de complexe invloed van de huid op de relatie tussen het

actie- en absorptiespectrum. Met de toenemende kennis over fotobiologie wordt duidelijk dat het klassieke model niet de volledige pathogenese van solaire urticaria weergeeft en het in werkelijkheid vermoedelijk een multifactorieel proces is. Dat bij een kwart van de patiënten solaire urticaria niet kan uitgelokt worden met lichttesten kan doordat het actiespectrum niet vervat zit in de testen, maar mogelijk wijst dit erop dat bij een deel van de patiënten meerdere chromoforen gelijktijdig geactiveerd dienen te worden of dat andere gelijktijdige fysieke of niet-fysieke stimuli nodig zijn om symptomen te induceren. Bij de transferexperimenten kon de rol van IgE-antilichamen bij solaire urticaria nooit rechtstreeks aangetoond worden waardoor de evidentie hiervoor beperkt is tot de werkzaamheid van omalizumab, een anti-IgE monokonaal antilichaam. Van omalizumab is gekend dat het ook een invloed heeft op niet-IgE-gemedieerde mechanismen die mogelijk eveneens van belang zijn bij solaire urticaria. Verder dient te worden onderzocht of er andere mechanismen zijn die mestcellen kunnen activeren, zoals rechtstreekse activatie door blootstelling aan elektromagnetische straling. De rol van genetische en omgevingsfactoren is bovendien ongekend. Samengevat blijft op heden onvolledig begrepen welke chromoforen betrokken zijn bij solaire urticaria en door welke mechanismen blootstelling aan elektromagnetische straling leidt tot mestcelactivatie en -degranulatie. [1]

Solaire urticaria is doorgaans idiopathisch. [2] Er zijn slechts enkele gerapporteerde gevallen waarbij solaire urticaria gelinkt werd aan medicatie, namelijk aan repirinast, tetracycline, progestagenen in orale contraceptiva en terbinafine. [2-5] Hierbij spreekt men van secundaire solaire urticaria. [3] Benoxaprofen, een NSAID dat intussen van de markt werd gehaald, en topisch gebruik van teer en pek werden gelinkt aan het ontstaan van een urticariële reactie bij lichttesten, maar aangezien solaire urticaria bij deze middelen niet de initiële klinische presentatie was, worden ze buiten beschou-

wing gelaten. [2] Voor zover ons bekend is dit de tweede casus van solaire urticaria die mogelijk geassocieerd is aan terbinafine, een allylamine antimycoticum. [4] Solitaire urticaria wordt, in tegenstelling tot allergische fotosensibiliteitsreactie en polymorfe lichtruptie, niet vermeld in de bijsluiter van terbinafine.

Door medicatie geïnduceerde fotodermatosen worden ruwweg ingedeeld in fototoxische en fotoallergische reacties. Fototoxische reacties zijn het gevolg van directe weefselschade door een door licht geactiveerd fotoproduct zonder dat een onderliggend immunologisch mechanisme betrokken is. Fotoallergische reacties daarentegen zijn immunologisch gemedieerd waarbij na sensitisatie type IV (T-cel-gemedieerde) overgevoeligheid ontstaat tegen een fotoallergeen. [3] De plaats van medicatie in het ontstaan van solaire urticaria is hypothetisch. Dat het antihistaminicum repirinast solaire urticaria kon uitlokken, is opmerkelijk wanneer rekening wordt gehouden met de vooropgestelde pathogenese. [2] Volgens Yap, et al. (2000) is secundaire solaire urticaria het gevolg van directe fotosensitisatie eerder dan dat het immunologisch gemedieerd is, al lijkt een klassieke fototoxi-

sche reactie bij de beschreven casus van tetracycline-geïnduceerde solaire urticaria onwaarschijnlijk vanwege de afwezigheid van pijn, het ontstaan van de reactie binnen enkele minuten na blootstelling aan zonlicht en het verdwijnen van de klachten binnen 1 à 2 uur. [3] Volgens Kuo, et al. (2014) kan de etiologie van solaire urticaria immunologisch of niet-immunologisch gemedieerd zijn in verschillende situaties. [4] Er wordt geen hypothese geformuleerd over hoe terbinafine of progestagenen in orale contraceptiva solaire urticaria kunnen uitlokken. [4-5]

De hypothese dat solaire urticaria bij deze casus geassocieerd is aan terbinafine is enerzijds gebaseerd op de tijdslijn waarbij terbinafine tijdens de winter werd opgestart en vanaf de eerste zomblootstelling in het voorjaar solaire urticaria optrad. Anderzijds namen de klachten na het staken van terbinafine stelselmatig af tot het volledig verdwijnen van de klachten na ongeveer 2 maanden, wat overeenstemt met de tijdsperiode waarbinnen op basis van de halfwaardetijd van 16,5 dagen verwacht wordt dat terbinafine uit het lichaam wordt geëlimineerd. Hoe terbinafine solaire urticaria kan induceren, blijft ongekend.

SAMENVATTING

Een jonge vrouw kwam op raadpleging vanwege een urticariële huidruptie die telkens na enkele minuten zomblootstelling ontstond op de aan zonlicht blootgestelde huid. Naar aanleiding van de suggestieve anamnese en klinische foto's werden lichttesten verricht die de diagnose solaire urticaria bevestigden. Solaire urticaria is een zeldzame aandoening waarvan de pathogenese niet volledig is gekend. Enkele gevallen werden beschreven waarbij medicatie mogelijk geassocieerd is aan het ontstaan van solaire urticaria. Bij deze casus lijkt solaire urticaria mogelijk gelinkt aan terbinafine die onnodig werd opgestart omwille van een klinisch vermoeden van onychomycose, zonder dat dit aan de hand van nagelonderzoek werd bevestigd. Deze casus benadrukt het belang van een nauwkeurig klinisch onderzoek en nagelonderzoek alvorens terbinafine op te starten. Ondanks dat terbinafine doorgaans goed wordt verdragen, kan het in uitzonderlijke gevallen zeer hinderlijke nevenwerkingen hebben met een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt.

TREFWOORDEN

Solaire urticaria – fotodermatose – terbinafine – onychomycose

SUMMARY

A young woman consulted because of an urticarial skin eruption that developed every time after a few minutes of sun exposure on sun-exposed skin. Based on the suggestive history and clinical pictures, phototesting was performed which confirmed the diagnosis of solar urticaria. Solar urticaria is an uncommon condition whose pathogenesis is incompletely understood. Some cases have been described where medication may be associated with the development of solar urticaria. In this case, solar urticaria seems to be linked to terbinafine, which was started unnecessarily because of a clinical suspicion of onychomycosis, without being confirmed through nail examination. This case highlights the importance of a careful clinical examination and nail examination before starting terbinafine. Although terbinafine is generally well tolerated, in exceptional cases it can have very annoying side effects with a major impact on the patient's quality of life.

KEYWORDS

Solar urticaria – photodermatosis – terbinafine – onychomycosis

LITERATUUR

1. McSweeney SM, Sarkany R, Fassihi H, Tziotzios C, McGrath JA. Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. *Exp Dermatol* 2022;31(4):586-593.
2. Morison WL. Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(3):155-6.
3. Yap LM, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline. *Australas J Dermatol*. 2000;41(3):181-4.
4. Kuo S, Sivamani RK. UVB-sensitive solar urticaria possibly associated with terbinafine. *Dermatol Online J* 2014;20(3)
5. Kurumaji Y, Shono M. Drug-induced solar urticaria due to repirinast. *Dermatology* 1994;188(2):117-21.

CORRESPONDENTIEADRES

Laure Lemarcq

E-mail: info@dermatologiemaldegem.be