‘Periodieke dermatosen’

Charlotte Burms[1], Tom Wolswijk[1,2], Myrurgia Abdul Hamid[3], Valerie Verstraeten[4], Frank van Leersum[2,4]

Veel huidziekten worden gekenmerkt door laesies die komen en gaan. Maar wanneer een patiënte cyclisch op exact dezelfde locaties opflakkeringen vertoont, verdient de anamnese bijzondere aandacht. Hormonale schommelingen beïnvloeden diverse inflammatoire dermatosen, maar niet elke cyclus-gebonden opflakkering is een rechtstreeks gevolg van de menstruele cyclus. Soms schuilt achter een ogenschijnlijke hormonale presentatie een ander oorzakelijk verband.

In deze case-series worden twee casus besproken van patiënten met een cyclische dermatose met verschillende oorzaak.

Casus 1 (auto-immuun progesteron dermatitis)

Een 28-jarige vrouw, gekend met atopisch eczeem presenteerde zich in 2024 voor het eerst op de poli dermatologie in het Maastricht UMC+ met gelichenificeerde gehyperpigmenteerde nummulaire plaques. Hoewel vroeger met name de jeuk op de voorgrond stond, waren haar laesies sinds 2 jaar vooral pijnlijk. De pijn trad op rondom de menstruatie. Mometason vetzalf gaf kortdurend verlichting, maar rondom de menses verergerden de klachten. Patiënte gebruikt dan naproxen als pijnstiller.

Klinisch werden in de flank, bij het bovenbeen rechts, op de dorsale hand links en rondom de lippen scherpbegrensde gehyperpigmenteerde en gelichenificeerde plaques in een livide vlekkerig patroon gezien (figuur 1). Anamnestisch zou patiënte ook een aantal keren vesikels gezien hebben. Er werd een differentiaal diagnose opgesteld van een post-herpetisch beeld, atopisch eczeem, psoriasis, lupus erythematodes (LE), mycosis fungoides en een auto-immuunprogesteron dermatitis. Een biopt, labonderzoek en PCR voor varicella zoster (VZV) en herpes zoster (HSV) werden ingezet, waarna direct werd gestart met een mometason vetzalf voor het gelaat, clobetasol zalf onder occlusie voor het lichaam en emolliens.

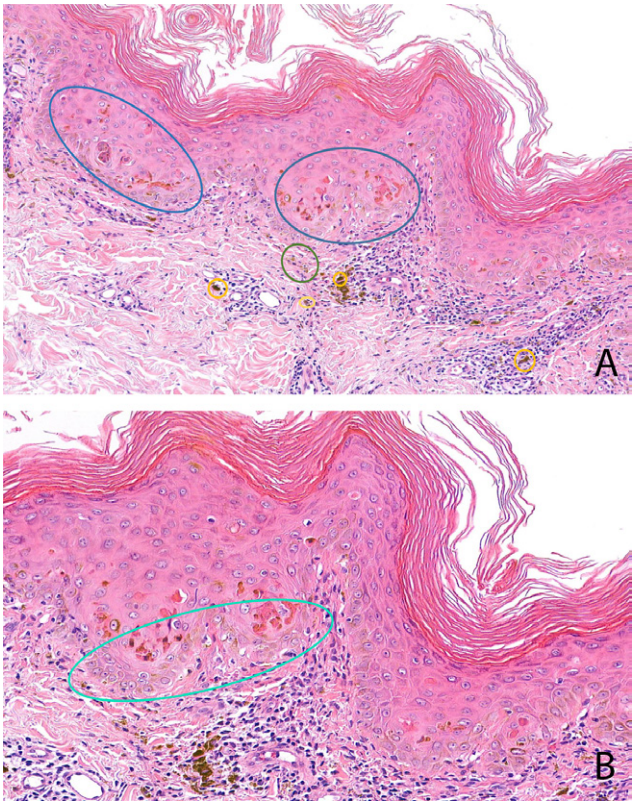
De PCR voor HSV en VZV bleken negatief. Histologisch werd een interfase dermatitis gezien met hoofdzakelijk patroon van dyskeratotische cellen en dermale eosinofiele graulocyten (figuur 2). Het beeld was meest passend bij een fixed drug eruption (FDE). Een auto-immuunziekte zoals LE of dermatomyositis was histopathologisch gezien ook een mogelijkheid doch op basis van de kliniek werd besloten tot een auto-immuun progesteron dermatitis met huidafwijkingen passend bij FDE.

In overleg met de gynaecoloog werd gestart met ethinylestradiol/levonogestrel zonder stopweek. Patiënte is sinds start hiervan klachtenvrij.



Figuur 1. Klinische presentatie van een 28-jarige vrouw met auto-immuunprogesteron dermatitis.
Onder andere in het gelaat (A) in de flank (C) werden scherpbegrensde livide en in een vlekkerig patroon focaal gehyperpigmenteerde gelichenificeerde vlakke plaques waargenomen. Vesikels die anamnestisch door patiënte beschreven werden konden niet geobjectiveerd worden, al werden in de hals (B) wel enkele lenticulaire erosies waargenomen alwaar de PCR voor varicella zoster en herpes zoster werden afgenomen. Een biopt werd afgenomen centraal in de laesie op de flank (D).

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Arts-onderzoeker GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Universiteit Maastricht, Maastricht
3. Patholoog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
4. Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 2. Histologische presentatie van een 28-jarige vrouw met auto-immuunprogesteron dermatitis.
Hematoxiline-eosine kleuringen van coupes met een gescande vergroting van 10/41x (A) en 16/41x (B). Microscopisch is een verruceus oppervlak met papillomatose zichtbaar. De epidermis toont regelmatige acanthose met opvallende clusters van dyskeratotische cellen ter hoogte van de basale en suprabasale cellagen (donkerblauwe cirkels). Er is sprake van een bandvormig rondkernig ontstekingsinfiltraat. Ter plaatse van deze interfaseontsteking wordt onderbreking van het basaalmembraan waargenomen (lichtblauwe cirkels). Het ontstekingsinfiltraat breidt zich perivasculair uit tot middermaal, zonder aantasting van de vaatwanden. Dit infiltraat bestaat voornamelijk uit lymfocyten, met enkele eosinofiele granulocyten en melanofagen (gele cirkels). Daarnaast is losse melaninedepositie zichtbaar (groene cirkel).

Achtergrond casus 1

Auto-immuun progesteron dermatitis wordt gekenmerkt door recidiverende cyclische erupties gedurende de luteale fase van de menstruele cyclus waarin serumprogesteron levels stijgen onder invloed van het ovariële corpus luteum. [1] Aan het einde van de luteale fase worden de klachten minder, of verdwijnen deze zelfs. [1] Het betreft een auto-allergische reactie voor endogeen progesteron. [1] Medicatie die de ovulatie onderdrukken zoals orale contraceptie geven symptoomverlichting. [1] De huiderupties die ontstaan bij een auto-immuun progesteron dermatitis zijn zeer variabel. Erytheem, urticaria, eczemateuze plaques en vesikels worden beschreven. [1-3]

Een presentatie van een auto-immuun progesteron dermatitis als FDE wordt naar schatting in slechts 1% van de gevallen gezien en wordt slechts in enkele case reports beschreven. [3-8] Er is tevens één case report beschreven van een patiënt met auto-immuun progesteron dermatitis welke zich uitte als urticaria, maar waarbij na intradermale injectie met progesteron in het kader van diagnostiek, de klinische presentatie veranderde in een fixed-drug-like beeld. [9].

Hoewel een intradermale test met progesteron extra ondersteuning kan bieden in de diagnostiek van een auto-immuun progesteron dermatitis, is deze test weinig specifiek. Verschillende studies beschrijven irritatieve reacties na injectie, wat de interpretatie van deze test bemoeilijkt. In een cohort met gezonde controle proefpersonen had maar liefst 90% een fout-positieve testuitslag. [2] Daarnaast beïnvloedt deze test zelden het beleid voor de patiënt. Klinische remissie bij orale anticonceptie bevestigt de diagnose. [10]
Sommige patiënten ervaren geen klachten meer gedurende zwangerschap, en sommige patiënten blijven zelfs klachtenvrij na de zwangerschap. Een potentiële verklaring hiervoor is dat gedurende de zwangerschap progesteronlevels langzaam stijgen, waardoor er maternale desensitisatie optreedt. [11]

Casus 2 (fixed-drug eruptie)

In oktober 2025 presenteerde zich een 26-jarige vrouwelijke patiënt op de polikliniek dermatologie in verband met sinds één jaar bestaande recidiverende huidafwijkingen op het bovenste ooglid links mediaal, de onderlip links en de kin links, welke cyclisch optreden rondom de menstruatie. Klinisch is er sprake van prodromale jeuk waarna erythemateuze plaques en bullae ontstaan, die na enkele dagen spon-



Figuur 3. Klinische presentatie van een 29-jarige vrouw met fixed drug eruption.
Tijdens vroege presentatie op de onderlip links twee bullae op erythemateuze ondergrond met op het linker bovenooglid een erythemateuze vlakke plaque (A). Een latere presentatie toonde op de gekende plek op de linker onderlip, op het linker bovenooglid en links op de kin erythemateuze plaques (B). Ten tijde van contactallergologisch onderzoek met ibuprofen 10% werd op dag 4 (C) en dag 7 (D) geen reactie waargenomen.

taan in remissie gaan (figuur 3). Patiënt werd door de huisarts reeds behandeld met fusidinezuur zalf en verschillende systemische antibiotica, zonder effect.

De medische voorgeschiedenis en anamnese waren niet bijdragend. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een auto-immuun progesteron dermatitis dan wel recidiverende HSV-infecties met paraviraal beeld. Ter uitsluiting van een virale oorzaak werd op twee verschillende momenten een PCR voor HSV en VZV verricht; beide bepalingen waren negatief. Tevens werd aan patiënt gevraagd een dagboek bij te houden van de klachten en eventueel luxerende factoren. Patiënt werd verwezen naar de immunoloog voor intradermale tests met progesteron waaruit een negatieve testuitslag volgde. Desondanks werd onder de werkdiagnose een auto-immuun progesteron dermatitis na overleg met de gynaecoloog gestart met Microgynon '30.

Bij de controle afspraak na 4 maanden bleek patiënt gedurende twee menstruele cycli klachtenvrij te zijn geweest en niet gestart te zijn met orale anticonceptie. In retrospect gaf de patiënt aan vermoedelijk naproxen te hebben gebruikt tijdens eerdere menstruaties, hetgeen zij ten tijde van het initiële consult had ontkend. Op basis van deze aanvullende anamnese werd de eerdere werkdiagnose van een auto-immuun progesteron dermatitis veranderd in een FDE op basis van naproxen. In overleg met de patiënt werd besloten tot een gecontroleerde provocatie met naproxen welke resulteerde in een uitlokking van de voor de patiënt bekende huidafwijkingen.

Op basis van de klinische presentatie en de positieve provocatie werd de diagnose FDE gesteld. Patiënt kreeg het advies naproxen in de toekomst te vermijden. Daarnaast werd zij geïnformeerd over de mogelijkheid van kruisreactiviteit met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Tijdens latere telefonische controle rapporteerde zij geen nieuwe episoden meer te hebben doorgemaakt. Ter evaluatie van eventuele kruisreactiviteit met andere NSAID's werd een afspraak ingepland voor epicutane plakproeven met ibuprofen 10%. Hierbij werd een epicutane plakproef verricht op de kin links, waar patiënt voorheen huidafwijkingen had. Bij aflezing na dag 3, 5 en 7 werd geen reactie gezien (figuur 3).

Achtergrond casus 2

De pathogenese van FDE berust op een vertraagde, T-celgemedieerde overgevoeligheidsreactie, waarbij geneesmiddel specifieke residente weefsel gebonden $CD8^+$-geheugen-T-cellen achterblijven in eerder aangedane huid. [12,13] Bij hernieuwde blootstelling aan het causale geneesmiddel worden deze cellen snel gereactiveerd, met afgifte van inflammatoire cytokinen en cytotoxische mediatoren tot gevolg. [12,13] Hierdoor ontstaat apoptose van keratinocyten en treedt een recidief van de huidlaesies op dezelfde anatomische locaties op. [12,13]

Hoewel de meeste FDEs een mild beloop kennen, kan herkenning en staken van het veroorzakende geneesmiddel verdere blootstelling en uitbreiding van de erupties voorkomen. [14] Daarnaast bestaat er een zeldzaam spectrum van ernstigere vormen, waaronder gegeneraliseerde bulleuze FDE, die klinisch kan overlappen met ernstige cutane geneesmiddelreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. [11] Het herkennen van de diagnose en identificatie van het verantwoordelijke geneesmiddel en eventueel biochemisch structureel verwante medicatie zijn daarom essentieel. [14]

Epicutane plakproeven op eerdere FDE-locaties kunnen nuttig zijn voor het stellen van de diagnose, echter wordt hernieuwde toediening van het verdachte geneesmiddel beschouwd als de gouden standaard om vast te stellen of het geneesmiddel de FDE veroorzaakt. [15]

NSAIDs behoren naast antibiotica tot de meest frequent gerapporteerde uitlokkers van FDE. [16] Naproxen is een propionzuurderivaat met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen. Hoewel kruisreactiviteit tussen geneesmiddelen met vergelijkbare moleculaire structuren mogelijk is, is er tot op heden geen kruisreactie gevonden tussen naproxen en anderen propionzuurderivaten zoals ibuprofen en ketoprofen. [17] Dit werd ook bevestigd in onze patiënt met een epicutane plakproef met ibuprofen, hierbij ontwikkelde onze patiënt geen cutane reactie.

Overlap

Het cyclische beloop en de clinico-anamestische presentatie in beide patiënten deed in eerste instantie vermoeden dat het om eenzelfde ziektebeeld zou gaan. Auto-immuun progesteron dermatitis en FDE zijn zeldzame aandoeningen die klinisch en histopathologisch overlap kunnen vertonen. Beide ziektebeelden kunnen zich presenteren als recidiverende, scherp begrensde erythemateuze tot livide plaques met hierbij eventueel een vesiculo-bulleus beeld welke na remissie postinflammatoire hyperpigmentatie kunnen achterlaten. [1,11]

Histopathologisch worden bij beide aandoeningen een interfase dermatitis met vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten en een oppervlakkig perivasculair lymfocytair infiltraat beschreven, waardoor een huidbiopt vaak onvoldoende is om beide te differentiëren. Tevens wordt histopathologisch onderscheid maken extra bemoeilijkt als het om een FDE-achtige presentatie van auto-immuun progesteron dermatitis gaat. [3,11,14,18]

Bij een FDE-achtige presentatie van auto-immuun progesteron dermatitis is een zorgvuldige anamnese van groot belang om de diagnose te stellen. Dit vereist bijzondere aandacht voor het gebruik van NSAID's, pijnstillers die in het kader van dysmenorroe regelmatig worden gebruikt. [7,19] Daarnaast is het opvallend dat bij een auto-immuun progesteron dermatitis de klachten vaak optreden 2-3 dagen voorafgaand aan de menses, terwijl een FDE op basis van een NSAID pas ontstaat binnen enkele uren tot dagen nadat het analgeticum genomen wordt. [12]

Een opvallende overeenkomst is dat beide aandoeningen kunnen recidiveren op identieke anatomische locaties, wat differentiaal diagnostisch een uitdaging oplevert en het belang

van een goede anamnese onderstreept. [14,20] Voor FDE is dit mechanisme goed onderbouwd door de aanwezigheid van persisterende intra-epidermale $CD8^+$ effector memory T-cellen. [14] Bij auto-immuun progesteron dermatitis is een dergelijke locatie gebonden immuunrespons niet aangetoond, maar kan het terugkerende karakter van de erupties mogelijk worden verklaard door cyclische hormonale stimulatie van progesteron specifieke immuunreacties in de huid. [3,18]

Leerpunten

- Auto-immuun progesteron dermatitis is een auto-allergische reactie voor endogeen progesteron, welke zich naar schatting in 1% van de gevallen klinisch als een fixed-drug eruption kan presenteren.
- NSAIDs worden regelmatig gebruikt bij dysmenorroe en zijn frequente uitlokkers van een fixed-drug eruption. Bij een fixed-drug eruption op een specifieke NSAID kan behandeling met een andere NSAID overwogen worden. Er is geen kruisreactiviteit bekend tussen naproxen, ibuprofen en ketoprofen.
- Voor de differentiatie tussen auto-immuun progesteron dermatitis en een fixed-drug eruption door NSAIDs voor dysmenorroe, is een anamnese met specifieke aandacht voor periodiek genomen medicatie en de daarbij horende tijdsrelatie van groot belang.

Trefwoorden

Auto-imuun progesteron dermatitis - fixed-drug eruption – NSAID

Literatuur

1. *Herzberg AJ, Strohmeyer CR, Cirillo-Hyland VA. Autoimmune progesterone dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995;32(2):333-8.*
2. *Aghazadeh N, Berry NA, Torgerson RR, Park MA, Davis DMR. Autoimmune progesterone dermatitis: a retrospective case series. International Journal of Women's Dermatology. 2022;8(3):e009.*
3. *Nguyen T, Ahmed AR. Autoimmune progesterone dermatitis: update and insights. Autoimmunity reviews. 2016;15(2):191-7.*
4. *Bhardwaj N, Jindal R, Chauhan P. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. BMJ Case Reports CP. 2019;12(11):e231873.*
5. *Asai J, Katoh N, Nakano M, Wada M, Kishimoto S. Case of autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. The Journal of dermatology. 2009;36(12):643-5.*
6. *Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2017;15(2):219-20.*
7. *Mokhtari R, Sepaskhah M, Aslani FS, Dastgheib L. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption: a case report. Dermatology Online Journal. 2017;23(6).*
8. *Ram JM, Patolia RV. Cyclical fixed drug eruption as a manifestation of autoimmune progesterone dermatitis: A case report. Indian Dermatology Online Journal. 2026:10.4103.*
9. *Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. Journal of Dermatology. 2014;41(5):447-8.*
10. *Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. A case of autoimmune progesterone dermatitis misdiagnosed as allergic contact dermatitis. Allergy, asthma & immunology research. 2011;3(2):141-4.*
11. *Stephens C, Black M, editors. Perimenstrual eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. Seminars in dermatology; 1989.*
12. *Anderson HJ, Lee JB. A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption. Medicina (Kaunas). 2021;57(9).*
13. *Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(4):316-21.*
14. *Lee A-Y. Fixed drug eruptions: incidence, recognition, and avoidance. American journal of clinical dermatology. 2000;1(5):277-85.*
15. *Gonzalo M, Alvarado M, Fernandez L, Rosendo R, Gonzalez G. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. British Journal of Dermatology. 2001;144(6):1291-2.*
16. *Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. American Journal of Clinical Dermatology. 2020;21(3):393-9.*
17. *Ferreira C, Corrales T, Guilherme A. Fixed drug eruption on the tongue due to naproxen. J investig allergol clin immunol. 2020:358-9.*
18. *Carrasco-Zuber JE, Álvarez-Véliz S, Moll-Manzur C. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as generalized fixed drug eruption. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese). 2018;93(6):874-7.*
19. *Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane database of systematic reviews. 2015(7).*
20. *Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. European Journal of Dermatology. 2007;17(3):201-8.*

Correspondentieadres

Charlotte Burms

E-mail: charlotte.burms@mumc.nl