

Erythrodermie en paraneoplastische dermatosen

V. Sigurdsson

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. Vigfús Sigurdsson, huidarts
Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Tel.: +31 (0)88 757 3607
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl*

ERYTHRODERMIE

Erythrodermie (ED) is een gegeneraliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering.^{1,3} ED komt niet vaak voor. In een epidemiologisch onderzoek in Nederland bleek de jaarlijkse incidentie 0,9 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners te zijn. De gemiddelde leeftijd bij de diagnose ligt rond de 60 jaar.⁴ Het ziektebeeld komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.^{1,2} Deze patiënten hebben ook diverse andere klinische verschijnselen, zoals vermoeidheid, jeuk, ectropion, een koud gevoel met soms ondertemperatuur, naast lymfadenopathie. Oedeem van de onderbenen, onychopathie, alopecie en hyperkeratose van handpalmen en voetzolen zijn ook symptomen die gezien kunnen worden. De verschillende klinische verschijnselen zijn niet specifiek voor een bepaalde diagnose.³

ED kan verschillende oorzaken hebben: exacerbatie van een pre-existente dermatose (45%), geneesmiddelenreactie (19%), cutaan lymfoom (8%), paraneoplasie (1-2%) of idiopatisch (26%).^{1,3} In de groep van

de pre-existente dermatosen is psoriasis de meest voorkomende oorzaak, gevolgd door constitutioneel eczeem, contactallergisch eczeem en seborroïsch eczeem.^{1,3} In tabel 1 staan pre-existente dermatosen die ED kunnen veroorzaken op een rij.^{1,3} Een groot

Tabel 2. Geneesmiddelen die erythrodermie kunnen veroorzaken.¹

Vaak	
Allopurinol	Fenobarbital
Bètalactamantibiotica	Fenytoïne
Carbamazepine/oxcarbazepine	Sulfasalazine
Goudpreparaten	Sulfonamiden
Minder vaak	
Captopril/Lisinopril	Lithium
Carboplatin/cisplatin	Minocycline
Cytarabine	Omeprazol/lansoprazol
Cytokines (IL-2/GM-CSF)	Ribavirine
Dapson	Teleprevir
Hydroxychloroquine/chloroquine	Thalidomide
Isoniazide	Tocilizumab
Isotretinoïne/acitretine	Vancomycine
Zelden	
Abacavir	Methotrexaat
Amiodaron	Mitomycine
Acetylsalicylzuur	Nifedipine/diltiazem
Aztreonam	NSAIDs
Bètablokkers	Penicillamine
Chloorpromazine	Pentostatin
Cimetidine	Pseudoephedrine
Ciprofloxacine	Rifampicine
Clofazimine	Sint-janskruid
Codeïne	Sulfonylureumderivaten
Erytopoëtine	Terbinafine
Fluorouracil	Tobramycine
Imatinib	Tramadol
Indinavir	Vinca-alkaloïden
Lamotrigine	Zidovudine

Tabel 1. Pre-existente dermatosen die erythrodermie kunnen veroorzaken

Psoriasis	Constitutioneel eczeem
Contactallergisch eczeem	Seborroïsch eczeem
Pityriasis rubra pilaris	Pemfigus foliaceus
Papuloerythroderma of Ofuji	Chronische actinische dermatitis
Hypereosinofiel syndroom	Scabies crustosa
Lichen planus	Graft versus host
SCLE	Dermatomyositis
Dermatomyose	Mastocytose

Tabel 3. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van het klinisch beeld.

Hyperkeratotische en prolifererende dermatosen	Hyperpigmentatie
Acanthosis nigricans	Hyperpigmentatie bij een ectopische cushingsyndroom
Teken van Leser-Trélat	
Acanthosis palmaris (tripe palms)	Purpura en petechiën
Ichthyosis acquisita	Kleinevatenvasculitis
Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)	Amyloïdosis
Inflammatoire dermatosen	Sclerodermieachtige dermatosen
Neutrofile dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	Scleromyxoedeem
Dermatomyositis bij volwassenen	Scleroedema
Erythrodermie	Overige paraneoplastische dermatosen
Erythema gyratum repens	Hypertrichosis lanuginosa (verworven)
Necrolytisch migrerend erytheem	Jeuk/Pruritus
Bulleuze dermatosen	Multicentrische reticulohistiocytose
Paraneoplastische pemphigus	Necrobiotisch xantogranuloom
Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)	Xanthoma planum

scala aan geneesmiddelen kan ED veroorzaken. De meest voorkomende zijn: allopurinol, bètalactamantibiotica en carbamazepine. In tabel 2 staan geneesmiddelen vermeld die ED kunnen veroorzaken.¹ Deze lijst is niet eindig, want elk jaar komen er meer geneesmiddelen bij.

Vaak is het mogelijk om de oorzaak van de ED te bepalen op basis van de anamnese en het klinisch beeld. Dit is in het bijzonder het geval bij een exacerbatie van een bekende dermatose en bij ED op basis van een geneesmiddelenreactie. In alle andere gevallen is verdere diagnostiek noodzakelijk, zoals histopathologisch onderzoek, immunohistochemisch onderzoek, immunofenotypering en klonaliteit van bloedlymfocyten. Een paraneoplastische ED moet uitgesloten worden wanneer er geen andere oorzaak gevonden wordt voor de ED.³ Als bovengenoemde onderzoeken niet tot een diagnose hebben geleid, heeft de patiënt een idiopathische ED.¹ In de acute fase, voordat een oorzaak van de ED gevonden is, is een indifferente therapie geïndiceerd. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.¹

PARANEOPLASTISCHE DERMATOSEN

Paraneoplastische verschijnselen doen zich voor bij 7-15% van de patiënten met kanker.^{5,6} Paraneoplastische dermatosen vormen hierbij echter een minderheid.^{5,6} Deze dermatosen zijn dermatosen die een indirect gevolg zijn van een onderliggend maligne proces dat doorgaans van interne aard is. Kenmerkend is het parallelle beloop van de opkomst van de dermatose met de maligniteit, verdwijning bij een succesvolle behandeling en recidief bij een progressie of metastasen van de maligniteit.⁷ Paraneoplastische dermatosen kunnen (maanden tot jaren) voor de ontdekking van de onderliggende maligniteit verschijnen. Daarom is het heel belang-

rijk om deze dermatosen te herkennen en zo nodig op zoek te gaan naar een mogelijke onderliggende maligniteit.⁷

In tabel 3 staan paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van het klinisch beeld.⁸ In tabel 4 zijn dezelfde dermatosen ingedeeld op basis van de relatie met de interne maligniteiten.⁷ En tot slot staan in tabel 5 deze dermatosen ingedeeld op basis van bij wat voor type maligniteiten (hematologische of solide tumoren) deze dermatosen vooral voorkomen.^{5,9} Het herkennen en het diagnosticeren van een paraneoplastische dermatose is meestal geen grote uitdaging. De uitdaging ligt meer in de beslissing om wel of niet, en hoe uitgebreid, aanvullend onderzoek te verrichten. Bij dermatosen die praktisch altijd een relatie hebben met een maligniteit (tabel 4) hoort bij alle patiënten uitgebreid gescreend te worden. Bij dermatosen waarbij de relatie minder sterk is (tabel 4), is dit veel gecompliceerder. In tekstboeken en artikelen worden hierover in het algemeen geen goede adviezen gegeven.^{5,9} Er is wel een uitzondering. De Nederlandse Richtlijn voor Dermatomyositis, die wel oud is, geeft wel concrete aanbevelingen.¹⁰ Bij dermatomyositis bij volwassenen dient in ieder geval te worden gescreend op de volgende tumoren: ovarium-, long-, borst- en maagdarmkanker. Aangezien beschreven is dat ook andere maligniteiten vaker voorkomen, dient steeds een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen en een zorgvuldig lichamenlijk onderzoek te worden verricht.

De richtlijn geeft zelfs advies over wat te onderzoeken. Het screenen op maligniteit omvat de volgende aspecten: een volledige anamnese, waarbij onder meer gericht wordt gevraagd naar anorexie en gewichtsverlies, anaal/vaginaal bloedverlies, defecatiepatroon, nachtzweeten, koorts, roken en familie-anamnese (uitvragen op voorkomen van mamma-,

Tabel 4. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van de relatie met de interne maligniteit.

Dermatosen die praktisch altijd gerelateerd zijn aan een interne maligniteit	Dermatosen die zelden gerelateerd zijn aan een interne maligniteit
Acanthosis palmaris (tripe palms)	Amyloïdosis
Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)	Erythrodermie
Erythema gyratum repens	Ichthyosis acquisita
Hyperpigmentatie bij een ectopisch cushingsyndroom	Jeuk/Pruritus
Hypertrichosis lanuginosa (verworven)	Kleinevatenvasculitis
Necrolytisch migrerend erytheem	Multicentrische reticulohistiocytose
Paraneoplastische pemphigus	Necrobiotisch xanthogranuloom
Teken van Leser-Trélat	Scleromyxoedeem
Dermatosen die sterk gerelateerd zijn aan een interne maligniteit	Scleroedema
Acanthosis nigricans	Xanthoma planum
Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)	
Dermatomyositis	
Neutrofyle dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	

ovarium en colorectale tumoren). Verder een gedegen lichamenlijk onderzoek met speciale aandacht voor palpabele lymfeklieren, palpatie borsten, rectaal toucher en bij vrouwen gynaecologisch onderzoek. Aanvullend onderzoek: laboratoriumonderzoek (inclusief hematomorfolgie), (spiraal-)CT-thorax, mammografie, en afhankelijk van bevindingen bij de anamnese en het lichamenlijk onderzoek eventueel CT-scan/echografie van het abdomen en bekken of een coloscopie. Het verhoogde risico op maligniteiten vergt jaarlijks gedurende drie jaar een herhaling van de ‘volledige anamnese’ en van het ‘gedegen lichamenlijk onderzoek’. In de twee volgende jaren is nog steeds verhoogde waakzaamheid nodig. Het screenen op maligniteit kan door de behandelend arts zelf

gebeuren als hij/zij de vereiste bekwaamheid daarvoor heeft, of patiënt moet worden verwezen naar een internist en/of gynaecoloog.¹⁰

Bij andere dermatosen ligt de beslissing over hoeveel onderzoek in te zetten bij de individuele dermatoloog/behandelaar. Het is wel aan te bevelen om bij alle patiënten met paraneoplastische dermatosen een uitgebreide en degelijke anamnese af te nemen met gerichte vragen over alle tracti. Ook vragen over recent gewichtsverlies, nachtzweeten en andere B-symptomen zijn op zijn plaats. Verder hoort er een degelijk lichamenlijk onderzoek met, onder andere, palpatie van alle lymfklierstations bij. De beslissing om verder onderzoek te verrichten berust vervolgens op het desbetreffende ziektebeeld

Tabel 5. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van of deze hoofdzakelijk bij hematologische maligniteiten of solide tumoren voorkomt.

Dermatosen die vooral gerelateerd zijn aan hematologische maligniteiten	Dermatosen die vooral gerelateerd zijn aan solide tumoren
Amyloïdosis	Acanthosis nigricans
Ichthyosis acquisita	Acanthosis palmaris (tripe palms)
Jeuk/Pruritus	Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)
Kleinevatenvasculitis	Dermatomyositis
Necrobiotisch xanthogranuloom	Erythema gyratum repens
Neutrofyle dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	Erythrodermie
Paraneoplastische pemfigus	Hyperpigmentatie bij een ectopisch cushingsyndroom
Scleroedema	Hypertrichosis lanuginosa (verworven)
Scleromyxoedeem	Multicentrische reticulohistiocytose
Xanthoma planum	Necrolytisch migrerend erytheem
	Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)
	Teken van Leser-Trélat

(tabel 4) en de uitkomsten van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek. Een voorbeeld waar een anamnese en een lichamenlijk onderzoek belangrijk is, is bij patiënten met acanthosis nigricans (AN). AN is veruit in de meeste gevallen benigne en gerelateerd aan adipositas en insulineresistentie. Slechts in een minderheid van de gevallen is er sprake van onderliggende maligniteit. Bij maligne AN is vaker sprake van een acuut begin van de klachten en deze beginnen vaker op oudere leeftijd. De patiënt is in het algemeen niet dik en heeft vaak aanvullende klachten, zoals recent gewichtsverlies. De klachten van de AN maligna zijn ook vaak ernstiger en uitgebreider, zoals AN van de mondholte, handpalmen en de voetzolen. Deze patiënten hebben ook vaak last van uitgebreide fibromata pendulanta en snel opkomende verrucae seborrhoeicae (teken van Leser-Trélat).⁵⁻⁹ Bij een patiënt met bovengenoemde anamnese en lichamenlijk onderzoek is een uitgebreide screening op maligniteit meer dan gerechtvaardigd. Bij dermatosen waar vooral hematologische maligniteiten de onderliggende oorzaak zijn (tabel 5), is naast een anamnese en lichamenlijk onderzoek altijd een routine bloedbeeldonderzoek met onderzoek op paraproteïnen geïndiceerd.

Concluderend, bij paraneoplastische dermatosen met een sterke relatie tot een maligniteit en bij patiënten met dermatomyositis is het advies om altijd uitgebreid te screenen op een maligniteit. Bij de andere dermatosen is meer het advies om dit te overwegen op basis van het onderliggend ziektebeeld, een uitgebreide anamnese en lichamenlijk onderzoek.

SAMENVATTING

Erythrodermie (ED) is een gegeneraliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering. Het is een zeldzaam ziektebeeld, dat een uitingsvorm van verschillende huidziekten kan zijn. De behandeling van patiënten met ED is in de acute fase, voordat een oorzaak van de ED gevonden is, indifferent. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.

Paraneoplastische dermatosen zijn dermatosen die een indirect gevolg zijn van een onderliggend maligne proces dat doorgaans van interne aard is. Bij paraneoplastische dermatosen met een sterke relatie tot een maligniteit en bij patiënten met dermatomyositis is het advies om altijd uitgebreid te screenen op een maligniteit. Bij de andere dermatosen is meer het advies om dit te overwegen op basis van het onderliggend ziektebeeld, een uitgebreide anamnese en lichamenlijk onderzoek.

TREFWOORDEN

erythrodermie – paraneoplastische dermatosen – paraneoplastische verschijnselen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Sterry W, Steinhoff M. Erythroderma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV editors. *Dermatology 3e ed.* Mosby 2012:171-81.
2. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care* 2015;28:228-36.
3. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-7.
4. Sigurdsson V, Steegmans PHA, van Vloten WA. The incidence of erythroderma. A survey among all dermatologists in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:675-8.
5. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:593-600.
6. Tarin D. Update on clinical and mechanistic aspects of paraneoplastic syndromes. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32:707-21.
7. Schwarzenberger K, Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV editors. *Dermatology 3e ed.* Mosby 2012:761-83.
8. Owen C. Cutaneous manifestations of internal malignancy. In: *UpToDate (www.uptodate.com)*. Callen J, Ofori AO editors. Walters Kluwer 2017.
9. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:73.
10. Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Alphen aan den Rijn, Van Zuiden Communications BV, 2006.

SUMMARY

Erythroderma is characterised by generalized erythema and infiltration of the skin most often with exfoliation. It is a rare disease with many different causes. The treatment in the early stages is symptomatic but later on, when the cause is determined, more disease specific. Paraneoplastic dermatoses are a group of skin disorders that have a strong association with internal malignancies. In patients with paraneoplastic dermatoses with a very strong association with an internal malignancy and in patients with dermatomyositis an extensive screening for malignancy is recommended. For other paraneoplastic dermatoses a less extensive screening, is in most cases, sufficient.

KEYWORDS

erythroderma – cutaneous paraneoplastic syndromes – cutaneous manifestations of internal malignancy