

De huidreactie ‘eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy’ (EPPER) bij een patiënte met borstkanker

A cutaneous reaction in a breast cancer patient undergoing irradiation called ‘eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy’ (EPPER)

drs. H.Q. Telkamp¹, drs. F.E. Bellot², prof. dr. M. Verheij³

SAMENVATTING

In deze casusbeschrijving wordt een zeldzame cutane bijwerking van radiotherapie geïllustreerd, genaamd ‘eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy’ (EPPER), bij een patiënte met een mammacarcinoom. De klinische bevindingen zijn breed en variëren van erythemateuze papels tot rode bullae. Lokale of gegeneraliseerde pruritus komt hierbij vaak voor. Over de pathogenese van EPPER is weinig bekend. Histologisch kenmerkt EPPER zich door een perivasculaire eosinofiele infiltratie in de dermis. Bij de patiënt die zich tijdens of na bestraling presenteert met een atypische matig tot ernstige huidreactie, behoort EPPER tot de differentiaaldiagnose. Onderbreking van de radiotherapie kan worden overwogen als dit beeld zich ontwikkelt tijdens de behandeling.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:256-9)

SUMMARY

In this case report, a rare cutaneous side effect of radiotherapy called ‘eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy’ (EPPER) is illustrated in a patient with breast cancer. The clinical findings are broad and vary from erythematous papules to red bullae. Local or generalized pruritus is common. Little is known about the pathogenesis of EPPER. Histologically, EPPER is characterized by a perivascular eosinophil infiltration of the dermis. When a patient presents with an atypical moderate to severe skin reaction during or after radiotherapy, the differential diagnosis should include EPPER. Interruption of radiotherapy should be considered if these symptoms develop during treatment.

INLEIDING

Binnen de radiotherapie komen huidreacties ten gevolge van de behandeling vaak voor; meestal worden deze gediagnosticeerd als radiatiedermatitis. Deze acute huidtoxiciteit wordt opgedeeld in gradaties van ernst, variërend van gering

erytheem bij graad 1 tot necrose bij graad 4 (zie *Tabel 1*). Het ziektebeeld ‘eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy’ (EPPER) is een zeer zeldzame huidreactie ten gevolge van radiotherapie en kan zich in eerste instantie hetzelfde presenteren als een klassieke radi-

¹aios radiotherapie, afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, ²patholoog, afdeling Pathologie, Spaarne Gasthuis, ³radiotherapeut, hoofd afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. H.Q. Telkamp, afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 91 33, e-mailadres: q.telkamp@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bijwerking, ‘eosinophilic polymorphic and pruritic eruption associated with radiotherapy’, EPPER, huidreactie, radiotherapie

Keywords: cutaneous reaction, eosinophilic polymorphic and pruritic eruption associated with radiotherapy, EPPER, radiotherapy, side effect

TABEL 1. Classificatie cutane radiatietoxiciteit volgens 'National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE).⁹

Gradering	Graad 0	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
Acute effecten	Geen	Erytheem	Droge desquamatie, blaren, pruritus	Natte desquamatie, 'pitting' oedeem	Ulceraties, bloeding, necrose

atidermatitis. Het beloop is echter anders. Deze casusbeschrijving van een patiënte met EPPER is daar een voorbeeld van.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 42-jarige patiënte werd borstsparend behandeld in verband met een infiltrerend ductaal carcinoom graad 2 van de rechter mamma van 25 mm groot (stadium cT2N0MX, ER/PR+, HER-2-neu-). Gelijktijdig aan de excisie van de tumor werd een reductie van de ipsilaterale mamma verricht. In het kader van de borstsparende therapie kwam de patiënte in aanmerking voor adjuvante radiotherapie van de gehele mamma 42,56 Gy in 16 fracties. De 'boost' is weloverwogen achterwege gelaten.

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt geen huidafwijking en voor zover bekend is zij gedurende de behandeling niet blootgesteld geweest aan typische contactallergenen. Patiënte rookte niet ten tijde van de radiotherapie en onderging geen gelijktijdige chemotherapie.

Na 10 van de 16 fracties (26,60 Gy) meldde patiënte toename van roodheid. Bij lichamelijk onderzoek werden erythemateuze vlekken gezien ter plaatse van de bestraalde huid. De werkdiagnose op dat moment was een milde vorm van radiatidermatitis (graad 1) en er werd gestart met cetomacrogolcrème om de klachten te verlichten. Na de 12^e fractie ontwikkelde patiënte echter multipiele blaren. Bij lichamelijk onderzoek werden vurige bullae centraal bij de tepel en mediocaudaal van de mamma gezien, met toename van het erytheem in het bestraalde gebied. Patiënte rapporteerde op dat moment ook lokaal jeuk en pijn, maar ze had geen koorts (zie *Afbeelding 1*).

Er werd besloten om de radiotherapie te onderbreken en te starten met een hydrocortisoncrème. Dit had echter geen effect, want patiënte meldde twee dagen later verdere toename van klachten. Hierop werd besloten de dermatoloog in consult te vragen, die dezelfde dag nog besloot een biopt en kweken af te nemen. Er werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan een bacteriële infectie (impetigo bullosa) waarop patiënte antibiotisch werd behandeld met flucloxacilline driemaal daags 500 mg. De kweken bleven negatief en de antibiotica werden gestaakt.

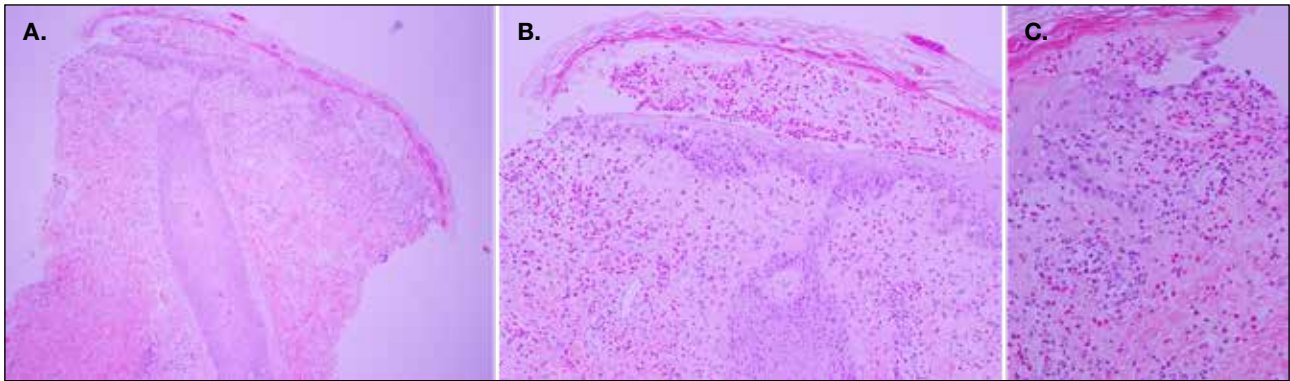


AFBEELDING 1. Erytheem en bullae na 12 van de 16 bestralingsfracties (cumulatieve dosis 26,60 Gy).

Na twee weken was de uitslag van het biopt bekend en werd de diagnose 'eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy' gesteld, ook wel EPPER genoemd. In het biopt werd een infiltratie van de dermis met eosinofielen gezien (zie *Afbeelding 2*). Bij deze patiënte is overwogen om de bestraling te hervatten, maar gezien de op dat moment toegediende totale bestralingsdosis en de forse last die patiënte ervoer van deze bijwerking, werd besloten om de radiotherapie niet verder af te maken. Ongeveer twee weken na het afbreken van de radiotherapie waren de bullae verdwenen, was de roodheid afgenomen en resteerden nog slechts tekenen van droge desquamatie (zie *Afbeelding 3*).

BESCHOUWING

EPPER omvat een spectrum van verschillende klinische en histologische cutane laesies die worden veroorzaakt door radiotherapie. Het is voor het eerst beschreven door Rueda et al. in 1999 en sindsdien zijn er enkele casus gepubliceerd.²⁻⁸ Het gaat om een polymorfe huidreactie van multipiele ronde of ovale erythemateuze papels van 3 tot 10 mm groot, soms gepaard gaande met 'peau d'orange'. Minder vaak betreft het vesikels, bullae of noduli.^{1,6} Pruritus is een van de klachten die bij EPPER het meest op de voorgrond staat. De jeuk kan lokaal of gegeneraliseerd voorkomen en de huidre-



AFBEELDING 2. A. Overzicht van epidermis en dermis reticularis. Intra-epidermale vesicelvorming met eosinofiele granulocyten door spongiotische verandering van de epidermis in combinatie met oppervlakkige en diepe lymfocyttaire infiltratie van de dermis. Geen prominente apoptose zoals wordt gezien bij erythema multiforme. **B.** en **C.** Detail van spongiose. Cluster van eosinofielen in de stratum granulosum met blaasvorming. Let op de overmaat van eosinofielen in de dermis.

actie hoeft zich niet te beperken tot het bestraalde gebied. Het tijdsbeloop kan variëren. Het kan ontstaan tijdens de bestraling, maar er is ook een casus beschreven waarbij de klachten 7,5 maand na de laatste bestraling zijn ontstaan.² Bij patiënten die tijdens de bestraling EPPER ontwikkelden, werden drie tot zes maanden na het stoppen van de bestraling nog cutane laesies gevonden. De meeste patiënten ontwikkelden EPPER bij een cumulatieve dosis tussen 26 en 67 Gy.¹

Door het brede scala aan klachten bestaat er een brede differentiaaldiagnose, waaronder radiatiedermatitis, virale infectie (met name herpesinfectie), bacteriële infectie, contactallergie en mastitis carcinomatosa.⁶ Uiteindelijk wordt de diagnose gesteld door middel van een biopsie.

In de histologische bevindingen wordt een oppervlakkige en diepe perivasculaire infiltratie van eosinofielen gezien van variabele gradatie, meestal beperkt tot de dermis.⁷ Leukocytenaantallen en differentiatie in het bloed blijven binnen de normaalwaarden.¹

Het type tumor blijkt een verband te hebben met het ontwikkelen van EPPER. Het komt het vaakst voor bij patiënten met cervix- en mammacarcinoom.^{1-4,8} Er is daarom een mogelijkheid dat hormonen een rol spelen in de pathogenese.^{1,2,4} De exacte pathogenese blijft echter onduidelijk. Rueda et al. hebben twee mechanismen voorgesteld waardoor cutane eosinofilie kan worden opgewekt.¹ Allereerst door een type I-overgevoeligheidsreactie gemedieerd door IgE met de productie van IL-4/IL-5, samen met 'granulocyte-macrophage colony-stimulating factor', IL-3 en IL-5. Ten tweede als gevolg van een vertraagde type IV-overgevoeligheidsreactie. Geen van deze theorieën zijn echter wetenschappelijk aangetoond.

Orale antihistaminica, topische steroïden en UVB-fototherapie zijn door Rueda et al. genoemd als effectieve behande-



AFBEELDING 3. Milde erythem, droge desquamatie en hyperpigmentatie twee weken na het stoppen van de radiotherapie.

ling. Er zijn echter casus bekend waarbij de klachten twee weken na het stoppen van de radiotherapie verdwenen.²

Bij elke patiënt die EPPER ontwikkelt zal een zorgvuldige afweging moeten worden gemaakt tussen continueren of staken van de radiotherapie. Daarbij moeten de prognose, ernst van de bijwerking, klinische toestand van de patiënt en de indicatie van de bestraling worden meegewogen.

CONCLUSIE

EPPER is een zeldzame bijwerking van radiotherapie. Deze casus beschrijft de klinische verscheidenheid en histologische bevindingen die bij EPPER bekend zijn. Wanneer een patiënt een matig tot ernstige atypische huidreactie ontwikkelt gepaard gaande met jeuk, die niet past bij het klassieke beloop van een radiatiedermatitis, zou EPPER als differentiaaldiagnose moeten worden overwogen.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij atypische huidreacties op bestraling, houd EPPER in de differentiaaldiagnose. Klinisch is er namelijk een grote verscheidenheid in de klachtenpresentatie van EPPER.
- 2** Indien sprake is van EPPER, overweeg of de bestraling kan worden gestaakt. Houd rekening met de bestralingsindicatie, de reeds gegeven cumulatieve dosis en de ernst van de huidreactie.
- 3** Licht patiënt in dat er geen bewezen behandeling is, maar dat het om een tijdelijke bijwerking van de bestraling gaat.

REFERENTIES

1. Rueda RA, Valencia IC, Covelli C, et al. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135:804-10.
2. Gallego H, Crutchfield C III, Wilke MS, et al. Delayed EPPER syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137:821-2.
3. García-Donoso C, Tardío JC, Arias D, Romero A, et al. Eosinophilic, polymorphic and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER) in two patients with breast tumour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(8):1102-4.
4. Werchaniak AE, Perry AE, Dinulos JG. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER) in a patient with breast cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):728-9.
5. Lee DJ, Kim YC. A pustular form of eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):e51-3.
6. Shimamoto N, Shirase T, Yoshikawa Y. Vesicular form of eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy confined to the irradiated area. *J Dermatol* 2013;40:228-9.
7. Abdelrahman W, Shum L, McManus D, et al. Eosinophilic, polymorphic and pruritic eruption associated with radiotherapy in a patient with primary nodal Merkel cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2018;57(7):864-6.
8. Van Kester MS, Quint KD. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy on the skin of the right breast. *JAMA Oncol* 2016;2(5):677-8.
9. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):28-46.

ONTVANGEN 11 MEI 2018, GEACCEPTEERD 13 JUNI 2018.