

Landelijk protocol neonatale erythrodermie

Informatie voor artsen

Concept 1 februari 2015

@2012-2015 Erasmus Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis en UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis

E. Cuperus, dermatoloog-onderzoeker, e.cuperus@erasmusmc.nl

Prof. Dr. S.G.M.A. Pasmans, kinderdermatoloog, projectleider, s.pasmans@erasmusmc.nl

Protocol neonatale erythrodermie

Projectgroep Neonatale Erythrodermie

Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam:

E. Cuperus, dermatoloog-onderzoeker, afdeling dermatologie

Prof. Dr. S. G.M.A. Pasmans, afdeling kinderdermatologie

Dr. S. Koljenovic , afdeling pathologie

G.J. Driessen, afdeling kinderimmunologie

Prof. dr. I. Reiss, afdeling neonatologie

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht, (WKZ-UMCU):

Dr. M. Van Gijn, afdeling genetica

Dr. V. Sigurdsson, afdeling dermatologie, aandachtsgebied erythrodermie bij volwassenen

Dr. J. van Montfrans, afdeling kinderimmunologie

J. van der Smagt, klinisch geneticus

I. Russel, afdeling algemene pediatrie

Dr. P. van Hasselt, afdeling metabole ziekten

TweeSteden Ziekenhuis Tilburg:

Dr. M. Bastiaens, afdeling dermatologie

M. de Willigen, afdeling kindergeneeskunde

Universitair Medisch Centrum Maastricht:

Prof. dr. M. Van Steensel, afdeling dermatologie/ genetica

Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen:

Dr. M. Seyger, afdeling dermatologie

Inhoudsopgave

1. <i>Introductie</i>	4
2. <i>Epidemiologie</i>	4
3. <i>Etiologie</i>	4
4. <i>Anamnese en lichamelijk onderzoek</i>	5
5. <i>Aanvullend onderzoek</i>	7
6. <i>Behandeling</i>	8
7. <i>Conclusies en aanbevelingen</i>	9
8. <i>Tabel en Flowchart</i>	10
9. <i>Literatuur</i>	14
10. <i>Bijlage 1: workup plan</i>	16
11. <i>Bijlage 2: formulier “aanvraag DNA-diagnostiek”</i>	21
12. <i>Bijlage 3: contactgegevens</i>	22

1. Introductie

Erythrodermie beschrijft een gegeneraliseerde roodheid van de huid (>90%), met in meer of mindere mate aanwezigheid van schilfers. Bij pasgeborenen is erythrodermie zeer zeldzaam en deze kan aangeboren (congenitaal) zijn, danwel ontstaan in de eerste 4 weken postpartum (neonatale periode) en zijn voor een arts een ware uitdaging. De oorzaak van deze erythrodermie kan goedaardig en voorbijgaand zijn, of resulteren in een fatale afloop door systemische infecties, hypothermie, hypoalbuminemie, hyperexie of hypernatremische dehydratie. Het is voor elke arts, in het bijzonder kinderarts en dermatoloog, belangrijk om erythrodermie als alarmsignaal tijdig te signaleren en te beseffen dat dit vraagt om snelle diagnostiek. Dermatologische afwijkingen leiden in de meeste gevallen niet meteen tot een definitieve (juiste) diagnose en is tevens vrijwel zelden direct te stellen zonder aanvullende diagnostiek. In dit protocol wordt gesproken over neonatale erythrodermie en omvat tevens de congenitale erythrodermie. Van de oorzaken die een potentieel fataal verloop kunnen hebben, worden belangrijke anamnestiche en klinische kenmerken toegelicht, evenals suggesties voor verder aanvullend onderzoek. Op basis van de literatuur wordt een flowchart beschreven voor de aanpak van congenitale en neonatale erythrodermie en ondersteunt de specifieke snelle aanpak tijdens het diagnostisch proces.

2.1 Epidemiologie

Specifieke incidentiecijfers van congenitale en neonatale erythrodermie ontbreken in de literatuur. Vaak omvatten deze incidentiecijfers congenitale en neonatale erythrodermie, maar ook erythrodermieën bij kinderen op latere leeftijd [1, 2]. In een eerdere studie bleken 13 van de 43 neonatale en infantiele erythrodermieën congenitaal te zijn¹.

2.2 Etiologie

Een congenitale erythrodermie wordt vooral veroorzaakt door ichthyosis en primaire immuundeficiënties [3, 4]. Infecties, geneesmiddelen en het syndroom van Netherton zijn hierbij minder vaak beschreven. Neonatale erythrodermie heeft dezelfde etiologie als congenitale erythrodermie, waarbij in deze periode metabole stoornissen zich kunnen manifesteren⁶. Andere erythrodermieën als gevolg van erythematosquameuze dermatosen zoals juveniel seborrhoïsch eczeem, constitutioneel eczeem (CE), pityriasis rubra pilaris en psoriasis ontstaan meestal pas na de eerste levensmaand⁶.

In tabel 1 is een uitgebreide differentiaal diagnose weergegeven van congenitale en neonatale erythrodermie op basis van prevalentie

3.1. Anamnese en lichamelijk onderzoek

Klinische kenmerken kunnen je op weg helpen, echter geen enkel kenmerk is pathognomonisch voor een diagnose. De klinische interpretatie en aanvullende diagnostiek vereist bij voorkeur de betrokkenheid van een multidisciplinair team bestaand uit een dermatoloog, kinderarts-immunoloog, klinisch geneticus en patholoog. Hierdoor kan eerder en beter een goede diagnose gesteld worden.

Het is belangrijk te bepalen op welk tijdstip (congenitaal, neonataal) de erythrodermie begonnen is. Zie hiervoor ook tabel 1. Daarnaast is aanvullende informatie als familie anamnese, consanguiniteit, failure to thrive, recidiverende infecties, neurologische klachten, koorts, medicijngebruik bij de neonat en transfusies van belang³.

Een overzicht van aanpak staat vermeld in het workup plan in de bijlage.

3.2 Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek is het moeilijk direct een goede diagnose te stellen gezien huidafwijkingen meestal aspecifiek zijn. De aanwezigheid van blaren en pustels, verdacht voor een infectieuze oorzaak is nog het meest specifiek. Extracutane symptomen vragen om een multidisciplinaire aanpak en kunnen een signaal zijn van een mogelijk zeer ernstig, eventueel fataal beloop.

Ziekten met extracutane symptomen zijn onder andere het:

- Netherton syndroom: failure to thrive, sepsis en hypernatremische dehydratie
- KID syndroom: keratitis, ichthyosis, doofheid
- Conradi-Hunermann-Happle syndroom: gehoorverlies, skeletafwijkingen (chondrodysplasia punctata)
- Ooogafwijkingen: cataract
- Sjögren-Larsson syndroom: psychomotore retardatie, epilepsie, spastische diplegie/tetraplegie, maculadegeneratie
- Omenn syndroom /SCID: hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, diarree, failure to thrive en infecties
- Trichothiodystrofie: mentale retardatie, verminderde fertiliteit, kleine gestalte
- SSSS/TEN: sepsis-like symptomen^{5, 7-9}.

Bevindingen bij lichamelijk onderzoek:

- *Alopecia*: vooral uitgebreide alopecia (hoofdhuid, wimpers en wenkbrauwen) bij SCID en Omenn syndroom. Wordt echter vaak secundair als complicatie van erythrodermie gezien en is in 46% beschreven bij SCID en het Omenn syndroom⁵. Alopecia wordt ook gezien bij metabole stoornissen, zoals holocarboxylase deficiëntie en citrullinemie⁵.
- *Blaren*: SSSS en TEN, tekenen van Nikolsky (positief bij SSSS).
- *Collodion en Harlekijn babies*: zijn vaak het gevolg van ARCI (autosomaal recessieve congenitale ichthyosis)⁶. De ARCI omvatten de Harlekijn ichthyosis, lamellaire ichthyosis en de congenitale ichthyosiforme erythrodermie⁴. Negentig procent van de ARCI presenteert zich als een collodion baby^{7, 10}. Ongeveer 60% van collodion babies ontwikkelt een lamellaire ichthyosis danwel een congenitale ichthyosiforme erythroderma^{4, 11}. Andere oorzaken van een collodion baby zijn Sjögren-Larsson syndroom, Netherton syndroom, Conradi-Hunermann-Happle syndroom en trichothiodystrofie^{7, 11}. Keratinopathische ichthyosis (voorheen bulleuze ichthyosis of epidermolytische hyperkeratose) wordt gekenmerkt door palmoplantaire hyperkeratose, onychodystrofie en alopecia^{4,7}.
- *Distributie*: in plooiën meer bij immuundeficiënties en seborrhoïsch eczeem
- *Failure to thrive* is in 69% van de neonatale erythrodermieën beschreven, met name bij Netherton syndroom en primaire immuundeficiënties. Het kan in milde mate aanwezig zijn bij ichthyosis maar is afwezig bij CE⁵.
- *Haarafwijkingen*: zoals trichorrhexis invaginata bij Netherton syndroom
- *Lymfadenopathie en hepatosplenomegalie*: kunnen signaal zijn voor infecties, echter in combinatie met diarree en/of een failure to thrive moet dit suggestief zijn voor een primaire immuundeficiëntie (Omenn syndroom of SCID)^{5, 6}. Deze symptomen kunnen pas in de loop der weken ontstaan. Bij afwezigheid is een primaire immuundeficiëntie daarom nog niet uitgesloten.
- *Nagels*: aan- of afwezigheid van nagels bij keratinopathische ichthyosis en ectodermale dysplasie
- *Schilfering*: fijn bij Netherton syndroom en congenitale ichthyosiforme erythrodermie of grof bij lamellaire ichthyosis⁶ De specifieke ichthyosis linearis circumflexa bij Netherton syndroom kan zich pas na enkele weken of maanden manifesteren^{7, 8}.
- *Slijmvliesafwijkingen*: Steven Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse³.

4. Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek is gericht op ondersteuning van de klinische diagnose. Echter is het belangrijk dat bij congenitale en neonatale erythrodermie aanvullend onderzoek in een vroeg stadium ingezet wordt om (onderliggende) immuundeficiënties en metabole stoornissen uit te sluiten, omdat deze om een snelle behandeling vragen. Wij adviseren dan ook het volledig aanvullende onderzoek in te zetten, bestaande uit bloedonderzoek, haar-, histopathologisch-, en genetisch onderzoek. Zie hiervoor ook bijlage 1: het workup plan.

Het aanvullend onderzoek zal uiteraard per medisch specialisme variëren, echter vereist een goede samenwerking tussen dermatoloog, kinderarts, kinderimmunoloog, klinisch geneticus en patholoog.

4.1 Bloedonderzoek

Bloedonderzoek dient direct na de geboorte plaats te vinden ter uitsluiting van een SCID en omvat een volledig bloedbeeld met een lymfocyten aantal. Bij een lymfocytenaantal <2500/ μ L (normaalwaarde 2000-11000/ μ) dient een flowcytometrie te volgen om T-cellen te detecteren¹².

Het bloedonderzoek volgens het protocol omvat bij het 1^e polibezoek:

- Hematologie: CRP, BSE, Hb, bloedbeeld + differentiatie (CAVE: hypereosinofilie bij NS en PID)
- Klinische Chemie: Na, K (CAVE: hypernatriemie bij NS en Omenn, kalium), AF, ALAT, ASAT, Albumine (CAVE: hypoalbuminemie), glucose, totaal eiwit, triglyceriden, kreatinine, ureum.
- Allergie: totaal IgE

Na consultatie van een kinderarts-immunoloog en/of kinderarts-metabole ziekten, kan overwogen worden het onderzoek uit te breiden met:

- immunoglobulinen IgA (IgA deficiëntie) en IgG (CAVE: verlaagd bij onder andere SCID), IgM en totaal IgE⁵. IgE is fors verhoogd bij het Omenn syndroom (0-45000) en Netherton syndroom (982 – 15302 (gemiddeld 4751))^{13,14}. Dit in tegenstelling tot constitutioneel eczeem (0-1000)^{13,14}. CAVE: verlaagde waarden immunoglobulinen zijn bij neonaten normaal in de eerste maanden, gezien de productie ervan later op gang komt.
- Bij verdenking op metabole stoornissen:
 - Lab uitbreiden: hypoglycemie en hyperammonemie (bij holocarboxylase deficiëntie)⁷, fatty aldehyde dehydrogenase (verlaagd bij SLS)⁵, zink en alkalisch fosfatase (verlaagd)³.
 - bloedgas: ketoacidose⁷

4.2 Microbiologisch

Bij de verdenking op infecties (SSSS, congenitale cutane candidiasis) dient men kweken af te nemen van aanwezige pustels, een KOH preparaat te maken bij een verdenking op een mycose/candidiasis, en eventueel een Gram preparaat. Ook bloedkweken en swabs van ogen, neus, navel, en vaginaal van de moeder moeten worden afgenomen bij verdenking op congenitale cutane candidiasis³.

4.3 Haaronderzoek

De haarafwijkingen bij het syndroom van Netherton kunnen pas na de leeftijd van 10 maanden ontstaan, waardoor herhaling noodzakelijk kan zijn⁵. Een negatief resultaat sluit de diagnose dus niet uit. De haren kunnen van de hoofdhuid of van de wenkbrauwen afgenomen worden. Afwijkingen die kunnen worden gezien zijn: trichorrhexis invaginata (wordt ook genoemd 'bamboo hair'; typisch voor het syndroom van Netherton) of trichorrhexis nodosa (kan passen bij het syndroom van Netherthon, aspecifiek) en brittle hairs (tiger tail bands; kan passen bij trichodystrophie).

4.4 Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek middels biopsie is essentieel, hoewel slechts in 35-50% van erythrodermie een goede klinische-pathologische correlatie wordt gevonden^{1-3, 5, 16, 17}. In de literatuur wordt aanbevolen 2-3 bipten af te nemen van wisselende lokaties, zowel vriesbipt als formaline^{3, 8, 18}. Bulleuze dermatosen en niet bulleuze dermatosen kunnen histopathologisch snel onderscheiden worden. Een Netherton syndroom onderscheiden worden door een negatieve LEKTI kleuring (afwezig door de SPINK5 deficiëntie). Bij het Omenn syndroom en materno-foetale graft-versus-host wordt een lymfocytair infiltraat en necrose van keratinocyten gezien. Bij een materno-foetale GVHD worden eveneens maternale T-cellen gevonden. Echter, een bipt is bij het Omenn syndroom en ichthyosis de eerste 6 weken vaak niet specifiek en moet daarom eventueel herhaald worden¹⁹. Het tweede huidbipt zal door middel van een fibroblastenkweek gebruikt worden voor uitgebreid metabool onderzoek (zie aldaar).

4.5 Klinisch genetisch onderzoek

Genetisch onderzoek is geïndiceerd bij de verdenking op een Netherton syndroom (SPINK5 gen) en primaire immuundeficiënties (13 genen bekend waarvan o.a. RAG1 of RAG 2 bij het Omenn syndroom). Bij een sterk verhoogd IgE (>15000) dient een lymfocyten fenotypering plaats te vinden: bij een B-cel lymfocytopenie volgt een mutatieanalyse op RAG1 of RAG 2 gen ter uitsluiting van een Omenn syndroom^{13, 14}. In T-cel lymfocytopenie moet een chimerisme analyse volgen om maternale T-cellen te detecteren, ter uitsluiting van een materno-foetale graft-versus-host disease⁷.

Conclusie en aanbevelingen

Congenitale en neonatale erythrodermie zijn zeldzaam, maar kunnen fatale gevolgen hebben indien niet tijdig een juiste diagnose gesteld wordt. Ichthyosis en primaire immunodeficiënties zijn de meest voorkomende oorzaak van congenitale erythrodermie, gevolgd door infecties en het syndroom van Netherton. Bij neonatale erythrodermie worden dezelfde oorzaken gemeld in de literatuur aangevuld door metabole stoornissen. Men moet op primaire immunodeficiënties bedacht zijn als lymfadenopathieën, recidiverende infecties, failure to thrive en hepatosplenomegalie zich manifesteren. Ook lage immunoglobulinen en een verhoogd totaal IgE doet een immunodeficiëntie vermoeden. Door de literatuur worden wij gesteund dat het raadzaam is bij een congenitale en neonatale erythrodermie hoe dan ook immunodeficiënties uit te sluiten, ook al zijn de systemische kenmerken afwezig. Huidafwijkingen kunnen vaak een voorbode van primaire immunodeficiënties zijn, terwijl andere symptomen nog niet aanwezig zijn.

Een erythroderme neonat dient dan ook bij voorkeur een multidisciplinaire diagnostische aanpak met (kinder-) dermatoloog, kinderarts (-immunoloog), patholoog en klinisch geneticus. Hoewel onduidelijk blijft wanneer systemische symptomen zich gaan voordoen, is aan te bevelen de neonat wekelijks te blijven monitoren met het standaardlab uit de flowchart, indien de neonat stabiel oogt. Herhaaldelijke diagnostiek, zoals het met een biopt, histopathologisch, uitsluiten van een Omenn syndroom en ichthyosis op de leeftijd van 6 weken en het haaronderzoek naar een trichorrhexis invaginata wordt aanbevolen.

Tabel 1. Differentiaal diagnose van neonatale en infantiele erythrodermie met tijdstip van optreden van eerste symptomen en aanwezigheid van eventuele extracutane symptomen

Oorzaak en incidentie	OMIM # classificatie	Wijze van overerving	Gen	Start neonataal/ congenitaal	Overige kenmerken	
Meest voorkomend (met incidentie)						
Recessieve X-linked ichthyosis	1:2000-10.000 (alleen M)	308100	XL-R	STS	C/N	-
DiGeorge syndroom	1:4000	188400	Deletie chromosoom	TBX1	C	Lab: hypocalciëmia, hypoparathyroidisim (vaak pas op latere leeftijd). Extracutaan: vaak milde retardatie, dysmorphe kenmerken. Ca 70% palatoschisis.
Selectieve IgA deficiëntie.	6-9:10.000	137100	AR, AD	IGAD1	N	Lab: verlaagd serum IgA, IgG, IgM
CVID2 (TACI deficiëntie)	1:10.000-200.000	240500	Mutatie	TNFRSF13B	C/N	Lab: laag IgG, IgM, IgA. Extracutaan: recidiverende infecties
Menkes disease (Koper deficiëntie)	1:35.000-300.000 (alleen M)	309400	XL-R	ATP7A	C	Extracutaan: neurologische degeneratie, epilepsie Haar: trichorrhexis nodosa. Genetisch: ATP7A deletie in 14,9% van de patienten. Lab: Cu, Ceruloplasmine, haaronderzoek
Biotinidase deficiëntie (multiple carboxylase deficiëntie, juvenile-onset)	1-9:70.000-100.000	253260	AR	BTD	N	Huid: Alopecia, seb eczeem. Extracutaan: neurologische kenmerken. Lab: lactaat acidose, verhoogd alanine in serum en urine, verhoogd lactaat in urine milde hyperammonemie, biotinidase deficiëntie
Omenn syndroom (SCID T-, B-, NK+)	1:100.000-500.000 (80% M)	603554	Mutatie	DCLRE1C RAG1/RAG2	C/N	Lab: T+/-, B-, NK+/-, anemie, eosinofilie, hoog IgE. Extracutaan: Koorts, lymfadenopathie, chronische diarree, FTT. Haar: alopecia
Bulleuze ichthyosiforme erythrodermie (BIE)	1:200.000-300.000	113800	AD	KRT1/KRT10	C	Huid: Gegeneraliseerde erythrodermie met blaren/erosies. Hyperkeratose komt later en is permanent
Lamellaire ichthyosis (=LI) non-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie (=NBCIE)	LI: 1:300.000 CIE: 1:180.000	242300	(ARCI)	LI type 1-6 LI1: TGM1/14q12 (35-40%) LI2: ABCA12/2q34 LI3: 19p13.12 LI4: 19p13 LI5: ALOXE3/ALOXE12B/17p13.1-13.2 LI6: NIPAL4/5q33.3	C	Huid: Ca 90% collodion. LI2: 100% collodion. LI-6:60% collodion en 100% palmoplantaire keratoderma
multiple carboxylase synthetase deficiëntie, neonatal form (Holocarboxylase deficiëntie)	<1:200.000	253270	AR	HLCS	C/N	Haar: Alopecia. Extracutaan: neurologische symptomen. Lab: thrombocytopenie, metabole acidose, hyperammonemie.
Harlequin ichthyosis	1:300.000	242500	ARCI	ABCA12	C	Huid: dik collodion membraan. Extracutaan: ectropion/eclabium, verminderde mobiliteit ledematen

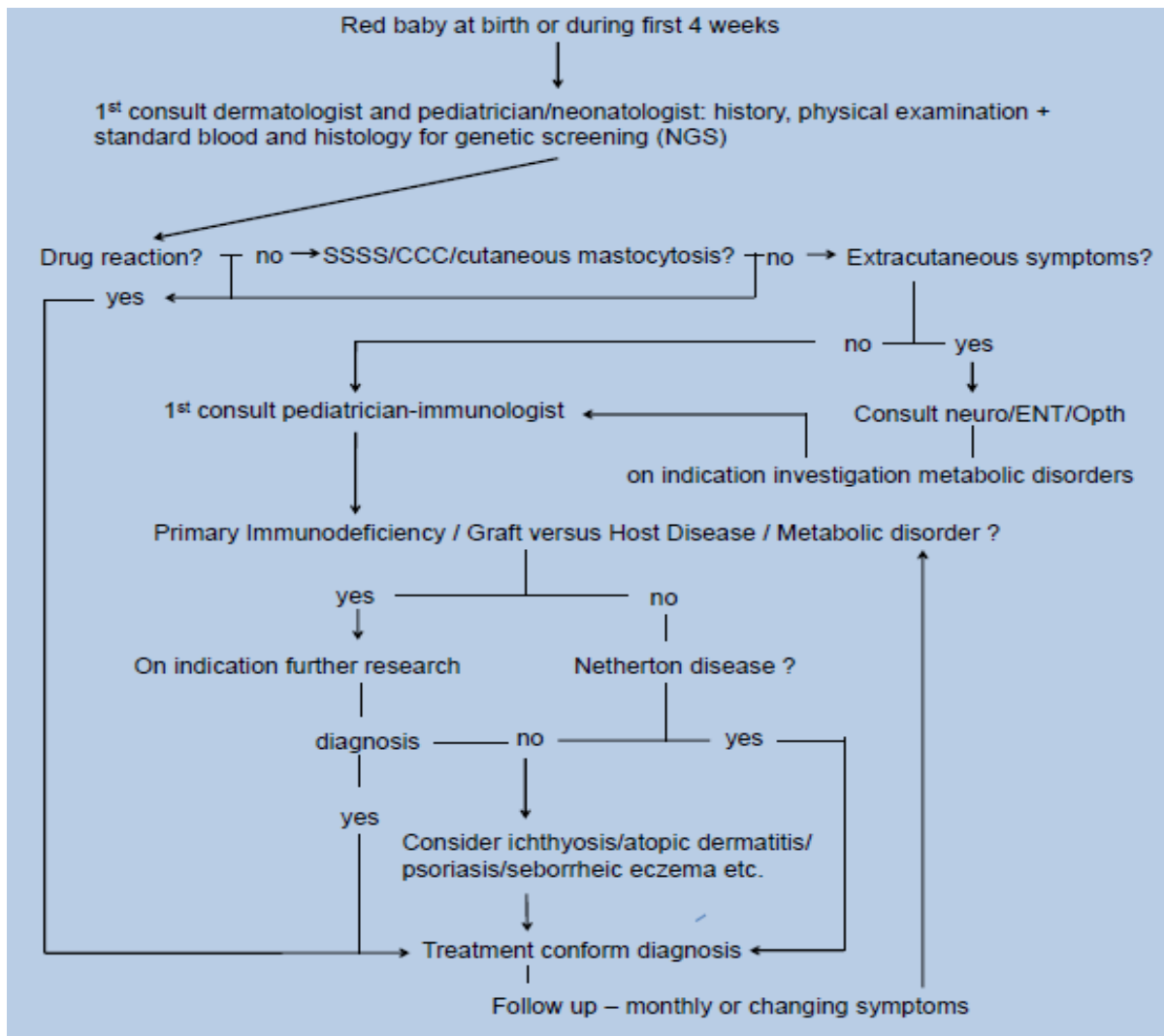
Zink deficiëntie (acrodermatitis enteropathica)	1:500.000	201100	AR	SLC39A4	C	Huid: bulleuze, pustulaire dermatitis van extremiteiten, en orale, anale en genitale gebieden. Haar: alopecia hoofdhuid, wenkbrauwen en wimpers. Lab: verlaagd plasma Zn en serum AF
Zeldzaam (1-9:1.000.000)						
Comèl-Netherton syndroom		256500	ARCI	SPINK5	C	Huid: CIE, atopische diathese. Overgang naar ichthyosis linearis circumflexa. Haar: trichorrhexis invaginata. Lab: hoog IgE en eosinofilie. Extracutaan: Neonatale dehydratie, FTT, recidiverende huidinfecties (S. Aureus)
Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis (DITRA)		614204	Missense mutatie	IL36RN	C/N	Huid: difuus erytheem met pustels
Agammaglobulinemie (incl. hypogammaglobulinemie)		300755	XL-R	BTK	C/N	Lab: jongens: B-; verlaagd serum IgA, IgG, IgM. Extracutaan: Recidiverende bacteriële infecties (na 2e-3e jr)
Sjögren-Larsson syndroom		270200	ARCI	ALDH3A2	C	Extracutaan: neurocutaan syndroom. Huid: Cobblestone-like lichenificatie. Lab: tekort aan FALDH. Met name in prematuren. FALDH in gekweekte fibroblasten, LTB ₄ (leukotriene B ₄)-metabolieten in urine
Zeer zeldzaam (<1: 1.000.000)						
Propionic acidemie		606054	AR	PCCA/PCCB	N	Extracutaan: episodisch braken, lethargie, retardatie, and protein intolerantie. Lab: ketosis, neutropenie, periodieke thrombocytopenie, hypogammaglobulinemie, pancytopenie, neutropenie, anemie, Propionyl-CoA carboxylase deficiëntie, Hyperammonemie, Lactaat acidose, hyperglycinemie, hyperglycinurie, hypoglycemie
Diffuse cutane mastocytose		154800	AR, AD	KIT	C/N	Huid: positief teken van Darier
CHILD syndroom		308050	XL-D	NSDHL	C	Letaal in jongens. Huid: inflammatoire naevus. Extracutaan: ipsilaterale lichaamshypoplasie.
IFAP syndroom		308205	XL-R	MBTPS2	C	Volledig IFAP fenotype alleen in mannen. Vrouwen: lineaire "Blaschko" lesies, haarloze of ichthysiforme huid. Huid: folliculaire keratose (vaak verbeterd < 1e jr), Extracutaan: fotofobie.
CHIME syndroom		280000	AR	PIGL	C	Ectodermaal dysplasiesyndroom. Huid: ichthyosis. Extracutaan: neurologisch, cardiaal, KNO, oog
Trichothiodystrophie (incl Tay syndroom ((P)IBIDS)		601675	ARCI	ERCC2/ERCC3 /GTF2H5	C	Haar: brittle hair. Huid: collodion membraan. Nagels: nageldysplasie. Extracutaan: menatle retardatie, verminderde fertiliteit, korte gestalte, microcefalie, FTT, "progeria-like"- symptomen, cataracts, fotosensitiviteit.
Ichthyosis prematurity syndroom		608649	ARCI	SLC27A4	C	>Scandinavische en Duitse populatie. Anamnese: polyhydramnion tijdens zwangerschap, prematuren (30-32 wkn). Huid: ichthyosis verbetert <eerste weken
Keratitis-Ichthyosis-Deafness (KID) syndroom		148210	AD	GJB2	C	N=70 wereldwijd. Huid: milde lamellaire ichthyosis, hyperkeratotische oogleden, mucocutane infecties, orale leukoplakie, hypohidrosis, palmoplantaire keratoderma. Haar: verlies van wimpers en/of wenkbrauwen. Extracutaan: keratitis, doofheid, faciodysmorfie kenmerken.

Peeling skin syndroom	270300	AR	CDSN	C	Huid: lijkt op Netherton syndroom
Dorfman-Chanarin syndroom	275630	ARCI	Cg58	C	Huid: gegeneraliseerde witte schilfers en wisselend erytheem
Gaucher syndroom type 2	230900	ARCI	GBA	C	Meestal letaal <1 ^e jr. Lab: glucocerebroxidase in perifere bloedleuko's of in gekweekte fibroblasten, Extracutaan: hepatosplenomegalie, progressieve neurologie (ophisotonus, choking spell, dysphagie).
Ichthyosis bullosa van Siemens (IBS)	146800	AD	KRT2A (KRT2E)	C	Huid: gegeneraliseerde erythrodermie met blaren/erosies. Hyperkeratose komt later en is permanent
Ichthyosis hystrix van Curth-Macklin	146590	AD	KRT1	C	Huid: forse keratoderma en verruceuze hyperkeratose plooien en gewrichten
Self-healing collodion baby	242300	ARCI	TGM1	C	Huid: 10% van de collodion baby's herstelt binnen de eerste paar weken
Bathing suit ichthyosis	-	ARCI	?	C	Huid: variant van LI, spaart de extremiteiten en gelaat
Onbekend (waarschijnlijk (zeer) zeldzaam)					
Vancomycine	-	-	-	C	-
Ceftriaxon	-	-	-	C	-
Rifampicine	-	-	-	N	-
Staphylococcal scalded skin syndroom (Ritter's (von Ritterschein) disease of the newborn)	-	-	-	N	Lab: bacteriële kweken plooien (en moeder!), bloedkweek
Congenitale cutane candidiasis	-	-	-	C	Ca 80 casus. Huid: erythemateuze maculae en papels op de romp, extremiteiten en lichaamplooien
AD lamellaire ichthyosis	?	AD	?	C	Huid: donkergrijze squamae en palmoplantaire keratoderma
AEC syndroom (Hay-Wells syndroom)	106260	AD	P63	C	Huid: collodion+, erosieve supergeïnfecteerde dermatitis op scalp. Nagels: nageldystrofie. Extracutaan: 80% palatoschisis, ICC plastische chirurgie en oogarts. Lab: huidkweken.
Conradi-Hünemann-Happle syndroom (X-linked chondrodysplasia punctata type 2)	302960	XL-D	EBP	C	Jongetjes: meestal letaal. Huid: striate hyperkeratose in kinderleeftijd (Blaschko, ichthyosis linearis)
Chondrodysplasia punctata	302950	XL-R	ARSE	C	Zie Conradi-Hünemann-Happle
Maternale-foetale GVHD	-	Mutatie	IL10	C/N	Huid: gegeneraliseerde erythrodermie. Extracutaan: lymfadenopathie. Haar: alopecia
Leiner disease (C5 deficiëntie)	609536	Mutatie	C5	N	Huid: seborrhoïsche dermatitis. Lab: verlaagd serum C5. Ook verlaagd C3/C4 beschreven.
Cutaan T-cel lymfoom	Nvt	-	-	C	-
SAM syndroom	615508	Mutatie	DSG1	C	Erythrodermie, palmoplantaire keratoderma, hypotrichosis en hyper-IgE
Congenitale erythrodermie psoriasis	-	Multifact.	HLA-C/CARD14	C	-
Constitutioneel eczeem	-	Multifact.	-	N	Lab: verhoogd IgE

Afkortingen

AD Autosomaal Dominant, **AEC** Ankyloblepharon, Ectodermale dysplasie, Clefting, **CHILD** congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects, **CHIME** coloboma-congenital heart disease-ichthyosiform dermatosis-mental retardation and ear anomalies, **CVID** common variable immunodeficiency, **DITRA** deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, **FTT** failure to thrive, **IFAP** ichthyosis follicularis-alopecia-photophobia, **GVHD** Graft-versus-host disease, **(P)IBIDS** (photosensitivity) Ichthyosis, Brittle hair, Impaired mental and physical development, Decreased fertility and Short stature, **SAM** severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome **SCID** Severe combined immunodeficiency, **TACI** synoniem voor TNFRSF13B.

Flowchart aanpak congenitale en neonatale erythrodermie



Afkortingen:

SSSS staphylococcal scalded skin syndrome, CCC chronisch cutane candidiasis, ENT ear-nose-throat, Opth Ophthalmologist

Referentielijst

- (1) Al-Dhalimi MA. Neonatal and infantile erythroderma: a clinical and follow-up study of 42 cases. *J Dermatol* 2007 May;34(5):302-7.
- (2) Sarkar R, Basu S, Sharma RC. Neonatal and infantile erythrodermas. *Arch Dermatol* 2001 Jun;137(6):822-3.
- (3) Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010 Jul;76(4):341-7.
- (4) Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet BC, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soerze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010 Oct;63(4):607-41.
- (5) Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, De PY. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000 Jul;136(7):875-80.
- (6) Fraitag S, Bodemer C. Neonatal erythroderma. *Curr Opin Pediatr* 2010 Aug;22(4):438-44.
- (7) Ott H, Hutten M, Baron JM, Merk HF, Folster-Holst R. Neonatal and infantile erythrodermas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 Dec;6(12):1070-85.
- (8) Hoeger PH, Harper JI. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the "red baby". *Arch Dis Child* 1998 Aug;79(2):186-91.
- (9) Sparker MK. Differential diagnosis of neonatal erythroderma
16. In: Harper H, Oranje AP, Prose NS, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. 1st ed. Blackwell; 2000. p. 100.
- (10) Judge M, Harper J. The Ichthyosis. In: Harper J, editor. *Inherited skin diseases*. Oxford: Butterworth; 1996. p. 69-96.
- (11) Van GD, Lijnen RL, Moekti SS, de Laat PC, Oranje AP. Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 Sep;16(5):472-5.
- (12) Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. *Pediatrics* 2010 Aug;126(2):e465-e469.
- (13) Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases
1. *Allergy* 2002 Nov;57(11):995-1007.
- (14) Smith DL, Smith JG, Wong SW, deShazo RD. Netherton's syndrome: a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings
17. *J Allergy Clin Immunol* 1995 Jan;95(1 Pt 1):116-23.
- (15) Wahrman JE, Honig PJ. Clinical features and differential diagnosis
1. In: Harper H, Oranje AP, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. 1st ed. Blackwell; 2000. p. 148-9.

- (16) Sarkar R, Sharma RC, Koranne RV, Sardana K. Erythroderma in children: a clinico-etiological study. *J Dermatol* 1999 Aug;26(8):507-11.
- (17) Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, Larousserie F, Hovnanian A, Brousse N, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2010 Feb;37(2):249-55.
- (18) Walsh NM, Prokopetz R, Tron VA, Sawyer DM, Watters AK, Murray S, et al. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. *J Cutan Pathol* 1994 Oct;21(5):419-23.
- (19) Puzenat E, Rohrlich P, Thierry P, Girardin P, Taghian M, Ouachee M, et al. Omenn syndrome: a rare case of neonatal erythroderma. *Eur J Dermatol* 2007 Mar;17(2):137-9.
- (20) Aleman K, Noordzij JG, de GR, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome 1. *Eur J Pediatr* 2001 Dec;160(12):718-25.
- (21) Glover MT, Atherton DJ, Levinsky RJ. Syndrome of erythroderma, failure to thrive, and diarrhea in infancy: a manifestation of immunodeficiency 3. *Pediatrics* 1988 Jan;81(1):66-72.
- (22) Hendrickx GF, Zegers BJ, Van DL, Stoop JW. Congenital ichthyosis: concurrent immunodeficiency and atypical T cells 1. *Int J Dermatol* 1979 Nov;18(9):731-40.

Bijlage 1: het workup plan

AANPAK NEONATALE ERYTHRODERMIE

EEN PRAKTISCHE HANDLEIDING VOOR ARTSEN

Op basis van de flowchart uit het protocol

Drs. E. Cuperus, dermatoloog

Prof. Dr. S.G.M.A. Pasmans, kinderdermatoloog-immunoloog

- De erythrodermie is bij geboorte aanwezig of heeft zich in de eerste 4 weken na de geboorte gepresenteerd.
 - Ja
 - Indien nee, niet verder gaan!
- Ik ben huisarts/consultatiebureau-arts of werk als AIOS/medisch specialist/anders in een perifeer ziekenhuis/ZBC
 - Ja, advies: verwijz pasgeborene naar een academisch centrum
 - nee, ik ben: academisch kinderarts/dermatoloog/gynaecoloog/neonatoloog/immunoloog
- De erythroderme neonaat vereist een multidisciplinaire aanpak door klinici. Kind dient gezien te worden door (ten minste) dermatoloog, kinderarts/neonatoloog én kinderarts-immunoloog.

1^e consult kinderarts en dermatoloog:

- Anamnese
 - Medicijngebruik bij de moeder in de zwangerschap
 - a. Vancomycine: ja/nee
 - b. Ceftriaxon: ja/nee
 - c. Rifampicine: ja/nee
 - Consanguiniteit van de ouders: ja/nee
 - Complicaties tijdens zwangerschap
 - a. Polyhydramion: ja/nee
 - b. Vroegtijdig breken van de vliezen: ja/nee
 - Vroeggeboorte: ja/nee
 - Failure to thrive: ja/nee

(Bij SCID, Omenn syndroom, Netherton syndroom en DiGeorge syndroom)

➤ Lichamelijk onderzoek

- Collodion membraan: ja/nee
- Blaren: ja/nee
 - Nikolsky I (directe): ja/nee
 - Nikolsky II (indirecte): ja/nee
 - Intacte blaren: ja/nee
- Alopecia: ja/nee
 - Hoofdhuid: ja/nee
 - Wenkbrauwen: ja/nee
 - Wimpers: ja/nee
- Nagel aanwezig: ja/nee
- Syndromaal fenotype verdenking: ja/nee
- Lymfadenopathie: ja/nee
- Hepatomegalie: ja/nee
- Splenomegalie: ja/nee
- Extracutane symptomen: ja/nee
- Andere afwijkende bevindingen cutaan: ja/nee
- Andere afwijkende bevindingen extracutaan: ja/nee

Beschrijving:

.....

.....

.....

➤ Aanvullend onderzoek 1^e polibezoek

- Lab
 - Hematologie: CRP, BSE, Hb, bloedbeeld + differentiatie
 - Klinische Chemie: Na, K, AF, ALAT, ASAT, Albumine, glucose, totaal eiwit, triglyceriden, kreatinine, ureum.
 - Allergie: totaal IgE
- Genetisch onderzoek:
 - 5 cc EDTA bloed (bij voorkeur 2 x 3 ml (duplo)) of 5 ug DNA van het kindje insturen.
 - Aanvraagformulier “aanvraag DNA-diagnostiek” (bijlage 2).
 - bloed opsturen naar vermelde postadres.
- Bacteriële kweken:
 - Swab neus/keel en liesplooien bij kind en moeder
- Histologie:
 - Haaronderzoek, (evt door patholoog):
 - Vraagstelling aan patholoog: trichorrhexis nodosa, trichorrhexis invaginata, brittle hair?
 - Tweemaal huidbiopt (2-3 mm), geleverd in formaline.
 - 1^e biopt naar patholoog. Vraagstelling: Netherton syndroom, ichthyosis, apoptotische keratinocyten?
 - 2^e biopt naar klinisch geneticus voor fibroblastenkweek . Vraagstelling: aanwijzing voor metabole stoornis?

1^e polibezoek kinderarts-immunoloog

- Vraagstelling: zijn er aanwijzingen voor:
 - M. Netherton ja/nee
 - Selectieve IgA deficiëntie ja/nee
 - Omenn syndroom/SCID ja/nee
 - DITRA ja/nee
 - Agammaglobulinemie ja/nee
 - CVID2 ja/nee
 - Leiner disease ja/nee

- **Indien nodig volgt na 1^e bezoek aan immunoloog/neuroloog e.d. extra aanvullend onderzoek:**
 - Bij verdenking op metabole stoornissen/immuundeficiënties:
 - Lab: Klinische chemie: Ca, Cu, Zn, Ferritine, TSH, lactaat, ammonium, glycine, fibrinogeen, ceruloplasmin, IgA, IgM en IgG.
 - Bij tekenen van sepsis/failure to thrive: bloedkweek en bloedgas
 - Urine: Urinekweek en –sediment, leukotriëne B₄, alanine, lactaat, glycine.
 - Alleen op indicatie: beenmergbiopsie
 - Bij agammaglobulinemie of lymfocytopenie: lymfocyten subpopulaties.
 - Indien normaal, overweeg andere PIDs.
 - Indien abnormaal: immunofenotypering.

➤ **Indien nodig: intercollegiaal consult KNO-arts/Neuroloog/Oog-arts**

○ Vraagstelling: zijn er aanwijzingen voor:

○ Metabole stoornissen

- | | |
|---------------------------|--------|
| ○ Biotinidase deficiëntie | ja/nee |
| ○ Menkes disease | ja/nee |
| ○ Propionic acidemie | ja/nee |
| ○ Anders | ja/nee |

Beschrijving:

○ Syndromen

- | | |
|-----------------------------------|--------|
| ○ Sjögren Larsson syndroom | ja/nee |
| ○ CHILD syndroom | ja/nee |
| ○ IFAP syndroom | ja/nee |
| ○ CHIME syndroom | ja/nee |
| ○ Trichothiodystrofie | ja/nee |
| ○ KID syndroom | ja/nee |
| ○ Dorfman-Chanarin syndroom | ja/nee |
| ○ Gaucher syndroom type 2 | ja/nee |
| ○ AEC syndroom (Hay-Wells syndr.) | ja/nee |
| ○ DiGeorge syndroom | ja/nee |
| ○ Conradi-Hunermann-Happle | ja/nee |
| ○ Chondrodysplasia punctata | ja/nee |
| ○ Anders | ja/nee |

Beschrijving:.....

Behandeling: op geleide van de meest waarschijnlijke klinische diagnose, dwz emollientia, antibiotica, antihistaminica e.d.

Definitieve diagnose volgt op basis van combinatie anamnese, lichamelijk- en aanvullend onderzoek (lab, urine, histologie, immunologie en genetica).

BIJLAGE 2: Formulier "Aanvraag DNA-Diagnostiek"

Afdeling Medische Genetica

AANVRAAG DNA-DIAGNOSTIEK

Sectie Genoomdiagnostiek
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Centrale Balie CDL
 Huispost G.03.3.30
 Heidelberglaan 100
 3584 CX Utrecht



burgerservicenummer
 naam + voorletters
 adres
 postcode + woonplaats
 geboortedatum
 geslacht
 ziektekostenverzekeraar
 verzekeringsnummer
 huisarts
 adres + woonplaats

PERSOONSGEGEVENS (volledig invullen, gaarne in blokletters)

Secretariaat

Tel 088 – 75 54090
 Fax 088 – 75 55034
 E-mail genoomdiagnostiek@umcutrecht.nl

AANVRAGEND ARTS (volledig invullen, gaarne in blokletters)

Naam :	Datum :
Afdeling :	Uw referentie :
ZH/instelling :	cc uitslag :
Adres :	Telefoon :
Postcode + Plaats :	E-mailadres :

INDICATIE GENPANEL NEONATALE ERYTHRODERMIE

Spood (uitsluitend na overleg)

MATERIAAL

Betrokkene geeft geen toestemming voor anoniem gebruik van restmateriaal .

Geen toestemming voor gebruik restmateriaal

Patiëntmateriaal s.v.p. duidelijk voorzien van **naam, geslacht** en **geboortedatum**.

Materiaal kan bij kamertemperatuur verstuurd worden.

- Bloed (2 x 10 ml EDTA, 3 x 2 ml, minimaal 2 x 2 ml bij kleine kinderen)
- Chorion villi
- Vruchtwater
- Bloed voor RNA isolatie (2 x 2,5 ml PAXgene bloedbuizen) (uitsluitend na overleg)
- DNA nummer(s)
- Gekweekte fibroblasten
- Weefsel type
- monsternummer(s)

DOEL

- Bevestiging / Uitsluiting diagnose
- Dragerschapbepaling (i.v.m. bekend gendefect in de familie)
- Presymptomatisch onderzoek
- Partneronderzoek
- Informativiteitstest
- Prenataal onderzoek (uitsluitend na overleg)
- Opslag (i.v.m. toekomstige diagnostiek)
- Research

GENDEFECT IN FAMILIE

- Mutatie onbekend
 - Mutatie bekend (relatie met indexpatient aangeven in stamboom)
- Gen:
- Mutatie:
- Familienummer:
- Referentie:

In te vullen door LABORATORIUM
 U-nummer

--	--	--	--	--	--	--	--

Datum:

ETIKETTEN

REGISTRATIE

Indicatie:

Gericht / Volledig

Paraaf:

Ontvangstdatum:

BIJLAGE 3. CONTACTGEGEVENS

Prof. Dr. Suzanne G.M.A. Pasmans

Projectleider, kinderdermatoloog

Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam en UMC Utrecht, Wilhelmina
Kinderziekenhuis, Utrecht

Email: s.pasmans@erasmusmc.nl

Edwin Cuperus

Coördinator, dermatoloog en arts-onderzoeker

Email: ecuperus@huidhuis.nl / e.cuperus@erasmusmc.nl