

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

embase Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKEL

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > Tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 205,- per jaar. Studenten (NL) € 100,- per jaar.
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december). Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum.
Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

INTERVIEW

Kwaliteitsbeleid: Transparantie is het toverwoord 66

ARTIKEL

Diagnostiek en behandeling van chronische idiopathische urticaria: de stand van zaken 71

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Spitznaevus in een naevus spilus 77

Syndroom van Graham-Little-Piccardi-Lassueur 80

PRAKTIJKVOERING

Websites voor patiënten 84

DERMATOPATHOLOGIE

86

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Ichthyol 89

DERMATOSCOPIE

92

VERENIGING

Complicatieregistraties en time-outprocedures: van last naar lust! 94

Late Cornified Envelope genes: genetics and functional studies 95

Het 'ware zien' 99

Van IJsselstein naar de Meibergdreef en de Boelelaan 104

BOEKBESPREKING

Dermatologie en venereologie in de praktijk 110

DERMATOLOGIE IN BEELD

Trichomycosis pubis; schimmeltje? 112

TEST UW KENNIS

113

HUID OP DOEK EN BOEK

Licht op huid 115

AFBEELDING OMSLAG

Peter Arnold, 2010. The cycle of life.

Acryl op doek 18 x 24 cm.

Met dank aan Jasper van Deutekom (www.jaspervandeutekom.nl).

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen.

Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een

schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?

Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte

beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

INTERVIEW

Kwaliteitsbeleid: Transparantie is het toverwoord

E.G. van Laar

Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem

*Correspondentieadres
Emma van Laar, MSc
dchg medische communicatie
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl*

Prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen is al ruim twintig jaar hoogleraar op de afdeling Allergologie en Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Als oprichter en lid van de inmiddels opgeheven Kwaliteitsraad vertelt ze hier over het kwaliteitsbeleid van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

Hoe bent u bij de Kwaliteitsraad betrokken geraakt?
Ik heb het idee voor de Kwaliteitsraad zelf bedacht toen ik in het bestuur van de NVDV zat, dat zal in 1998 of 1999 zijn geweest. Ik was op dat moment voorzitter van het bestuur en er moest kwaliteitsbeleid komen. We hebben met een ieder die bij kwaliteit betrokken was gesproken over het te bepalen beleid en nagedacht over de meest geschikte organisatievorm. Kwaliteitsbeleid gaat over de inhoud van zorg, en het ging van meet af aan over aandoeningspecifieke mono- en multidisciplinaire richtlijnen, en de koppeling met indicatoren, nascholing en patiënteninformatie. De kwaliteit van de uitvoer van de zorg wordt vastgesteld tijdens kwaliteitsvisitaties. In de Kwaliteitsraad waren alle relevante gremia vertegenwoordigd, zoals de Commissie Richtlijnen, Commissie Patiënteninformatie, Commissie Nascholing en Commissie Kwaliteitsvisiting en het Concilium. Prof. dr. William Faber werd de eerste voorzitter van de Kwaliteitsraad en in 2008 ben ik voorzitter van deze raad geworden.

Wat zijn de belangrijkste activiteiten en wapenfeiten op het gebied van kwaliteit de afgelopen jaren?

De NVDV heeft rond 2005 weer haar eigen nascholing opgezet, waarvoor twee dagen per jaar gereserveerd zijn. Eén daarvan is steeds gekoppeld aan de

bespreking van nieuwe of herziene richtlijnen. Dat heeft tot nu toe goed gewerkt. Jaarlijks werden de verschillende domeingroepen, zoals Domeingroep Eczeem en Allergie, Inflammatoire Dermatosen, SOA, Dermatochirurgie en Lasers, Dermatotherapie, Kinderdermatologie, Pigmentstoornissen en Domeingroep Vaten, uitgenodigd om de activiteiten en plannen op hun specifieke terrein te bespreken. Deze activiteiten werden dan opgenomen in de plannen van de diverse commissies die in de Kwaliteitsraad vertegenwoordigd waren. Op deze wijze werden nieuwe ontwikkelingen op tijd zichtbaar en konden ze geïntegreerd worden in het beleid. De laatste jaren zijn de kwaliteitsvisitaties aan het veranderen. Aanvankelijk lag de nadruk op het toetsen van de organisatie van de zorg, de laatste jaren is er een toenemende trend om de inhoud van de zorg te toetsen. Richtlijnwerkgroepen en domeingroepen kregen de opdracht modules te ontwikkelen die gebruikt konden worden voor de toetsing van de kwaliteit van de inhoud van de zorg. Bijvoorbeeld hoe de kwaliteit van de uitvoer van een bepaalde verrichting is en of het behandelen van een dermatologische aandoening geschiedt volgens de geldende richtlijn. Een ander wapenfeit is de ontwikkeling van ziektegerelateerde kwaliteitsindicatoren. De NVDV heeft al vroeg meegedaan aan de ontwikkeling van indicatoren voor het Zichtbare Zorginitiatief, bijvoorbeeld voor varices, melanomen, constitutioneel eczeem en psoriasis. Hierbij is gekozen voor proces- en structuurindicatoren. Het invoeren van indicatoren roept weerstand op die zich vaak vertaalt in discussies of de gekozen indicator wel meet wat echt belangrijk is en of het dus de juiste is. Het uiteindelijke doel van de indicatoren was niet de controle maar de stimulans om de zorg daadwerkelijk te verbeteren. Ik denk dat dit ondanks de weerstand toch is gelukt. Zo is bijvoorbeeld voor constitutioneel eczeem het besef gekomen dat voorlichting over ziektebeloop en zelf-instructie belangrijk is en alleen succesvol is als er de tijd voor wordt genomen door de dermatoloog of een verpleegkundige. Een andere recente ontwikkeling is het Kwaliteitszegel voor Dermatologie, een initiatief van Huidpatiënten Nederland in samenwerking met de beroepsgroep van dermatologen. Het Kwaliteitszegel is in 2012 voor het eerst uitge-

reikt aan dertien dermatologische centra die aan de kwaliteitscriteria, die patiënten en dermatologen samen hebben opgesteld, voldeden. Dit betrof een aantal algemene normen die met name betrekking hebben op de praktijkvoering. Doel was dat daar in principe nagenoeg alle dermatologische centra aan zouden kunnen voldoen. De resterende centra zullen hopelijk snel volgen. De maatschappij wil in toenemende mate harde criteria voor het vaststellen van kwaliteit en wil naar ziektespecifieke normen toe die een relatie hebben met kwaliteit. Wanneer het om verrichtingen gaat, praat je in navolging van andere medische disciplines snel over volumenormen. Over dit onderwerp ontstond veel weerstand. De Kwaliteitsraad heeft geholpen om er met de betrokken partijen – domeingroepen en de werkgroep Kwaliteitszegel voor Dermatologie – uit te komen. Besloten is om op een tweetal terreinen een pilot met volumenormen te gaan doen.

Wat is de betekenis van richtlijnen en normen voor de NVDV?

De richtlijnen en normen zijn het kwaliteitskader waar je je als beroepsgroep aan houdt. Het zijn afspraken gebaseerd op internationaal wetenschappelijk bewijs waar consensus over is bereikt. Het is een verantwoording naar de patiënt en een etalage naar buiten toe. Dit is voor de NVDV zeer belangrijk en de richtlijnen worden dan ook up-to-date gehouden. Volumenormen geven aan welke mensen bevoegd zijn om een handeling uit te voeren omdat ze voldoen aan het minimaal afgesproken aantal handelingen per jaar. Dit is een nieuwe ontwikkeling waar we nog stappen in moeten maken. Belangrijk hierbij is ook dat het niet voldoen aan volumenormen niet betekent dat je een dergelijke verrichting nooit meer mag uitvoeren. Derhalve zullen er modules ontwikkeld worden die doorlopen kunnen worden om je ergens (opnieuw) in te kwalificeren. We moeten hier flexibeler over gaan denken. Het is goed om transparant te maken wie wat kan en mag en daarnaast moet gelden dat als je niet bevoegd bent je dit wel kan worden. Het maken van de modules zal de verantwoordelijkheid van de domeingroepen worden.

Hoe kan de dermatoloog de buitenwereld laten zien dat hij of zij kwalitatief goede zorg biedt?

Als dermatoloog kun je laten zien dat je goede zorg levert door de richtlijnen te volgen of aan te geven waarom je er in bepaalde gevallen van afwijkt. Daarnaast door te laten zien dat je voor bepaalde zorg gekwalificeerd bent doordat je volumes haalt of goed scoort op indicatoren. Bovendien is de patiënttevredenheid een belangrijke maatstaf. Door transparant te zijn kunnen ziekenhuizen en individuele dermatologen in de etalage zetten wat ze doen en hoe goed ze dat doen. De verzekeraar zal daar steeds meer om vragen.

Wat vindt u van het model van anderhalvelijnszorg?

De overheid wil hiernaar toe, het zal dus simpelweg gebeuren. Het idee is dat de zorg met de anderhalve



WIE IS CARLA BRUIJNZEEL-KOOMEN?

- Geboren op 1 juli 1954.
- Studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht en behaalde het arts examen in 1979.
- Rondde in 1983, tevens in Utrecht, de opleiding tot dermatoloog af.
- Promoveerde in 1989 cum laude op haar onderzoek *Patch test reactions to aeroallergens; a working model for the pathogenesis of atopic dermatitis*.
- Werkte van 1988 tot 1991 als afdelingshoofd immunodermatologie bij het *Schweizerisches Institut für Allergie und Asthma Forschung*, Universiteit van Zurich, Zwitserland en was daarnaast klinisch werkzaam in de Wolfgangklinik in Davos, Zwitserland.
- Ontving in 1991 de leerstoel dermatologie, in het bijzonder de dermato-allergologie, te Utrecht.
- Heeft tot op heden 31 promovendi afgeleverd.
- Is sinds 2000 medisch afdelingshoofd dermatologie en was van 2000 tot 2010 opleider dermatologie/venereologie in het UMCU.
- Interesse/onderzoeksgebieden: eczeem, voedselallergie en fotodermatologie.
- Is lid van de raad van toezicht van het Deventer Ziekenhuis en het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam, lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, lid van de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen en lid van de commissie Klinische Fellows van Zon-MW. Is in het UMCU voorzitter van de commissie Talent.
- Was van 1998-2000 voorzitter van het NVDV-bestuur, van 2005-2009 voorzitter van de commissie Nascholing en van 2008-2012 voorzitter van de Kwaliteitsraad.
- Woont in Utrecht. Haar echtgenoot werkt in Göteborg. Samen hebben ze een dochter die in juni 2013 basisarts hoopt te zijn.

lijn efficiënter wordt en er zo kosten bespaard kunnen worden. Natuurlijk kunnen huisartsen kleine chirurgische verrichtingen zelf doen, als ze hierin geschoold worden. Dit kan voorkomen dat de patiënt in de duurdere tweede lijn terechtkomt. Binnen de dermatologie is er echter nog geen plan om dit

concreet in te voeren. Op bepaalde plekken vinden al wel dermatologische spreekuren in gezondheidscentra plaats. Daarnaast is er de teledermatologie, een vorm van een dermatologisch consult op afstand, dat eigenlijk al een soort tussenvorm is. Het probleem voor ziekenhuizen en specialisten is dat ze natuurlijk wel verdienen aan ziekenhuisbezoeken. Het is daarom niet vreemd dat specialisten terughoudend over dit plan zijn zolang niet duidelijk is hoe de honorering van de dermatoloog in zo'n systeem plaatsvindt. Aan de andere kant is dit een oplossing voor het drukbezette dermatologische spreekuur. En komt er weer meer tijd voor de patiënt met een complexe huidziekte en voor de begeleiding van een patiënt met een chronische huidziekte. Voordat bepaalde behandelingen naar de huisarts over kunnen gaan, moet er nog heel wat gebeuren. De kwaliteit van zorg moet immers hetzelfde zijn. Dat vraagt om extra scholing van de eerste lijn. Daarnaast staat de capaciteit van de eerste lijn behoorlijk onder druk als alle disciplines de anderhalvelijnszorg gaan inkleden.

Moeten er binnen de NVDV landelijke registraties komen? En zo ja voor welke onderdelen?

Ja, landelijke registraties moeten er zeker komen. Er is al een aantal registers, voor soa's en ook op huid-oncologisch gebied, al is dat laatste nog niet landelijk. Registratie is voor trends in ons vak belangrijk. We zouden landelijke registratie kunnen uitbreiden voor alle chronische huidziekten en ook voor zeldzame huidziekten. Registreren is tevens goed voor het bijhouden van de veiligheid van geneesmiddelen. Op deze manier kunnen we kennis vergaren over bijvoorbeeld systemische middelen, immunosuppressiva, biologicals en nieuwe medicatie. Voor biologicals gaat er een initiatief van start, een samenwerking tussen het UMCN en AMC. Een landelijk register voor complicaties is ook nuttig, al moeten er wel duidelijke afspraken zijn over wat de definitie van een complicatie is. Nu wordt er waarschijnlijk ondergeregistreerd binnen de dermatologie.

Is er binnen de dermatologie genoeg aandacht voor 'patient reported outcomes'?

Nee, er is niet genoeg aandacht voor zaken als globale ziekte-ernst en behandeltevredenheid. Dat zit er wel aan te komen. We gaan er mogelijk naar toe dat de overheid en zorgverzekeraars van ons vragen hoe goed onze behandeling van bijvoorbeeld psoriasis is. Dit betekent registratie en het in je keuken laten kijken. Dit doen wij zelf in het UMCU al voor eczeem. De activiteit van het eczeem wordt gescoord bij het eerste consult en na drie en zes maanden weer. Aan de hand daarvan kan de behandel-effectiviteit bepaald worden.

Wat zijn uitdagingen en speerpunten waar het kwaliteitsbeleid zich in de (nabije) toekomst op moet richten? Waar is nog winst te halen?

Het belangrijkste speerpunt van het kwaliteitsbeleid is het transparant maken van het medisch handelen. Het liefst wil je als patiënt weten hoe goed een dermatoloog is. En dan ook nog specifiek voor wat betreft de behandelresultaten voor de huidziekte waarvoor je hem of haar wilt consulteren. Daarvoor zullen nog meer meetinstrumenten ontwikkeld moeten worden. De maatschappij gaat dat in toenemende mate van ons vragen. Daarnaast wil je ook weten of je niet onnodig behandeld wordt of dat je wordt behandeld met een verrichting die niet per se noodzakelijk is. De verzekeraars hebben daar al iets op bedacht, namelijk de praktijkvariatie. De dermatoloog die bijvoorbeeld opvallend meer mohs-chirurgie uitvoert dan een collega vijftig kilometer verderop zal dat moeten uitleggen. In andere medische disciplines zijn daar al opvallende voorbeelden van. Het is een goede ontwikkeling die de doelmatigheid van de zorg zeker in positieve zin zal beïnvloeden. Daar zijn we als dokters ook verantwoordelijk voor.

De cultuur in ziekenhuizen is de laatste jaren steeds meer gericht op verbetering van kwaliteit en veiligheid. Daarin heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een belangrijke rol gespeeld. Enkele jaren geleden is het veiligheidsmanagementsysteem (VMS) in ziekenhuizen geïntroduceerd, met als uiteindelijk doel onnodige ziekenhuissterfte terug te dringen. De invoering van het VMS heeft een positieve cultuurverandering geïnduceerd. Er is een klimaat gecreëerd waarin men elkaar op een veilige manier kan aanspreken en toetsen, waarop men veilig kan melden en waarin men vooral ook proactief de veiligheid van voor de patiënt risicovolle situaties kan verbeteren. Het bewustzijn ten aanzien van kwaliteit en veiligheid is vergroot. Bovendien werkt de inspectie op een constructieve wijze met de ziekenhuizen samen om kwaliteit en veiligheid te verbeteren. Goed gedrag in deze wordt gehonoreerd, veronachtzaming wordt beantwoord met intensivering van het toezicht. De inspectie werkt onder de slogan: 'high trust, high penalty'. Last but not least ben ik van mening dat er met het oog op de toekomst in ons vak nog winst te halen valt door kwaliteit en veiligheid expliciet op de opleidingsagenda van de aios dermatologie te zetten.

Waarom is de Kwaliteitsraad opgeheven?

Er is gelukkig al veel bewerkstelligd. De kaderbreedte van kwaliteitsbeleid is veranderd en de Kwaliteitsraad heeft structuur in het beleid gebracht. De domeingroepen zijn volwassen geworden en hebben kwaliteit nu als een vanzelfsprekend onderwerp op hun agenda staan. Aangezien het steeds meer om de ziektespecifieke aspecten van kwaliteit gaat, is dat een logische ontwikkeling. De afstemming tussen de verschillende spelers in het kwaliteitsbeleid is nu een vanzelfsprekendheid geworden. Het NVDV-bestuur coördineert nu, via de portefeuillehouder Kwaliteit, het kwaliteitsbeleid.



ARTIKEL

Diagnostiek en behandeling van chronische idiopathische urticaria: de stand van zaken

M.A. Blankestijn¹, E.F. Knol², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen³, A.C. Knulst³

- ¹ Masterstudent geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- ² Staflied-onderzoeker, afdelingen Dermatologie/Allergologie en Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

André Knulst
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Huispost G02.124
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
E-mail: a.c.knulst@umcutrecht.nl

Urticaria is een veelvoorkomend ziektebeeld binnen de dermatologie. De kenmerkende bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek maken de diagnose gemakkelijk, maar qua etiologie, patho-

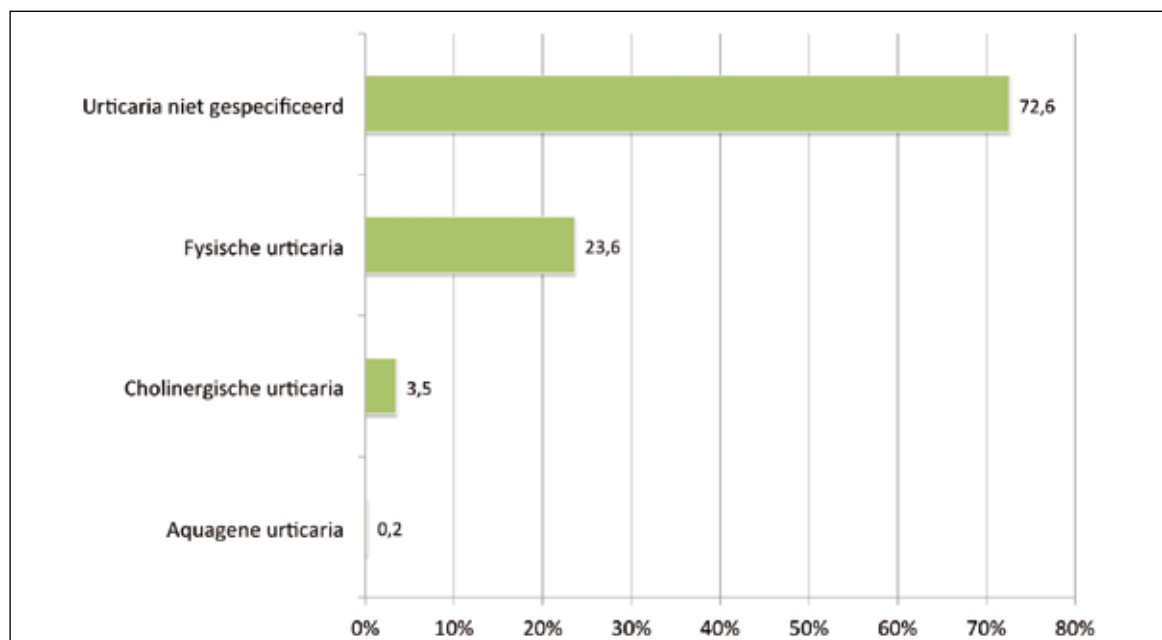
fysiologie en behandeling blijft het een complex ziektebeeld. In 2009 zijn nieuwe internationale richtlijnen voor de classificatie, diagnose en behandeling van urticaria gepubliceerd door de European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), het Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), het European Dermatology Forum (EDF) en de World Allergy Organization (WAO).^{1,2} In dit artikel zal besproken worden wat de huidige stand van zaken is op het gebied van urticaria, waarbij de focus zal liggen op diagnostiek en behandeling van chronische idiopathische urticaria. Hiervoor wordt de internationale richtlijn gebruikt, aangevuld met recentere publicaties en ervaringen uit onze eigen kliniek.

DEFINITIES EN SOORTEN URTICARIA

Urticaria wordt gekenmerkt door het in korte tijd verschijnen van urticae met of zonder angio-oedeem. Urticae zijn scherp begrensde erythematuze laesies, vaak confluërend tot plaques. Urticae

Tabel 1. Indeling van urticaria [vrij naar Zuberbier et al.¹].

Types	Subtypes	Uitlokkende factor
Idiopathische urticaria	Acuut	Onduidelijk (< 6 weken)
	Chronisch	Onduidelijk (> 6 weken)
Fysische urticaria	Koude-urticaria	Koude objecten, lucht, vloeistoffen, wind
	Vertraagde drukurticaria	Mechanische druk; vertraging van 3 tot 12 uur
	Warme-urticaria	Gelocaliseerde warmte
	Urticaria solaris	UV en/of zichtbaar licht
	Urticaria factitia	Dermografisme; mechanische druk door wrijven of krabben
Overige typen urticaria	Vibratoire urticaria	Vibratie, bijv. pneumatische boor
	Aquagene urticaria	Water
	Cholinergische urticaria	Verhoogde lichaamstemperatuur door inspanning/pittig eten
	Contacturticaria	Contact met urticaria inducerende stoffen
	Inspanningsurticaria	Fysieke inspanning



Figuur 1. Specificatie van diagnoseregistraties van urticaria tussen 1-1-2006 en 1-6-2011 in het UMC Utrecht (n = 880). Fysische urticaria omvat de diagnoses fysische urticaria, urticaria factitia, drukurticaria, urticaria solaris en koude-/warmte-urticaria.

kunnen sterk jeuken, houden vaak een aantal uren aan en zijn over het algemeen binnen 24 uur weer verdwenen. In een klein deel van de gevallen treedt ook angio-oedeem op, waarbij er sprake is van subcutane of submucosale zwelling, met name voorkomend in het gelaat. De zwelling is vaak bleek tot huidkleurig en er is meestal geen sprake van jeuk. Urticaria kan in de kliniek onderverdeeld worden in een aantal types en subtypes op basis van de uitlokkende factor, zoals weergegeven in tabel 1. Een kanttekening bij deze indeling is dat er bij sommige patiënten sprake kan zijn van meerdere triggers. Bovendien hebben de verschillende vormen van urticaria veelal een chronisch karakter.

PREVALENTIE

De precieze prevalentie en incidentie zijn niet bekend. Recent onderzoek toont een *lifetime*-prevalentie van urticaria van 8,8%, maar de betreffende auteurs geven aan dat het werkelijke percentage waarschijnlijk hoger ligt.³ Eerdere onderzoeken laten een *lifetime*-prevalentie zien variërend van 12 tot 23,5%.⁴ Hoewel goed epidemiologisch onderzoek naar (het voorkomen van) de verschillende typen urticaria ontbreekt, blijkt in de praktijk dat in veel gevallen er geen uitlokkende factor aangewezen kan worden. Figuur 1 toont de uitkomst van een steekproef binnen het UMC Utrecht. Deze laat zien dat bij 73% van de patiënten met de diagnose urticaria, deze diagnose niet verder gespecificeerd kon worden.

PATHOFYSIOLOGIE

Bij acute vormen van urticaria kan soms een exogene oorzaak aangewezen worden, zoals een fysische prikkel, (virale) infectie, geneesmiddelenreactie of een allergische reactie. Hoewel voedsel vaak in

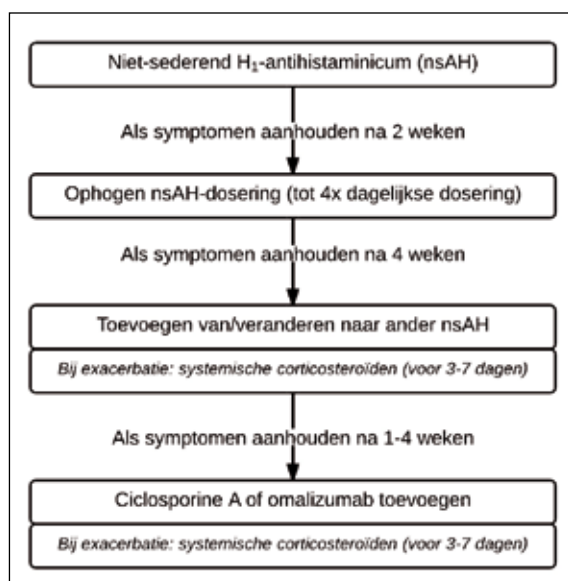
eerste instantie wordt aangewezen als veroorzaker, blijkt een voedselallergie zelden de oorzaak van urticaria.⁵ Bij chronische urticaria is de oorzaak veelal onbekend. Verschillende studies hebben gesuggereerd dat chronische infecties, autoantistoffen en allergische reacties op medicijnen of voeding betrokken zijn bij patiënten met urticaria. Meerdere onderzoeken laten een relatie zien tussen een gastro-intestinale infectie met *helicobacter pylori* en chronische urticaria.^{1,4} Ook bij bacteriële infecties van onder andere de nasofarynx, parasitaire infecties met onder andere *Blastocystis hominis* en virale infecties met onder andere hepatitis A, B en, in een zeldzaam geval, C kan urticaria optreden.^{1,4,6} Een recentere ontdekking is de aanwezigheid van autoantistoffen bij chronische urticaria. Bij enkele patiënten met chronische urticaria werden autoantistoffen tegen IgE, de *high-affinity* IgE-receptor (FcεRI) en tegen thyreoperoxidase (TPO), een schildklier-specifiek eiwit, aangetoond. Verder onderzoek zal de eventuele betrokkenheid van auto-immuunprocessen bij chronische urticaria moeten verhelderen.

DIAGNOSE

De diagnostiek bij urticaria bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel beperkt laboratoriumonderzoek om systemische ziekten uit te sluiten. Het belangrijkste is om mogelijk uitlokkende factoren in kaart te brengen. De precieze invulling van het lichamelijk onderzoek is afhankelijk van het type urticaria waaraan gedacht wordt. Indien er aanwijzingen bestaan voor een specifieke etiologie, kan provocatie met de uitlokkende factor de diagnose bevestigen. De rol van aanvullend onderzoek is beperkt. Er lijkt geen relatie te bestaan tussen de ernst van urticaria en het vinden van afwijkingen bij aanvullend onderzoek. Volgens de internationale

richtlijn is aanvullend onderzoek alleen geïndiceerd bij patiënten met langdurige, heftige of aanhoudende klachten, maar ook hiervoor ontbreekt goede argumentatie. De richtlijn raadt af om intensief te screenen op de oorzaken van urticaria. Ons advies is om géén aanvullend onderzoek uit te voeren, tenzij er een goede aanleiding is op basis van de anamnese. Als men besluit aanvullend onderzoek uit te voeren, dan volstaat het bepalen van de bezinkingsnelheid (BSE), leukocytenaantal en leukocyten differentiatie in het bloed.⁷

De therapeutische consequenties van aanvullend onderzoek zijn veelal onduidelijk. De bewijskracht voor eradicatietherapie van *Helicobacter pylori* als onderdeel van de behandeling van urticaria is laag en de resultaten in de literatuur zijn tegenstrijdig.^{8,9} De beschikbare onderzoeken verschillen bovendien onderling sterk in therapiebeleid en follow-up.⁸ Wij beschouwen de waarde van testen op en behandelen van infecties met *Helicobacter pylori* bij urticaria nog onvoldoende bewezen. De betrokkenheid van autoantistoffen bij urticaria is moeilijk aan te tonen. Op dit moment is screenen op autoantistoffen tegen IgE of IgE-receptor alleen mogelijk door middel van een autologe serumhuidtest (*autologous serum skin test*; ASST[®]). Bij deze test wordt patiënteigen serum intracutaan ingespoten. Er is sprake van een positieve test als er een urtica ontstaat, waarbij er minimaal 1,5 mm in diameter verschil moet zijn met de negatieve controle met fysiologisch zout. Deze test is echter niet specifiek voor autoantistoffen en toont alleen de aanwezigheid van factoren die kunnen aanzetten tot het vrijkomen van histamine aan. Er worden relatief veel positieve ASSTs gezien bij patiënten met respiratoire klachten waaronder allergisch en niet-allergisch astma. De oorzaak en betekenis van dergelijke bevindingen is nog veelal onduidelijk. In ons centrum maken wij geen gebruik van de ASST.



Figuur 2. Aangepast stappenplan van de aanbevolen therapie bij chronische urticaria (vrij naar Zuberbier et al).²

THERAPIE

De beste behandeling van urticaria is het weg nemen of vermijden van de uitlokkende factor. Bij het grootste deel van de patiënten is dit niet mogelijk, omdat een uitlokkende factor niet aangewezen kan worden of juist vrijwel onvermijdbaar is in de dagelijkse omgeving, zoals kou, warmte of druk. De rol van diëten bij urticaria is omstreden. Recent Duits onderzoek propageert een specifiek allergeenvrij dieet¹¹, maar de resultaten zijn verkregen onder niet-gecontroleerde omstandigheden en zonder dubbelblind placebogecontroleerde provocatie. Op basis van onze ervaring zien wij geen plaats voor diëten bij de diagnostiek of behandeling van urticaria, wanneer de anamnese daarvoor geen aanknopingspunten biedt.

Volgens de internationale richtlijn bestaat de medicamenteuze behandeling van urticaria uit vier stappen.² Een door ons aangepaste versie van het stappenplan is weergegeven in figuur 2. De eerste stap omvat niet-sederende H₁-blokkerende antihistaminica (nsAH), waaronder (des)loratadine, (levo) cetirizine en fexofenadine. Deze zijn even effectief gebleken als eerstegeneratieantihistaminica, maar hebben niet of nauwelijks sederende of anticholinerge werking en er is minder of geen interactie met andere medicatie. De waarde van H₂-blokkerende antihistaminica, die aangrijpen op een andere histaminereceptor, wordt besproken in een recent Cochrane review.¹² De conclusie van de auteurs is dat het bewijs voor de werkzaamheid ervan bij urticaria onvoldoende is.

Als verbetering uitblijft op de standaarddosering, kan de dosering nsAH opgehoogd worden tot viermaal de aanbevolen dagelijkse dosering. Een recent review bevestigt, op basis van beschikbare literatuur, dat dit een veilige en effectieve therapeutische optie is.¹³ Wel concluderen de auteurs dat er onvoldoende onderzoek is gedaan naar welk antihistaminicum hiervoor het meest geschikt is, wat de optimale dosering is en wat het te verwachten effect is bij het gebruik in hoge dosering. Ook zijn de bijwerkingen onvoldoende bestudeerd, al lijken deze in de praktijk mee te vallen.

De derde stap bestaat uit het kiezen van een andere nsAH. In ons centrum voegen we veelal een tweede nsAH toe aan de reeds ingestelde behandeling. De richtlijn noemt ook de mogelijkheid van het toevoegen van antileukotriënen, maar het bewijs hiervoor is zeer beperkt. Bovendien vermeldt de richtlijn dat er voor een korte behandeling met orale corticosteroiden gekozen kan worden. Naar de effectiviteit bij urticaria en bijwerkingen ervan zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan.

De vierde stap omvat diverse andere therapeutische opties. Ciclosporine heeft een matig, direct effect op mestcellen en remt het vrijkomen van histamine uit basofielen. De effectiviteit van ciclosporine samen met nsAH is aangetoond in meerdere onderzoeken, waaronder twee dubbelblind placebogecontroleerde, waarbij een significante verbetering van de klachten



wordt gezien ten opzichte van alleen nsAH.^{14,15} In deze onderzoeken wordt een dosering gebruikt van 3 tot 5 mg/kg, waarbij veel bijwerkingen worden gezien. Vanwege dit bijwerkingenprofiel wordt ciclosporine in de richtlijn niet aanbevolen als standaardbehandeling. Ciclosporine zou echter ook in lage dosering (1-1,5 mg/kg) effect hebben bij ernstige urticaria.¹⁶ Bij deze dosering wordt ciclosporine beter verdragen en treden er minder bijwerkingen op, wat het geschikt en veilig zou maken voor langdurige behandeling.¹⁶ Bij patiënten die niet reageren op antihistaminica kan ciclosporine overwogen worden, waarbij het qua bijwerkingenprofiel de voorkeur geniet boven langdurig corticosteroïdengebruik. Monoklonale antistoffen tegen IgE (omalizumab), op dit moment alleen geregistreerd voor ernstig allergisch astma, zijn succesvol gebleken, gebaseerd op gegevens van case reports bij de volgende vormen: cholinergische urticaria, warme/koude-urticaria, urticaria factitia, vertraagde drukurticaria en urticaria solaris.¹⁷ Twee recente gerandomiseerde onderzoeken naar omalizumab bij chronische idiopathische urticaria lieten een significante afname van urticaria-activiteit zien ten opzichte van placebo-behandeling.^{18,19} Desondanks blijft het onduidelijk waarom omalizumab bij sommige patiënten wel en bij sommige niet effectief is.²⁰ Daarbij liggen de kosten van een behandeling met omalizumab gemiddeld rond de 16.000 euro per jaar.²¹ Voor veel van de overige behandelingen is de bewijskracht laag, en in sommige gevallen, zoals bij dapson, methotrexaat en plasmafereze, bestaat het bewijs slechts uit ongecontroleerde trials of caseseries.

NIEUWE INZICHTEN IN DE PATHOFYSIOLOGIE

Dat er bij urticaria sprake is van een systemische ontstekingsreactie blijkt uit een stijging in acute-fasebiomarkers. Bij ernstige chronische urticaria wordt een sterkere toename van acute-fasebiomarkers gezien, waaronder interleukine-6 (IL-6) en C-reactief proteïne (CRP), dan bij mildere vormen van chronische urticaria. Een recent review concludeert dat het onduidelijk blijft of de acute-fasereactie meespeelt bij het ontstaan van urticaria of dat het slechts een bijverschijnsel is.²² Er lijkt een correlatie te bestaan tussen urticaria-activiteit en de stolling en fibrinolyse. Een sterke toename van stollings- en fibrinolysemarkers, zoals D-dimeer, wordt gezien bij ernstige exacerbaties van urticaria. Of activatie van de stollingscascade betrokken is bij de pathogenese van urticaria of dat het slechts een bijverschijnsel is, is nog niet opgehelderd. Gesuggereerd wordt dat het meten van bijvoorbeeld D-dimeer nuttig zou kunnen zijn bij het objectiveren van urticaria-activiteit.²² Enkele kleine studies en case reports laten bovendien een gunstig effect van heparine en coumarinederivaten zien op urticaria-activiteit.²³

Deze resultaten zullen verder bevestigd moeten worden. Verder onderzoek is nodig om meer inzicht te krijgen in de systemische ontstekingsreactie bij urticaria.

In toenemende mate wordt het belang van autoantistoffen in de pathogenese van chronische urticaria genoemd. Bij sommige patiënten is er een relatie tussen het voorkomen van urticaria en autoantistoffen zoals anti-IgE, anti-FcεRI en/of anti-TPO. Deze bevindingen hebben geleid tot de hypothese dat 'auto-immuun urticaria' een eigen entiteit is. Er bestaat echter op dit moment nog geen reproduceerbare diagnostische test om autoantistoffen bij urticaria aan te tonen. De bestaande ASST heeft, zoals besproken, zijn beperkingen en toont geen specifieke antistoffen aan. Door het analyseren van de mate van basofieldegranulatie kunnen ook functionele autoantistoffen aangetoond worden. Bij een basofieldegranulatietest wordt plasma van de patiënt toegevoegd aan basofielen van een gezonde donor. De mate van basofieldegranulatie wordt bepaald middels de hoeveelheid uitgescheiden histamine of een verhoogde expressie van de basofielactivatiemarker CD63.^{24,25} Deze test is echter nog onvoldoende gestandaardiseerd. Het is ook nog onduidelijk of auto-immuun urticaria te onderscheiden is van andere vormen van chronische urticaria op basis van klinisch fenotype. Op dit moment worden patiënten geïncludeerd in een nieuw Europees multicenteronderzoek, geleid door Duitse onderzoekers, naar chronische urticaria. Dit onderzoek, genaamd PURIST (*Profiling urticaria for the identification of subtypes*), moet de vraag beantwoorden of auto-immuun urticaria een eigen entiteit is op basis van klinische, immunologische en biochemische karakteristieken. Op termijn leidt dit hopelijk tot nieuwe inzichten en verbetering van de diagnostiek en therapie van chronische urticaria.

CONCLUSIE

Urticaria is een veelvoorkomend, maar complex ziektebeeld. Fysische factoren kunnen een trigger zijn, maar vaak kan geen uitlokkende factor aangewezen worden. Sommige patiënten zijn therapieresistent. Onderzoek naar de pathofysiologie en diagnostiek van chronische urticaria toont bij een deel van de patiënten autoantistoffen aan. De therapeutische consequenties zijn echter nog onvoldoende onderzocht. De huidige internationale richtlijnen bieden een handvat bij het in kaart brengen en behandelen van urticariapatiënten, maar zijn veelal gebaseerd op beperkt bewijs. De behandeling met niet-sederende H₁-blokkerende antihistaminica, eventueel in hoge doses, is goed onderbouwd en de eerste keus. Bij therapieresistente urticaria kan ciclosporine of omalizumab overwogen worden. Op dit moment loopt er een registratiestudie voor omalizumab bij chronische urticaria.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009 oct;64(10):1417-26.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
3. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(8):869-73.
4. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196-205.
5. Zuberbier T. Acute Urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. editors. 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 37-44.
6. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):25-9.
7. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-16.
8. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):362-9.
9. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
10. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256-68.
11. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65(1):78-83.
12. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14:3.
13. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):9-18.
14. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-72.
15. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705-9.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.nl

SAMENVATTING

Urticaria is een veelvoorkomend, maar complex ziektebeeld waar nog veel onduidelijkheid over bestaat. Chronische urticaria, gedefinieerd als urticaria die langer dan zes weken bestaat, is een lastig probleem voor zowel arts als patiënt. Er kan vaak geen uitlokkende factor aangewezen worden en sommige patiënten zijn therapieresistent. Onderzoeken naar de pathofysiologie en diagnostiek van urticaria tonen bij sommige patiënten auto-antistoffen, onder andere voor IgE en de IgE-receptor. De betrokkenheid van auto-immuunprocessen bij urticaria dient echter nog verder onderzocht te worden. Fysische oorzaken spelen regelmatig een rol. Het bewijs voor andere oorzaken van chronische urticaria is zeer beperkt. Alleen de relatie met *Helicobacter pylori*-infecties is enigszins onderbouwd, maar de therapeutische consequenties hiervan zijn nog onvoldoende onderzocht. Huidige internationale richtlijnen bieden een handvat bij het in kaart brengen en behandelen van urticariapatiënten, maar zijn veelal gebaseerd op beperkt bewijs. De behandeling bestaat uit niet-sederende antihistaminica, vaak in hogere doses. Bij therapieresistente urticaria kan ciclosporine of omalizumab overwogen worden. Andere beschikbare therapieën geven wisselende resultaten en het bewijs voor werkzaamheid is veelal beperkt.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische idiopathische urticaria – auto-immuun urticaria

SUMMARY

Urticaria is a common, but complex disease where many of the underlying mechanisms are not fully understood. Chronic urticaria, defined as urticaria that persists for longer than 6 weeks, is a difficult problem for both doctors and patients. An eliciting factor is often not distinguishable and some patients are treatment resistant. Research into the pathophysiology and diagnostics of urticaria reveals autoantibodies in some patients, e.g. against IgE and the IgE receptor. However, further research into the involvement of autoimmune processes is necessary. Physical triggers are regularly involved. The evidence for other causes of chronic urticaria is limited. Only the relationship with *helicobacter pylori* infections is to some extent proven, but the therapeutic consequences are unclear. Current international guidelines offer clinicians guidance on assessing and managing urticaria in patients, but they are mostly based on limited evidence. Treatment consists of non-sedating antihistamines, usually at high doses. Cyclosporine or omalizumab can be considered in treatment-resistant urticaria. Alternative therapies show varying results and evidence of efficacy is often limited.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – auto-immune urticaria

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Spitznaevus in een naevus spilus

K.D. Quint¹, C. Doebar², W. Bergman³, W.J. Mooi⁴, N.A. Kukutsch³

¹ Aios, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

K.D. Quint

LUMC Leiden

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: k.d.quint@lumc.nl

Vorig jaar werd in het tijdschrift een casus omschreven waarbij een patiënt een melanoom ontwikkelde in een naevus spilus.¹ In de huidige casus wordt een patiënt besproken die een spitznaevus ontwikkelde in een naevus spilus, waar voor de differentiële diagnose eerst gedacht werd aan een melanoom. Differentiatie tussen een melanoom en een spitznaevus op basis van de histologie kan erg lastig zijn. De ontwikkeling van spitznaevi in een naevus spilus wordt sporadisch omschreven in de literatuur.^{2,3}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op de polikliniek dermatologie in het LUMC zagen wij in april 2012 een 17-jarige vrouw. Zij had zolang ze zich kan herinneren een 'gespikkelde moeder-

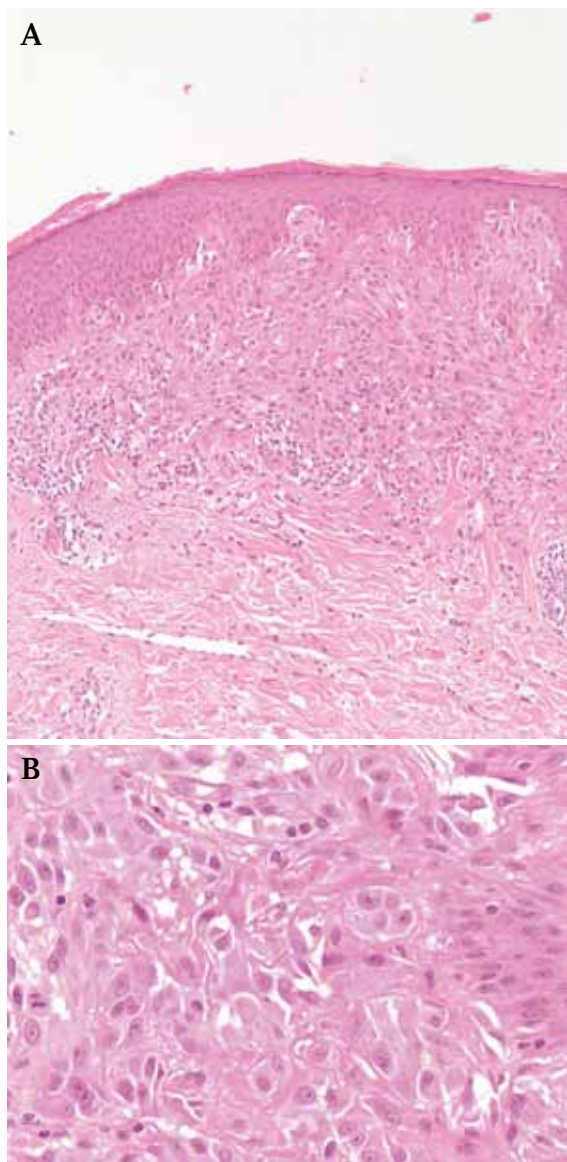
vlek' op haar rechterbovenbeen. Patiënte gaf aan dat ze het idee had dat een gedeelte in deze moedervlek dikker en roder was geworden. Op 12-jarige leeftijd waren er door de huisarts wel twee donkere gedeelten verwijderd uit de afwijking, maar deze bleken volgens patiënte beide goedaardig. Patiënte is geen overmatige zonzonbidster en gebruikt geen zonnebank. De familieanamnese is blanco voor melanoom.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vrouw met huidtype 2 met diffuus verspreid over de romp en extremiteiten enkele banale naevi. Rechts lateraal op het bovenbeen werd een 12 cm grote matig scherp begrensde lichtbruine macula waargenomen met hierin een zestigtal sterker gepigmenteerde maculae. Daarnaast werd er rond 2 uur en 9 uur littekenweefsel passend bij de eerdere excisies gezien (figuur 1a). Voorts werd een erythemateuze lichtbruine vlakke papul van 5 mm waargenomen (figuur 1b).



Figuur 1a. Rechterbovenbeen van patiënt. Een naevus spilus met op 12 uur een roze papel. Littekens van eerdere excisies zijn zichtbaar; 1b. Detailfoto van de 5 mm grote rozerode symmetrisch papel; 1c. Dermoscopisch werden asymmetrie, een matig scherpe begrenzing, rood (-roze) waas, lichtbruine en donkerbruine kleur, een structuurloos gebied met enkele deels grijze globules gezien.

Dermatoscopisch onderzoek toonde asymmetrie, matig scherpe begrenzing, rode (-roze) waas, licht-bruine en donkerbruine kleur, en een structuurloos gebied met enkele deels grijzige globules. Opvallend was de afwezigheid van een pigmentnetwerk dat bij de omliggende naevi wel aanwezig was (figuur 1c). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een spitznaevus in een naevus spilus, dan wel een dermale naevus. Ter uitsluiting van een melanoom werd de afwijking geëxcideerd. Histologisch onderzoek toonde een melanocytair laesie die in eerste instantie werd gerubriceerd als



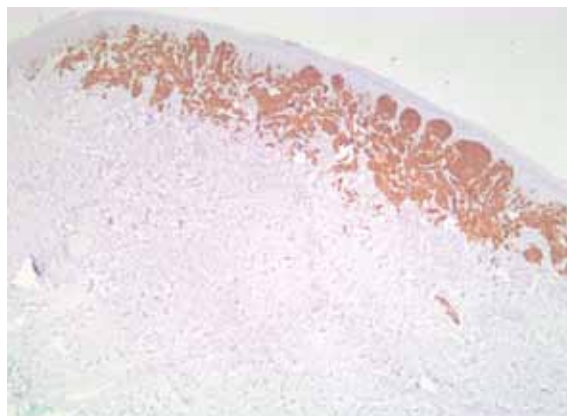
Figuur 2a. Huidexcisie met in de epidermis en oppervlakkige dermis een populatie grote en cytoplasmarijke, weinig polymorfe, overwegend spoelvormige niet-gepigmenteerde melanocyten. Junctioneel nestvorming, hoog intradermaal confluerende groepen en strengen, in diepere delen vooral uitwaaiering van kleine celgroepen en solitaire cellen. Reactieve epidermale hyperplasie en enige hyperkeratose (40x vergroting). **2b.** Spitzoïde (cytoplasmarijke, niet-gepigmenteerde) celtype van de cellen en de aanwezigheid van een dermale, niet-atypische mitosefiguur (uiterst links) zijn evident (400x vergroting).

melanocytic tumor of uncertain malignant potential (MELTUMP), waarbij gezien het relatief hoge aantal dermale delingen een superficieel spreidend melanoom (Breslow 0,6 mm, Clark IV, dermale mitosen; geen ulceratie) moest worden overwogen. Hierop volgend werden de coupes en klinische foto's ter consult opgestuurd naar het melanompanel (prof. dr. W.J. Mooi) alwaar de diagnose spitznaevus, met mitotische activiteit maar onvoldoende aanknopingspunten voor een maligniteit, gesteld werd (figuur 2a en b). Aanvullend werd er nog moleculaire diagnostiek verricht waar een HRAS-mutatie werd gevonden suggestief voor een spitznaevus. Zekerheidshalve werden er nog twee afwijkingen geëxcideerd die beide een histologisch beeld passend bij een licht atypische naevus toonden. Daarnaast werden de twee eerdere excisies door de huisarts gereviseerd, die beide ook een beeld van een spitznaevus toonden. Er is geen indicatie voor verdere follow-up van patiënte.

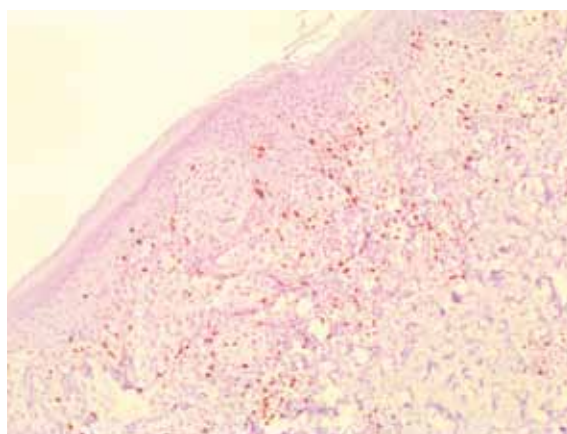
DISCUSSIE

De klassieke spitznaevus werd voor het eerst omschreven door dr. Sophie Spitz in 1948 als een rozebruine papel die meestal al voor de puberteit ontstaat en histologische kenmerken toont die soms lastig te onderscheiden zijn van die van een melanoom.⁴ Hoewel er geen exacte data bekend zijn over de incidentie van spitznaevi wordt er geschat dat 7 per 100.000 personen een spitznaevus ontwikkelt, meestal voor de volwassen leeftijd. Daarnaast wordt er spaarzaam in de literatuur melding gemaakt van spitznaevi die ontstaan in een naevus spilus, zowel geagimineerd als solitair.^{3,6-8} Histologisch tonen spitznaevi meestal de architectuur van een compound naevus met in de dermis nesten van melanocytair cellen waarbij de vorm varieert van polygonaal (epitheloïd) tot ovaal of spoelcellig. Met name in de oppervlakkige dermis zijn de kernen groot en vesiculair met aanwezigheid van een prominente nucleolus, naar de diepere dermis worden de melanocytair cellen kleiner met een infiltratief patroon van losliggende cellen tussen de collageenvezels. Voorts is er meestal hyperplasie van de epidermis. De aanwezigheid van mitosefiguren (7 per 2 mm²) in de dermis maakt differentiatie van een melanoom lastig. De MelanA-kleuring toont hier geen ascensie van individuele atypische melanocyten tot in de granulaire laag (figuur 3a). De proliferatiemarker Ki-67 laat een vlekkelijke positiviteit zien in de diepere delen van de laesie, passend bij proliferatieve activiteit van de melanocytair laesie (figuur 3b). Deze kenmerken kunnen zowel passen bij een spitznaevus dan wel een melanoom.⁹ De HMB45-kleuring is lastig te beoordelen in verband met fragmentatie van het weefsel.

De laesie heeft naar de diepte toe een infiltratief groeipatroon waardoor de melanocytair cellen los tussen de collageenbundels komen te liggen. Een belangrijk gegeven dat pleit voor de diagnose spitznaevus is de jonge leeftijd van patiënte. Deze diag-



Figuur 3a. MelanA-kleuring (40x vergroting). De melanocyten zijn bruin gekleurd; de regelmatige architectuur van de laesie en de geleidelijke overgang van grotere en compacte celgroepen oppervlakkig naar kleine celgroepen en solitaire cellen in de diepte, is evident.



Figuur 3b. Ki-67-kleuring (100x vergroting). Verspreid positieve kernen, wijzend op de proliferatieve activiteit die ook door aanwezigheid van mitosefiguren bleek.

nose wordt ondersteund doordat de eerdere twee geëxideerde afwijkingen ook een beeld passend bij een spitznaevus vertonen.

Aanvullende moleculaire diagnostiek naar BRAF- en HRAS-mutaties werden verricht om vanuit een ander oogpunt onderscheid te maken tussen een spitznaevus en een melanoom. Mutaties in het HRAS-gen passen namelijk beter bij een spitznaevus dan bij een melanoom, terwijl een mutatie in het BRAF-gen weer meer suggestief is voor een melanoom.¹⁰ Tot nog toe zijn mutaties in het HRAS-gen alleen omschreven bij spitznevi.¹¹⁻¹⁴ Er werden in de huidige excisie geen BRAF-mutaties aangetoond, maar wel een mutatie in exon 1 (c.37G>C) van het HRAS-gen. Hiermee werd dus nogmaals de diagnose spitznaevus bevestigd.

CONCLUSIE

Wij zagen een 17-jarige patiënte bij wie een nieuw ontstane spitznaevus werd aangetoond in een pre-existente naevus spilus. De spitznaevus werd radicaal verwijderd. Belangrijk leerpunt in deze casus is dat het erg lastig kan zijn te differentiëren tussen een spitznaevus en een melanoom, wanneer afwijkingen in een naevus spilus beginnen te veranderen. De Richtlijn Melanoom 2012 adviseert in deze gevallen consultatie van een patholoog met speciale expertise op dit terrein.

LITERATUUR

1. Oord K van der, Heeren JF, Bertrand C, Spek-Keijser LMT van der. Melanoom in een naevus spilus *Ned T Dermat Venerol* 2012;22(7):437-9.
2. Torti DC, Brennick JB, Storm CA, Dinulos JGH. Spitz nevi arising in speckled lentiginous nevus: clinical, histological and molecular evaluation of two cases. *Pediatric dermatol* 2011;28(5):561-7.
3. Calista D. Spitz naevus arising within congenital naevus spilus. *J EADV* 2005;19:134-43.
4. Herreid PA, Shapiro PE. Age distribution of Spitz nevus vs malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132:352-3.
5. Spitz S. Melanomas of childhood *Am J Pathol* 1948;24:591-609.
6. Herd RM, Allan SM, Biddlestone L, et al. Agminate Spitz naevi arising on hyperpigmented patches. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:483-6.
7. Woerdeman MJ. Multiple agminate juvenile melanoma in a naevus-spilus-like hyperpigmented area. *Br J Dermatol* 1984;110:119-20.
8. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Smolle J, Kerl H. Spitz's nevus arising on a nevus spilus. *Dermatology* 1994;189:265-8.
9. Kapur P, Selim MA, Roy LC, Yegappan M, Weinberg AG, Hoang MP. Spitz nevi and atypical spitznevi/tumors: a histological and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2005;18(2):197-204.
10. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz Nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol* 2000;157(3):967-72.
11. Blokx WA, Dijk MC van, Ruiter DJ. Molecular cytogenetics of cutaneous melanocytic lesions – diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Histopathology* 2010;56(1):121-32.
12. Forno PD da, Pringle JH, Fletcher A, Bamford M, Su L, Potter L, Saldanha G. BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol* 2009;161(2):364-72.
13. Engen-van Grunsven AC van, Dijk MC van, Ruiter DJ, Klaasen A, Mooi WJ, Blokx WA. HRAS-mutated Spitz tumors: A subtype of Spitz tumors with distinct features. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1436-41.
14. Dijk MC van, Bernsen MR, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1145-51.

SAMENVATTING

Op de polikliniek dermatologie werd een 17-jarige blanke vrouw gezien met een spitznaevus in een naevus spilus. Hoewel er in eerste instantie gedacht werd aan een *melanocytic tumor of uncertain malignant potential* (MELTUMP) dan wel melanoom werd uiteindelijk door het melanoompanel toch de diagnose spitznaevus gesteld. Deze diagnose werd daarna nog eens bevestigd door middel van moleculaire diagnostiek.

TREFWOORDEN

naevus spilus – spitznaevus – MELTUMP – congenitale laesie

SUMMARY

A 17 year old caucasian female presented to our dermatology clinic with a Spitz nevus arising in a nevus spilus. Initially, the diagnosis of the Spitz nevus was a MELTUMP suspected for superficial spreading melanoma. However, on review by a second pathologist, specialized in melanocytic lesions, a diagnosis of Spitz nevus was made. The diagnosis Spitz nevus was also confirmed by molecular diagnostics.

KEYWORDS

nevus spilus – spitznevus – MELTUMP – congenital lesion

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Syndroom van Graham-Little-Piccardi-Lassueur

D. Vellinga¹, E.T. Hamers², S. Badeloe³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp/Alphen aan den Rijn

² Anios, afdeling Dermatologie, Elkerliek ziekenhuis, Helmond

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag

Correspondentieadres:

Drs. D. Vellinga
Afdeling Dermatologie
Rijnland ziekenhuis
Simon Smitweg 1
2353 GA Leiderdorp
E-mail: d.vellinga@rijnland.nl

Alopecie is een veel voorkomend dermatologisch probleem waarbij binnen de differentiële diagnostiek primair een goed onderscheid tussen cicatriciële en niet-cicatriciële alopecie gemaakt moet worden. De gepresenteerde casus toont zowel een cicatriciële als een niet-cicatriciële alopecie en toont bovendien dat het zeer waardevol kan zijn om ook de overige huid te inspecteren indien een patiënt zich presenteert met haarverlies.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 18-jarige man bezocht de polikliniek in verband met haarverlies van het behaarde hoofd sinds enkele

jaren. Daarvoor gebruikte hij sinds vijf maanden 100 mg minocycline en ketoconazolshampoo zonder het gewenste succes. In de familie komt kaalheid bij vader voor, geen andere huid- of haaraandoeningen. Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikt geen andere medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op het behaarde hoofd een cicatriciële alopecie met *tufted hairs* en mild folliculair gebonden erytheem (figuur 1a). Bij nadere inspectie van de huid viel ons op dat er op romp en extremiteiten een uitgebreid beeld van multiële folliculair gebonden, hyperkeratotische papels met een smalle, erythematuze-livide hof aanwezig bleek te zijn (figuur 1b). Oksel- en pubishaar toonde een milde, niet-cicatriciële alopecie (figuur 1c). Orale mucosa en nagels toonden geen afwijkingen.

Histopathologisch onderzoek

In huidbiopten van de romp (figuur 2a) en de scalp (figuur 2b) wordt een soortgelijk beeld aangetroffen met een perifolliculair lichenoid (lymfocytair) infiltraat. In het biopt van de scalp (figuur 2b) lijkt centraal een follikelstructuur te zijn gededuceerd met achterlaten van gescleriseerd stroma. Immunofluorescentie toonde een granulaire depositie van IgM langs de basaalmembraan.



Figuur 1a. Cicatriciele alopecie met 'tufted hairs' en folliculair gebonden erytheem op het behaarde hoofd.

Figuur 1b. Zeer uitgebreide, multipale folliculair gebonden hyperkeratotische papels met een smalle, erythemateuze-livide hof verspreid over romp en extremiteiten.

Figuur 1c. Milde, niet-cicatriciele alopecie van de oksels.

Diagnose

Syndroom van Graham-Little-Piccardi-Lassueur.

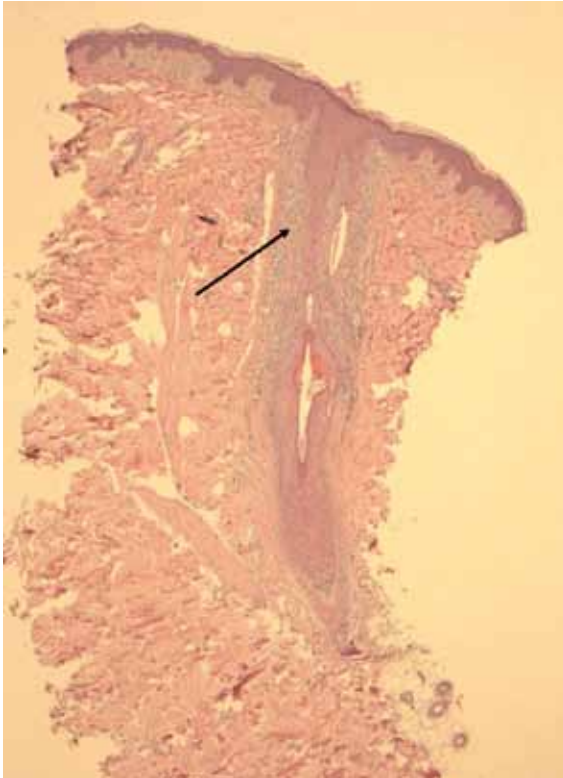
Beloop

Behandeling in deze casus bestaat uit UVB TL-01-lichttherapie in combinatie met 10 mg acitretine en geeft een vermindering van de huidafwijkingen.

BESPREKING

Patiënt presenteerde zich met haarverlies zonder andere klachten. Na inspectie van de overige huid vielen echter ook uitgebreide folliculair gebonden huidlaesies op de romp en extremiteiten op en daarnaast een niet-cicatriciele alopecie van oksel en pubis-regio. Bij navraag had patiënt deze huidafwijkingen sinds enkele jaren, hij stoorde zich er echter niet aan. Deze trias van een cicatriciele alopecie met *tufted hairs* en een perifolliculair erytheem in combinatie met de huidafwijkingen op romp en extremiteiten tezamen met het haarverlies in de oksel en pubis-regio, deed de diagnose syndroom van Graham-Little-Piccardi-Lassueur (GLPL) vermoeden. Histologisch onderzoek kon de klinische diagnose bevestigen. In 1914 beschreef Piccardi een patiënt met een progressieve cicatriciele alopecie van de scalp, een niet-cicatriciele alopecie van de oksel- en pubisbehaaring en een folliculaire lichen planus op de romp. Een jaar later beschreef Graham-Little een soortgelijke patiënt die verwezen werd door Lassueur.¹ Sindsdien zijn er minder dan veertig casus beschreven in de literatuur. Het GLPL-syndroom betreft een zeldzame, lichenoid huidaandoening die gekenmerkt wordt door de trias zoals door Piccardi beschreven werd. Vaak zijn vrouwen van middelbare leeftijd aangedaan hoewel er ook enkele mannelijke casus beschreven zijn. Het GLPL-syndroom wordt (naast de klassieke vorm en *frontal*

fibrosing alopecia) gezien als een variant van lichen planopilaris.¹ Naar schatting zal ongeveer 50% van de patiënten een episode met klassieke cutane of mucosale lichen planus doormaken.² De exacte etiologie is onbekend; (auto-)immunologische, genetische, psychologische, hormonale en infectieuze oorzaken zijn gesuggereerd. Zo wordt bijvoorbeeld in casereports een relatie beschreven tussen het GLPL-syndroom en het androgeen ongevoeligheid syndroom of het GLPL-syndroom als gevolg van een hepatitis B-vaccinatie.^{5,6} Voor de differentiële diagnose kunnen andere oorzaken van een cicatriciele alopecie overwogen worden; lichen planopilaris, chronische discoïde lupus erythematoses, alopecia mucinosa en folliculitis decalvans. De niet-cicatriciele alopecie van de oksels is vaak minder opvallend. Het beloop is langzaam progressief en chronisch. Behandeling komt overeen met de behandeling voor lichen planopilaris en verloopt vaak erg moeilijk, met name de cicatriciele alopecie reageert slecht. Ondanks de matige effectiviteit wordt vaak gestart met topicale sterke corticosteroïden, soms aangevuld met intralesionale injecties.³ Ervaring met systemische medicatie is door het geringe aantal casus beperkt. Systemische corticosteroïden lijken enigszins effectief maar gaan gepaard met een hoog recidiepercentage na stoppen. Relatief veel ervaring (caseserie dertien patiënten) is met ciclosporine opgedaan, dit bleek in 77% van de gevallen effectief bij een optimale dosis van 4-5 mg/kg/d voor een periode van ongeveer vier maanden.³ Terugval na stoppen blijkt helaas ook hier een probleem: 80% na twaalf maanden. Minder ervaring en minder goede resultaten zijn voor mycofenolaat mofetil beschreven: vijf behandelde patiënten, 40% succes.³ Wisselende resultaten zijn van hydroxychloroquine, retinoïden, thalidomide, tetracycline en PUVA-therapie beschreven.¹



Figuur 2a. In huidbiopten van de romp (figuur 2a) en de scalp (figuur 2b) wordt een soortgelijk beeld aangetroffen met een perifolliculair lichenoid (lymfocytair) infiltraat.



Figuur 2b. Huidbiopt scalp: follikelstructuren zijn deels omgeven door gescleroseerd stroma, centraal lijkt een follikelstructuur te zijn gedestruëerd met achterlaten van gescleroseerd stroma.

LITERATUUR

1. Zegarska B, Kallas D, Schwartz RA. Graham-Little syndrome. *Acta Dermatovenereol* 2010;19(3):39-42.
2. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2 Suppl):S15-S18.
3. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(1):3-10.
4. Bianchi L, Paro Vidolin A, Piemonte P, Carboni I, Chimenti S. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome: effective treatment with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(6):518-20.
5. Vega-Gutierrez J, Miranda-Romero A, Perez-Milan F et al. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome associated with androgen insensitivity syndrome (testicular feminization). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:463-6.
6. Bardazzi F, Landi C, Orlandi C, et al. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome following HBV vaccination. *Acta Derm Venereol* 1999;79:93.

SAMENVATTING

De casus betreft een 18-jarige man met een cicatriciele alopecie. Bij verdere inspectie van de huid bleek hij uitgebreide, folliculair gebonden, erythematuze, hyperkeratotische papels op romp en extremiteiten en een milde, niet cicatriciele alopecie ter plaatse van oksels en pubis-regio te hebben. Op basis van het klinische en histologische beeld werd de diagnose syndroom van Graham Little-Piccardi-Lassueur gesteld. Dit zeldzame ziektebeeld wordt gezien als een variant van lichen planopilaris. Behandeling is vergelijkbaar met die van lichen planopilaris en verloopt vaak erg moeizaam.

TREFWOORDEN

syndroom van Graham-Little-Piccardi-Lassueur – lichen planopilaris – cicatriciele alopecie

SUMMARY

An 18-year old man presented with a cicatricial alopecia of the scalp. On further examination, multiple follicular, erythematous, hyperkeratotic papules on the trunk and extremities and a mild, non-cicatricial alopecia of the axilla and pubic hair were seen. Based on the clinical and pathological findings, a diagnosis of Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome was made. This rare dermatosis is considered a variant of lichen planopilaris. Treatment is similar to the treatment of lichen planopilaris and is often challenging.

KEYWORDS

Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome – lichen planopilaris – cicatricial alopecia



PRAKTIJKVOERING

Websites voor patiënten

M.T. Bousema

M.T. Bousema, dermatoloog, Meander MC, Amersfoort, Baarn, Nijkerk

Correspondentieadres:

Mente Bousema

E-mail: mt.bousema@meandermc.nl

De folders van de NVDV worden veelvuldig gebruikt in de dermatologische spreekkamer. Daarnaast zijn er meerdere nuttige websites beschikbaar als hulpmiddel om diagnoses en behandelingen aan patiënten uit te leggen. De bekende Nederlandse websites (Huidinfo.nl, Huidarts.com en Huidziekten.nl) beschrijven meer diagnoses en therapieën dan de NVDV folders en Dermnetnz.org is zeer uitgebreid en fraai. Dermnetnz.org geeft daarnaast bij vele diagnoses ook links naar andere websites, met name de Medscape Reference (emedicine.medscape.com). Deze laatste website is eigenlijk een online naslagwerk voor professionals.

Ik maakte een tabel met websites ingedeeld in een aantal rubriekjes. Een exceldocument met deze tabel hang downloadbaar aan mijn website

(<https://sites.google.com/site/mtbousema/>). Prints daarvan op A4-formaat deel ik vaak uit aan patiënten. De diagnose streep ik aan of schrijf ik op en de betreffende website bekijk ik samen met de patiënt.

Ten aanzien van deze websites geldt in principe een disclaimer in de sfeer van: 'De informatie die op en via deze site wordt geboden is slechts bedoeld als achtergrondinformatie over de betreffende onderwerpen. Het plaatsen van de links betekent niet dat de inhoud op ieder punt onderschreven wordt. Deze site acht zich niet aansprakelijk voor eventuele onjuistheden van welke aard dan ook en de gevolgen die daar mogelijk uit voortvloeien. In verband met persoonlijke vragen dient u contact op te nemen met uw dermatoloog of huisarts.'

Het gebruik van websites in de spreekkamer dient naar mijn mening ook begeleid te worden door een disclaimer; ik voegde een tekst toe aan de tabel.

Indien u suggesties hebt ter aanvulling of verbetering dan verneem ik die graag. Het document zal ik daarmee dan updaten.



Algemene dermatologische websites	
www.huidarts.info	patiënteninformatie, algemene folders, etc
www.huidinfo.nl	huidziekten A-Z
www.huidarts.com	huidaandoeningen, behandelingen, etc
www.huidziekten.nl	patiëntenfolders, etc
www.dermnetnz.org	alfabet rechts boven in scherm
www.huidfonds.nl	huidaandoeningen, etc
Huidkanker	
- aktinische keratose (= voorstadium)	
- basaalcelcarcinoom	
- plaveiselcelcarcinoom	
- melanoom	
- zonlicht en de huid: verstandig omgaan met de zon (huidarts.info)	
www.huidarts.info	patiënteninformatie, algemene folders
www.huidinfo.nl	huidziekten a-z / h / huidkanker - etc
www.checkjevlekje.nl	
www.johnnyshadow.nl	link naar KWF dossier zonnen, kinderen in de zon
www.dermnetnz.org	skin cancer
Verdachte moedervlekken, melanoom	
www.huidarts.info	moedervlekken en melanoom
www.huidarts.com	moedervlekken (zelfonderzoek, pdf folder; abcde)
www.dermnetnz.org	atypical naevi en melanoma
Stichting Melanoom (patiëntenorganisatie)	
www.stichtingmelanoom.nl	St Melanoom
www.dikkiedikendesmeerpoes.nl	Dikkie Dik
www.genomel.org	Genomel
Acne	
www.huidarts.info	algemene informatie
www.huidinfo.nl/roaccutane.html	isotretinoïne
www.dermnetnz.org/treatments/isotretinoin.html	isotretinoin
Eczeem VMCE	
www.vmce.nl	
www.levenmeteczeem.nl	
Psoriasis	
www.huidarts.info	algemene informatie
www.huidziekten.nl/folders/nederlands/fumaarzuur.htm	fumaarzuur
www.huidziekten.nl/folders/nederlands/methotrexaat.htm	methotrexaat
www.huidziekten.nl/folders/nederlands/neotigason-acitretine.htm	acitretine
www.nvr.nl/patienten	biologicals informatie
www.dermnetnz.org/treatments/biologics.html	biologicals informatie
Lymfoedeem en lipoeedeem	
www.lymfoedeem.nl	
Proctologie	
http://sites.google.com/site/proctologie	
Disclaimer	
De informatie die op en via deze sites wordt geboden is slechts bedoeld als achtergrondinformatie over de betreffende onderwerpen.	
Het plaatsen van de links betekent niet dat de inhoud op ieder punt onderschreven wordt.	
Uw dermatoloog acht zich niet aansprakelijk voor eventuele onjuistheden van welke aard dan ook.	
In verband met persoonlijke vragen dient u contact op te nemen met uw dermatoloog of huisarts.	



KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P. Dikrama¹, T. Middelburg¹, V. Noordhoek Hegt²

¹ Dermatoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Klinisch Patholoog, Pathan/ Sint Franciscus
Gasthuis en Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

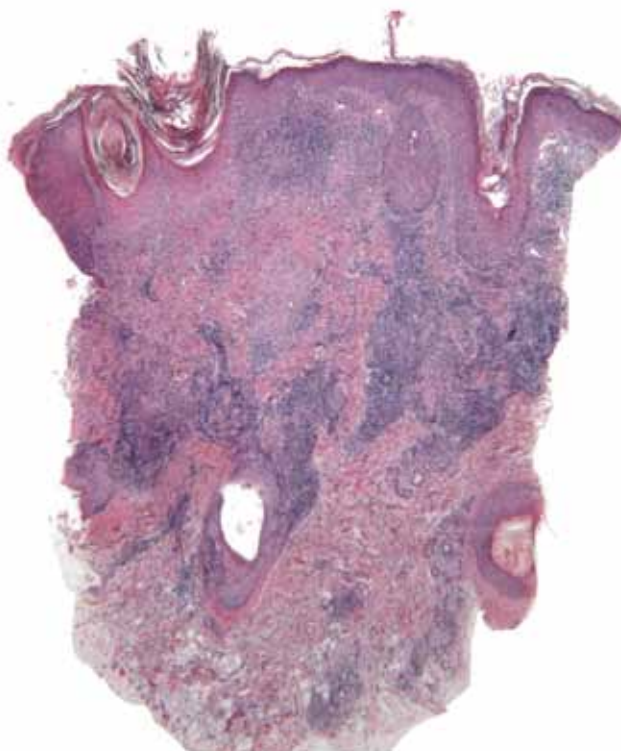
3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

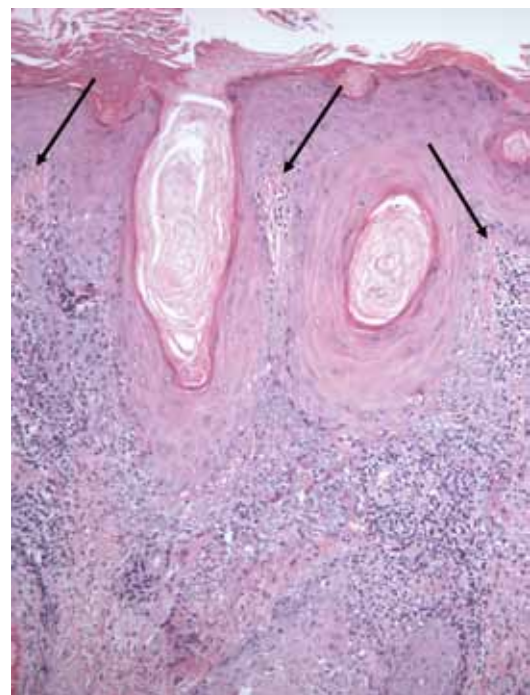
Naast onze klinische beoordeling is het nemen en beoordelen van een huidbiopsie voor de dermatoloog het diagnosticum bij uitstek. Kennis van de dermatopathologie is daarom belangrijk en helpt

ons bij het begrijpen, herkennen en behandelen van huidziekten. Tevens draagt het bij aan een vruchtbaar overleg met de beoordelend patholoog, hetgeen de patiënt ten goede komt.

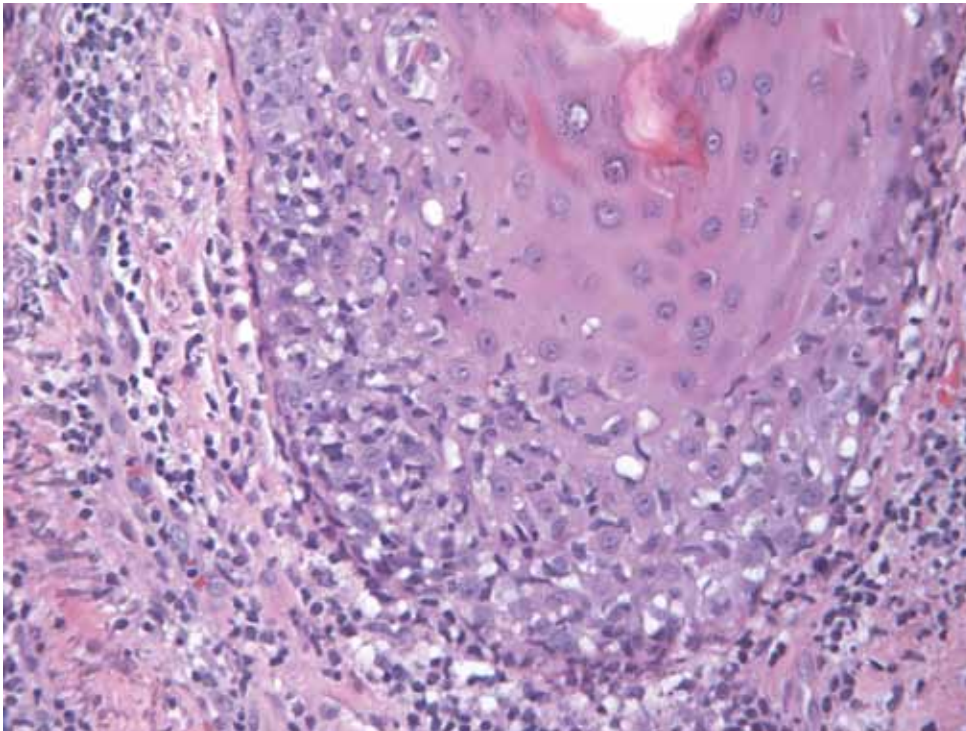
Het niveauverschil wat betreft kennis van de dermatopathologie onder dermatologen en a(n)ios dermatologie, is groot. Met als doelstelling om de kennis van de dermatopathologie in Nederland te verbreden, is deze dermatopathologische kennistest opgezet. Wij hebben ervoor gekozen om te starten met de basale inflammatoire dermatosen. Om het accent te leggen op de histologie, worden klinische gegevens niet vermeld. In de bespreking zal telkens de link tussen histologie en kliniek gemaakt worden.



Figuur 1.



Figuur 2.



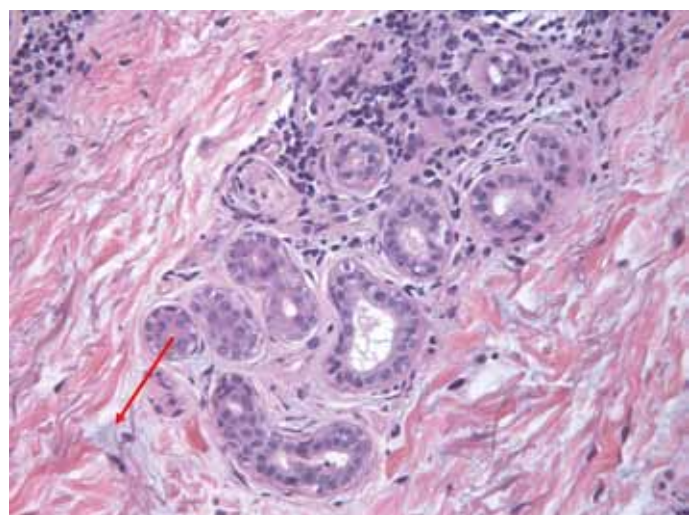
Figuur 3.

CASUS 7

1. Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 1)?
 - a. spongiotisch reactiepatroon
 - b. psoriasiform reactiepatroon
 - c. grensvlak reactiepatroon
 - d. vesicobulleus reactiepatroon
 - e. granulomateus reactiepatroon
 - f. vasculopatisch reactiepatroon
2. De inflammatie bevindt zich (figuur 1):
 - a. perivascuair
 - b. in het grensvlakgebied
 - c. periadnexaal
 - d. a,b en c zijn alle drie goed
3. Wat wordt met de zwarte pijlen aangegeven (figuur 2)?
 - a. perifolliculaire fibrose
 - b. onregelmatig verdikte basaalmembraan
 - c. colloïdbodies
 - d. gedegeneerd collageen
4. Wat zijn de witte ruimten in en rondom deze haarfollikel (figuur 3)?
 - a. spongiose
 - b. acantholyse
 - c. vacuolaire veranderingen
 - d. artefacten ten gevolg van de bewerking
5. Wat wordt met de rode pijl aangegeven (figuur 4)?
 - a. mucine
 - b. elastose
 - c. myxoedeem
 - d. amyloïd

6. De histologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. lichen planopilaris
 - b. pseudolymfoom
 - c. cutane discoïde lupus erythematosus
 - d. pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
 - e. polymorfe lichteruptie

De antwoorden vindt u op pagina 116.



Figuur 4.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Ichthyol

A. Notowicz

Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Alfred Notowicz

E-mail: fam.notowicz@telfort.nl

Ichthyol® en Ichthammol® zijn de in de praktijk gehanteerde merknamen voor de chemische verbinding sulfobituminoseammonium.

Ichthammol is de ruwe grondstof waaruit de meer gezuiverde basis voor verdere verwerking van het medicinaal toegepaste ichthyol wordt verkregen. Het is in feite een product van natuurlijke oorsprong. Door droge destillatie van zwavelrijke oliehoudende leisteentoe komt deze stof vrij. Chemisch gezien is het een gesulfoneerde leisteentoe. Deze substantie heeft een kenmerkende, enigszins visachtige teergeur en smaak. Omdat leisteentoe veel gefossiliseerde prehistorische vissen bevat en ichthus het Griekse woord is voor vis en oleum het Latijnse woord voor olie, koos men de naam ichthyol. De fossiele restanten van vissen veroorzaken, naast het sulfoneringsproces bij de bereiding, de aanwezigheid van zwavel in de ruwe stof.

De eerste vindplaats in Europa was in een gebergte nabij Seefeld in Oostenrijk. Daar is ook de oorspronkelijke fabriek van Ichthyol gevestigd. Al langere tijd is op deze plaats niet meer voldoende goede grondstof aanwezig en wordt de hiervoor geschikte leisteentoe in een gebergte in Frankrijk gedolven en naar Oostenrijk getransporteerd voor verwerking tot farmaceutische grondstof. Een andere beroemde vindplaats van fossielen uit het Midden-Trias (245-230 miljoen jaar geleden) is een berg in het kanton Ticino in Zwitserland, de Monte San Giorgio. Vanwege vermelding op de Werelderfgoedlijst van de Unesco, mag het leisteentoe uit deze berg niet geëxploiteerd worden voor commerciële doeleinden. Het basisproduct is een dikke roodbruine vloeistof, met een teerachtige geur en smaak. In de eerste helft van de negentiende eeuw was een groot aantal preparaten op de markt op basis van deze stof. Vanwege de kleur en de eigenschap om overal vlekken achter te laten, heeft het Ichthyol Gesellschaft in Oostenrijk een ontkleurde vorm van de gewone ichthyol op de markt gebracht onder de naam Ichthyol Pale. Dit middel bleek echter minder werkzaam en werd dan ook weinig voorgeschreven. Wel wordt deze stof nog verwerkt in de cosmetische industrie en in ant-roosshampoos.



Leisteentoe.

In 1946 noemde Polano een viertal producten op basis van andere leisteentoeën, die ook therapeutisch werkzaam bleken te zijn. Tot in 1979 is een andere leisteentoe, tumenolammonium, door de firma Hoechst op de markt gebracht. Dit was een milder preparaat, dat bij lichte vormen van eczeem goed werkte en aanzienlijk lichter van kleur en geur was.

Naast meerdere Europese vindplaatsen zijn er in de eerste 40 jaar van de vorige eeuw tevens in andere werelddelen plekken gevonden, waar deze teersoort kon worden gewonnen. Dat heeft ertoe geleid dat overeenkomstige stoffen ook daar voor medicinaal gebruik beschikbaar waren, onder andere merknamen.

EIGENSCHAPPEN EN WERKINGSMECHANISME

De Duitse dermatoloog Paul Gerson Unna beschreef als eerste in 1897 de werking bij diverse dermatosen. Zo beschreef hij op de huid vasoconstrictieve, keratoplastische, antiseptische en uitdrogende effecten.

Meer recent beschreef Czarnetzki het mogelijke werkingsmechanisme van leisteentoe door het meten van de chemotactische respons van neutrofiële granulocyten. Ichthyol veroorzaakt op zich geen chemotactische respons, maar remt het door iontoforese geïnduceerde vrijkomen van deze factoren en celmigratie, waarmee de anti-inflammatoire activiteit van deze stof verklaard wordt. Diezel et al. toonden een verminderde afscheiding aan van leukotrienen door neutrofiële granulocyten, waarmee zij de bevindingen van Czarnetzki bevestigden. Aangezien ichthyol ook veel gebruikt werd in de veterinaire geneeskunde is van die zijde ook onderzoek verricht naar de anti-inflammatoire, antibacteriële en antimycotische werking (Gayko et al).

Het Europees Geneesmiddelenagentschap beoordeelde de bituminosulfonaten vanwege de goede tolerantie en veiligheid als een zonder beperkingen veilig te achten teersoort, dit in tegenstelling tot de steenkool- en houtteersoorten, die vooral door de daarin aanwezige polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK) als potentieel schadelijk voor mens en milieu worden beschouwd. Leisteenteer geeft geen aanleiding tot fototoxische of fotoallergische reacties.

De antimicrobiële werking werd zo hoog aangeslagen dat in 1931 door Riecke ichthyol in een chemische verbinding met een zilverzout werd aanbevolen voor de lokale behandeling van gonorroe. In 1940 werd ichthyol door Ruete aanbevolen voor lokale behandeling van pyodermiën.

De belangrijkste indicaties op dermatologisch gebied waren psoriasis, atopische eczeem en seborroïsch eczeem. Heden ten dage is ichthyol nog steeds veelvuldig in gebruik als trekzalf, bij zweren en furunkels. Onder de naam Daroderm trekzalf is het vrij verkrijgbaar bij de drogist, in een concentratie van 10%. De kleur en geur van het middel maken toepassing onder Engels pluksel of verband noodzakelijk.

Aangezien de stof goed oplosbaar is in water kan het in crèmes worden verwerkt. In een crème kan het in lage concentratie een alternatief zijn bij de lokale behandeling van de erythemateuze vorm van rosacea. Nog in 2000 wordt in het *Formularium teerproducten Rotterdam e.o.* van de KNMP toepassing van ichthyol in diverse bases vermeld.

Ook voor andere indicaties werd ichthyol nog tot in de zeventiger jaren van de vorige eeuw toegepast, onder andere in de urologie in zetpillen bij prostatitis. In de Verenigde Staten wordt het gebruik als trekzalf, zowel bij mensen als bij dieren, nog aanbevolen. Het is gemakkelijk via internet te bestellen. In de homeopathie wordt de stof nog voorgeschreven, in zeer lage concentratie, zowel in zalfvorm als oraal.

EFFECTIVITEIT

Over de effectiviteit zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar die voldoen aan de huidige kwaliteitseisen van vergelijkend onderzoek. Met name zijn er geen dubbelblinde trials bekend, iets wat in feite ook onmogelijk is met teerzalven, gezien de kleur en geur.



Tube teerzalf.

LITERATUUR

1. Unna PG. *Über Ichthyol*. Monatshefte für praktische Dermatologie, Band XXV, 1897.
2. Schmid M, et al. Coal Tar Pine Tar and sulfonated shale oil preparations: Comparative activity, efficacy and safety. *Dermatol* 1996;193:1-5.
3. Czarnetzki B. Inhibitory effects of shale oils (Ichthyols) on the secretion of chemotactic leukotrienes from human leukocytes and on leukocyte migration. *J Invest Dermatol* 1986;87:694-7.
4. Diezel W, et al. Ammonium bituminosulfonate. Anti-inflammatory effect and inhibition of the 5-lipoxygenase enzyme. *Hautarzt* 1992;43(12):772-4.
5. Gayko G, et al. Zur antientzündlichen, antibakteriellen und antimykotischen Wirkung von dunklem sulfonierten Scheijerol (Ichthammol R) Berl Munch Tierarzt Wochenschrift 2000;113:368-73.
6. Riecke E. *Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Jena 1931:678.
7. Polano ME, Polano MK. *Dermatologie en venerologie voor den medicus practicus*. Leiden, Stenfert Kroese, 1946:95.
8. Ruete A. *Ueber die Behandlung von Hautkrankheiten mit Thiosept praeparaten*. *Munch Med Wsch* 1940;20:529-30.

TREFWOORDEN

leisteenteer – ichthyol – ichthammol



QUIZ

Dermatoscopie

 M.G.H.C. Reinders¹, N.A. Kukutsch²
¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht
Universitair Medisch Centrum, Maastricht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids
Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

In de voorafgaande twee quizseries is vooral nadruk gelegd op het herkennen en plaatsen van dermatoscopische kenmerken, die uiteindelijk samen met het macroscopisch beeld de diagnose vormden.

In de volgende reeks van 10 x 6 casus vragen wij u bij iedere casus de juiste diagnose te kiezen uit onderstaande lijst, volgens het principe van *extended matching*. Iedere serie van casus is gekozen rond een bepaalde klinische presentatie of lokalisatie. De letters, die achter de juiste antwoorden staan, vormen samen een persoon uit de dermatologie.

Naevus naevocellularis (A)
Spitz/Reed naevus (O)
Blue naevus (N)
Dysplastisch naevus naevocellularis (N)
Melanoom/Melanoom in situ (R)
Melanoommetastase (E)
Lentigo benigna (H)
Lentigo maligna (W)
Morbus bowen (E)
Basaalcelcarcinoom (U)
Keratoacanthoom (P)
Plaveiselcelcarcinoom (F)
Dermatofibroom (M)
Verruca seborrhoica (B)
Talgklierhyperplasie (C)
Angioom/Angiokeratoom (D)
Granuloma pyogenicum (T)
Clearcellacanthoom (I)
Hematoom/Hemorragie (G)

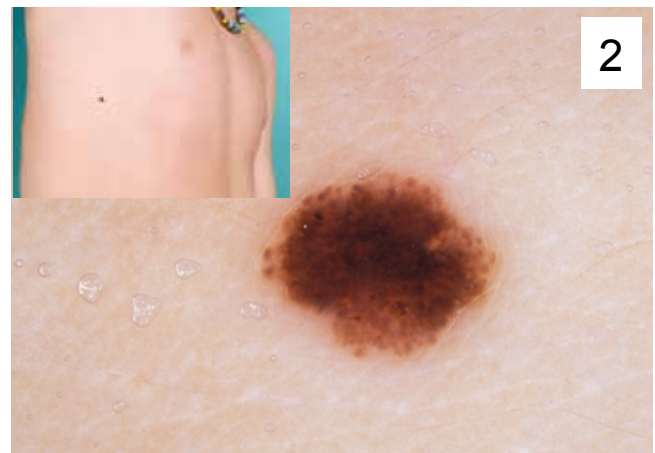
De oplossing met een korte uitleg over de voor de diagnosen belangrijkste dermatoscopische kenmerken vindt u op pagina 119.

Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						

Serie 6: Gepigmenteerde laesies bij kinderen



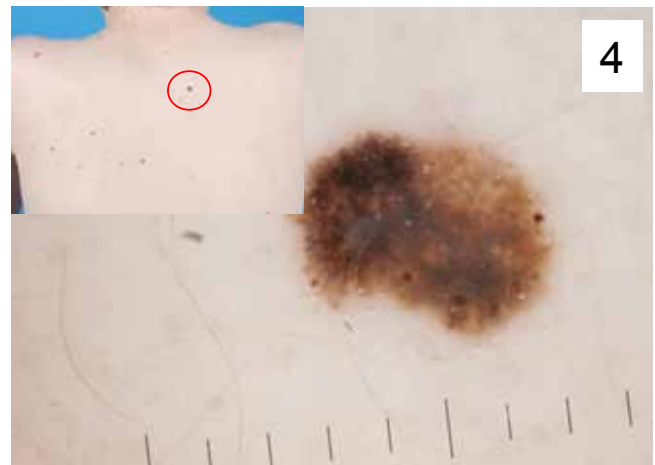
♀ 15 jaar. Lichtbruine papel sinds jonge kinderleeftijd aanwezig, af en toe roze verkleuring.



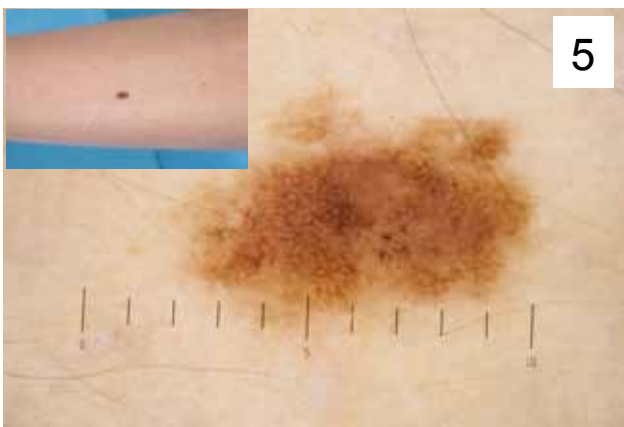
♀ 5 jaar. Bruine papel op romp, plotseling ontdekt door moeder. Geen klachten.



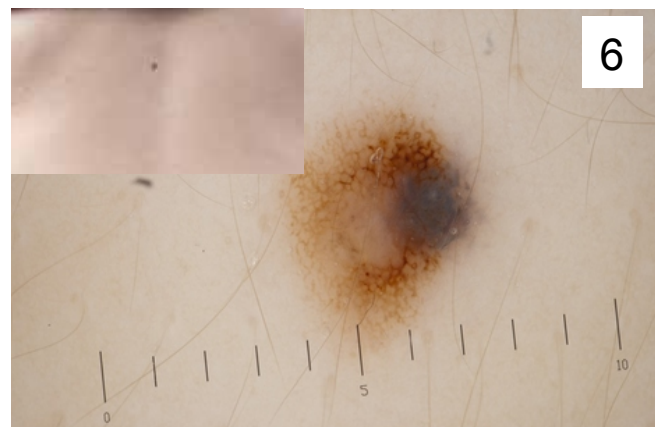
♀ 16 jaar. Sinds korte tijd een nieuwe donkerbruine vlek op de rechterflank, geen klachten.



♂ 11 jaar. Sinds 2 maanden een moedervlek op de rug die groter en donkerder is geworden. Fam: moeder melanoom en bewezen CDKN2A-mutatie.



♀ 12 jaar. Bruine macula links pretibiaal, opgevallend tijdens 1^e controle i.v.m. erfelijk melanoom in familie.



♀ 15 jaar. Sinds 1 jaar een moedervlek op de rug, open gekrabd, ongerustheid. Fam: tante melanoom.



VERENIGING

BESTUUR

Complicatieregistraties en time-outprocedures: van last naar lust!

Bibi van Montfrans

2e secretaris NVDV bestuur

Vandaag opereerde ik met de plastisch chirurg een patiënte met een basaalcelcarcinoom op de neusvleugel. Van tevoren hadden wij haar uitgelegd wat de ingreep inhield; het risico op (na)bloeding besproken bij de antistolling (Ascal® en Persantin®) die zij van de neuroloog nooit mocht staken, en ook verteld over de littekenvorming. Tijdens de ingreep bleek de bloeding lastig te stoppen. Bij de controle volgende week ben ik benieuwd hoe het is gegaan en hoe het huidtransplantaat eruit ziet. Als er een nabloeding optreedt moet ik niet vergeten dit te registreren als complicatie.

Van complicaties wordt vaak gezegd dat ze inherent zijn aan het medisch handelen, maar een complicatie kan meer zijn dan een *calculated risk*.¹ Het wordt gedefinieerd als een onbedoelde en ongewenste gebeurtenis of toestand tijdens of volgend op medisch-specialistisch handelen, die voor de gezondheid van de patiënt zodanig nadelig is dat aanpassing van het medisch (be)handelen noodzakelijk is dan wel dat er sprake is van onherstelbare schade.² En juist die onbedoelde uitkomsten en latente risico's kom je niet zo maar op het spoor. Daar moet je bewust je ogen voor open houden. Die moet je registreren en met elkaar bediscussiëren.

Het inzicht in het eigen handelen is een van de belangrijkste bouwstenen van de leerschool der geneeskunde. Een oude rot in het vak denkt misschien dat jonge artsen meer behoefte hebben aan feedback en aan spiegelinformatie, maar het leren houdt nooit op. Zonet sprak ik een ex-boordwerktuigkundige die vertelde dat de belangrijkste oorzaak waarom in 1977 op Tenerife twee jumbojets botsten de te sterke hiërarchische verhoudingen waren. De zeer ervaren Nederlandse gezagvoerder negeerde de waarschuwingen van de copiloot. Het

drama op Tenerife heeft in de luchtvaart geleid tot aanpassing van procedures. Ik ben van mening dat deze verhoudingen in het ziekenhuis ons af en toe ook parten spelen en dat men elkaar hierop kan en moet kunnen aanspreken. De op de operatiekamers ingevoerde time-outprocedures gaan ook uit van dit principe. Op onze zelfstandige behandelkamers pleit ik daarom voor de invoering van een ultra korte time-outprocedure (met zogenoemd *crew resource management*: het nemen van besluiten na wederzijdse instemming). Hierbij wordt als team voorafgaand aan de ingreep vastgesteld wat de procedure behelst en wat de eventuele valkuilen kunnen zijn.

Het inzicht in eigen handelen vergroot je niet alleen door feedback van anderen, maar ook door getal en maat te geven aan je complicaties. En als multi-taskers bij uitstek vergeet je haast weer die complicatie te registreren.³ Maar registreren behoort tot onze professionele verantwoordelijkheid en dient een vanzelfsprekendheid te zijn. Bovendien vallen en staan complicatiebesprekingen met onze bereidheid om complicaties te registreren. Bij voorkeur maken wij daarbij gebruik van benchmarking. Bij benchmarking worden de eigen resultaten vergeleken met die van de groep. Die vergelijking gebeurt zodanig dat er rekening wordt gehouden met de onderliggende verschillen in praktijkvoering, zodat de data zoveel mogelijk vergelijkbaar zijn. Het bestuur van de NVDV wil komen tot een landelijk registratiesysteem voor alle dermatologen. De vorige bestuurscolumn van de voorzitter ging daarover.

Complicatiebesprekingen zijn bedoeld om te leren van opgetreden complicaties. In de bespreking kan niet alleen een individuele casus maar ook een trend in een bepaald soort complicatie belicht worden. Zo ontstaat een cultuur waarin sprake is van openheid en transparantie, waarin de bereidheid om complicaties te registreren kan groeien. Een nadere analyse is nodig om de oorzaak van de

complicatie te achterhalen. Tijdens het optreden van de onbedoelde uitkomst is immers (vaak) nog niet duidelijk wat de oorzaak is. Het kan het gevolg zijn van een onbedoelde gebeurtenis, maar ook van een bewust genomen en aan de behandeling gerelateerd risico of ingecalculeerd neveneffect (*calculated risk*). Zoals bij mijn patiënte die ontstond werd en daardoor meer kans had op een nabloeding. In andere situaties gaat het om een onvoorziene reactie van de patiënt of speelt de onderliggende ziekte een rol. Bij haar speelden ook externe factoren een rol. Zo was er voor de ingreep, waarbij een huidtransplantaat noodzakelijk bleek, te weinig tijd gepland. Iets wat vaker lijkt voor te komen op ons gezamenlijk ingrepensprekeuur. Daardoor was iedereen meer gespannen. Bovendien waren er ook een co-assistent en een agnio aanwezig, waardoor er aanvankelijk veel tijd aan onderwijs werd besteed en minder tijd overbleef voor de ingreep. Kortom, een aaneenschakeling van gebeurtenissen die eerder kunnen leiden

tot een nabloeding. Hoe langer ik er over nadenk des te bezorgder ik word. Ik ga deze patiënte morgen door onze verpleegkundige laten bellen! En misschien zouden we na iedere wat grotere excisie of flebologische ingreep de dag erna moeten bellen, dan komen verborgen addertjes misschien eerder onder het gras vandaan! Want laten we wel wezen, een longembolie herinner je je wel, maar een wonddehiscentie misschien niet? Zo hoop ik dat de (landelijke) registratie van complicaties en het gebruik van een time-outprocedure van een last toch een lust kunnen worden.

LITERATUUR

1. *Medisch Contact* 2005;60:47.
2. <http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Kwaliteit/Kwaliteitskader.pdf>
3. *Medisch Contact* 2012;45

PROMOTIE

Late Cornified Envelope genes: genetics and functional studies

J.G.M. Bergboer

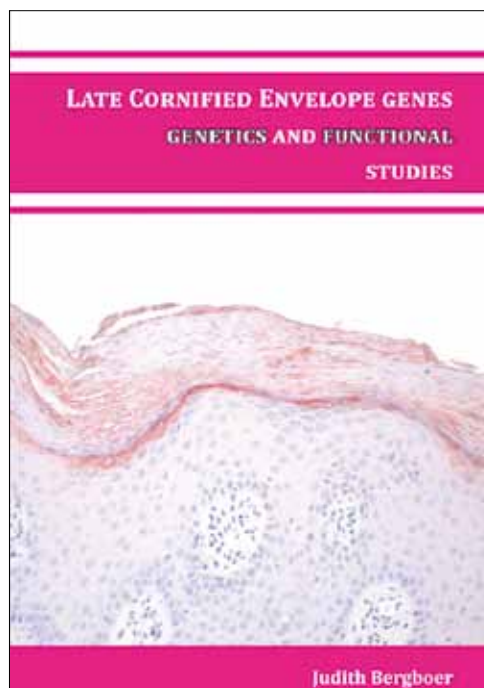
Afdeling Dermatologie, Universitair
Medisch Centrum Nijmegen

Correspondentieadres:
Dr. Judith G.M. Bergboer
E-mail: judithbergboer@gmail.com

Op 11 oktober 2012 promoveerde Judith G.M. Bergboer aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *Late Cornified Envelope genes: genetics and functional studies*. Haar promotor was prof. dr. J. Schalkwijk en dr. P.L.J.M. Zeeuwen was haar co-promotor.

HUDSPECIEKE GENETISCHE RISICO-FACTOREN IN ECZEEM EN PSORIASIS

De meest voorkomende ontstekingsziekten van de huid zijn eczeem en psoriasis. Beide worden veroorzaakt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. In 2006 zijn mutaties in *flag-grine* (*FLG*), een huidspecifiek eiwit, gevonden als





Judith Bergboer ontvangt haar bull van professor Joost Schalkwijk.

belangrijke genetische risicofactor voor het krijgen van atopisch eczeem.¹ Deze vinding heeft geleid tot een veranderde kijk op deze ziekte. Tot dan toe werd een verstoord immuunsysteem gezien als belangrijkste oorzaak, maar de *FLG*-mutaties lieten zien dat ook een verminderde huidbarrièrefunctie een belangrijke rol speelt bij het krijgen van atopisch eczeem.

Voor psoriasis zijn inmiddels meer dan twintig verschillende genetische risicofactoren bekend. Slechts twee van deze risicofactoren zijn genen die tot expressie komen in de keratinocyten en niet in het immuunsysteem: een hoog kopieaantal (*copy number*) van de β -defensin genen² en deletie van de *Late Cornified Envelope 3B*- en *3C*-genen (*LCE3C_LCE3B*-del).³

Het doel van mijn onderzoek was om de rol van *LCE3C_LCE3B*-del in psoriasis en andere inflammatoire aandoeningen te onderzoeken en om de functie van de verschillende LCE-eiwitten in de epidermis te achterhalen.

GENETISCHE STUDIES NAAR *LCE3C_LCE3B*-DEL

Als eerste hebben we de initiële vondst van de associatie tussen *LCE3C_LCE3B*-del en psoriasis bevestigd in een groot Duits psoriasiscohort.⁴ Daarnaast hebben we meegewerkt aan een grote meta-analyse. Deze bevestigt in twaalf verschillende populaties, waaronder drie Aziatische, dat *LCE3C_LCE3B*-del een risicofactor is op het krijgen van psoriasis.⁵ De genetische interactie tussen *HLA-C*06* en *LCE3C_LCE3B*-del, die al was gevonden in de initiële studie voor ons Nederlandse cohort³, werd ook gevonden in een Amerikaans cohort. In de andere cohorten was deze genetische interactie niet aanwezig, wat zou kunnen komen door populatieverschillen. Vervolgens hebben we onderzocht of verschillende genetische risicofactoren voor psoriasis (*HLA-*

*C*06*, *LCE3C_LCE3B*-del, *IL23R*, *ERAP1*) vaker voorkomen in patiënten met psoriasis vanaf de kinderleeftijd. Onze data impliceren dat bij psoriasis vanaf de kinderleeftijd (psoriasis die ontstaat ≤ 18 jaar) genetische factoren een belangrijkere rol spelen dan bij psoriasis die op latere leeftijd ontstaat.⁶ We hebben ook bestudeerd of *LCE3C_LCE3B*-del een genetische risicofactor is op het krijgen van andere inflammatoire aandoeningen zoals eczeem en reumatoïde artritis. Voor eczeem hebben we vier verschillende Europese eczeemcohorten onderzocht en uit die studie konden we concluderen dat *LCE3C_LCE3B*-del geen risicofactor is op het krijgen van eczeem.⁷ Voor reumatoïde artritis hebben we een Nederlands reumacohort bestudeerd. In dit cohort vonden we geen significante relatie tussen *LCE3C_LCE3B*-del en het krijgen van reuma.⁸ Echter, in de literatuur waren ook data van twee andere cohorten beschikbaar^{9,10}, en door het combineren van de drie cohorten in een meta-analyse vonden we dat *LCE3C_LCE3B*-del een risicofactor is op het krijgen van reumatoïde artritis.

LCE3C_LCE3B-DEL ROL BIJ HET KOEBNER-FENOMEEN IN PSORIASIS?

In een eerdere studie zagen we een zeer lage expressie van *LCE3C*- (indien aanwezig op het genoom) en *LCE3E*-genen in normale huid.³ Desalniettemin nam de expressie van deze genen in aangedane psoriasishuid toe. Dit was ook het geval na lichte beschadiging van de huid. Hierop baseerden wij onze hypothese dat een verminderde barrièrefunctie van de huid een oorzaak van psoriasis zou kunnen zijn. Dit zou ook een verklaring kunnen vormen voor het zogenoemde koebnerfenomeen dat in 25% van de psoriasispatiënten voorkomt.¹¹ Dit fenomeen is het ontstaan van psoriasisplekken na beschadiging van de onaangedane huid. Om die reden hebben wij de relatie tussen *LCE3C_LCE3B*-del en het optreden van het koebnerfenomeen in psoriasispatiënten onderzocht. Na een onderzoek onder 192 psoriasispatiënten hebben we geconcludeerd dat *LCE3C_LCE3B*-del het optreden van het koebnerfenomeen in deze patiënten niet verklaart.¹²

FUNCTIE VAN DE LCE-GENEN

Het laatste deel van het proefschrift behandelt de studies naar de functie van de LCE-genen en eiwitten in de epidermis. Ten eerste hebben we de expressie van vrijwel alle humane LCE-genen in vivo en in vitro in gezonde en aangedane huid onderzocht. Deze studie laat zien dat de LCE-genen voornamelijk een rol spelen in de huid en het mond-epitheel. Opvallend was dat wanneer de expressie van de verschillende LCE-genen wordt vergeleken in gezonde huid versus psoriasishuid, en in onaangedane versus aangedane huid van psoriasispatiënten, de *LCE3*-genen anders tot expressie komen dan de rest van de LCE-genen. De expressie van de *LCE3*-genen is verhoogd in psoriasishuid vergeleken met gezonde huid, terwijl de expressie van de andere

LCE-genen juist verlaagd is. Ook na lichte beschadiging van de huid zijn dezelfde expressiepatronen zichtbaar; expressie van de *LCE3*-genen is verhoogd, terwijl de expressie van de andere *LCE*-genen is verlaagd. Beschadiging van de huid is dus een stimulus voor *LCE3*-genexpressie. Ook cytokines die betrokken zijn bij psoriasis (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 en IL-22) kunnen de *LCE3*-genexpressie omhoog brengen hetgeen we hebben gedemonstreerd in 3D-huidconstructen in vitro.¹³

ROL VAN *LCE3C* *LCE3B*-DEL IN DE PATHOLOGIE VAN PSORIASIS

De data gepresenteerd in mijn proefschrift hebben tot de volgende aanpassing van het model voor het ontstaan van psoriasis geleid: naast een rol voor het immuunsysteem in psoriasis is er nu ook een rol voor de huidbarrièrefunctie in het ontstaan van psoriasis. Polymorfismen in genen met een rol in de huidbarrièrefunctie en het immuunsysteem tezamen bepalen de blootstelling, reactie en effecten van omgevingsfactoren, zoals antigenen. Afhankelijk van het genotype van de persoon, bijvoorbeeld in een persoon zonder *LCE3B*- en *LCE3C*-genen, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde penetratie van antigenen, vervolgens tot activatie van het immuunsysteem en uiteindelijk tot psoriasis. Dit is een testbare hypothese en vervolgonderzoek zal inzichten brengen in de pathobiologische mechanismen van psoriasis, en kan in de toekomst hopelijk leiden tot preventie en verbeterde therapieën voor psoriasis.

LITERATUUR

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics* 2006;38:441-6.
2. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nature Genetics* 2008;40:23-5.
3. Cid R de, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope *LCE3B* and *LCE3C* genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nature Genetics* 2009;41:211-5.
4. Huffmeier U, Bergboer JG, Becker T, Armour JA, Traupe H, Estivill X, et al. Replication of *LCE3C*-*LCE3B* CNV as a risk factor for psoriasis and analysis of interaction with other genetic risk factors. *J Invest Dermatol* 2010;130:979-84.
5. Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Huffmeier U, Lee C, et al. Meta-analysis confirms the *LCE3C*-*LCE3B* deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* 2011;131:1105-9.
6. Bergboer JG, Oostveen AM, Jager ME de, Heijer M den, Joosten I, Kerkhof PC van de, et al. Paediatric onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, *LCE3C*-*LCE3B* deletion and HLA-C*06. *Br J Dermatol* 2012;167:922-5.
7. Bergboer JG, Zeeuwen PL, Irvine AD, Weidinger S, Giardina E, Novelli G, et al. Deletion of Late Cornified Envelope 3B and 3C genes is not associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2010;130:2057-61.
8. Bergboer JG, Umicevic-Mirkov M, Fransen J, Heijer M den, Franke B, Riel PLCM van, et al. A replication study of the association between rheumatoid arthritis and deletion of the late cornified envelope genes *LCE3B* and *LCE3C*. *PLoS ONE* 2012;7:e32045.
9. Docampo E, Rabionet R, Riveira-Munoz E, Escaramis G, Julia A, Marsal S, et al. Deletion of the late cornified envelope genes, *LCE3C* and *LCE3B*, is associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1246-51.
10. Lu X, Guo J, Zhou X, Li R, Liu X, Zhao Y, et al. Deletion of *LCE3C*-*LCE3B* is associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1648-51.
11. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16:241-8.
12. Bergboer JG, Oostveen AM, Jager ME de, Zeeuwen PL, Joosten I, Seyger MM, et al. Koebner Phenomenon in Psoriasis Is Not Associated with Deletion of Late Cornified Envelope Genes *LCE3B* and *LCE3C*. *J Invest Dermatol* 2012;132:475-6.
13. Bergboer JG, Tjabringa GS, Kamsteeg M, Vlijmen-Willems IM van, Rodijk-Olthuis D, Jansen PA, Thuret JY, Narita M, Ishida-Yamamoto A, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Psoriasis risk genes of the late cornified envelope-3 group are distinctly expressed compared with genes of other *LCE* groups. *American Journal of Pathology* 2011;178:1470-7.

ORATIES

Naar huidig inzicht Het 'ware zien'

R. Hoekzema

Correspondentieadres:
Prof. dr. Rick Hoekzema
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl
E-mail: r.hoekzema@amc.uva.nl

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de dermatologie aan de Vrije Universiteit op vrijdag 21 december 2012 door prof. dr. R. Hoekzema

EEN UNIEKE GEBEURTENIS

Op 14 oktober van dit jaar dook de Oostenrijkse waaghals Felix Baumgartner van 39 km hoogte naar de aarde, de hoogste parachutesprong ooit. De uitdaging die mijn collega Menno de Rie en ik zijn aangegaan door samen twee academische afdelingen Dermatologie te besturen, heeft minder publiciteit opgeleverd, maar voelt wel degelijk als een sprong in het diepe. En is op zich niet minder uniek. Wij hebben geen aanwijzingen dat eerder een dubbeloratie is uitgesproken door twee hoogleraren in hetzelfde medisch specialisme, benoemd aan twee universiteiten en samen aan het roer van twee academische vakgroepen. Dicht in de buurt komt de dubbeloratie op 12 mei 1989, in deze zelfde aula, van de hoogleraren Starink en Willemze. Samen gaven zij tot het jaar 2000 leiding aan de afdeling Dermatologie van VUmc, de één als afdelingshoofd met patiëntenzorg, opleiding en onderwijs als speerpunten, de ander verantwoordelijk voor het wetenschappelijk onderzoek. Uiteraard hanteerden beide hoogleraren geen strikte scheiding van deze taakomschrijving. De titel van hun dubbelrede *De huid samen bekeken* was geen loze kreet, maar kreeg in de daaropvolgende jaren bijzondere betekenis dankzij hun goede samenwerking.¹

Anders dan in 1989 ontvingen collega De Rie en ik onze opdracht als leidinggevend dermatologisch duo van twee raden van bestuur, namens twee medische faculteiten. In september vorig jaar tekenden de bestuurders van AMC en VUmc de intentie tot een samenwerkingsovereenkomst, gebaseerd op een gezamenlijk visiedocument.² Een jaar later zijn de verkenningen voor deze *Alliantie AMC-VUmc* vertaald naar strategische doelen en is het streven



om de overeenkomst op 31 maart 2013 te ondertekenen.³ In grote lijnen kent de alliantie een drietal doelstellingen:

1. het creëren van *centers of excellence* voor topreferente zorg, onderzoek en onderwijs;
2. het verhogen van kwaliteit, toegankelijkheid en doelmatigheid van de zorg voor complexe aandoeningen;
3. het intensiveren van de samenwerking op het gebied van de acute zorg.

Het einddoel is een Amsterdamse Academische Medische Alliantie, die zich kan meten met de beste universiteitsklinieken van Europa. Om dit te bereiken dient eerst het 'wij-zij-denken' aan weerszijden van de Amstel te worden uitgebannen en is het noodzakelijk dat alle betrokkenen elkaars expertise erkennen. Nadat de 'brug van vertrouwen' is gebouwd en stevig genoeg bevonden volgt 'stap twee': de bereidheid om bepaalde onderdelen van zorg, opleiding en onderzoek te lateraliseren en aan één oever van de Amstel te concentreren. Met deze missie in het vizier zijn wij in januari aan de slag gegaan en collega De Rie zal in zijn rede toelichten hoe wij tot nu toe invulling hebben gegeven aan ons eerste jaar als alliantiekoppel avant la lettre.

HET 'WARE ZIEN'

Dames en heren, als subtitel van mijn rede heb ik gekozen voor *Het ware zien*. De keuze voor de klemtoon is aan u: het *ware zien*, of *het ware zien*, in de dermatologie kan het één niet zonder het ander.

Om *het ware* te zien moet men goed kunnen kijken en deze eigenschap is voor de dermatoloog van fundamenteel belang. In de spreekkamer verloopt het dermatologisch consult dan ook anders dan bij andere specialismen: de anamnese, het verhaal van de patiënt over zijn huidkwaal en de diagnostiek, het beoordelen van de huidafwijking, vinden vaak tegelijkertijd plaats. Hierdoor bestaat bij sommigen de indruk dat het werk van de dermatoloog in feite neerkomt op 'even kijken'. Regelmatig verschijnen medewerkers van het ziekenhuis aan onze receptie met de vraag of ze tussendoor even een plekje kunnen laten zien. Waar van de internist wordt verwacht dat hij een reeks testen inzet om na zorgvuldige analyse van de resultaten en diep nadenken tot een diagnose te komen, kleeft aan de dermatoloog kennelijk het imago van oppervlakkigheid.

In werkelijkheid is de diagnostiek van huidaandoeningen gecompliceerd. De *International Statistical Classification of Diseases*, de ICD-10, onderscheidt meer dan 1500 verschillende huidziekten.⁴ Wanneer men daar alle mogelijke tumoren van de huid bij optelt, bedraagt het totale aantal dermatologische aandoeningen ruim 3000.⁵ Een dermatoloog die zelfs maar 10% van deze 3000 huidziekten met het blote oog kan herkennen, zou een briljant clinicus zijn en ik betwijfel of hij of zij bestaat. De wijze waarop onze huid ziekteprocessen kan vertalen naar zichtbare afwijkingen is namelijk beperkt. Zo leidt ontsteking in de huid vaak tot roodheid en schilfering, ongeacht de aard van het onderliggend ziekteproces. De lijst met rode en schilferende huidaandoeningen, of zoals wij ze noemen erythematosquameuze dermatosen, is dan ook lang (tabel 1). Vergelijkbare lijsten zijn op te stellen met huidziekten die er uitzien als lichte of donkere vlekken, bultjes of knobbeltjes, blaasjes of blaren, of als afwijkingen gebonden aan haarzakjes. Veel van deze huidaandoeningen lijken op het eerste gezicht sterk op elkaar, niet alleen voor de leek maar ook voor de niet-dermatologisch gespecialiseerde medicus.

Hoe kan een dermatoloog dan ooit met het blote oog *het ware* zien en de juiste diagnose stellen? Allereerst door patroonherkenning. In zijn beroemd geworden proefschrift *Het denken van den schaker* liet psycholoog Adriaan de Groot in 1946 zien dat schaakgrootmeesters zich niet van minder goede schakers onderscheiden door rekenkundig inzicht, maar door het vermogen tot snelle patroonherkenning.⁶ Na circa vijf seconden kijken naar een opstelling uit een schaakpartij waren alleen grootmeesters in staat om het bekeken patroon nauwkeurig 'uit het blote hoofd' te reproduceren. Werden de schaakstukken willekeurig op het bord geplaatst, dan verloren de grootmeesters hun extra vermogen tot patroonherkenning. Een sterk ontwikkeld visueel inzicht, het vermogen om in één oogopslag patronen te herkennen, is ook voor de dermatoloog van belang. Het zou dan ook interessant zijn om te onderzoeken of goede dermatologen ook goede schakers zijn.

Tabel 1. *Het is rood en het schilfert.*

- Alle soorten eczemen
- Psoriasis en varianten
- Lichen planus en varianten
- Parapsoriasis small-plaque (chronic superficial scaly dermatitis)
- Pityriasis rubra pilaris en varianten
- Lichen simplex chronicus
- Pityriasis lichenoides (acuta, resp. chronica)
- Erythema annulare centrifugum
- Sommige geneesmiddelenreacties
- Sommige voedingsdeficiënties
- Sommige keratoderma's en andere genodermatosen
- Scabies
- Sommige postinfectieuze beelden (onder andere pityriasis rosea, syfilis stadium II, poststreptococcaal)
- Dermatomycosen (fungi en gisten)
- Sommige bindweefselziekten, zoals lupus erythematosus (CDLE, SCLE) en dermatomyositis
- Sommige fotodermatosen (onder andere chronische actinische dermatitis)
- Graft-versus-Hostziekte
- Lichten striatus
- Inflammatoire Lineaire Verruceuze Epidermale Naevus (ILVEN)
- Sommige (pre)maligniteiten (keratosis actinica, ziekte van Bowen, plaveiselcelcarcinoom van de huid, parapsoriasis large-plaque/mycosis fungoides)

Patroonherkenning in de dermatologie begint met het 'op armlengte' afstand van de patiënt bekijken van de plaats (P), rangschikking (R) en verdeling van de huidafwijkingen over het lichaam en de omvang (O), vorm (V), omtrek (O) en kleur (K) van de afwijkingen. Deze systematische manier van kijken naar de huid werd begin jaren 70 al aan studenten onderwezen in de Blok cursus Dermatologie van de Vrije Universiteit⁷, maar kreeg landelijk bekendheid in het geneeskundeonderwijs dankzij het ezelsbruggetje 'PROVOKE' uit het studieboek *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*.⁸ In het acroniem 'PROVOKE' staat de 'E' voor efflorescenties, de elementaire 'bloei vormen' waaruit een huidafwijking is opgebouwd en die als laatste worden beoordeeld, op een kijkafstand van 20 cm.

De efflorescentieleer danken wij aan de Franse dermatoloog Ferdinand-Jean Darier (1856-1938) en vormt een eeuw later nog steeds het fundament van de moderne dermatologische diagnostiek.⁹

Zelf leer ik studenten en arts-assistenten om bij het dermatologisch onderzoek behalve de ogen ook altijd de vingers te gebruiken. Het voelen van huidafwijkingen geeft informatie over de consistentie en dikte in vergelijking met de normale huid, over de ligging ten opzichte van de onder- en bovengelegen structuren en over temperatuur en pijnlijkheid. Bij patroonherkenning in de dermatologie hoort dus ook 'voelen'. Dermatoloog Neil Cox bleek in staat

om, gezeten achter een gordijn, bij veertien uit zestien patiënten de juiste diagnose eczeem of psoriasis te stellen, uitsluitend door met zijn vingertoppen de schilfering te beoordelen.^{10,11} Het ontbreken van de mogelijkheid om huidafwijkingen te voelen, beschouw ik als een nadeel van teledermatologie, het dermatologisch consult via een beeldscherm.

‘NAAR BINNEN’ KIJKEN

Patroonherkenning *alleen* is voor het stellen van een dermatologische diagnose meestal niet voldoende. Het is onderdeel van een ‘diagnostisch algoritme’ en er moet nog een reeks stappen worden doorlopen om tot een zekere diagnose te komen. Daarbij wordt het morfologisch patroon van de huidafwijking gekoppeld aan informatie over de duur en het beloop, bijkomende symptomen, gebruikte medicatie en medische voorgeschiedenis van de patiënt. Desondanks zien wij dagelijks patiënten bij wie de diagnose tijdens het consult onduidelijk blijft. Om *het ware* te zien kunnen we in die gevallen ‘naar binnen’ kijken, door een huidbiopt af te nemen en in te sturen voor histopathologisch onderzoek. De stappen die de patholoog doorloopt bij het bestuderen van een huidbiopt door de microscoop komen sterk overeen met de eerder besproken systematiek van het lichamelijk onderzoek door de dermatoloog (tabel 2). Net zoals de dermatoloog dat met het blote oog doet, bestudeert de patholoog het microscopisch patroon eerst ‘op afstand’, bij kleine vergroting. En ook voor de patholoog geldt dat de verscheidenheid aan te herkennen patronen beperkt is. Zo zijn er voor de honderden verschillende ontstekingsprocessen die in de huid kunnen optreden minder dan tien hoofdgroepen van microscopische reactiepatronen.¹² Nadat de patholoog de hoofdgroep heeft vastgesteld, wordt met sterkere vergroting ingezoomd op de details, worden alle bevindingen geïntegreerd en komt de best passende diagnose letterlijk ‘in beeld’. De treffende analogie tussen de werkwijze van de dermatoloog en de patholoog bij de diagnostiek van huidafwijkingen wordt al vele jaren door professor Starink onderwezen in het landelijk cursusrisch onderwijs voor arts-assistenten dermatologie.

Idealiter zal de patholoog het microscopisch patroon herkennen als passend bij de diagnose, die op grond van het klinisch beeld door de dermatoloog was gesuggereerd. Maar regelmatig is de conclusie uit het pathologieverslag niet goed verenigbaar met de kliniek en dan stagneert de diagnostiek. In een recent gepubliceerd onderzoek bleek dit zelfs te gelden voor 23% van alle pathologieverslagen.¹³ Om in die gevallen alsnog de juiste diagnose te stellen, moeten dermatoloog en patholoog samen op zoek naar het verband tussen de zichtbare en microscopische afwijkingen, de zogenoemde clinicopathologische correlatie. De dermatoloog moet daartoe beschikken over voldoende kennis van de histopathologie en beiden moeten weten hoe microscopische afwijkingen er ‘in het groot’ aan de huid kunnen uitzien. Komt een dergelijke dialoog tussen dermatoloog en patholoog tot stand dan gebeurt er iets bijzonders: de diagnostiek bereikt een nieuwe dimensie of, volgens Starink, ‘één en één wordt drie’.

Om dit niveau van samenwerking te bereiken is méér nodig dan regelmatig overleg met de patholoog of het bijwonen van pathologiebesprekingen. Dermatologen moeten hiervoor *zelf* de microscopische preparaten van hun huidbiopten mee beoordelen en bij de patholoog achter de microscoop aanschuiven om de discrepanties en vraagstukken te bediscussiëren. In het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit behoorden Woerdeman en Kalsbeek in de jaren zeventig tot de eerste dermatologen die hier structureel invulling aan gaven. Vergelijkbare bijzondere samenwerkingsverbanden tussen dermatologen en pathologen ontstonden vervolgens in Leiden rond de huidlymfomen en in Utrecht. Aan de Vrije Universiteit in Amsterdam had hoogleraar dermatologie Van Dijk goed begrepen dat het ook voor zijn afdeling belangrijk was om zijn beste clinicus aan te wijzen als contactpersoon voor de pathologen. Chef de policlinique Theo Starink kreeg deze taak in 1983 toegewezen en ontwikkelde in de decennia daarna een uitzonderlijke expertise in de dermatopathologie. Na zijn benoeming tot hoogleraar en afdelingshoofd richtte

Tabel 2. Diagnostisch stappenplan: analogie tussen klinische en microscopische diagnostiek in de dermatologie.

Stappen	Dermatologie	Dermatopathologie
Stap 1. Systematisch bekijken (en voelen) van huidafwijking	‘PROVOKE’	Systematisch bekijken microscopisch beeld
Stap 2. Vaststellen van hoofdgroep:	‘Elementaire efflorescentie’	Microscopisch reactiepatroon
Stap 3. Lijstje van mogelijke diagnoses (differentiële diagnose)		
Stap 4. Waarschijnlijkheidsdiagnose		
Stap 5. Hypothesetoetsing/integratie:	Gerichte anamnese, aanvullende diagnostiek	Overleg tussen dermatoloog en patholoog over clinico-pathologische correlatie
Stap 6. Einddiagnose		

hij in 1990 de landelijke werkgroep dermatopathologie op, samen met de hoogleraren Van Vloten en Scheffer. De eerste bijeenkomst van deze werkgroep vond in datzelfde jaar plaats en het was voor mij een eer om enkele jaren later te mogen toetreden.

Ondanks het enthousiasme van de werkgroep dermatopathologie, met Theo Starink en patholoog Lies Jaspars als aanjagers, is het aantal dermatologen dat deelneemt aan de bijeenkomsten nog steeds gering. Buiten de academische centra zijn er in ons land dan ook nauwelijks dermatologen die huidbiopten structureel mee beoordelen. Het is mijn overtuiging dat de dermatologische diagnostiek daarmee tekort wordt gedaan en deze stelling is recent onderbouwd in een Frans onderzoek.¹⁴ Dermatologen en pathologen van de Universiteit van Toulouse lieten daarin zien dat het gezamenlijk beoordelen van diagnostische probleemgevallen in bijna 70% alsnog resulteerde in een diagnose en therapieplan. Bovendien werd dankzij dit overleg in bijna 20% van de gevallen een geheel nieuwe diagnose gesteld, die nog niet eerder was overwogen.

Volgens de meest ervaren dermatologen uit onze werkgroep worden in hun eigen ziekenhuis elke week enkele conclusies in pathologieverslagen herzien, dankzij de door hen ingebrachte expertise. Helaas wordt een dergelijk niveau van 'diagnostische kruisbestuiving' tussen dermatologen en pathologen in de meeste Nederlandse ziekenhuizen niet gehaald en het is mijn overtuiging dat hierdoor honderden patiënten hun diagnose 'mislopen'. Het ontbreken van een duidelijke diagnose is voor weinig patiënten acceptabel en leidt tot een kostenverhogende toename van *second opinions*. Onjuiste diagnoses kunnen resulteren in verkeerde therapeutische interventies en onder- of overbehandeling, met alle gevolgen van dien. Het is niet realistisch om voor elk ziekenhuis te streven naar een team van een dermatoloog en patholoog met bijzondere expertise in de dermatopathologie: ze zijn er eenvoudig niet. Ik heb om die reden al eerder gepleit voor een landelijk expertisecentrum dermatopathologie. Dermatologen en pathologen zouden hun diagnostische vraagstukken naar dit instituut kunnen insturen, voorzien van relevante informatie, foto's van de huidafwijking en coupes van de huidbiopten. Iedereen, niet in de laatste plaats de zorgverzekeraar, zou moeten begrijpen dat een dergelijk *center of excellence* overbodige verwijzingen, overdiagnostiek en onnodige of onjuiste behandeling voorkomt. Voor de Amsterdamse Alliantie ligt hier een gouden kans: de benodigde specialisten zijn al in huis en de potentiële spin-off voor de opleidingen dermatologie, pathologie en voor wetenschappelijk onderzoek is evident.

Geachte toehoorders, dermatologie gaat over 'zien' en over 'van buiten naar binnen kijken'. Een ander onderdeel van ons vak waarop dit van toepassing is, is de allergologie. Allergie, gedefinieerd als overgevoeligsreactie van het immuunsysteem op

doorgaans onschadelijke stoffen van buiten, zit 'van binnen'. Maar de testen waarmee we allergie aantonen, worden aan de buitenkant verricht, *op* of *in* de huid. Ook hier wordt de diagnose gesteld door 'van buiten naar binnen' te kijken en onze onderafdeling Dermato-Allergologie & Arbeidsdermatologie VUmc excelleert hierin al vele jaren. De landelijke en internationale erkenning als expertisecentrum kwam de afgelopen decennia in de eerste plaats tot stand dankzij professor Derk Bruijnzeel, die in 1992 werd benoemd tot bijzonder hoogleraar vanwege de Stichting Milieu- en Arbeidsdermatologie. Na zijn emeritaat in 2008 werd zijn rol op overtuigende wijze overgenomen door dr. Thomas Rustemeyer, die nu wordt beschouwd als de autoriteit op dit gebied en een succesvolle onderzoekslijn aanstuurt. Het besluit van collega De Rie en mij om de dermato-allergologische zorg, inclusief de opleidingsstage, per 1 oktober van dit jaar te concentreren in VUmc zal niemand hebben verbaasd. Spoedige herbezetting van de eerder genoemde leerstoel dient in dit kader een duidelijk strategisch belang voor onze afdeling, voor VUmc en voor de Alliantie. Datzelfde geldt voor de noodzakelijke uitbreiding van het beschikbare zorgbudget voor dit onderdeel. De wachttijd voor allergietesten in onze afdeling bedraagt op dit moment meer dan vier maanden. Steeds meer huisartsen, bedrijfsartsen, dermatologen en andere specialisten verwijzen hun patiënten naar onze polikliniek voor allergologische diagnostiek. Hoewel 'Groot-Amsterdam' 1,5 miljoen inwoners heeft en de incidentie van allergie blijft stijgen, telt onze regio maar enkele praktijken allergologie. Zonder uitbreiding van het budget voor dit deelspecialisme dreigt voor onze afdeling komend jaar het spreekwoordelijke 'ten ondergaan aan het eigen succes'.

Dames en heren, de benoeming van professor Sue Gibbs tot hoogleraar *Skin and Mucosa Regenerative Medicine* aan VUmc en Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, ACTA, was dit jaar een hoogtepunt en onderstreept het belang van haar succesvolle onderzoekslijn naar wondgenezing. Dat haar relatie en die van onze afdeling met ACTA nu is bestendigd door een gecombineerde leerstoel past uitstekend in de plannen voor een campusbreed expertisecentrum voor translationele regeneratieve geneeskunde, onderzoek naar weefselherstel *from bench to bedside*. Het belang van translationeel onderzoek in de dermatologie komt straks uitgebreid aan bod in de rede van collega De Rie. Voor wondgenezing geldt dat er door andere universitaire afdelingen dermatologie in ons land nauwelijks onderzoek aan wordt gedaan. Terwijl dermatologen als gevolg van de vergrijzing steeds meer chronische wonden zullen tegenkomen en door de epidemie van huidkanker steeds meer wonden in de huid zullen moeten aanbrengen. Dankzij de door collega Gibbs en medewerkers ontwikkelde methode om equivalenten van menselijke huid te kweken beschikken we over een uniek in-vitromodel, waarmee het complexe proces van wondgenezing bestudeerd kan worden.

Waarom genezen wonden aan het slijmvlies in de mond doorgaans moeiteloos en zonder littekens, terwijl wonden aan de huid soms slecht genezen of grote littekens achterlaten? Hopelijk brengt het onderzoek van professor Gibbs vanuit onze afdeling en ACTA het antwoord op deze vraag dichterbij. Ook bieden haar huidkweken interessante perspectieven voor onze andere onderzoekslijnen op het gebied van allergie, immunologie en pigmentcelpathologie en kunnen zij therapeutisch worden ingezet bij patiënten met chronische wonden.¹⁵

EEN BLIK OP DE OPLEIDING EN DE TOEKOMST

Ter afsluiting richt ik mijn blik graag op de opleiding en de toekomst. Het specialisme dermatologie is de afgelopen decennia sterk veranderd en dat vindt zijn weerslag in de opleiding. De tijd dat onze praktijkvoering vooral bestond uit het uitschrijven van recepten voor zalven en schudzels ligt echt achter ons. Dermatologie is al lang geen beschouwend specialisme meer. Door de explosieve groei van het aantal gevallen van huidkanker is de druk op onze verrichtingspreekuren enorm toegenomen. Ook het palet van behandelmethoden is sterk uitgebreid. Er komen steeds meer en betere dermatologische lasers en technieken: fotodynamische therapie, duplexgeleide schuimsclerose en endovasculaire ablatie bij spataderen zijn voor de jongste generatie dermatologen onderdeel van de dagelijkse praktijkvoering. Dermatologie is hierdoor een veelzijdiger en dynamischer specialisme geworden, aantrekkelijk voor doeners maar misschien iets minder voor denkers. De klinische diagnostiek van huidziekten en de begeleiding van patiënten met een chronische huidaandoening zou door de dermatoloog 'nieuwe stijl' wel eens als te beschouwend en 'saai' gezien kunnen worden. Als bovendien de opleidingsduur voor medisch specialisten met één tot twee jaar wordt verkort, zoals aangekondigd in het regeerakkoord van het kabinet Rutte II, zal dit voor de dermatologie onvermijdelijk ten koste gaan van het opleiden in de klinische diagnostiek.¹⁶

De Orde van Medisch Specialisten voorspelt in dat geval een toekomstige generatie van 'minimumspecialisten'.¹⁷ Niet-volwaardig opgeleide dermatologen, 'minimumdermatologen' zo u wilt, zullen nog vaker dan nu al het geval is kiezen voor het werken in zelfstandige behandelcentra buiten het ziekenhuis, gericht op laagcomplexiteit zorg. Patiënten die diagnostisch of therapeutisch ingewikkeld zijn, of die vanwege een chronische huidziekte langdurige begeleiding nodig hebben, zullen zij linea recta doorverwijzen naar de academische centra. De daarvoor oplopende wachttijden voor onze spreekuren zijn niet eens ons grootste probleem. Het *echte* knelpunt is het gegeven dat de zorg voor deze patiënten zelden kostendekkend is en daarmee onverenigbaar met de aanzienlijke financiële taakstellingen die ons als academische afdelingshoofden worden opgelegd. Snijden in de opleiding tot medisch specialist en denken zo te kunnen bezuinigen op de kosten van

de gezondheidszorg getuigt van grote onnozelheid. Laten we daarom hopen dat ook deze regering tijdig het ware ziet.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Willemze R, Starink ThM. *De huid samen bekeken. Dubbelrede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de huid- en geslachtsziekten aan de Faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam*, 1989.
2. Alliantie AMC-VUmc: Intentieverklaring/Visiedocument. 14 september 2011.
3. Alliantie AMC-VUmc (Plan van Aanpak Analysefase): Van intentieverklaring & verkenningen naar samenwerkingsovereenkomst. Oktober 2012.
4. ICD-10, World Health Organization, Genève, 2006.
5. www.aad.org
6. Groot AD de. *Het denken van den schaker. Proefschrift, Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij* 1946.
7. Syllabus Blokcursus Dermatologie, Vrije Universiteit Amsterdam, 1975-1976.
8. Everdingen JJE van, Sillevius Smitt JH. *Dermatovenereologie voor de eerste lijn. 1e druk. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij bv, Alphen a/d Rijn*, 1981.
9. Darier J. *Précis de dermatologie. Premier édition. Collection de précis médicaux, Masson et Cie éditeurs, Paris* 1909.
10. Cox NH. Palpation of the skin – an important issue. *J Roy Soc Med* 2006;99:598-600.
11. Cox NH. A literally blinded trial of palpation in dermatologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:949-51.
12. Ackerman BA, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennis B, Reichel M, et al, editors. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore, MD: Williams and Wilkins*; 1997.
13. Aslan C, Göktay F, Mansur AT, et al. Clinicopathological consistency in skin disorders: a retrospective study of 3949 pathological reports. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:393-400.
14. Gardinal-Galera I, Bulai Livideanu C, Lamant L, et al. Joint clinical and pathological review meetings improve patient care: a prospective evaluation in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:928-32.
15. www.A-skin.nl
16. www.rijksoverheid.nl/regering/documenten-en-publicaties/rapporten/2012/10/29/regeerakkoord.html.
17. Engelsman-Theelen W, Dörr J. Korte opleiding geeft minimumspecialisten. *Medisch Contact* 2012;67(42):2332-2333.



Naar huidig inzicht Van IJsselstein naar de Meibergdreef en de Boelelaan

M.A. de Rie

Correspondentieadres:
Prof. dr. Menno A. de Rie
E-mail: m.a.derie@amc.uva.nl

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam op vrijdag 21 december 2012 door Menno A. de Rie.

'Jongens waren we – maar aardige jongens. Al zeg ik 't zelf... Wat hebben we al niet willen opknappen. We zouden hun wel eens laten zien hoe 't moest.'
- Nescio (Titaantjes)

Vandaag, bij de openbare aanvaarding van mijn benoeming tot hoogleraar in de dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam, wil ik graag spreken over de geschiedenis, het heden en de toekomst van de dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam.

U heeft ongetwijfeld al begrepen uit de woorden van mijn collega Rick Hoekzema dat de dermatologie een boeiend vak is, dat zich bezighoudt met ons grootste, meest zichtbare en daarom misschien ook het meest over het hoofd geziene orgaan, namelijk onze huid. De Universiteit van Amsterdam was de eerste in den lande die het belang van de dermatologie heeft erkend. Professor Cormane merkte daarom tijdens zijn oratie in 1968 al op dat de dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam kan bogen op een lange klinische en patho-histologische traditie. De rede van collega Rick Hoekzema die zojuist werd uitgesproken, heeft dit duidelijk onderstreept. Met de benoeming in 1867 van professor Chanfleury van IJsselstein als hoogleraar voor het geneeskundig onderwijs aan het Atheneum Illustre te Amsterdam, werd de basis gelegd voor een sterke afdeling dermatologie en venerologie. De echo van deze grondlegger van de Nederlandse dermatologie is nog steeds hoorbaar, denk aan de intensieve samenwerking van het AMC met de geslachtsziekte poli van de GGD in Amsterdam. Ik zal u de ontwikkeling van de Amsterdamse dermatologie van de Universiteit van Amsterdam grotendeels besparen.¹



Liever wil ik de draad oppakken bij professor Rudi Cormane die vanuit zijn achtergrond als internist een brug wist te slaan naar de dermatologie. Door Rudi Cormane heeft de immunodermatologie niet alleen in Amsterdam, maar ook internationaal gestalte gekregen. Ik mag mij gelukkig prijzen dat ik in 1987 van hem de toezegging kreeg om in het AMC in opleiding tot dermatoloog te mogen komen. Met het volkomen onverwacht overlijden van Rudi Cormane op 18 februari 1987 leek de toekomst van de immunodermatologie aan de Universiteit van Amsterdam onzeker, maar met de benoeming van zijn opvolger professor Jan Bos in 1990 werd de ontwikkeling van de immunodermatologie wederom krachtig ter hand genomen. De synthese die Jan Bos wist te creëren tussen een goed gestructureerde poliklinische patiëntenzorg, een eigen laboratorium voor experimentele dermatologie, enthousiaste onderzoekers, en een vruchtbare samenwerking met de farmaceutische industrie, heeft het mogelijk gemaakt dat de immunodermatologie verder kon uitgroeien. Het concept *Skin Immune System*, dat door Jan Bos werd geïntroduceerd in 1990, is inmiddels internationaal volledig geaccepteerd. Maar naast deze ontwikkelingen was er ook plaats voor de tropische dermatologie met de benoeming van professor William Faber. William Faber ging verder in het voetspoor van professor Leiker en had niet alleen aandacht voor lepra maar ook voor

andere tropische huidziekten zoals bijvoorbeeld leishmaniasis. Deze expertise bleek later uitermate nuttig bij de behandeling van militairen die hadden deelgenomen aan vredesmissies in Afghanistan. Met de benoeming van professor Henry de Vries in 2010 als opvolger van Willem Faber, is niet alleen de toekomst van de tropische dermatologie in veilige handen maar is ook de relatie met de geslachtsziekten poli van de GGD in Amsterdam bekrachtigd. U ziet, de aandacht voor geslachtsziekten die begon bij Chanfleury van IJsselstein, is nog steeds levendig in het AMC. Het was de toenmalige chef de policlinique van het AMC, Hendrik Jan Hulsebosch, die voortdurend heeft gewezen op de belangrijke relatie tussen huid- en geslachtsziekten. Zijn proefschrift over hiv en hiv-gerelateerde huidafwijkingen is nog steeds een waardevol naslagwerk.

In dit korte tijdsbestek is het onmogelijk om alle ontwikkelingen van de afdeling Dermatologie van het AMC te bespreken, maar de volgende ontwikkelingen mogen niet ongenoemd blijven. Ten eerste de ontwikkeling van de evidence based medicine, die op deze afdeling door Phyllis Spuls ter hand is genomen. Ten tweede de ontwikkeling van de psychodermatologie door John de Korte, die dit vakgebied nationaal maar zeker ook internationaal heeft weten uit te bouwen. Ook hier zien we dat de Universiteit van Amsterdam al vroeg een belangrijke ontwikkeling wist te herkennen getuigen het feit dat in 1977 reeds professor Herman Musaph aan de Universiteit van Amsterdam werd benoemd. Herman Musaph kan met recht gezien worden als de grondlegger van de psychodermatologie. Als laatste noem ik de ontwikkeling van de pigmentcelpathologie door Wiete Westerhof. Alhoewel deze ontwikkeling niet in de afdeling Dermatologie van het AMC plaatsvond, maar elders in het AMC, namelijk in het door Wiete Westerhof in 1994 opgerichte instituut genaamd Stichting Nederlands Instituut Pigmentstoornissen (kortweg SNIP genoemd), kan deze ontwikkeling niet los gezien worden van de afdeling dermatologie. Sinds 1 januari 2012 is het SNIP onderdeel geworden van het AMC en is de expertise op het gebied van de pigmentcelpathologie van de huid daar waar die hoort te zijn, namelijk in de afdeling dermatologie van het AMC.

Na deze beknopte weergave van de recente ontwikkelingen op de afdeling dermatologie van het AMC, wil ik u graag meenemen naar de huidige dermatologie, in het bijzonder de translationele aspecten daarvan.

TRANSLATIONAL MEDICINE: FROM BENCH TO BEDSIDE AND MORE

'The gap between what we know and what we do in public health is lethal to Americans, if not the world'

- David Satcher MD, PhD
Former U.S. Surgeon General

Translationele geneeskunde is een moderne biomedische discipline en houdt zich bezig met het vertalen van basaal wetenschappelijke ontdekkingen

naar de klinische praktijk met als doelstelling de gezondheidszorg op macroniveau te verbeteren. *Translational medicine* staat volop in de belangstelling: de vraag naar innovaties in de gezondheidszorg wordt steeds sterker, terwijl de druk om dit sneller en goedkoper te realiseren, steeds groter wordt.

Het gezaghebbende National Institutes of Health in de Verenigde Staten heeft translationele geneeskunde uitgeroepen tot een van haar belangrijkste speerpunten. Dit heeft in 2006 geresulteerd in een Clinical and Translational Science Award programma. Via dit initiatief werden vorig jaar in de VS 60 gespecialiseerde centra gesteund in hun activiteiten op het gebied van translationele geneeskunde, met een budget van 500 miljoen dollar per jaar. Ook in Europa, bijvoorbeeld door de Europese Commissie, wordt er veel geld uitgetrokken voor het stimuleren van ontwikkeling van translationele geneeskunde.²

'Innovation is meer dan invention. Een uitvinding wordt pas een innovatie als je het product met succes verkoopt.' Deze uitspraak is van Frans van Houten, bestuursvoorzitter van Philips N.V. Bij Philips weten ze maar al te goed dat je met techniek en ontwerp alleen er niet komt. Deze uitspraak geldt niet alleen voor scheerapparaten maar ook voor onze branche.

Jammer genoeg blijkt dat veel nieuwe inzichten niet of onvoldoende doordringen tot de patiënt. Uit onderzoek blijkt dat minder dan 25% van alle veelbelovende wetenschappelijke ontdekkingen wordt getest en minder dan 10% hiervan uiteindelijk, en soms pas na twintig jaar, wordt toegepast in de medische praktijk. Ook in de dermatologie worden innovaties soms onvoldoende benut, denk aan het gebruik van biologics, mohschirurgie en het gebruik van informatie- en communicatietechnologie in onze dagelijkse praktijkvoering.

Translationele geneeskunde heeft niet alleen betrekking op de ontdekking, ontwikkeling, toepassing en implementatie van geneesmiddelen. Ook de ontwikkeling van nieuwe technologieën kan hiertoe worden gerekend. Technologische oplossingen kunnen een enorme bijdrage leveren aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van de zorg. Het CPB heeft becijferd dat het aandeel van de gezondheidszorg in de economie met de huidige groeicijfers binnen twee decennia tot ver boven de 20% stijgt. Bij ongewijzigd beleid heeft de zorg over vijftien jaar 400.000 extra werknemers nodig. Met de inzet van nu reeds bekend medisch-technologische innovaties kan 40% van het voorziene arbeidstekort worden opgelost.³

Het moge duidelijk zijn uit het voorgaande dat translationele geneeskunde, dus de vertaalslag van nieuwe wetenschappelijke inzichten naar nieuwere en betere behandelingen van onze patiënten, geen modegril is, maar bittere noodzaak.

Alhoewel er geen spreekuur of afdeling translationele dermatologie als zodanig in het AMC te vinden is, wil dat niet zeggen dat translationele dermatologie niet bestaat. Integendeel, vele researchactiviteiten die op de afdeling Dermatologie plaatsvinden, kunnen gerangschikt worden onder de titel translationele dermatologie.

Aan de hand van twee voorbeelden wil ik u duidelijk maken wat translationele geneeskunde in de dermatologie is en hoe nieuwe inzichten in de pathogenese van twee veelvoorkomende huidaandoeningen, namelijk psoriasis en het basaalcelcarcinoom, hebben geresulteerd in nieuwe en betere behandelingsmogelijkheden.

PSORIASIS

Psoriasis is een systeemziekte die zich met name aan de huid manifesteert en 2 tot 4% van de Westerse bevolking treft.⁴ De manifestaties aan de huid zijn divers; meestal bestaan deze uit scherp begrensde rode, schilferende, verheven, jeukende huidafwijkingen en karakteristieke nagelafwijkingen maar daarnaast bestaan er psoriasisvarianten met pussende huidafwijkingen. Behalve de huid kunnen ook de gewrichten zijn ontstoken. Pas in de laatste decennia is het inzicht gekomen dat psoriasis een systeemziekte is, die is geassocieerd met hart- en vaatziekten en inflammatoire darmaandoeningen.

De oorzaak van psoriasis is nog steeds onduidelijk ondanks uitgebreide studies naar pathogene micro-organismen, bepaalde streptokokkenantigenen en erfelijke factoren.⁵ Het is inmiddels wel duidelijk dat net als bij bepaalde reumatische- en inflammatoire darmziekten, een combinatie van erfelijke- en omgevingsfactoren tot psoriasis kunnen leiden.⁶

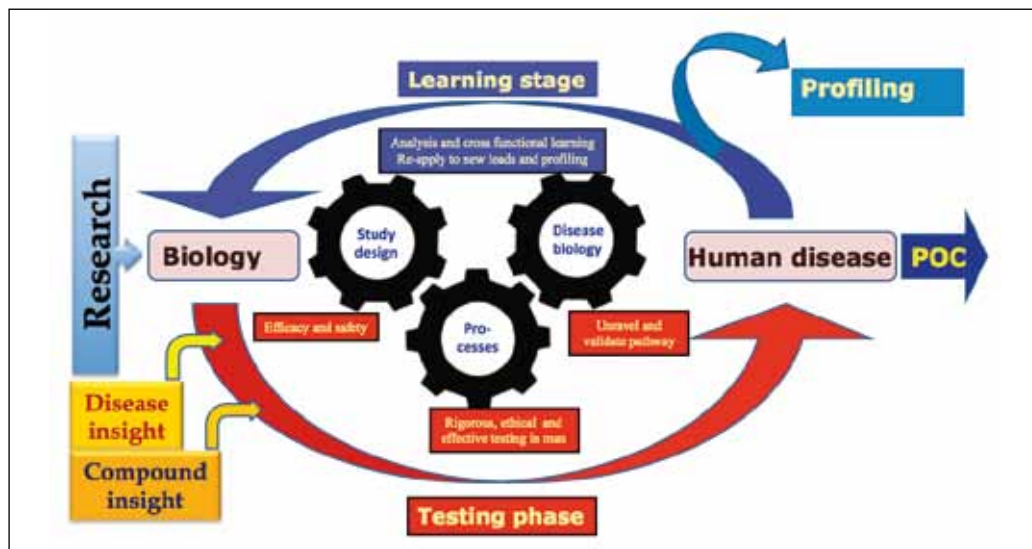
Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw werd gedacht dat psoriasis een aandoening was van de opperhuid, in het bijzonder de keratinocyten. Twee belangrijke zaken hebben er toe geleid dat

dit inzicht is veranderd en men nu inziet dat niet alleen de keratinocyten maar ook de T-lymfocyten een centrale rol spelen in de pathogenese van psoriasis. Enerzijds werd dit duidelijk door de studies van mijn voorganger Jan Bos, samen met professor Martien Kapsenberg, de grondleggers van het Skin Immune System. Zij bestudeerde het ontstekingsinfiltraat in de huid van psoriasispatiënten en analyseerden de T-lymfocyten-subsets. Anderzijds werd op basis van serendipiteit ontdekt dat ciclosporine, een selectieve remmer van T-lymfocytenactivatie, een gunstig effect heeft op psoriasis.

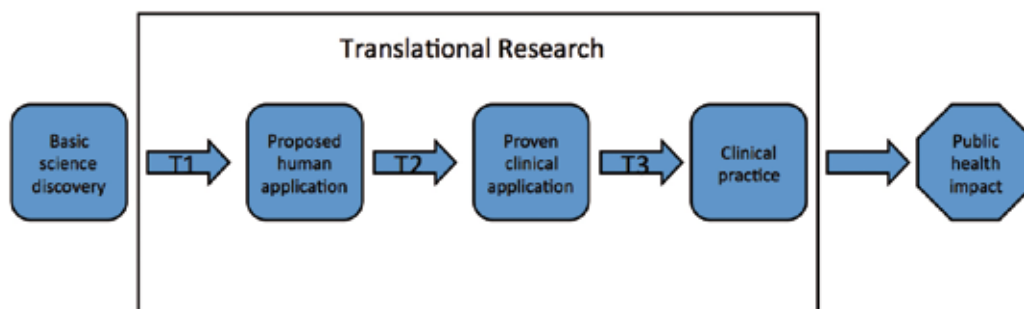
Deze inzichten in de pathogenese van immunologisch gemedieerde huidaandoeningen hebben er toe geleid dat niet alleen bij psoriasis maar ook bij andere veel voorkomende huidaandoeningen, zoals atopisch eczeem en lichen planus, ciclosporine werd en nog steeds wordt toegepast.⁷

Maar misschien veel belangrijker dan de toepassing van ciclosporine is wel het besef dat T-lymfocyten en signaalmoleculen, zoals cytokines, een cruciale rol spelen in de pathogenese van niet alleen psoriasis maar van diverse inflammatoire huidaandoeningen. Dit onderzoeksveld heeft mede door de farmaceutische industrie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Door de ontwikkeling van biologische eiwitten, zogenoemde biologics, die in staat zijn om deze signaalmoleculen te binden, werd de mogelijkheid geboden om vele huid-, gewrichts- en darmziekten te behandelen. Inmiddels zijn er meerdere biologics ontwikkeld en kunnen we in de dermatologie daardoor niet alleen psoriasispatiënten maar ook patiënten met blaarvormende ziekten en hidradenitis suppurativapatiënten beter behandelen.

Translational medicine werkt dus als een tandrad: het helpt ons verder met het ontwikkelen van nieuwe behandelingen maar vergroot ook ons inzicht in basale ziekteprocessen die het ons weer mogelijk maken om nieuwe behandelingen te ontwikkelen, zie figuur 1.



Figuur 1. Translational medicine werkt als een tandrad. POC: proof of concept study.



Figuur 2. Translational Medicine: from basic science to public health.

Jammer genoeg moeten we echter nog steeds constateren dat vele dermatologische patiënten niet in aanmerking komen voor deze nieuwe behandelingen wegens hoge kosten die aan deze biologics zijn verbonden. Het zou aanbevelingen verdienen om bij het beoordelen van de vergoeding van deze behandelingen niet alleen de kosten van deze geneesmiddelen in ogenschouw te nemen maar ook de kosten voor de maatschappij, zoals ziekteverzuim en financiële consequenties van orgaanschade als gevolg van eerdere verouderde behandelingen. Behalve materiële aspecten moeten immateriële aspecten zoals kwaliteit van leven betrokken worden in de beslisboom ten aanzien van vergoeding met dure geneesmiddelen. Het is in dat opzicht goed om te zien dat er steeds meer aandacht is voor zogenoemde *patient reported outcomes*. De stem van de patiënt wordt gelukkig steeds belangrijker bij de keuze van de behandeling. U ziet, translationele geneeskunde houdt niet op bij de registratie van een geneesmiddel (figuur 2).

HET BASAALCELCARCINOOM EN HET HEDGEHOG PATHWAY

Een belangrijk aspect van translationele geneeskunde is de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ik zal dit illustreren aan de hand van het basaalcelcarcinoom en laten zien dat farma en de academie hier samen optrekken.

De druk op de farmaceutische industrie om betere, innovatieve en goedkopere geneesmiddelen te ontwikkelen is enorm. In de Verenigde Staten en Europa, waar het meeste onderzoek wordt gedaan naar nieuwe geneesmiddelen, worden per jaar niet meer dan 20 á 30 nieuwe drugtargets ontdekt waarvan slechts 25% innovatief is. Slechts 10% van alle nieuwe geneesmiddelen overleeft de *proof of concept*-studies en daar weer de helft van faalt gedurende de latere studiefasen meestal in verband met onacceptabele bijwerkingen. Het duurt ongeveer tien jaar om een nieuw geneesmiddel te ontwikkelen en de kosten bedragen voor een oraal medicijn tussen de 800 en 1000 miljoen dollar. Het is dus begrijpelijk dat er naar manieren wordt gezocht om dit proces te versnellen.⁸ Duurde het veertig jaar om de resultaten van de Framingham-studies ten aanzien van cholesterolproblematiek te vertalen en dertig jaar om de moleculaire biologie van chronisch myeloïde

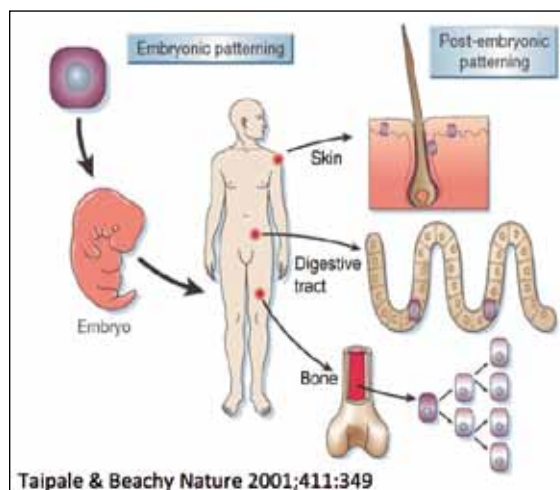
leukemie te vertalen in nieuw geneesmiddelen, inmiddels is dit proces teruggebracht tot hooguit 20 jaar blijkens bijvoorbeeld de recente introductie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom en basaalcelcarcinomen.

Deze efficiëntie slag is vooral gevolg van het feit dat het concept van identificatie van drugtargets totaal is veranderd. In plaats van te vissen in een pool van duizenden signaalmoleculen of genen, is de focus verlegd naar de moleculaire biologie van cellulaire activatieroutes, waarvan er bij mens niet meer dan tweehonderd bestaan. Daarnaast is men tot het inzicht gekomen dat door het ontwikkelen van *proof of concept*-studies en door gebruik te maken van biomarkers, al vroeg in de testfase potentiële geneesmiddelen kunnen worden geïdentificeerd en kosten kunnen worden bespaard door het vroegtijdig afbreken van ontwikkeling van onwerkzame of riskante medicijnen.⁹

FROM RARE TO CARE

In 1995 werd de Nobelprijs voor de geneeskunde uitgereikt aan de ontdekkers van het zogenaamde *hedgehog pathway* (figuur 3).

Deze cellulaire activatieroute was in de jaren tachtig van de vorige eeuw ontdekt en bleek in eerste instantie essentieel te zijn voor de vroege differentiatie van embryo's van het fruitvliegje *Drosophila*.



Figuur 3. Hedgehog pathway.

Al snel bleken deze principes universeel van toepassing in de hele biologie en ook bij ontstaan van kanker bij de mens. Bij de meeste patiënten met het basaalcelcarcinoom van de huid bleek deze cellulaire activatieroute ook ontregeld. Het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende tumor bij de mens en het aantal nieuwe patiënten met deze vorm van huidkanker neemt per jaar in Nederland met ruim 6% toe. Gelet op het grote aantal van deze patiënten en het feit dat een aantal van hen uitgebreide praktisch onbehandelbare tumoren ontwikkelt, is er behoefte aan betere behandelingsmogelijkheden.¹⁰ Het is dan ook niet verwonderlijk dat meerdere farmaceutische bedrijven zich zijn gaan bezighouden met de ontwikkeling van zogenaamde *hedgehog*-remmers.

De *proof of concept*-studie met een van deze *hedgehog*-remmers werd gedaan bij patiënten met het sporadisch voorkomende gorlinsyndroom. Deze patiënten hebben een aangeboren defect in hun *hedgehog pathway* en ontwikkelen daardoor al vroeg in hun leven vele soms honderden basaalcelcarcinomen. In een studie met slechts 8 patiënten met 27 basaalcelcarcinomen kon de werkzaamheid van een topische *hedgehog*-formulering worden aangetoond, werd de farmodynamica en farmacokinetiek bestudeerd en bleek de crème goed te worden verdragen.¹¹ Deze hoopvolle resultaten hebben geleid tot de ontwikkeling van een systemische toepassing bij patiënten met onbehandelbare basaalcelcarcinomen.¹² Onlangs is de eerste *hedgehog*-remmer, vismodigib, geregistreerd voor de behandeling van *advanced basalcell carcinoma patients*. Daarnaast blijkt deze groep nieuwe medicijnen ook werkzaam bij medulloblastomen en andere, tot nu toe moeizaam te behandelen tumoren.

Bovenstaande is slechts een voorbeeld dat illustreert dat de nieuwe benaderingen van geneesmiddelenontwikkeling in het kader van translationele geneeskunde sneller dan voorheen kan leiden tot de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen. Een ander voorbeeld uit de dermatologie is de ontwikkeling van de BRAF-remmers voor de behandeling van patiënten met uitgezaaid melanoom.

Geachte toehoorders. Ik heb getracht u duidelijk te maken welke belangrijke rol translationele geneeskunde speelt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de dermatologie. De academische dermatologie is essentieel voor dit proces. Inzicht in de pathogenese van huidziekten, het helpen ontwerpen en uitvoeren van *proof of concept* en vervolgstudies, monitoring van bijwerkingen, ontwikkeling van richtlijnen voor het gebruik van deze nieuwe en soms dure geneesmiddelen, bestuderen van *patient reported outcomes*; het zijn allemaal onderdelen van het hele proces van translationele geneeskunde waarbij de academie essentieel is.

De afdeling Dermatologie van het AMC is de afgelopen twintig jaar zeer actief geweest op dit gebied en is dit nog steeds. Het begrip translationele genees-



Figuur 4: Dermatologie Alliantie AMC / VUmc.

kunde bestond toen nog niet maar de bijdragen die deze afdeling heeft geleverd, maken duidelijk dat dit inzicht wel al bestond. Ik hoop deze translationele traditie, die in gang werd gezet door mijn voorgangers voort te kunnen zetten, uit te kunnen breiden en het VUmc hierin te kunnen betrekken.

DE TOEKOMST: ONTWIKKELING VAN DE ALLIANTIE DERMATOLOGIE AMC/VUMC

‘Een dubbeloratie waarmee twee in hetzelfde vakgebied benoemde hoogleraren gelijktijdig hun ambt aanvaarden, is een niet alledaagse gebeurtenis’. Deze woorden werden op 12 mei 1989 uitgesproken door professor Rein Willemze en professor Theo Starink bij de dubbeloratie bij de aanvaarding van hun ambt als hoogleraar in de huid- en geslachtsziekten aan de Faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit, tegenwoordig VUmc geheten. Het heeft ruim 23 jaar geduurd voordat de volgende dubbeloratie zou plaatsvinden maar nu in een unieke constructie, immers het betreft nu een benoeming aan twee verschillende universiteiten voor één afdeling Dermatologie AMC/VUmc.

Sinds 1 januari 2012 mogen professor Rick Hoekzema en ik leiding geven aan deze nieuwe alliantie, waarvan ook het Pigmentcelinstituut deel uitmaakt. Ik spreek expres nog niet over een gefuseerde afdeling aangezien budgetten en opleiding, althans voor de MSRC, op dit moment nog volledig gescheiden zijn. Echter ondanks deze beperkingen begint de dermatologische alliantie duidelijke vormen te ontwikkelen. Bepaalde subspecialismen, denk aan allergologie en klinische patiëntenzorg, worden geconcentreerd aan een zijde van de Amstel. Arts-assistenten in opleiding volgen hun stages in beide instituten en ook enkele stafleden doen hun spreekuur of geven supervisie in zowel het AMC als het VUmc. Aansturing van beide poli's geschiedt door een chef werkplek. En ook qua onderzoek is er samenwerking zowel in de aansturing van het onderzoek als op de werkvloer zelf (figuur 4).

Geachte toehoorders, ik verheug me er op om de alliantie van het AMC met het VUmc, in het bijzonder de nieuwe dermatologische alliantie, verder

gestalte te mogen geven. Ik ben blij dat ik Rick Hoekzema indertijd heb weten te overtuigen om dermatoloog te worden. We kennen elkaar al dertig jaar vanuit het CLB, tegenwoordig Sanquin geheten, en ik ben er van overtuigd dat wij samen de nieuwe afdeling Dermatologie naar een hoger niveau weten te tillen en ons samenwerkingsmodel een voorbeeld kan zijn voor andere afdelingen. De voortekenen zijn gunstig. Daarbij weten wij ons gesterkt door enthousiaste medewerkers aan beide zijden van de Amstel.

Ik heb gezegd.

NOTEN

1. De geschiedenis van de afdeling dermatologie van de Universiteit van Amsterdam is uitstekend beschreven in: *Traditie en verbeeldingskracht in de dermatologie*. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam op maandag 10 juni 1968 door prof. dr. R.H. Cormane. Daarnaast wil ik belangstellenden graag verwijzen naar: Everdingen JJE van, Menke H (redactie). *Canon van de dermatologie*. Haarlem: dchg nedische communicatie; 2011 (ISBN/EAN: 978-94-90826-09-3), www.canonboeken.nl.
2. De Europese Commissie heeft binnen haar budget van 6 miljard Euro voor Europese ontwikkelingen op het gebied van de gezondheidszorg een belangrijke plaats ingeruimd voor translationele geneeskunde. Het Verenigd Koninkrijk heeft de afgelopen jaren 450 miljoen pond uitgetrokken voor het opzetten van translationele geneeskunde research centra. Zie ook: Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:211-3.
3. Het FME-CWM, de grootste werkgeversorganisatie voor de technologische industrie in Nederland, heeft de urgentie van dit probleem gesignaleerd en vorig jaar met tien brancheverenigingen en steun van het ministerie van VWS, het initiatief genomen om het gebruik van technologische oplossingen voor de zorgsector te stimuleren. Zie ook: Bornstein SR, Licinio J. Improving the efficacy of translational medicine by optimally integrating health care, academia and industry. *Nature Medicine* 2011;17:1567-9.
4. Psoriasis werd al in het Oude Testament genoemd ('tzaaraat') en door Hippocrates samen met onder andere lepra gerekend tot de groep 'lopoi' (van 'lopos' voor opperhuid en 'lepo' voor schilfering). De gelijkenis met lepra had in de Middeleeuwen dramatische consequenties voor de psoriasispatiënten. De Engelse dermatoloog Robert Willan was waarschijnlijk de eerste die in het begin van de 19e eeuw inzag dat psoriasis een aparte entiteit is. Het duurde echter nog tot 1841 dat de bekende Weense dermatoloog Ferdinand von Hebra de waarde van Willans inzicht op waarde wist te schatten en de term psoriasis ('psora' betekent jeuk) gebruikte voor het ziektebeeld zoals wij dat nu kennen.
5. Overigens is het nog steeds de vraag in hoeverre psoriasis, zoals wij dat sinds Von Hebra kennen, een entiteit is of dat we met meerdere aandoeningen te maken hebben. Uit erfelijkheidsstudies wordt steeds duidelijker dat we waarschijnlijk met verschillende aandoeningen te maken hebben en er sterke overeenkomsten zijn met andere inflammatoire aan-



- doeningen. Deze groep aandoeningen die wordt aangeduid met de term 'Immune Mediated Inflammatory Diseases' (IMID's) vertoont grote mate van overeenkomst met psoriasis in pathogenese, erfelijke factoren, behandeling en associatie met systeem-aandoeningen als hart- en vaatziekten. Zie ook: Roberson EDO, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 2010;26:415-23.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
 7. Methotrexaat, wat in de jaren vijftig van de vorige eeuw werd geïntroduceerd voor de behandeling van psoriasis vulgaris en psoriasis arthropathica, was tot de introductie van ciclosporine, samen met acitretine en foto(chemo)therapie een van de belangrijkste pijlers van de psoriasis therapie. De gunstige ervaringen met ciclosporine hebben ertoe geleid dat dit middel tegenwoordig een prominente plaats verworven heeft en zich kan meten met methotrexaat. Ondanks het feit dat methotrexaat al sinds 1951 wordt gebruikt voor de behandeling van psoriasis had niemand in een gecontroleerde studie deze geneesmiddelen bestudeerd en ontbraken betrouwbare getallen over de effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten. De afdeling Dermatologie van het AMC heeft in samenwerking met de afdeling Klinische epidemiologie en biostatistiek deze studie verricht (Heydendaal VMR, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65).
 8. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003; 114:477-84.
 9. Fishman MC, Porter JA. Pharmaceuticals: A new grammar for drug discovery. *Nature* 2005;437:491-3.
 10. In de oratie van collega professor Tamar Nijsten komen alle aspecten van het basaalcelcarcinoom van epidemiologie tot hedgehog pathway ter sprake: 'Huidkanker: zorg om de zorg' oratie uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden van bijzonder hoogleraar met als bijzondere leerstoel in de dermatologie, in het bijzonder maatschappelijke aspecten en epidemiologie aan het Erasmus MC te Rotterdam op 9 november 2012.
 11. Skvara H, et al. Topical treatment of basal cell carcinomas in nevroid basal cell carcinoma syndrome with a smoothened inhibitor. *J Invest Dermatol* 2011;131:1735-44.
 12. Sekulic A, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basalcell-carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.

BOEKBESPREKING

Dermatologie en venereologie in de praktijk

C.J.W. van Ginkel

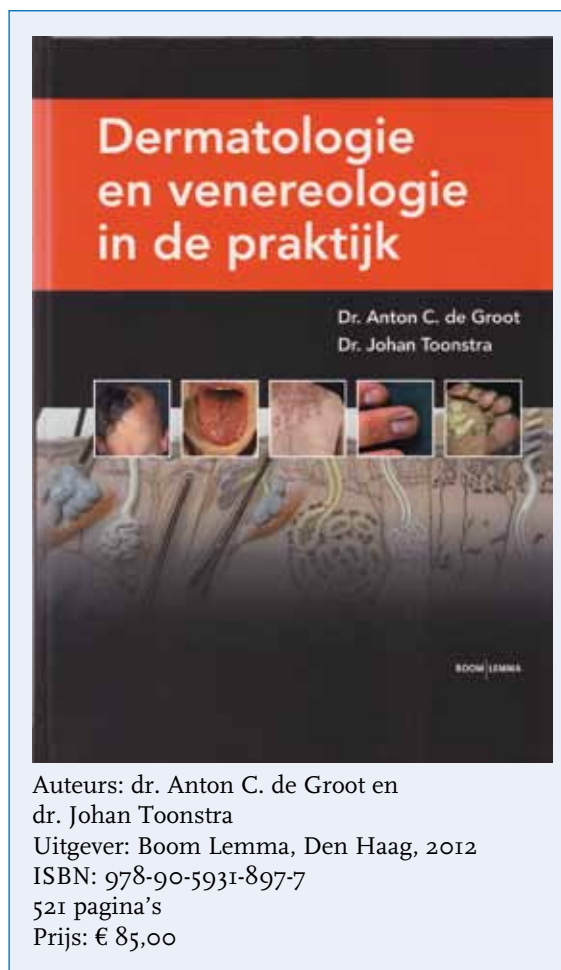
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

*Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
E-mail: cjginkel@xs4all.nl*

Met ruim vijfhonderd pagina's boordevol met praktische informatie en rijkelijk geïllustreerd met meer dan zevenhonderd fraaie klinische foto's (alle in kleur) biedt dit boek een compleet en uitputtend overzicht van de hedendaagse dermatologie. In het algemene gedeelte komt naast anatomie, fysiologie en diagnostiek in ongeveer dertig pagina's uitgebreid het hele scala van therapiemodaliteiten in de dermatologie aan bod inclusief moderne technieken als Mohs micrografische chirurgie, RFA voor stamvarices en *resurfacing* van zonbeschadigde huid. De ongeveer 450 (!) in dit boek opgenomen huidziekten worden deels klassiek besproken op basis van de dominante efflorescentie. Daarnaast worden ook huidziekten behandeld op grond van voorkeurslokalisatie. Ook dermatosen van zowel infectieuze, vasculaire als maligne origine passeren uitgebreid de revue. Ten slotte worden apart de huidaandoeningen in bepaalde groepen patiënten behandeld zoals die voorkomen in zwangeren, kinderen en diabetici. Hoofdstukken over soa, importdermatosen, flebologie, beroepsdermatosen, fotodermatosen, psychodermatosen en genodermatosen maken het geheel compleet.

Het boek is geschreven door twee, wat oudere (begin zestig) dermatologen met ieder een uitgebreide, jarenlange klinische ervaring. Deze achtergrond is op iedere bladzijde voelbaar. In dit boek is niet de kamergeleerde maar de medicus practicus aan het woord. Juist hierdoor biedt dit boek de ervaren dermatoloog veel leesplezier en vele momenten van herkenning.

Dit Nederlandstalige leerboek en naslagwerk, anno 2012 uniek in zijn soort, is volgens de inleiding allereerst bedoeld voor medische studenten en huisartsen (al dan niet nog in opleiding). Voor medische studenten lijkt me dit boek misschien te hoog gegre-



Auteurs: dr. Anton C. de Groot en
dr. Johan Toonstra
Uitgever: Boom Lemma, Den Haag, 2012
ISBN: 978-90-5931-897-7
521 pagina's
Prijs: € 85,00

pen: te veel huidziekten, te uitgebreid, te veel een *mère à boire* aan informatie. Wel lijkt mij dit boek zeer geschikt voor collega's in het begin van hun opleiding tot dermatoloog als opstapje naar Rook, Braun-Falco, Fitzpatrick, Bologna, enzovoort. Het boek behelst een compacte schat aan waardevolle klinische informatie. De aio die dit leerboek van kaft tot kaft zich eigen gemaakt heeft, zal bij ten minste 95% van zijn nieuwe patiënten de diagnose zonder veel problemen kunnen stellen en behandelen.

Samengevat is het een traditioneel, compleet en uitermate gedegen leerboek waarin de dermatologie in volle breedte aan bod komt. Ik kan me niet voor-

stellen dat een huisarts bij het nazoeken van een klinisch beeld in zijn praktijk ooit zal misgrijpen in dit boek.

De auteurs wil ik bij dezen complimenteren met dit ware masterpiece, een samenballing van circa vijftig jaar van klinische praktijkervaring en een intellectueel legaat voor de volgende generatie. Ik hoop dat dit

boek zijn weg zal vinden naar de spreekkamer van menig huisarts. En voor de aio dermatologie is dit boek zonder meer een nuttige aanrader. Misschien is het nog een aardig idee om ook een digitale versie uit te geven die door de huisarts in zijn tablet meegenomen kan worden op huisbezoek en door de aio op zijn perifere stage.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Trichomycosis pubis; schimmeltje?

E.T. Hamers¹, J.U. Ostertag²

¹ Semi-arts, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Dr. J.U. Ostertag

Afdeling Dermatologie

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Michelangelolaan 2

5623 EJ Eindhoven

E-mail: judith.ostertag@cze.nl

Een 28-jarige patiënt werd op de poli gezien wegens al jaren bestaand oranje gekleurd schaamhaar op de linkerzijde van het scrotum. Patiënt had geen jeukklachten, was niet bekend met andere haar- of nagelaandoeningen en was verder goed gezond. Bij onderzoek werden op de linkerzijde van het scrotum oranje gekleurde haren gezien, waarbij de haarschacht was verdikt en werd omgeven door een moeilijk verwijderbare, ruw aanvoelende substantie. De haartrechtest was negatief en de haren waren niet riekend (figuur 1).

Er werd een kweek ingezet welke een propionibacterie liet zien. Er werden geen schimmels aangetoond. Er is geen verklaring waarom dit beeld zich alleen aan de linkerzijde van het scrotum voordeed.

Trichomycosis pubis is een onschuldige bacteriële infectie van de haarschacht, veroorzaakt door aërobe coryne- en/of propionibacteriën die zich nestelen in gebieden waar zich apocriene zweetklieren bevinden. Dit beeld is tot heden met name beschreven in de okselregio, maar verondersteld wordt dat onderrapportage bestaat van dit beeld in de lies. Opmerkelijk is de naam trichomycose, daar het hier om een bacteriële verwekker draait en niet om een schimmel. Een fungus/mycose kan daarbij secundair aanwezig zijn, maar is niet de oorzaak van dit beeld.

De aandoening wordt het meest gezien bij mannen en kan op elke leeftijd voorkomen. Factoren zoals hyperhidrose kunnen resulteren in bacteriële



Figuur 1. Multipole haren met oranje ruw aanvoelend klevend materiaal om de haarschacht.

overgroei en klinische manifestatie. Er bestaat een hogere incidentie in gebieden met hoge luchtvochtigheid, warmte en slechte hygiëne. Patiënten presenteren zich vaak met gelig gekleurde haren in oksel- en/of liesregio en in enkele gevallen erytheem en jeukklachten wegens een bijkomende mycotische superinfectie. De aandoening kan gepaard gaan met een onaangename geur, mogelijk veroorzaakt door de corynebacteriën die testosteron uit het apocriene zweet omzetten in onwelriekende moleculen. De exacte pathofysiologie is nog onbekend. Het materiaal om de haarschacht is moeilijk te verwijderen en bestaat uit dicht opeengepakte bacteriën.

De behandeling richt zich met name op maatregelen die gericht zijn op het handhaven van een droge huid en goede hygiëne. Tevens wordt lokale antibiotica aangeraden, zoals erytromycine- of clindamycinelotion in combinatie met betadinescrub.

Tot op heden bestaan er alleen case reports waarin deze aandoening in de schaamstreek wordt beschreven. Verondersteld wordt dat dit een onderschat probleem is in de gehele bevolking.

DIAGNOSE

Trichomycosis pubis.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:
Dr. Anton de Groot
Schipsootweg 5
8351 HV Wapserveen
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

ANAMNESE

De ouders van een kind van 1,5 jaar komen advies vragen over de blauwe plekken op de zijkant van zijn linkerbovenbeen. De afwijking was al bij de geboorte aanwezig en is met het kind meegegroeid en iets lichter van kleur geworden. Hij lijkt er geen last van te hebben, maar de ouders zijn bang dat hun zoon er op school mee gepest gaat worden.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij onderzoek ziet u dat nagenoeg de gehele zijkant van het linkerbovenbeen blauw is door vaatstructuren. Bij drukken worden ze wat lichter en dat gebeurt ook bij opheffen van het been. U voelt geen abnormale pulsaties. Het linkerbeen is langer noch dikker dan het rechter.

VRAGEN

1. Uit wat voor soort bloedvaten bestaat deze afwijking en welke diagnose stelt u?
2. Wat zijn mogelijke complicaties?
3. Kan dit kind het syndroom van Klippel-Trenaunay hebben?
4. Moet er bij dit patiëntje nader onderzoek gedaan of therapeutisch ingegrepen worden?
5. Wat zijn de meest voorkomende congenitale vasculaire malformaties?

De antwoorden vindt u op pagina 120.



HUD OP DOEK EN BOEK

Licht op huid

F. Meulenberg¹, J.J.E. van Everdingen²

- ¹. Publicist en onderzoeker 'ethiek en fictie', afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
². Dermatoloog n.p.

Correspondentieadres:

E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

De huid van de 27-jarige Monique, 'Moon' voor haar vriendinnen is romig en onschuldig: 'De huid onder mijn ogen had het blauwige dat je soms in melk zag nadat je de room eraf had geschept. 'Aan het sterfbed van haar vader, een weduwnaar, doet ze hem twee beloftes: ze zal gaan wonen op de boerenhoeve van haar ouders én ze zal zorgen voor nageslacht. Ze neemt ontslag van haar werk in het verzorgingstehuis, verlaat het stadsappartement en betreft de hoeve. Aan de eerste belofte valt makkelijk te voldoen, de tweede is lastiger te realiseren.

DRIEHOEK

Er zijn diverse kandidaten. Maar wat heet 'kandidaat' als de vrouw in kwestie – Moon dus – nog over geen enkele seksuele ervaring beschikt? Haar neef en klusjesman Henk is grijpbaar dichtbij. Hij doet klusjes in huis en in de tuin. De seks leidt niet tot bevruchting. Dan verschijnen twee nieuwe mannen op het toneel: regisseur Ties Abrahams en lichttechnicus Chalid. De regisseur wil een toneelstuk maken over de streek én de opvoering laten plaatsvinden op de boerenhoeve van Moon. Ze raakt nauw betrokken bij de ontwikkeling van het toneelstuk en zoals schilder en model elkaar 'raken' in een bijna-intimiteit, geldt dat evenzeer voor regisseur en 'hoofdperson'. Want bij de eerste proefvoorstelling blijkt het toneelstuk veel raakpunten te hebben met het leven van Moon. Ook met Ties heeft ze seks – zonder neef Henk te kort te doen. Toch zeurt er een soort existentiële nood in haar lichaam: 'Ik snauwde om het prikkend ongemak onder mijn huid te overstemmen.' Chalid, de lichttechnicus, zwemt daar een beetje omheen. Zwijgzaam. Dan verschijnt de enge oom Arie, de vader van neef Henk. Hij redt Moon uit de dakgoot én onthult een geheim dat Moons leven doet kantelen. Hij, Arie, is in werkelijkheid haar vader... Dat maakt dat neef Henk haar halfbroer is, beseft ze onthutst. Nu begrijpt ze de weerzin van haar moeder inzake seks. Alsook het verschil tussen liefde en seks: die twee



vallen niet samen. Bossen bloemen brengt ze naar het graf van haar ouders. Met Chalid ontwikkelt ze de foto's in de donkere kamer. Daar kleedt ze hem uit. Ze ziet het licht in de lichttechnicus. Het voelt voor Moon heel anders aan: seks met deze man van het nieuwe licht. Ze neemt nu niet alleen het zaad, ze neemt voor het eerst ook de man. Dat is liefde.

NASCHRIFT

Het boek heette aanvankelijk *Hemelkind*. Waarom de titel nadien is gewijzigd, was niet duidelijk. We legden de auteur deze vraag voor. Rita Spijker antwoordde: 'Een onverwachte vraag die zich enerzijds eenvoudig en anderzijds niet zo eenvoudig laat beantwoorden. Het eenvoudige antwoord is dat mijn uitgever dacht dat *Hemelkind* bij nader inzien (van de verkoopcijfers) mogelijk een wat ondoordringelijke titel was. Het boek zou beter verkopen met een wat minder zware titel.' Rita ging daarna mijmeren over haar relatie tot de 'huid'. Ik vind het een mooi beeld, licht op huid. En het beeld van een vrouw die dat licht op haar huid durft toe te staan is ook mooi, in mijn ogen. Ik houd van huid. Ja. Veel zelfs. Ik let er ook altijd op bij mensen. Eigenlijk weet ik van al mijn vrienden en kennissen en familie wat voor huid ze hebben. Dat weten zij niet, denk ik, dat ik daar op let. Na de titelwijziging steeg de verkoop van het boek plots. Of dat door de titel komt? Wie weet?

Rita Spijker. *Licht op mijn huid*. Marmer, Baarn 2011.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Casus 7

1c, 2d, 3b, 4c, 5a, 6c

Histologische beschrijving (zie tevens figuur 5 en 6)

Epidermis: compacte **hyperkeratose** met **folliculaire plugging**. Tevens lymfocytenexocytose in de epidermis.

Dermis: **onregelmatig verdikte basaalmembraan**. Oppervlakkig en diep een dicht voornamelijk lymfocytair **infiltraat**; **periadnexaal**, maar ook **perivasculaire** en **perineuraal** gelegen. **Aantasting van de haarfollikels** met uitgebreide **vacuolaire veranderingen** en lymfocytenexocytose. Talgklieren zijn afwezig. Tevens dermaal gelegen **mucine**.

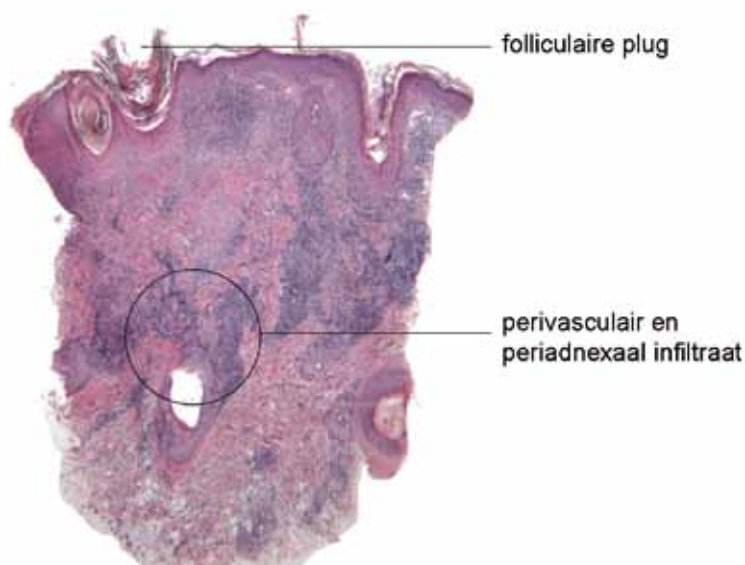
Diagnose

Chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE).

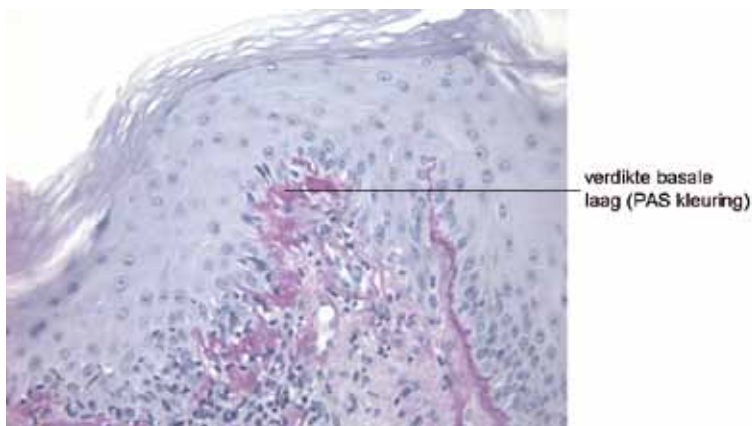
Bepreking

In dit preparaat zien we een **uitgebreid infiltraat** met **lymfocytenexocytose** en **vacuolaire veranderingen** van de epidermis en het follikelepitheel. We hebben hier te maken met de **vacuolaire vorm** van het **grensvlakreactiepatroon** met focaal lichenoid kenmerken.

De histologische bevindingen zijn kenmerkend voor de diagnose CDLE. Aan deze aandoening moet gedacht worden bij een oppervlakkig en diep voornamelijk lymfocytair infiltraat dat ook rondom de adnexen gelegen is. Andere kenmerken van CDLE zijn: folliculaire plugging, vacuolaire aantasting van de basale laag met colloïdbodies, atrofie van de epidermis en bij langer bestaan, ook parakeratose, verdikking van de basale laag, alopecie en verwijde bloedvaten. Wanneer de histologische bevindingen minder uitgesproken zijn, kan het soms moeilijk zijn om onderscheid te maken met andere grensvlakdermatitiden (tabel 1). Aanvullende onderzoeken kunnen in dat geval uitkomst bieden. Zo kleurt een alcian blue- of colloïdaal ijzerkleuring het dermaal gelegen mucine



Figuur 5.



Figuur 6.

Tabel 1. Histologische differentiële diagnose van LE met de belangrijkste onderscheidende kenmerken.

dermatomyositis	als subacute LE
lichen planus	geen verdikte basaalmembraan, geen dermaal mucine, geen diep infiltraat
lichen sclerosus	zie lichen planus
polymorfe lichterruptie	geen vacuolaire veranderingen, geen dermaal mucine, wel oedeem in de papillaire dermis
pernio's	in het algemeen meer oedeem in papillaire dermis, geen mucine
erythema annulare centrifugum	geen mucine, minder epidermale aantasting
pityriasis lichenoides	geen verdikte basaalmembraan, wel spongiose en ballonvormige degeneratie van de keratinocyten
viraal exantheem	geen epidermale afwijkingen en meer superfcieel gelegen infiltraat, geen mucine
geneesmiddeleneruptie	meer superfcieel gelegen infiltraat, soms eosinofielen, geen mucine
lichen striatus	geen dermaal mucine, geen epidermale atrofie
graft versus host disease	geen verdikte basaalmembraan, geen mucine

blauw, iets wat bij bijvoorbeeld lichen planopilairs of lichen striatus ontbreekt. Een PAS-kleuring maakt de onregelmatige verbreding van de basale membraan beter zichtbaar (zie figuur 6). Deze verbreding ontstaat door langdurige necrose van basale keratinocyten waarbij basaalmembraanmateriaal achterblijft; dit gebeurt ook rondom de haarfollikels. Direct immuunfluorescentieonderzoek van de zonlichtblootgestelde laesionale huid, toont in ongeveer 50% van de gevallen granulaire deposities van immuunglobulinen (IgG, IgM) en complementfactoren (C3) op de dermo-epidermale junctie en rond haarfollikels. De gedachte is dat door UV-schade aan keratinocyten DNA-fragmenten herkend worden door het afweersysteem en dat hierdoor een auto-immuunreactie plaatsvindt met vorming van antinucleaire antistoffen (ANA's). Dit is vooral het geval bij systemische lupus erythematosus (LE), acute LE en subacute LE. Deze uitingen van het spectrum van LE zijn dan ook veel fotosensitiever dan CDLE en gaan veel vaker gepaard met detecteerbare auto-antistoffen. Het is belangrijk de kliniek en histologie aan elkaar te linken, juist vanwege het brede spectrum van uitingvormen van LE. Een overzicht van deze uitingvormen staat in tabel 2. De link tussen kliniek en histologie wordt in tabel 3 weergegeven.

Tabel 2. De verschillende uitingvormen van LE met histologische kenmerken.

acute lupus (soms bulleus)	superficieel infiltraat van neutrofielen en lymfocyten
subacute lupus	superficieel perivascuair infiltraat, bij langer bestaan ook in diepe dermis
chronische lupus • klassieke discoïde lupus • lupus tumidus • lupus profundus • hypertrofische lupus • 'chillblain' lupus • neonatale lupus	zoals beschreven in deze casus zoals klassieke lupus maar zonder epidermale aantasting zoals klassiek maar vooral diep/subcutaan infiltraat zoals klassiek in combinatie met lichen simplex chronicus sterk lijkend op perniones zoals subacute lupus

NB: naast de hier genoemde kenmerken vertonen bijna alle vormen eveneens atrofie van de epidermis met vacuolaire grensvlak-dermatitis en dermale mucinedeposities.

Tabel 3. Van kliniek naar histologie.

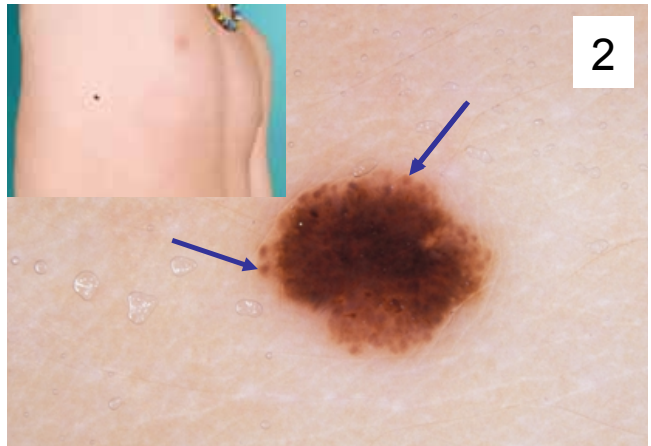
Kliniek	Histologie
keratose met aan de onderzijde 'carpet tacks'	hyperkeratose en folliculaire keratineplugs
atrofie	atrofie stratum spinosum, in latere stadia ook dermale atrofie
centrale hypopigmentatie	verlies van melanine in de epidermis
gehyperpigmenteerde randzoom	toegenomen epidermale pigmentatie en dermaal gelegen pigment in melanofagen
erytheem/ teleangiëctasieën	gedilateerde capillairen en venulae
zwellend, induratie	infiltraat
verlittekenende alopecia	follikelepitheel met grensvlakveranderingen van het vacuolaire type, afname van haarfollikels en talgklieren
papels en plaques	infiltraat en mucinedeposities
schilfering	orthokeratose en soms parakeratose

DERMATOSCOPIE

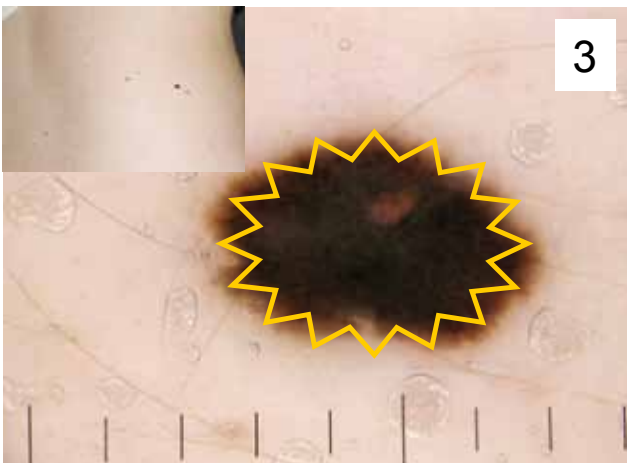
OPLOSSING: NOONAN



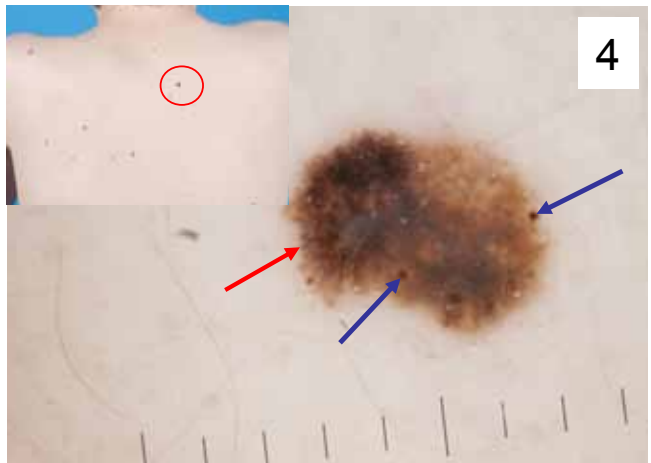
Naevus dysplasticus, lichte atypie (N).
Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk.
Symmetrie.



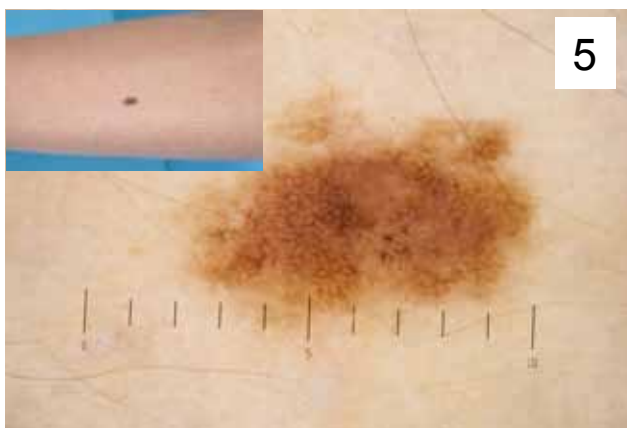
Spitz naevus (O). Melanocyttaire kenmerken:
globules in de periferie →.



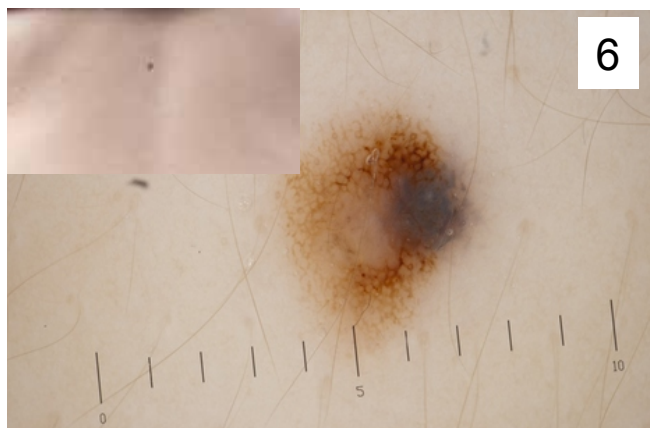
Spitz naevus (O). Melanocyttaire kenmerken:
streaks. Starburst patroon.



Naevus dysplasticus (N), matige atypie.
Melanocyttaire kenmerken: globules →.
Asymmetrie, grijze waas, pseudopods →.



Naevus naevocellularis (A). Melanocyttaire
kenmerken: pigmentnetwerk (regelmatig).



Blue en true naevus (N). Melanocyttaire kenmerken:
pigmentnetwerk, homogeen blauwe pigmentatie.

TEST UW KENNIS

1. Deze afwijking bestaat uit niet-prolifererende, abnormale, uitgezette veneuze structuren in de dermis; u stelt de diagnose veneuze malformatie. De blauwe kleur en het gedeeltelijk verdwijnen bij opheffen van het been (en daarmee de druk in de aderen) zijn karakteristiek. Uitzetting van capillairen geeft een rode kleur en bij arterioveneuze malformaties zou u ergens pulsaties moeten voelen.

Veneuze malformaties komen meestal sporadisch voor; er zijn zeldzame autosomaal dominant erfelijke varianten. De afwijking is aanwezig bij de geboorte en wordt meestal in de tijd duidelijker, vooral tot de puberteit. Het zijn blauwe, zachte, wegdrukbare massa's, die groter worden in afhangelende positie (figuren 2 en 3) of bij inspanning. Er is geen toename van de temperatuur en er zijn geen pulsaties te palperen. Veneuze malformaties kunnen overal optreden (vooral aan de benen) en kunnen klein maar ook zeer uitgebreid zijn. Aan de benen kan een veneuze malformatie gepaard gaan met hypertrofie van botten en spieren.

2. Bij lokalisatie in het hoofd-halsgebied is er vaak diepere uitbreiding dan aanvankelijk klinisch zichtbaar, bijvoorbeeld in de spieren, de larynx en de farynx. Ze kunnen daar problemen geven zoals bloedingen en luchtwegobstructie. Uitgebreide veneuze malformaties op de ledematen kunnen niet zelden doorlopen tot in de spieren, gewrichten of botten. Veel patiënten klagen over pijn; karakteristiek is ochtendpijn die verdwijnt bij mobilisatie. De pijn is erger bij zwangere vrouwen. Andere mogelijke complicaties zijn lokale veneuze trombose, calcificaties (flebolieten, de term wordt ook gebruikt voor lokale veneuze trombose) en bloeding.
3. Neen, dit is geen syndroom van Klippel-Trenaunay. Daarbij zal ook altijd een capillaire component (wijnvlek) aanwezig zijn. Ook wordt bij deze patiënten het aangedane been progressief dikker en langer ten opzichte van het niet-aangedane been door hypertrofie van weke delen en botten.
4. Er lijkt hier alleen sprake te zijn van een oppervlakkig gelegen vasculaire malformatie, het beloop is ongecompliceerd en het kind heeft er geen last van. Het beleid kan daarom expectatief zijn. Op termijn kan behandeling met sclerotherapie overwogen worden.
5. De meest voorkomende congenitale vasculaire malformaties zijn teleangiëctasieën, naevi flammei (wijnvlekken) en hemangiomen. Zeer frequent zijn kleine vlekjes van teleangiëctasieën in het centrale deel van het gezicht (tussen de wenkbrauwen, oogleden, neus en bovenlip). In het merendeel van de gevallen worden ze in de loop van enkele jaren aanzienlijk lichter van kleur of verdwijnen ze helemaal. Naevi flammei zijn vasculaire malformaties, die nagevoelbaar altijd bij de geboorte aanwezig zijn, met uitzetting van de capillairen in de oppervlakkige dermis; ze worden klinisch gekenmerkt door persistent maculeus erytheem. Kleine wijnvlekjes in de nek of op het achterhoofd worden 'oievaarsbeet' genoemd, en tussen de ogen 'angel's kiss'. Op het gezicht worden wijnvlekken in de loop van de jaren langzaam progressief donkerder en soms wat verheven en verdikt. Er kunnen dan ook angiomateuze papels ontstaan. Soms is er sprake van het sturge-webersyndroom, gekenmerkt door een naevus flammeus in het gezicht (gebied van de eerste en soms tweede tak van de nervus trigeminus) die gepaard gaat met een ipsilaterale vasculaire malformatie in de leptomeningen. De derde veelvoorkomende congenitale proliferatief vasculaire malformatie (prevalentie 1-3% na de eerste levensdagen, oplopend tot wel 10% na een jaar) is het hemangioom.



Figuur 2. Weinig opvallende veneuze malformatie op het voorhoofd.



Figuur 3. Forse zwelling bij vooroverbuigen door vollopen met veneus bloed.

LITERATUUR

1. Redondo P, Aquado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:893-906.
2. Redondo P, Aquado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:909-23.
3. Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de dermatologie – deel 2. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2010:39-42.