

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

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

ARTIKELN

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 DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, M.C.J. van Rijsingen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, T.M. Le

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
Hans Groen
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

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.

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

ARTIKELN

Een opmerkelijke zwelling van de buikwand en benen	635
Een hardnekkige erythema nodosum	638
Update van de internationale richtlijnen voor chronische urticaria	640
Mohs micrografische chirurgie als behandeling voor het dermatofibrosarcoma protuberans	645

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Bulleuze fixed drug eruption op basis van 'APC'	652
Urticariële eruptie tijdens dieet	654
Pityriasis rubra pilaris: denk aan dermatomyositis	658
Met de handen in het haar...	662

DERMATOPATHOLOGIE

664

REFERAAT

Roken en de huid	666
------------------	-----

DERMATOSCOPIE

672

VERENIGING

Toenemende regelgeving	673
Studies on clinical symptoms, diagnosis and treatment in pemphigoid diseases	674
Risk of cancer after coal tar treatment	676

DERMATOLOGIE IN BEELD

Komt een vrouw bij de huid dokter	679
-----------------------------------	-----

TEST UW KENNIS

681

HUID OP DOEK EN BOEK

Rottige huid	682
--------------	-----

De redactie wenst u fijne feestdagen,
en een gelukkig en gezond 2014.

AFBEELDING OMSLAG

Marijke van Ewijk. *Weten, begrijpen, verbazen.*

Het beeld is er een uit een serie geïnspireerd door Jeroen Bosch. De droomwereld van het verleden wordt aangehaald en in het karakter van deze tijdgeest geschilderd. Hedendaagse gebeurtenissen zijn een grote inspiratiebron. De eerst indruk is lieflijk en onschuldig en daardoor wordt de kijker misleid. Bewust worden problematische thema's toegepast. Zoals onschuldige dieren en mensen die worden misbruikt en/of afgemaakt. Al deze invloeden van gebeurtenissen, gepaard met angst, pijn, liefde, dood, enzovoort hebben een enorme invloed op mijn leven. Het maakt het leven rijker, gevoeliger, maar vooral kwetsbaar.

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

ARTIKELN

Een opmerkelijke zwelling van de buikwand en benen

M. Bonny¹, K. van Eygen², G. Vanneste³, E. Suys¹

- ¹ *Praktijk dermatologie Handelskaai Kortrijk en afdeling Dermatologie, AZ Groeninge, Kortrijk*
- ² *Afdeling Haematologie, AZ Groeninge, Kortrijk*
- ³ *Afdeling Anatomopathologie, AZ Groeninge, Kortrijk*

Correspondentieadres:

Michiel Bonny
Handelskaai 1G
8500 Kortrijk
België
E-mail: suys.bonny@skynet.be

Een 77-jarige patiënte met blanco medische voor- geschiedenis presenteert zich met progressief toenemende pijn ter hoogte van het rechterhypochondrium sinds enkele weken, met ontstaan van oedeem en erytheem. De zwelling breidt uit naar contralateraal en de benen. Bij klinisch onderzoek is een gelokaliseerd oedeem met teleangiëctasieën en venectasieën op het rechterhypochondrium en in mindere mate links te zien (figuur 1). Bij palpatie voelt men een pijnlijke, harde, onscherp begrensde induratie van de huid. Beide benen zijn oedemateus.

Een meegebrachte laboratoriumuitslag toont geen relevante afwijkingen.



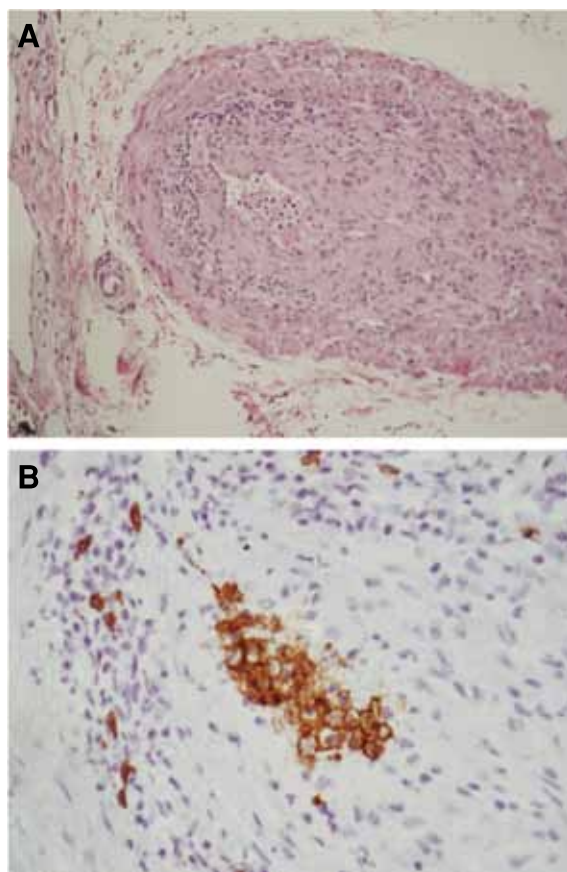
Figuur 1. Oedeem met teleangiëctasieën en venectasieën.

De differentiële diagnose bestaat uit een lymfo- veneus compressiefenomeen door een abdominaal of pelvien ruimte-innemend proces, lymfangitis carcinomatosa, uitgebreide trombose of een angio- sarcoom.

Beeldvorming aan de hand van de CT van het abdomen en kleine bekken, Rx-thorax en veneuze duplex tonen geen afwijkingen behalve het oedeem. Onderliggende tumorale pathologie of trombose wordt niet gevonden. Een gynaecologische controle is normaal. De internist heeft geen argumenten voor systeemlijden. Cultuur van een biopt en aspira- raat toont geen kiemen. Urineonderzoek is normaal. Laboratoriumonderzoek toont enkel een gestegen LDH.

Een biopsie van het rechterabdomen toont een intra- vasculaire proliferatie van atypische cellen met zelfs een mitosefiguur. Immuunhistochemische uitwer- king typeert deze cellen als CD20-positief (figuur 2). De positieve proliferatiemerker KI-67 onderstreept het maligne karakter van deze morfologisch aty- pische CD20+ celproliferatie. Alle bloedvaatjes in de biopsie bevatten dezelfde CD20+-cellen zodat de diagnose van een intravasculair diffuus groot- cellig B-cellymfoom wordt gesteld. Een biopt van de linkerzijde toont hetzelfde beeld.

Verdere staging via de afdeling Haematologie aan de hand van PET-CT, beenmergaspira- at en bot- boorbiopsie toont geen uitbreiding buiten de cutane haarden maar een LDH van driemaal de bovengrens van de normaalwaarde. Omwille van de uitgebreide cutane aantasting die niet in één bestralingsveld is te omvatten werd beslist patiënte te stageren als stadium IVA. In de internationale prognostische index (R-IPI) worden drie risicofactoren aangehou- den (leeftijd, stadium, hoog LDH), wat zich vertaalt in een verwachte vierjaarsoverlevingskans van 55%.¹ Patiënte wordt behandeld met combinatiechemothe- rapie volgens het RCHOP21-schema. Na drie cycli wordt reeds een volledige remissie vastgesteld, die bevestigd wordt na zes en acht cycli. Ook een biop- sie kan geen maligniteit meer aantonen. Patiënte wordt op dit ogenblik in een gerandomiseerde stu- die met een onderhoudsbehandeling lenalidomide versus placebo behandeld (REMARC-studie van de LYSA [lymphoma study association]) en blijft bij de laatste opvolging in complete remissie.



Figuur 2. A: bloedvat in subcutis met intraluminaal een atypische celproliferatie met een mitosefiguur (HE 20x); B: de intraluminale cellen zijn CD20-positief (40x).

Een intravasculair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is een zeldzaam en agressief diffuus grootcellig B-cel-non-hodgkinlymfoom met slechte prognose.² De klinische presentatie is zeer variabel aangezien veel verschillende organen aangetast kunnen zijn en dus is de diagnose moeilijk en vaak post mortem. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een 'westerse' variant met vooral aantasting van de huid en het centraal zenuwstelsel en een 'Aziatische' variant. Er wordt ook een louter cutane variant beschreven met betere prognose. De behandeling bestaat uit chemotherapie (CHOP= cyclofosfamide, adriamycine, vincristine, prednison). Sinds toevoeging van rituximab (R-CHOP) zijn de resultaten duidelijk beter. Dit is momenteel de gouden standaard voor DLBCL.

LITERATUUR

1. Sehn L, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61.
2. Kong Y-Y, Dai B, Sheng W-Q, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. *J Cutan Pathol* 2009;36:865-70.

SAMENVATTING

Een 77-jarige patiënte presenteert zich met een hard, opvallend scherp begrensd oedeem van de buikwand en de benen. Tevens is er een vasculaire stuwings met toegenomen vaattekening.

Gezien er een tumorale pathologie vermoed wordt met lymfoveneuze compressie, wordt een CT gemaakt van het abdomen en kleine bekken die, behalve het oedeem, negatief uitvalt.

Een biopsie van een harde zone op het abdomen brengt uiteindelijk de diagnose aan het licht van een intravasculair diffuus grootcellig B-cellymfoom. Staging aan de hand van PET-CT en beenmergonderzoek kon geen andere haarden aantonen. Na drie cycli R-CHOP ontstond een complete remissie die bestendig werd na zes en acht cycli.

Een intravasculair diffuus grootcellig B-cellymfoom is een bijzondere variant van het meest voorkomende agressieve non-hodgkinlymfoom, namelijk het diffuus grootcellig B-cel-non-hodgkinlymfoom. Een diffuus grootcellig lymfoom wordt behandeld met curatieve intentie met R-CHOP21 als standaardchemotherapie.

TREFWOORDEN

B-cellymfoom – intravasculair – oedeem – teleangiëctasieën

SUMMARY

A 77-year old female patient presents with a hard, sharply demarcated edema of the abdominal wall and legs. There is also vascular accentuation with teleangiectasias. We suspect a tumor with lymfovenous compression, but a CT scan of the abdomen and pelvis shows only the edema.

A biopsy of the abdominal wall leads to the diagnosis of an intravascular diffuse large cell B-cell lymphoma. Staging with PET-CT and bone marrow aspiration was negative. After 3 cycles of R-CHOP, a complete remission is achieved. This is sustained after 6 and 8 cycles. An intravascular diffuse large cell B-cell lymphoma is a particular variant of a diffuse large cell B-cell non-Hodgkin lymphoma. The treatment with R-CHOP can be curative.

KEYWORDS

B-cell lymphoma – intravascular – edema – teleangiectasia

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Een hardnekkige erythema nodosum

E. Wittouck, C. de Cuyper

Dermatologie, AZ Sint Jan, Brugge-Oostende AV

Correspondentieadres:

E. Wittouck

Polikliniek huidziekten

AZ Sint Jan Brugge Oostende AV

Ruddershove 10

8000 Brugge

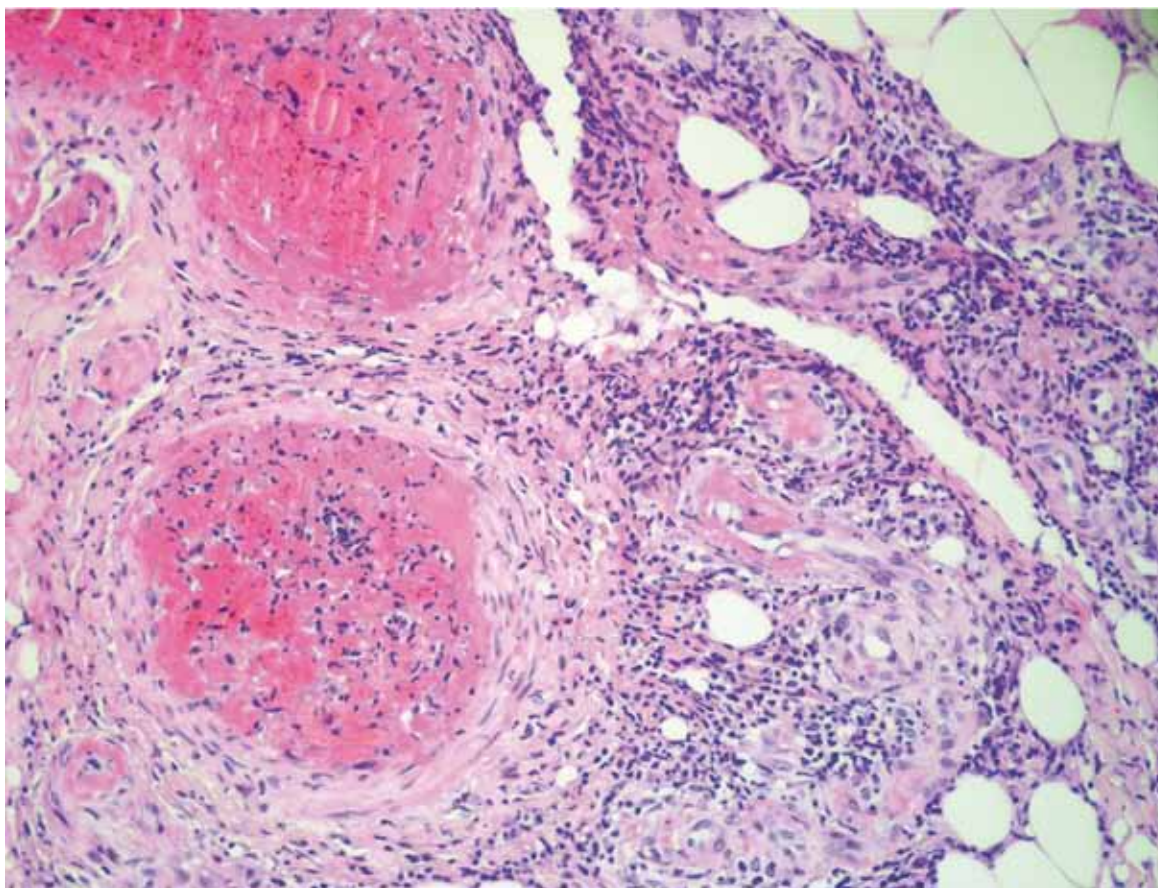
België

E-mail: els.wittouck@azsintjan.be



Figuur 1. Inflammatoire nodi ter hoogte van de benen.

Een 34-jarige vrouw heeft sedert 2009 opflakkeringen van pijnlijke, inflammatoire nodi ter hoogte van de benen (figuur 1). De huidletsels zijn ontstaan zes maanden na de geboorte van haar eerste kindje. Er werd een behandeling gestart met lokale corticoïden, steunkousen en hydroxychloroquine met beperkt resultaat. Tijdens haar tweede zwangerschap was ze letselvrij. Na de bevalling was er een recidief van de nodi. Een duplexechografie wees eveneens op een tromboflebitis van de vena saphena magna links waarvoor een behandeling met nadroparine werd gestart. Na het beëindigen van de borstvoeding was er een recidief van de inflammatoire nodi met kort erna opnieuw een flebitis met flebotrombose van de vena saphena magna links waarvoor opnieuw behandeling met nadroparine en later een steunkous werd gegeven. Zes maanden later ontwikkelde ze een diepe veneuze trombose met tegelijk het recidiveren van de pijnlijke nodi. Een uitgebreide screening voor trombofilie was negatief. Er werd een behandeling gestart met rivaroxaban voor de recidiverende trombosen en met kaliumjodidesiroop voor de erythema nodosum. Regelmatig nam de patiënte niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. In februari 2013 werd een percutane endoveneuze laserobliteratie uitgevoerd van de vena saphena magna bilateraal vanwege een bilaterale stamvaricose met tijdelijk een duidelijke afname van het aantal nodi. In juni 2013 was er een recidief van de nodi. Een nieuw huidbiopt (figuur 2) toonde het histologisch beeld dat passend is bij erythema nodosum. Ook in de biopsie waren getromboseerde bloedvaten te zien. Ondanks de behandeling met een klasse 3-steunkous, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen en rivaroxaban verschenen nieuwe nodi. Bovendien ontwikkelde de patiënte een nieuwe trombus in de vena femoralis communis rechts. In augustus 2013 werd de patiënte doorverwezen door de hematoloog naar een stollingsspecialiste voor aanvullend advies. Gezien de verhoging van D-dimeren werd aangeraden de behandeling met rivaroxaban tijdelijk te continueren. Een verband tussen de opflakkeringen van erythema nodosum en de recidiverende tromboflebitis kon niet worden aangetoond. Sedert september 2013 was er een opvallende verbetering van de nodi, ze waren minder pijnlijk, kleiner en minder inflam-



Figuur 2. Histologie: erythema nodosum, ook tromboflebitis.

matoir. De patiënte neemt nog steeds rivaroxaban. Ze draagt haar steunkousen en neemt een pijnstiller enkel zo nodig.

ONDERZOEKEN

Bij het ontstaan van de huidlesies werd een uitgebreide screening uitgevoerd met een huidbiopt, een uitgebreid bloedonderzoek met auto-immuunserologie – angiotensine convertering enzyme, virale serologie, urineonderzoek, RX-thorax, echo abdomen, Mantoux, advies nefrologie die negatief was. De patiënte heeft geen darmklachten, geen diarree zodat er geen coloscopie werd uitgevoerd. Een screening voor trombofilie was negatief. Omwille van de herhaalde opflakkingen werd recent de screening herhaald met een uitgebreid bloedonderzoek, urineonderzoek en een CT-thorax. De screening kon opnieuw geen oorzaak aantonen voor de recidiverende nodi. De associatie tussen erythema nodosum en pilgebruik (vooral oestrogenen) is bekend. Bij onze patiënte echter zijn de letsels ontstaan voor het weer starten met de pil in 2009. Tijdens haar tweede zwangerschap was ze letselvrij. In 2012 had de patiënte een hormoonvrij spiraal en in maart 2013 werd gestart met desogestrel (progestageen), voor de recidiverende erythema nodosum en tromboflebitistrombosen.

DISCUSSIE

Deze casus illustreert het klinisch beeld passend bij erythema nodosum. Een oorzaak voor de recidiverende opflakkingen van de erythema nodosum kon niet aangetoond worden. De veneuze stuwung speelt mogelijks een rol. Het verband tussen de opflakkingen van de erythema nodosum en de trombosen/tromboflebitis blijft onduidelijk. Een gelijkaardige casus werd niet teruggevonden in de literatuur.

LITERATUUR

1. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):215-22.
2. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002; 8(1):4.
3. Rajan C, Seema C, Gurvinder Pal T, Raj Singh P. Panniculitis : clinical overlap and the significance of biopsy findings. *J Cutan Pathol* 2010;37(1):49-58.
4. Requena L MD, Sanchez Yus A MD. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(2):163-83.

**SAMENVATTING**

We stellen een 34-jarige vrouw voor met recidiverende opflakkingen van erythema nodosum en tromboflebitis. Een uitgebreide screening naar de etiologie van de erythema nodosum en naar trombofilie was negatief. Ondanks een behandeling met hydroxychloroquine, steunkousen, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, kaliumjodidesiroop, nadroparine en rivaroxaban hield onze patiënte last van opflakkingen. Het verband tussen de opflakkingen van de erythema nodosum en de tromboflebitis blijft onduidelijk.

TREFWOORDEN

erythema nodosum – tromboflebitis – behandeling

SUMMARY

We present a 34-year old patient with recurrent erythema nodosum and thrombophlebitis. A screening for the underlying etiology of erythema nodosum and thrombophilia was negative. Despite the treatment with hydroxychloroquine, pressure stockings, non-steroidal anti-inflammatory drugs, potassium iodide, nadroparin and rivaroxaban the outbreaks recurred. The relationship between the outbreaks of erythema nodosum and thrombophlebitis is unclear.

KEYWORDS

erythema nodosum – thrombophlebitis – treatment

Update van de internationale richtlijnen voor chronische urticaria

M.T. van den Elzen¹, M.A. Blankestijn¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen², A.C. Knulst²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

André Knulst

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Huispost G02.124

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Telefoon: 088 755 7388

E-mail: A.C.Knulst@umcutrecht.nl

Urticaria is een heterogene groep ziektebeelden waarbij sprake is van snel ontstane, meestal vluchtige, sterk jeukende urticae. Daarnaast is er regelmatig sprake van angio-oedeem die minder jeukt en langer kan aanhouden. Over de verschillende vormen van urticaria is begin dit jaar in dit tijdschrift een overzichtsartikel verschenen.¹ In november 2012 zijn tijdens een internationale consensusmeeting de richtlijnen uit 2009^{2,3} voor diagnostiek, classificatie en behandeling van chronische urticaria herzien, mede op basis van een systematische review van de literatuur. In afwachting van de definitieve richtlijn,

hebben de auteurs reeds de belangrijkste aanpassingen gepubliceerd.^{4,5} Deze aanpassingen zullen hierna nader besproken worden.

NOMENCLATUUR EN CLASSIFICATIE

Bij de behandeling van urticaria wordt veel gebruik gemaakt van niet-sederende antihistaminica. Er is echter ook bij de nieuwere generaties antihistaminica regelmatig sprake van bijwerkingen, onder andere in de vorm van sedatie. Daarom wordt voortaan gesproken over tweedegeneratieantihistaminica. Onder deze groep vallen onder andere levocetirizine, desloratadine en fexofenadine.

In de classificatie van urticaria blijft het onderscheid tussen acuut en chronisch (respectievelijk korter of langer dan zes weken) onveranderd. Nieuw is dat dit onderscheid ook kan worden gemaakt bij induceerbare urticaria. In dit artikel wordt verder ingegaan op de chronische urticaria.

Ook daar verandert de nomenclatuur enigszins. Voorheen spraken we over chronische idiopathische urticaria en fysische urticaria. In de nieuwe richtlijnen worden de volgende meer beschrijvende termen gebruikt: chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU). Deze laatste groep omvat niet alleen fysische urticaria,

Tabel 1. Differentiële diagnose van CSU en CINDU.^{4,5}

CSU	CINDU
Spontaan optreden van urticae en/of angio-oedeem, langer dan zes weken, van bekende of onbekende oorzaak.	Fysische urticaria Symptomatisch dermatografisme* Koude-urticaria (vertraagde) drukurticaria Urticaria solaris Warmte-urticaria Vibratoire urticaria Cholinerge urticaria Contacturticaria Aquagene urticaria

CSU: chronische spontane urticaria, CINDU: chronische induceerbare urticaria

*ook bekend als urticaria factitia of dermatografische urticaria.

maar ook cholinerge urticaria, contacturticaria en aquagene urticaria. Inspanningsgeïnduceerde urticaria wordt niet meer als aparte subgroep geclassificeerd, maar wordt gezien als symptoom van anafylaxie en valt daarmee buiten deze richtlijn. CSU en CINDU worden onderverdeeld zoals beschreven in tabel 1.^{4,5}

Beide vormen van chronische urticaria worden gezien als twee aparte ziekte-entiteiten waarbij het dus mogelijk is dat patiënten lijden aan beide ziektes. Aangenomen wordt, dat de helft van de patiënten met CSU ook angio-oedeem heeft. De classificatie van urticaria en angio-oedeem is weergegeven in tabel 2.⁶

DIAGNOSTIEK EN DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Vanwege een verschil in beloop en behandeling van de verschillende subtypen chronische urticaria is het van belang om te weten welk type urticaria een patiënt heeft. Bij acute urticaria is in principe geen aanvullende diagnostiek noodzakelijk, tenzij de anamnese suggestief is voor een voedselallergie. CSU kent een andere diagnostische procedure, bestaande uit twee stappen. De eerste stap is bij alle patiënten systemische inflammatoire aandoeningen uit te sluiten middels bepaling van BSE of CRP en het bloedbeeld.^{4,7} Daarnaast wordt als diagnosticum aangeraden NSAID's te staken en in plaats daarvan paracetamol te gebruiken, of te wijzigen in een selectieve COX-2-remmer zoals etoricoxib. De tweede stap omvat uitgebreidere aanvullende diagnostiek en wordt alleen geadviseerd bij ern-

stige en/of langdurige klachten. Deze is gebaseerd op een uitgebreide anamnese. Indien geïndiceerd op basis van een herhaalde, uitgebreide anamnese kan men aanvullend onderzoek doen naar onderliggende oorzaken van CSU, waaronder auto-reactiviteit, intolerantie voor voedingsmiddelen of een chronische infectie van onder meer het gebit, het KNO-gebied of gastro-intestinale infecties met *Helicobacter pylori*.^{4,5} Wij beschreven al eerder dat wij de waarde van het testen op en behandelen van infecties met *H. pylori* bij urticaria nog onvoldoende bewezen vinden.¹

Voor de differentiële diagnose moet in geval van angio-oedeem ook worden gedacht aan bradykinine-geïnduceerde vormen van angio-oedeem (ereditair en verworven angio-oedeem) en in geval van urticaria aan IL-1-geassocieerde auto-inflammatoire syndromen (tabel 2).

Als er sprake is van CINDU bestaat de diagnostiek uit het vaststellen van de uitlokkende prikkel en het bepalen van de drempelwaarde waarbij de klachten optreden.^{4,7}

METEN VAN ZIEKTEACTIVITEIT EN KWALITEIT VAN LEVEN

De afgelopen jaren zijn er verschillende instrumenten ontwikkeld om ziekteactiviteit en kwaliteit van leven te meten. Wanneer deze al voor aanvang van de behandeling worden gemeten kan het effect van therapie worden geëvalueerd.

Voor chronische urticaria kan ziekteactiviteit worden bepaald middels de Urticaria Activiteit Score

Tabel 2. Classificatie van ziekten met urticae en/of angio-oedeem.⁶

Alleen urticae	Urticae en angio-oedeem	Alleen angio-oedeem
CSU CINDU* Urticariële vasculitis Auto-inflammatoire aandoeningen	CSU CINDU** Urticariële vasculitis	CSU (Vertraagde) drukurticaria Angio-oedeem geïnduceerd door ACE-remmers HAE AAE

CSU: chronische spontane urticaria, CINDU: chronische induceerbare urticaria,

HAE: erfelijk angio-oedeem, AAE: acquired (verworven) angio-oedeem.

*Behalve drukurticaria, die niet met klassieke urticae presenteert.

**Behalve symptomatisch dermatografisme en cholinerge urticaria, die zich niet presenteren met angio-oedeem.

Tabel 3. UAS7.⁸

Score	Aantal galbulten afgelopen 24 uur	Jeuk afgelopen 24 uur
0	Geen	Geen
1	Mild (1-20)	Mild (aanwezig maar niet hinderlijk)
2	Matig (21-50)	Matig (hinderlijk, maar dagelijkse activiteiten en slapen niet belemmerd)
3	Ernstig (> 50 OF grote samengevloeiende gebieden)	Ernstig (slapen en dagelijkse activiteiten worden belemmerd)

UAS: Urticaria Activiteit Score. Dagelijks wordt retrospectief een cijfer gegeven voor urticae en jeuk waardoor aan het einde van een week een totaalscore (0-42) ontstaat. Deze score heet de UAS7.

(UAS). Deze score wordt gedurende een week dagelijks retrospectief bepaald, waarbij twee cijfers worden gegeven tussen 0 en 3, één voor urticae en één voor jeuk. De totaalscore van een week (UAS7) kan oplopen tot 42 (tabel 3).⁸ Deze simpele en gevalideerde test wordt aangeraden als standaard-instrument. Voor het bepalen van ziekteactiviteit van angio-oedeem bestaat er sinds kort de Angio-oedeem Activiteits Score (AAS).⁹

Om de mate van beperking in het dagelijks leven vast te stellen kunnen vragenlijsten worden afgenomen met betrekking tot kwaliteit van leven. Voor zowel urticaria als angio-oedeem zijn ziektespecifieke vragenlijsten ontwikkeld: CU-QoL voor urticaria (*Chronic Urticaria Quality of Life*) en AE-QoL voor angio-oedeem (*Angio Edema Quality of Life*).^{10,11}

Bovenstaande vragenlijsten worden op dit moment in het UMC Utrecht vertaald en zullen daarna gevalideerd worden in de bijbehorende patiëntengroepen.

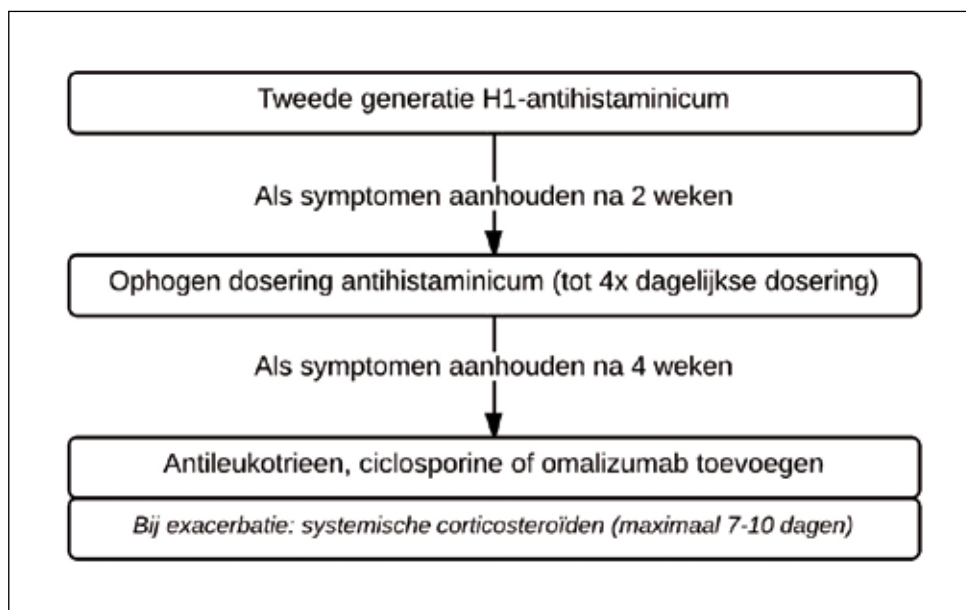
THERAPIE

Het doel van behandeling van chronische urticaria is dat patiënten volledig klachtenvrij zijn, ongeacht of therapie causaal of symptomatisch is.

Het stappenplan voor symptomatische therapie is in de nieuwe richtlijn aangepast en bestaat uit de volgende drie stappen (figuur 1):

1. Eén standaarddosering van een tweede-generatieantihistaminicum. Dit wordt profylactisch voorgeschreven en dient dagelijks te worden ingenomen.
2. Bij onvoldoende effect na twee weken: ophogen van tweedegeneratieantihistaminicum naar dagelijks maximaal 4x de standaarddosering.
3. Bij onvoldoende effect na vier weken: toevoegen van andere medicatie. De literatuur ondersteunt hierbij drie keuzes: ciclosporine, montelukast (antileukotriene), of omalizumab. Omalizumab heeft in recente studies goede resultaten laten zien bij chronische spontane urticaria met daarbij weinig en milde bijwerkingen.^{12,13} Alle drie zijn echter niet geregistreerd voor de indicatie urticaria. Registratie voor omalizumab is aangevraagd.

Zoals ook genoemd in het eerdere overzichtsartikel, voegen wij in ons centrum na stap 2 veelal een tweede antihistaminicum toe (tot 4x de dagelijkse dosis).¹ Wij hebben hier goede ervaringen mee en hierdoor kan regelmatig het gebruik van systemische medicatie en prednisolon worden voorkomen. Het gebruik van H2-antihistaminica (bijvoorbeeld ranitidine) en dapson komt te vervallen, vanwege



Figuur 1. Therapeutisch algoritme voor chronische urticaria.^{2,3}

onvoldoende wetenschappelijk bewijs bij deze indicatie. Bij exacerbaties wordt nog steeds kortdurend prednisolon geadviseerd tot maximaal 7 à 10 dagen.^{4,5} Geadviseerd wordt om af en toe de therapie kortdurend te onderbreken om na te gaan of medicamenteuze behandeling nog nodig is, gezien de mogelijkheid op spontane remissie.^{4,5} Onze persoonlijke aanbeveling is om tijdens follow-up na te gaan of de medicatie kan worden afgebouwd, zonder dat er een exacerbatie optreedt.

LITERATUUR

- Blankestijn MA, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. Diagnostiek en behandeling van chronische idiopathische urticaria: de stand van zaken. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23(2):71.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-26.
- 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.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? A report of the public consensus conference "URTICARIA 2012". *Hautarzt* 2013;64(9):638-43.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Aug 19.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68(6):816-9.
- Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):211-8.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777-80.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68(9):1185-92.
- Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60(8):1073-8.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67(10):1289-98.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101-9.

SAMENVATTING

Na een internationale consensusbijeenkomst en review van de literatuur zijn recent de richtlijnen voor chronische urticaria herzien ten aanzien van diagnostiek, classificatie en vooral ten aanzien van therapie. In afwachting van de definitieve internationale richtlijn worden in dit artikel alvast de veranderingen beschreven.

Een nieuw therapeutisch algoritme, bestaande uit drie stappen, is opgesteld. Als eerste stap worden tweede-generatieantihistaminica geadviseerd. Bij onvoldoende effect na twee weken volgt ophogen tot 4x de standaarddosering. Indien de klachten langer dan vier weken aanhouden wordt geadviseerd om off-label ciclosporine, montelukast of omalizumab toe te voegen. Voor andere opties, zoals H₂-antihistaminica of dapson, is onvoldoende bewijs. Naast deze behandeling kunnen exacerbaties worden behandeld met een stootkuur prednisolon.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – angio-oedeem – richtlijn – therapie

SUMMARY

Following the 4th International Consensus Meeting on Urticaria in November 2012 in Berlin, the international guidelines for urticaria are currently being updated. In this article, the modifications on diagnosis, classification, and especially management, are discussed. Treatment of chronic urticaria is with second generation antihistamines. If symptoms persist it is recommended to increase the dose to four times the daily standard dose. If symptoms still persist, the off-label addition of either ciclosporine, montelukast or omalizumab is recommended. H₂ antihistamines and dapson no longer have a place in the treatment of urticaria. For exacerbations, the short-term use of prednisolone for up to 10 days is still recommended.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – angioedema – guideline – therapy

Mohs micrografische chirurgie als behandeling voor het dermatofibrosarcoma protuberans

I.E. Deckers^{1*}, C.B. van Lee^{2*}, R.R. van den Bos³, S. Koljenović⁴, K. Munte⁵

¹ Master student geneeskunde, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Arts-assistent en promovendus, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Klinisch patholoog, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Destijds dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
Thans dermatoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

* Deze auteurs delen het eersteauteurschap.

Correspondentieadres:

Drs. K. Munte

Afdeling Dermatologie

Maasstad ziekenhuis

Maasstadweg 21

3079 DZ Rotterdam

E-mail: muntek@maasstadziekenhuis.nl

Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een zeldzame wekedelentumor die lokaal invasief groeit. De huidige standaardbehandeling is excisie met een ruime marge van drie centimeter.¹ Door deze ruime marge kunnen grote mutilerende defecten ontstaan. Ondanks de ruime excisiemarge ligt het recidiefpercentage rond de 8%.² Dit komt waarschijnlijk doordat de grenzen van de tumor klinisch moeilijk zijn vast te stellen. De morbiditeit van het DFSP is hoog door de vaak grote mutilerende defecten en de hoge kans op het ontwikkelen van een recidief.³

Ten opzichte van de standaard ruime excisie biedt de Mohs micrografische chirurgie (MMC) enkele voordelen: ten eerste ligt het recidiefpercentage rond de 1%; en ten tweede wordt het gezonde weefsel gespaard.⁴ Het succes van MMC is echter afhankelijk van een juiste histopathologische beoordeling. In de Verenigde Staten krijgt MMC in toenemende mate de voorkeur als behandeling voor het DFSP.²⁻⁵ In Nederland wordt het DFSP echter sporadisch met MMC behandeld.

In de periode van 2010 tot en met 2012 zijn er in het Erasmus MC 26 patiënten met een DFSP behandeld met MMC.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de diagnostiek en behandeling van het DFSP, ook worden de 26 DFSP-patiënten die in het Erasmus MC zijn behandeld met MMC beschreven.

EPIDEMIOLOGIE EN PROGNOSE

Van alle wekedelentumoren die in Nederland tussen 2000 en 2008 zijn gediagnosticeerd was 8% een DFSP, dit waren in totaal 646 patiënten.¹ In Nederland is de gestandaardiseerde incidentie van het DFSP 3,9 per miljoen inwoners per jaar.⁶ Het DFSP komt meestal voor tussen het dertigste en zestigste levensjaar, maar is ook bij kinderen beschreven.⁷

Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan. De klassieke vorm van het DFSP groeit langzaam en metastaseert zelden (0,5%). De vijfjaarsoverleving is hierdoor gunstig en ligt tussen de 98 en 100%.^{1,7} Door de vaak grote mutilerende defecten en hoge recidiefkans na standaardexcisie is de morbiditeit hoog.³ Bij recidieven neemt de kans op diepe invasie groei en metastasering toe.^{3,8} Als een DFSP metastaseert is de prognose zeer ongunstig; de meeste patiënten met een gemetastaseerd DFSP overlijden binnen twee jaar.³ Hoogstens 10% van de klassieke DFSP's transformeert in een fibrosarcomateus DFSP (FS-DFSP). Het FS-DFSP groeit agressiever en recidiveert en metastaseert vaker dan het klassieke DFSP.^{3,9} Er bestaat geen gestandaardiseerd stadiëringsschema voor het DFSP.

KLINISCHE KENMERKEN EN DIAGNOSTIEK

Een DFSP groeit langzaam en is vaak asymptomatisch. Het komt vooral voor op de romp (50%), gevolgd door de proximale extremiteiten (20-30%)



Figuur 1. Klinische presentatie van het dermatofibrosarcoma protuberans gelokaliseerd op de onderrug (A) en ter plaatse van de linker scapula, waar eerder een cyste werd geëxciëerd (B).

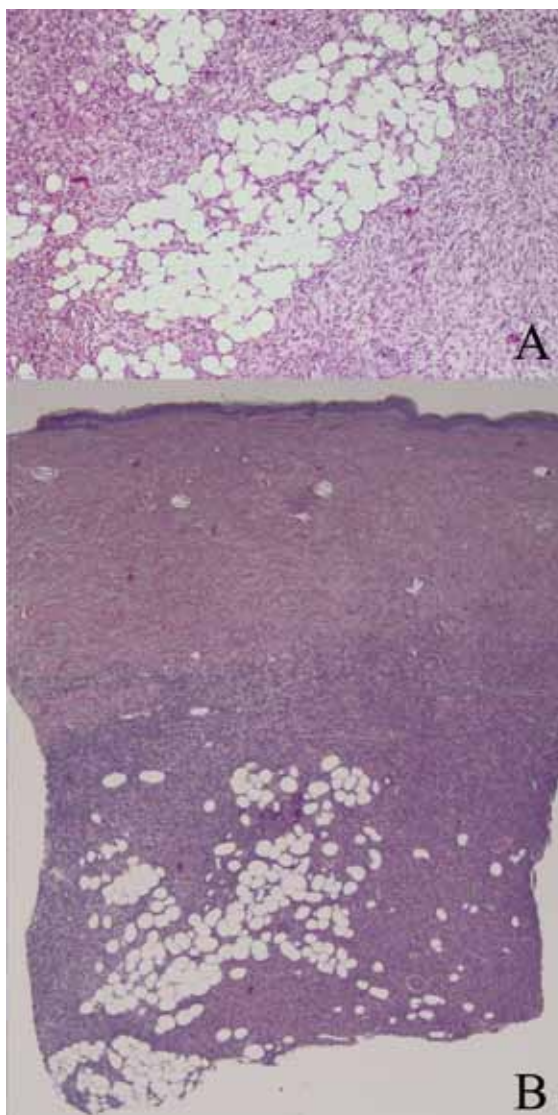
en het hoofd-halsgebied (10-15%).^{9,10} De tumor presenteert zich als een geïndureerde plaque en is livide, roodblauw tot bruin van kleur (figuur 1). Het DFSP is klinisch moeilijk afgrensbaar door de tentakelachtige groei in het subcutane vet onder een normaal ogende epidermis. Hierdoor is vaak slechts het topje van de ijsberg zichtbaar.¹¹

De diagnose wordt gesteld op basis van het histologisch beeld. Aanvullend kan een MRI worden verricht om de uitgebreidheid van het tumorproces te bepalen.⁹ Hoewel een DFSP zelden het bot aantast, kan bij klinische verdenking hierop een CT-scan worden verricht. De fijne tentakelachtige uitlopers van een DFSP zijn op een MRI- of CT-scan echter niet zichtbaar.

HISTOPATHOLOGIE

Het kenmerkende histopathologische beeld van het DFSP is een proliferatie van spoelvormige cellen gerangschikt in een storiform patroon (figuur 2A). Deze cellen zijn monomorf en tonen een lage mitotische activiteit.

Het DFSP groeit voornamelijk in de reticulair dermis en subcutis, waarbij de superfiële dermis vaak gespaard blijft.¹² De tumor infiltrateert tussen de vetcellen tot diep in het subcutane vet, hetgeen het beeld van een honingraad kan geven (figuur 2B). Soms breidt de tumor zich ook uit in het onderliggende spier- en botweefsel.² Het kan lastig zijn om een DFSP histologisch te differentiëren van andere

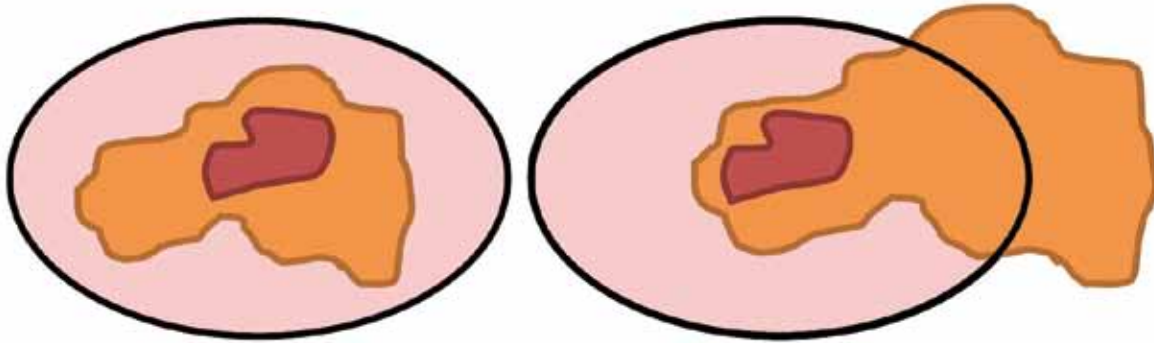


Figuur 2. Histopathologisch beeld van een dermatofibrosarcoma protuberans met haemotoxyline-eosinekleuring: detail (A) en overzicht (B).

spoelvormige tumoren zoals het dermatofibroom, dermatomyofibroom, fibrosaroom, leiomyosaroom, atypisch fibroxanthoom of een pleiomorf sarcoom.³ De diagnose kan worden ondersteund met immunohistochemie. Een DFSP reageert bijna altijd positief op CD34 (84-100%) en negatief op coagulatiefactor XIIIa. Een dermatofibroom reageert juist vaak positief op XIIIa.^{2,13}

PATHOGENESE

Meer dan 90% van de patiënten met een DFSP heeft een translocatie van de chromosomen 17 en 22. Dit leidt tot de fusie van het collageen 1A1 (COL1A1) gen van chromosoom 17 met het *platelet-derived growth factor* (PDGF) gen van chromosoom 22. PDGF stimuleert de aanmaak van fibroblasten. De fibroblast brengt zelf dit fusiegen tot expressie en bezit receptoren voor het PDGF. Hierdoor stimuleert de fibroblast zichzelf tot celgroei en celdeling. Dit wordt gezien als de pathogenetische oorzaak van het DFSP.^{2,9,13}



Figuur 3. Schematische weergave van de klinisch zichtbare tumor (rood), de daadwerkelijke tumor (oranje) en het defect na excisie met een ruime marge (roze). Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) kan klinisch zichtbaar zijn in het centrum zodat een ruime excisie radicaal zal zijn (links). Het kan echter ook zijn dat het DFSP klinisch zichtbaar is aan de rand van de daadwerkelijke tumor, dit resulteert in een irradicale excisie van het DFSP aan de ene zijde terwijl aan de andere zijde juist onnodig veel gezond weefsel wordt geëxcideerd (rechts).

BEHANDELING EN FOLLOW-UP

Het doel van de chirurgische behandeling van het DFSP is het radicaal verwijderen van de tumor. Het feit dat de epidermis vaak normaal oogt, terwijl er tumor dieper is gelegen, maakt het radicaal excideren met een gestandaardiseerde marge lastig (figuur 3).¹¹

In de literatuur worden zeer uiteenlopende recidiefpercentages genoemd van 0% tot wel 60% na excisie, zonder beschrijving van de gehanteerde marge.³ Hoe groter de excisiemarge, hoe lager het recidiefpercentage. De Nederlandse richtlijn voor wekedelentumoren adviseert om een marge van minstens drie centimeter aan te houden en de tumor minimaal tot op de spierfacie te excideren.¹ De richtlijn noemt MMC als alternatieve behandeloptie voor locaties waar excisie met een ruime marge waarschijnlijk tot een mutilerend defect zal leiden.¹ Daarbij noemt de richtlijn het belang van samenwerking tussen de dermatologen en de sarcoomspecialisten, juist om kennis en ervaring over deze relatief zeldzame huidtumor te delen.¹

Bij inoperabele of gemetastaseerde tumoren is (adjuvante) behandeling met imatinib of radiotherapie een optie.⁵ Imatinib remt selectief de signaaloverdracht in tumorcellen waardoor de aanmaak van PDGF wordt geremd. Dit zorgt voor remming van tumorgroei en stimulatie van celdood.³ Imatinib wordt daarom toegepast bij inoperabele of gemetastaseerde DFSPs.^{14,15} De waarde van imatinib als neo-adjuvante therapie is onzeker. Dit komt doordat tumoren vaak een heterogene genexpressie hebben, waardoor sommige delen van een DFSP mogelijk wel reageren op imatinib en andere delen niet. Het zou kunnen dat behandeling met imatinib de continuïteit van de tumorgroei doorbreekt. Als de tumor niet meer continu groeit, bestaat de kans dat ondanks een tumorvrije snijrand na MMC of excisie, er tumor achterblijft en er alsnog sprake is van irradicaliteit. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de behandeling van het DFSP met imatinib om hierover een uitspraak te kunnen doen. Het DFSP reageert op radiotherapie. Het voordeel

van radiotherapie is dat er geen mutilerende defecten ontstaan. Het nadeel van radiotherapie is dat histopathologische controle van de resectieranden niet mogelijk is. De behandeling met radiotherapie is daarom met name geïndiceerd als (adjuvante) therapie bij inoperabele DFSP's.³

De follow-up dient gericht te zijn op het herkennen van een lokaal recidief of metastase. In de zeldzame gevallen dat het DFSP metastaseert is dit naar de lokale lymfeklieren en de longen. Bij verdenking op een metastase is een X-thorax en een echo van de lokale lymfeklieren zinvol. De meeste recidieven treden op in de eerste drie jaar na behandeling.⁹ De patiënt dient daarom in de eerste twee jaar na de behandeling eens per vier maanden te worden gecontroleerd. In de drie opvolgende jaren is dit elk half jaar en daarna kan worden volstaan met jaarlijkse controles.¹

Een follow-up van ten minste tien jaar is aan te raden vanwege de indolente groeiwijze van het DFSP.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE ALS BEHANDELING VAN HET DFSP

MMC is in de jaren dertig van de vorige eeuw door dr. F.E. Mohs geïntroduceerd.¹⁶

De klinisch afwijkende huid wordt met een krappe marge onder een hoek van 45° geëxcideerd. Daarna worden er horizontale vriescoupes gemaakt, die direct microscopisch worden geanalyseerd. De histologische beoordeling van het DFSP kan lastig zijn, met name als er littekenweefsel te zien is in de vriescoupes. Alle snijranden worden bekeken en als er tumor wordt gezien, volgt een volgende mohsronde. Dit wordt herhaald totdat alle snijranden vrij zijn van tumor. Nadat er microscopisch geen tumor meer in de snijranden wordt gezien, kan er nog een extra ronde worden geëxcideerd voor CD34 immunohistochemie om absoluut zeker te zijn dat radicaliteit is bereikt. Hierna kan de reconstructie plaatsvinden. MMC vindt meestal plaats onder lokale anesthesie. Als een groot gebied wordt geëxcideerd, kan gebruik worden gemaakt van tumescentanesthesie of algehele anesthesie.

Het belangrijkste voordeel van MMC is dat de snijranden volledig microscopisch worden beoordeeld, terwijl bij een standaardexcisie slechts 0,1% van de snijranden in beeld wordt gebracht. Hierdoor is het recidiefpercentage na MMC vele malen lager dan na standaardexcisie. Daarnaast wordt met MMC het gezonde weefsel gespaard.

Weefselsparend opereren is met name van belang als het DFSP is gelokaliseerd in een gebied waar het nemen van een ruime marge kan leiden tot cosmetische en functionele bezwaren. Zulke gebieden zijn onder andere het hoofd-halsgebied, de distale extremiteiten of het genitale gebied.¹ Irradicaal geëxcideerde tumoren en recidieven zijn eveneens een goede indicatie voor MMC.³

Een nadeel van MMC is dat het een tijdrovende ingreep is. Daarnaast zijn een ervaren mohsarts, (dermato-)patholoog, analist en cryostaat nodig om MMC te faciliteren.

Er bestaan geen gerandomiseerde klinische studies die de recidiefpercentages van ruime excisie en MMC met elkaar vergelijken, dit komt waarschijnlijk door de lage prevalentie van het DFSP. Er zijn wel meerdere reviews gepubliceerd over de behandeling van het DFSP. Na excisie met ruime marge worden recidiefpercentages tussen de 6,3 en 8,8% beschreven, en na MMC recidiefpercentages van 1,1 tot 1,5%.²⁻⁴ Door deze lage recidiefpercentages en door het weefselsparende aspect wordt in meerdere artikelen de voorkeur gegeven aan de behandeling met MMC.^{2,4,9,17}

Er bestaan alternatieven voor de MMC waarbij huidkanker ook driedimensionaal histopathologisch gecontroleerd geëxcideerd wordt.¹⁸ De door dr. H. Breuninger geïntroduceerde driedimensionale (3D) histopathologie is het bekendste alternatief voor de MMC. Het belangrijkste verschil met MMC is dat bij de 3D-histopathologie volgens Breuninger het weefsel wordt gefixeerd in formaldehyde en verder wordt bewerkt tot paraffinecoupes.¹⁹ Een nadeel van deze manier van weefselbewerking is dat dit meer tijd kost dan het maken van de vriescoupes zoals bij MMC (respectievelijk ± 16 uur versus één uur). Hierdoor kan het met de 3D-histopathologie volgens Breuninger enkele dagen duren voordat radicaliteit bereikt wordt en de reconstructie plaats kan vinden.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE IN HET ERASMUS MC

Het Erasmus MC is een van de weinige centra in Nederland waar het DFSP wordt behandeld met de MMC. Bekend is dat in de Isala klinieken te Zwolle het DFSP ook wordt behandeld met MMC. In andere centra, zoals het Academisch Ziekenhuis Maastricht, wordt het DFSP micrografisch gecontroleerd geëxcideerd waarbij gebruik wordt gemaakt van paraffinecoupes (vergelijkbaar met de 3D-histopathologie volgens Breuninger). Op de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC wordt sinds 2002 de MMC toegepast en sindsdien zijn er ruim 5.000 patiënten met deze techniek behandeld. De meest frequent behandelde tumor is het basaalcel-

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken.

	Aantal patiënten Totaal, n = 26 (%)
Leeftijd	
< 30 jaar	3 (12)
30-60 jaar	20 (77)
> 60 jaar	3 (12)
Geslacht	
Man	15 (58)
Vrouw	11 (42)

De percentages werden afgerond, hierdoor kan de som boven de honderd procent uitkomen.

Tabel 2. Tumorkarakteristieken.

	Aantal patiënten Totaal, n = 26 (%)
Locatie	
Romp	13 (50)
Extremiteiten	6 (23)
Hoofd/hals	4 (15)
Genitale gebied	3 (12)
Reden verwijzing	
Primair DFSP	11 (42)
Irradicaal excisie of recidief na excisie	15 (58)

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

carcinoom, maar ook het plaveiselcelcarcinoom en minder vaak voorkomende tumoren zoals het DFSP worden met MMC behandeld.

In de periode van 2010 tot en met 2012 werden er op de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC 26 patiënten met een DFSP behandeld met MMC. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 44 jaar, variërend van 24 tot 70 jaar. Mannen waren iets vaker aangedaan dan vrouwen (tabel 1).

De meest voorkomende locatie was de romp (50%), gevolgd door de extremiteiten (23%), het hoofd-halsgebied (15%) en het genitale gebied (12%) (tabel 2). De tumoren in het genitale gebied waren in alle gevallen op de mons pubis gelokaliseerd. Van de tumoren in het hoofd-halsgebied was er bij één patiënt sprake van een DFSP op de wang; bij de andere drie patiënten was de tumor op de scalp gelokaliseerd. Opvallend was dat 58% van de DFSPs reeds eerder waren geëxcideerd, vooraf aan de MMC.

Gemiddeld waren er 2,4 mohsrondes nodig om het DFSP radicaal te excideren, variërend van één tot zes rondes (tabel 3). De meeste DFSP's werden in twee (38%) tot drie (23%) mohsrondes radicaal verwijderd. Het einddefect was in alle gevallen veel groter dan de klinisch zichtbare tumor. Bij ruim de helft van de patiënten werd het defect direct na de MMC gereconstrueerd. In 62% van de gevallen

Tabel 3. Mohs procedurekarakteristieken.

	Aantal patiënten
Aantal mohsrondes	Totaal, n = 26 (%)
1	7 (27)
2	10 (38)
3	6 (23)
4	0 (0)
5	1 (4)
6	2 (8)
Oppervlakte einddefect	Totaal, n = 18* (%)
< 25 cm ²	6 (33)
25-50 cm ²	4 (22)
50-75 cm ²	4 (22)
75-100 cm ²	1 (6)
> 100 cm ²	3 (17)
Diepte einddefect	Totaal, n = 26 (%)
Subcutaan	11 (42)
Spierfascie	9 (35)
In de spier	3 (12)
Bot met periost	3 (12)
Reconstructie	Totaal, n = 26 (%)
Primair	16 (62)
Split skin graft	3 (12)
Full thickness skin graft	3 (12)
Spierlap	4 (15)
Reconstructie door	Totaal, n = 26 (%)
Dermatoloog	18 (69)
Plastisch chirurg	8 (31)
Opname	Totaal, n = 26 (%)
Ja	10 (38)
Nee	16 (62)
Radicaal	Totaal, n = 26 (%)
Ja	26 (100)
Nee	0 (0)

De percentages werden afgerond, hierdoor kan de som boven de honderd procent uitkomen.

* De oppervlakte van het einddefect was onbekend bij 8 patiënten.

werd het defect primair gesloten. Bij grotere defecten werd gebruik gemaakt van een verschuivingsplastiek, een huidtransplantaat of een vrije spierlap. De tumoren op de scalp werden tot op het bot geëxcideerd. Aanvullend werd het blootliggend bot gefreesd en werd het defect gereconstrueerd door een plastisch chirurg. Bij in totaal acht patiënten werd het defect gereconstrueerd door een plastisch chirurg, onder algehele anesthesie. Tien patiënten

werden opgenomen ter observatie of omdat de reconstructie niet op de dag van de MMC plaatsvond.

Als aanvulling op de MMC, werd altijd een extra ronde geëxcideerd voor CD34 immunohistochemie. Alle mohscoupees werden postoperatief mede beoordeeld door een dermatopatholoog. Bij één patiënt was de conclusie van de dermatopatholoog niet conform aan die van de mohsarts. Bij deze patiënt bleek de tumor niet radicaal verwijderd te zijn in de laatste mohsronde. De extra rand die werd geëxcideerd voor CD34 immunohistochemie was gelukkig wel tumorvrij. Na MMC werden de patiënten voor follow-up (terug)verwezen naar een dermatoloog dichtbij de woonplaats van de patiënt. De follow-upperiode is voor deze 26 patiënten relatief kort. Ten tijde van schrijven was er bij de hoofdbehandelaar geen recidief gemeld.

CONCLUSIE

Het DFSP is een zeldzame tumor die lokaal invasief groeit. De begrenzing van de tumor is klinisch moeilijk te bepalen. Hierdoor recidiveert het DFSP vaak, ondanks de ruime marge van drie centimeter die bij het excideren wordt aangehouden. MMC kent een lager recidiefpercentage en het gezonde weefsel wordt zoveel mogelijk gespaard. In de Verenigde Staten heeft MMC in toenemende mate de voorkeur als behandeling voor het DFSP.^{2-4,9} In het Erasmus MC werden 26 patiënten met een DFSP behandeld met MMC tussen 2010 en 2012. Op basis van onze ervaring en in overeenstemming met de Nederlandse richtlijn voor wekedelentumoren, concluderen wij dat MMC een geschikte behandeling is voor het DFSP, met name voor die locaties waar een ruime excisie mutilerend kan zijn.¹ De behandeling van het DFSP dient bij voorkeur plaats te vinden in samenwerking met een sarcomenwerkgroep. Gezien de lage prevalentie van het DFSP is het aan te raden dat de behandeling met MMC plaatsvindt in een centrum met veel ervaring met MMC en de histopathologische beoordeling van dergelijke zeldzame tumoren.

LITERATUUR

1. Nederlandse Werkgroep Wekedelentumoren. Landelijke richtlijn: Wekedelentumoren Versie: 2.0. 2011 p. 24.
2. Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2012;38(4):537-51.
3. Lemm D, Mügge L-O, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(5):653-65.
4. Foroozan M, Sei J-F, Amini M, Beauchet A, Saiag P. Efficacy of Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Systematic Review. Arch Dermatol* 2012;148(9):1055-63.
5. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Dermatofibrosarcoma protuberans. *National Comprehensive Cancer Network. Version 1.2013.*

6. Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989–2005. *J Invest Dermatol* 2010; 130(7):1807–12.
7. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(6): 968–73.
8. Khatri VP, Galante JM, Bold RJ, Schneider PD, Ramsamooj R, Goodnight JE. Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1118–22.
9. Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, López Guerrero JA, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol* 2013;30(1):13–28.
10. Gloster HM. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(3): 355–74.
11. Kimmel Z, Ratner D, Kim JYS, Wayne JD, Rademaker AW, Alam M. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2113–20.
12. Barnhill RL, Crowson AN, Margo CM, Piepkorn MW. DFSP: Histopathologic features. In: *Dermatopathology*. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2010. p. 770.
13. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybrid. *Hum Pathol* 2008;39(2):184–93.
14. Rutkowski P, Glabbeke M van, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1772–9.
15. Rutkowski P, Wozniak A, Switaj T. Advances in molecular characterization and targeted therapy in dermatofibrosarcoma protuberans. *Sarcoma* 2011;2011:95913.
16. Nehal K, Lee E. Mohs surgery. UpToDate. 2012 [cited 2013 May 14]. Available from: http://www.uptodate.com.proxy-ub.rug.nl/contents/mohs-surgery?source=search_result&search=mohs&selectedTitle=1~35
17. Zwald FO. Underuse of Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Arch Dermatol* 2012;148(9):1064.
18. Löser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *J Deutsch Dermatol Ges* 2010;8(11):920–5.
19. Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988;154(2):167–71.

SAMENVATTING

Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een zeldzame wekedelentumor die langzaam lokaal invasief groeit. De huidige standaardbehandeling is excisie met een marge van drie centimeter. Het recidiepercentage ligt ondanks deze ruime marge rond de 8%. Daarnaast wordt mogelijk ook onnodig veel gezonde huid geëxci-deerd. Met Mohs micrografische chirurgie (MMC) worden alle snijranden histologisch gecontroleerd. Hierdoor is het recidiepercentage ca. 1% en wordt het gezonde weefsel gespaard. Op de afdeling dermatologie van het Erasmus MC zijn in de periode van 2010 tot en met 2012 in totaal 26 patiënten met een DFSP behandeld met MMC. Op basis van onze ervaring en in overeenstemming met de Nederlandse richtlijn voor wekede-lentumoren, concluderen wij dat MMC een geschikte behandeling is voor het DFSP, met name als een ruime excisie mutilerend zou zijn.

TREFWOORDEN

dermatofibrosarcoma protuberans – wekedelentumor – Mohs micrografische chirurgie

SUMMARY

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare soft tissue tumor that grows slowly and is locally invasive. The current standard treatment is wide local excision with a margin of three centimeters. Despite the wide margin, recurrence rates are still approximately 8%. Using Mohs' micrographic surgery (MMS) a recurrence rate of approximately 1% is achieved and healthy tissue is preserved. From 2010 to 2012 a total of 26 patients with a DFSP were treated with MMS at the department of dermatology at the Erasmus MC. Based on our experience and according to the Dutch guidelines for soft tissue tumors we can confirm that MMS is a suitable treatment for DFSPs, especially when a wide excision may be mutilating.

KEYWORDS

dermatofibrosarcoma protuberans – soft tissue tumor – Mohs' micrographic surgery

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Bulleuze fixed drug eruption op basis van 'APC'

A.R. van Ratingen¹, B.S. Wind¹, J.R. Mekkes²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. A.R. van Ratingen

Afdeling Dermatologie

Academisch Medisch Centrum

Mijbergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mail: a.r.vanratingen@amc.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 20-jarige gezonde vrouw werd verwezen door de huisarts wegens recidiverende blaren op de linkeronderarm. De huidafwijking begon met roodheid over de gehele linkeronderarm, waarna er binnen een uur forse blaren ontstonden. Patiënte vertelde deze blaren al meerdere malen te hebben gehad, uitsluitend op de linkeronderarm. De blaren waren initieel erg pijnlijk en genazen na enkele weken met roodheid en schilfering. Patiënte was niet blootgesteld aan de zon, had geen koorts en was niet ziek. Er was geen sprake van atopische constitutie. Mogelijk heeft patiënte in het verleden een allergische reactie gehad bij het gebruik van NSAID's. Zij gebruikt momenteel Stediril '30' 1 dd 1, nifedipine

2 dd 10 mg, en APC (aspirine 250 mg, paracetamol 250 mg, coffeïne 50 mg) zo nodig. Een dag vóór het ontstaan van de blaren had zij een tablet APC ingenomen wegens hoofdpijn.

De familieanamnese voor deze huidafwijkingen is negatief. Patiënte is rechtshandig en is stratenmaker van beroep.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de dorsale zijde van de linkeronderarm werden een tiental scherp begrensde, 3-4 cm grote, pral gespannen bullae gezien, met een erythemateuze rand (figuur 1 en 2).

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een bulleuze *fixed drug eruption* (FDE), impetigo bullosa, contactallergisch eczeem, pemphigus vulgaris, en bulleus pemfigoïd.

Histopathologisch onderzoek

Er werden twee 3 mm punchbiopten voor histologisch en immunofluorescentie (IF)-onderzoek afgenomen van de rand van een bulla op de dorsale zijde van de linkeronderarm (figuur 3).

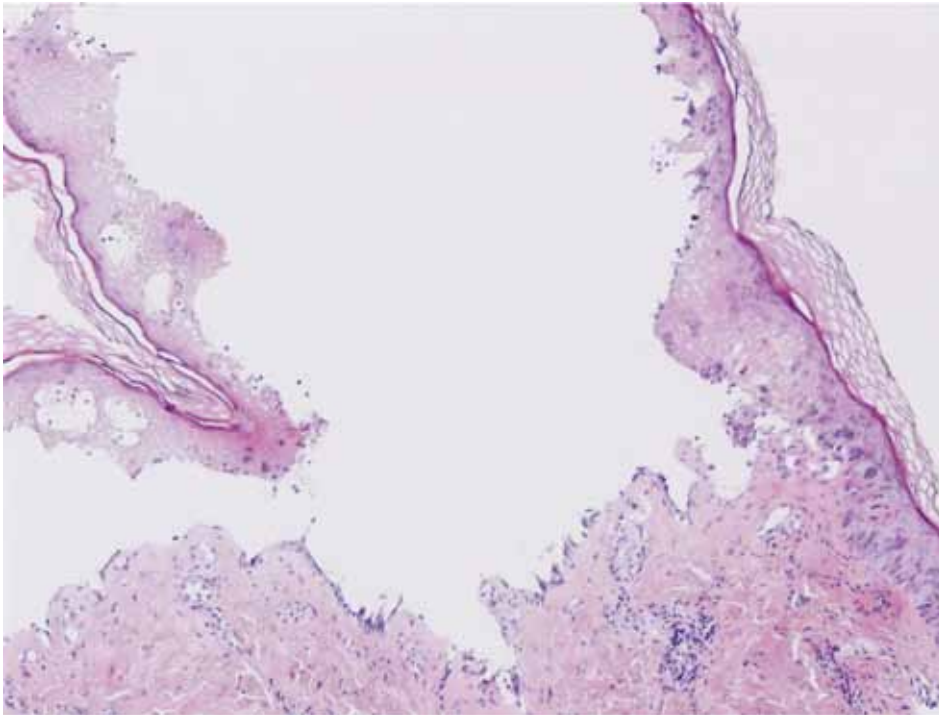
Het HE-biopt toonde een subepidermaal gelegen blaas die, gezien de basale vacuolisatie en ontstekingsreactie in de omliggende epidermis, vermoedelijk ontstaan is op basis van een grensvlakontsteking. Er werd beginnende re-epithelisatie van de blaarbodem gezien. Het blaardak toonde een duidelijke necrose met verval van keratinocyten. De overige epidermis was verder reactief veranderd met



Figuur 1. Een tiental scherp begrensde pral gespannen bullae van 3-4 cm groot met een erythemateuze hof op de dorsale zijde van de linkeronderarm.



Figuur 2. Detailopname van figuur 1.



Figuur 3. Een subepidermaal ontstane blaar op basis van een vacuolaire grensvlakontsteking met een necrotisch blaardak en focaal re-epithelialisatie.

aanduiding van meerkernige cellen. In de dermis werd een gering perivascuair gelegen ontstekingsinfiltraat gezien. Eosinofiele granulocyten werden niet gevonden.

IF-onderzoek toonde een aspecifiek aankleuringspatroon (C1q, C3c, IgM en fibrinogeen waren positief zowel in de epidermis als perivascuair). IgG en IgA waren negatief.

Diagnose

Bulleuze fixed drug eruption, meest waarschijnlijk op basis van APC.

Beloop en advies

Meest waarschijnlijk is de APC die patiënte zo nu en dan gebruikt de oorzaak van de FDE. De Stediril en nifedipine zijn veel minder waarschijnlijk daar zij deze dagelijks gebruikt en de blaren dus continu aanwezig zouden moeten zijn. Patiënte werd geadviseerd de APC niet meer te gebruiken. Tot op heden heeft patiënte geen nieuwe blaren ontwikkeld. Om vast te stellen welke component van APC verantwoordelijk was voor deze reactie wilden wij bij patiënte plakproeven uitvoeren met aspirine, paracetamol en coffeïne op de linkeronderarm. Patiënte was hiertoe echter helaas niet bereid, daar zij het staken van het medicament APC afdoende vond.

BESPREKING

Het fenomeen FDE is voor het eerst beschreven door Bourns in 1889¹, maar de term FDE werd in 1894 door Brocq geïntroduceerd.² FDE is een zeldzame bijwerking van medicatie en kan bij alle leeftijdsgroepen voorkomen, maar

wordt het vaakst gezien bij personen tussen de 20 en 40 jaar oud. Het is een medicatiegeïnduceerde allergische reactie van de huid en slijmvliezen van het type IVc. Type IVc is een celgemedieerde allergische reactie, met in dit geval de aanwezigheid van (CD4+ en/of CD8+) T-cellen.

De huidafwijking ontstaat altijd op dezelfde locatie na blootstelling aan het verantwoordelijke medicament. De reden voor deze voorkeurslocatie is niet bekend. Klinisch bestaat de laesie uit enkele of meerdere plotseling ontstane, ronde, scherp begrensde erythemateuze maculae op de huid of slijmvliezen. De laesies zijn enkele millimeters tot 10 cm groot en kunnen snel overgaan in oedemateuze plaques of blaren.³

Voorkeursplaatsen zijn de lippen, handen en genitalia. De laesies zijn vaak asymptomatisch, maar jeuk en branderigheid is beschreven; systemische symptomen komen zelden voor. Na inname van het verantwoordelijke medicament ontstaat FDE binnen minuten tot uren. De meest voorkomende triggers zijn antibiotica, antimycotica, analgetica, anti-inflammatoire middelen, anticonvulsiva en barbituraten.⁴ Bij histologisch onderzoek wordt een reactiepatroon gezien met lichenoïde of erythema multiforme-achtige veranderingen. De acute fase wordt gekarakteriseerd door dyskeratosis, degeneratie van de basale cellen, dermaal oedeem en een perivascuair lymfocytair infiltraat in de bovenste dermis. De herstelfase gaat gepaard met hyperpigmentatie van het stratum basale en pigment geladen macrofagen hoog in de dermis.³

Voor de differentiële diagnose moet bij een bulleuze variant worden gedacht aan contactallergisch eczeem, impetigo bullosa, pemfigus, pemfigoïd, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnson-

syndroom, en toxische epidermale necrolyse.³

Om aan te tonen welk geneesmiddel verantwoordelijk is, kan een systemische provocatietest worden uitgevoerd. Een alternatieve en veiligere diagnostische methode is een provocatietest middels plakproeven met het verdachte geneesmiddel op de voorkeurslocatie.^{3,5}

Behandeling van FDE bij milde laesies is met potente topische corticosteroiden. Erosieve laesies kunnen behandeld worden met NaCl-compressen. Bij ernstige afwijkingen kunnen systemische corticosteroiden geïndiceerd zijn. Uiteraard dient het verantwoordelijke medicament strikt vermeden te worden.³

Prof. dr. C.J.M. van Noesel, patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, beoordeelde het histologisch beeld.

LITERATUUR

1. Bourns DCG. Unusual effects of antipyrine. *Br Med J* 1889;2:218-20.
2. Brocq L. Eruption érythématopigmentée fixe due à l'antipyrine. *Ann Dermatol Vénéréol* 1894;5:308-13.
3. Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(3):181-8.
4. Handisurya A, et al. Fixed drug eruption caused by mefenamic acid: a case series and diagnostic algorithms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:374-8.
5. Duarte AF, et al. Bullous fixed drug eruption to etoricoxib--further evidence of intraepidermal CD8+ T cell involvement. *Eur J Dermatol* 2010;20(2):236-8.

SAMENVATTING

Beschreven wordt een 20-jarige patiënte met een bulleuze *fixed drug eruption*. Zij presenteerde zich met een tiental scherp begrensde, 3-4 cm grote, pral gespannen bullae met een erythematueze hof op de dorsale zijde van de linkeronderarm. Zij had recidiverend last van deze blaren en uitsluitend op de linkeronderarm. Een huidbiopsie toonde een subepidermaal ontstane blaas op basis van een vacuolaire grensvlakontsteking. Het blaardak was geheel necrotisch en focaal was er re-epithelialisatie. Immuunfluorescentieonderzoek toonde een niet-specifiek aankleuringspatroon.

TREFWOORDEN

bulleus – fixed drug eruption – APC

SUMMARY

A 20-year old patient with bullous fixed drug eruption is described. She presented with ten sharply circumscribed, tense blisters with a diameter of 3-4 cm and an erythematous border, on the dorsal side of the left forearm. She had these blisters several times before and they always recurred on her left forearm. Skin biopsy showed a subepidermal blister which originated from a vacuolar dermatitis. The roof of the bulla was completely necrotic and focally there was reepithelialisation. Immunofluorescence showed a non-specific pattern.

KEYWORDS

bullous – fixed drug eruption – APC

Urticariële eruptie tijdens dieet

M.A. Blankestijn¹, J. Muntendam²

¹. Anios, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein

². Dermatoloog, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

Correspondentieadres:
Hanneke Muntendam
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis
Polikliniek Dermatologie
Jan Tooropstraat 164
1061 AE Amsterdam
E-mail: j.muntendam@slaz.nl

Afgelopen tijd presenteerden zich twee patiënten op de polikliniek dermatologie van het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis met een opvallend overeenkomstig atypisch huidbeeld bij het volgen van een dieet.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte A

Een vrouw van 22 jaar, presenteerde zich april 2013 met een jeukende uitslag gelokaliseerd in de nek en op de rug. De uitslag was begonnen tussen de mammae, maar was daar inmiddels in remissie. Via de huisarts had patiënte reeds mometason zalf en fexofenadine tabletten gekregen, zonder effect op de uitslag. Patiënte gaf aan dat ze een dieet volgde

met maaltijdvervangers. De uitslag was begonnen circa 2,5 week na het starten van het dieet en was sindsdien continu aanwezig in meer of mindere mate, in elk geval langer dan 24 uur op dezelfde plek. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikt behoudens vitaminesupplementen geen medicatie. Ze was niet recent ziek geweest en had geen antibiotica gebruikt. In de familie komt hooikoorts voor, maar verder was er geen sprake van een atopische constitutie. Ze is langer bekend met huiduitslag bij contact met sieraden, maar deze lijkt niet klinisch relevant voor de huidige uitslag. Bij lichamelijk onderzoek werden in de hals en op de bovenzijde van de rug multiple erythemateuze urticariële papels gezien (figuur 1 en 2). Laboratoriumonderzoek toonde behoudens een milde anemie geen bijzonderheden in hematologie, chemie en schildklierfuncties: totaal IgE 3,2 kU/l, screening inhalatieallergenen negatief. Plakproeven (TRUE Test) waren alleen positief voor nikkel. Patiënte zag af van het afnemen van een huidbiopsi. Toen patiënte anderhalve week later werd teruggezien, waren de klachten in de tussentijd spontaan afgenomen, terwijl patiënte nog steeds het dieet volgde. De laatste dagen voor het polikliniekbezoek leken de klachten weer te recidiveren.

Patiënte B

Een vrouw van momenteel 22 jaar, presenteerde zich in 2010 voor het eerst met fors jeukende huiduitslag op de thorax en tussen de mammae. De uitslag nam toe in ernst, maar bleef beperkt tot de thorax. De klachten traden op circa een maand na het starten van hetzelfde dieet met maaltijdvervangers als patiënte A. Patiënte heeft geen relevante voorgeschiedenis en gebruikt geen medicatie. Ze was niet recent ziek geweest en had geen antibiotica gebruikt. In de familie komt hooikoorts voor, maar verder was er anamnestic geen sprake van een atopische constitutie of contactallergieën. Bij lichamelijk onderzoek werden met name tussen de mammae multiple erythemateuze urticariële papels gezien. In eerste instantie werd gestart met levocetirizine tabletten en later mentholgel, wat de jeuk iets verlichtte, maar verder geen invloed had op het klinisch beeld. Vervolgens werd triamcinolon crème en later clobetasol zalf voorgeschreven zonder effect. Verder heeft patiënte nog gedurende een maand multivitaminen ingenomen. De klachten waren continu aanwezig. Na circa twee maanden namen de klachten spontaan af, terwijl patiënte nog wel aan het dieet was. Er waren geen restafwijkingen zichtbaar. In 2012 poogde patiënte opnieuw af te vallen, maar dit maal door enkele dagen te vasten en slechts te drinken. Hierbij ontwikkelde patiënte dezelfde jeukende huiduitslag op de thorax, echter in lichte mate. In januari 2013 startte patiënte weer met hetzelfde dieet met maaltijdvervangers. Na twee maanden recidiveerde dezelfde jeukende huiduitslag. Dit keer waren de klachten echter gedurende enkele maanden intermitterend aanwezig in episoden van enkele dagen, afgewisseld met klachten-vrije dagen. Ook ditmaal verdwenen de klachten



Figuur 1.



Figuur 2.

uiteindelijk spontaan, terwijl patiënte nog steeds het dieet volgde. In perioden wanneer geen dieet werd gevolgd, had patiënte geen last van de uitslag. Er is geen aanvullend histologisch onderzoek verricht.

BESPREKING

Beide patiënten waren van vergelijkbare leeftijd en vertoonden een opvallend overeenkomstig fors jeukend huidbeeld. Beide patiënten ontwikkelden het huidbeeld bij het volgen van hetzelfde dieet, al ontwikkelde patiënte B ook klachten bij afvallen door vasten. Het huidbeeld ontstond tijdens het volgen van het dieet, waarna het ook spontaan weer in remissie trad zonder dat het dieet werd afgebroken. Desondanks lijkt de relatie met het dieet wel te bestaan. Hoewel de papels urticarieel oogden, waren ze niet vluchtig. In de afgelopen twee jaar werd er nog een derde patiënt met vergelijkbare huiduitslag op de thorax bij hetzelfde dieet gezien. Van deze patiënt is geen informatie meer voorhanden.

ACHTERGROND

In een tijd waar veel aandacht uitgaat naar overgewicht en de gezondheidsrisico's hiervan zijn diëten weer toenemend populair. Het volgen van diëten is niet zonder bezwaren, zo onderschrijft ook het Nederlands Voedingscentrum. Zij waarschuwen met name voor een tekort aan nuttige voedingsstoffen en spieraafbraak bij te strenge diëten.¹ Het dieet dat genoemde patiënten volgden, bestaat uit maaltijdvervangers voor drie maaltijden per dag, waaronder poeders, shakes en repen. Beiden volgden een zeer laagenergetische variant (Engels: *very low calorie diet*), waarbij men slechts 500 kilocalorieën per dag binnenkrijgt.

Verschillende deficiënties van voedingsstoffen zijn geassocieerd met huidafwijkingen, veelal naast andere gelokaliseerde en systemische klachten. Bekende voorbeelden zijn pellagra (vitamine B₃ (niacine)-deficiëntie), scheurbuik (vitamine C-deficiëntie) en zinkdeficiëntie. Het klinisch beeld past echter niet bij deze ziektebeelden. Daarbij stond bij ons ziektebeeld de jeuk op de voorgrond, wat bij de genoemde ziektebeelden niet het geval is. Bij het zoeken op het internet werd een Engelstalig forum gevonden waar wordt gesproken over een jeukende (urticariële) huiduitslag bij het volgen van zowel (strenge) koolhydraatarme diëten als bij afvallen zonder een specifiek dieet.² De berichten op het forum beschrijven een vijftiental gevallen van een vergelijkbaar huidbeeld dat zich met name presenteert op de thorax, axillae, nek en schouders, die veelal afneemt bij het staken van het desbetreffende dieet. Hoewel de wetenschappelijke

waarde hiervan zeer beperkt is, lijken er opvallende overeenkomsten te bestaan met het beeld bij onze patiënten.

Een gelokaliseerde urticariële vasculitis is overwogen, maar helaas is er geen histologisch onderzoek beschikbaar. De oorzaak van de huiduitslag blijft daarom vooralsnog onduidelijk. De auteurs hebben een aantal hypothesen overwogen. Er is gedacht aan allergie dan wel intolerantie voor bestanddelen of additiva van de dieetvoeding. Daarnaast zou er sprake kunnen zijn van een onbekende deficiëntie ten gevolge van het dieet. Een andere hypothese is dat het veroorzaakt wordt door de ketogene toestand van het lichaam, waarbij er door een koolhydraat-arm dieet overgegaan wordt op vetverbranding met onder andere ketonen tot gevolg. Mogelijk speelt een auto-immuunreactie op (afbraak)stoffen die vrijkomen bij deze ketogene toestand een rol.

Hoewel de informatie over het besproken ziektebeeld beperkt is, willen wij graag middels deze casus het beeld onder uw aandacht brengen. Wij zijn zeer benieuwd of anderen die dit huidbeeld ook gesignaleerd hebben, mogelijk wel beschikken over de hierbij horende histologie en/of een verklaring ervoor hebben.

LITERATUUR

1. <http://www.voedingscentrum.nl/nl/mijn-gewicht/Overgewicht/di-ten.aspx>. Geraadpleegd 11 juni 2013
2. http://www.steadyhealth.com/Ketosis-urticaria-Antihistamines_weight_loss_Atkins_Cambridg_t113158.html. Geraadpleegd 11 juni 2013.

SAMENVATTING

Dit case report beschrijft twee casus van een jeukende urticariële eruptie tijdens het volgen van het dieet. De etiologie van het huidbeeld is nog onduidelijk, maar de relatie met het afvallen lijkt overtuigend. De literatuur biedt weinig aanknopingspunten, maar op een internetforum zijn enkele vergelijkbare casus beschreven.

TREFWOORDEN

eruptie – dieet – deficiëntie

SUMMARY

This case report presents two cases of an itchy urticarial rash while following a specific diet. The etiology of the condition remains unclear, but the relation with weight loss seems convincing. The available literature is not very helpful, but on an Internet forum there are a few comparable cases are described.

KEYWORDS

rash – diet – deficiency

Pityriasis rubra pilaris: denk aan dermatomyositis

E.F.M. Otters^{1*}, R.J. Borgonjen^{1*}, E.P. Hoppenreijs², W.A.M. Blokkx³, M.M.B. Seyger⁴

¹ Aios Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Kinderreumatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen

³ Patholoog, UMC St Radboud, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen

* Deze auteurs delen het eersteauteurschap

Correspondentieadres:

R.J. Borgonjen

UMC St. Radboud

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: r.borgonjen@derma.umcn.nl

Een 11-jarig meisje presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met sinds vijf weken bestaande, progressieve jeukende rode huidafwijkingen verspreid over haar lichaam. Deze klachten zouden zijn ontstaan na het gebruik van een nieuw zeep-product. In eerste instantie was er enkel roodheid in het gelaat, die zich geleidelijk uitbreidde over het gehele lichaam met toenemende schilfering van romp, handen en voeten. Patiënte werd ten tijde van presentatie behandeld met lokale corticosteroiden klasse 2 in een intermitterend schema van drie opeenvolgende dagen afgewisseld met vier stopdagen. Als emolliëns smeerde ze tweemaal daags vaseline/lanettezalf. Eerdere behandeling met een stootkuur prednison van 30 mg gedurende tien dagen had een goed resultaat gehad.



Figuur 1. Handen.

Haar moeder vertelde dat patiënte moeite had met traplopen en haar haren niet goed zelf kon kammen. Verder had patiënte een blanco voorgeschiedenis – voor zover na te gaan was er geen atopische constitutie – en werden er, afgezien van de bovenstaande middelen, geen medicijnen gebruikt. Patiënte was niet bekend met allergieën. De familie-anamnese vermeldde astma bij oma.

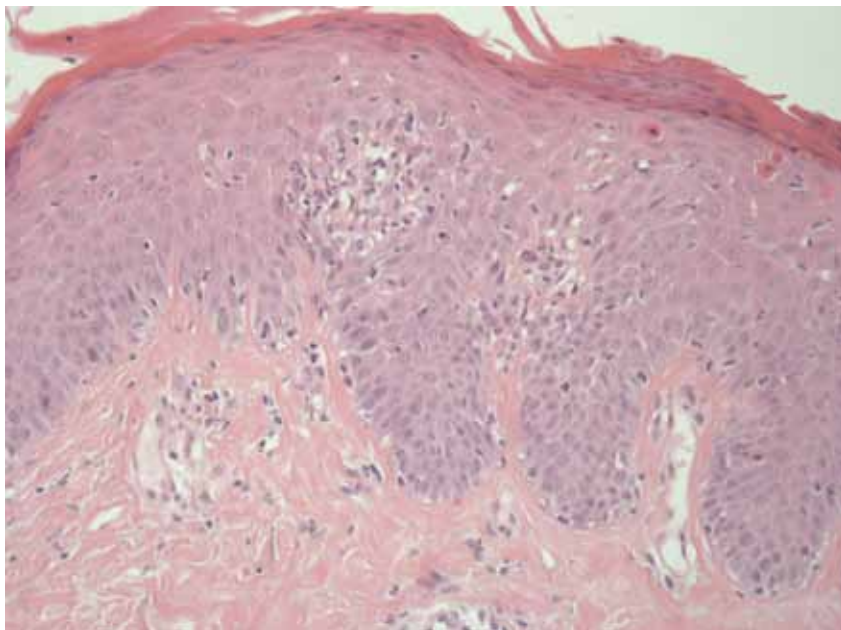
Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we gegeneraliseerde, redelijk scherp begrensde, erythematosquameuze, niet geïndureerde plaques. Daarnaast was er sprake van opvallende palmoplantaire hyperkeratose en erytheem (figuur 1). De scalp was diffuus squameus, het gelaat was diffuus erythemateus en de oogleden waren gezwollen. Hoewel patiënte anamnestisch spierzwakte leek te hebben, waren er bij dermatologisch onderzoek geen aanwijzingen voor een dermatomyositis. Er waren geen Gottronse papels, noch periunguale teleangiëctasieën of een evident *shawl sign*. Op basis van het huidbeeld werd de waarschijnlijkheidsdiagnose pityriasis rubra pilaris gesteld.

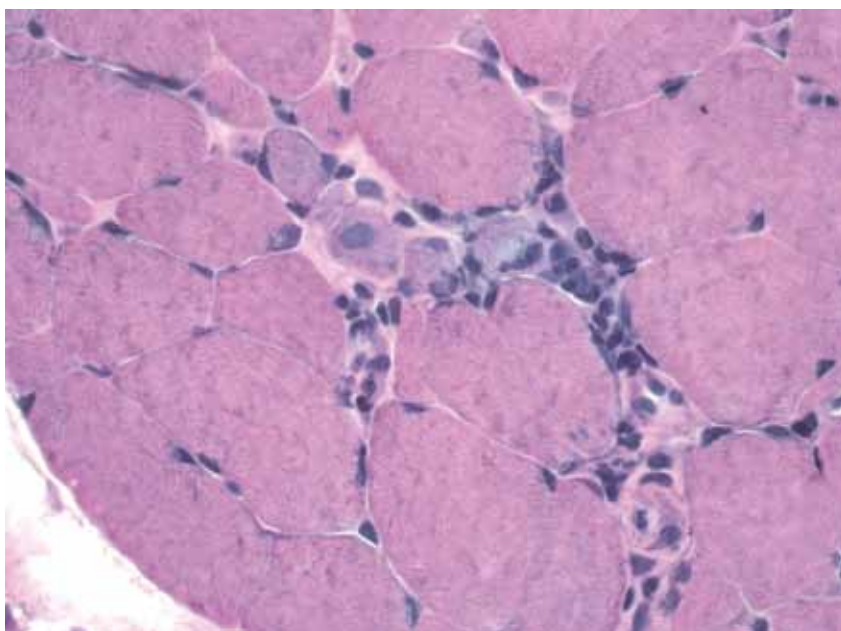
Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie toonde hyper-, ortho- en parakeratose van de epidermis met een geringe tot matige onregelmatige acanthotische verbreding van het epitheel. Er was wat spongiose met ook een duidelijke grensvlakontsteking en civatt lichaampjes. In de oppervlakkige dermis werd er een perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien met in de alcian-bluekleuring dermaal interstitieel toename van slijm. Ook na doorsnijden werd geen overtuigende folliculaire plugging gezien (figuur 2).

Oriënterend laboratoriumonderzoek werd verricht en toonde een licht verhoogd ALAT van 113 U/l (< 45 U/l) en een fors verhoogd creatininekinase van 2742 U/l (< 145 U/l). Patiënte werd vervolgens verwezen naar het gezamenlijke kinderdermatologisch-reumatologisch spreekuur. Daar bleek bij lichamelijk onderzoek de spierkracht van armen en benen verminderd te zijn naar 3-4 (graad 0 betreft een paralyse en graad 5 geeft normale kracht weer). De geconsulteerde fysiotherapeut constateerde een *Childhood Myositis Assessment Score* van 24 bij een maximale score van 52 punten, waarmee de spierzwakte werd bevestigd.¹



Figuur 2. Huidbiopsi 200 x vergroot.



Figuur 3. Spierbiopsi 400 x vergroot.

Een X-thorax liet geen afwijkingen zien en een echo abdomen slechts een zeer milde hepatosplenomegalie. Een MRI van de spieren toonde een signaal passend bij oedeem in de m. supra- en infraspinatus, de m. tibialis anterior beiderzijds en in de m. gluteus medius en maximus. Een spierbiopsi toonde een chronisch lymfocytair ontstekingsinfiltraat rond het gestreepte spierweefsel met daarbij necrotische en atrofische spiervezels met regeneratie in verschillende stadia (figuur 3). Dit beeld is passend bij een myositis en kan voorkomen bij een dermatomyositis, maar is daarvoor niet volledig specifiek.

Diagnose

Juveniele dermatomyositis van het type Wong.

Therapie

Er werd een behandeling gestart met methotrexaat 20 mg eenmaal per week subcutaan, 5 mg foliumzuur 24-48 uur daaropvolgend, plaquenil 200 mg eenmaal daags en prednison 30 mg tweemaal daags gedurende vier weken, gevolgd door een afbouwschema. Verder werd gestart met omeprazol 20 mg 1dd en calciumcarbonaat/colecalciferol 500 mg/400IE 1dd.

Na twee weken werd patiënte weer gezien op de polikliniek waarbij het huidbeeld bijna geheel in remissie was, met enkel nog erytheem op de voeten. Patiënte kan zichzelf weer aankleden en traplopen. Bij laboratoriumcontrole blijkt het creatinekinase genormaliseerd te zijn naar 67 U/l.

Een jaar na het stellen van de diagnose gaat het goed met patiënte; ze fietst dagelijks naar school

(16 km) en doet volledig mee met gym op school. Wel moet ze nog vaak uitrusten. Patiënte gebruikt nog 20 mg methotrexaat per week en 5 mg prednison per dag.

BESPREKING

Dermatomyositis is een idiopathische inflammatoire myopathie met karakteristieke huidverschijnselen zoals poikiloderma, Gottronse papels, helio-troop erytheem en periunguale teleangiëctasieën. Verondersteld wordt dat er sprake is van een auto-immuun pathogenese.² De associatie van dermatomyositis en pityriasis rubra pilaris is een aantal keren beschreven in de literatuur.³⁻¹⁰ Zo beschreef O'Leary in 1953 een patiënt met dermatomyositis, uitgebreid erytheem en palmoplantaire keratodermie. Histopathologisch onderzoek toonde kenmerken van pityriasis rubra pilaris (PRP).³ Een paar jaar later publiceerde Brunsting et al. een review betreffende dermatomyositis waarin een patiënt beschreven werd die klinisch kenmerken vertoonde van PRP.⁴ Er was echter geen histopathologie van deze patiënt. In 1969 publiceerde Wong een serie van 23 patiënten met dermatomyositis.⁵ Bij 11 patiënten uit deze groep werden klinisch folliculair gebonden hyperkeratotische papels gezien. Histopathologie toonde folliculaire hyperkeratose met een variabel ontstekingsinfiltraat. Wongs dermatomyositis wordt sindsdien beschreven als een patiënt met dermatomyositis inclusief de aanwezigheid van folliculair gebonden hyperkeratotische papels en plaques die klinisch en histopathologisch passen bij pityriasis rubra pilaris. Volgens Haro et al. zijn er 23 casus beschreven waarbij 5 patiënten jonger dan 18 jaar waren. Patiënten presenteerden zich met klassieke huidklachten zoals beschreven bij dermatomyositis en pityriasis rubra pilaris. De histopathologische bevindingen zijn afhankelijk van de lokatie waar het biopt is afgenomen.³ Spierklachten kunnen tegelijk met de huidklachten optreden, maar ook ontstaan voorafgaand of na ontwikkeling van huidklachten.⁶ Een goede respons op prednison is beschreven, alhoewel huidklachten kunnen recidiveren.^{6,8}

Toevoeging van azathioprine is daarbij ineffectief gebleken.⁸ Hydroxychloroquine gaf een goed resultaat, evenals methotrexaat.^{7,9}

Deze casus illustreert dat een dermatomyositis zich dermatologisch kan presenteren als een pityriasis rubra pilaris. Het verdient dan ook aanbeveling om bij patiënten waar aan een PRP gedacht wordt, in de anamnese ook naar spierzwakte te vragen.

LITERATUUR

1. Rennebohm RM, Jones K, Huber AM, et al. Normal scores for nine maneuvers of the Childhood Myositis Assessment Scale. *Arthritis & Rheumatism* 2004;51:3365-70.
2. Bologna JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2 ed. 2008, Mosby, St. Louis, USA.
3. O'Leary P. Dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1953;68:101-2.
4. Brunsting LA, Christianson HB, Perry HO. Dermatomyositis; unusual features, complications, and treatment. *AMA Arch Derm* 1956;74:581-9.
5. Wong KO. Dermatomyositis: a clinical investigation of twenty-three cases in Hong Kong. *Br J Dermatol* 1969;81:544-7.
6. Haro R, Revellés JM, Carmen Fariña M del, Martín L, Requena L. Wong's dermatomyositis: a new case and review of the literature. *International Journal of Dermatology* 2013;52:466-70.
7. Capalori R, Cavagna L, Bellosta M, et al. Inflammatory myopathy in a patient with cutaneous findings of rubra pilaris; a case of Wong's dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2004;23:63-5.
8. Requena L, Grilli R, Soriano L, Escalonilla P, Farina C, Martín L. Dermatomyositis with a pityriasis rubra pilaris like eruption; a little-known distinctive cutaneous manifestation of dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1997;43:908-12.
9. Lupton JR, Figueroa P, Berberia BJ, Sulica VI. An unusual presentation of dermatomyositis; the type Wong variant revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:908-12.
10. Polat M, Lenk N, Ustün H, Oztas P, Artüz F, Alli N. Dermatomyositis with a pityriasis rubra pilaris-like eruption: an uncommon cutaneous manifestation in dermatomyositis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:151-4.

SAMENVATTING

Een 11-jarig meisje presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met progressieve erythemasquameuze plaques en palmoplantaire hyperkeratose. Aanvankelijk werd gedacht aan pityriasis rubra pilaris. Ze ontwikkelde echter ook progressieve spierzwakte. Aanvullend histologisch en serologisch onderzoek toonde een juveniele dermatomyositis van het type Wong aan; een zeldzame vorm van dermatomyositis die zich manifesteert met huidafwijkingen zoals bij pityriasis rubra pilaris. Behandeling met methotrexaat, prednison en hydroxychloroquine liet binnen twee weken de huidafwijkingen verdwijnen en de spierklachten verminderen.

TREFWOORDEN

dermatomyositis – type Wong – juveniel – pityriasis rubra pilaris

SUMMARY

An 11-year old girl visited the dermatology out-patient department with progressive erythemasquamous plaques and palmoplantar hyperkeratosis. Initially, a diagnosis of pityriasis rubra pilaris was considered. However, progressive muscle weakness developed. Further tests showed a juvenile Wong's type dermatomyositis; a rare type of dermatomyositis with clinical aspects of pityriasis rubra pilaris. Within two weeks of treatment with methotrexate, prednisolone and hydroxychloroquine, the skin lesions disappeared and a reduction in muscle weakness was observed.

KEYWORDS

Dermatomyositis – Wong type – juvenile – pityriasis rubra pilaris

Met de handen in het haar...

E. Heireman¹, L. Temmerman¹, S. de Schepper²

¹. Dienst Dermatologie, AZ Maria Middelaes, Gent

². Dienst Dermatologie, UZ, Gent

Correspondentieadres:

Dr. E. Heireman - L. Temmerman

AZ Maria Middelaes

Dienst Dermatologie

Kortrijksesteenweg 1026

9000 Gent

België

Een jongen van negen jaar komt met zijn grootmoeder op de polikliniek. Hij is nog nooit naar de kapper geweest. Zijn haar is zeer moeilijk te kammen en breekt gemakkelijk af. De grootmoeder is bang dat hij kaal zal worden. Zijn vader waarmee hij echter geen contact meer heeft, zou ook niet veel haar hebben. Zijn moeder heeft normaal haar. Hij heeft verder geen problemen met de huid, nagels of tanden en het zweten verloopt normaal. Er zijn geen specifieke leermoeilijkheden, maar hij heeft wel het eerste schooljaar over moeten doen.

Bij klinisch onderzoek zagen we korte, broze, dun geïmplanteerde haren over de volledige schedel (figuur 1). In de nek was er bij nadere inspectie folliculaire keratose (figuur 2). Hij is eerder licht

(gewicht op p10) en klein (lengte op p25, hoofdometrek op p10) voor zijn leeftijd. Aan de vingers vertoont hij een clinodactylie van de vijfde straal; aan de tenen een partiële cutane syndactylie van de tweede en derde straal.

Wegens het vermoeden van een haarschachtafwijking werd een aantal haren opgestuurd voor microscopisch onderzoek. Onder de microscoop zagen we een beeld van elliptische nodi van normale dikte en intermitterende constricties (internodi) (figuur 3).

Monilethrix of kralenhaar is een zeldzame aangeboren haarschachtafwijking. De haren bestaan uit zones van normale haardikte afgewisseld met vernauwingen waar de haren gemakkelijk afbreken. Patiëntjes met monilethrix worden geboren met normale haren, maar ontwikkelen tijdens de eerste levensmaanden fragiel, breekbaar haar. Bij beperkte vormen zijn vooral de haren occipitaal aangetast. In sommige gevallen kunnen ook wenkbrauwen, wimpers of pubisbeharing aangetast zijn. Folliculaire keratose en keratosis pilaris kunnen geassocieerd zijn. Soms zijn er ook nagelafwijkingen. Er kan een spontane verbetering optreden met het ouder worden, vooral tijdens de puberteit, maar de aandoening verdwijnt nooit volledig.¹



Figuur 1. Korte broze haren die dun zijn geïmplanteerd over de volledige schedel.



Figuur 2. Folliculaire keratose in de nek.



Figuur 3. Elliptische nodi van normale dikte en intermitterende constricties (internodi) onder lichtmicroscopie, vergroting 2,5x.

De aandoening vertoont een genetische heterogeniteit. Meestal wordt het autosomaal dominant overgeërfd. Het betreft dan een mutatie in de haarcortex keratine genen HB1 (KRT81), HB6 (KRT 86) of HB3 (KRT83). Er is een incomplete penetrantie en variabele expressiviteit.^{2,3} Het kan ook autosomaal recessief worden overgeërfd. Dan is er een mutatie in desmogleïne 4 (DSG4).^{4,5}

Bij ons patiëntje werd voorlopig afgezien van een moleculaire analyse gezien de kostprijs. In uitzonderlijke gevallen wordt een associatie beschreven met oogafwijkingen (cataract). Om deze reden werd een oftalmologisch onderzoek gedaan, wat normaal bleek.

De jongen en de grootmoeder kregen informatie over de haarafwijking, wat hen geruststelde, en een haarconditioner en een zachte shampoo.

BESLUIT

Haaronderzoek is nuttig en nodig bij broze haren op kinderleeftijd. Bij bepaalde haarschachtafwijkin-

gen dienen geassocieerde aandoeningen uitgesloten te worden. Geruststelling kan dan volgen naast een zachte haaraanpak.

LITERATUUR

1. Gebhardt M, Fischer I, Claussen U, et al. Monilethrix – improvement by hormonal influences? *Pediatr Dermatol* 1999;16(4):297-300.
2. Schweizer J, Langbein L, Rogers MA, et al. Hair follicle-specific keratins and their diseases. *Exp Cell Res* 2007;313:2010-20.
3. Steensel MA van, Steijlen PM, Bladergroen RS, et al. A missense mutation in the type II hair keratin hHb3 is associated with monilethrix. *J Med Genet* 2005;42:e19.
4. Zlotogorski A, Marek D, Horev L, et al. An autosomal recessive form of monilethrix is caused by mutations in DSG4: clinical overlap with localized autosomal recessive hypotrichosis. *J Invest Dermatol* 2006;126:1292-6.
5. Schweizer J. More than one gene involved in monilethrix: intracellular but also extracellular players. *J Invest Dermatol* 2006;126:1216-9.



KENNISQUIZ

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, T. Middelburg², P.K. Dikrama², V. Noordhoek Hegt³

¹ Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids
Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Klinisch patholoog, afdeling Klinische pathologie,
Pathan/ Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam en
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

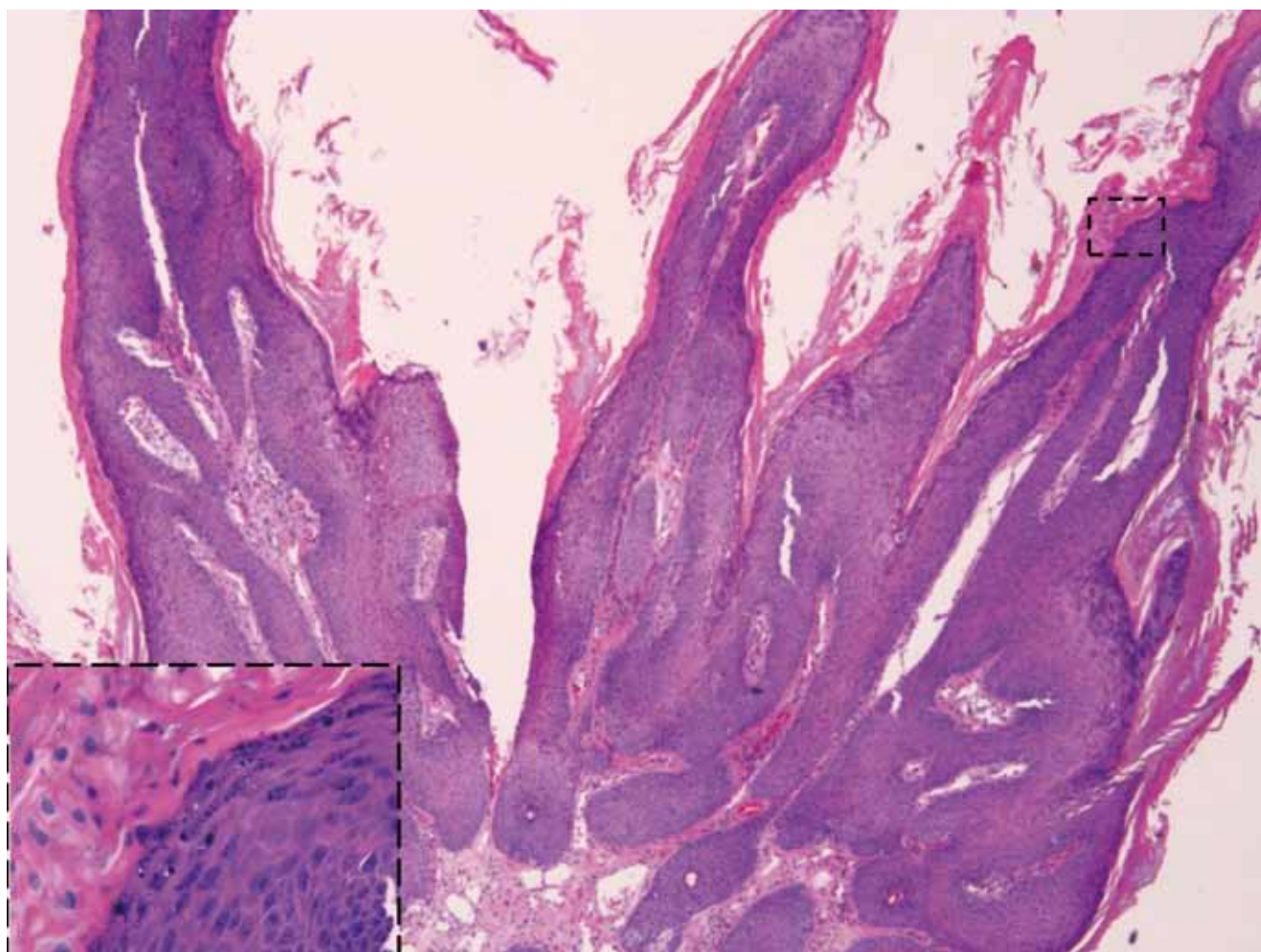
Burgemeester 's Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie komen veel voorkomende dermatosen en huidtumoren aan bod. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

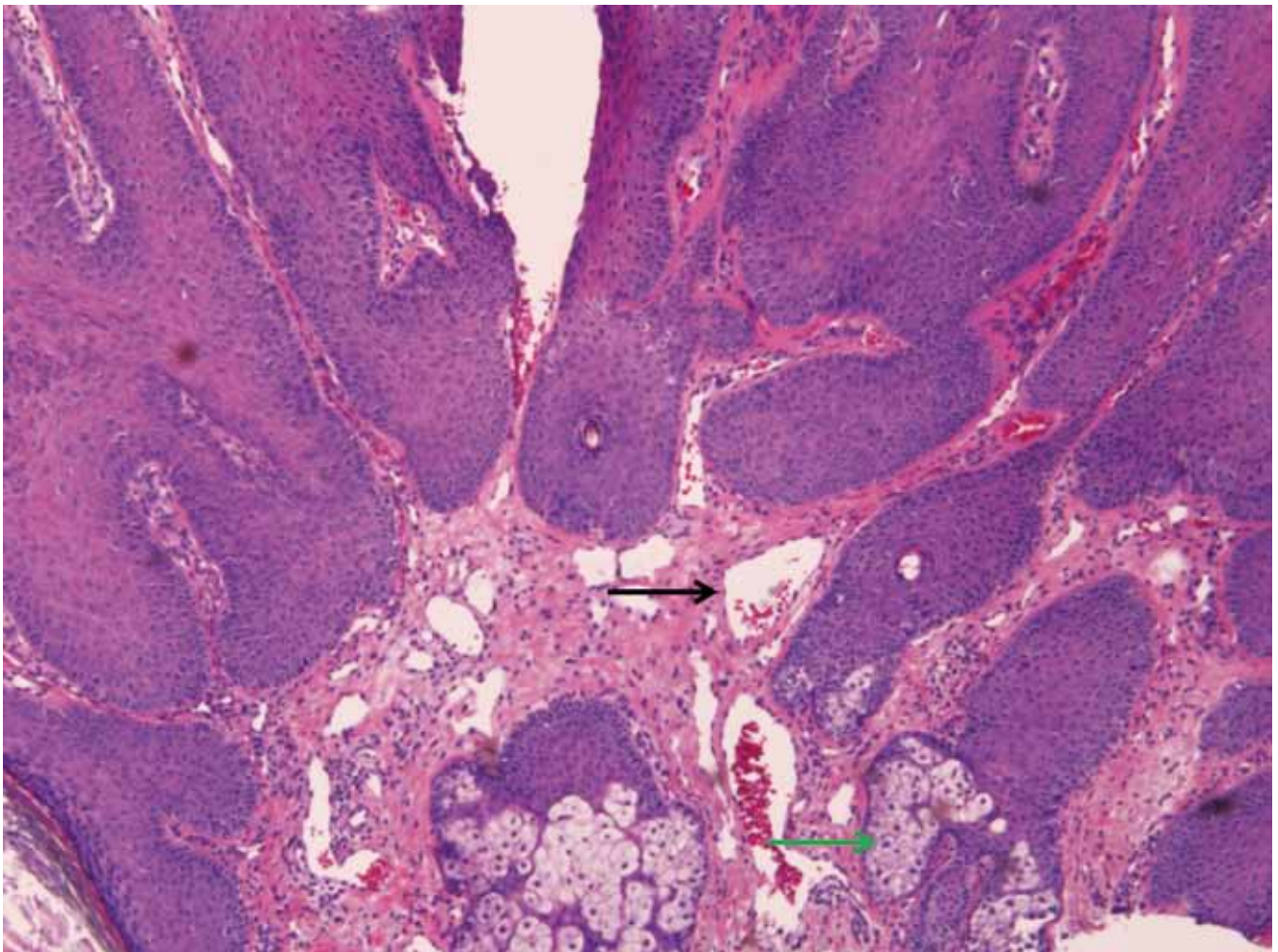
De antwoorden vindt u op pagina 684.



Figuur 1.

KENNISQUIZ

1. Dit is een afwijking uitgaande van cellen vanuit de (figuur 1):
 - a. epidermis
 - b. adnexen
 - c. dermis
 - d. subcutis
2. De epidermis toont (figuur 1):
 - a. hyperkeratose
 - b. parakeratose
 - c. hypergranulose
 - d. acanthose
 - e. papillomatose
 - f. alle bovenstaande antwoorden zijn correct
3. Wat wordt met de zwarte pijl aangegeven (figuur 2)?
 - a. verwijde capillair
 - b. verwijd lymfevat
 - c. zweetklier
4. Wat wordt met de groene pijl aangegeven (figuur 2)?
 - a. melanocyten
 - b. apoptotische keratinocyten
 - c. sebocyten
 - d. xanthoomcellen
5. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. papillomateuze melanocytair naevus
 - b. verruca seborrhoica
 - c. verruca vulgaris
 - d. verruceus plaveiselcelcarcinoom
 - e. verruceus hemangioom
 - f. condyloma acuminatum



Figuur 2.

REFERAAT

Roken en de huid

F. Suwandy¹, W.I. van der Meijden²

¹. Basisarts, afdeling Dermatologie, Havenziekenhuis, Rotterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Havenziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Wim van der Meijden

E-mail: Wim.van.der.Meijden@havenziekenhuis.nl

Wereldwijd is roken de belangrijkste vermijdbare risicofactor voor morbiditeit en mortaliteit. In 2000 werd het aantal sterfgevallen toegeschreven aan roken wereldwijd geschat op 4,83 miljoen mensen.¹ Roken is geassocieerd met een verhoogd risico op een groot aantal aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten en maligniteiten van met name longen, keel- en mondholte en slokdarm.² Uit onderzoek van Hoeymans et al. bleek dat roken ten opzichte van andere risicofactoren als overgewicht, overmatig alcoholgebruik en te weinig lichaamsactiviteit leidt tot het grootste verlies aan levensjaren.³ Het aantal rokers is in 2012 weer significant toegenomen, na een aanvankelijke daling sinds 2000. In 2012 rookte circa 26% van de Nederlandse bevolking van 15 jaar en ouder.⁴

DOEL

In de medische literatuur worden de negatieve gevolgen van roken op de gezondheid uitgebreid beschreven. De huid kan zowel direct, door huidcontact met sigarettenrook, als indirect, door passage van toxische bestanddelen in de bloedbaan, aan sigarettenrook worden blootgesteld. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de effecten van roken op de huid, met name op

huidveroudering, wondgenezing en het ontstaan en het beloop van huidaandoeningen.

METHODE

In Pubmed, Embase en Cochrane Library werd gezocht naar artikelen met Engelstalige trefwoorden voor roken, de huid en effecten (met synoniemen hiervan). De volledige zoeksyntax is weergegeven in tabel 1. Na het ontdubbelen van de gevonden artikelen (n = 1960) werden de artikelen gescreend op titel en samenvatting met behulp van de vooraf opgestelde inclusie- en exclusiecriteria (figuur 1) om de relevante artikelen over de epidemiologie en de pathofysiologie van de effecten van roken op huidveroudering, wondgenezing en huidaandoeningen te vinden (n = 70). Ter volledigheid werden de referentielijsten van de gevonden systematische reviews gecheckt op relevante gerelateerde artikelen (n = 21).⁵⁻¹³ Na screening van de volledige tekst van al deze artikelen werd de uiteindelijke selectie van de meest relevante studies in de periode 1993-april 2013 gemaakt (n = 62). In figuur 1 is de selectie van de relevante artikelen schematisch weergegeven.

EFFECTEN VAN ROKEN OP DE HUID

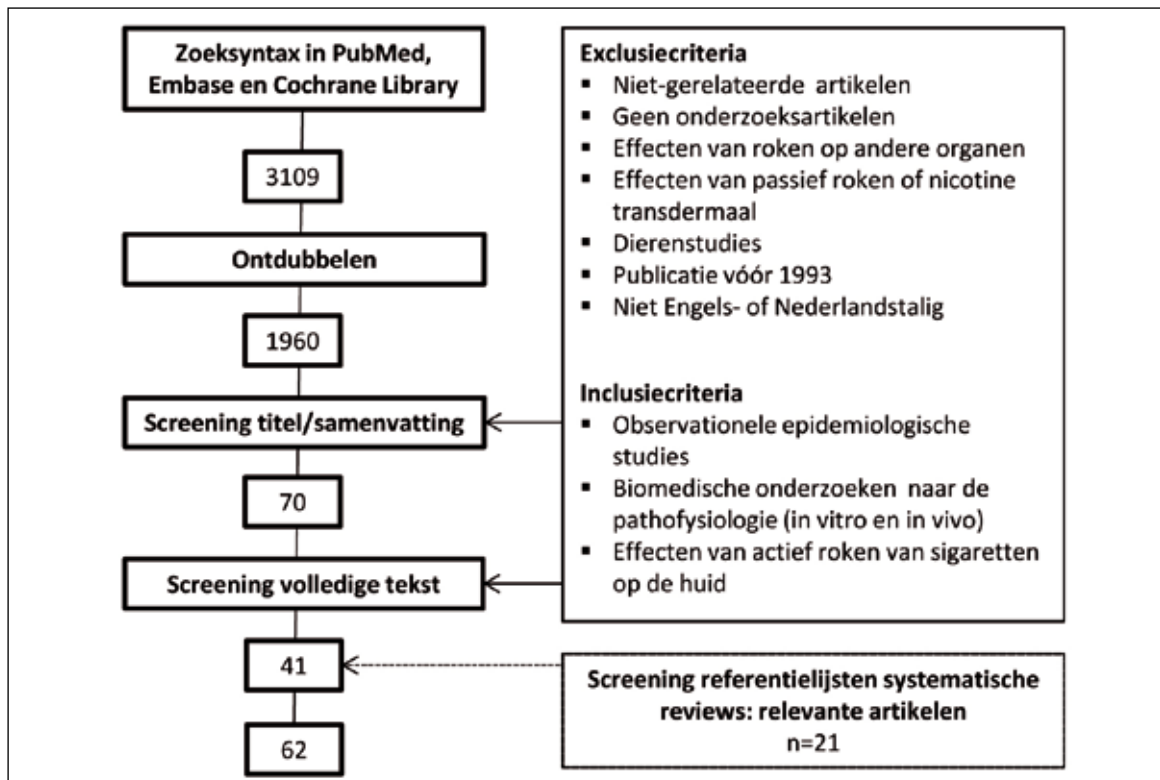
Huidveroudering

Vroegtijdige huidveroudering is het meest voorkomende negatieve effect van roken. In 1985 beschreef Model het zogenaamde *smokers face* bij chronische rokers (> 10 jaar) dat gekenmerkt wordt door prominente rimpels rondom de mond- en ooghoeken, een spitser gezichtsvorm met een atrofisch, grijs aspect van de huid en een plethorische gelaatskleur.¹⁴ Tevens wordt vaak geelverkleuring van nagels, haren en baardstreek gezien. In 1990

Tabel 1. Zoeksyntax (datum uitvoering: 15 april 2013).

Database	Syntax*	Hits
PubMed	#1: smoking #2: skin OR cutaneous #3: impact OR effect OR effects OR influence OR consequence OR consequences OR association OR relation #4: #1 AND #2 AND #3	1407
Embase	Zie PubMed	1667
Cochrane Library	Zie PubMed	35

*De trefwoorden werden gezocht in de velden titel en samenvatting.



Figuur 1. Selectieproces van relevante artikelen.

gaf Verghese een beschrijving van de nagels van chronische rokers die acuut gestopt zijn met roken, gekenmerkt door een scherpe demarcatie tussen de distaal geelverkleurde nagel en de proximaal normaal uitgroeiende nagel, ook wel *Harlequin-nagels* genoemd.¹⁵ Verder worden in de literatuur nog andere kenmerken als reuzecomedonen in het periorbitale gebied (rokerscomedonen), karakteristiek voor het favre-racouchotsyndroom, oromucosale pigmentatie en leukoplakie van de tong beschreven.⁶

Diverse epidemiologische studies hebben aangetoond dat roken een onafhankelijke risicofactor is voor vroegtijdige huidveroudering. Raduan et al. voerden een crosssectionele studie uit bij 301 Brazilianen waarbij zware rokers (> 40 sigaretten/dag) duidelijk meer rimpels hadden ten opzichte van niet-rokers (OR 3,92; $p = 0,012$).¹⁶ De associatie tussen roken en vroegtijdige huidveroudering en de positieve correlatie tussen de cumulatieve tabaksblootstelling en de mate van huidveroudering werd ook gezien in de studie van Koh et al. onder 226 Koreaanse patiënten.¹⁷ Tevens blijkt uit de studie van Chung et al. dat roken en zonexpositie een synergistisch effect hebben op huidveroudering.¹⁸

Huidveroudering door roken wordt veroorzaakt door verschillende processen. Roken versnelt huidveroudering door de vorming van vrije radicalen en de daarmee samenhangende upregulatie van matrix metalloproteïnases (MMP's).¹⁹⁻²¹ MMP's zijn in staat tot het degraderen van collageen, elastische vezels en andere componenten van de extracellulaire matrix (ECM), met het vrijkomen van MMP-1 als gevolg.²² Daarnaast is er sprake van een verminderd

herstelvermogen van de huid.²⁰ Lahmann toonde een verhoogde aanwezigheid van MMP-1 aan in de huid van rokers, terwijl de aanwezigheid van inhibitoren van deze enzymen (*tissue inhibitors of metalloproteïnase-1*, TIMP-1) hetzelfde was als bij niet-rokers.²³ De relatief hogere aanwezigheid van MMP-1 bij rokers leidt tot meer degradatie van huidbestanddelen. Een deel van dit mechanisme wordt overigens ook veroorzaakt door een veranderde celfunctie van dermale fibroblasten onder invloed van nicotine. Dit effect wordt versterkt door een veranderd ECM-metabolisme en een upregulatie van nicotinerge acetylcholinereceptoren (nAChR).²⁴ Direct contact met tabaksrook leidt daarnaast tot een verminderd watergehalte in het stratum corneum van het gelaat met rimpelvorming als gevolg.²⁰

Wondgenezing

Verschillende studies hebben laten zien dat rokers een hoger risico hebben op postchirurgische wondcomplicaties dan niet-rokers, onder meer bij borstkankerchirurgie. Sorensen et al. voerden een prospectief onderzoek uit onder 425 vrouwen die een borstamputatie ondergingen. In dit onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen het risico van lichte rokers (< 15 sigaretten/dag) en zware rokers (≥ 15 sigaretten/dag). Zowel lichte rokers (OR 2,95; 95%-BI 1,07-8,16) als zware rokers (OR 3,46; 95%-BI 1,52-7,85) hadden vaker wondinfecties ten opzichte van niet-rokers. Ook werd een sterk verhoogd risico gezien op huidflapnecrose en epidermolysis na mastectomie, respectievelijk OR 6,85 (1,96-23,90) en OR 3,98 (1,52-10,43) voor lichte rokers en OR 9,22 (2,91-29,25) en OR 4,28 (1,81-10,13) voor zware rokers.²⁵ Chang et al. voerden een cohortstudie

uit onder 718 vrouwen die een borstreconstructie ondergingen volgens de TRAM- (*transverse rectus abdominis myocutaneous*) flapmethode. Bij rokers werd een hogere incidentie gezien van flapnecrose (18,9%) dan bij de patiënten die vier weken vóór de ingreep waren gestopt met roken (10%) en niet-rokers (9%). Met name rokers met meer dan tien pakjaren (1 pakjaar = 20 sigaretten per dag gedurende 1 jaar) hadden een verhoogde kans op wondcomplicaties (55,8%) ten opzichte van andere huidige rokers (23,8%). Complicaties gerelateerd aan roken werden gereduceerd bij een vertraagde methode van reconstructie, waarbij de eerste fase van borstreconstructie pas werd uitgevoerd na wondgenezing van de mastectomie en voltooiing van adjuvante therapie, of wanneer de patiënt minstens vier weken vóór de ingreep stopte met roken.²⁶ Ook in een gerandomiseerde trial van Sorensen et al. werd gezien dat wondinfecties vaker voorkwamen bij rokers en dat het risico hierop gereduceerd werd wanneer de patiënt vier weken vóór de ingreep stopte met roken.²⁷ In tegenstelling tot deze studies op het gebied van borstkankerchirurgie vonden Dixon et al. in een cohortstudie met 4197 patiënten die een huidexcisie ondergingen in verband met huidmaligniteiten, geen verhoogde kans op wondcomplicaties bij rokers.²⁸

Bij de verhoogde kans op slechte wondgenezing door roken zijn verschillende pathofysiologische processen betrokken. Zo is onder meer aangetoond dat dermale fibroblasten die blootgesteld worden aan nicotine een verlaagde activiteit hebben waardoor er sprake is van gestoorde migratie, proliferatie en weefselremodellering.²⁴ Door de verstoorde migratie van fibroblasten naar het wondgebied ontstaat accumulatie van deze cellen in de wondranden met uiteindelijk fibrosering en overmatige littekenvorming als gevolg.²⁹ Tevens is er sprake van gestoorde migratie van keratinocyten bij blootstelling aan nicotine, waardoor het proces van re-epithelialisatie verstoord wordt.³⁰ Daarnaast heeft roken een onderdrukkend effect op het immuunsysteem, met onder meer een verminderde concentratie immunoglobulines en lysozymen, waardoor een verstoord proces van wondgenezing ontstaat.³¹⁻³² Ten slotte is slechte wondgenezing secundair aan een veranderde huidvasculatuur bij rokers, en daarmee verminderde bloedvoorziening van de huid.³³

Huidaandoeningen

Huidmaligniteiten

Melanomen

Er is een groot aantal studies uitgevoerd naar de associatie tussen roken en melanomen. De resultaten hiervan zijn niet conclusief. Op basis van de resultaten van de grotere studies lijkt roken een beschermend effect te hebben op het ontwikkelen van melanomen. In een grote cohortstudie van Freedman et al. (68.588 Kaukasische personen) leken chronische rokers een verlaagd risico te hebben op het ontstaan van melanomen ten opzichte van niet-rokers (RR 0,6; 0,3-1,3). Dit verlaagde risico was overigens

niet geassocieerd met het aantal sigaretten per dag.³⁴ Deze resultaten werden bevestigd door de studie van Odenbro et al., die een grote cohortstudie uitvoerden onder 339.802 mannelijke Zweedse bouwvakkers. Ook hier werd een verlaagd risico gezien op cutane melanomen bij rokers (35-50% minder kans) en voormalige rokers (25% minder kans) ten opzichte van niet-rokers. Het aantal pakjaren was positief gecorreleerd met een lager risico.³⁵ Delancey et al. voerden een analyse uit van data van twee grote cohortstudies in Amerika. De incidentie van melanomen was lager bij rokers dan bij niet-rokers, zowel bij mannen (HR 0,70; 0,48-1,02) als bij vrouwen (HR 0,50; 0,30-0,83). De incidentie van voormalige rokers was gelijk aan de incidentie van niet-rokers. Daarnaast was de mortaliteit significant lager bij mannelijke rokers. Er werd echter geen associatie gevonden tussen het aantal pakjaren en de incidentie van melanomen of mortaliteit.³⁶

Een mogelijke verklaring voor het gunstige effect van roken op het voorkomen van melanomen is de immuunsuppressieve werking en daarmee de bescherming van melanocyten tegen de inflammatoire reactie door UV-straling. Ook wordt gedacht dat rokers minder blootgesteld worden aan de zon door minder buitenactiviteiten.³⁵ In de literatuur wordt roken namelijk als een van de determinanten beschreven voor vermindering van fysieke activiteit.³⁷ Tevens lijkt het ontstaan van elastose van de huid (verdikte, droge huid) door roken en zonexpositie (met degeneratie van de ECM) een rol te spelen bij het verlaagde risico op melanomen bij rokers.³⁸

Plaveiselcelcarcinomen

De verhoogde kans op een plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid bij rokers wordt bevestigd in verschillende studies.⁹ In de grootste cohortstudie door Grodstein et al., met 107.900 overwegend jonge Kaukasische vrouwen, werd een verhoogd risico van 50% gezien bij rokers (RR 1,5; 1,1-2,1).³⁹ Deze resultaten werden bevestigd door een case-controlstudie van De Hertog et al. (RR 2,3; 1,5-3,6).⁴⁰ Daarentegen werd in een studie van Odenbro et al. onder 33.731 Zweedse mannen géén associatie gevonden tussen roken en het ontstaan van PCC's.⁴¹

Basaalcelcarcinomen

In tegenstelling tot de bewezen sterke associatie tussen PCC en roken, zijn de resultaten voor een associatie met het basaalcelcarcinoom (BCC) niet consistent. Een dergelijke associatie lijkt overigens wel vaker bij vrouwen te worden gezien. Milan et al. voerden een case-controlstudie uit met 290 tweelingparen van dezelfde sekse in Finland, waarvan de ene helft van de tweeling een bewezen BCC had ontwikkeld. Een significant hoger risico op een BCC werd wel gevonden bij vrouwelijke rokers (OR 2,60; 0,93-7,29), maar niet bij mannelijke. Tevens was het risico hoger in dizygote tweelingen, wat pleit voor een mogelijke rol van genetische predispositie (bij de aangedane helft van de tweeling).⁴¹ Deze resultaten waarbij een associatie wordt gezien bij

vrouwen, werden ook eerder gezien in de studies van Wojno et al en Boyd et al.^{43,44} Van Dam et al. vonden in een prospectieve cohortstudie met 44.591 Kaukasische mannen geen duidelijke associatie tussen BCC van de huid en roken.⁴⁵

Psoriasis

Pustulosis palmoplantaris

De relatie tussen pustulosis palmoplantaris (PPP) en roken als etiologische factor wordt in een groot aantal studies bevestigd.¹¹ Tot 95% van de patiënten met PPP zijn rokers en hoewel het verschil niet significant is, lijken met name zware rokers gevoelig te zijn voor deze inflammatoire aandoening.⁴⁶ Vrouwelijke rokers hebben zelfs een 74 keer verhoogde kans op het ontwikkelen van PPP ten opzichte van hun niet-rokende leeftijdsgenoten. Daarnaast werd gezien dat stoppen met roken een duidelijke verbetering geeft van het ziektebeeld.⁴⁷

De inflammatie bij PPP betreft het acrosyringium (het oppervlakkige, intra-epidermale gedeelte) van de eccrine zweetklieren. Bij patiënten met PPP werd een afwijkende expressie van nAcR en enzymen van het acetylcholinerge systeem gevonden in de huid, wat een mogelijke rol van nicotine bij het ontwikkelen van PPP suggereert.^{48,49} Daarnaast werd een hoge prevalentie van auto-immuunziekten (schildklierziekten, coeliakie, vitiligo, alopecia areata en diabetes mellitus) en/of een familiair voorkomen hiervan gevonden bij patiënten met PPP, wat pleit voor de hypothese dat PPP een auto-immuungemedieerde inflammatoire ziekte is, die deels geïnduceerd wordt door roken.^{46,48,50}

Psoriasis vulgaris

Naast de associatie met PPP, wordt ook een relatie met psoriasis vulgaris beschreven in diverse studies, waarbij ook een positieve correlatie is gevonden met de cumulatieve tabaksblootstelling. In een crosssectionele studie van Bø et al. onder 18.747 Noorse volwassenen was roken een onafhankelijke risicofactor voor psoriasis, zowel voor mannen (OR 1,49; 1,11-2,00) als voor vrouwen (OR 1,48; 1,15-1,91).⁵¹ Setty et al. voerden een cohortstudie uit onder 78.532 vrouwen. Rokers en voormalige rokers hadden beide een verhoogd risico op psoriasis ten opzichte van niet-rokers, met een relatief risico (RR) van respectievelijk 1,78 (1,46-2,16) en 1,37 (1,17-1,59). Patiënten met 11-20 pakjaren hadden een RR van 1,60 (1,31-1,97), terwijl patiënten met meer dan 20 pakjaren een RR hadden van 2,05 (1,66-2,53). Tevens werd gezien dat de duur van het stoppen met roken invloed had op het risico op psoriasis. Patiënten die minder dan 10 jaar geleden gestopt waren, hadden een RR van 1,61 (1,30-2,00) en patiënten die 10-19 jaar geleden gestopt waren, hadden een RR van 1,31 (1,05-1,64). Patiënten die al meer dan 20 jaar geleden gestopt waren met roken hadden een RR van 1,15 (0,88-1,51), waarbij het risico op psoriasis dus vrijwel gelijk was aan het risico bij niet-rokers.⁵² De samenhang tussen roken en psoriasis lijkt te worden veroorzaakt door toename van oxidatieve

schade, inflammatoire reacties en expressie van bepaalde genen onder invloed van roken, waar- onder het allel HLA-DQA1*0201.¹⁰ Dit allel werd significant vaker gezien bij patiënten met psoriasis (OR 4,25; $p < 0.001$).⁵³

Lupus erythematosus

Roken wordt geassocieerd met het ontstaan van huidmanifestaties bij lupus erythematosus (LE) en met het ongunstig effect op de therapie met antimalaria middelen. Costenbader et al. voerden een meta-analyse uit met zeven case-control studies en twee cohort studies. Er werd een statistisch significante associatie gevonden tussen huidige rokers en het ontwikkelen van systemische LE (OR 1,50; 1,09-2,08). Dit gold echter niet voor voormalige rokers (OR 0,98; 0,75-1,27).¹² Boeckler et al. voerden een case-control studie uit (180 cases, 216 controles) waarbij patiënten met cutane LE significant vaker rookten dan de controlepatiënten (OR 2,77; 1,63-4,76).⁵⁴ In een case-control studie met 57 patiënten met discoïde LE (DLE) en 215 controlepatiënten werd een significant hogere prevalentie van roken gezien bij de DLE-patiënten (OR 14,4; 6,2-33,8). Tevens werd in het beginstadium van de aandoening een uitgebreider huidbeeld gezien bij rokers in vergelijking met niet-rokers.⁵⁵ In een recente cohortstudie met 1346 patiënten werd specifiek gekeken naar de associatie tussen roken en het voorkomen van huidafwijkingen bij SLE-patiënten. De typische vlindervormige rash en een lichtovergevoeligheid werden vaker gezien bij voormalige en huidige rokers (met respectievelijk een OR van 2,36 (1,69-3,29) en 1,47 (1,11-1,95).⁵⁶ Daarnaast reageren patiënten met cutane LE minder vaak op antimalaria therapie (40% versus 90% bij niet-rokers; $p < 0.002$).⁵⁷

Acne

Acne vulgaris

De relatie tussen roken en acne vulgaris wordt in de literatuur niet eenduidig beschreven. Klaz et al. voerden een cohortstudie uit onder 27.083 mannen, waarbij een lagere prevalentie van acne werd gevonden bij huidige rokers (0,71%) ten opzichte van niet-rokers (1,01%; $p = 0.0078$) en waarbij een intensiever rookgedrag (> 21 sigaretten/dag) minder risico gaf op ernstige acne.⁵⁸ Het anti-inflammatoire effect van roken remt mogelijk het ontwikkelen van acne.⁵⁹ In tegenstelling tot deze studies vonden Schafer et al. in een cohortstudie met 896 participanten juist een hogere prevalentie van acne onder rokers (OR 2,04; 1,40-2,99). Tevens was er een significant lineair verband tussen prevalentie en ernst van de acne en het aantal sigaretten per dag.⁶⁰ Firooz et al. vonden overigens geen associatie tussen roken en acne.⁶¹

Hidradenitis suppurativa

In tegenstelling tot acne vulgaris, is er wel een duidelijke associatie gevonden tussen roken en acne inversa, ook wel hidradenitis suppurativa (HS) genoemd. König et al. vonden in een case-control studie een hogere prevalentie van roken bij

patiënten met HS (88,9%) ten opzichte van de controlegroep (46%), met een OR van 9,4 ($p < 0,001$). Uit de gegevens van deze studie kon echter niet geconcludeerd worden dat stoppen met roken een verbetering gaf van het beloop van HS.⁶² Daarnaast werd het verschil in de ernst van HS tussen rokers en niet-rokers bij Sartorius et al., waarbij rokers een uitgebreider huidbeeld hadden, niet bevestigd door Canoui-Poittrine et al.^{63,64} In al deze studies wordt overigens niet ingegaan op de prevalentie van chronisch passief roken bij niet-rokende patiënten met HS, zoals mogelijk bij de overige 11,1% van de patiënten met HS in de studie van König et al. het geval zou kunnen zijn.

Contactallergisch eczeem

De resultaten van de studies naar de associatie tussen roken en allergisch contacteczeem aan de handen (en overige vormen van eczeem) zijn niet eenduidig. Meding et al. voerden een cohortstudie uit onder 13.452 participanten, waarbij 12,5% van de rokers en 13% van de niet-rokers contactallergisch handeczeem had ontwikkeld ($p = 0,51$).⁶⁵ Bó et al. vonden ook geen associatie tussen handeczeem en roken.⁵⁰ Montnemery et al. vonden echter wel een associatie in een cohortstudie met 11.798 participanten tussen roken en de éénjaarsprevalentie van handeczeem. (OR 1,35; 1,04-1,75).⁶⁶

Beschermende effecten van roken op de huid

Naast de beschreven negatieve effecten van roken op de huid, worden in de literatuur ook huidaandoeningen beschreven waarbij roken juist een beschermend effect heeft op het ontstaan of het beloop ervan. Zo wordt beschreven dat bepaalde symptomen bij een patiënt met de ziekte van Behçet juist ontstaan wanneer hij gestopt is met roken, zoals het voorkomen van orale afteuze laesies.^{19,67} Daarnaast wordt een verlaagd risico op een kaposissarcoom (KS) gezien bij rokers (OR 0,25; 0,14-0,45). Tevens is de cumulatieve tabaksblootstelling negatief gecorreleerd met het risico op een KS, waarbij het risico tot zelfs zevenvoudig afnam bij meer dan veertig pakjaren.⁶⁸ Ook bij pemphigus vulgaris wordt een gunstig effect gezien van roken op het ontstaan en het beloop van deze huidaandoening.⁶⁹ In een cohortstudie van Valkihani et al. met zeventig patiënten met pemphigus vulgaris had 85,7% nog nooit gerookt. Tevens bereikten rokers eerder een remissie dan niet-rokers.⁷⁰

CONCLUSIE

In dit artikel is een overzicht gegeven over de huidige kennis in de medische literatuur over de effecten van roken op de huid. Er is gekeken naar relevante epidemiologische en pathofysiologische data over de effecten van roken op de huid en huidaandoeningen. De studies over de relatie tussen roken en huidveroudering, wondgenezing en huidaandoeningen, zoals het plaveiselcelcarcinoom, psoriasis (met name pustulosis palmoplantaris, maar ook psoriasis vulgaris), systemische en cutane

lupus erythematosus en hidradenitis suppurativa, beschrijven eenduidige resultaten over de negatieve effecten van roken. Ook het positieve effect van stoppen met roken op het beloop van een aantal van deze huidaandoeningen wordt bevestigd. Daarentegen zijn de resultaten met betrekking tot de associatie van roken met het ontwikkelen van een melanoom, basaalcelcarcinoom, acne vulgaris of contactallergische dermatitis minder conclusief. In de literatuur wordt tevens beschreven dat roken in enkele gevallen juist een beschermend effect heeft op het ontstaan of ontwikkelen van huidaandoeningen, waaronder de ziekte van Behçet, pemphigus vulgaris en het kaposissarcoom.

In grote lijnen kan uit dit literatuuroverzicht geconcludeerd worden dat roken een schadelijk effect heeft op de huid. Er is sprake van vroegtijdige huidveroudering, slechtere wondgenezing en een verhoogde kans op ontwikkeling of verergering van verschillende huidaandoeningen. De schadelijke effecten van roken worden veroorzaakt door verschillende mechanismen, waaronder het vrijkomen van vrije radicalen met een verminderde collageenproductie en een verstoord metabolisme van de extracellulaire matrix als gevolg. Naast het belang van stoppen met roken voor de algemene gezondheid, onderstrepen deze bevindingen het belang van het niet beginnen of stoppen met roken voor de gezondheid van de huid.

LITERATUUR

1. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847-52.
2. Gelder BM van (RIVM), Poos MJJC (RIVM), Zantinge EM (RIVM). Wat zijn de mogelijke gezondheidsgevolgen van roken? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheidsdeterminanten\Leefstijl\ Roken, 13 december 2012.
3. Hoeymans N (RIVM), Baal PHM van (RIVM). Ziektelast in DALY's: Wat is de bijdrage van risicofactoren? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Sterfte, levensverwachting en DALY's\Ziektelast in DALY's, 22 maart 2010.
4. Continu Onderzoek Rookgewoonten: jaarcijfers 2012, onderzoek uitgevoerd door TNS NIPO in opdracht van STIVORO.
5. Freiman A, Bird G, Metelitsa A, et al. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004;415-23.
6. Ortiz A, Grando S. Smoking and the skin. *Int J Dermatol* 2012;51:250-62.
7. Just-Sarbobé M. Smoking and the skin. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:173-84.
8. Thomsen S, Sørensen L. Smoking and skin disease. *Skin Therapy Lett* 2010;15:4-7.
9. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2012;148:939-46.

10. Armstrong A, Armstrong E, Fuller E, et al. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011;165:1162-68.
11. Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:571-4.
12. Costenbader K, Kim D, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849-57.
13. Song F, Qureshi A, Gao X, et al. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41:1694-705.
14. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J* 1985;291:1760-62.
15. Verghese A, Krish G, Howe D, Stonecipher M. The harlequin nail. A marker for smoking cessation. *Chest* 1990;97:236-38.

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

SAMENVATTING

Doel. Dit artikel biedt een overzicht van de literatuur over de effecten van roken op de huid.

Methode. Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd in Pubmed, Embase en Cochrane Library naar Engels- en Nederlandstalige artikelen met de trefwoorden roken, huid en effecten (en synoniemen hiervan). Voor dit overzichtsartikel werden de relevante studies (periode: januari 1993 - april 2013) over de epidemiologie en pathogenese van de effecten van roken op huidveroudering, wondgenezing en huidaandoeningen geselecteerd (n = 62).

Resultaten. Er is een sterke associatie tussen roken en vroegtijdige huidveroudering, slechte wondgenezing en het ontstaan van huidaandoeningen, zoals plaveiselcelcarcinomen, psoriasis (met name pustulosis palmoplantaris, maar ook psoriasis vulgaris), lupus erythematosus en hidradenitis suppurativa. Tevens heeft het stoppen met roken een gunstig effect bij wondgenezing en psoriasis. De associatie met melanomen, basaalcelcarcinomen, acne vulgaris en contactallergische dermatitis is nog onduidelijk. In de literatuur worden overigens ook huidaandoeningen beschreven waarbij roken juist een beschermend effect lijkt te hebben op het ontstaan of het beloop ervan.

Conclusie. Roken heeft over het algemeen een schadelijk effect op de huid. Er is sprake van vroegtijdige huidveroudering, slechtere wondgenezing en een verhoogd risico op ontwikkeling of verergering van verschillende huidaandoeningen. Deze bevindingen ondersteunen het belang van het niet beginnen of stoppen met roken voor de gezondheid van de huid.

TREFWOORDEN

roken – huid – degeneratie – aandoening – effecten – pathofysiologie

SUMMARY

Objective. This article reviews the effects of smoking on the skin.

Methods. A systematic search was conducted in Pubmed, Embase and Cochrane Library for English and Dutch articles using the keywords smoking, skin and impact (with synonyms). For this review relevant studies (period: January 1993 - April 2013) with regard to epidemiology and pathogenesis of the effect of smoking on skin aging, wound healing and skin diseases were selected (n = 62).

Results. Smoking is strongly associated with premature skin aging, aberrant wound healing and the development of skin diseases such as cutaneous squamous cell carcinoma, psoriasis (especially palmoplantar pustulosis, but also psoriasis vulgaris), lupus erythematosus and hidradenitis suppurativa. Moreover a favorable effect of smoking cessation in the disease course of wound healing and psoriasis is observed. The relation between smoking and melanoma, basal cell carcinoma, acne vulgaris and contact dermatitis remains unclear. Some protective effects of smoking have also been described.

Conclusion. Overall, smoking has a deleterious effect on the skin. Smoking causes premature skin aging, aberrant wound healing and the development and aggravation of several skin diseases. These findings emphasize the importance of not starting or quitting smoking for the health of the skin.

KEYWORDS

smoking – skin – degeneration – disease – impact – pathogenesis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

QUIZ

Dermatoscopie

I. Koelemij, N.A. Kukutsch

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
Dr. N.A. Kukutsch
LUMC
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl*

Voorheen hebt u voornamelijk gepigmenteerde / melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. In deze nieuwe reeks van tien quizcasus willen wij andere dermatologische aandoeningen bij u onder de aandacht brengen, waarbij het dermatoscopische beeld van aanvullende diagnostische waarde kan zijn.

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 685.

CASUS 3

Vraag 1. Welke dermatoscopische structuur is zichtbaar bij de blauwe pijltjes?

- Pseudohoorn cyste
- Pseudofolliculaire opening
- Gele dot
- Peripilaire teken
- Rode dot



Figuur 2. Dermatoscopisch detail van de hoofdhuid.



Figuur 1. Vrouw, 50 jaar. Anamnese: sinds ruim een half jaar kale plekken bemerkt op de hoofdhuid. Voorgeschiedenis: vitiligo en hypothyreoïdie.

Vraag 2. Welke structuur wordt door de rode pijl aangewezen?

- Follikelopening
- Crusta
- Hoornplug
- Afgebroken haar
- Uitroepeteikenhaar

Vraag 3. Welk type haar is kenmerkend voor deze aandoening?

- Uitroepeteikenhaar
- Kurkentrekkehaar
- Kommahaar
- Cirkel haar
- Afgebroken haar

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- Telogeen effluvium
- Alopecia areata
- Alopecia androgenetica
- Chronische discoïde lupus erythematoses
- Frontal fibrosing alopecia
- Lichen planopilaris
- Folliculitis decalvans
- Centrale centrifugale cicatriciële alopecia
- Congenitale hypotrichosis
- Kerion celsi
- Tinea capitis
- Trichotillomanie
- Tractie alopecia

VERENIGING

BESTUUR

Toenemende regelgeving

Linda de Jong

Penningmeester NVDV

Wat is het toch prettig dat we tegenwoordig op de verpakking van het eten dat we kopen kunnen zien wat er in zit en hoe lang het meegaat. Dat is niet alleen nuttige informatie voor de consument die bewust kiest, maar ook een veiligheidsmaatregel tegen bedorven voedsel. Ook stellen we prijs op informatie over het openbaar vervoer, op stations of op onze smartphone. Of als we op de snelweg zitten, de file-informatie. Kortom, wij zijn verwend met informatie.

Het is dus wel begrijpelijk dat consumenten en patiënten ook van ons willen weten wat we doen en hoe we presteren. De druk vanuit de maatschappij en de regelgeving vanuit de overheid nemen steeds verder toe en daarmee ook de noodzaak voor ons als artsen om hierover afspraken te maken.

Die wensen gaan soms verder en volgen elkaar sneller op dan wij aankunnen. Zo wordt vanuit de overheid op dit moment de regelgeving rondom veilige toepassingen van medische technologie verder aangescherpt. Dat geldt ook voor de cosmetische dermatologie. Hier volgen twee voorbeelden:

Liposuctie

Eind september kreeg het bestuur van de NVDV een brief van de Inspectie betreffende de regelgeving rond liposuctie. De aanleiding hiervoor waren enkele gemelde calamiteiten. In de brief spreekt de Inspectie spreekt zijn zorgen uit over het ontbreken van veldnormen voor cosmetische behandelingen waarbij de veiligheid in het geding is. Omdat de Inspectie vindt dat ze moet ingrijpen, is de regelgeving nu aangescherpt. De Inspectie stelt dat grote liposuctiebehandelingen (waarbij meer dan 50 cc wordt afgezogen en meer dan drie insteekopeningen nodig zijn), in een OK 1 die-

nen te worden uitgevoerd. Ingrepen die minder afzuiging of insteekopeningen behoeven, kunnen plaatsvinden in een behandelkamer onder strikte aseptische condities. Gelukkig heeft de werkgroep Cosmetische Dermatologie, onder leiding van Loek Habbema, de veldnorm net afgerond en kunnen wij de Inspectie op haar wenken bedienen met een standpunt. Ook zal de NVDV mee moeten denken over de competentie-eisen die gesteld moeten worden aan personen die dergelijke behandelingen uitvoeren (cosmetische artsen). Om die reden participeert de NVDV in de Nederlandse Stichting voor Esthetische Geneeskunde die thans wordt opgericht. Dat gaat ons jaarlijks € 5000,- kosten, maar gezien het belang dat daarmee is gediend, vind ik dat als penningmeester een goed te verdedigen investering.

Lasers

Ook rondom toepassing van lasers zullen de regels moeten worden aangescherpt. Er zijn steeds meer paramedici die met lasers werken. De nadelige gevolgen hiervan raken ook onze beroepsgroep. Onze laserrichtlijn van 10 jaar geleden is niet meer up to date en is nodig aan herziening toe. Hiervoor wil het bestuur samenwerking zoeken met de Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysici. Ook dat gaat ons geld, tijd en energie kosten. Maar aan het eind van de rit geven wij op die manier wel aan wat verantwoorde zorg is en waar wij als dermatologen ons verantwoordelijk voor voelen.

Het is belangrijk en noodzakelijk dat wij in de huidige tijd als NVDV proactief zijn bij de ontwikkeling van normen, kwaliteitseisen en richtlijnen. Niet alleen is dit een maatschappelijke plicht, maar ook kunnen wij ons als dermatologen profileren en invloed uitoefenen waar het van belang is. Afwachten tot anderen (overheid, patiënten of andere beroepsverenigingen) het voor ons regelen, is geen optie.

PROMOTIE

Studies on clinical symptoms, diagnosis and treatment in pemphigoid diseases

J.B. Terra

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Jorrit B. Terra

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3614882

E-mail: j.b.terra@umcg.nl

Op 30 oktober 2013 promoveerde Jorrit Bastiaan Terra aan het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) op het proefschrift getiteld: *Studies on clinical symptoms, diagnosis and treatment in pemphigoid diseases*. Zijn promotor was prof.dr. M.F. Jonkman en de copromotores waren dr. H.H. Pas en dr. G.F.H. Diercks. In dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van het pemfigoïdspectrum met de daarbij behorende klinische symptomen, het optimale gebruik en interpretatie van diagnostiek zoals directe immunofluorescentie (DIF), indirecte immunofluorescentie (IIF) en detectie van antigeenspecifieke circulerende autoantilichamen in het serum én het toepassen van een 'tailormade' behandeling bij de pemfigoïdpatiënt.

INTRODUCTIE

Pemfigoïd is een heterogene groep subepidermale auto-immuun blaarziekten (sAIBD) gekenmerkt door circulerende autoantistoffen gericht tegen eiwitten in de epidermale basaalmembraanzone (BMZ). De epitheelcellen van de huid zijn via de hemidesmosomen (HD's) verbonden met de onderliggende BMZ en defecten in deze adhesiecomplexen zorgen voor fragiliteit en blaarvorming van de huid en slijmvliesen. In het pemfigoïdspectrum zijn vele subtypen te onderscheiden zoals: bulleus pemfigoïd (BP), slijmvliespemfigoïd/mucosaal membraneus pemfigoïd (MMP), oculair cicatricieel



pemfigoïd (OCP), antilaminine-332-slijmvliespemfigoïd (anti-LN-332 MMP), anti-p200-pemfigoïd, antiplectine pemfigoïd, lineaire IgA-dermatose (LAD), pemfigoïd gestationis (PG), lichen planus pemphigoides (LPP), Brunsting-Perry pemfigoïd en epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Het 180-kD-antigeen (BP180, BPAG2 of type XVII-collageen) en het 230-kD-antigeen (BP230, BPAG1) zijn de belangrijkste target antigenen bij BP, MMP, LAD, PG, OCP, Brunsting-Perry pemfigoïd en LPP. Bij anti-LN-332 MMP zijn de circulerende autoantilichamen gericht tegen LN-332 en bij EBA tegen collageen VII (C7). Anti-p200-pemfigoïd is een zeldzame vorm van pemfigoïd waarbij autoantistoffen tegen het 200-kDa-eiwit van de lamina lucida worden aangetoond. Er zijn enkele klinische overeenkomsten tussen de verschillende subtypen zoals pral gespannen blaren, erosies en zoals in tegenstelling tot bij pemfigus, een negatief teken van Nikolsky. Echter er zijn ook unieke verschillen qua klinische symptomen, targetantigenen, antilichaamsuubtype, behandeling en prognose te definiëren.

SERRATIEPATROONANALYSE VAN DE DIF

In 2004 is in ons blaarexpertisecentrum de serratiepatroonanalyse van de DIF beschreven waarbij een n-serratie- of een u-serratiepatroon van de immuno-deposities langs de BMZ kan worden aangetoond.¹ Lineaire deposities vanaf de lamina densa en hoger hebben een n-geserreerd patroon, terwijl deposities onder de lamina densa een u-serratiepatroon vertonen. Het u-serratiepatroon ziet men alleen bij de circulerende autoantistoffen tegen C7, zoals bij EBA of bulleuze systemische lupus erythematosus en het n-serratiepatroon bij de overige vormen van het pemfigoidspectrum. Tot op heden wordt er in de dagelijkse praktijk, behoudens in ons blaarexpertisecentrum, de DIF-serratiepatroonanalyse nog weinig toegepast. De minimale toepassing wereldwijd zou te maken kunnen hebben met onzekerheid in de beoordeling van het serratiepatroon of het ontbreken van expertise en training van dermatologen en pathologen. Wij hebben een studie verricht waarin de leerbaarheid van de interpretatie van de DIF-serratiepatroonanalyse wordt getest bij groepen met verschillend niveau van expertise in het pemfigoidspectrum.² Een online nversus-test (www.nversus.umcg.nl) is ontwikkeld die 26 DIF-afbeeldingen van de BMZ bevat, IgG-gekleurd, en gefotografeerd met een 40x en 63x vergroting. Alle afbeeldingen zijn van patiënten met een vorm van pemfigoid. Dertien DIF-afbeeldingen werden getoond voor een instructievideo en dertien DIF-afbeeldingen werden getoond na een instructievideo over de beoordeling van DIF-serratiepatroonanalyse. De deelnemers hadden drie keuzeopties: n-serratie, u-serratie of niet te bepalen. De test werd verricht door drie verschillende groepen deelnemers: i) dermatologen en dermatologen in opleiding (i.o.) van het UMCG, ii) Internationale experts op het gebied van SAIBD, iii) dermatologen en pathologen die deelnamen aan de Groninger Blaarcursus tussen 2002-2012. Het aantal correcte antwoorden van het serratiepatroon was significant hoger na instructie dan voor de instructie (mediaan 9,0 correcte antwoorden versus 11,0 correcte antwoorden, $P < .001$). Deelnemers aan de test toonden een gemiddelde verbetering na instructie van 15,4% in de UMCG-groep (66,7% versus 82,1%), 16,2% in de Internationale expertgroep (67,2% versus 83,4%) en 12,1% in de Blaarcursusgroep (60,7% vs. 72,8%). Het u-serratiepatroon werd beter herkend dan het n-serratiepatroon. Onze conclusie was dat DIF-serratiepatroonanalyse geleerd kan worden onafhankelijk van het expertise-niveau van de beoordelaar.

PRURITIC NON-BULLOUS PEMPHIGOID

In de recent verschenen *Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid* worden jeuk, urticaria en pral gespannen blaren genoemd als de drie belangrijkste kenmerken van BP.³ Verwarrend is de subgroep patiënten met immunopathologische bevindingen passende bij BP, jeuk en jarenlang geen ontwikkeling van blaren. In de literatuur is

er geen consensus hoe deze subgroep te definiëren. Vooralsnog worden er verschillende definities gebruikt zoals *pruritic pemphigoid*, *pemphigoid nodularis*, *papular pemphigoid*, *prurigo-nodularis like pemphigoid*, *non-bullous BP*, *prodromal BP*, *cutaneous pemphigoid* en *BP incipiens*. Om deze subgroep beter te kunnen classificeren hebben wij een serie van vijftien patiënten beschreven met immunopathologische bevindingen passende bij BP, met daarbij pruritus sine materia of jeukende huidafwijkingen zonder blaren.⁴ De diagnose werd gesteld op basis van een positieve DIF met IgG en/of C3c langs de BMZ, of zoutsplijt (SSS) epidermale binding van IgG in combinatie met een positieve ELISA (NC16A of BP230). De klinische symptomen waren heterogeen en bestonden uit: pruritus sine materia (geen primaire efflorescenties), eczematuze, urticariele, papuleuze en/of nodulaire huidafwijkingen. Behandeling met potente topische corticosteroïden (CS) of methotrexaat (5-15mg/week) gaf complete remissie in elf patiënten. Om de dermatoloog te prikkelen om aan pemfigoid te denken bij ouderen met jeuk zonder blaren stelden wij de allesomvattende definitie voor: *pruritic non-bullous pemphigoid*. Wij stelden dat wanneer een oudere patiënt met therapeutisch refractaire jeuk met of zonder huidafwijkingen, zich presenteert op de polikliniek, DIF en IIF verricht moeten worden om de diagnose *pruritic non-bullous pemphigoid* aan te tonen of uit te sluiten.

SYSTEMISCH TRANSCUTAAN CLOBETASOL-THERAPIE

Behandeling van BP is een hele uitdaging gezien de oudere leeftijd van de patiënt en de comorbiditeiten zoals neurologische en cardiovasculaire ziektes die zijn geassocieerd met de leeftijd en met BP. De huidige aanbevolen behandeling bestaat uit systemische CS, echter hoge significante morbiditeit en mortaliteit is beschreven. Studies hebben aangetoond dat topicale potente CS veiliger zijn dan behandeling met orale CS voor BP.⁵ Naar aanleiding van deze resultaten hebben wij in een retrospectieve



Dr. Jorrit Terra met zijn paranimfen.

analyse de effectiviteit en bijwerkingen van de applicatie van clobetasol propionate crème van kaak tot teen bij patiënten met milde of ernstige BP onderzocht. Verder analyseerden wij de cortisolspiegel en eosinofiele granulocyten in een aantal geselecteerde patiënten om het systeemisch effect van deze behandeling te beoordelen.⁶ In totaal werden er 40 milde en 34 ernstige BP-patiënten, behandeld met clobetasol propionate crème (dosis 20-40g/dag) van kaak tot teen. Patiënten met milde BP bereikten in 90% ziektecontrole en in ernstige BP in 73,5%. Complete remissie werd in 64,1% (35,9% zonder therapie en 28,2% met therapie) bereikt bij milde BP versus 41,2% (5,9% zonder therapie en 35,3% met therapie) bij ernstige BP. Lokale bijwerkingen bestonden vooral uit huidatrofie (14,9%) en purpura (5,4%). Systemische bijwerkingen waren schaars (n = 3) en bestonden uit een diepveneuze trombose, hypertrichosis en bijnierschorsinsufficiëntie. Systemisch effecten van de topische behandeling met clobetasol propionate crème van kaak tot teen werden geobserveerd door daling van de perifere eosinofielen, en een daling in het cortisol van de ochtendurine. Deze resultaten tonen aan dat clobetasol propionate crème van kaak tot teen een effectieve en veilige behandeling is in de inductiefase van de behande-

ling van patiënten met milde en ernstige BP en naast lokale tevens systemische effecten heeft.

LITERATUUR

1. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, et al. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
2. Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, et al. The n-vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:100-5.
3. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2011;Nov 5.
4. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, et al. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatology* 2013;149:950-3.
5. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
6. Terra JB, Potte WJ, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; (Epub ahead of print)

Risk of cancer after coal tar treatment

J.H.J. Roelofzen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Streektziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk

Correspondentieadres:

Dr. J.H.J. Hendricksen-Roelofzen
Streektziekenhuis Koningin Beatrix
Afdeling Dermatologie
Postbus 9005
7100 GG Winterswijk
E-mail: J.Hendricksen@skbwinterswijk.nl

Op 19 september 2013 promoveerde Judith H.J. Roelofzen aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift *Risk of cancer after coal tar treatment*. Het onderzoek vond plaats op de afdeling Health Evidence van het Radboudumc in samenwerking met de afdeling



Dermatologie, onder begeleiding van de promotoren prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en prof. dr. L.A.L.M. Kiemeny en de copromotoren dr. P.G.M. van der Valk en dr. K.K.H. Aben.

HET GEBRUIK VAN TEER IN DE DERMATOLOGIE

Teerzalfen worden al decennia gebruikt bij de behandeling van psoriasis en eczeem. Het is een mengsel van meer dan 10.000 chemische stoffen waarvan slechts een klein deel geïdentificeerd is. Wel is bekend dat koolteer polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) bevat en dat een aantal van deze PAK's carcinogeen zijn, zoals benzo(a)pyreen en benz(a)antracene.¹ Werknemers die langdurig zijn blootgesteld aan PAK's hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diverse vormen van kanker, zoals longkanker, blaaskanker en huidkanker.

Door het toegenomen bewustzijn van de mogelijk kankerverwekkende stoffen in koolteerzalfen, lijken dermatologen terughoudender te zijn met het voorschrijven van deze zalfen bij psoriasis en eczeem. Om de rol van koolteer in de behandeling van psoriasis en eczeem te evalueren in het geheel van alle andere beschikbare therapieën, werd een enquête uitgevoerd onder Nederlandse en Vlaamse dermatologen. De resultaten van de enquête lieten zien dat koolteerzalfen nog door 63% van de dermatologen wordt voorgeschreven bij eczeem en 49% van de dermatologen gaf aan koolteerzalfen voor te schrijven bij psoriasis.² Wel gaf 25% van de dermatologen aan dat zij koolteerzalfen niet meer voorschrijven of dit minder vaak doen. De meest genoemde redenen voor het verminderde gebruik waren de moeilijke verkrijgbaarheid bij apothekers, het patiëntonvriendelijke gebruik en het mogelijke carcinogene effect.

RISICO OP KANKER NA HET GEBRUIK VAN KOOLTEER

Werknemers zijn vaak langdurig blootgesteld aan een lage dosis, terwijl patiënten kortdurend een hoge blootstelling aan PAK's krijgen tijdens een behandeling met koolteer. De resultaten van studies in de beroepsmatige setting zijn dan ook niet één op één te extrapoleren naar de dermatologische praktijk.

Om het risico op kanker na het gebruik van koolteerzalfen bij patiënten met psoriasis en eczeem te onderzoeken werd de LATER-studie (Late effecten van teer bij eczeem en psoriasis; de Radboud-studie) opgezet. In deze grootschalige historische cohortstudie werden ruim 13.000 patiënten geïncludeerd die tussen 1960 en 1990 waren gediagnosticeerd met psoriasis of eczeem. Gegevens over de huidziekte, behandelingen die werden voorgeschreven en het voorkomen van kanker werden verkregen uit medische dossiers en vragenlijsten. Gegevens over het voorkomen van kanker werden aangevuld met gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie. Voor overleden patiënten werd informatie over kanker

verkregen uit de doodsoorzakenregistratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

Uit de resultaten van de analyses bleek dat er geen verhoogd risico was op kanker na het gebruik van koolteerzalfen (hazard ratio (HR) 0,92; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0,79-1,08). Ook wanneer er apart werd gekeken naar het voorkomen van huidkanker en niet-huidkanker werd er geen verhoogd risico gevonden (HR huidkanker: 1,09; 95% BI = 0,69-1,72 en HR niet-huidkanker: 0,92; 95% BI = 0,78-1,09).³

Nadat koolteer op de huid is aangebracht, wordt het geabsorbeerd en gemetaboliseerd. Tijdens dit proces worden diverse metabolieten van koolteer in de urine uitgescheiden waardoor er theoretisch een verhoogd risico op blaaskanker zou kunnen zijn. In een case-controlestudie werd de associatie tussen het dermatologisch gebruik van koolteer en blaaskanker bestudeerd.⁴ 1387 patiënten met blaaskanker en 3527 controles werden geïncludeerd. Vragenlijsten werden gebruikt om informatie te verzamelen over het gebruik van koolteer, het voorkomen van huidziekten en risicofactoren voor blaaskanker. Er werd geen associatie gevonden tussen het gebruik van koolteer en blaaskanker.

RISICO OP KANKER BIJ PATIËNTEN MET PSORIASIS OF ECZEEM, ONAFHANKELIJK VAN BEHANDELING

Psoriasis en eczeem zijn veelvoorkomende inflammatoire huidziekten waarin een hyperreactief immuunsysteem tot chronische inflammatie leidt. Door de chronische stimulatie van cellen van het immuunsysteem, hebben deze patiënten mogelijk een verhoogd risico op kanker. In veel studies is het risico op kanker bij patiënten met psoriasis en eczeem onderzocht waarbij in de meerderheid van deze studies een verhoogd risico op kanker werd gevonden. In deze studies waren veel patiënten behandeld met carcinogene middelen zoals cyclosporine en PUVA waardoor het niet mogelijk was om het aandeel van het effect van deze behandelingen op het risico op kanker uit te filteren.



De uitreiking van de bul door professor Bart Kiemeny.

In de LATER-studie zijn gegevens verzameld over alle behandelingen die de patiënten hebben gekregen. Uit deze onderzoeksgroep werden alle patiënten geselecteerd die alleen waren behandeld met lokale corticosteroiden of neutrale zalven. Deze groep kan worden beschouwd als een onbehandelde groep omdat deze vormen van behandeling het risico op kanker niet beïnvloeden. Het aantal gediagnosticeerde tumoren in het cohort werd vergeleken met het voorkomen van kanker in de algemene bevolking. Hiervoor werden incidentiecijfers van de Nederlandse Kankerregistratie gebruikt.

Het risico op kanker in het gehele cohort van patiënten met psoriasis en eczeem was licht verhoogd (*Standardized incidence ratio* (SIR) psoriasis: 1,07; 95% BI = 0,98-1,16 en SIR eczeem: 1,09; 95% BI = 1,01-1,16).⁵ Ook in de onbehandelde groep patiënten met psoriasis en eczeem werd er een licht verhoogd risico op kanker gevonden (SIR psoriasis: 1,20; 95% BI = 0,98-1,22) en SIR eczeem: 1,10; 95% BI = 0,98-1,22).

De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten met psoriasis en eczeem een licht verhoogd risico op kanker hebben, onafhankelijk van behandeling.

DE OMZETTING VAN KOOLTEER IN DE HUID

Bij dermatologisch gebruik is de huid één van de belangrijkste opnameroutes van PAK's. 1-hydroxypyreen (1-OHP), de belangrijkste metaboliet van pyreen, kan worden gebruikt als biomarker voor dermale opname en omzetting van PAK's.

Psoriasis wordt gekenmerkt door hyperproliferatie van de epidermis waardoor deze verdikt is. Ook is de barrièrefunctie verstoord waardoor er verandering optreedt van de permeabiliteit van de huid. Hierdoor zou de metabolisatie van PAK's in de huid bij psoriasis kunnen verschillen van gezonde huid. Het carcinogene effect van koolteer zou door de verstoorde permeabiliteit van de huid en een mogelijk andere metabolisatie van PAK's anders kunnen zijn bij patiënten met psoriasis ten opzichte van gezonde vrijwilligers.

Om mogelijke verschillen in dermale absorptie en metabolisatie van PAK's na koolteerblootstelling te onderzoeken, werd een pilotstudie uitgevoerd bij tien patiënten met psoriasis en tien gezonde vrijwilligers.

Huidbiopten werden afgenomen vóór het aanbrengen van koolteer en nadat de koolteerzalf na 96 uur blootstelling werd verwijderd. Uit de biopten werd DNA geïsoleerd om het gehalte aan PAK-DNA-adducten te bepalen. Urinemonsters werden verzameld vóór het aanbrengen van de koolteerzalf, tijdens de onderzoeksperiode en na 96 uur blootstelling. In de urinemonsters werd het gehalte aan 1-hydroxypyreen bepaald.

48 uur na blootstelling aan koolteerzalf werd een statistisch significant hogere 1-OHP-excretie gevonden bij de gezonde vrijwilligers ten opzichte van de patiënten met psoriasis.⁶ Vóór het aanbrengen van koolteer was het PAK-DNA-adductengehalte in beide onderzoeksgroepen gelijk, maar na 96 uur blootstelling was het gehalte aan PAK-DNA-adducten hoger bij de gezonde vrijwilligers dan bij de psoriasispatiënten.

Deze resultaten suggereren een lager carcinogeenrisico bij psoriasis door een verminderde absorptie en bioactivatie van PAK's. Er is meer onderzoek nodig om de gevonden resultaten op cellulair niveau te kunnen verklaren.

LITERATUUR

1. Roelofzen JHJ, Aben KKH, Valk PGM van der, Houtum JLM van, Kerkhof PC van de, Kiemeny LALM. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2007;12:1-6.
2. Roelofzen JHJ, Aben KKH, Khawar AJM, Kerkhof PCM van de, Kiemeny LALM, Valk PGM van der. Treatment policy for psoriasis and eczema: a survey among dermatologists in the Netherlands and Belgian Flanders. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):416-421.
3. Roelofzen JHJ, Aben KKH, Oldenhof UTH, Coenraads PJ, Alkemade HA, Kerkhof PCM van de, et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2009;130:953-61.
4. Roelofzen JHJ, Aben KKH, Kerkhof PCM van de, Valk PGM van der, Kiemeny LALM. Dermatological exposure to coal tar and bladder cancer risk: a case-control study. Accepted in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*.
5. Roelofzen JHJ, Aben KKH, Oldenhof UTH, Coenraads PJ, Alkemade HA, Kerkhof PCM van de, et al. Treatment-independent risk of cancer in patients with psoriasis or eczema. Submitted.
6. Roelofzen JHJ, Valk PGM van der, Godschalk R, Seidel A, Golsteijn L, Bekker C, et al. DNA adducts in skin biopsies and 1-hydroxypyrene in urine of psoriasis patients and healthy volunteers following treatment with coal tar. *Toxicology Letters* 2012, 213(1):39-44.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Komt een vrouw bij de huidddokter

E.R. Mutsaers¹, M.B. Maessen-Visch²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, Rijnstate Ziekenhuis, locatie Velp

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate Ziekenhuis, locatie Velp

Correspondentieadres:

Drs. E.R. Mutsaers

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: e.r.mutsaers@lumc.nl

Een 59-jarige vrouw werd verwezen voor screening van veneuze insufficiëntie. Sinds enkele maanden had zij een progressief vermoeid gevoel in haar benen, gepaard gaande met dikke enkels. De flebologische voorgeschiedenis was blanco. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan de benen discreet pitting oedeem zonder tekenen van chronisch veneuze insufficiëntie. Het teken van Stemmer was dubieus positief. Een veneuze duplex van de benen en een lymfescan werden verricht. Beide onderzoeken leverden geen afwijkingen op. Bij het bespreken van deze geruststellende uitslagen gaf patiënte echter aan dat zij de afgelopen maanden oververmoeid was geraakt. Daarnaast was er sprake van onbedoeld gewichtsverlies. Zij had 43 pakjaren gerookt en was enkele maanden geleden gestopt. Bij nader onderzoek was er sprake van horlogeglasnagels.



Met spoed werd er een X-thorax verricht, waarbij er een groot ruimte-innemend proces gezien werd in de linkeronderkwab van de long van 8 x 7cm. Na verder onderzoek door de longarts werd de diagnose grootcellig bronchuscarcinoom T4N3Mo, stadium IIIB gesteld, waarvoor chemo-radiotherapie gestart werd.

DIAGNOSE

Horlogeglasnagels bij een longmaligniteit.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

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



Figuur 1.

ANAMNESE

Een opgewekte omvangrijke patiënte vraagt u bij binnenkomst “Kijkt u eens naar mijn benen, dokter, wat vindt u daar van? Al jaren zijn ze steeds maar dikker aan het worden. Mijn huisarts zegt dat het lymfoedeem is. Denkt u dat ook?”

LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet de hiernaast afgebeelde benen van een obese patiënte. De zwelling voelt zacht aan en bij druk (die gelet op patiëntes reactie erg pijnlijk is) kunt u behalve net boven de enkels nauwelijks pitting oedeem vinden. Aan de voeten ziet u geen oedeem van betekenis.

VRAGEN

1. Waarom denkt u dat dit geen lymfoedeem is?
2. Wat is uw waarschijnlijkheidsdiagnose en wat zijn de kenmerken van deze aandoening?
3. Hoe onderscheidt u de aandoening van lymfoedeem en van twee andere afwijkingen die met toename van vet in (onder meer) de benen gepaard gaan?
4. Wat heeft u patiënte, wanneer uw waarschijnlijkheidsdiagnose de definitieve diagnose is geworden, therapeutisch te bieden?

De antwoorden vindt u op pagina 686.

HUID OP DOEK EN BOEK

Rottige 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:

Frans Meulenberg

E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

Wat is *De huid* van Wim Hage voor boek? In zijn eigen toelichting op de achterflap schrijft Hage: "Het boek is geen autobiografie. Het is een bewerking, een roman." Daarnaast blijkt dat hij het oorspronkelijke manuscript schreef toen hij 18 was. Decennia later vond hij het manuscript terug en werkte hij het om tot een roman. Daarbij bleef één ding centraal staan: "Door alles heen loopt een komen en gaan van huidziektes, die je jeugd vergallen en je nog onzekerder maken dan je al bent op die leeftijd. Je voelt je uiteindelijk gevangen in die rottige huid, en je wilt ontsnappen. Uit je eigen lichaam." De toon is daarmee gezet.

MIERENHUID

In de openingsaline drukt Hage het gaspedaal in met zijn volle gewicht, in een scène met duizenden mieren:

"Over zijn naakte huid kropen duizenden mieren; gefascineerd had hij toegekeken hoe die krioelende, nerveus golvende mierenmassa zich als zwart plastic strak rond zijn lichaam begon te spannen, hem als een tweede, veel te krappe huid omsluitend, hoe ten slotte die macabere mierenmassa zijn huid werd, een bewegende losse huid: zwart, glimmend, onrustig trillend, een huid van dreigende, hongerige mieren."



Mierenhuid.



Het begin van een lange nachtmerrie, beseft hij, als hij ontwaakt met zijn tanden bijtend in het kussen. Twee thema's overheersen het boek: de ontdekking van de eigen homoseksualiteit en allerlei nare huidkwalen die voor hem vaak een belemmering zijn in het seksuele verkeer. De keur aan kwalen die voorbijkomen zijn kleurrijk: dauwworm (als baby), eczeem in diverse vormen, psoriasis, voetschimmel, schaamluis, galbulten en schurft. Een bureaulamp kan een onthullend effect hebben. Er ligt een rode gloed over zijn lichaam: "Zoveel vlekjes en pukkeltjes en schilfers had hij nog nooit gezien." Hij beziet het "kraterlandschap" op zijn huid, propvol kleine bobbeltjes die her en der als een groepjes atollen over zijn huid verdeeld liggen. En hij overpeinst:

"Een angstaanjagend landschap beefde voor zijn ogen. Duizenden spelden leken van binnen uit de huid naar buiten te prikken. (...) Als een brandmerk moest hij ze zijn hele leven op zijn huid dragen. Dit leed was niet meer weg te wassen, nooit."

Hij ervaart de kwalen als een oudtestamentische vloek, waarvoor geen reiniging bestaat. En behalve altijd zichtbaar, ook chronisch voelbaar door de gekmakende jeuk.

SLAOLIE

Natuurlijk zoekt hij naar een remedie voor de kwalen. Maar geen enkele genezer kan hem helpen, inclusief het leger dermatologen dat aan hem voorbijtrekt. Zijn wantrouwen groeit: “Die huidarts gebruikte hem als melkkoetje met zijn dure brouwsels.” De conflicterende adviezen helpen bepaald niet om dat vertrouwen te herstellen. De ene arts zegt dat hij zich vaker moet wassen, waar een ander hem dat met veel aplomb verbiedt.

“Bij het vorige zalfje – een naar geel zichtbaar goedje – had de arts hem gezegd dat hij voor het aanbrengen van de nieuwe zalf de oude moest verwijderen met slaolie; met moeite kon hij zijn cynisme bedwingen: ‘Schrijf dan ook even een recept voor die slaolie man’.”

De grondtoon van de roman is woede (“wat zijn julie voor klungels”) met schaamte als aanjager. Als roman mag het boek mislukt heten – verbrokken geheel, weinig plottekening, nauwelijks uitdieping van de karakters – als evocatie van hoe een mens gebukt kan gaan onder zijn huidkwalen, is het een uitzonderlijk boek.

BIERFLESJE

Waar de hoofdpersoon wenst te ontsnappen uit zijn cocon, loopt dat op een falen uit. De vereenzelviging

met de huid blijft: “Die huidziekte zat als beton om hem heen gegoten, er was niets meer te zien, er viel niets meer te bewegen, er was alleen die huid.” Dit proces van verstening (petrificatie) is een bekend motief in de wereldliteratuur, en al vaker gebezigt door literaire auteurs, van Ovidius via Jacques Hamelink tot aan Christoph Ransmayr. Een uitweg lijkt onmogelijk. Toch biedt het slot van de roman een doorbraak, dankzij een bierflesje:

“Met een scherf van de kapotgeslagen pilsfles sneed hij de huid van zijn lichaam open. Een ondragelijke pijn gilde door zijn hoofd en leek hem te verdoven. Langzaam ontsnapte hij uit zijn lichaam, zijn vel, zijn huid.”

Een louteringproces. Zou het?



Huid van beton.

OPROEP

Ruimt u af en toe de zolder, de studeerkamer, of de spreekkamer op? Dan komt u vast van alles tegen, waarvan u niet weet wat u ermee moet doen. Dit kunnen zaken zijn, die boeiend zijn voor de historie van de vereniging. Wij denken aan oude boeken, proefschriften en historisch interessant instrumentarium. Tevens zijn we bijzonder geïnteresseerd in de eerste jaargangen van ons tijdschrift en in – vooral de oudste – jaarboeken.

Indien u een en ander opdiept en het zou willen doneren aan het archief van de NVDV, zou ons dat zeer welkom zijn! Over transport, ophalen etc. kunt u contact opnemen met Jannes van Everdingen J.vanEverdingen@nvdv.nl of met mij auguste.glastra@gmail.com

Auguste Glastra, secretaris Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

1a, 2f, 3a, 4c, 5c

Histopathologische beschrijving

(zie tevens figuren 3 en 4)

Epidermis: stratum corneum met compacte hyperkeratose en parakeratose met ronde kernresten. Stratum malpighii (levende cellen van de epidermis) met uitgesproken papillomatose, acanthose en grofkorrelige hypergranulose.

Dermis: fibrose met toename van fibroblasten, toename van (deels verwijde) hoogoplopende capillairen met daarin ophoping van erythrocyten.

Subcutis: niet afgebeeld.

Diagnose

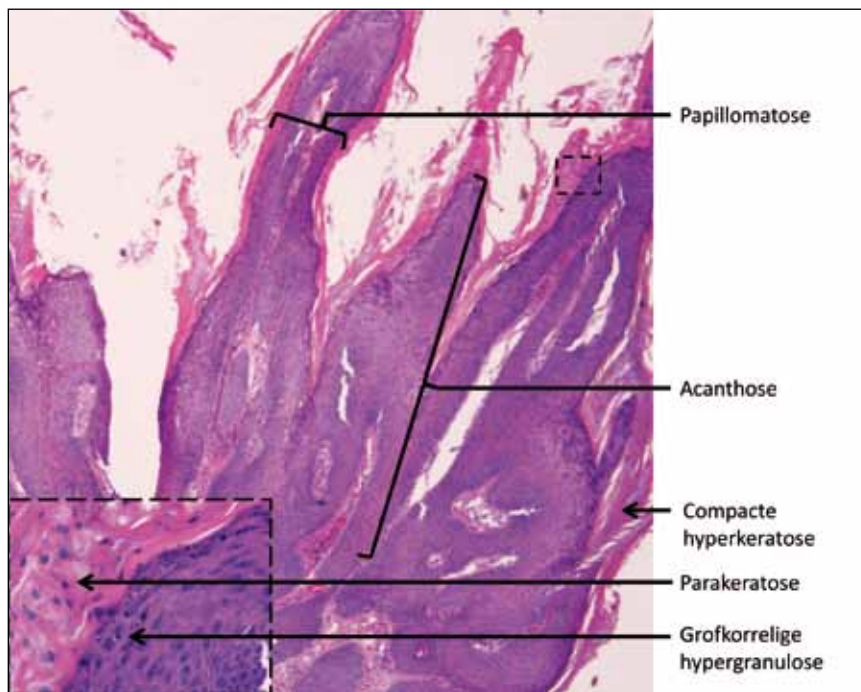
Verruca vulgaris

Bespreking

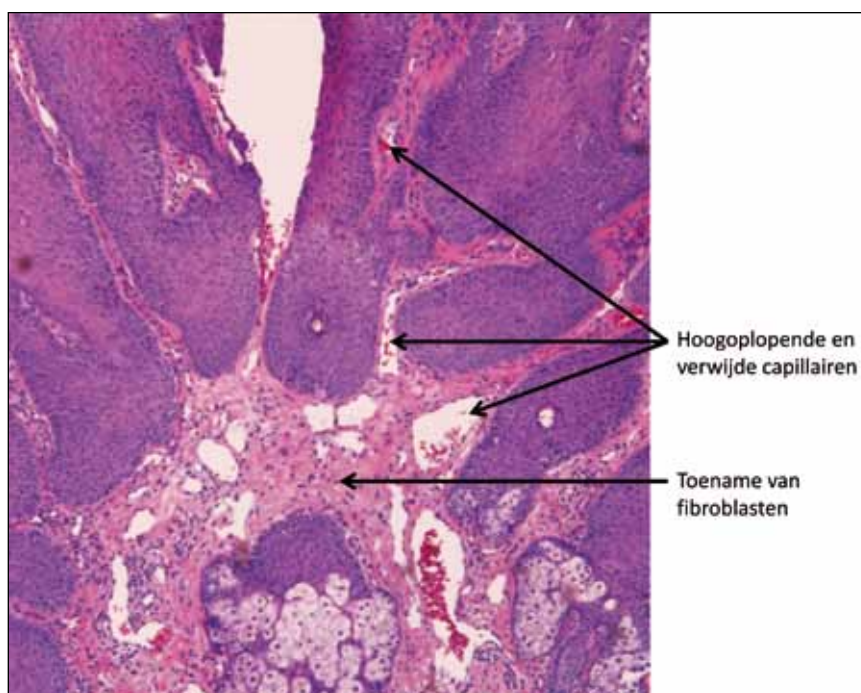
De histopathologie van verrucae vulgares kenmerkt zich door uitgesproken **papillomatose** (vingervormige epidermale hyperplasie) en **acanthose**. Het kan lijken alsof de vingervormige retelijsen naar een denkbeeldig middelpunt wijzen (**centripetale groeiwijze**). Het stratum corneum toont compacte **hyperkeratose** met focaal **parakeratose**. Er zijn **virale kenmerken** aanwezig: **parakeratose met ronde kernresten** (normale parakeratose heeft afgeplatte kernresten), **grofkorrelige hypergranulose** (stratum granulosum met prominente keratohyaline granulae), **vacuolisatie van keratinocyten**, soms te zien als **koilocyten** (dense kern omgeven door een halo van helder cytoplasma) en **meerkernigheid**. In de papillaire dermis kunnen **fibrotische veranderingen** te zien zijn, evenals toegenomen en verwijde hoogoplopende capillairen met **ophoping van erythrocyten** en **erythrocyten-extrasvasatie**.

Verrucae vulgares worden over het algemeen veroorzaakt door HPV type 1, 2, 3 en 4. In de histologische differentiële diagnose staan andere

(mogelijk) door het HPV-virus veroorzaakte ziektebeelden met in meer of mindere mate aanwezigheid van de hierboven genoemde virale kenmerken. Dit zijn het condyloma acuminatum, de verruca plana, het verruciform xanthoom, de verruca plantaris en de verruca filiformis. Condylomen hebben een meer polypoïde groeiwijze en verrucae planae laten geen papillomatose zien (vlakke papel) en hebben meer uitgesproken koilocytose en hypergranulose. De histopathologie van een verruciform xanthoom wordt gekenmerkt door een ophoping van schuimcellen in het bindweefsel. Varianten van de verruca vulgaris zijn de verruca filiformis, met een smalle basis en zeer uitgesproken langwerpige papillomatose (dit valt in deze casus te overwegen) en



Figuur 3.



Figuur 4.

de verruca plantaris, met minder uitgesproken papillomatose bij een endofytische groeiwijze door druk van buitenaf. Ook de benigne 'wratjes' die niet in verband worden gebracht met het HPV-virus, zoals de verucca seborrhoica, de stuccokeratose en de papillomateuze melanocytaire naevus, kunnen histopathologisch enigszins overeenkomen met de verruca vulgaris. Bij deze ziektebeelden ontbreken echter de virale kenmerken. De maligne differentiële diagnose bestaat uit een verruceuze morbus Bowen, papillomateus plaveiselcelcarcinoom en het zogenaamde verruceus carcinoom. Dit laatste betreft een goed-gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom dat in de meeste gevallen palmoplantair gelokaliseerd is. Verruceuze carcinomen onderscheiden zich door een geringe celatypie en een infiltratieve groeiwijze met *pushing borders*. De diagnose van alle bovenstaande wrachtige tumoren wordt in combinatie met de klinische kenmerken en lokalisatie gesteld. De link tussen de kliniek en de histologische kenmerken wordt in tabel 1 gemaakt. De zogenaamde *black dots* worden, in tegenstelling tot wat men veelal veronderstelt, niet door getromboseerde capillairen veroorzaakt maar door stase en extravasatie van erythrocyten.

Tabel 1. Verruca vulgaris, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
keratotische papel	hyperkeratose en acanthose
verruceus aspect	papillomatose
black dots	stase en extravasatie van erythrocyten

DERMATOSCOPIE

Oplossing

1C, 2D, 3A, 4B

Toelichting Quiz

Alopecia areata wordt gekenmerkt door pleksgewijze niet verlittekenende haaruitval met histologisch een perifolliculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat. De diagnose wordt op het klinisch beeld gesteld. Dermatoscopie van de hoofdhuid (trichoscopie) kan een nuttige aanvullende diagnostische techniek zijn. Alopecia areata kenmerkt zich dermatoscopisch door gele dots, zwarte dots, afgebroken haren, taps toelopende haren (uitroeptekenharen en *coudability* haren) en geclusterde korte vellusharen. Gele dots zijn ronde of polycyclische gele tot geel-roze dots, die histologisch corresponderen met uitgezette infundibulaire ostia gevuld met talg en afgebroken folliculaire keratinocyten. Gele dots zijn sensitief voor de diagnose alopecia areata maar niet specifiek. Zwarte dots en afgebroken haren corresponderen met gefragmenteerde en afgebroken haarschachten en zijn samen met taps toelopende haren een teken van ziekteactiviteit. Uitroeptekenharen en *coudability* haren zijn taps (richting haarfollikel) toelopende haren. Uitroeptekenharen zijn afgebroken haren met een dikker uiteinde, die vooral aan de randen van de kale plekken worden gezien. Deze haren zijn kenmerkend voor alopecia areata. *Coudability* haren zijn haren van normale lengte met een dunne proximale haarschacht en een dikker uiteinde. Een andere belangrijke dermatoscopische bevinding bij alopecia areata zijn geclusterde korte (soms gedepigmenteerde) vellusharen (< 10 mm). Deze vellusharen zijn negatief gecorreleerd met ziekteactiviteit.



Figuur. Dermatoscopisch detail van de hoofdhuid. Gele dots (blauwe pijltjes), zwarte dots (groene pijltjes), afgebroken haar (rood pijltje) en vellusharen (zwarte pijltjes)

LITERATUUR

- Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1040-8.
- Inui S, Nakajima T, Nakagawa K et al. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol*. 2008;47(7):688-93.

TEST UW KENNIS

1. Het gebrek aan pitting oedeem en vooral het feit dat de voeten niet gezwollen zijn pleit sterk tegen lymfoedeem.

2. Deze aandoening, die hier wel op zijn ergst gepresenteerd wordt, heet LIPO-OEDEEM. Dit is een klinisch syndroom dat wordt gekenmerkt door een symmetrische toename van onderhuids vetweefsel aan de benen, heupen en (soms) onderarmen, en dat vrijwel alleen bij vrouwen optreedt. De oorzaak en prevalentie zijn onbekend. Er is vaak een familiale aanleg, zodat de aandoening waarschijnlijk genetisch bepaald is. De naam lipo-oedeem (synoniem: lipooedeem) is feitelijk onjuist, omdat oedeem geen onderdeel van het ziektebeeld uitmaakt. De verschijnselen van lipo-oedeem ontstaan meestal tijdens of na de puberteit en zijn langzaam progressief. De mildere vormen worden vaak betiteld als een 'zwaar onderstel' (typus rusticanus) (figuur 2). De zwelling door vettoename is dubbelzijdig en symmetrisch gelokaliseerd aan de onderbenen, bovenbenen, heupen, dijën, billen, binnenzijde van de knieën en soms de onderarmen. Het verstrijken van de enkelcoullissen kan een vroeg teken zijn. Kenmerkend is dat de voetruggen (of handruggen) altijd slank blijven. Eerst is de huid nog vlak, maar is de subcutis vergroot en voelt bij palpatie aan als 'piep-schuimballetjes in een plastic zak' (stadium 1). Later ontstaan kleinere en grotere subcutane zwellingen en de huid krijgt een onregelmatig hobbelig aspect (stadium 2) (figuur 3) en daarna kunnen de deformiteiten aan de huid nog ernstiger worden (stadium 3). Bij 50% van de patiënten is er algehele obesitas. Patiënten kunnen klagen over een zwaar en oncomfortabel gevoel in de benen, pijn, pijn bij druk (vooral op de scheenbenen), koud gevoel in de onderbenen en neiging tot bloedingstoringen. De zwelling en pijn verergeren bij inspanning en warm weer. Er is geen pitting oedeem (behalve soms aan het einde van de dag, vooral bij warm weer) en hoog houden van de benen geeft geen verbetering. In het beginstadium is de lymfedrainage normaal of bijna normaal, maar later kan lymfogene dysfunctie optreden, waardoor secundair lymfoedeem ontstaat en ook de voeten gaan opzwellen: lipolymfoedeem. Sommige patiënten met lipo-oedeem hebben ook chronische veneuze insufficiëntie, een combinatie die lipofleboedeem genoemd wordt.



Figuur 2. Lipo-oedeem in vroeg stadium.

3. Lipo-oedeem moet vooral onderscheiden worden van lymfoedeem, lipohypertrofie en obesitas. Differentieeldiagnostische parameters zijn opgesomd in de tabel. Bij lymfoedeem zijn de voeten nagenoeg altijd gezwollen (figuur 4). Lipohypertrofie is een symmetrische toename van subcutaan vet bij vrouwen in de armen en de benen. Volgens



Figuur 3. Lipo-oedeem stadium 2. De zwelling houdt op boven de voeten en de huid heeft aan de voorzijde een hobbelig aspect.



Figuur 4. Lymfoedeem: de voeten zijn gezwollen en (lymf)oedemateus.

sommigen zou aan lipo-oedeem altijd lipohypertrofie voorafgaan. Het verschil met lipo-oedeem is vooral de afwezigheid van oedeem (ook bij lipo-oedeem lang niet altijd aanwezig) en van drukpijn bij lipohypertrofie. Dynamische lymfescintigrafie kan lymfoedeem uitsluiten, maar is bij gestoorde mobiliteit niet goed uit te voeren.

Tabel. Differentiële diagnose van lipo-oedeem*.

Parameter	Lipo-oedeem	Lymfoedeem	Lipohypertrofie	Obesitas
<i>Anamnese</i>				
Geslacht	vrouwen	vrouwen, mannen	vrouwen	vrouwen, mannen
Beginleeftijd	10-30 jaar	primair: meestal <15 jaar (congenitaal of praecox), soms >35 jaar (tarda); secundair: volwassen leeftijd	10-30 jaar	bij kinderen of volwassenen
Positieve familieanamnese	vaak	bij primair lymfoedeem	mogelijk	vaak
Bewezen erfelijke factor	afwezig	aanwezig bij primair lymfoedeem	afwezig	afwezig
Erysipelas in voorgeschiedenis	neen	vaak	neen	neen
Progressie	aangedane lichaamsdelen	van distaal naar proximaal (bij primair lymfoedeem)	afwezig	gehele lichaam, bij meeste mannen en sommige vrouwen vooral op de romp
Respons op dieet	neen	neen	neen	ja
Effect van opheffen (vermindering van oedeem)	minimaal	alleen in beginfase	geen	geen
Neiging tot bloeduitstortingen	ja	neen	neen	neen
<i>Lichamelijk onderzoek</i>				
Bilateraal aanwezig	altijd	primair: vaak secundair: zelden	altijd	altijd
Betrokkenheid voeten	neen	vaak	neen	vaak
Consistentie weefsel bij palpatie	zacht-vast	vast	zacht	zacht
Pitting oedeem	minimaal	altijd in wisselende mate	afwezig	afwezig
Pijn bij druk	meestal	afwezig	afwezig	afwezig
Positief teken van Stemmer #	afwezig	aanwezig	afwezig	afwezig

* aangepast van Langendoen et al. 2009

Als men met de vingers de huid van de voetrug proximaal van de tweede teen beetpakt, dan moet dit een dun plooitje opleveren. Een vastaanvoelende verdikking van het onderhuidse weefsel en een verbreding van de plooï (als die nog op te tillen is) is een sterke aanwijzing voor lymfoedeem: positief teken van Stemmer.

- De behandeling van lipo-oedeem is moeizaam. Patiënten moeten zoveel mogelijk bewegen en gewichtstoename dient te worden voorkomen. Afvallen, ofschoon bij obesitas aan te bevelen, heeft geen effect op de lipohypertrofie-component. Bij eveneens aanwezig lymfoedeem (lipolymfoedeem) of oedeem door chronische veneuze insufficiëntie (lipofleboedeem) kunnen vochtmobiliserende behandelingen als lymfedrainage en compressietherapie met compressieve verbanden en therapeutisch elastische kousen waarde hebben. In afwezigheid van oedeem kunnen kousen soms nuttig zijn bij het verbeteren van pijnklachten en het tegengaan van een lymfoedeemcomponent. Begeleiding door een huidtherapeut kan wenselijk zijn. Bij onvoldoende resultaat van conservatieve therapie kan liposuctie een aanzienlijke verbetering geven van de pijnklachten, functionaliteit en lichaamsbouw. De aanleg voor lipo-oedeem blijft echter ook na chirurgische behandeling aanwezig.

LITERATUUR

- Groot AC de, Toonstra J, Lorist JM. Dermatologie voor huidtherapeuten. Den Haag: Boom Lemma Uitgevers, 2012:413-5.
- Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de dermatologie – deel 2. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:159-61.
- Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TEC, Neumann HAM. Lipoedema, from clinical presentation to therapy. A review of the literature. Br J Dermatol 2009;161:980-6.