



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

ARTIKELEN

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. 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 ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

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 REDACTEUREN

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, dr. 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

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- 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 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

TEN GELEIDE

Etnische dermatologie en importdermatosen 63

PROGRAMMA

65

ARTIKELEN SNNDV NASCHOLING

Een blanke en een zwarte huid 69

Acneïforme dermatosen en keloïden 73

Melanonychia 77

Terug uit de tropen: jeukende dermatosen 84

Infectieuze ulcera bij reizigers uit de tropen 88

Lepra en hiv, twee vaak zichtbare aandoeningen met een grote impact op de kwaliteit van leven 93

De ziekte van Behçet: diagnose door de dermatoloog 95

De immuuncompromitteerde reiziger naar de tropen: een goede voorbereiding 102

Koorts en huiduitslag bij terugkeer uit de tropen 107

ARTIKELEN

Diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen versie 2014-2015 117

VERENIGING

Prikkelbeheersing in de spreekkamer 120

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij door Lisanne Secker. Het schilderij is er één uit een serie van drie, getiteld *Afrikaanse vrouwen*, uit 2006.

Thema voor 2014: 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



TEN GELEIDE

Etnische dermatologie en importdermatosen

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u zeer hartelijk welkom op de themadag Etnische dermatologie en importdermatosen. Op deze themadag zal de dermatologie van de donkere huid centraal staan en zullen een aantal frequente importdermatosen toegelicht worden. Heel wat dermatosen hebben bij patiënten met een donker huidtype een voor ons minder kenmerkende en vaak verwarrende presentatie. Daarom zal deze themadag openen met een rijk geïllustreerd overzicht van de kliniek van veel voorkomende huidziekten in de donkere versus de blanke huid. Vervolgens trekken we naar de tropen. Of, beter gezegd, komt de patiënt terug uit de tropen met een ulcus, met jeuk of met koorts en uitslag. De steeds groter wordende reizende populatie maakt dat we hier als dermatoloog in toenemende mate mee geconfronteerd worden. Daarom zullen verschillende experts een overzicht geven over de diagnosen die hier niet gemist mogen worden en over de juiste aanpak bij deze specifieke problematiek. We hopen dat jullie talrijk aanwezig zullen zijn op deze warm aanbevolen, tropische themadag in Eindhoven op zaterdag 22 maart 2014!

Het SNNDV Bestuur

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl/themadag2014

LOCATIE

Evoluon
Noord Brabantlaan 1A
5652 LA Eindhoven
Tel: +31 40 2504600

BESTUUR

Voorzitter
Dr. Marcel Bekkenk

Secretaris
Prof. dr. Katia Ongenae

Penningmeester
Dr. Daniëlle Kuijpers

Algemene leden
Prof. dr. Petra de Haes
Dr. Stefan Kerre
Dr. Annemie Candries
Dr. Nicole Kelleners
Dr. Remco van Doorn

SECRETARIAAT

Prof. dr. Katia Ongenae
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: katia.ongenae@ugent.be

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Nederland
Tel: +31 40 2852212
Fax: +31 40 2851966
E-mail: tonne@mediscon.nl

HOOFDSPONSORS

AbbVie, Galderma, Leo, Pfizer

abbvie

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology





PROGRAMMA

ZATERDAG 22 MAART 2014

Voorzitters	Colette van Hees en Petra de Haes
09.25 - 09.30 uur	Welkom door de voorzitter
09.30 - 10.00 uur	De 'zwarte' versus de 'witte' huid <i>Ben Naafs, dermatoloog, Munnekeburen</i>
10.00 - 10.30 uur	Acneïforme dermatosen en keloïden in de donkere huid <i>Truus Roelandt, dermatoloog, Hamme</i>
10.30 - 11.00 uur	Gepigmenteerde nagelafwijkingen <i>Marcel Pasch, dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen</i>
11.00 - 11.30 uur	Pauze
Voorzitters	Danielle Kuijpers en Katia Ongenae
11.30 - 12.00 uur	Terug uit de tropen: jeukende dermatosen <i>Colette van Hees, dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam</i>
12.00 - 12.30 uur	Terug uit de tropen: ulcererende dermatosen <i>Jim Zeegelaar, dermatoloog, Flevoziekenhuis, Almere</i>
12.30 - 13.45 uur	Middagpauze
Voorzitters	Annemie Candries en Remco van Doorn
13.45 - 14.15 uur	Lepa en hiv, goede prognose bij tijdige diagnose: de rol van de dermatoloog <i>Henry de Vries, dermatoloog, AMC, Amsterdam</i>
14.15 - 14.45 uur	De ziekte van Behçet: diagnose door de dermatoloog <i>Olivier Aerts, dermatoloog, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen</i>
14.45 - 15.15 uur	Pauze
Voorzitters	Olivier Aerts en Nicole Kelleners
15.15 - 15.45 uur	De immuungecompromitteerde reiziger naar de tropen <i>Virgil Dalm, internist-immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam</i>
15.45 - 16.15 uur	Koorts en huiduitslag bij terugkomst uit de tropen <i>Alfons van Gompel, internist, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen</i>
16.15 uur	Sluiting



SPREKERS

Dr. Olivier Aerts
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Dienst Dermatologie
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
Tel.: +32 3-8213273
Fax: +32 3-8253428
E-mail: olivier.aerts@gmail.com

Dr. Virgil A.S.H. Dalm
Internist-immunoloog
Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Immunologie
's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Nederland
Tel.: +31 10-7040142
E-mail: v.dalm@erasmusmc.nl

Prof. dr. Alfons van Gompel
Specialist Inwendige Geneeskunde &
Tropische Ziekten & Reizigersgeneeskunde
Instituut voor Tropische Geneeskunde
Nationale straat 155
2000 Antwerpen
België
E-mail: FVGompel@itg.be

Dr. Colette L.M. van Hees
Erasmus Medisch Centrum
Locatie Rochussenstraat
Burg. s' Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
Nederland
Tel.: +31 10-7031781
Fax: +31 10-7033822
E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

Dr. Ben Naafs
Gracht 15
8485 KN Munnekeburen
Nederland
E-mail: benaafs@dds.nl

Dr. M.C. Marcel Pasch
Radboudumc
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland
Tel.: +31 24-3611111
Fax: +31 24-3610780
E-mail: marcel.pasch@radboudumc.nl

Dr. Truus Roelandt
Kerkstraat 32
9220 Hamme
België
Tel.: +32 497-872322
E-mail: truus26roelandt@hotmail.com

Prof. dr. Henry de Vries
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
Tel.: +31 20-5662587
Fax: +31 20-6960076
E-mail: h.j.devries@amc.nl

Dr. Jim E. Zeegelaar
Flevoziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Hospitaalweg 1
1315 RA Almere
Nederland
Tel.: +31 36-8688734
Fax: +31 36-5398655
E-mail: jezeegelaar@flevoziekenhuis.nl

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

Een blanke en een zwarte huid

B. Naafs

*Dermatoloog, Stichting Global Dermatology,
Munnekeburen*

Correspondentieadres:

Dr. Bernard Naafs

Stichting Global Dermatology, Munnekeburen

E-mail: benaafs@dds.nl

Over het algemeen maakt het in de geneeskunst weinig of geen verschil of men bij lichamelijk onderzoek mensen van verschillende etnische achtergronden ziet en vervolgens behandelt. Echter, in de dermatologie is er een duidelijk verschil in de expressie van een huidaandoening bij verschillende huidskleuren. Ook de behandeling is niet hetzelfde.¹ In een donkere huid bijvoorbeeld zijn ontstekingsverschijnselen amper te zien, erytheem als kenmerk van inflammatoire aandoeningen is vaak nauwelijks of niet zichtbaar. Het is echter wel aanwezig en als warmte voelbaar. Van de kenmerken van een ontsteking – rubor, calor, dolor en tumor – zijn alleen van de laatste drie duidelijk diagnostische kenmerken in de gekleurde huid aanwezig, waarbij palpatie belangrijk is.¹ Dermatologie van de gekleurde huid is duidelijk een gevoelszaak. Dit zou het bij de blanke huid eigenlijk ook meer moeten zijn.



Figuur 1a en b. Agressieve DLE herkenbaar aan plaats en configuratie. Figuur 1b met dank aan J. van der Stek.

WAT ZIJN DE GROTE VERSCHILLEN TUSSEN EEN BLANKE EN EEN ZWARTE HUID?¹

De zwarte huid:

- Vertoont weinig of geen erytheem
- Vertoont in plaats daarvan pigmentverschillen
- Heeft een sterkere cohesie tussen de keratinocyten
- Heeft een meer compact, meerlagig stratum corneum, bij dezelfde dikte
- Heeft neiging tot lichenificatie
- Heeft neiging tot keloïdformatie
- Heeft een ovale haarschacht waarbij de haren neiging tot krullen hebben
- Heeft een geringere kans op epidermale huidmaligniteiten
- De vitamine D-productie wordt gehinderd

De gekleurde huid reageert met kleurverschuivingen, wordt hyper-, hypo- of gedepigmenteerd wat er macroscopisch heel anders uitziet dan het erytheem van de licht gekleurde huid. Microscopisch is er echter weinig verschil (behalve de mate van pigmentatie). Ook de configuratie en lokalisatie zijn hetzelfde en kunnen helpen bij de diagnostiek (figuur 1a,b).¹ Waren tot voor kort de verschillen niet onafhankelijk van omgeving en sociale positie bestudeerd, de tegenwoordige publicaties houden daar veelal wel rekening mee.

Erytheem wordt veroorzaakt door vaatverwijding. In de gekleurde huid kan het vaak niet worden gezien, echter wel als onderdeel van ontstekingen worden gevoeld. De huid kan warmer voelen, strakker, eventueel zelfs gezwollen. Wanneer het langer aanhoudt, kan het aanleiding geven tot hypo- en hyperpigmentatie, in enkele gevallen zelfs tot depigmentatie: leucoderma.

Pigment wordt aangemaakt in melanocyten, dendritische cellen, die gelegen in de basale laag van de epidermis het pigment in melanosomen via hun 'tentakels' (filopodia) in globuli afscheiden. Deze op hun beurt worden dan weer door de keratinocyten opgenomen. Het pigment is in een blanke huid in kleine pigmentkorrels (melanosomen) gelegen die als een parasol boven de celkern liggen. In de zwarte huid zijn de grotere melanosomen diffuus in de cel verspreid. Het aantal melanocyten verschilt niet met de verschillende huidskleuren.²

Er zijn twee vormen van melanine, bruinzwart eumelanine en roodbruin feomelanine.

Hyperpigmentatie kan ontstaan wanneer door de ontstekingsreactie de pigmentformatie wordt aangezet en/of de keratinocyten sneller gaan delen terwijl ze aan elkaar blijven zitten en een dikker stratum granulosum en/of stratum corneum ontwikkelen, waardoor in verticale richting meer pigment aanwezig is. Een andere reden van hyperpigmentatie kan zijn dat door de ontstekingsreactie de basale laag tussen epidermis en dermis verstoord wordt, waardoor pigment in de dermis 'lekt' om daar door melanofagen te worden opgenomen (pigment-incontinentie). Dit is dan zichtbaar als hyperpigmentatie.¹

Hypopigmentatie kan ontstaan wanneer de keratinocyten sneller delen dan er pigment aan wordt toegevoegd, door remming van de aanmaak of door belemmering of blokkering van de overdracht. Wanneer de huid dezelfde dikte houdt, ziet hij er lichter uit. Ook door een snellere afschilfering gaat hij er lichter uitzien. Keratinocyten rijpen sneller uit. Ook kan de huid bij dezelfde aanmaak van pigment per keratinocyt dunner worden, wat ook als lichtere huid wordt gezien.¹

Bij **depigmentatie** zijn de melanocyten verdwenen of worden in het maken van pigment gehinderd. Het pigment kan ook verdwijnen door extreme desquamatie of doordat de melanosomen niet kunnen worden overgedragen (figuur 2,3).

De **cohesie** van de keratinocyten in de epidermis is onder andere verantwoordelijk voor de integriteit van de epidermis. Bij spongiose wordt de band tussen de keratinocyten onderling gemakkelijker verbroken bij blanken dan bij donker gepigmenteerden. Erosief eczeem is het gevolg bij blanken, bij donker gepigmenteerden worden papels gezien, die ook vaker folliculair gebonden zijn. Vesikels bij de blanke huid zijn gemakkelijk als zodanig te herkennen en; ze breken gemakkelijk. Bij gepigmenteerden lijken ze vaak op papels omdat de inhoud – vocht – niet goed zichtbaar is door het pigment (figuur 4). Door de grotere cohesie breken ze ook minder gemakkelijk. Bullae kunnen bij de donkere huid groter worden en langer blijven bestaan. Vaak is voor een nikolskyfenomeen wat meer kracht nodig bij een door een coherent stratum corneum steviger blaardak.¹

Er is, omdat de coherentie van de epidermale cellen groter is bij een donker huid dan bij lichter gekleurden een grotere neiging tot **lichenificatie** dan bij blanken. Een andere dan genetische oorzaak is nog niet gevonden

Opvallend is de vaak optredende **keloïdformatie** bij de gepigmenteerde huid. Op het hoofd en in het 'stola'-gebied, schouders, borst en rug, waar de meeste keloïden voorkomen, zal men om die reden met electieve ingrepen terughoudend moeten zijn. Soms is behandeling van de dan optredende keloïden zelfs niet mogelijk. De keloïdformatie wordt vaak al veroorzaakt door een minimale prikkel. Er zijn meerdere theorieën over de etiologie van keloïden, waarvan de meeste betrekking hebben op



Figuur 2. Depigmentatie bij agressieve behandeling van psoriasis.



Figuur 3. Depigmentatie bij DLE. Met dank aan RDTC, Moshi.



Figuur 4. Papuleus eczeem. Met dank aan ALERT, Addis Ababa.

een fibroblast disfunctie. Fibroblasten geïsoleerd uit keloïden, in vergelijking met fibroblasten geïsoleerd uit normale littekens, vertonen een overproductie van het type I-procollageen en geven meer groeifactoren zoals de *vasculaire endothelial growth factor*, de *transforming growth factors* β_1 en β_2 en de *platelet-derived growth factor*. Bovendien gaan deze cellen



Figuur 5. Tractie alopecia. Met dank aan RDTC, Moshi.

minder vaak in apoptose en tonen een vermindering van apoptosegerelateerde genen, waaronder p53. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door een overexpressie van DeltaNp63.^{1,3,5}

Afwijkingen in connexines, gespecialiseerde eiwitten die belangrijk zijn voor de vorming van de gap junction, lijken betrokken bij keloïdvorming. Interessant is de suggestie dat behalve dat de fibroblasten een centrale rol in keloïdvorming spelen, deze cellen zelf niet abnormaal zijn in vergelijking met fibroblasten in normaal littekenweefsel. Zij zouden abnormaal worden aangestuurd.⁶

De vaak **krullende haren** bij huidtype VI kunnen bij opscheren van het hoofdhaar of diep scheren van het gelaat in de huid terugkrullen en tot acne cheloidalis of pseudofolliculitis barbae aanleiding geven. Waar de cohesie tussen de keratinocyten bij de gekleurde groter is dan bij de blanke is de adhesie van de haren door middel van elastische vezels in de epidermis geringer. Manipulatie met de haren leidt dan makkelijker tot tractie alopecia (figuur 5).

In het algemeen hebben blanken het meeste haar, Aziaten het minst, de Afrikanen ertussen. Haren kunnen worden onderverdeeld in recht, krullend en golvend. Haren van Aziaten zijn recht omdat de follikels recht zijn; ze staan bijna loodrecht op het huidoppervlak. Afrikaanse haren krullen doordat de follikels gebogen zijn; deze liggen vaak bijna horizontaal aan het huidoppervlak. Verschillen in groeisnelheid van de cellen in de follikel die tot de haargroei bijdragen, kunnen bijdragen aan de krullende spiraal. Haren van blanken zijn golvend of recht. Opvallend naast de vorm is de diameter van het haar. Terwijl het Aziatische haar cilindrisch is



Figuur 6. Ernstige acne, behoeft snelle, niet irriterende, therapie tegen postinflammatoire pigmentatie. Met dank aan RDTC, Moshi.

met een dwarsdoorsnede die een grotere diameter heeft dan die van een blanke met een ronde, een enkele keer wat ovale haarschacht. Daarentegen is het negroïde haar elliptisch, met afvlakkingen, draaiingen, omkeringen met variatie in de diameter. Dit wordt beschreven als een *twisted oval rod*. Ook het krullende, spiraalvormige van het negroïde haar wordt toegeschreven aan de vorm van de follikel.^{1,7,8} Andere belangrijke structurele verschillen zouden de verminderde treksterkte en het verminderde vochtgehalte van het negroïde haar zijn. Er zijn minder elastische vezels die de haarfollikels verankeren in de dermis. De droge kwaliteit van Afrikaans haar en hoofdhaar is volgens sommigen te wijten aan een verminderde activiteit van talgklieren. Pigmentatie beschermt tegen **huidkanker** die veroorzaakt wordt door UV-straling. Ook de ratio eumelanine/feomelanine heeft daarmee te maken. Dat verklaart dan waarom Keltische typen zo gevoelig zijn voor huidkanker.¹

Een nadeel van het pigment is dat de bescherming tegen de UV-straling ook tot verminderde Vitamine D-productie aanleiding geeft. Dit vitamine D heeft ook een immunologische werking. Gebrek aan zongeïnduceerde Vitamine D kan op deze manier niet alleen leiden tot rachitis, maar ook tot meer infecties en immuungemedieerde ziekten, zoals diabetes. Er zijn aanwijzingen dat zonblootstelling, mogelijk via vitamine D, niet-huidgerelateerde kankers tegen kan gaan, zoals borstkanker, prostaatkanker en darmkanker. Deze aandoeningen zouden in ons klimaat bij gekleurden en zonnijgenden ernstiger kunnen zijn.

Het voordeel van pigment en zonnijding is wel dat veroudering van de huid later zal optreden.¹

Omdat veel mensen met een gekleurde huid uit de tropen afkomstig zijn, is hun wasfrequentie en zeepgebruik hoger dan bij blanken over het algemeen gebruikelijk was. Dit leidt tot droge, jeukende en kwetsbare huid. Helaas is dit bij blanken nu ook meer prevalent.

Bij behandeling van een gepigmenteerde huid moet men er rekening mee houden, dat hoe langer een aandoening bestaat hoe meer pigmentveranderingen zullen optreden. Snel actieve therapie is daarom geïndiceerd, maar mag niet agressief irriterend zijn omdat irritatie tot inflammatie leidt en tot ontsierende pigmentplekken (figuur 6).

LITERATUUR

1. Naafs B. Difference between pigmented and nonpigmented skin. In: *Imported Skin Diseases* (eds: Faber WR, Hay RJ, Naafs B.) 2nd edition. Chichester UK: Wiley-Blackwell, 2013. Chapter 4;19-311.
2. Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res* 2001;14:236-42, Review.
3. Felice B de, Ciarmiello LF, Mondola P, Damiano S, Seru R, Argenziano C, et al. Differential p63 and p53 expression in human keloid fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts. *DNA Cell Biol* 2007;26:541-7.
4. Felice B de, Garbi C, Santoriello M, Santillo A, Wilson RR. Differential apoptosis markers in human keloids and hypertrophic scars fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2009;327:191-201. doi: 10.1007/s11010-009-0057-x. Epub 2009 Feb 1.
5. Shih B, Garside E, McGrouther DA, Bayat A. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound Repair Regen* 2010;18:139-53. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00553.x. Epub 2009 Dec 11.
6. Lu F, Gao J, Ogawa R, Hyakusoku H. Variations in gap junctional intercellular communication and connexin expression in fibroblasts derived from keloid and hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:844-51A.
7. Vernall DG. Study of the Size and Shape of Cross Sections of Hair from Four Races of Men' dissertation submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in The University of Michigan.
8. Franbourg A, Hallegot P, Baltenneck F, Toutain C, Leroy F. Current research on ethnic hair. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S1.

Acneïforme dermatosen en keloïden

T. Roelandt

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, GZA Ziekenhuizen campus Sint-Vincentius, Antwerpen

Correspondentieadres:

Dr. Truus Roelandt

Kerkstraat 32

9220 Hamme

België

E-mail: truus26roelandt@hotmail.com

ACNE KELOÏDALIS NUCHAE

Acne keloidalis nuchae is een aandoening die zich presenteert als een jeukende acute folliculitis en perifolliculitis die overgaat in een chronische folliculitis ter hoogte van de occipitale regio en posterieure hals. Uiteindelijk vormen er zich keloïdale

papels en plaques vaak met gegroepeerde (*tufted*) haren. Subcutane abcessen met purulent verlies kunnen hierbij optreden. De aandoening komt voornamelijk voor bij donker gepigmenteerde patiënten (Fitzpatrick fototype IV-VI), hoewel er ook gevallen beschreven zijn bij blanke patiënten onder behandeling met ciclosporine.^{1,2} Acne keloidalis nuchae ontstaat na de puberteit en het frequentst bij mannen, met een man-vrouwverhouding van 20:1.³ De etiologie van de aandoening is niet bekend. Een verhoogde gevoeligheid van de haarfollikels voor androgenen, lokale irriterende factoren, en de ontwikkeling van pustels, crustae en bloedingen vlak na het scheren van de haren zouden de aandoening in de hand werken.^{4,5} Histologisch ontstaat er in de beginfase een inflammatoir infiltraat met neutrofielen, lymfocyten en mestcellen ter hoogte van het bovenste derde gedeelte van de haarfollikel. In een gevorderd

stadium is er destructie van de haarfollikels met een granulomateuze inflammatie en uiteindelijk ontstaat er een dermale fibrose en verlittekening.³ Als belangrijkste differentiële diagnoses denken we aan keloïden, cicatriciële alopecia, acute folliculitis en perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, maar ook tinea capitis kan zich klinisch presenteren als acne keloïdalis nuchae.⁶ De behandeling is in de eerste plaats preventief: patiënten wordt aangeraden om irriterende factoren te vermijden en de haren niet kort te scheren. Het instellen van behandeling in een vroeg stadium van de aandoening is van belang voor een gunstige prognose. In het beginstadium met papels en pustels kan er behandeld worden met tetracyclines per os en corticosteroiden of tretinoïne lokaal.³ Lokale injecties met corticosteroiden of excisie van de papels kan overwogen worden.³ Een gunstig effect van laserontharing met diode (800 – 810 nm) en neodmium:yttrium aluminium garnet (Nd:YAG; 1064 nm) laser in een vroege fase van de aandoening werd beschreven.⁷ Voor uitgebreide keloïdale plaques kan excisie met primaire sluiting overwogen worden. Bij grote plaques echter geeft excisie in longitudinale richting onder de haarlijn met secundaire wondheling een cosmetisch meer acceptabel resultaat.⁸⁻¹⁰

PSEUDOFOLLICULITIS BARBAE

Pseudofolliculitis barbae is een inflammatoire aandoening die ontstaat na het scheren, bij patiënten met dik, sterk krullend haar en een donker gepigmenteerde huid (Fitzpatrick fototype IV-VI). Door het kortscheren ontstaat er een scherpe punt aan het haar die in de huid groeit en zo een inflammatoire reactie, vaak met secundaire infectie, veroorzaakt. Initieel ontstaan er papels en pustels die uiteindelijk aanleiding geven tot postinflammatoire hyperpigmentatie, littekens en keloïdvorming. Een Ala12Thr-polymorfisme in het 1A-alfa-helicaal segment van keratine 6hf (K6hf)¹¹, die frequent voorkomt bij personen van Afrikaanse origine, is een voorbeschikende factor in het ontwikkelen van pseudofolliculitis barbae.¹² De fragiliteit van de cellaag die het gealtereerde keratine tot expressie brengt samen met het krullend haar zorgt ervoor dat het afgeschoren haar gemakkelijker ombuigt in de follikel en op die manier ingroeit bevordert.¹² De differentiële diagnose van pseudofolliculitis barbae dient voornamelijk gemaakt te worden met acne, folliculitis, tinea barbae, sarcoïdose en keloïden.³ De meest efficiënte behandeling is het stopzetten van het scheren zodat het scherpe haar niet de kans krijgt om in te groeien. Indien dit voor de patiënt niet mogelijk is, kan een ontharingscrème aangeraden worden die zorgt voor zwelling en afbraak van de haarschacht en een stompe haarpunt die minder kans heeft om in te groeien.¹³ Daarnaast is permanente laserontharing [Pulsed alexandrite (755 nm), diode (800 – 810 nm) en neodmium:yttrium aluminium garnet (Nd:YAG; 1064 nm)] een behandelingsoptie voor patiënten met pseudofolliculitis barbae. Het is aangetoond dat behandeling met Nd:Yag-laser veilig en effi-

ciënt is bij de ontharing van donkere huidtypes.¹⁴ De Nd:Yag-laser heeft als voordeel dat hij gebruikt kan worden met een lage fluence met een gunstig tijdelijk resultaat, dat voor sommige patiënten meer acceptabel is dan een definitieve ontharing met hoge fluence, tegelijkertijd is dit een minder pijnlijke behandeling.¹⁵ De gemodificeerde 810 nm superlong-pulsediodelaser is efficiënter dan de traditionele diodelaser en heeft slechts een minimaal effect op het epidermale pigment.¹⁶ De alexandrite laser is beter voor de behandeling van pseudofolliculitis barbae dan intense pulsed light (IPL).¹⁷ Xia et al. toonden aan dat behandeling met Nd:Yag-laser in combinatie met topische applicatie van eflornithine hydrochloride een beter resultaat geeft dan behandeling met Nd:Yag-laser alleen.¹⁸ Eflornithine hydrochloride vermindert de haargroei aangezien het een irreversibele inhibitor van ornithine decarboxylase is (een enzym dat de omzetting van ornithine in putrescine katalyseert, en een belangrijke rol speelt in celdeling en proliferatie van de haarfollikel). Andere therapieën zijn lokaal benzoylperoxide 5%, clindamycine 1%, tretinoïne, salicylzuur of glycolzuur en antibiotica per os.³ Recent werd een casereport gepubliceerd waarbij *photodynamic therapy* (PDT) een mogelijk behandelingsalternatief is bij therapieresistente gevallen.¹⁹

ACNE

Acne ontstaat ten gevolge van keratinocytenretentie in de talgklierfollikel waardoor folliculaire plugging ontstaat met de vorming van een microcomedo. Door de accumulatie van keratinocyten en sebum barst de microcomedo, waardoor er een inflammatoire reactie ontstaat, die mede in de hand gewerkt wordt door de aanwezigheid van *Propionibacterium acnes*.²⁰ Er werd aangetoond dat Afro-Amerikaanse vrouwen met acne een verhoogde totale lipidenproductie hebben en dat er significante verschillen zijn in de lipidenprofielen van de talgklieren bij de verschillende etnische groepen.²¹ Bij patiënten met Fitzpatrick fototype IV-VI is er vaak histologisch een intense inflammatoire reactie zelfs ter hoogte van de retentionele letsels, terwijl deze klinisch niet altijd objectiveerbaar is.²⁰ Bovendien hebben donker gepigmenteerde patiënten meer kans op postinflammatoire hyperpigmentatie, hypertrofe littekens en keloïden. Er is ook een duidelijk cultureel verschil in het gebruik van verzorgingsproducten zowel voor huid als haren, die acnevorming in de hand kunnen werken.²⁰ Bij de donkere huid nemen we als belangrijkste differentiële diagnoses van acne: pseudofolliculitis barbae, gramnegatieve folliculitis, folliculitis door *Pityrosporum* of *Demodex* en corticosteroid geïnduceerde acne (depigmenterende preparaten).²² Essentieel in de behandeling zijn het evalueren van de gebruikte verzorgingsproducten en het aanraden van zonprotectie ter preventie van de postinflammatoire hyperpigmentatie, hetgeen niet gebruikelijk is bij donkere huidtypes. Gezien de uitgesproken inflammatie is het belangrijk om in een vroeg stadium een adequate behandeling in te stellen, rekening houdend met de gevoeligheid van

de donkere huid voor irritaties. Dezelfde behandelingsmodaliteiten als degene die voor acne bij lichte huidtypes worden gebruikt, kunnen aangewend worden. Voor de lokale producten kan men het best beter getolereerde formules gebruiken: crèmes eerder dan gels. Het opstarten van mogelijk irriterende producten dient te gebeuren in lagere concentraties om irritatieve contactdermatitis te vermijden om nadien, indien goed getolereerd, geleidelijk de concentratie te verhogen.²³ Adapaleen 0,1% kan veilig gebruikt worden en wordt vaak goed verdragen door donkere huidtypes.²³ Wegens hun anti-inflammatoir effect gaat de voorkeur naar topische antibiotica zoals erythromycine of clindamycine en vaak in combinatie met benzoylperoxide 2,5%. Azalainezuur 20% crème is zeer waardevol bij de behandeling van fototypes IV-VI aangezien het naast een anti-inflammatoire werking een gunstig effect heeft op de postinflammatoire hyperpigmentatie door zijn anti-tyrosinaseactiviteit.²⁰ Isotretinoïne is een efficiënte behandeling bij nodulocystische acne en bij de orale antibiotica zal de voorkeur uitgaan naar lymecycline, eerder dan doxycycline (fotosensibiliteit) en minocycline (mogelijke ontwikkeling van blauwgrijze pigmentatie en ernstige hypersensitiviteitsreacties beschreven bij gebruik in de zwarte populatie).²⁴ Fruitzuurpeelings, behandeling met blauwlicht-PDT ter vernietiging van *Propionibacterium acnes* via fluorescerende porfyrië, opwarming van de talgklier met behulp van de diodelaser waardoor er minder sebum geproduceerd wordt, IPL en fotopneumatische therapie behoren ook tot het arsenaal voor de behandeling van acne bij de donkere huid.²⁰

HYPERTROFE LITTEKENS EN KELOÏDEN

Hypertrofe littekens zijn verheven letsels, blijven beperkt tot de wondmarges en hebben vaak een goede respons op behandeling. Keloïden daarentegen zijn roodpaarse, vaak pijnlijk of jeukende verheven dermale letsels die niet beperkt blijven tot de wondmarges en weinig reageren op ingestelde behandelingen. Tot 16% van de donker gepigmenteerde personen heeft te kampen met keloïden, zowel mannen als vrouwen.³ De exacte pathogenese van de ontwikkeling van keloïden is nog niet opgehelderd. Histologisch merkt men een nodulair patroon van collageenvezels met verdikte collageenbundels. Er is een acellulair centrum met dikke bundels van immatuur collageen zonder lymfevaten of elastine omgeven door hyperproliferatieve fibroblasten.²⁵ Siliconensheets kunnen zowel preventief als curatief gebruikt worden. Het exacte werkingsmechanisme is niet bekend: mogelijk zorgen ze voor een occlusief membraan dat de hydratatie van de huid in stand houdt. De frequentst toegepaste behandeling is de intralesionele injectie van corticosteroiden (meestal triamcinolone acetonide) waardoor de collageensynthese verminderd wordt en de proliferatie van fibroblasten geïnhibereerd wordt. Andere behandelingsmogelijkheden, beschreven in kleinere studies, zijn 5-fluorouracil, radiotherapie, bleomycine en imiquimod. Recentere therapieën

zijn PDT en elektrische stimulatie. Vaak wordt een heelkundige behandeling gevolgd door een van de hogergenoemde adjuvante behandelingen zoals siliconensheets, intralesionele corticosteroiden, interferon-alpha-2b, radiotherapie of cryochirurgie.²⁶ Uiteraard wordt er gebruik gemaakt van lasers (voornamelijk pulsed dye, CO₂ en Nd:Yag-laser) bij de behandeling van keloïden, maar de literatuur over hun gebruik specifiek bij patiënten met fototype IV-VI is schaars.

LITERATUUR

1. Carnero L, Silvestre J F, Guijarro J, Albares MP, Botella R. Nuchal acne keloidalis associated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001;144:429-30.
2. Azurdia, RM, Graham RM, Weismann K, Guerin DM, Parslew R. Acne keloidalis in caucasian patients on cyclosporin following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:465-7.
3. Kelly AP, Taylor S. *Dermatology for Skin of Color*. McGraw, Hill Professional, 2009.
4. Ogunbiyi A, George A. Acne keloidalis in females: case report and review of literature. *J Natl Med Assoc* 2005;97:736-8.
5. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. *Br J Dermatol* 2007;157: 981-8.
6. Sterling JB, Sina B, Gaspari A, Deng A. Acne keloidalis: A novel presentation for tinea capitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;56:699-701.
7. Esmat S M, Abdel Hay RM, Abu Zeid OM, Hosni HN. The efficacy of laser-assisted hair removal in the treatment of acne keloidalis nuchae; a pilot study. *Eur J Dermatol* 2012;22:645-50.
8. Gloster HM. The surgical management of extensive cases of acne keloidalis nuchae. *Arch Dermatol* 2000;136:1376-9.
9. Bajaj V, Langtry JAA. Surgical excision of acne keloidalis nuchae with secondary intention healing. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:53-5.
10. Beckett N, Lawson C, Cohen G. Electrosurgical excision of acne keloidalis nuchae with secondary intention healing. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4: 36-9.
11. Winter H, et al. An unusual Ala12Thr polymorphism in the 1A alpha-helical segment of the companion layer-specific keratin K6hf: evidence for a risk factor in the etiology of the common hair disorder pseudofolliculitis barbae. *J Invest Dermatol* 2004;122:652-7.
12. McLean WHI, Moore CBT. Keratin disorders: from gene to therapy. *Human Molecular Genetics* 2011;20:R189-97.
13. Cole P, Hatfield D, Taylor S, Bullocks J. Skin Care in Ethnic Populations. *Seminars in Plastic Surgery* 2009;23:168-72.
14. Ross EV, et al. Treatment of pseudofolliculitis barbae in skin types IV, V, and VI with a long-pulsed neodymium:yttrium aluminum garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:263-70.
15. Schulze R, et al. Low-Fluence 1,064-nm Laser Hair Reduction for Pseudofolliculitis Barbae in Skin Types IV, V, and VI. *Dermatol Surg* 2009;35:98-107.

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



SAMENVATTING

Tussen mensen met een donker huidtype (Fitzpatrick fototype IV-VI) en mensen met een lichter huidtype zijn er duidelijke, cultureel gebonden verschillen in het omgaan met cosmetica en hygiënische gebruiken. Uiteraard is het grootste verschil de hoeveelheid pigmentatie die bij donkere mensen veroorzaakt wordt door een hogere melanineproductie in de melanocyten, een groter aantal melanine bevattende melanosomen in de keratinocyten en een tragere degradatie van het melanine. Deze pigmentatie zorgt voor een betere intrinsieke fotoprotectie waardoor huidveroudering en huidtumoren minder voorkomen bij een donker huidtype. De melanocyten vertonen daarentegen vaak een overdreven respons op huidagressies, wat personen met een donker huidtype gevoeliger maakt voor postinflammatoire hyperpigmentatie. Bovendien zijn er bepaalde huidaandoeningen die bijna uitsluitend voorkomen bij zwarte patiënten, met name een aantal acneïforme dermatosen, acne keloidalis nuchae en pseudofolliculitis barbae. Naast de acneïforme dermatosen, die als typisch kenmerk hebben dat ze geen comedonen vertonen, is ook acne een van de meest frequente dermatosen waarvoor donker gepigmenteerde personen op consult komen. In tegenstelling tot bij lichtere huidtypes geeft acne bij de fototypes IV-VI meer aanleiding tot postinflammatoire hyperpigmentatie en keloïdvorming. Het is bij de behandeling van zo'n patiënten belangrijk het huidprobleem efficiënt aan te pakken zonder verdere schade toe te brengen aan de gepigmenteerde huid die extreem gevoelig is voor irritaties, reacties, slechte genezing en keloïdvorming.

TREFWOORDEN

acneïforme dermatosen – acne – keloïden – fototype IV-VI

SUMMARY

People with darkly pigmented skin (Fitzpatrick phototype IV-VI) use different cosmetics and have varying hygienic practises compared to lighter phototypes. Individuals with darker skin colour have melanocytes producing greater quantities of melanin, more melanin containing melanosomes within keratinocytes and a slower degradation rate of melanin. This increased pigmentation ensures greater intrinsic photoprotection, decreasing the amount of skin malignancies in these skin types. However, these patients are more prone to post-inflammatory hyperpigmentation due to an exaggerated response of the melanocytes to cutaneous injury. In addition, several skin diseases such as acne keloidalis nuchae and pseudofolliculitis barbae occur almost exclusively in black skin. Acneiform eruptions including acne vulgaris itself is a common reason for individuals with darker skin colour to seek medical help since darkly pigmented individuals are more prone to develop post-inflammatory hyperpigmentation and keloids. Adequate treatment of these skin conditions in these patients without harming the delicate skin is mandatory.

KEYWORDS

acneiform dermatoses – acne – keloids – phototype IV-VI

Melanonychia

M.C. Pasch

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.C. Pasch

Radboud universitair medisch centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Telefoon: (024) 361 37 24

E-mail: marcel.pasch@radboudumc.nl

Een bruine verkleuring van één of meer nagels is geen alledaagse bevinding in de dermatologische praktijk, toch is melanonychia voor elke dermatoloog een reden voor alertheid. Een melanoom van het nagelapparaat presenteert zich immers in meeste gevallen met een dergelijke verkleuring.

Anderzijds is een melanonychia gelukkig meestal niet het gevolg van een onderliggende maligniteit, maar heeft het een onschuldige oorzaak, zoals activatie of hyperplasie van de melanocyten in de nagelmatrix. Bij de gepigmenteerde huid is het op oudere leeftijd veelal zelfs als een fysiologisch verschijnsel te beschouwen.

In dit overzicht zal getracht worden om de diverse oorzaken van melanonychia te benoemen en handvatten aan te reiken om een patiënt met een onschuldige melanonychia te kunnen onderscheiden van de patiënt waarbij aanvullend onderzoek op zijn plaats is, of waarbij verwijzing naar een gespecialiseerd centrum wenselijk is. Ook zullen enkele specifieke overwegingen van melanonychia in het kader van de donkere huid aan bod komen.

DE ETIOLOGIE VAN MELANONYCHIA

In het woord melanonychia zijn twee uit het Oudgrieks afkomstige delen te herkennen: 'melas' is afkomstig van μέλας, dat zwart of donker betekent, en 'onyx' is afkomstig van ονύξ, dat nagel betekent. Het substraat van de donkere kleur van de nagel kan van divers zijn.^{1,3} Zo kan het een gevolg zijn van invasie van de nagelplaat door pigmentproducerende pathogenen, een exogene kleurstof, medicatie (al dan niet in combinatie met blootstelling aan licht), en vooral van een subunguaal hematoom, wat de meest voorkomende reden voor een donkere verkleuring van de nagel is.

Als een bruine streep in de nagelplaat ontstaat, dan berust die vrijwel altijd op melaninepigment. Dit pigment is afkomstig van in de nagelmatrix gelegen melanocyten. Het aantal melanocyten in het nagelapparaat is beduidend lager dan in de normale epidermis met een aantal van circa 200/mm² in de proximale matrix en 132/mm² in de distale matrix. Het aantal in de normale epidermis bedraagt ongeveer 1150/mm². Longitudinale melanonychia berust vaker op pigmentvorming in de distale matrix dan in de proximale matrix. Dit komt vooral omdat de melanocyten in de proximale matrix niet actief zijn, terwijl de helft van de melanocyten in de distale matrix ook fysiologisch enige mate van activiteit vertoont. Een bruine streep in de nagelplaat ontstaat als deze actieve melanocyten via hun dendriten melaninebevattende melanosomen afgeven aan uitrijpende nagelmatrixcellen. Deze matrixcellen differentiëren zich verder tot onychocyten die de nagelplaat vormen, waarbij ze naar distaal migreren. Het in de onychocyten opgenomen melaninepigment is op deze manier verantwoordelijk voor het geleidelijk ontstaan van de lineaire donkere band in de nagelplaat, de lineaire melanonychia.

Verschillende processen kunnen toename van de melanineproductie door de matrix veroorzaken. Het kan ontstaan door hyperplasie van de melanocyttaire cellen van de nagelmatrix, zoals bij een lentigo, naevus of melanoom. De bruine verkleuring is echter vaker het gevolg van activatie van de normaal aanwezige melanocyten, dus zonder toename in aantal. Deze activiteit kan gestimuleerd worden door fysiologische oorzaken, lokale oorzaken, dermatologische ziekten, systemische oorzaken, iatrogene oorzaken, en een drietal syndromen (tabel 1).

Fysiologische oorzaken van lineaire melanonychia

Veel voorkomende fysiologische oorzaken voor het optreden van melanonychia zijn raciaal en zwangerschap. Het voorkomen van een donkere streep bij mensen van een huidtype I of II is zeer uitzonderlijk, met een incidentie van circa één procent. Bij mensen met een donkerder huid komt het veelvuldiger voor, waarbij incidenties beschreven zijn van tien tot twintig procent bij mensen van Aziatische oorsprong en tot 77% bij mensen met een Afrikaans huidtype. Vooral boven de leeftijd van 50 jaar komt het bij een groot deel van de mensen met huidtype VI voor. Deze raciale melanonychia betreft dan

vooral de vingers die gebruikt worden om iets vast te pakken, zoals duim, wijsvinger en middelvinger. Ook de grote tenen zijn relatief vaak aangedaan, waarschijnlijk omdat traumata bijdragen aan het ontstaan ervan.

Lokale oorzaken van lineaire melanonychia

Niet alleen bij donkere patiënten leidt prikkeling van het nagelapparaat tot activatie van de daar aanwezige melanocyten. Ook bij mensen met een lichter huidtype treden tekenen van manipulatie samen op met een lineaire bruine verkleuring centraal in dezelfde nagels (figuur 1). Andere bekende lokale oorzaken zijn traumata, frictie, nagelbijten of door beroepsmatige repetitieve traumata. Een vaak voorkomend voorbeeld van frictie is een symmetrische melanonychia aan de laterale nagelzijde van de eerste, vierde of vijfde teen (figuur 2). Hierbij is de oorzaak vrijwel altijd slecht passend schoeisel. Een andere lokale (of regionale) factor is het carpale tunnelsyndroom.

Dermatologische en systemische ziekten als oorzaak voor lineaire melanonychia

De lijst van dermatologische en systemische ziekten die activatie van melanocyten kunnen veroorzaken is lang (tabel 1). Inflammatoire processen, bijvoorbeeld psoriasis of lichen planus, en infectieuze

Tabel 1.^{1,2}

Dermatologische aandoeningen die kunnen leiden tot activatie van de in het nagelapparaat aanwezige melanocyten

Onychomycose
Chronische paronychia
Psoriasis
Lichen planus
Amyloidose
Chronische bestralingsdermatitis
Systemische lupus erythematosus
Sclerodermie
Onychomatricoma
Morbus Bowen
Myxoid pseudocyste
Basaalcelcarcinoom
Verruca vulgaris
Subunguale lineaire keratose
Perniones

Systemische ziekten die kunnen leiden tot activatie van de in het nagelapparaat aanwezige melanocyten

Endocriene oorzaak
- Addison
- Cushing
- Hyperthyreoidisme
- Acromegalie
Hemosiderose
Hyperbilirubinemie
Porfyrie
Graft-versus-host disease
Aids



Figuur 1. Tekenen van manipulatie samen met een lineaire bruine verkleuring centraal van de nagelplaat.



Figuur 2. Een vaak voorkomend voorbeeld van frictie is een symmetrische melanonychia aan de laterale nagelzijde van de eerste, vierde of vijfde teen.

inflammaties kunnen de in de nagelmatrix aanwezige melanocyten activeren en zo bijdragen aan het ontstaan van longitudinale melanonychia. Ook bij bindweefselziekten zoals SLE of sclerodermie is lineaire melanonychia beschreven, evenals bij niet-melanocyttaire benigne, premaligne of maligne afwijkingen van of rond de nagel.

Bij afwezigheid van een dermatologische verklaring kan ook gedacht worden aan melanocytactivatie door een systeemische ziekte. Het betreft dan voornamelijk endocriene ziekten en aandoeningen die met het metabolisme rond erytrocyten te maken hebben. Ten slotte is het ook beschreven bij *graft-versus-host disease* en aids-infecties.

Iatrogene oorzaken van lineaire melanonychia

Fototherapie, röntgenstraling en radiotherapie zijn iatrogene factoren die tot melanonychia kunnen leiden. De belangrijkste iatrogene factor die kan leiden tot longitudinale melanonychia is echter het gebruik van geneesmiddelen (tabel 2). Vooral tal van chemotherapeutica kunnen melanocyten van de nagel activeren. Daarnaast kunnen ook diverse geneesmiddelen uit ons eigen dermatologische therapeutisch arsenaal, zoals methotrexaat, minocycline en hydroxychloroquine en een aantal veel gebruikte middelen, zoals ibuprofen en corticosteroiden leiden tot melanonychia.

Syndromen die gepaard gaan met lineaire melanonychia

Bij een drietal syndromen staat het voorkomen van melanonychia op de voorgrond: het peutz-jegherssyndroom, het christ-siemens-tourainesyndroom en vooral het laugier-hunzikersyndroom. De lenticineuze afwijkingen bij het autosomaal dominant overervende peutz-jegherssyndroom zijn voornamelijk op jonge leeftijd aanwezig. Of dit ook geldt voor de nagelafwijkingen is niet duidelijk. Naast lenti-

nes die zich vooral rond de mond, op de lippen en op het mondslijmvlies bevinden zal de (familie-) anamnese veelal belast zijn met maligniteiten van de tractus digestivus. Het christ-siemens-tourainesyndroom is de meest voorkomende ectodermale dysplasie. Hierbij zijn diverse overervingspatronen beschreven en het wordt gekarakteriseerd door de trias hypotrichose, asteatose en anhidrose.

Tabel 2. Geneesmiddelen die tot melanonychia kunnen leiden.²

Chemotherapeutica	Overige geneesmiddelen
Bleomycine	ACTH
Busulfan	Amodiaquine
Cyclophosphamide	Amorolfine
Dacarbazine	Arsen
Daunorubicine	Chloroquine
Doxorubicine	Clofazimine
Etoposide	Clomipramine
5-fluorouracil	Fenothiazine
Hydroxyureum	Fenytoïne
Imatinib	Fluconazol
Melphalan	Fluorides
Methotrexaat	Goudzouten
Nitrosureum-derivaten	Ibuprofen
Stikstofmosterdverbindingen	Ketoconazol
Tegafur	Lamivudine
	Mepacrine
	MSH
	Minocycline
	Psoraleen
	Roxitromycine
	Steroiden
	Sulfonamide
	Thallium
	Timolol
	Zidovudine

Daarnaast kunnen tal van andere ectodermale afwijkingen voorkomen, waaronder pigment- en vormafwijkingen van de nagels (lepeltesnagels). Het laugier-hunzikersyndroom werd voor het eerst beschreven in 1970 als verworven, benigne, gehyperpigmenteerde maculae op de lippen en het mondslijmvlies en gaat vaak samen met longitudinale melanonychia. Inmiddels weten we dat ook andere afwijkingen aan huid en slijmvliesen kunnen voorkomen, waaronder gehyperpigmenteerde maculae op de genitaliën. Het komt voornamelijk voor bij mensen met een mediterrane oorsprong en lijkt niet erfelijk te zijn. Een vergrote kans op het ontwikkelen van maligniteiten is er hierbij niet.

Melanonychia door melanocytair hyperplasie

Bij de bovengenoemde oorzaken van longitudinale melanonychia is de bruine verkleuring steeds het gevolg van activatie van de normaal aanwezige melanocyten. Als de hyperpigmentatie het gevolg is van hyperplasie van het melanocytair celcompartiment in de nagelmatrix kan het zowel benigne als (pre-)maligne oorzaken hebben. Een lentigo of naevus in de nagelmatrix kan volstrekt onschuldig zijn, maar de bruine streep is vaak klinisch niet te onderscheiden van een melanoom in situ of een beginnend subunguaal melanoom. Elke dermatoloog weet dat melanonychia een uiting van een subunguaal melanoom kan zijn, toch zit er gemiddeld twee jaar tussen het ontstaan van de melanonychia en het stellen van de diagnose subunguaal melanoom. Meestal is dit het gevolg van een patient's delay die ertoe leidt dat de prognose van het subunguale melanoom beduidend slechter is dan van een cutaan melanoom. De vijfjaarsoverleving bedraagt 16-69% en de gerapporteerde tienjaars overleving is lager dan 30%.

In veel gevallen is er uitsluitend met histologisch onderzoek onderscheid te maken tussen een benigne melanocytair hyperplasie en een invasief melanoom. Toch is het vaak mogelijk om met anamnese en dermatologisch onderzoek een risico-inschatting te maken voor een individuele patiënt met melanonychia. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van een aantal kenmerken die uit epidemiologische studies van het nagelmelanoom zijn afgeleid. Kenmerken die de klinische verdenking op de aanwezigheid van een melanoom versterken zijn 1) betrokkenheid van één enkele nagel (vooral grote teen, duim of wijsvinger); 2) ontstaan na de leeftijd van 40 jaar; 3) de voorgeschiedenis vermeldt een trauma aan deze teen of vinger (!); 4) de anamnese of familieanamnese vermeldt dysplastische naevi of melanomen; 5) aanwezigheid van pigmentatie van de omliggende huid (teken van Hutchinson); 6) bijkomende dystrofische kenmerken van de nagelplaat; 7) snelle ontwikkeling, groei of donkerder worden. Dit laatste is klinisch herkenbaar als een gradiënt waarbij de verkleuring in de proximale nagelplaat het donkerste of breedste is, dit deel van de nagelplaat is immers recenter gemaakt dan het distale deel van de nagelplaat (figuur 3).

Analoog aan de ABCDE-regel voor klinisch atypi-

sche naevi van de huid is er ook een ABCDEF-regel voor lineaire melanonychia beschreven (tabel 3).⁴

DERMATOSCOPIE BIJ MELANONYCHIA

Dermatoscopie onderzoek heeft ook haar plaats gevonden in de beoordeling van lineaire melanonychia.³ Dermatoscopie met een viskeuze gel kan soms helpen te onderscheiden in welke situatie een biopst nodig is en wanneer een expectatief beleid gevolgd kan worden. Een zeker algoritme ontbreekt echter nog. Met enige ervaring is het goed mogelijk om onderscheid te maken tussen melanonychia die veroorzaakt wordt door melaninepigment en die veroorzaakt wordt door een subunguaal hematoom.



Figuur 3. Een lineaire melanonychia met diverse kenmerken die duiden op de aanwezigheid van een subunguaal melanoom: 1) betrokkenheid van één enkele nagel, in dit geval de duim; 2) aanwezigheid pigmentatie van de omliggende huid (teken van Hutchinson); 3) bijkomende dystrofische kenmerken van de nagelplaat; 4) snelle ontwikkeling, groei of donkerder worden. Dit laatste is klinisch herkenbaar als een gradiënt waarbij de verkleuring in de proximale nagelplaat het donkerste en het breedste is.

Tabel 3. ABCDEF-regel voor een subunguaal melanoom.⁴

		Risicofactor
A	Age	5e - 7e decade
B	Brown	bruinzwarte lijn, >3 mm, onregelmatige begrenzing
C	Change	verandering in kleur of breedte of aspect van de nagelplaat
D	Digit	duim, wijsvinger, grote teen
E	Extension	pigment ook in omliggende huid
F	Family	melanoom of dysplastische naevi in familie



Bloedingen zijn herkenbaar als scherp omschreven stippen, globuli of vlekken die zowel rood, paars, blauw, bruin of zwart van kleur kunnen zijn. De proximale afgrenzing van de bloeding is vaak rond en scherp, terwijl bij het distale uiteinde regelmatig parallelle lineaire structuren zichtbaar zijn. Omdat een gevorderde maligniteit kan bloeden of ulcereren sluit de aanwezigheid van bloed de aanwezigheid van een onderliggende maligniteit echter niet uit. Het dermatoscopisch onderscheid maken tussen een benigne naevus, lentigo, een melanoom in situ of een invasief melanoom is veel lastiger. De literatuur beschrijft de volgende dermatoscopische kenmerken van een nagelmatrix melanoom: 1) bruine tot zwarte parallel verlopende lijnen met een onregelmatige pigmentatie, wisselende afstand tussen de lijnen, wisselende dikte in en tussen de parallelle lijnen; 2) bruine achtergrondverkleuring; 3) teken van Hutchinson met pigmentatie van de cuticulus, proximale nagelriem, of huid van de vingertip; 4) fissuur of dystrofie van de nagelplaat. Helaas is het ook voor een ervaren dermatoloog nog steeds een hachelijke zaak om uitsluitend op basis van het dermatoscopische beeld te besluiten om af te zien van histologisch onderzoek.

NAGELBIOPT

Histologisch onderzoek is de gouden standaard om een subunguaal melanoom aan te tonen of uit te sluiten.^{3,5} Het is gebruikelijk om een biopt af te nemen bij elke solitaire lineaire melanonychia die op volwassen leeftijd is ontstaan. Ook in situaties dat het klinisch evident is dat er sprake moet zijn van een melanoom van het nagelapparaat zal de behandelend oncologisch chirurg vrijwel altijd staan op histologische bevestiging van de klinische diagnose. De behandeling gaat immers vaak gepaard met amputatie van (een deel) van de vinger of teen. Voor de wijze waarop histologisch materiaal moet worden afgenomen bij verdenking op een subunguaal melanoom is, anders dan bij de huid, geen standaardprocedure of richtlijn beschikbaar. Een groot aantal parameters speelt hierbij mee in de afweging, waarbij soms ook keuzes genomen moeten worden die we in ons land bij een melanoom van de huid liever niet nemen. Om de chirurg te voorzien van een histologische diagnose kan zo de keuze vallen op een eenvoudig stansbipt, als een diagnostische excisie zonder amputatie praktisch niet haalbaar is van een grote tumor die (vrijwel) zeker berust op een melanoom. Daarentegen is het niet wenselijk om een stans- of incisiebipt te nemen bij een afwijking die met beperkte morbiditeit volledig geëxideerd kan worden. Voor het afnemen van een excisiebipt van een pigmentvormende afwijking van de nagelmatrix zijn diverse technieken beschikbaar die ieder hun plaats hebben. Het door de nagelplaat heen bioteren naar een melanineproducerende afwijking in de nagelmatrix zal zelden een radicaal excisiebipt geven, geeft een groot risico om niet-representatief weefsel te verkrijgen, en zal in veel gevallen leiden tot een blij-

vende pterygiumvorming. Deze littekenvorming is bij een andere biopsietechniek vaak te vermijden en is vooral spijtig als het achteraf een benigne afwijking blijkt te betreffen. Een diagnostische excisiebipt met marge heeft uiteraard de voorkeur boven enig incisie- of stansbipt. Een lateraal longitudinaal nagelbipt is dan een goede keuze als de afwijking aan een zijkant van de nagel gelokaliseerd is. Hierbij ontstaat een blijvend versmalde nagel, maar de resterende nagel is normaal van sterkte en aspect. Lastiger wordt het met een longitudinale melanonychia meer centraal in de nagelplaat. Een longitudinaal nagelbipt zal in deze situatie vrijwel altijd leiden tot een blijvende splijting midden in de nagel, met als gevolg pijn en blijven haken. Als het een kleine afwijking centraal in de matrix betreft is het soms mogelijk om, na een nagelavulsie, de afwijking transversaal te excideren of met een stansbipt radicaal te verwijderen. Hierna wordt de wond weer bedekt met de nagelplaat of siliconenmateriaal om pterygiumvorming te voorkomen. Door deze excisie transversaal te verrichten ontstaat er geen longitudinaal litteken in de nagelvormende matrix en is het risico op een splijting van de nagelplaat gering.

Bij een grotere, maar oppervlakkige, pigmentvormende afwijking in de nagelmatrix kan de keuze vallen op een shavebipt van de nagelmatrix.⁵ Hierbij wordt na een nagelavulsie de afwijking met marge omsneden, waarna het bovenste laagje van de matrix met de pigmentvormende cellen, ongeveer 0,5 mm dik, wordt verwijderd. Dit materiaal is voldoende om tot de juiste diagnose te komen, maar in de bodem van het defect blijven voldoende epidermale cellen aanwezig die de matrix kunnen herstellen. Hiermee is een grotere afwijking vaak volledig te verwijderen zonder dat de nagelplaat blijvende schade oploopt, terwijl betrouwbaar histologisch onderzoek wel mogelijk is.

Door de combinatie van kwetsbaar weefsel in de nagelmatrix en het grote aantal biptmogelijkheden die allemaal hun eigen plaats innemen, verdient het een overweging om een dergelijke diagnostische procedure over te laten aan een collega met ervaring op dit gebied.

MELANONYCHIA BIJ DE DONKERE HUID

Een bruine verkleuring van één of meer nagels bij sterk gepigmenteerde patiënten is geen zeldzaamheid, niet alleen door het frequent optreden van raciale hyperpigmentaties in de nagel, maar ook omdat de subunguale melanocyten bij hen veel makkelijker gestimuleerd kunnen worden door tal van prikkels, zoals traumata, manipulatie, inflammatie en infecties. Door de hoge prevalentie van melanonychia bestaat de kans dat er vertraging optreedt voor de diagnose subunguaal melanoom gesteld wordt. Een melanoom van de huid is een relatieve zeldzaamheid bij de donkere huid, maar een subunguaal melanoom komt bij elk huidtype vrijwel even vaak voor: twintig procent van alle melanomen bij mensen met huidtype V en VI bevindt zich onder

de nagel, terwijl dat bij huidtype I en II slechts één procent is. Door het zeer frequent voorkomen van melanonychia bij de gepigmenteerde patiënt is het niet altijd noodzakelijk om tot histologisch onderzoek over te gaan. Zeker bij een solitaire bruine streep is het echter een goed beleid om over te gaan tot zorgvuldige follow-up met de ABCDEF-regel voor een subunguaal melanoom in het achterhoofd en laagdrempelig te bioteren.

CONCLUSIE

Een bruine of zwarte verkleuring van de nagel kan veroorzaakt worden door verschillende exogene en endogene stoffen. Exogene pigmenten, zoals bij een mycose of een pseudomonasinfectie, veroorzaken in het algemeen geen parallelverlopende longitudinale verkleuring. Ook een traumatische bloeding leidt zelden tot een longitudinale melanonychia. Een dergelijke melaninepigmentatie wordt veroorzaakt door geactiveerde melanocyten in de nagelmatrix, bijvoorbeeld door medicamenten of huidtype, of door melanocytair hyperplasie bij een naevus of melanoom. Door de slechte prognose van een subunguaal melanoom is een uitgebreide anamnese en

laagdrempelig bioteren gerechtvaardigd voor elke patiënt met melanonychia. Door de hoge incidentie van raciale melanonychia in patiënten met huidtype V of VI vormt het vroegtijdig diagnosticeren van een subunguaal melanoom in deze groep een extra grote uitdaging.

LITERATUUR

1. Jefferson J, Rich P. Melanonychia. *Dermatol Res Pract* 2012;2012:1-8.
2. André J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* 2006 Jul;24(3):329-39.
3. Tomas L, Zook EG, Haneke E, Drapé J-L, Baran R. Tumors of the Nail Apparatus and Adjacent Tissues. In: Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management, 4e ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2012. 712-30.
4. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):269-74.
5. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg* 2001;27(6):580-4.

SAMENVATTING

De meeste nagelmelanomen beginnen met een bruine of zwarte verkleuring van de nagel. Een dergelijke verkleuring kan echter ook veroorzaakt worden door een groot aantal andere pathologische processen. Het kan exogeen zijn, bijvoorbeeld door een gistinfectie met *Candida*, of door een bacteriële infectie met *Pseudomonas aeruginosa*. Een verkleuring kan echter ook endogeen zijn en het gevolg zijn van een traumatische bloeding, het gebruik van medicatie, lokale dermatologische ziekten of door systemische ziekten.

Om een onschuldige donkere verkleuring van een nagel te onderscheiden van een subunguaal melanoom bestaan er klinische handvatten en is er een ABCDEF-regel. De gouden standaard hiervoor blijft echter histologisch onderzoek.

Door de hoge prevalentie van lineaire melanonychia bij mensen met huidtype V of VI vormt het vroegtijdig diagnosticeren van een subunguaal melanoom in deze groep een extra uitdaging.

TREFWOORDEN

melanonychia – subunguaal melanoom – geneesmiddelenreactie

SUMMARY

Most ungual melanomas start with brown to black nail pigmentation. However, a number of different pathologic processes may cause discoloration of the nail and must therefore be excluded.

Discoloration may be exogenous, for example by a yeast infection with candida, or by a bacterial infection with pseudomonas aeruginosa. Discoloration, however, can also be endogenous, for example, the result of a traumatic hemorrhage, the use of certain medication, localized dermatological diseases, or by systemic diseases.

Clinical clues and an ABCDEF rule were developed to distinguish harmless darkening of the nail from subungual melanoma. However, the gold standard remains histological examination.

Due to the high prevalence of linear melanonychia in people with skin type V or VI, the early diagnosis of subungual melanoma in this group is even more challenging than in people with fair skin.

KEYWORDS

melanonychia – subungual melanoma – drug reaction

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Terug uit de tropen: jeukende dermatosen

C.L.M. van Hees

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Colette van Hees

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

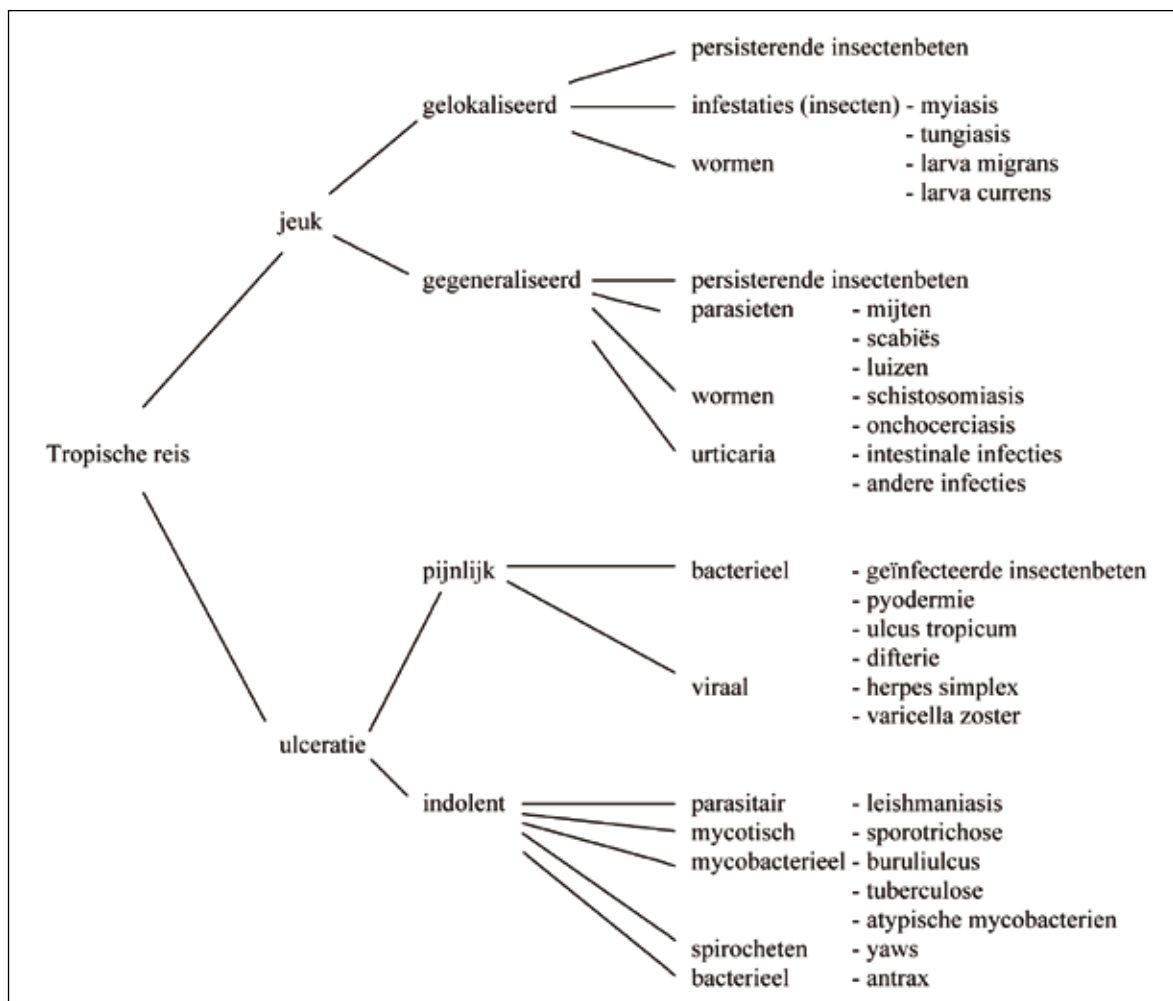
Gebouw Rochussenstraat

Burgemeester s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

Importdermatosen komen relatief frequent voor bij reizigers, of het nu gaat om een korte vakantie of zakenreis, een langduriger verblijf (lange vakantie, wereldreis, stage) of familiebezoek door of bij Nederlandse inwoners met buitenlandse 'roots'.¹ Het blijkt in de praktijk vaak te gaan om infectieziekten die jeukende of zwerende huidaandoeningen veroorzaken. Een stroomdiagram dat van deze symptomen uitgaat kan behulpzaam zijn bij de klinische diagnostiek (figuur 1).² De meest voorkomende jeukende huidaandoeningen zullen hier aan bod komen, collega Zeegelaar behandelt de infectieuze ulcera uit de tropen.



Figuur 1. Stroomdiagram voor jeukende en ulcererende huidaandoeningen na een tropisch verblijf.
Uit: Imported Skin Diseases.²

PERSISTERENDE INSECTENBETEN

Persisterende insectenbeten kunnen gelokaliseerd voorkomen of gegeneraliseerd (syn papular urticaria of prurigo parasitaria). In eerste instantie ontstaan de bekende urticariële papels als reactie op een beet, maar bij een persisterende reactie duurt het weken tot maanden voordat de papels verdwijnen óf komen en gaan ze gedurende weken tot maanden zonder dat daar een duidelijke oorzaak voor te vinden is. Zowel type I- als type IV-reacties spelen hierbij een rol.³ Bekende veroorzakers van persisterende reacties zijn muggen, vlooien, bedwantsen, vliegen, luizen en mijten.⁴ Kinderen in de leeftijd van 1 tot 7 jaar die veelvuldig blootstaan aan insectenbeten doorlopen maanden tot jaren van dergelijke reacties tot tolerantie wordt bereikt. Reizigers, die naïef zijn voor een bepaalde insectenpopulatie, kunnen dezelfde cyclus doorlopen en dus lang na terugkomst nog klachten houden.

MYIASIS

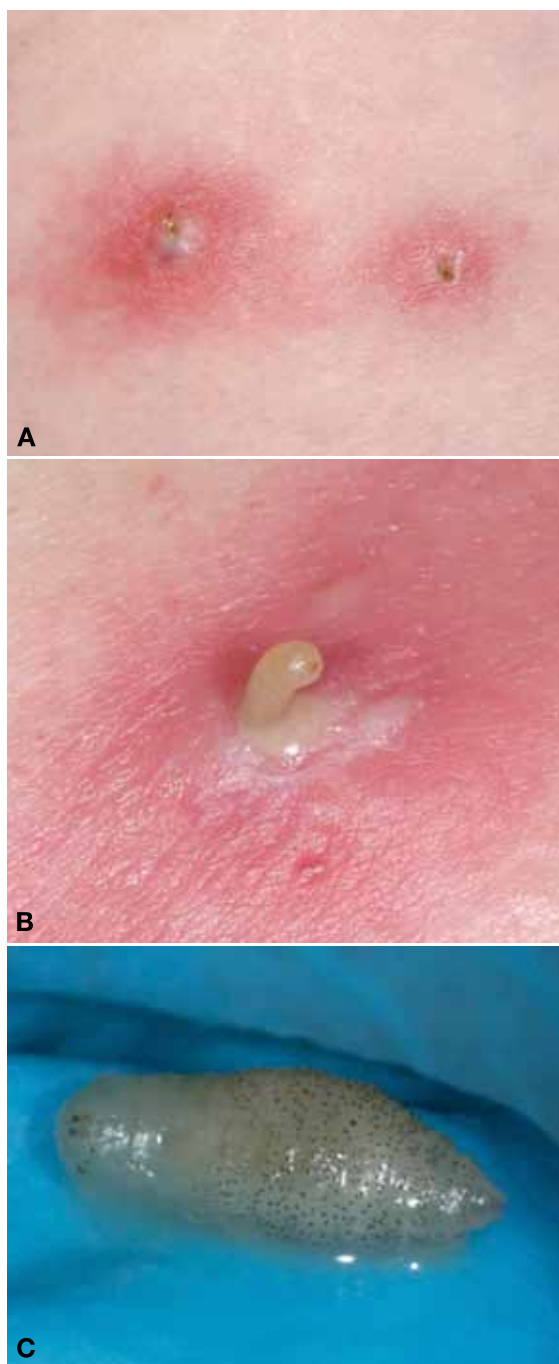
Myiasis wordt veroorzaakt door penetratie van de huid door larven van dipteravliegen.⁵ De meest bekende humane verwekkers zijn species van *Cordylobia anthropophaga* (Tumbu fly, Putsi fly) in Afrika (en Zuid-Spanje) en *Dermatobia hominis* (human botfly) in Midden- en Zuid-Amerika.

De vrouwelijke *Cordylobia* legt eieren op zandgrond, bij voorkeur gecontamineerd met feces of

urine, of op vochtig wasgoed dat buiten te drogen is gehangen. Alleen voldoende heet strijken of persen doodt in dat geval de eitjes. Bij contact met de huid penetreert de larve de huid en vormt zich een furunculoïde afwijking met een centrale ademopening. De plek jeukt en de patiënt kan de bewegingen van de larve soms zien of voelen. De larve verlaat de gastheer na ongeveer twee weken waarna hij zich ingraaft in zandgrond om te verpoppen. Door de ademopening af te dekken met vaseline wordt de larve gedwongen naar buiten te komen wat pijnlijk kan zijn (figuur 3A-C).



Figuur 2. Papular urticaria. Persisterende en recidiverende urticariële papels met excoriaties bij een Malawiaanse peuter.



Figuur 3. Afrikaanse myiasis na een strandvakantie in Gambia. A. Furunculoïde laesies waar regelmatig sereus vocht uit de ademopening verschijnt. B. De larve komt tevoorschijn na afdekken van de ademopening met EMLA-crème. C. De geëxprimeerde larve.

De vrouwelijke *Dermatobia* legt haar eieren op bladeren, aan de rand van tropische wouden, of op de buik van een ander insect, vaak een mug (liftende larve). Contact van de mens of een andere gastheer met het blad of de vectormug geeft de larve de gelegenheid de huid te penetreren en zich te nestelen in de subcutis, waarbij een furunculoïde laesie ontstaat met een centrale ademopening. Na ongeveer twee maanden verlaat de larve de huid en valt op de grond waar hij verpopt. De *Dermatobia* larve heeft weerhaakjes waardoor hij zich niet zo gemakkelijk laat verwijderen als zijn Afrikaanse soortgenoot. Chirurgische behandeling kan noodzakelijk zijn.

TUNGIASIS

Tungiasis, of jiggers, wordt veroorzaakt door de zandvlo *Tunga penetrans*. De zandvlo komt overal in de tropen in een warme, zanderige of stoffige bodem voor.⁶ *Tunga penetrans* hecht zich aan de huid van de blote voet en doorboort de epidermis. Alleen het achterlijf steekt nog uit de huid en is zichtbaar als een kleine, vaak grijszwarte punt (figuur 4). Het vrouwtje produceert ter plaatse honderden eieren. Haar volume kan in enkele weken tijd met 2000 x toenemen wat gepaard gaat met een ontstekingsreactie en toenemende jeuk.⁷ De eitjes worden via het achterlijf uitgescheiden en het vrouwtje sterft en wordt afgestoten. Behandeling bestaat uit verwijdering van de vlo met een steriele naald of mesje. Omdat de vlo maar zo'n drie cm hoog kan springen bestaat preventie uit het dragen van sokken en dichte schoenen of sandalen met een dikke zool.

CUTANE LARVA MIGRANS

Cutane larva migrans wordt klassiek veroorzaakt door katten- en hondenmijnwormen (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*).^{6,8} Volwassen wormen leven in de darmen van kat en hond. Wormeieren worden met feces of urine op de zandgrond gedeponeerd. Bij gunstige temperatuur en vochtigheidsgraad ontwikkelt de larve zich daar in een week tot infectieuze larve



Figuur 4. Tungiasis na een verblijf in Tanzania.



Figuur 5. Cutane larva migrans op de arm na bezoek aan Kenia bij een in Nederland wonend Keniaans meisje.

en penetreert de blote huid, meestal de voeten bij volwassenen en billen en benen bij kinderen. De larven kunnen de menselijke basaalmembraan niet penetreren en migreren daarom in de epidermis tot ze na enkele maanden sterven. Bij toeristen vindt besmetting vaak plaats via een handdoek die op het strand ligt en omgedraaid wordt, of via zwemkleding. Een jeukende kwaddel breidt zich uit tot een grillige erythemateuze serpiginieuze lesie die enkele centimeters per dag beweegt (figuur 5). Ondanks de uiteindelijke spontane genezing is behandeling vaak toch nodig wegens de hevige jeuk en irritatie, en excoriaties met secundaire impetiginisatie.

Preventie: mijdt contact van de blote huid met besmet zand: in endemische gebieden zoals Gambia en Thailand dienen alle stranden waar katten en honden komen als besmet te worden beschouwd. Behandeling met ivermectine 200 microgram/kg eenmalig (soms is een tweede dosis nodig) is snel en effectief. Albendazol 400 mg/dag gedurende 3 tot 7 dagen is een alternatief als ivermectine niet beschikbaar is.

LARVA CURRENS

Strongyloides stercoralis is een rondworm wiens infectieuze larve de huid penetreert via de zandgrond of vanuit het eigen maag-darmkanaal, de creeping eruption die in het laatste geval ontstaan ontspringt daarom meestal periaanaal of op de bovenbenen. Het lijnenpatroon is minder grillig en breder dan dat

van de larva migrans en het breidt zich veel sneller uit, om binnen enkele dagen weer te verdwijnen. Deze larven passeren namelijk wel de basaalmembraan en vervolgen hun weg via een longpassage naar de dunne darm. Daar groeien ze uit tot een volwassen worm van ongeveer 2 mm lang. De vrouwelijke worm produceert nieuwe eieren waar meteen nieuwe (rhabditiforme) larven uitkomen die met de feces naar buiten gaan en zich op de grond weer verder kunnen ontwikkelen tot infectieuze larven. De transformatie tot infectieuze larve kan ook al in de darm plaatsvinden waarna deze perianaal opnieuw de huid kan penetreren (auto-infectie). Vanwege deze auto-infectie kan *Strongyloides stercoralis* tientallen jaren aanwezig blijven in het lichaam, ook na het verlaten van de tropen. Chronisch geïnfecteerde patiënten hebben meestal geen of milde klachten maar kunnen een levensbedreigende hyperinfectie ontwikkelen bij immuunsuppressie bijvoorbeeld door systemische corticosteroïden, bij transplantaties of bij gebruik van TNF-alfaremmers. *Strongyloides stercoralis* komt wereldwijd in de tropen en subtropen voor. De infectie kan worden aangetoond door onderzoek op larven in de ontlasting en serologisch onderzoek dat vooral gevoelig is bij chronisch geïnfecteerde patiënten.¹⁰

SCHISTOSOMIASIS

Schistosomiasis omvat een groep ziektebeelden veroorzaakt door platwormen (trematoden) van het genus *Schistosoma* (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* en *Schistosoma haematobium*) die de mens als gastheer en zoetwaterslakken als tussengastheer hebben. Urticaria en angioedeem kunnen vier tot zes weken na de penetratie van de cercariën van humaan type schistosomen ontstaan, als onderdeel van een syndroom met koorts, malaise hoofdpijn, hoesten, artralgieën, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie, gepaard gaande met een sterke eosinofilie in het perifere bloed (katayama-koorts). De chronische fase wordt gekenmerkt door de gevolgen van chronische ontsteking en fibrose in de tractus urogenitalis en de periportale regio. Wanneer eieren vastlopen in ongewone gebieden kan ectopische schistosomiasis in de huid ontstaan. De zogenaamde cercariën dermatitis of swimmer's itch wordt meestal veroorzaakt door cercariën van bij watervogels voorkomende schistosomen. Uren tot dagen na het zwemmen in geïnfecteerd water ontstaat een gegeneraliseerde fijnpapuleuze eruptie die in de loop van twee à drie dagen in ernst toeneemt en in de loop van enkele weken verdwijnt.

PREVENTIE VAN IMPORTDERMATOSEN

Bescherming tegen insectenbeten

Omdat de meeste van de hierboven genoemde afwijkingen een gevolg zijn van insectenbeten of infecties die via huidbeschadigingen worden opgelopen, is preventie vaak mogelijk met relatief eenvoudige maatregelen.

- Het gebruik van insectenwerende middelen enkele malen per dag op de onbedekte huid is hierbij essentieel. Middelen die diethyltoluamide (DEET) bevatten worden nog steeds het meest gebruikt. De duur van de bescherming hangt samen met de concentratie DEET. Een product met 23,8% DEET beschermt gedurende 5 uur, met 20% DEET 4 uur, met 6,65% DEET een kleine 2 uur.¹³ Middelen die picaridine bevatten zijn even effectief tegen muggen en andere insecten waarbij nog niet duidelijk is of het spectrum even breed is als dat van DEET. Picaridine is minder schadelijk voor plastic dan DEET, maar het is vooralsnog niet verkrijgbaar in Nederland.
- Draag in de schemering en na zonsondergang beschermende kleding (lange broek en mouwen, sokken en schoenen). Draag geen donkere kleding, dit trekt muggen aan.
- Draag tegen tekenbeten bij lopen door grasland of zanderige bodem schoenen en kniekousen of een lange broek
- Slaap onder een met een insectenrepellent (permethrine) geïmpregneerde klamboe. Het net moet elk half jaar, of na het wassen, opnieuw geïmpregneerd worden.

Bescherming tegen penetratie van larven en parasieten in de huid

- Wandel niet blootsvoets op vochtige grond of door zand
- Ga op het strand nooit op het zand liggen of zitten maar gebruik een matje of baddoek
- Zwem in de tropen nooit in stilstaand water
- Wasgoed, dat buiten te drogen heeft gehangen, moet heet gestreken worden

LITERATUUR

1. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IRF, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008;12:593-602.
2. Faber WR, Hay R, Naafs B. Clinical problems. In: *Imported Skin Diseases*, 2nd Edition, Wiley-Blackwell. ISBN: 978-0-470-67226-6. Wiley-Blackwell, 2013. 296-297.
3. Hees C van. Persistent insect bites. In: *Imported Skin Diseases*, 2nd Edition, Ed: Faber WR, Hay R, Naafs B. ISBN: 978-0-470-67226-6. Wiley-Blackwell, 2013. 264-272.
4. Demain JG. Papular urticarial and things that bite in the night. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003;3:291-303.
5. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):79-105.
6. Heukelbach J, Gomide M, Araújo F Jr, et al. Cutaneous larva migrans and tungiasis in international travelers exiting Brazil: an airport survey. *J Travel Med* 2007;14(6):374-80.
7. Feldmeier H, Sentongo E, Krantz I. Tungiasis (sand flea disease): a parasitic disease with particular challenges for public health. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(1):19-26.
8. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008;8:302-09.

9. Olsen A, Lieshout L van, Marti H, et al. *Strongyloidiasis- the most neglected of the neglected tropical diseases?* *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(10):967-72.
10. Iriemenam NC, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF. *Strongyloides stercoralis and the immune response.* *Parasitol Intern* 2010;59:9-14.
11. Gryseels B. *Schistosomiasis.* *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:383-97.
12. Clerinx J, Gompel A van. *Schistosomiasis in travellers and migrants.* *Travel Med Infect Dis* 2011;9(1):6-24.
13. DEET.

TREFWOORDEN

importdermatosen – persisterende insectenbeten – papular urticaria – myiasis – tungiasis – cutane larva migrans – larva currens

KEYWORDS

imported skin disease – persistent insect bites – papular urticaria – myiasis – tungiasis – cutaneous larva migrans – larva currens

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Infectieuze ulcera bij reizigers uit de tropen

J.E. Zeegelaar

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere

Correspondentieadres:

*Dr. J.E. Zeegelaar
Flevoziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Hospitaalweg 1
1315 RA Almere
E-mail: jezeegelaar@flevoziekenhuis.nl*

Ongeveer acht procent van de reizigers naar de tropen heeft een medische behandeling nodig, gedurende of na hun reis. Hiervan nemen huidziekten een belangrijk aandeel in van rond de twintig procent. De meest voorkomende huidaandoeningen zijn larva migrans, (secundair geïnfecteerde) insectenbeten, pyodermieën, myiasis, tungiasis, urticaria, koorts met rash en cutane leishmaniasis.^{1,2} Vaak betreft het aandoeningen die met ulceratie(s) gepaard gaan. In dit artikel wordt ingegaan op de meest voorkomende oorzaken van ulcera onder reizigers uit de tropen.

PYODERMA

Dit is de meest voorkomende oorzaak van ulcera bij reizigers uit de tropen. Pyodermieën lijken meer voor te komen in de tropen dan in gematigde klimaten. Het is een ervaringsfeit van veel tropenartsen dat pyodermieën uit de tropen moeilijker te genezen zijn dan pyodermieën opgelopen in een gematigd



Figuur 1. Pyodermie na een verblijf in Suriname.

klimaat. Onduidelijk is waardoor dit komt; mogelijk dat omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheidsgraad of virulentie van de causale bacterie een rol spelen, maar voor geen van deze verklaringen is het bewijs geleverd. Pyodermieën worden vaak gezien als secundaire infectie van jeukende aandoeningen zoals (persisterende) insectenbeten, scabiës, larva migrans of atopisch eczeem. *Staphylococcus aureus* en groep A- β -hemolytische streptococci zijn de belangrijkste veroorzakers. Methicillineresistente *S. aureus* is een toenemend probleem wereldwijd, waarbij ook rekening

gehouden moet worden met community-acquired methicillineresistente *S. aureus*.

Het klinisch beeld van pyodermieën kan variëren van folliculiden tot ulcera.

Behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van het klinisch beeld, doorgaans is bij persisterende ulcera behandeling met flucloxacilline driemaal daags 500-1000 mg een adequate therapie.³

DIFTERIE

Difterie is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*. De mens is het enige reservoir voor *C. diphtheriae*. Besmetting vindt plaats door middel van aerogene verspreiding van druppels of door rechtstreeks contact met respiratoire secreties of wondvocht van besmette huidlaesies. De bacterie produceert een toxine dat de weefsels kan beschadigen. De incubatietijd is twee tot vijf dagen. Besmetting via asymptomatische dragers komt voor. Zowel toxigene als niet-toxigene stammen komen voor. De ernst van de verschijnselen is, bij niet gevaccineerde mensen afhankelijk van de productie van het exotoxine en de opname hiervan in de bloedbaan en de uitgebreidheid van het oedeem waarmee de lokale ontsteking gepaard gaat. Bij besmetting via de luchtwegen kan een fataal verloopende respiratoire insufficiëntie het gevolg zijn. Het toxine kan via de bloedbaan verschillende organen beschadigen waarvan aantasting van het myocard het meest ernstige is. Vaccinatie van kinderen met onwerkzaam gemaakt toxine (toxoid) vindt plaats in het Nederlandse rijksvaccinatieprogramma sinds 1953 en in het Vlaamse vaccinatieschema sinds 1959.⁴ Hierdoor komt deze ziekte in het westen nog maar zelden voor en wel voornamelijk bij reizigers uit de tropen. In de jaren negentig zijn er nog wel grote epidemieën in Oost-Europa geweest.

Als import zien wij voornamelijk cutane difterie. Het klinisch beeld is niet erg specifiek waardoor de diagnose vaak gemist wordt.⁵ Klinisch gaat het om chronische niet-genezende uitgeponste ulcera. Typisch vaak met een grijs membraan. Cutane difterie verloopt bij gevaccineerde mensen vaak mild met geen of weinig systemische klachten. *C. diphtheriae* wordt vaak als secundaire contaminant zonder verder klinische betekenis gevonden in ulcera of eczeem.

De bacterie is gevoelig voor erythromycine en penicilline. Gaat het om een toxineproducerende stam met systemische verschijnselen dan dient de patiënt antitoxine te krijgen om de gevolgen van het difterietoxine te verminderen.

ANTRAX

Antrax (miltvuur) is een zoönose veroorzaakt door *Bacillus anthracis* en wordt voornamelijk bij herbivoren dieren gezien. De ziekte is bij mensen en dieren al heel lang bekend en is beschreven als een van de tien plagen van Egypte. De mens wordt geïnfecteerd door contact met besmette dieren of producten van deze dieren. *B. anthracis* is een groot niet

hemolytisch, grampositief spoorvormend staafje. De bacterie is een van de meest taaië pathogenen die wij kennen, de sporen zijn zeer resistent tegen omgevingsfactoren zoals hitte, kou, chemicaliën en droogte. De bacterie kan jaren in de bodem of overblijfselen van dieren overleven en bij gunstige omstandigheden (hoge temperaturen en hoge luchtvochtigheid) weer actief worden.

De ziekte is in vrijwel ieder land gerapporteerd, maar is tegenwoordig zeldzaam in de westerse wereld. Als importziekte wordt het sporadisch gemeld.⁶ De incubatieperiode varieert van één dag tot acht weken, afhankelijk van de besmettingswijze en de besmettingsdosis. Na ontkiemen van de bacterie in het lichaam start de productie van exotoxines. Deze exotoxines zijn verantwoordelijk voor de weefselnecrose en het oedeem ter hoogte van de *porte d'entree*. Besmetting kan cutaan, respiratoir of intestinaal plaatsvinden. De respiratoire of inhalatieantrax is doorgaans zonder behandeling dodelijk. Na eten van besmet voedsel kan gastro-intestinale antrax ontstaan. Ook deze vorm is vaak fataal. De cutane antrax komt het meest voor en wordt beschouwd als het minst gevaarlijk. Het ontstaat meestal één tot zeven dagen na blootstelling. Zonder behandeling overlijdt naar schatting 20% van de mensen. Met een adequate behandeling overleven bijna alle patiënten cutane antrax.

Cutane antrax ontstaat na besmetting via de beschadigde huid (schaafwondjes, insectenbeten), vaak in het gezicht, op handen en op onderarmen. Aanvankelijk ontstaat een pijnloze, jeukende erythemateuze macula waarin na enkele dagen een hemorrhagische vesikel ontstaat. Vervolgens breidt de laesie zich perifeer uit en ontstaat er een diepe zwarte korst, eventueel omgeven door een ring van blaasjes en een uitgebreid oedeem. Er is vaak enige pijn en verdere lokale uitbreiding kan optreden. De swelling kan enkele weken blijven bestaan. Lymfeklierzwellen is een vaak bijkomend verschijnsel. Er kunnen verschijnselen van hoofdpijn, lichte koorts en algemene malaise zijn. Tijdige toediening van antibiotica heeft geen invloed op de snelheid waarmee de cutane laesie verdwijnt, maar voorkomt wel systemische verspreiding met letale afloop. In 10-20% van de onbehandelde gevallen ontstaat een sepsis met hoge koorts en pijnlijke regionale



Figuur 2. Buruli ulcus uit China. Archief afdeling Dermatologie AMC, met dank aan prof dr. W.R. Faber.

lymfeklierzwellings. De kans op ernstige systemische verschijnselen is hoger bij lokalisaties in de nek, in het gezicht en op de borst.

Ongecompliceerde cutane antrax wordt, om systemische ziekte te voorkomen, behandeld met feneticilline (viermaal daags 500 mg) of amoxicilline (viermaal daags 500 mg), gedurende zeven tot tien dagen. Voor de ernstige cutane infecties en bij de respiratoire en intestinale vormen is intraveneuze behandeling met penicilline G geïndiceerd, twee tot vier miljoen IE elke vier tot zes uur gedurende minimaal tien tot veertien dagen.⁷

BURULI ULCUS

Het buruliulcus wordt veroorzaakt door de in de natuur voorkomende bacterie *Mycobacterium ulcerans*. Het is de derde meest voorkomende humane mycobacteriële infectie. De incidentie is momenteel het hoogst in rurale waterrijke gebieden van West-Afrika, maar de aandoening is ook gerapporteerd in Zuid-Amerika, Azië en Australië. Als importziekte in Nederland en België is het slechts zeer sporadisch gerapporteerd.⁸

Hoe *M. ulcerans* overgebracht wordt, is niet goed begrepen. Een mogelijkheid is dat via een minimaal huidtrauma *M. ulcerans* geïnoculeerd kan worden. *M. ulcerans* is onder andere aangetoond in waterinsecten. Risicofactoren voor het oplopen van een buruliulcus binnen endemische gebieden zijn het niet dragen van beschermende kleding, blootstelling aan natuurlijke waterbronnen en inadequate verzorging van wondjes.

Er wordt verondersteld dat blootstelling aan *M. ulcerans* meestal niet tot ziekte leidt. De meeste mensen zullen de ziekte klaren, ook kan de ziekte subklinisch of asymptomatisch verlopen. De incubatietijd wordt geschat op twee tot drie maanden.⁹ Het klinische beeld is afhankelijk van het stadium waarin de patiënt zich meldt, de immuunstatus, de hoeveelheid bacteriën, het geografisch gebied en de virulentie van de stam. In het beginstadium worden papels, noduli en plaques gezien. In een later stadium ulceraties met vaak opvallende ondermijnende randen.

De behandeling bestaat op dit moment uit rifampicine in combinatie met streptomycine gedurende acht weken. Eventueel rifampicine en streptomycine gedurende vier weken gevolgd door rifampicine en clarithromycine gedurende vier weken.⁹ Vaak, met name bij uitgebreide laesies, is chirurgische behandeling noodzakelijk.¹⁰

CUTANE LEISHMANIASIS

Cutane leishmaniasis (CL) is in sommige delen van de tropische wereld een van de meest voorkomende oorzaken van ulcera. De ziekte wordt veroorzaakt door een eencellige parasiet die behoort tot het geslacht *Leishmania*, die weer wordt opgesplitst in twee ondergeslachten, *L. (Viannia) spp.* en *L. (Leishmania) spp.* Verdere classificatie is gebaseerd op een verscheidenheid aan biochemi-



Figuur 3. Cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. infantum*, opgelopen tijdens vakantie in Marokko.



Figuur 4. Cutane leishmaniasis door *L. Guyanensis* uit Suriname. Archief P. Niemel.

sche, immunologische en moleculaire criteria.

In de Nieuwe Wereld wordt CL veroorzaakt door ten minste acht verschillende soorten *Leishmania species.*, voornamelijk uit de *L. (V.) braziliensis* en *L. (L.) mexicana* complexen. In de Oude Wereld wordt CL veroorzaakt door vier soorten, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* en *L. infantum*. De parasieten worden overgedragen op de mens via de beet van de vrouwelijke zandvlieg die zich heeft gevoed op een geïnfecteerd zoogdier.

Leishmaniasis komt voornamelijk voor in tropische en subtropische gebieden en is endemisch in 88 landen, met 90% van de gevallen in Afghanistan, Algerije, Brazilië, Iran, Peru, Saoedi-Arabië en Syrië. Naar schatting worden jaarlijks 1,5 miljoen mensen met de parasiet besmet. In de afgelopen decennia is er een duidelijke toename in de incidentie van CL. Dit vanwege verschillende factoren zoals landelijke en stedelijke migratie, ontwikkeling van nieuwe agro-industriële projecten, militaire operaties in endemische regio's en de beëindiging van spuiten met insecticide.

Het klinisch beeld van CL varieert per endemische regio en hangt onder andere af van welke species betrokken is, de immuunstatus van de patiënt. Een laesie kan beginnen als een papeltje of een nodus, waarna ulceratie met of zonder korst kan optreden. Er is doorgaans geen pijn behalve bij een secundaire infectie. Een nodulaire lymfangitis wordt soms gezien. Met name bij infectie met *L. braziliensis* moet men bedacht zijn op verspreiding van de para-



siet van de huid naar de slijmvlieszen, waardoor de mucocutane vorm van leishmaniasis kan ontstaan. De diagnose wordt in eerste instantie gesteld op het klinisch beeld bij iemand die een endemisch gebied heeft bezocht. Het is van belang de species te identificeren door middel van PCR-onderzoek. Bij histopathologisch onderzoek is het niet altijd mogelijk de parasiet aan te tonen, met name wanneer de laesie al langere tijd bestaat.¹¹

Er zijn slechts weinig gecontroleerde klinische onderzoeken gedaan naar de behandeling van CL. Veel behandelingen hebben een suboptimale effectiviteit. De behandeling is afhankelijk van de *Leishmania* species, de geografische regio en de klinische presentatie. In bepaalde gevallen van CL van de Oude Wereld kunnen de laesies spontaan genezen zonder enige noodzaak van therapeutische interventie. Het risico op uitbreiding naar de mucosa is hier zeer klein. Lokale therapieën (thermotherapy, cryotherapie, gentamycine zalf, intralesionaal antimoön) zijn goede opties zonder systemische effecten. Systemische behandelingen (azolen, miltefosine, antimoön, amfotericine B) worden vooral gebruikt voor meer uitgebreide gevallen.¹²

CL van de Nieuwe Wereld wordt voornamelijk systemisch behandeld (vooral met antimoön en pentamidine isethionaat) om genezing te bespoedigen of om mucocutane leishmaniasis te voorkomen. Pentamidine isethionaat is de eerste keuze in geval van infectie met *L. (V.) guyanensis*. In Suriname, waar *L. (V.) guyanensis* de meest voorkomende species is wordt momenteel behandeld met drie intramusculaire injecties van 4 mg/kg in zeven dagen. Naar aanleiding van een recent onderzoek wordt behandeling met twee intramusculaire injecties van 7 mg/kg in drie dagen overwogen.¹³

LITERATUUR

1. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 2013;201:158(6):456-68.
2. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008;12(6):593-602.
3. Zeegelaar JE. *Imported Skin Diseases*, 2de editie. William R. Faber, Roderick J. Hay, Bernard Naafs (Editors). January 2013, Wiley-Blackwell. *Ulcerating Pyoderma*, hoofdstuk 10.
4. Wijngaarden JK van. De bestrijding van difterie in Nederland. *Infectieziekten bulletin* 1994;5:66-9.
5. Werdmuller BFM, Brakman M, Vreede RW. Een ulcus uit de tropen; cutane difterie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2414-6.
6. Enden E van den, Gompel A van, Esbroeck M. van. Cutaneous anthrax, Belgian traveler. *M. Emerg Infect Dis* 2006;12(3):523-5.
7. LCI/CIB/RIVM richtlijn infectieziektebestrijding, antrax, 2008.
8. Faber WR, Arias-Bouda LM, Zeegelaar JE, et al. First reported case of *Mycobacterium ulcerans* infection in a patient from China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(3):277-9.
9. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. Buruli ulcer: Advances in understanding *Mycobacterium ulcerans* infection. *Dermatol Clin* 2011;29(1):1-8.
10. Phillips RO, Sarfo FS, Abass MK, et al. Clinical and Bacteriological Efficacy of Combination of Rifampicin and Streptomycin for 2 weeks followed by Rifampicin and Clarithromycin for 6 weeks for treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec 9. [Epub ahead of print]
11. Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(4):219-32. Review.
12. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs* 2013;73(17):1889-920.
13. Hu RV, Kent AD, Straetemans M, et al. Randomized controlled Non-Inferiority trial of 7 mg/kg pentamidine isethionate versus 4 mg/kg pentamidine isethionate for cutaneous leishmaniasis in Suriname. Hoofdstuk 2, proefschrift R. Hu.

SAMENVATTING

Artsen, die werkzaam zijn op een polikliniek voor tropische ziekten zien dat wonden bij reizigers uit de tropen moeizaam genezen. Vaak wordt gedacht aan exotische aandoeningen zoals diepe mycosen of het zogenaamde ulcus tropicum. Deze twee oorzaken worden echter slechts zeer zelden bij reizigers gezien.

Een overzicht wordt gegeven van de meest voorkomende wonden bij reizigers uit de tropen. Het geeft een handvat voor de clinicus om te kunnen differentiëren tussen de verschillende wonden waarmee patiënten zich kunnen presenteren.

TREFWOORDEN

tropische wonden – pyodermie – difterie – antrax – Buruli ulcus – cutane leishmaniasis

SUMMARY

Clinicians working in outpatient clinics for tropical diseases in the western world are confronted by non- or very slowly healing ulcers in travellers returning from tropical countries. Often exotic diseases such as deep mycoses or the so-called ulcer tropicum are mentioned as probable causes. These two causes are, however, very rarely seen in travellers.

The most common causes of tropical ulcers in travellers encountered at an outpatient clinic in the Western World will be discussed.

KEYWORDS

tropical skin ulcers – pyoderma – diphtheria – anthrax – Buruli ulcer – cutaneous leishmaniasis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen



Lepra en hiv, twee vaak zichtbare aandoeningen met een grote impact op de kwaliteit van leven

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam en SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Henry J.C. de Vries
AMC, Universiteit van Amsterdam
Afdeling Dermatologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

LEPRA

Stigma is onlosmakelijk verbonden met huidziekten in het algemeen en de besmettelijke in het bijzonder. Dit is evolutionair bepaald. Instinctmatig zijn dieren geneigd zieke soortgenoten achter te laten om een mogelijke besmetting te voorkomen, en ze te mijden in de selectie van partners. Een ziekte die gepaard gaat met huidsymptomen is makkelijk herkenbaar voor soortgenoten. Daarom belemmeren huidziekten bij uitstek de patiënt in het contact met anderen. Het zijn de schandvlekken of stigmata waarvoor diegene die er mee wordt geconfronteerd instinctmatig achteruit deinst. De kwaliteit van leven bij dermatologische patiënten wordt voor een belangrijk deel bepaald door de belemmeringen in intermenselijk contact.

Lepra is een van de oudste bekende mensgebonden ziekten. Over de ellende die lepra in die allervroegste periode heeft veroorzaakt is niets bekend. De eerste beschrijvingen en afbeeldingen van de ziekte lepra zijn terug te vinden in bronnen van enkele duizenden jaren geleden. Deze overleveringen maken melding van een verminkende aandoening die witte plekken op de huid veroorzaakt en ertoe leidt dat handen en voeten gevoelloos worden.

Vervolgens wordt beschreven dat ledematen in ernstige mate aangetast raken met spontane amputatie als eindresultaat. Vanwege deze verminkingen is lepra een zeer bekende en stigmatiserende ziekte geworden. Mensen met lepra werden gemeden, uitgesloten en geïsoleerd. Het stigma werd enerzijds veroorzaakt door de religieuze visie dat lepra een straf van God was en leprapatiënten onrein. Vanaf de middeleeuwen werden leprozerieën buiten de stadsmuren aangelegd als overheidsmaatregel om te pogen de maatschappij te beschermen tegen besmetting. Ver van de samenleving en veelal onder leiding van kloosterorden werden hier leprozen onderhouden.

Nu klinken deze wrede maatregelen als verschrikkingen uit een grijs verleden. Echter, de laatste leprakolonie op het Europese vasteland waar lepra patiënte gedwongen werden geïnterneerd lag in Griekenland en werd in 1957 gesloten. Tot in de zeventiger jaren van de vorige eeuw heeft het Nederlands gezag leprozerieën onderhouden, weliswaar niet in Nederland maar wel in de toenmalige kolonie Suriname.¹ Pas na 1965, met de komst van effectieve lepramedicijnen, was het niet langer nodig om leprapatiënten af te zonderen van de rest van de samenleving, en werden de meeste leprozerieën gesloten. Dit ging echter zowel bij de oud-bewoners als bij de algehele bevolking met onrust gepaard. Sommige bewoners verzetten zich tegen terugkeer in de maatschappij uit angst voor afwijzing. Binnen de leprozerie deelde je het zelfde lot en was er geen sprake van onderling stigma. Ze waren vaak niet meer gewend aan het leven buiten hun gedwongen en gehate, maar wel veilige isolement.

Omtrent het huidige aantal leprapatiënten in Nederland zijn geen getallen voorhanden. Sinds 1999 is er geen meldingsplicht meer voor lepra waardoor er geen recente exacte cijfers beschik-

baar zijn. Hoewel lepra in Nederland niet meer voorkomt als endemische ziekte, worden er naar schatting toch jaarlijks vijf tot tien nieuwe patiënten gediagnosticeerd. Dit zijn voornamelijk immigranten uit lepra-endemische gebieden zoals de voormalig Nederlandse kolonies Suriname en Indonesië en verder enkele asielzoekers.²

Voor de patiënt en zijn omgeving is lepra psychisch en lichamelijk een zeer ingrijpende ziekte. Het stigma dat samengaat met lepra is een groot probleem in endemische en niet-endemische landen en de gevolgen wegen soms zwaarder dan de fysieke problemen door lepra. Stigma kan verreikende effecten hebben op vele aspecten van het leven zoals interpersoonlijke contacten, huwelijk, educatie, werk-mogelijkheden, hobby's en het bijwonen van sociale en religieuze activiteiten.³ Dit bleek recent ook het geval bij ex-leprapatiënten in Nederland, een niet-endemische setting.⁴ Negatieve reacties vanuit de samenleving werden nauwelijks genoemd door de geïnterviewde patiënten. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de maatschappelijke onbekendheid met deze aandoening. Het geïnternaliseerde (of zelf-) stigma onder patiënten was echter groot. Men durfde nauwelijks over de aandoening te spreken met derden en meet sociale contacten uit angst voor ontdekking. De in Nederland levende groep (ex-) leprapatiënten (naar schatting driehonderd tot vierhonderd) is een verborgen groep die weinig participeert in de maatschappij en zeer moeilijk te bereiken is. De slechte bereikbaarheid heeft ook te maken met het relatief kleine aantal patiënten die daarnaast ook verspreid over het land leven. Dit maakt het organiseren van zelfhulpgroepen lastig (een interventie die zeer succesvol is gebleken voor de weerbaarheid van de patiënt in endemische landen).⁵

HIV

In de jaren tachtig deed een geheel nieuwe infectieziekte, hiv/aids, zijn intrede die echter vanaf het begin de welbekende stigmatiserende gevolgen voor geïnfecteerden had. Net als lepra veroorzaakt hiv een scala aan zeer typische en zichtbare huidaandoeningen die samenhangen met de voortschrijdende immuundeficiëntie die het virus veroorzaakt. De eerste hiv-patiënten werden geïdentificeerd op basis van kaposissarcoom, een tumor die paarse vlekken op de huid veroorzaakt.⁶ Deze vorm van huidkanker werd voordien alleen gezien bij oudere mannen rond het Middellandse Zeegebied, en in delen van Afrika. Toen er in New York een serie jonge homoseksuele mannen met deze aandoening werd beschreven was al direct duidelijk dat het om een ernstige en waarschijnlijk seksueel overdraagbare ziekte ging, die het immuunsysteem ondermijnde waardoor de bescherming tegen allerlei micro-organismen en tumoren verdween. Dat het in eerste instantie alleen werd gevonden bij homoseksuele mannen gaf sommigen de aanleiding andermaal hel en verdoemenis uit te spreken over een zondige levensstijl en aids als door God gezonden 'moderne' straf te bestempelen.

Sinds de eerste beschrijving van patiënten met aids is deze ziekte binnen twintig jaar veranderd van een regelrecht dodelijke, in een chronische ziekte, mits er antiretrovirale medicatie voorhanden is en daar tijdig mee wordt begonnen. Hiermee is het stigma rond hiv en aids echter nog lang niet geslecht.⁷ Met de komst van antiretrovirale middelen is er door ongewenste medicatiebijwerkingen een nieuwe bron van stigmatisering bijgekomen. Onderzoek naar stigmatisering van hiv/aidspatiënten in Nederland heeft aangetoond dat stigma gerelateerd aan ziekte ook in ons land bestaat. Afwijzing, verlating, buitensluiting, roddelen en negatieve opmerkingen zijn negatieve gevolgen van deze stigmatisering.⁸ Met name de oudere antiretrovirale middelen hebben zeer storende effecten op de lichaamsvetverdeling. Lipoatrofie, het verlies van onderhuids vetweefsel in het gezicht, wat een ingevallen en verouderd gelaat tot gevolg heeft, en een versterkte ophoping van vet in de buikholte (pot belly) en de nekregio (buallo hump) zorgen voor zichtbare en zeer storende kenmerken die de kwaliteit van leven van hiv-patiënten aanzienlijk kunnen verslechteren. Recent is ontdekt dat niet alleen antiretrovirale medicatie lipodystrofie veroorzaakt maar dat de hiv-infectie zelf hiertoe ook bijdraagt.⁹ Het virale eiwit Vpr blijkt de stofwisseling in vet- en levercellen te ontregelen. Daardoor worden vetreserves afgebroken, stijgt het vetgehalte van het bloed en neemt de gevoeligheid voor insuline af.

Patiënten met huidaandoeningen in het algemeen en diegene met besmettelijke aandoeningen in het bijzonder zijn kwetsbaar voor stigma en de gevolgen hiervan op hun kwaliteit van leven. Het benoemen van zaken als angst, uitsluiting en sociale participatie dienen serieus te worden genomen. Het zijn belangrijke componenten om tijdens het consult bespreekbaar te maken. Daarnaast is het goed om het effect van huidaandoeningen en toegepaste therapieën op de kwaliteit van leven te objectiveren en gedurende de behandelrelatie periodiek te monitoren.¹⁰ Dit is mogelijk door middel van verschillende algemene en meer ziektespecifieke kwaliteit-van-levenmeetinstrumenten. Door deze benadering kunnen zorgkeuzen die meer aansluiten bij de wens van de patiënt worden gemaakt. Hiermee is veel winst te behalen in de effectiviteit van het medisch handelen en de patiënttevredenheid.

LITERATUUR

1. Dikland P. 'Groot-Chatillon aan de Surinamerevier.' Nationaal Archief Suriname, 2003 (http://archiefsuriname.com/geschiedenis/plantages/surinamerevier/groot_chatillon).
2. RIVM. Lepra, voorkomen in Nederland. (<http://www.rivm.nl/Onderwerpen/L/Lepra>).
3. Brown W. Can social marketing approaches change community attitudes towards leprosy. *Lepr Rev* 2010;77:89-98.
4. Groot R de, Brakel WH van, Vries HJ de. Social implications of leprosy in the Netherlands--stigma among ex-leprosy patients in a non-endemic setting. *Lepr Rev* 2011;82:168-77.



5. Benbow C, Tamiru T. The experience of self-care groups with people affected by leprosy: ALERT, Ethiopia. *Lepr Rev* 2001;72(3):311-21.
6. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *Lancet* 1981;2:598-600.
7. Stutterheim SE, Pryor JB, Bos AE, Hoogendijk R, Muris P, Schaalma HP. HIV-related stigma and psychological distress: the harmful effects of specific stigma manifestations in various social settings. *AIDS* 2009;23(17):2353-7.
8. Vries HJC de. Huidaandoeningen bij hiv-infectie in het anti-retrovirale tijdperk. *HIV/AIDS nieuwsbulletin* 2010;4:6-13.
9. Agarwal N, Iyer D, Patel SG, et al. HIV-1 Vpr Induces Adipose Dysfunction in Vivo Through Reciprocal Effects on PPAR/GR Co-Regulation. *Sci Transl Med* 2013;5(213):213ra164.
10. Prinsen CA, Korte J de, Augustin M, et al. EADV Taskforce on Quality of Life. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013;27(10):1195-203.

SAMENVATTING

Stigma is onlosmakelijk verbonden met huidziekten in het algemeen maar bovenal ook met infectieziekten. Lepra en hiv-infecties zijn aandoeningen die vaak gepaard gaan met voor de omgeving zichtbare huidaandoeningen en verminkingen. Naast de zichtbare component vormt de infectieuze aard voor negatieve reacties jegens de patiënt. Dit kan verstrekende gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven, zoals uitsluiting en terugtrekking uit het sociale verkeer. Deze problematiek vormt een wezenlijk onderdeel van de behandeling en dient tijdens de consulten aan de orde te komen. Hiermee is winst te behalen in het uiteindelijke succes van de zorg en de kwaliteit van leven van de patiënt.

TREFWOORDEN

lepra – humaan immunodeficiëntievirus (hiv) – seksueel overdraagbare aandoeningen – stigma – kwaliteit-van-levendiaagnostiek

ABSTRACT

Stigma is inextricably linked with skin diseases especially with infectious diseases. Leprosy and HIV infections are diseases which are often accompanied by visible skin conditions and can be mutilating. In addition to the visible component, the infectious nature often evokes adverse reactions from society. This can have serious consequences on the quality of life and cause social isolation. These issues need to be addressed during consultations and should be an integral part of care. Taking quality of life issues serious can improve the treatment outcome and well being of the patient.

KEYWORDS

leprosy – human immunodeficiency (HIV) – Sexually Transmitted Infections (STI) – stigma – quality of life

De ziekte van Behçet: diagnose door de dermatoloog

O. Aerts

Dermatoloog, dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België

Correspondentieadres:

Dr. Olivier Aerts

Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)

Dienst Dermatologie

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem (Antwerpen)

E-mail: olivier.aerts@uza.be

De ziekte van Behçet is een systeemvasculitis van ongekende etiologie waarbij de grote en kleine vaten van het veneuze en arteriële systeem in diverse

organen aangetast kunnen zijn.¹ De ziekte kan door diverse omgevingsfactoren getriggerd worden bij een genetisch ontvankelijk individu.² Huidletsels en mucosale afwijkingen zijn prominent aanwezig, gaan systeemaantasting vaak meerdere jaren vooraf en stellen de dermatoloog in staat vroegtijdig de diagnose te stellen.³

KOMT DE ZIEKTE VAN BEHÇET VOOR IN DE LAGE LANDEN?

In het al dan niet optreden van de ziekte spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. Door de hoge prevalentie van HLA-B51 in landen langs de zogenoemde Silk Road, een belangrijke his-

torische handelsroute tussen het Middellandse zeegebied en Japan, komt de ziekte het meeste voor in Turkije, Japan en Korea, maar ook in tal van Noord-Afrikaanse en Aziatische landen.⁴ In Europa ziet men een lage prevalentie in het noorden (Verenigd Koninkrijk, Schotland en Scandinavië) en een hogere prevalentie in het zuiden (Spanje, Frankrijk, Italië en Griekenland). Grootsteden zoals Parijs (met een grote Noord-Afrikaanse populatie) en Berlijn (met een grote Turkse populatie) vertonen eveneens een groter aantal patiënten.⁴ Ook in België en Nederland is, onder meer door migratie, het voorkomen van Behçet mogelijk, vaker bij patiënten met een Turkse, Noord-Afrikaanse of Aziatische achtergrond. De ziekte komt in deze populaties evenwel minder frequent voor dan in het moederland hetgeen wijst op het belang van omgevingsfactoren. Blanken kunnen ook morbus Behçet ontwikkelen, soms pas na emigratie naar een regio waar uitlokkende omgevingsfactoren bestaan.⁵ In Hawaï, waar veel Japanners leven die toch genetisch vatbaar zijn voor de ziekte, werd Behçet dan weer nooit gerapporteerd. Bij zwarten is de ziekte zeldzaam.⁴ Behçet start meestal in de derde decade en komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Het syndroom start zelden op kinderleeftijd of boven de leeftijd van 50 jaar, hoewel een juveniele en zelfs transiënte neonatale vorm bestaan.⁶ Ongeveer bij 10% van de patiënten is er een familiaal voorkomen.

DERMATOLOGISCHE MANIFESTATIES: DE EERSTE SYMPTOMEN VAN DE ZIEKTE

Orale aftose

Orale aftose komt bij nagenoeg alle patiënten voor en is meestal het eerste symptoom van de aandoening.⁷ De aften zijn vooral gelokaliseerd op de lippen (alleen de mucosale zijde), de buccale musoca en de laterale zijden van de tong. Ze beginnen vaak met een prodroom ('vreemd gevoel'), soms na een klein trauma (bijvoorbeeld na een tandingreep), en nadien vormt zich een papel of pustel die snel ulcereert. Afhankelijk van de grootte en het uitzicht verdeelt men ze onder in mineure (< 1 cm), majeure (> 1 cm) en herpetiforme aften waarbij de mineure variant het meeste voorkomt. Hoe groter de afte is, des te pijnlijker ze is, des te langer het duurt voordat ze geneest en des te groter het risico is op zichtbare verlittekening. Mineure aften genezen doorgaans vrij snel in zeven à tien dagen en zonder littekens. De diagnostische criteria van Behçet vereisen dat ze minimaal driemaal per jaar voorkomen.⁸ Voor de differentiële diagnose dient men erop bedacht te zijn dat orale aften geen specifiek teken zijn en kunnen voorkomen bij vele andere aandoeningen (tabel 1). Frequent recidiverende orale aftose zonder enig aanknopingspunt, zeker bij kinderen en zeker in landen waar Behçet erg prevalent is, verdienen wel opvolging.⁹ Bij patiënten met meerdere aften op eenzelfde moment of vrijwel continue aanwezigheid van orale aften, aften posterieur in de mondholte, erg therapieweerstandige aften of orale aften in combinatie met genitale ulceraties moet men aan

Tabel 1. Differentiële diagnose van orale aftose.

• Specifieke dermatosen (neutrofiele dermatosen, erythema multiforme, steven-johnson-syndroom, pemfigus en cicatricieel pemfigoïd, erosieve lichen planus)
• Infecties: herpes simplex, syfilis, hiv, EBV, CMV, <i>Hand-foot-mouth disease</i>
• Deficiënties (ijzer, zink, foliumzuur, vitamine B12)
• Medicatie: <i>fixed-drug</i> eruptie
• Hematologische aandoeningen (cyclische neutropenie)
• Systeemziekten en systeemvasculitiden (systeemlupus, ziekte van Sjögren, ziekte van Reiter, ziekte van Wegener)
• Auto-inflammatoire syndromen (familiale mediterrane koorts, PAPA*-syndroom, hyper-IgD-syndroom): vooral bij kinderen met recidiverende koortssopstoten
• MAGIC-syndroom: orale en genitale aftosis met relapsing polychondritis
• Darmlijden (morbus Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie)
• Maligniteit (bij persisterende laesies)
• Recidiverende afteuze stomatitis (uitsluitingsdiagnose)
• Rookstop

*PAPA: *periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis*

Behçet denken. Recidiverende orale aften geven problemen bij het eten, praten, slikken en belemmeren een goede mondhygiëne waardoor ze halitose in de hand werken. Roken beschermt relatief tegen orale aftose.⁷

Genitale ulceraties

Genitale ulceraties verschijnen pas na de orale aftose en zijn grotere, diepere, uitgeponste letsels die bij mannen vooral op het scrotum en in mindere mate op de shaft of op de glans penis voorkomen; urethritis komt nooit voor. Bij vrouwen zijn de letsels gelokaliseerd op de labia en uiterst zelden intravaginaal of cervicaal. Soms is er sprake van perimenstruele opflakkingen. Ze beginnen eveneens vaak met een papel of pustel die snel ulcereert, soms met necrotische korst, hetgeen bijna altijd pijnlijk is en traag geneest in enkele weken tot maanden, vaak wél met verlittekening. Het aantal exacerbaties van genitale ulceraties ligt lager dan bij orale aftose en ze vormen een specifiek teken van de ziekte.⁷ Desondanks bestaat ook hier een ruime differentiële diagnose (tabel 2). Ze kunnen aanleiding geven tot invaliderende pijn hetgeen stappen en urineren bemoeilijkt. Vergelijkbare extragenitale ulceraties in de liezen, op de dijen en zelfs axillair, submammar, interdigitaal en conjunctivaal zijn mogelijk.¹⁰

Tabel 2. Differentiële diagnose van genitale ulceraties.

• Specifieke dermatosen (erythema multiforme, steven-johnsonsyndroom, pemfigus en cicatrieel pemfigoid, erosieve lichen planus)
• Infecties: herpes simplex, syphilis, hiv, EBV, CMV; ecthyma gangrenosum o.b.v. Pseudomonas.
• Deficiënties (ijzer, zink, foliumzuur, vitamine B12)
• Medicatie: <i>fixed-drug</i> eruptie
• Hematologische aandoeningen (cyclische neutropenie)
• Systeemziekten en systeemvasculitiden: ziekte van Reiter, ziekte van Wegener.
• Auto-inflammatoire syndromen (familiale mediterrane koorts, PAPA-syndroom, hyper-IgD -syndroom): vooral bij kinderen met recidiverende koorts
• MAGIC-syndroom: orale en genitale aftosis met relapsing polychondritis
• Maligniteit (bij persisterende laesies)
• Recidiverende genitale ulceraties (<i>non-sexually acquired genital ulcerations</i> ; <i>ulcus vulvae acutum</i>); al dan niet samen met orale aftose (uitsluitingsdiagnose).

Erythema nodosum

Pijnlijke, rode, nodulaire letsels die symmetrisch voorkomen op de pretibiale zijde van de onderbenen, maar ook voor kunnen komen op de bovenbenen, billen en armen.⁷ Ze komen vaker voor bij vrouwen en genezen binnen enkele weken met restpigmentatie. Histologisch bemerkt men meestal een typische septale panniculitis, maar soms toch een lobulaire panniculitis met veel neutrofielen en zelfs tekens van vasculitis wat eerder doet denken aan een nodulaire vasculitis. Sommigen spreken daarom liever van erythema nodosum-like letsels.¹¹

Tromboflebitis

Een superfiële migrerende tromboflebitis aan de mediale zijde van het onderbeen, langs de vena saphena magna, komt meer voor bij mannelijke patiënten.⁷ De letsels genezen met een opvallende hyperpigmentatie waarna zich weer nieuwe knobbels verderop ontwikkelen. Een verhoogd risico op trombosen elders, zoals een diepe veneuze trombose, is ermee geassocieerd.¹¹ Ook zou er een verhoogd risico zijn op pulmonale arteriële aneurysmata.⁴ Men kan ze histologisch en/of echografisch onderscheiden van erythema nodosum.⁷

Acneïforme letsels

Papulopustulaire folliculaire en niet-folliculaire letsels, soms zelfs furonkelachtig of cysteus, komen voor op de rug, de borst, de schouders en zeldzamer in het gelaat.⁷ Comedonen zijn meestal afwezig. De diagnostische criteria stellen dat het dient te gaan om acneïforme letsels buiten de adolescentie

en zonder invloed van systemische corticoiden, maar het onderscheid met een acne vulgaris blijft soms erg moeilijk waardoor het een controversieel kenmerk is. Kweken zijn vaak steriel, maar tonen volgens de recente literatuur soms toch bacteriën.¹² Anatoompathologisch onderzoek kan het onderscheid met een gewone acne meestal niet maken, hoewel soms tekens van leukocytoclastische of lymfocyttaire vasculitis werden beschreven.⁷ Vooral atypische lokalisaties (bijvoorbeeld extremiteiten), niet-folliculaire ontstekingen en niet-steriele letsels zijn specifiek voor Behçet.

Pathergie

Een overdreven inflammatoire respons op mineur trauma is volgens sommigen een specifiek teken voor het syndroom van Behçet, hoewel pathergie ook bij sommige neutrofiele dermatosen en zeldzaam bij inflammatoir darmlijden werd beschreven. Het werd opgenomen als een majeur criterium dat de diagnose helpt te stellen, maar het heeft geen prognostische waarde.¹¹ Idealiter wordt de pathergietest uitgevoerd door met een steriele naald de huid van de volaire zijde van zowel de linker- als de rechterarm op drie plaatsen loodrecht of schuin te doorprikken tot in de dermis.¹¹ Wanneer zich een papel of een pustel vormt na 48 uur spreekt men van een positieve test. De test is vaker positief bij jonge, mannelijke patiënten van Mediterrane of Aziatische oorsprong. De kans op een positieve test neemt ook af naarmate de ziekteduur langer is. Een negatieve pathergietest sluit de diagnose dus zeker niet uit. Een venapunctie kan een alternatieve en snellere manier zijn om een pathergietest uit te voeren, doch de sensitiviteit hiervan is lager (persoonlijke opmerking prof. MC Mat). Naast huidpathergie, spreekt men ook van mucosale pathergie (bijvoorbeeld aftose na mineur trauma in de mondholte) en van chirurgische of vasculaire pathergie (bijvoorbeeld na een endoscopische procedure).

Nagelafwijkingen

Er is weinig gepubliceerd over nagelafwijkingen bij morbus Behçet. In de literatuur werden drie gevallen gerapporteerd van patiënten met *half-and-half nails*, een verschijnsel waarbij de nagel proximaal wit en distaal roodbruin verkleurt.¹³ Behalve bij chronisch nierlijden zou het, door aantasting van de microvasculatuur, ook kunnen voorkomen bij de ziekte van Behçet. Capillaroscopie van de nagelwal bij vermoeden van Behçet kan daarenboven een heel scala aan mogelijke afwijkingen tonen (bloedingen, megacapillairen, microaneurysmata en geheel of gedeeltelijk verlies van capillairen). Ook subunguale infarctjes en acrale purpurische papulonodulaire letsels werden beschreven.¹¹

Haarafwijkingen

Naast een specifiek telogeën effluvium werd in een recente Nigeriaanse studie beschreven dat bij vier op de tien patiënten met de ziekte van Behçet het stugge, vaak onhandelbare Afrikaanse haar geleidelijk aan transformeerde in los, krullerig en zijde-

Tabel 3. Zeldzame dermatologische manifestaties bij de ziekte van Behçet.

• Neutrofiele dermatosen (sweet-like syndroom, pyoderma gangrenosum-like, neutrofiele eccrine hidradenitis).
• Erythema multiforme-like letsels
• Pernio-like letsels
• Kaposissarcoom
• Cutane leukocytoclastische vasculitis: palpabele pupura, bulleuze necrotiserende vasculitis, periarteritis nodosa-like letsels, hench-schönleinpupura
• Beenulcera, o.b.v. (micro)vasculaire afwijkingen/vasculitis; vaak therapieresistent
• Chronisch veneuze insufficiëntie (t.g.v. recidiverende trombosen)
• Urticaria
• Necrobiosis lipoidica

zacht haar (*silky hair*).¹⁴ Een dergelijke verandering, die vooral optrad bij vrouwen, werd ook opgemerkt bij sommige infecties (bijvoorbeeld hiv) en systeem-aandoeningen (bijvoorbeeld systeemlupus). De etiologie blijft onduidelijk, maar mogelijk houdt het verband met de chronische, inflammatoire toestand waarin de patiënt verkeert. Behalve de verandering van de haarkwaliteit kan er een milde uitdunning optreden, maar geen macroscopisch of histologisch verontrustende afwijkingen van de scalp. Behandeling van de onderliggende aandoening leidt niet altijd tot verbetering. Vergelijkbare afwijkingen van de lichaamsbehaaring, inclusief de schaamstreek, kunnen optreden.

Overige huidafwijkingen

Zeldzame huidafwijkingen, vooral gerapporteerd in kleinere studies, worden samengevat in tabel 3.

OVERIGE MANIFESTATIES: ORGAAN- OF LEVENSBEDREIGENDE COMPLICATIES

De overige manifestaties van de ziekte zijn, behalve een reactieve artritis, vooral orgaan- of levensbedreigende complicaties die doorgaans de eerste jaren na het stellen van de diagnose voorkomen.³

Oogafwijkingen

Bij 50% van de patiënten komt een unilaterale of bilaterale uveïtis voor, hetgeen een oftalmologische urgentie is. Een geïsoleerde fors inflammatoire anterieure uveïtis (hypopyon) is zeldzamer, maar pathognomonisch. Oogklachten bij een patiënt met vermoeden van de ziekte van Behçet dient men steeds serieus te nemen.

Gewrichtslijden

Een niet-erosieve artritis van de grote, perifere gewrichten (vooral knieën) is mogelijk. De exacerbaties duren enkele weken en er treden bijna nooit vervormingen op.

Cardiovasculaire afwijkingen

Vooral veneuze aantasting komt veel voor: een diepe veneuze trombose van een been, maar ook een vena cava trombose of het prognostisch slechte budd-chiarisyndroom. Vena cava trombosen kunnen aanleiding geven tot aangezichtoedeem of onderbeenoeedeem, vaak met opvallende collateralen over de huid. De trombi zijn erg adherent (*sticky thrombi*) waardoor embolen zelden voorkomen. Arteriële aantasting is zeldzaam waarbij naast arteriële trombosen ook de gevreesde aneurysmata kunnen voorkomen. Deze afwijkingen kunnen subklinisch aanwezig zijn. Pulmonale arteriële aneurysmata, met hemoptoë tot gevolg zijn karakteristiek en levensbedreigend; ze kunnen al tijdens de eerste ziektejaren optreden. Op een gewone röntgenopname van de longen is initieel soms een unilaterale of bilaterale opaciteit te zien.

Neurologische afwijkingen

Vooral centrale zenuwaantasting is belangrijk: naast parenchymaantasting (bij 80%), vooral van de hersenstam, is ook een duralesinustrombose mogelijk (bij 20%) die intracranieële hypertensie veroorzaakt met aanvallen van hoofdpijn (soms migraine-achtig) tot gevolg. Steriele meningo-encefalitis en psychiatrische symptomen kunnen voorkomen. Multiple sclerose is een belangrijke differentiële diagnose.

Gastro-intestinale afwijkingen

De gehele tractus kan aangetast zijn, maar vooral uitgeponste ulcera in terminaal ileum en colon, sterk lijkend op morbus Crohn, wordt beschreven. Dit wordt vooral gerapporteerd bij Japanse, Schotse en Britse patiënten.

Overige klachten en afwijkingen

Aspecifieke tekens van chronische inflammatie zoals koortsexacerbaties (vooral bij kinderen), malaise, onverklaarde vermoeidheidsklachten en gewichtsverlies zijn mogelijk. Eerder zeldzame manifestaties worden vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Uiterst zeldzame systemische manifestaties van morbus Behçet.

Ogen
• Conjunctivitis
• Siccaklachten
Urogenitaal
• Urethritis
• Glomerulonefritis
Musculoskeletaal
• Sacro-iliacale aantasting
• Aantasting van de wervelkolom
Neurologisch
• Perifere neuropathie
Cardiovasculair
• Cardiale aantasting

Diagnostiek

De diagnose wordt klinisch gesteld en bij uitstek door de dermatoloog. In 1990 publiceerde de *International Study Group for Behçet's Disease* haar diagnostische criteria: recidiverende orale aften (minstens drie exacerbaties in één jaar) zijn altijd vereist, aangevuld met twee andere criteria (genitale ulceraties, papulopustulaire letsels, erythema nodosum, een positieve pathergietest en/of oogafwijkingen).⁸ Andere mogelijke diagnoses moeten wel worden uitgesloten. In de uitwerking van de dermatologische manifestaties van de ziekte kan het nuttig zijn aanvullende onderzoeken uit te voeren (tabel 5).

Hierbij zijn enkele bijzonderheden te melden:

- *Laboratoriumafwijkingen* zijn doorgaans specifiek.² Milde anemie en een leukocytose met neutrofilie kunnen voorkomen. Sedimentatie en CRP kunnen mild verhoogd zijn, maar zijn soms volledig normaal, zelfs bij actieve ziekte. Auto-antistoffen [antinucleaire factor (ANF), anti-neutrofiele cytoplasmatische antistoffen (ANCA) en reumafactor (RF)] zijn negatief. Ondanks de opvallende tromboseneiging zijn de stollingsparameters (inclusief anticardiolipine en lupus anticoagulans) normaal. Er is geen complementverbruik. Hoewel serologische markers onderzocht worden, is er tot op heden geen bloedtest om de diagnose te ondersteunen. HLA-B51-typing kan aangevraagd worden, maar is niet altijd positief.
- *Kweken van pustulaire huidletsels* zijn vaak steriel, maar tonen soms *Staphylococcus aureus* of *Prevotella spp.* aan.¹¹
- *Huid- of mucosabiopen* tonen vaak slechts specifieke inflammatie.¹¹ Het is nuttig te vermelden dat men in vroege letsels veelal (perivasculaire) neutrofielen aantreft en in oudere letsels vaker lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. Soms zijn er ook tekens van geprikkelde bloedvaten (bijvoorbeeld gezwollen endotheel), maar zelden een echte (leukocytoclastische of lymfocyttaire) vasculitis. Het voorkomen van granulomen is zeldzaam.

De ziekte is een heterogene entiteit waarbij patiënten in verschillende ziekteclusters kunnen worden ingedeeld die elk hun pathogenetische achtergrond, specifieke klinische kenmerken en beloop kennen (bijvoorbeeld acne-artritiscluster of vasculaire cluster).⁴

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De differentiële diagnose van orale aftose en genitale ulceraties wordt vermeld in tabel 1 en 2. Erythema nodosum-like letsels dienen onderscheiden te worden van tromboflebitis, andere vormen van panniculitis en sweetsyndroom. Papulopustulaire letsels dienen onderscheiden te worden van acne vulgaris en folliculitis en komen soms voor bij andere syndromen met gewrichtslijden (bijvoorbeeld SAPHO-syndroom). Inflammatoair darmlijden kan gepaard gaan met recidiverende

Tabel 5. Welke aanvullende onderzoeken overwegen bij vermoeden van morbus Behçet?

1. Laboratoriumonderzoek • Cytologie, lever- en nierfunctie • Nutriënten: ijzer, ferritine, zink, vitamine B12 en foliumzuur • Serologie: HIV, Lues, EBV, CMV, HCV, HBV • Tissue transglutaminase-IgA • ANF, ANCA, RF • Huidantistoffen • Sedimentatie, CRP, complement c3,c4 • Urinesediment • HLA-B51-typing
2. Kweken van huid- en mucosaletsels • Bacteriële kweek van genitale ulceraties • Bacteriële kweek van pustulaire huidletsels • Kweek/PCR voor herpes simplex van orale aftose en genitale ulceraties
3. Biopt van huid- en mucosaletsels • Neutrofielen? Vasculaire aantasting?
4. Pathergietest
5. Röntgenopname van de thorax • Uni- of bilaterale hilaire opaciteiten?
6. Capillaroscopie van de nagelwallen (indien geïndiceerd)
7. Interdisciplinaire consulten (gastro-enteroloog, reumatoloog, oftalmoloog, pneumoloog, bloedings- en vaatspecialist, neuroloog) afhankelijk van de klachten; consult internist met ervaring in systeemziekten.

orale aftose, uveïtis, erythema nodosum en gewrichtslijden, maar genitale ulceraties zijn hierbij zeldzaam en de pathergietest is meestal (> 90%) negatief.¹¹ Orale aftose, uveïtis en artritis kunnen ook voorkomen bij neutrofiele dermatosen. Het syndroom van Reiter, waarbij ook orogenitale letsels kunnen optreden, veroorzaakt een erosieve artritis, urethritis en sacroileïtis.¹¹ Sarcoidose geeft aanleiding tot uveïtis, erythema nodosum en artralgieën, maar nooit tot genitale ulceraties. Systeemziekten zoals systeemlupus en morbus Sjögren gaan niet gemakkelijk gepaard met genitale ulceraties. Andere systeemvasculitiden veroorzaken vaker glomerulonefritis en ook perifere neuropathie. Recidiverende orogenitale aftose (complexe aftose) wordt soms beschouwd als een fruste vorm van Behçet, zeker in landen waar de ziekte erg prevalent is.

PROGNOSE

De ziekte van Behçet kent een onvoorspelbaar verloop met exacerbaties en remissies, maar met de tijd neemt de ziekteactiviteit af en kan de aandoening milder worden.¹ Tijdens zwangerschap gaat de meerderheid van de vrouwelijke patiënten in remissie.² Jonge en mannelijke patiënten, patiënten van Mediterrane of Aziatische afkomst en patiënten die HLA-B51-positief zijn kennen vaak een ernstiger beloop en vertonen meer complicaties.

BEHANDELING

De behandeling van morbus Behçet is multidisciplinair en zal afhangen van de leeftijd en het geslacht van de patiënt, de duur van de ziekte en de betrokken orgaansystemen. Het doel is niet om te genezen, maar wel de inflammatie in te perken zodat orgaanschade vermeden wordt. Het is nuttig te vermelden dat huidletsels, mucosale letsels en artritis vaak met eenzelfde systemische therapie behandeld kunnen worden. Wanneer majeure orgaanaantasting zich voordoet, zal de therapie hiervoor ook vaak een behandeling zijn voor de mucocutane afwijkingen. Hoewel waar mogelijk lokale therapie wordt toegepast, zal toch vaak systemische behandeling nodig zijn. Voor een uitstekend overzicht van lokale en systemische therapie voor recidiverende orale aftose verwijzen we naar een recent artikel van collega De Haes¹⁵; in grote lijnen is dit ook toepasbaar voor genitale ulceraties. Acneïforme letsels kunnen zoals acne vulgaris worden behandeld met lokale therapie, tetracyclines en isotretinoïne. We beperken ons hier verder tot een samenvatting van de meest gebruikte systemische behandelingen voor de mucocutane manifestaties van de ziekte (tabel 6 en 7).¹⁶ Cyclofosfamide, interferon-alfa, tumornecrosis-alfa-antagonisten en experimentelere therapieën (bijvoorbeeld IL-1-antagonisten, rituximab, stamceltransplantatie), hoewel soms uitermate werkzaam bij therapieresistente manifestaties van de ziekte, werden niet opgenomen in dit overzicht.

Enkele aandachtspunten zijn te vermelden:

- *Systemische corticosteroiden* (prednisolon of equivalent, 0.5-1.0 mg/kg/d) worden voor de mucocutane manifestaties slechts tijdelijk aangewend om de therapie te initiëren, waarna een steroïdspaarder het overneemt.
- *Colchicine* (2 x 0.5 tot 2 x 1 mg/d) is voor alle mucocutane letsels en artritis een goede eerste keuze, hoewel het beste effect bereikt wordt bij genitale ulceraties, erythema nodosum en artritis, vooral bij vrouwen. Het effect op orale aftose en papulopustulaire letsels is soms teleurstellend. Bij onvoldoende resultaat kan het gecombineerd worden met systemische corticosteroiden (tijdelijk), pentoxifylline, dapson of thalidomide. Er is onvoldoende evidentie voor enige werkzaamheid bij majeure complicaties.
- *Antibiotica* (minocycline 100 mg/d of doxycycline 100 mg/d of azithromycine 500 mg 3x/week) kunnen aangewend worden voor de papulopustulaire letsels, orale aftose en genitale ulceraties. Associatie van penicilline aan colchicine zou het effect op mucocutane letsels en arthritiden nog verbeteren.
- *Pentoxifylline* (3 x 400 mg/d) kan geprobeerd worden voor orogenitale aftose, eventueel geassocieerd aan colchicine.
- *Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen* (indomethacine 100 mg) zijn mogelijk werkzaam voor de mucocutane manifestaties en de artritis, maar er zijn weinig studies mee uitgevoerd bij morbus Behçet.

Tabel 6. Samenvatting van de voornaamste behandelingen en hun indicatie bij Behçet.

	M	AR	OA	GU	EN	TF	PP
Lokale therapie	-	-	+	+	+/?	+/?	+
Antibiotica*	-	-	+	+	-	-	+
Colchicine**	-	+	+/?	+	+	+/?	+/?
Azathioprine	+	+	+	+	+	+	+
Thalidomide	-	+/?	+	+	-	-	+
Cyclosporine	+	+/?	+	+	+	+	+
NSAID (Indomethacine)	-	+	+	+	+	+	+
Dapson	-	+	+	+	+	+	+
Systemische corticosteroiden°	+	+	+	+	+	+	+
Methotrexaat	-	+	+	+	+	+	+

+ werkzaam

+/? te proberen, maar mogelijk slechts beperkt werkzaam

- niet werkzaam of ontbrekende en/of conflicterende data

M: majeure complicaties, waaronder oogaantasting, vasculaire, neurologische, gastro-intestinale en zeldzamere systemische manifestaties van de ziekte

AR: artritis

OA: orale aftose

GU: genitale ulceraties

EN: erythema nodosum

TF: tromboflebitis

PP: papulopustulaire huidletsels

° systemische corticoiden tijdelijk gebruikt in de acute fase

* minocycline, doxycycline of azithromycine

** kan gecombineerd worden met penicillines en/of pentoxifylline

Tabel 7. Beknopte therapieladder voor de mucocutane manifestaties van Behçet.

Systemische corticosteroiden tijdelijk in de acute fase
Lokale therapie waar mogelijk initiëren
1e keuze: colchicine
2e keuze: dapson
3e keuze: thalidomide
4e keuze: azathioprine
5e keuze: cyclosporine

- *Dapson* (25-150 mg/d) is een alternatief voor colchicine en het kan er ook mee gecombineerd worden. Omwille van zijn minder gunstige veiligheidsprofiel en beperktere studies bij morbus Behçet wordt het niet als eerste keuze voor de mucocutane manifestaties aanbevolen.
- *Thalidomide* (50-100 mg/d 's avonds) werkt snel en doeltreffend voor zowel orale aftosen als genitale ulceraties. Bovendien nemen ook papulopustulaire letsels vaak af. Ook artritisklachten kunnen ermee beperkt verbeteren. Nodulaire letsels (erythema nodosum of tromboflebitis) kunnen soms paradoxaal toenemen, vooral in het begin

van de behandeling. Het wordt voorgeschreven in therapieresistente gevallen en afbouw naar de laagst werkzame dosis wordt aanbevolen. Het zou niet zo effectief zijn voor majeure manifestaties van de ziekte.

- **Azathioprine** (2,5 mg/kg/d) kan bij falen van bovenstaande therapieën nuttig zijn voor de mucocutane manifestaties en voor artritis. Het wordt ook voorgeschreven om oogaantasting en andere majeure complicaties te behandelen en te voorkomen. Bovendien zou het vroegtijdige gebruik ervan ook de gehele prognose op lange termijn verbeteren. Mycophenolaat mofetil is theoretisch een alternatief, maar er is weinig evidentie voor.
- **Cyclosporine** (3-5 mg/kg/d) wordt omwille van zijn snelle werking vooral gebruikt om acute, visus-bedreigende oogaantasting te behandelen. Het medicijn heeft ook een goed effect op alle mucocutane letsels.

DANKWOORD

Met dank aan prof. dr. M. Cem Mat, Universiteit van Istanbul, Turkije voor het overleg en voor het gebruik van fotomateriaal.

LITERATUUR

1. Yurdakul S. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:793-809.
2. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
3. Mat MC, Sevim A, Fresko I. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin in Dermatol* 2013;doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.012
4. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2013;39:245-61.
5. Kimura T, Asano Y, Yamamoto M, et al. Development of Behçet's disease in a Caucasian with human leukocyte antigen B51 after immigration to Japan. *J Dermatol* 2011;38:581-4.
6. Carvalho VO de, Abagge KT, Giraldo S et al. Behçet disease in a child – emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol* 2007;24:E57-62.
7. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, et al. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:352-61.
8. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
9. Kim DK, Chang SN, Bang D, et al. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11:95-101.
10. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, et al. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcers. *Acta Derm Venereol* 1992;72:286.
11. Mat MC, Bang D, Melikoglu M. The mucocutaneous manifestations and pathergy reaction in Behçet's disease. In: Yazici Y, Yazici H, eds. *Behçet's syndrome*, 1st ed. New York: Springer, 2010, 53-71.
12. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1450-2.
13. Gönül M, Hizh P, Gül Ü. Half-and-half nail in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2014;53: e1-e79.
14. Ajose FO. Diseases that turn African hair silky. *Int J Dermatol* 2012;51:12-6.
15. Haes P de. Behandeling van recidiverende afteuze stomatitis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:513-7.
16. Hamuryudan V, Kötter I. Medical management of Behçet's syndrome. In: Yazici Y, Yazici H, eds. *Behçet's syndrome*, 1st ed. New York: Springer, 2010, 317-38.

SAMENVATTING

De ziekte van Behçet is een vasculitis die alle organen kan treffen en waarbij huidafwijkingen vaak het eerste teken zijn. Het voorkomen van orale aftose, genitale ulceraties, acneiforme huidletsels, erythema nodosum, tromboflebitis en het pathergiefenomeen moet aan de ziekte doen denken om tijdig de gevreesde oculaire, vasculaire, neurologische en gastro-intestinale complicaties op te sporen. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de frequente en minder frequente dermatologische tekens die de huidarts in staat stellen deze complexe ziekte, die ook in België en Nederland voorkomt, te diagnosticeren. Aansluitend wordt een kort overzicht gegeven van de behandelingsopties voor de mucocutane manifestaties van de ziekte.

TREFWOORDEN

aften – erythema nodosum – genitale ulceraties – mucocutaan – pathergie – vasculitis

SUMMARY

Behçet's disease is a vasculitis that can affect every organ system. Patients often present with cutaneous manifestations of the disease. Aphthous stomatitis, genital ulcerations, papulopustular skin lesions, erythema nodosum, thrombophlebitis and the pathergy phenomenon should alert the clinician to consider this disease in order to detect possible ocular, vascular, neurological and gastrointestinal complications. In this article we describe the common and less common dermatological signs that allow dermatologists (including those in Belgium and The Netherlands) to recognise this complex disease. In addition a brief overview of treatment options for the mucocutaneous manifestations will be given.

KEYWORDS

aphthous stomatitis – erythema nodosum – genital ulcerations – mucocutaneous – pathergy – vasculitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

De immuungecompromitteerde reiziger naar de tropen: een goede voorbereiding

V.A.S.H. Dalm

*Internist-immunoloog, afdeling Immunologie,
Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:
Dr. V.A.S.H. Dalm
Erasmus MC
Afdeling Immunologie
Kamer D-425
's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
E-mail: v.dalm@erasmusmc.nl*

Patiënten die immuunsuppressieve therapie gebruiken, worden beschouwd als ernstig immuungecompromitteerd.¹ Zij hebben een verhoogd risico op infecties en wanneer zij op reis gaan dus ook een verhoogd risico op endemische infectieuze ziekten. Daarnaast is door het gebruik van deze medicatie de effectiviteit van vaccinaties verminderd en is er een hoger risico op (ernstige) bijwerkingen van bepaalde vaccins, voornamelijk de vaccins die levend verzwakt virus bevatten.

In dit manuscript worden de effecten van diverse immuunsuppressieve therapieën op humane-immuuncelfunctie besproken en het gevolg van deze effecten op de efficiëntie van verschillende, veel gebruikte vaccinaties.

Ten slotte zullen enkele aanbevelingen worden gegeven ten aanzien van overwegingen en noodzakelijke profylactische maatregelen voor immuungecompromitteerde reizigers.

KLASSIEKE IMMUUNSUPPRESSIEVE MIDDELEN

Prednison werd voor het eerst geïsoleerd in 1950 en voor het eerst in klinische studies gebruikt in inflammatoire ziektes, zoals reumatoïde artritis, in 1954.² Vanaf dat moment is prednison een van de meest belangrijke anti-inflammatoire middelen en tegenwoordig wordt prednison, op enig moment, gebruikt door 1-2% van de volwassen wereldbevolking.³ Prednison heeft effecten op vrijwel elk celtype dat betrokken is bij immuun- en ontstekingsreacties

en het gebruik van prednison leidt onder andere tot lymfopenie, monocytopenie, verminderde productie van lymfokinen, cytokinen en stikstofmonoxide, gestoorde fagocytose, verminderde proliferatie en migratie van lymfocyten en verminderde chemotaxie en migratie naar plaats van ontsteking door monocyten en macrofagen.⁴ Dit zijn belangrijke effecten van prednison die bijdragen aan haar anti-inflammatoire kenmerken, maar als gevolg van deze effecten is het gebruik van prednison ook sterk geassocieerd met een verhoogd risico op bacteriële en schimmelinfecties.^{4,7} Vanwege deze en andere ongewenste effecten, zoals ontstaan van diabetes, osteoporose en huidatrofie, zijn in de afgelopen jaren steroïdsparende immuunsuppressieve therapieën ontwikkeld en al langer geleden geïntroduceerd in de kliniek.

Een van de eerste steroïdsparende middelen was azathioprine (1954), een purineanaloog. Azathioprine interfereert met het nucleïnezuurmetabolisme en daardoor remt azathioprine B- en T-celproliferatie en bevat het immuunmodulerende eigenschappen.^{8,9} Azathioprine belemmert ook specifieke interacties tussen T-lymfocyten en macrofagen in het proces van antigeenpresentatie. In vaccinatie responsen kan azathioprine op deze manier interfereren met B-celproliferatie, antistofproductie en T-celsensitisatie, waardoor het de normale vaccinatie respons vermindert.

Methotrexaat is een structureel analoog van foliumzuur en remt de synthese van nucleïnezuuren en celproliferatie. De proliferatie van zowel B- en T-lymfocyten wordt geremd door methotrexaat. Cyclosporine en tacrolimus remmen beide de T-celactivatie. De effecten van deze compounds worden gemedieerd via interactie met interleukine 2 (IL-2). IL-2 is essentieel voor volledige T-celactivatie.¹⁰ Ook onder invloed van cyclosporine en tacrolimus wordt de T-celafhankelijke B-celrespons geremd en dit kan leiden tot gestoorde/verminderde respons op vaccinaties.

Zoals boven beschreven hebben de klassieke immuunsuppressieve middelen een breed effect op de verschillende immuuncelfuncties. In de afgelopen jaren zijn meer selectieve immuunsuppressieve

middelen ontwikkeld, de biologicals. Dit zijn antistoffen die zich selectief richten tegen één cytokine of pro-inflammatoire groeifactor of hun receptoren. De meest gebruikte biologicals wereldwijd zijn de antitumornecrosefactor- α (anti-TNF- α)-middelen zoals adalimumab, infliximab en etanercept. Deze middelen werken selectief tegen TNF- α , een pro-inflammatoir cytokine met een belangrijke pathologische rol in het ontstaan van diverse immunegemedieerde aandoeningen zoals reumatoïde artritis.¹¹ Omdat TNF- α ook een belangrijke rol speelt in granuloomvorming bij tuberculose leidt behandeling met anti-TNF- α tot een hoger risico op tuberculose.¹²⁻¹⁴ Ook het relatief risico op ernstige bacteriële infecties is met twee verhoogd ten opzichte van de gezonde bevolking.¹⁵ Een tweede belangrijke biological is rituximab, een monoclonale antistof gericht tegen CD-20-positieve B-lymfocyten. Behandeling met rituximab leidt tot B-celdepletie en remt dus verschillende immunegemedieerde aandoeningen¹⁶ en wordt onder andere toegepast bij reumatoïde artritis en ANCA-geassocieerde vasculitiden zoals granulomatosis met polyangiitis (voorheen morbus Wegener) en microscopische polyangiitis.¹⁷ Hoewel rituximab leidt tot B-celdepletie hebben eerdere studies aangetoond dat het gebruik van rituximab niet leidt tot een hogere infectiefrequentie.¹⁸

EFFECT VAN IMMUUNSUPPRESSIE OP RESPONS NA VACCINATIES

Pneumokokkenvaccinatie

Hoewel steroïden veel worden gebruikt, zijn er niet veel data over de effectiviteit van vaccins in patiënten die steroïden gebruiken. In het verleden is aangetoond dat chronisch prednisongebruik in astmatische en COPD-patiënten niet leidde tot een significante daling van immuunglobulinelevels, pneumokokkenantistofwaarden of een gestoorde specifieke antistof respons na vaccinatie met een pneumokokkenvaccin.^{19,20} Echter, in een studie in patiënten die een beenmergtransplantatie hadden ondergaan werd een verminderde respons op vaccinatie met een pneumokokkenvaccin gevonden.²¹ In het algemeen wordt aangenomen dat in patiënten die steroïden gebruiken een significante humorale response optreedt, al is deze response lager dan in gezonde controles.²² Ook in patiënten na een niertransplantatie, onder calcineurineremmers zoals cyclosporine en tacrolimus, werd een significante en adequate respons op vaccinatie gevonden.²³ Anderzijds is het gebruik van methotrexaat geassocieerd met een gestoorde antistofrespons in patiënten met reumatoïde artritis²⁴ en in de patiënten met een initieel goede respons wordt 1,5 jaar na vaccinatie een significante daling van deze antistoffen gevonden, waarbij deze dalen naar pre-vaccinatiewaarden.²⁵

In reumatoïde artritis werd aangetoond dat behandeling met anti-TNF- α alleen niet resulteerde in een gestoorde respons op pneumococenvaccinatie^{24,26,27} maar additie van methotrexaat aan de behande-

ling wel leidde tot een significante daling van de vaccinatie respons^{24,27}

Op dit moment zijn er geen data over rituximab en effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie.

Gele koorts

Gele koorts is een virus, overgedragen door muskieten, en komt voor in tropische gebieden van Zuid-Amerika en Subsaharisch Afrika. De kliniek varieert van een milde, koortsende ziekte tot ernstige ziekte met geelzucht en hemorragische complicaties.²⁸ Omdat er geen effectieve antivirale behandeling is voor gele koorts, is preventie essentieel om risico's en mortaliteit te beperken.

Het op dit moment beschikbare vaccin is een levend verzwakt virusvaccin en hoewel er geen specifieke data bestaan aangaande het gebruik van het gelekoortsvaccin in immuungecompromitteerde patiënten, wordt aangenomen dat deze patiënten een verhoogd risico hebben op vaccinatiegeïnduceerde ernstige bijwerkingen en is het vaccin gecontra-indiceerd in deze patiënten.²⁹

In een zeer recente studie werd gerapporteerd dat in een klein cohort van 34 volwassen patiënten die prednison gebruikten in een lage dosering (7,5 mg per dag) vaccinatie met gelekoortsvaccin leidde tot generatie van specifieke neutraliserende antistoffen en er slechts enige toename van lokale reacties werd waargenomen ten opzichte van gezonde controles, terwijl geen ernstige bijwerkingen werden vermeld.³⁰ Bovendien werd in een latere studie in 19 patiënten met status na orgaantransplantatie eveneens veiligheid van het vaccin beschreven in patiënten met verschillende lijnen immuunsuppressie (azathioprine, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, prednison, mycophenolate mofetil). Helaas zijn geen data beschikbaar met betrekking tot het effect van het vaccin in deze studie.³¹ Beide studies toonden echter aan dat de gelekoortsvaccinatie wellicht toch veiliger is dan voorheen werd aangenomen, maar aanvullende studies zijn nodig om een beter gefundeerde uitspraak hierover te kunnen doen. Er zijn vooralsnog geen data over effecten van biologicals op vaccinaties met gelekoortsvaccins.

Meningokokkenvaccin

Aangezien alle meningokokkenvaccins geïnactiveerde vaccins zijn, is er geen contra-indicatie voor het gebruik in immuungecompromitteerde patiënten, hoewel er nog weinig bekend is over het effect van deze vaccins in deze patiëntengroep. In een studie in 25 patiënten met leukemie (kinderen) werd een respons gevonden in 13 kinderen en deze respons was gecorreleerd met het totaal aantal B-lymfocyten.³² Van de 12 kinderen die niet respondeerden kregen er 11 nog chemotherapie, maar in deze studie werd de chemotherapie niet nader gespecificeerd.

Hepatitis A

Vaccinatie tegen hepatitis A wordt geadviseerd aan immuungecompromitteerde patiënten die reizen naar endemische gebieden overeenkomend met de

adviezen voor gezonde mensen. In 78 patiënten na een orgaantransplantatie (39 nier en 39 lever) werd gevonden dat vaccinatie leidde tot seroconversie na een eerste dosis in respectievelijk 24% en 41% (gezonde controles 90%). Na een booster dosis werd seroconversie beschreven in respectievelijk 72% en 97% (100% in gezonde vrijwilligers). Bovendien was de mate van seroconversie omgekeerd evenredig met het aantal immuunsuppressieve medicijnen die de patiënten gebruikten (steroiden, azathioprine, cyclosporine).³³ Opvallend was ook de significante daling van protectieve antistoffen twee jaar na initiële vaccinatie. In de niertransplantatiepatiënten was nog slechts 26% beschermd en in de leverpatiënten nog 59%, terwijl in de gezonde vrijwilligers alle patiënten nog beschermende antistoffen hadden.³⁴ Vaccinatie met hepatitis A-vaccin in patiënten met reumatoïde artritis en onder behandeling met anti-TNF- α leidde na twee doses tot een adequate respons in alle patiënten. Wanneer patiënten ook werden behandeld met methotrexaat daalde de respons tot circa 60%.³⁵ Methotrexaat lijkt daarom wel een negatief effect te hebben op vaccinatie respons, terwijl anti-TNF- α -behandeling niet leidde tot verminderde seroconversie na twee doses. In patiënten met inflammatoire darmaandoening werd seroconversie gezien na vaccinatie in 92% van de anti-TNF- α -behandelde groep versus 99% in de niet-behandelde groep.³⁶ Na één dosis wordt slechts seroconversie gezien in circa 60% van de patiënten.^{35,37} Wanneer een immuungecompromitteerde patiënt geadviseerd wordt omtrent hepatitis A-vaccinatie zullen we een booster dosering overwegen om maximaal effect te bereiken en zullen we de antistoffen over de tijd moeten vervolgen om blijvende bescherming in de tijd te evalueren.

Hepatitis B

Hepatitis B-vaccinatie wordt geadviseerd aan immuungecompromitteerde patiënten zoals wordt aanbevolen aan gezonde volwassenen. In slechts een beperkt aantal studies werd het effect van immuunsuppressie op effectiviteit van hepatitis B-vaccins bestudeerd. Methotrexaatgebruik was niet geassocieerd met een afname van vaccinatie-effectiviteit in patiënten met juveniele idiopathische artritis.³⁸ In een groep kinderen na levertransplantatie werd wel een afname in respons gezien (onder gebruik van immuunsuppressie als steroiden, azathioprine en cyclosporine).³⁹ Cyclosporinegebruik was niet geassocieerd met verminderde respons, maar additie van steroiden (seroconversie in 84%) en steroiden plus azathioprine (seroconversie in 66%) leidde tot een significante daling.³⁹ Er is één studie waarin werd aangetoond dat hepatitis B-vaccinatie evident minder effectief was in patiënten die werden behandeld met anti-TNF- α .⁴⁰

In patiënten met immuunsuppressieve behandeling wordt geadviseerd te testen op antistoffen tegen het hepatitis B-oppervlakteantigeen in het serum na vaccinatie en te revaccineren indien de initiële antistofrespons afwezig of suboptimaal is.

Bof-mazelen-rode hond (bmr)

Het vaccin tegen bmr is een levend verzwakt virus-vaccin en is daarom gecontra-indiceerd in immuungecompromitteerde patiënten. In een recente studie werd aangetoond dat methotrexaat niet interfereerde met de effectiviteit van dit vaccin in patiënten met juveniele idiopathische artritis⁴¹ en er werden eveneens geen bijwerkingen gevonden.^{41,42} Deze studies zijn echter te beperkt en te klein om in het algemeen bmr-vaccinaties aan te bevelen voor immuungecompromitteerde patiënten.

Influenza

Het influenzavaccin is zeer effectief in de algemene populatie, maar in eerdere studies werd aangetoond dat, hoewel toediening veilig was, de effectiviteit negatief werd beïnvloed door gebruik van prednison.⁴³ Ook gebruik van azathioprine, mycophenolaat en cyclosporine leidt tot significante daling van het effect van dit vaccin.⁴⁴⁻⁴⁶

Anti-TNF- α -behandeling leidt niet tot een significante afname van de respons,⁴⁷ terwijl het gebruik van rituximab in meerdere studies was geassocieerd met een significante reductie in effectiviteit.^{48,49}

DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

Immuungecompromitteerde reizigers hebben een hoger risico op infecties en verschillende studies hebben aangetoond dat effectiviteit van vaccinaties verminderd is in patiënten met immuunsuppressie. Deze effecten zijn duidelijk afhankelijk van het type medicatie, en kunnen wellicht ook nog verklaard worden door de onderliggende ziekte.

Er zijn relatief weinig onderzoeken naar effectiviteit van vaccins in deze patiëntengroepen en voornamelijk reizigergerelateerde vaccinaties (zoals tyfus, Japanse encephalitis en rabies) zijn niet of nauwelijks bestudeerd.

Het blijft daarom een uitdaging om een algemeen advies te geven voor immuungecompromitteerde reizigers en er dient veel meer een individuele analyse plaats te vinden alvorens een patiënt veilig op reis kan. Dit is afhankelijk van de activiteit van de onderliggende ziekte alsmede het gebruik van type en dosering van de immuunsuppressieve therapie. Levend verzwakte virusvaccins blijven vooralsnog gecontra-indiceerd voor alle ernstig immuungecompromitteerde patiënten. Toekomstige studies kunnen hier wellicht nuanceren in aanbrengen.

Bij het adviseren van de andere vaccins dient een individuele afweging gemaakt te worden. Het te verwachten effect is onder andere afhankelijk van het type medicijn, polyfarmacie (combinatietherapieën zijn geassocieerd met verminderde responsen van de verscheidende vaccins) en de timing van de vaccinatie. Het wordt aanbevolen zo snel mogelijk na stellen van een diagnose en voor starten van immuunsuppressieve therapie patiënten te vaccineren of pas te vaccineren als patiënten enkele maanden gestopt zijn met hun immuunsuppressie. Voor rituximab geldt zelfs een wash-outperiode van zes tot twaalf maanden. Het biochemisch bepalen van respons na

vaccinatie (bijvoorbeeld in geval van hepatitis A en B) kan inzicht geven in het effect van de vaccinatie en aanleiding geven tot een booster vaccinatie. Vaccinatieadvies bij dergelijke gecompliceerde, immuungecompromitteerde patiënten en reizigers dient derhalve preferentieel in multidisciplinair verband gegeven te worden en individueel bepaald te worden.

LITERATUUR

1. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-8-advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers>.
2. Bunim JJ, Pechet MM, Bollet AJ. Studies on metacortandralone and metacortandracin in rheumatoid arthritis; antirheumatic potency, metabolic effects, and hormonal properties. *J Am Med Assoc* 1955;157(4):311-8.
3. Staa TP van, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93(2):105-11.
4. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362(9398):1828-38.
5. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):308-12.
6. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11(6):954-63.
7. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):628-34.
8. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(4):329-39.
9. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(8):753-67.
10. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2000;2(4):1-23.
11. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124-34.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33(12):2398-408.
13. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
14. Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologics worse? *Ann Rheum Dis* 2006 Nov;65 Suppl 3:iii54-7.
15. Katikireddi VS, Whittle SL, Hill CL. Tumour necrosis factor inhibitors and risk of serious infection in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2010;13(1):12-26.

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

SAMENVATTING

Patiënten met een solide of hematologische maligniteit, een recente orgaan- of beenmergtransplantatie, graft-versus-hostziekte, (recente) behandeling met bestraling, een aangeboren immuundeficiëntie of die met immuunsuppressieve therapie worden behandeld, worden als ernstig immuungecompromitteerd beschouwd en hebben daarom een verhoogd risico op het ontstaan van infecties. Immuungecompromitteerde patiënten die op reis gaan, hebben een groter risico op het ontwikkelen van endemische infectieuze ziekten, de respons op vaccinatie is in de meeste gevallen verminderd en er bestaat een groter risico op bijwerkingen na vaccinatie met levend verzwakt virusvaccins. Immuungecompromitteerde reizigers moeten derhalve voor aanvang van hun reis goed in kaart worden gebracht door specialisten die kennis hebben van de onderliggende ziekte en eventueel gebruikte medicatie en een plan opstellen voor vertrek.

Binnen de dermatologie worden steeds meer patiënten behandeld met immuunsuppressieve therapie, niet alleen met de klassieke middelen als prednison, azathioprine en methotrexaat, maar ook in toenemende mate met de zogenaamde biologics, antistoffen die zich richten tegen specifieke pro-inflammatoire cytokinen of groeifactoren, zoals antitumornecrosis factor- α . In dit manuscript gaan we in op de meest gebruikte klassieke en nieuwe immuunsuppressieve middelen, hun effecten op het humane immuunsysteem en de consequenties van het gebruik van deze medicijnen op effectiviteit van reizigersvaccins.

TREFWOORDEN

immuungecompromitteerd – reiziger – tropen – immuunsuppressieve medicatie – vaccinatie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Patients with haematological or generalized malignancy, recent organ or bone marrow transplantation, graft-versus-host disease, congenital immunodeficiency, on (recent) radiation therapy or currently taking immunosuppressive drugs are considered to be severely immunocompromised and therefore have an increased risk of developing infections.

Immunocompromised travellers have a higher risk of acquiring endemic infectious diseases. The vaccine response in these patients is diminished and they may be more likely to have adverse effects from vaccines containing live attenuated virus.

These patients should therefore be screened by a specialist familiar with the medical condition and medication used by the patient prior to departure.

In clinical dermatology more and more patients are on immunosuppressive treatment, not only the more classical immunosuppressive therapies like prednisone, methotrexate or azathioprine, but also on novel biologicals. These are therapies comprised from antibodies towards pro-inflammatory cytokines, growth-factors or their receptors (for example anti-tumour necrosis factor α).

In this article we focus on the preferentially used classical and biological immunosuppressive agents, their effects on human immune cell function and their potential interactions with travel vaccinations.

KEYWORDS

immunocompromised – traveler – tropics – immunosuppressive treatment – vaccination

Koorts en huiduitslag bij terugkeer uit de tropen

A. van Gompel

Medische Diensten, Instituut Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Correspondentieadres:

Prof. Fons van Gompel

Instituut Tropische Geneeskunde

Polikliniek

Kronenburgstraat 42/3

2000 Antwerpen

België

E-mail: fvgompel@itg.be

WAAIER VAN OORZAKEN VAN KOORTSENDE AANDOENINGEN MET HUIDAFWIJINGEN BIJ TERUGKEER UIT DE TROPEN

Ervaring in de medische diensten van het instituut voor tropische geneeskunde te antwerpen

Bij een reiziger met koorts bij terugkeer uit de tropen kan de aanwezigheid van een huiduitslag in een aantal gevallen op directe wijze helpen om de verwekker van de koorts op het spoor te komen. In andere gevallen blijkt de specifieke diagnose echter niet te achterhalen.

Tussen 2000 en 2006 werden door E. Bottieau et al. in de medische diensten van het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen (polikliniek in Antwerpen en hospitalisatieafdeling voor tropische infectieziekte van het Universitair Ziekenhuis

Antwerpen) 2243 personen opgevolgd met koorts na een tropenverblijf. Bij 14,7% (329 op 2243) werd een huidprobleem gevonden ("any skin disorder": "skin rash", "skin ulcer, cellulitis/surinfected wound" (tabel 1).^{1,3}

In tabel 2 worden ALLE diagnoses opgesomd, los van het feit of de aanwezige huidsymptomen al of niet met de oorzaak van de koorts te maken hadden. Dit is een realistische weergave van de diagnostische uitdaging van de combinatie 'koorts en huidafwijkingen' bij terugkeer uit de tropen.

De aanwezige huidsymptomen waren echter zeker niet altijd gerelateerd aan de koorts, maar waren in een aantal gevallen puur 'toeval', wat dus verwarrend kan zijn. Immers soms werd malaria gezien met een huiduitslag veroorzaakt door bijvoorbeeld scabiës of cutane larva migrans (zonder surinfectie). Herpes was soms de oorzaak van koorts (acute primo-infectie of varicella), maar soms 'per toeval' geassocieerd (onder andere met zona).

Een koortsende aandoening bij terugkeer hoeft verder natuurlijk niet door een exclusief (sub)tropische aandoening te worden veroorzaakt, maar het kan ook om een kosmopolietische aandoening gaan, waarvoor het risico momenteel al of niet groter is in de (sub)tropen dan in onze streken met een gematigd klimaat (sommige aandoeningen waren vroeger ook bij ons meer endemisch).

In de serie van E. Bottieau et al. werd 40% van de koortsende aandoeningen door een typische (sub)

Tabel 1. Personen met een huidafwijking geselecteerd uit de databank van 2243 patiënten met 'koorts na terugkeer uit de tropen' tussen 2000 en 2006 in de medische diensten van het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen.

1. Pyodermie en/of wekedeleninfecties (cellulitis, lymfangitis, enzovoort)	79
2. Rickettsia (inoculatiesjanker en/of huiduitslag)	71
3. Dengue of chikungunya	35 (33 & 2)
4. Acute (primo) infectie met CMV/EBV/HIV/toxoplasmose	14
5. Herpes simplex/zoster	10
6. Allergische reactie op geneesmiddelen	9
7. Scabies	8
8. Rash geassocieerd met aids	8
9. Acute hepatitis (A, B, E)	5
10. Katayama/Löffler/strongyloïdosis	5
11. Erythema nodosum	3
12. Roodvonk	3
13. Mazelen	1
14. Rubella	3
15. Meningokokken sepsis	1
16. Loiasis	2
17. Trypanosomiase (Afrikaanse slaapziekte)	1
18. Buiktyfus (Enteric fever)	2
19. Chronische myeloïde leukemie	1
20. Secundaire syphilis	3

(geselecteerd met de zoekterm "any skin disorder" = "skin rash, skin ulcer, cellulitis/surinfected wound")

tropische infectieziekte verklaard, 34% door kosmopoliete infecties, 2% door niet-infectieuze pathologie, 24% betrof het een koortsende aandoening zonder specifieke diagnose (we stelden vast dat het hier steeds om een goedaardige self-limiting virale infectie moet gaan). In 82% was de aandoening wel op directe wijze gelinkt met het reizen en het verblijf in de tropen.⁴

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN KOORTS EN HUIDAFWIJINGEN BIJ TERUGKEER UIT DE TROPEN

Koorts bij terugkeer uit de tropen

Geconfronteerd met een probleem van koorts bij terugkeer uit de tropen, is het van groot belang om eerst malaria uit te sluiten indien de reiziger mogelijk blootgesteld is geweest aan malaria.

Tabel 2. Schematisch overzicht van mogelijke verwekkers van koorts met huidafwijkingen.

	Viraal	Bacterieel	Parasitair	Overige
(nagenoeg) Exclusief (sub)-tropisch	- Denguevirus - Chikungunyavirus - Een reeks andere arbo-virosen - mayaravirus, ross-rivervirus, west-nijlvirus, zikavirus, toscana-virus, <i>Eastern Equine Encephalitis</i> virus, enzovoort - Virale hemorragische koortsen (lassavirus), marburgvirus)	Rickettsiose, onder andere Afrikaanse tekenkoorts	- Katayamasyndroom (schistosomiase, vroeg invasiesyndroom) - Afrikaanse slaapziekte (trypanosomiase) - Acute ziekte van Chagas (trypanosomiase) - Trichinellose	Exotische diepe mycosen
Kosmopoliet maar momenteel overwegend uit de (sub)-tropen		- Buiktyfus (<i>enteric fever</i>) - Leptospirose - Anthrax - Cutane difterie		Leprareactie
Kosmopoliet en ook bij ons voorkomend	- Mazelen, rubella, varicella, enzovoort - vroege/primo/acute hiv-infectie - EBV, CMV - Enterovirus, echovirus, enzovoort	- Streptokokken / stafylokokken - Meningokokken - Secundaire syfilis - Rattenbeetziekte		- Medicamenteus, allergie - Vasculitis met onbekende trigger - Onbekende oorsprong

Tabel 3. Bespreking van enkele frequent voorkomende aandoeningen.

Ziekte & verwekker	Incubatietijd	Enkele dermatologische kenmerken	Andere Klinische kenmerken
VIRAAL			
Dengue Knokkelkoorts door het denguevirus (4 serotypes, 1 2 3 4), een flavivirus overgedragen door de overdag stekende <i>Aedes</i> -muggen. De ziekte is wijdverspreid in de tropen vooral in Azië en Midden- en Zuid-Amerika, maar wordt sporadisch zeker ook vanuit Afrika gezien.	Meestal 4-7 dagen (2-15 dagen)	In de loop van de ziekte-dagen (reeds vanaf dag 1-2, maar meestal op dag 3-4) kan zich een exantheem ontwikkelen op romp, ledematen en gelaat; soms verschijnt het exantheem pas na een afebrile periode van maximaal 24 uur rond de vijfde ziekte-dag op het moment van een tweede koortsstijging (het bifasische koortspatroon is niet altijd aanwezig). Het gaat om een maculopapuleus of morbilliform exantheem (gelaat, romp, ledematen), dat confluerend kan zijn, en een diffuus rozerood exantheem wordt dat alleen opgemerkt wordt wanneer het weggedrukt wordt. Na 3-6 dagen neemt de uitslag af (soms met schilfering).	Acute hoge koorts, hoofdpijn, opvallend pijnlijke spieren en gewrichten, retro-orbitale pijn, soms geïnjecteerde conjunctivae. De koorts duurt gemiddeld 4-7 à 8 dagen, met mogelijk een kortstondige daling rond de vijfde dag. Op dat moment kunnen complicaties opduiken maar in het algemeen zijn ze vrij zeldzaam bij reizigers (bij ongeveer 1%); bloedingen (hemorragische dengue DHF) of shock (dengue shocksyndroom DSS).
Chikungunya Eveneens een vorm van knokkelkoorts, door het chikungunyavirus, een alfavirusfamilie van de <i>Togaviridae</i> , overgedragen door de overdag stekende aedesmuggen. Sinds 2006 verspreidt chikungunya zich epidemisch in de eilanden van de Indische Oceaan en in Zuidoost Azië; de ziekte wordt sporadisch zeker ook vanuit Afrika gezien, en is sinds december 2013 voor het eerst in de Caraïben gesignaleerd. De naam 'chikungunya' betekent in een Oost-Afrikaans dialect 'gebogen man', vanwege het klachtenpatroon van de infectie.	Meestal 3-7 dagen (2-12 dagen)	Maculopapuleus exantheem.	De klinische verschijnselen in de acute fase lijken enigszins op die van dengue: plotselinge koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid, braken, myalgie, en artralgie; soms geïnjecteerde conjunctivae. De griepachtige episode is meestal voorbij na een week, maar de gewrichtspijnen kunnen soms tot maanden aanhouden. Veel infecties verlopen asymptomatisch. In tegenstelling tot dengue is chikungunya zelden levensbedreigend maar kan wel ernstige symptomen veroorzaken zodat ziekenhuisopname noodzakelijk is.
BACTERIEEL			
Rickettsiosen zijn gramnegatieve obligaat intracellulaire bacteriën, overgebracht door tussenkomst van luizen, vlooiën, teken of mijten. A - <i>spotted fever</i> -groep: deze vormen van vlektyfus komen niet alleen in de tropen voor, maar zijn ook endemisch in onder meer de VS (<i>Rickettsia rickettsi</i> , <i>Rocky Mountain spotted fever</i> RMSF), zuidelijk Afrika (<i>R. africae</i> , <i>African tick bite fever</i> ATF, de meest frequent voorkomende rickettsiose in de importpathologie), de landen rond de Middellandse zee (<i>R. conori</i> , <i>fièvre boutonneuse</i> of mediterranean spotted fever, MSF) en in Zuidoost-Azië (<i>Orientia tsutsugamushi</i> , <i>scrub typhus</i>). B- tyfusgroep: <i>R. prowazekii</i> en <i>R. typhi</i> , verwekkers van resp. epidemische en endemische of murine vlektyfus.	In het algemeen 1-16 dagen RMSF: 3-14 dagen MSF: 5-7 dagen <i>Scrub typhus</i> : 10-12 dagen (soms tot 3 weken) Tyfus: 12 dagen (7-14 dagen)	<i>R. africae</i> is zeker de meest frequent voorkomende rickettsiose in de importpathologie; het is in het algemeen een mild verloopende ziekte met enkele dagen durende koorts en met A - een karakteristieke inoculatiesjanker, een kleine zwarte korst en rode halo, meestal op de benen, eschara of <i>tache noire</i> genoemd (nagenoeg 100% aanwezig). B - na verloop van enkele dagen een maculopapuleus exantheem vooral op de romp en ledematen, kan ook de handpalmen en voetzolen aantasten. Zoek bij iemand met koorts na terugkeer uit zuidelijk Afrika steeds naar een sjanker – maar sluit ook steeds malaria uit. De andere vormen van vlektyfus gaan lang niet altijd met een inoculatiesjanker gepaard en er is in wisselende mate een 'centripetaal' exantheem waardoor de klinische diagnose moeilijker te vermoeden is. Naarmate de ziekte voortschrijdt, gaat de maculeuze uitslag over in maculopapuleuze uitslag en uiteindelijk ontstaan petechiën. Bij de tyfusgroep - die veel minder frequent voorkomen bij reizigers - is er geen inoculatiesjanker en niet altijd een exantheem. Bij epidemische vlektyfus. kleine roze maculae, eerst op schouders en in oksels, daarna op het gehele lichaam ('centrifugaal', meestal niet op het gelaat). Naarmate de ziekte voortschrijdt, gaat de maculeuze uitslag over in maculopapuleuze uitslag en uiteindelijk ontstaan petechiën.	Omdat rickettsiosen per definitie een vasculitis (infecteren de endotheelcellen) veroorzaken, kunnen er ernstige orgaancomplicaties ontstaan met multi-orgaanfalen (in een laag percentage bij RMSF & MSF & <i>scrub typhus</i> ; in een hoger percentage in geval van epidemische vlektyfus)

Diagnose	Behandeling
Laboratoriumonderzoek toont een leukopenie met relatieve lymfocytose, trombocytopenie en vaak ook matige transaminasestijging (soms ernstige hepatitis). Kwantitatief serologisch onderzoek op twee serumstalen met tien dagen tussen (IgM/IgG; er bestaan sneltesten). Tot de zevende dag na het begin van de symptomen: NSI antigenedetectie (Elisa, of sneltest) en/of PCR; virale cultuur is geen routine.	Symptomatisch (bedrust, analgetica maar geen acetylsalicylzuur).
Laboratoriumonderzoek toont een leukopenie maar geen of geringe trombocytopenie. Kwantitatief serologisch onderzoek op twee serumstalen met tien dagen tussen (IgM/IgG; er bestaan sneltesten). PCR tot een week na begin van de symptomen; virale cultuur is geen routine.	Idem als voor dengue; er is geen causale therapie. Voor de gewrichtspijnen wel niet-steroidale antiflogistica indien paracetamol niet volstaat.
Leukopenie en lichte leverfunctiestoornissen kunnen gezien worden zoals bij arbovirosen; bij sommige rickettsiosen matige tot ernstige trombocytopenie Gepaard serologisch onderzoek met 2-3 weken tussentijd (soms is seroconversie pas veel later detecteerbaar). Kweek of PCR op een wisser van de sjanker is alleen mogelijk in een referentielaboratoriumonderzoek, maar is nu nog niet mogelijk in de routine.	Doxycycline.

Uit de studie van Bottieau et al. blijkt dat (na het uitsluiten van malaria) dermatologische tekenen zeer bepalend kunnen zijn in de klinische diagnose.⁵

De voornaamste voorspellers in de studie waren

- “skin rash and skin ulcer” voor een infectie met rickettsia (vooral Afrikaanse tekenkoorts)
- “skin rash, thrombocytopenia, & leukopenia (leukocyte count $<4 \times 10^3/\text{microL}$)” voor dengue
- “eosinophil count $> \text{or} = 0.5 \times 10^3/\text{microL}$ ” voor acute schistosomiasis
- “enlarged spleen and elevated alanine aminotransferase level ($> \text{or} = 70 \text{ IU/L}$)” voor buiktyfus (*enteric fever*).

Rickettsiose, dengue en chikungunya worden – als frequentste oorzaak van importkoorts met gemakkelij te herkennen huiduitslag – in tabel 3 hiernaast nog beknopt besproken.

Verdere hulp bij koorts bij de terugkerende reiziger met huidafwijkingen, de differentiële diagnose en beschrijving van de ziektebeelden kan gevonden worden in de referenties 4 en 6 tot en met 9.^{4,6-9} Overigens bied de Zwitserse website <http://www.fevertravel.ch/> zeer praktische hulp bij de benadering van de koortsende patiënt (al of niet) met rash. Op de ITG-website is ook een programma beschikbaar behulpzaam bij de differentiële diagnose <http://www.kabisa.be/>

Soorten huidafwijkingen

Meestal gaat het om een min of meer verspreide maculopapulaire huiduitslag (exantheem), soms over een necrotische vlek of inoculatiesjanker, in enkele gevallen over een verspreide vesiculaire huiduitslag, of over petechiën (niet wegdrukkbaar exantheem). Ook het voorkomen van faciaal oedeem bij enkele importinfecties wordt kort uitgewerkt. Over veralgemeende reacties op zonnebrand met koorts wordt niet gesproken. Op enkele uitzonderingen na wordt niet over huidulcera in de importpathologie gesproken.

Overigens komen vlekjes of inoculatiesjankers lang niet altijd voor. Dus de afwezigheid van deze symptomen heeft geen ‘uitsluitende diagnostische kracht’.

Een maculopapuleuze rash is aanwezig tussen de 5% (bijvoorbeeld buiktyfus) en 50% (dengue). Een inoculatiesjanker is nagenoeg obligaat aanwezig (gevoeligheid bijna 100%) bij de Afrikaanse tekenkoorts door *Rickettsia africae*, maar bij de andere rickettsiosen is de kans op aanwezigheid ervan zeer variabel, van zeer zelden bij *Rocky Mountain spotted fever* tot twee keer op de drie bij de andere vormen van door teken overgedragen rickettsiosen (bij de rickettsiosen van de tyfusgroep is er nooit een inoculatiesjanker).

De opsomming op de volgende pagina is onder andere gebaseerd op referenties 4 en 10 tot en met 12.^{4,10-12}

Sommige aandoeningen kunnen in verschillende categoriën vermeld worden. Een volledige opsomming met alle mogelijke verwekkers die koorts en een huidrash kunnen geven na tropenverblijf is niet bruikbaar. Slechts enkele soa's worden in de opsomming hieronder opgenomen.

Sommige infecties komen helemaal niet of nauwelijks in de tropen voor, zoals Lyme en tularemie, maar ze kunnen wel bij reizigers vanuit bijvoorbeeld de VS of elders uit Europa voorkomen.

Koorts met maculopapuleus exantheem – met vooral centrale distributie (romp, hoofd/nek) en centrifugale uitbreiding

- Exotische virale infecties zoals dengue en chikungunya
- Acute (primo) infectie met CMV/EBV/hiv
- Andere exanthemateuze (kinder)ziekten zoals
 - mazelen (begint op het hoofd, meestal achter de oren, breidt zich in enkele dagen uit naar romp en ledematen)
 - rodehond door het rubellavirus (begint in het gezicht en verspreidt zich snel naar de romp, en binnen twee dagen naar armen en benen)
 - erythema infectiosum of vijfde ziekte door het humaan parvovirus B19 (opvallende roodheid van de wangen (appelwangen of *slapped cheeks*), na enkele dagen gevolgd door een fijnmazig guirlandeachtig erytheem over romp en extremiteiten, waarbij vooral de strekzijden zijn aangedaan)
 - exanthema subitum of zesde ziekte door het humaan herpesvirus type 6 (kortdurende exantheem dat optreedt na enkele dagen (hoge) koorts zonder bijkomende verschijnselen bevindt zich vooral in de nek en op de romp, soms ook in het gezicht en op de ledematen)
- Andere virale infecties waarbij een passagère huiduitslag kan worden gezien, meestal wordt de aard van het virus niet bepaald (adenovirus, enterovirus, parechovirusen enzovoort), omdat dit geen klinische consequenties heeft
- Exotische bacteriële infecties zoals
 - Rickettsiosen (epidemische vlektyfus, endemische of muriene vlektyfus; *spotted fever*-groep: onder andere *African tick fever* [ATF], *fièvre boutonneuse* of *Mediterranean spotted fever* [MSF], *Rocky Mountain spotted fever* [RMSF]; *Scrub typhus*; anaplasmosis/ehrlichiose)
 - Buiktyfus en andere vormen van *enteric fever*
 - *Relapsing fever* (wederkerende koorts, *Borrelia sp.*)
- Andere bacteriële infecties zoals
 - Roodvonk of scarlatina (op de tweede dag ontstaat een exantheem dat begint op de romp en zich vervolgens verspreidt over het gehele lichaam)
 - Leptospirosis
 - Rattenbeetkoorts; erythema migrans (ziekte van Lyme)
- Meningokokkensepsis
- Exanthemateuze allergische reactie op geneesmiddelen

- Andere minder vaak voorkomende, maar potentieel ernstige, aandoeningen die met een exantheem gepaard gaan: erythema marginatum (*rheumatic fever*); systemische lupus erythematosus; *Still's disease*; de ziekte van Kawasaki; Hensch-Schönleinpurpura; erythema multiforme; enzovoort.

Koorts met maculopapuleus exantheem – met vooral perifere distributie (ledematen)

- Virale infecties zoals hand-voet-mondziekte, atypische mazelen, parvovirus B19-infectie
- Bacteriële infecties zoals *Rocky Mountain spotted fever* (één van de rickettsioses), secundaire syfilis, rattenbeetkoorts (*Streptobacillus moniliformis* = *Haverhill fever*; *Spirillum minor* = *Sodoku*)
- Overige bacteriële infecties zoals bacteriële endocarditis, gedissemineerde gonokokkeninfectie, erythema migrans (ziekte van Lyme)
- Erythema multiforme

Koorts met vesikels (vesiculobulleus exantheem) of pustels

- Hand-voet-mondziekte
- Varicella
- Rickettsiapokken
- Pokkenziekten – apenpokken, postvaccinatiecomplicaties, variola (uitgeroeid)
- Overige bacteriële infecties (stafylokokken, impetigo, toxines [toxische epidermale necrolyse, toxic shock syndroom], pseudomonas ecthyma gangrenosum [pseudomonas])
- *hot-tub* folliculitis, gedissemineerde *vibrio vulnificus*-infectie
- Overige virale infecties herpesvirusinfectie (simplex of zoster), primaire herpes simplexvirus (HSV)-infectie, gedissemineerde herpesvirusinfectie; enterovirussen,
- geneesmiddelenallergie

Koorts met urticariële eruptie

- Urticariële vasculitis
- Serumziekte

Koorts met nodulaire Eruptie

- Gedissemineerde infectie
- Erythema nodosum

Koorts met Exantheem met een necrotische vlek (inoculatiesjanker) of ulcus

- Rickettsiose: *spotted fever*-groep: onder andere *African tick bite fever* (ATF) (de meest frequent voorkomende rickettsiose in de importpathologie), *fièvre boutonneuse* of *Mediterranean spotted fever* (MSF), *Rocky Mountain spotted fever* (RMSF); *scrub typhus*; rickettsiapokken
- Oost-Afrikaanse slaapziekte
- Antrax
- Rattenbeetkoorts
- Ecthyma gangrenosum
- Tularemie

Koorts met petechiën of purpura al dan niet met een meer uitgebreide hemorragische diathese

Denk eerst aan

- Meningokokkensepsis, andere bacteriële sepsis (bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*) en endocarditis

En verder aan

- Virale hemorragische koorts in de eerste plaats dengue, maar ook (lassa, ebola, marburg, dengue, gele koorts, *rift valley fever*, *Crimean-Congo* hemorragische koorts, dengue, enzovoort),
- Parvovirus B19-infectie; enterovirale petechiale rash; fulminante virale infecties zoals mazelen, varicella, hepatitis, EBV en CMV
- Rickettsiosen (*Rocky Mountain spotted fever*), epidemische tyfus; endemische tyfus
- Antrax; wederkerende koorts (*Borrelia sp.*); leptospirose; rattenbeetkoorts
- Fulminante malaria, Oost-Afrikaanse slaapziekte, toxoplasmose
- Trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch-uremisch syndroom
- Geneesmiddelenallergie, vasculitis, Henoch-Schönlein, cutane small-vessel vasculitis (leukocytoclastische vasculitis)

Koorts met aangezichtsoedeem

- Trypanosomiase (acute fase van West-Afrikaanse slaapziekte, ziekte van Chagas)

- Rickettsiose met sjanker in het gelaat
- Oculoglandulaire syndroom van Parinaud (bijvoorbeeld de kattenkrabziekte)

Koorts met conjunctivale injectie

Onder andere leptospirose

- Dengue en andere arbovirusinfecties
- Febris recurrens
- Rickettsiose

BESPREKING VAN ENKELE FREQUENTE AANDOENINGEN

In tabel 3 volgt een korte bespreking van de frequentste exotische verwekkers van koorts met huidafwijkingen in de importpathologie. Een uitgebreider bespreking voor elk van de beschreven en ook de andere exotische infectieziekten kan gevonden worden in de referenties 6 en 11 (tabel 3).^{6,11}

DIDACTISCHE CASUSBESCHRIJVINGEN VAN KOORTS MET HUIDPROBLEMEN BIJ TERUGKEER UIT DE TROPEN

Enkele representatieve importgevallen in België en Nederland of in open-accessartikelen, dikwijls met fraaie illustraties in kleur, direct toegankelijk via internet (bijvoorbeeld via URL of met doi in Google) (tabel 4).

Tabel 4. Bloemlezing van didactische literatuurreferenties over koorts met huidproblemen uit de tropen.

Arbovirosen	• Cleton NB, Koopmans MPG, Reusken CBEM. Medisch belangrijke arbovirusinfecties voor internationale reizigers. Tijdschr Infect 2013;8(6):185-96. http://www.aries.nl/artikelen.1206.lynkx?tijdschrift=tv&event=showform - Volledige overzichtstabel met indicatie voor aanwezigheid van artralgiën en rash
Denguevirus	• WHO Wereldkaart: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_DengueTransmission_ITHRiskMap.png • Silva-Voorham JM da, Tami A, Juliana AE, Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut JC, Smit JM. Dengue: een toenemend risico voor reizigers naar tropische en subtropische landen. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153: A778. http://www.ntvg.nl/publicatie/Dengue-een-toenemend-risico-voor-reizigers-naar-tropische-en-subtropische-landen/volledig - Met gekleurde illustraties • Bomers MK, Lettinga KD, Gorp ECM van, Martina BEE, Peerbooms PGH, Veenstra J. Dengue-infectie met fatale afloop. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153:A725. http://www.ntvg.nl/publicatie/dengue-infectie-met-fatale-afloop/volledig - Casus zonder rash • Ligtenberg JJM, Hospers GAP, Sprenger HG, Weits J. Hemorragische koorts door dengue bij twee toeristen. Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2394-7. http://www.ntvg.nl/publicatie/Hemorragische-koorts-door-dengue-bij-twee-toeristen/volledig
Chikungunya-virus	• WHO Wereldkaart http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Chikungunya_ITHRiskMap.png • Hassing RJ, Heijstek MW, Beek Y van, Doornum GJJ van, Overbosch D. Chikungunya voor het eerst gediagnosticeerd in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:101-3. http://www.ntvg.nl/publicatie/chikungunya-voor-het-eerst-gediagnosticeerd-nederland/volledig • Panning M, Grywna K, Esbroeck M van, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2008 Mar. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/3/07-0906.htm • Hochedez P, Jaureguierry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, et al. Chikungunya infection in travelers. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2006 Oct. http://dx.doi.org/10.3201/eid1210.060495 - Met gekleurde illustraties

Ross-rivervirus	• Visser LG, Groen J. Gewrichtspijn en exantheem uit Australië, veroorzaakt door Ross-river-virus. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147(6) 254-257 http://www.ntvg.nl/publicatie/gewrichtspijn-en-exantheem-uit-australië-veroorzaakt-door-ross-river-virus/volledig - Met kleurenfoto van rashanden
Mayaravirus	• Hassing RJ, Leparc-Goffart I, Blank SN, Thevarayan S, Tolou H, Doornum G van, Genderen PJ van. Imported Mayaro virus infection in the Netherlands. J Infect 2010;61(4):343-5. doi: 10.1016/j.jinf.2010.06.009. - <i>"Their main complaints were persisting arthralgias and a temporary rash, starting 2 days after returning from Surinam"</i> – Geen foto
Lassavirus	• Veldkamp PJ, Schippers EF, Een man met fatale Lassa-koorts na een verblijf in Sierra Leone. Ned Tijdschr Geneesk 2002 16 november;146(46) 2201-2204 http://www.ntvg.nl/publicatie/een-man-met-fatale-lassa-koorts-na-een-verblijf-sierra-leone/volledig - Op ziektedag 6 "een geringe erythematuze huiduitslag op de romp" – Geen foto
Marburgvirus	• Timen A, Koopmans MPG, Vossen ACTM, Doornum GJJ van, Günther S, Berkmortel F van den, et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2009 Aug [date cited]. Available from http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/09-0015.htm - <i>"After admission, rash, conjunctivitis, diarrhea, liver and kidney failure, and finally, hemorrhaging developed in the patient"</i> • Paassen J van, Bauer MP, Arbous MS, Visser LG, Schmidt-Chanasit J, Schilling S, et al. Acute liver failure, multiorgan failure, cerebral oedema, and activation of proangiogenic and antiangiogenic factors in a case of Marburg haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2012;12(8):635-42. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70018-X. • Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(49):1377-81. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5849a2.htm
West-Nijlvirus	• Reusken CBEM, Maanen C van, Martina BE, Sonder GJB, Gorp ECM van, Koopmans MPG. Stand van zaken - West-Nijl-virus in opmars in Europa. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3715. http://www.ntvg.nl/publicatie/West-Nijl-virus-in-opmars-Europa. • Aboutaleb N, Beersma MF, Wunderink HF, Vossen AC, Visser LG. Case report: West-Nile virus infection in two Dutch travellers returning from Israel. Euro Surveill. 2010;15(34):pii=19649. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19649 • Cnops L, Papa A, Lagra F, Weyers P, Meersman K, Patsouros N, et al. West Nile virus infection in Belgian traveler returning from Greece [letter]. Emerg Infect Dis [Internet]. 2013 Apr. http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.121594
Zikavirus	• Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis 2011;17(5):880-2. wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/5/10-1939_article.htm doi: 10.3201/eid1705.101939 - Mooie kleurenillustratie
Zandvliegkoorts (toscanavirus, Napels zandvliegkoorts-virus/Siciliaans zandvliegkoorts-virus)	• Beersma MFC, Grimbergen YAM, Kroon FP, Veldkamp PJ. Meningitis door Toscana-virus tijdens een zomers verblijf in Italië. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(6):286-8. http://www.ntvg.nl/publicatie/meningitis-door-toscana-virus-tijdens-een-zomers-verblijf-italië/volledig - Consulteerde dermatoloog wegens huiduitslag op haar armen – kleurenillustratie • Schultze D, Korte W, Rafeiner P, Niedrig M. First report of sandfly fever virus infection imported from Malta into Switzerland, October 2011. Euro Surveill. 2012;17(27):pii=20209. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20209 - Kleurenfoto met <i>"Multiple skin lesions due to the insect bites on arm of sandfly fever patient"</i>
Andere viroten	
Mazelen en andere kinderziekten met vlekjes	• Opstelten W, Eekhof JAH, Knuistingh Neven A. Stand van zaken: Kinderziekten met vlekjes. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3671. http://www.ntvg.nl/publicatie/kinderziekten-met-vlekjes/volledig - Met zeer mooie illustraties • Pauwels S, Ghys T, Rega J, Magerman K, Cartuyvels R, Goede E de, Mewis A. Een patiënt met hoge koorts en maculopapulaire huiduitslag na een verblijf in Zuidoost-Azië. Tijdschr voor Geneeskunde 2011;67(7):345 doi: 10.2143/TVG.67.07.2000943. - Treffende casus van vermeende dengue die mazelen blijkt te zijn met secundaire transmissie • Groth C, Böttiger BE, Plesner A, Christiansen AH, Glismann S, Høgh B., Nosocomial Measles Cluster In Denmark Following An Imported Case, December 2008-January 2009 Euro Surveill 2009;14(8):pii=19126. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19126
Acute (primo) infectie met CMV/EBV/hiv	• Bottieau E, Clerinx J, Enden E van den, Esbroeck M van, Colebunders R, Gompel A van, Ende J van den. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. J Travel Med 2006;13(4):191-7. doi: 10.1111/j.1708-8305.2006.00049.x

Apenpokken	• INFECTIEZIEKTENBULLETIN 2003;14(11):376-7. http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin// - Kans op monkeypox door de import van prairiehonden • Weinstein RA, Nalca A, Rimo AW, Bavari S, Whitehouse CA. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. Review. Clin Infect Dis 2005;41(12):1765-71. Epub 2005 Nov 11. http://cid.oxfordjournals.org/content/41/12/1765.full - Met mooie kleurenillustraties • Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. Clin Infect Dis 2005;41(12):1742-51. Epub 2005 Nov 11. http://cid.oxfordjournals.org/content/41/12/1742.full - Met mooie kleurenillustraties
Bacteriën	
Rickettsiosen	• Thijssen HS, Leroy PLJM, Hek LGFM van 't, Hurkx GAP. Een niet-vermoede importziekte: meningo-encefalitis opgelopen in Spanje. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(3):113. http://www.ntvg.nl/publicatie/een-niet-vermoede-importziekte-meningo-encefalitis-opgelopen-spanje/volledig - diagnose uiteindelijk gesteld door een initieel gemiste sjanker op de voetzool • Pender AMG de, Bauer AGC, Genderen PJJ van. 'Rocky Mountain spotted fever' bij een Amerikaanse toerist Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:769-72 http://www.ntvg.nl/publicatie/39rocky-mountain-spotted-fever39-bij-een-amerikaanse-toerist/volledig • Niang M, Brouqui P, Raoult D. Epidemic Typhus Imported from Algeria. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 1999, 716-18 Oct Available from http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/5/99-0515.htm doi: 10.3201/eid0505.990515 - Epidemische luizen rickettsiose import Marseille. Met kleurenillustraties • Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clin Microbiol Rev 2005;18:719-56 doi:10.1128/CMR.18.4.719-756.2005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265907/ • Tan L, Beersma TM, Beek Y van, Genderen PJJ van. Twee reizigers met vlektyfus. Ned Tijdschr Geneesk 2012;156(2):A3845. http://www.ntvg.nl/publicatie/twee-reizigers-met-vlektyfus • Nachega JB, Bottieau E, Zech F, Gompel A van. Travel-Acquired Scrub Typhus: Emphasis on the Differential Diagnosis, Treatment, and Prevention Strategies. J Travel Med 2007;14:352-5, doi 10.1111/j.1708-8305.2007.00151.x • Renvoisé A, van't Wout JW, van der Schroeff JG, Beersma MF, Raoult D. Int A case of rickettsialpox in Northern Europe. J Infect Dis. 2012 Mar;16(3):e221-2. doi: 10.1016/j.ijid.2011.11.009. Epub 2012 Jan 17. - Illustratie van inoculatiesjanker en vesiculeuze rash bij rickettsialpox
Buiktyfus	• Mackowiak PA, Photo Quiz A 10-Year-Old Girl with a Rash and Abdominal Pain. Clin Infect Dis 2009 ;48(5):615-6. http://cid.oxfordjournals.org/content/48/5/615.full doi:10.1086/596760 - Illustratie van zalmrose huidvlekjes bij buiktyfus
Antrax	• Enden E van den, Gompel A van, Esbroeck M van. Cutaneous Anthrax, Belgian Traveler. Emerg Infect Dis 2006;3:523-24. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/3/pdfs/05-1407.pdf - Illustratie van huidantrax
Borrelia spec tick-borne relapsing fever (TBRF)	• Bottieau E, Verbruggen E, Aubry C, Socolovschi C, Vlieghe E. Meningoencephalitis Complicating Relapsing Fever in Traveler Returning from Senegal. Emerg Infect Dis 2012;18(4):697-8. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/4/pdfs/11-1771.pdf doi: 10.3201/eid1804.111771 - "Abrupt deterioration (rash, hypotension, and increased encephalopathy) after treatment with antimicrobial drugs was probably related to a Jarish-Herxheimer reaction"
Leprareactie	• Laan WH van der, Faber WR, Vries N de, Maas M, Tak P P. 'Reumatoïde artritis' bij een Surinaamse man: lepra. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153:A246. http://ntvg.nl/publicatie/'reumatoïde-artritis'-bij-een-surinaamse-man-lepra
Difterie ulcus (met koorts)	• Werdmuller B.F.M., Brakman M. Vreede RW. Casuïstiek. Een ulcus uit de tropen; cutane difterie. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:2414-6. http://www.ntvg.nl/publicatie/een-ulus-uit-de-tropen-cutane-difterie/volledig - Kleurillustratie
Parasieten	
Katayama-syndroom (schistosomiase, vroeg invasie-syndroom)	• Bomers MK, Veenstra J. Diagnose in beeld (391). Een man met koorts en urticaria na een reis door Uganda. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:2232. http://www.ntvg.nl/publicatie/diagnose-beeld-391-een-man-met-koorts-en-urticaria-na-een-reis-dooruganda/volledig - Met zeer mooie illustratie van urticariële reactie in het kader van het acute schistosomiasesyndroom

Trypanosomiase: acute Oost-Afrikaanse slaapziekte	- Moore D, Edwards M, Escombe R, Agranoff D, Bailey JW, Bertel S, et al. African Trypanosomiasis in Travelers Returning to the United Kingdom. <i>Emerg Infect Dis</i>. [serial on the Internet]. 2002 Jan [date cited]. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/1/01-0130.htm doi: 10.3201/eid0801.010130 - Illustratie van inoculatiesjanker - Gautret P, Clerinx J, Caumes E, Simon F, Jensenius M, Loutan L, et al. for EuroTravNet. Imported human African trypanosomiasis in Europe, 2005-2009. <i>Euro Surveill</i>. 2009;14(36):pii=19327. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19327 - Otte JA, Nouwen JL, Wismans PJ, Beukers R, Vroon HJ, Stuijver PC. Afrikaanse slaapziekte in Nederland. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 1995;139:2100-4. http://www.ntvg.nl/publicatie/afrikaanse-slaapziekte-nederland/volledig - Melo MM, Rasica M, Thiel PPAM van, Richter C, Kager PA, Wismans PJ. Drie patiënten met Afrikaanse slaapziekte na een bezoek aan Tanzania. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2002;146:2552-6. http://www.ntvg.nl/publicatie/drie-patiënten-met-afrikaanse-slaapziekte-na-een-bezoek-aan-tanzania/volledig - Illustratie: Sjanker - Clerinx J, Vlieghe E, Asselman V, Castele S van de, Maes MB, Lejon V. Human African trypanosomiasis in a Belgian traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, February 2012. <i>Euro Surveill</i> 2012;17(10):pii=20111. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20111 - Wolf T, Wichelhaus T, Göttig S, Kleine C, Brodt HR, Just-Nuebling G. Trypanosoma brucei rhodesiense infection in a German traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, January 2012. <i>Euro Surveill</i> 2012;17(10):pii=20114. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20114 - Illustratie: Sjanker - Klaassen B, Smit YG. Een fataal geval van Oost Afrikaanse slaapziekte in Tanzania - A fatal outcome of acute East African sleeping sickness in Tanzania. <i>Tijdschr Infect</i> 2009;4:61-5. http://www.aries.nl/artikelen.1206.lynkx?tijdschrift=tv&event=showform
Trypanosomiase: acute ziekte van Chagas	- Lescure FX, Canestri A, Melliez H, Jauréguiberry S, Develoux M, Dorent R, et al. Chagas disease, France. <i>Emerg Infect Dis</i> 2008;14:644-6. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/4/07-0489.htm doi: 10.3201/eid1404.070489 - Import vanuit Frans Guyana, met kleurenfoto van gelaatsoedeem (teken van Romana)
Varia	
Medicatie-allergie	- Cantropmed -Tropical Disease Image Archive. A Malarone induced DRESS syndrome. J.D. MacLean Centre for Tropical Diseases at McGill University http://www.medicine.mcgill.ca/tropmed/cantropmed/Image51.htm - Met kleurenillustraties

LITERATUUR

- Bottieau E. Persoonlijke communicatie over huidafwijkingen bij importkoorts.
- Bottieau E. Fever after a stay in the Tropics / Koorts na verblijf in de Tropen. Proefschrift voorgelegd tot het behalen van de graad van doctor in de Medische Wetenschappen aan de Universiteit Antwerpen. Instituut Tropische Geneeskunde 2007.
- Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Enden E van den, Wouters R, Esbroeck M van, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:1642-8.
- Balen FAM van, Bottieau E. Koorts Hoofdstuk 21 in: Gompel AML van, Sonder GJB, editors. Reizen en ziekte; tweede herziene druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010:79-86.
- Bottieau E, Clerinx J, Enden E van den, Esbroeck M van, Colebunders R, Gompel A van, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):18-25.
- Enden E van den. Illustrated lecture notes on Tropical Medicine - Post-Travel - Post-travel: Fever. ITG website http://itg.content-e.eu/Generated/pubx/173/post-travel/post-travel_fever.htm
- Demeester RP, Bottieau E, Pini A, Visser LG, Torriús-Tendero D, Wetsteyn JC, et al. Prospective multicenter evaluation of the expert system "KABISA TRAVEL" in diagnosing febrile illnesses occurring after a stay in the tropics. *J Travel Med* 2011;18(6):386-94. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00566.x. Epub 2011 Oct.
- Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Gompel A van. Fever after a stay in the tropics. Part 1: Diagnostic approach. *Acta Clin Belg* 2002;57(6):295-300.
- Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Gompel A van. Fever after a stay in the tropics. Part 2: Common imported tropical diseases. *Acta Clin Belg* 2002;57(6):301-8.
- Kenneth M. Kaye KM, Kaye ET. Fever and Rash Chapter 17 In: Longo et al. red. Harrison's Principles Of Internal Medicine 18th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012:148-58.
- Faber WR, Hay RJ, Naafs B red. Imported skin diseases - 2nd ed. Elsevier by Wiley Blackwell 2013 ISBN 978-0-470-67226-6.
- Opstelten W, Eekhof JAH, Knuistingh Neven A. Stand van zaken: Kinderziekten met vlekjes. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3671.

TREFWOORDEN

koorts – huiduitslag – reiziger – tropen

KEYWORDS

fever – rash – febrile exanthema – traveler – tropics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

ARTIKELN

Bij het verschijnen van de samenvattingsskaart Diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen versie 2014-2015

H.J.C. de Vries¹, G.J.J. van Doornum²

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, tevens SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam
² Arts-microbioloog, voormalig afdeling Virologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

namens de werkgroep Multidisciplinaire richtlijn soa voor de 2e lijn

Correspondentieadres:
Prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mail: h.j.devries@amc.nl

Deze tekst is een aangepaste versie van een artikel dat eerder verscheen in het online magazine Seksoa onder de titel: "Diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen: de nieuwste samenvattingsskaart versie 2014-2015 is uit!"

In het huidige nummer van dit tijdschrift treft u als bijlage een exemplaar van de samenvattingsskaart *Diagnostiek en behandeling van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) versie 2014/2015* aan. Hiermee wordt een lange traditie van eerder verschenen samenvattingsskaarten voortgezet. Het is ook mogelijk de samenvattingsskaart te downloaden via <http://www.soaids.nl/MDR>. De nieuwste versie is gebaseerd op de *Multidisciplinaire richtlijn soa voor de 2e lijn* (te downloaden via <http://www.tinyurl.com/soarichtlijn2012>). Voorheen werden de samenvattingsskaarten opgesteld door dermatologen (via de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie

en Venereologie, NVDV) en artsen-microbioloog (via de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, NVMM). Met de 2014/2015 editie is deze bilaterale samenwerking verder uitgebouwd. Dit document is tot stand gekomen door intensieve samenwerking van een breed palet aan medisch specialisten te weten: dermatologen, artsen-microbioloog, internisten, neurologen, gynaecologen, kinderartsen en urologen. Alle zeven achterliggende wetenschappelijke beroepsverenigingen hebben de richtlijn vervolgens geautoriseerd. Financiële steun werd verleend door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Daarnaast is de conceptversie voor commentaar ook toegestuurd aan de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, en het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Verder waren er toehoorders betrokken van het RIVM, de huisartsenvereniging NHG, GGD Nederland, de verpleegkundigen vereniging V&VN, Soa Aids Nederland en de Hiv vereniging. Hiermee is getracht zo veel als mogelijk overeenstemming te bereiken tussen de eerstelijnssoa-richtlijn voor huisartsen en de richtlijnen die worden gehanteerd bij de Soa poliklinieken van de GGD.

De richtlijn valt uiteen in drie delen: deel A. Soa-gerelateerde syndromen, deel B. Specifieke verwekkers en aandoeningen en deel C. Procedures. In deel A. komen de klachten aan de orde die passen bij urethritis, fluor en vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanopostitis, proctitis, genitale ulcera en inguinale lymfadenitis. In deel B. worden de verwekkers van soa's behandeld:

Chlamydia trachomatis-non-LGV-infectie, lymphogranuloma venereum, gonorroe, syfilis, herpes genitalis en anogenitale wratten. De hoofdstukken kennen een vaste opbouw: beschrijving van de ziekte, diagnostiek, besmetting, desinfectie, epidemiologie, behandeling, primaire preventie en verdere maatregelen naar aanleiding van een geval. Hepatitis B en hiv-infecties zijn buiten beschouwing gelaten, omdat hiervoor al uitgebreide richtlijnen voor de tweede lijn zijn beschreven door de desbetreffende wetenschappelijke verenigingen, respectievelijk de Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). Daarnaast zijn twee procedurele hoofdstukken (deel C.) omtrent partnerwaarschuwing, seksueel misbruik en soa's bij kinderen opgenomen vanwege het belang dat aan deze onderwerpen wordt toegekend, in het bijzonder voor de tweede lijn.

De samenvattingskaart vormt een zeer summiere versie van de delen A en B van de richtlijn. Ten opzichte van de voorgaande versie zijn er veranderingen in de diagnostiek en behandeling aangebracht. De belangrijkste staan hieronder beschreven.

MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK BIJ ANOGENITALE CHLAMYDIA-INFECTIES

De meest gangbare diagnostische testen zijn nucleïnezuurtechnieken (NAAT). Voordelen van NAAT zijn de hogere sensitiviteit en specificiteit, ook op urine en bij cervix- en vagina-uitstrijkjes. Dit heeft als voordeel dat diagnostiek ook kan worden verricht op door de patiënt zelf afgenomen eerstestraalsurine (mannen) en diepvaginale uitstrijkjes (vrouwen). In principe heeft bij vrouwen de vaginale uitstrijk de voorkeur boven door een hulpverlener afgenomen cervicaal materiaalmonster vanwege de goede sensitiviteit, patiëntvriendelijkheid en kosteneffectiviteit. Bij klachten is het van belang om lichamelijk onderzoek te verrichten (inclusief inwendig onderzoek), ook al wordt de uitstrijk door de patiënt zelf afgenomen.

Op dit moment is er nog geen plaats in de diagnostiek voor point of care-chlamydiasneltesten. Hoewel de fabrikanten van deze testen pretenderen dat deze een betrouwbaar resultaat geven, hebben ze in de praktijk een sensitiviteit tussen de 12-50%. Voor de dagelijkse praktijk is er geen indicatie meer voor de chlamydia-kweek of chlamydiaserologie. Het aantonen van *Chlamydia trachomatis* in directe preparaten met behulp van fluorescerende antistof is een snelle diagnostische techniek, maar heeft een beperkte sensitiviteit, vereist getrainde microscopisten en wordt in de praktijk niet gebruikt.

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

De uitbraak van anorectale lymphogranuloma venereum (LGV) onder MSM sinds 2004 duurt voort en er is nu sprake van endemische aanwezigheid van LGV in Nederland. Vooralsnog is geen sprake van

verspreiding van LGV buiten de hoogrisicopopulatie MSM. Aan LGV dient te worden gedacht bij MSM met een genitaal ulcus, bubo's of een bewezen anale chlamydia-infectie. De diagnose LGV kan vervolgens middels een genovar-L-specifieke NAAT worden bevestigd. Sterk verhoogde antistoffen tegen *Chlamydia trachomatis* maakt de diagnose LGV waarschijnlijk. De eerstekeusbehandeling van LGV bestaat uit drie weken doxycycline. Bij deze behandeling is een *test of cure* niet noodzakelijk.

MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK BIJ GONORROE

NAAT van de eerste urinestraal is de eerste keus om urogenitale gonorroe bij de man uit te sluiten of aan te tonen. Als alternatief kan gekozen worden voor NAAT van een urethra-uitstrijk. De tweede keus is een kweek van de urethra. Bij de vrouw is het eerstekeuslaboratoriumonderzoek een NAAT hetzij van de cervix plus de urethra door de onderzoeker afgenomen materiaal (swab door onderzoeker), hetzij van door de vrouw zelf diepvaginaal afgenomen materiaal (zelfswab). In een vergelijking bleek dat de sensitiviteit van de NAAT op materiaal van de diepvaginaal afgenomen wattenstok voor *N. gonorrhoeae* 100% was terwijl die van de endocervixswab 95% bedroeg. Schachter et al. vinden een sensitiviteit van 96% bij beide materialen. Bij vrouwen wordt diagnostiek op eerstestraalsurine als minder sensitief beschouwd en daarom ontraden.

Bij blootstelling (passief anale en/of orale seks) en/of klachten wordt zowel bij mannen als bij vrouwen een uitstrijk van keel en/of proctum en/of conjunctiva voor NAAT afgenomen. De tweede keus is een kweek. De sensitiviteit van de NAAT is hoger dan van de kweek, waarbij het wel uitmaakt welke NAAT op welk materiaal wordt gebruikt. De specificiteit van de huidige generatie NAAT's ligt bij urogenitale monsters hoog en benadert voor sommige NAAT's de 100%.

AANBEVOLEN BEHANDELING VAN GONORROE

Met oprukkende ongevoeligheid van *N. gonorrhoeae* voor de eerstekeusantibiotica, de extended spectrum cefalosporinen, dreigt de behandeling van gonorroe op termijn problematisch te worden. Daarom is resistentiesurveillance belangrijk en moet zo veel als mogelijk een antibiogram op een kweek worden ingezet bij aangetoonde gonokokken-infecties. De aanbevolen behandeling van gonorroe is een eenmalige intramusculaire injectie met ceftriaxon 500 mg. Indien *Chlamydia trachomatis*-infectie niet is uitgesloten, geeft men daarnaast ook nog eenmalig azitromycine 1000 mg per os. In een review werd geen verhoogde prevalentie van allergische reacties voor ceftriaxon gezien bij personen die penicillineallergie hadden. Bij zwangere vrouwen kan ceftriaxon in een lidocaïneoplossing ter pijnpreventie veilig gebruikt worden. Uitsluitend als er

bewezen gevoeligheid middels kweek is aangetoond, kan een alternatieve behandeling van gonorroe toegepast worden.

VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP VAN SYFILIS

Twee belangrijke patiëntengroepen kennen mogelijk een ernstiger en/of afwijkend beloop van syfilis: hiv-positieve patiënten en zwangere vrouwen. Met de introductie van effectieve antiretrovirale therapie wordt geacht dat het verloop van syfilis bij patiënten met een goede afweer (CD4-getal > 350 cellen/mm³) niet afwijkt van hiv-negatieve patiënten. De behandeling van syfilis bij hiv-positieve patiënten is gelijk aan de behandeling bij hiv-negatieve patiënten. Volgens de laatste inzichten van het CDC verbetert het standaard verrichten van liquoronderzoek de klinische uitkomst van syfilis bij hiv-patiënten niet. Alleen bij aanwezigheid van

neurologische afwijkingen is nu liquoronderzoek geboden. Dit vereist wel regelmatige follow-up van hiv-patiënten na de behandeling van syfilis, inclusief screening op neurologische afwijkingen. Omdat de kans op asymptomatische neurosyfilis niet verwaarloosbaar is, staan sommige behandelaars op het standpunt liquoronderzoek te verrichten bij hiv-patiënten met syfilis, ook zonder neurologische verschijnselen.

In Nederland wordt sinds de screening van alle zwangere vrouwen in het eerste trimester zelden congenitale syfilis meer gezien.

Met de komst van de *Multidisciplinaire Soa richtlijn* en de bijbehorende samenvattingskaart wordt het vakoverstijgende karakter van soa benadrukt. Wij hopen dat beide documenten net als voorgaande versies een nuttig handvat zullen zijn voor zorgverleners die te maken hebben met de diagnostiek en behandeling van soa.

SAMENVATTING

De nieuwste versie van de samenvattingskaart diagnostiek en behandeling van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) versie 2014/2015 is gebaseerd op de *Multidisciplinaire richtlijn soa voor de 2e lijn*. Dit document is tot stand gekomen door intensieve samenwerking van een breed palet aan medisch specialisten, te weten: dermatologen, artsen-microbioloog, internisten, neurologen, gynaecologen, kinderartsen en urologen. Met de komst van de multidisciplinaire soa-richtlijn en de bijbehorende samenvattingskaart wordt het vakoverstijgende karakter van soa benadrukt. De richtlijn valt uiteen in drie delen: deel A. Soa-gerelateerde syndromen, deel B. Specifieke verwekkers en aandoeningen en deel C. Procedures. In deel A. komen de klachten aan de orde die passen bij urethritis, fluor en vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanopostitis, proctitis, genitale ulcera en inguinale lymfadenitis. In deel B. worden de verwekkers van soa's behandeld: *Chlamydia trachomatis* non-LGV-infectie, lymphogranuloma venereum, gonorroe, syfilis, herpes genitalis en anogenitale wratten. De hoofdstukken kennen een vaste opbouw: beschrijving van de ziekte, diagnostiek, besmetting, epidemiologie, behandeling, primaire preventie en verdere maatregelen naar aanleiding van een geval. In deel C worden partnerwaarschuwing, seksueel misbruik en soa's bij kinderen behandeld.

De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de voorgaande versie worden nader becommentarieerd en omvatten: 1. De rol van nucleïnezuur amplificatietesten voor soa-diagnostiek in het bijzonder bij anogenitale chlamydia-infecties, lymphogranuloma venereum en gonorroe; 2. De aanbevolen behandeling van gonorroe in het licht van oprukkende resistentie problematiek; 3. De verhoogde kans op ernstig beloop van syfilis, met name bij zwangeren en hiv-gecoïnfecteerde patiënten.

TREFWOORDEN

seksueel overdraagbare aandoeningen – chlamydia – gonorroe – lymphogranuloma venereum – syfilis

SUMMARY

The latest version of the summary card diagnosis and treatment of Sexually Transmitted Infections (STI) version 2014/2015 is based on the Multidisciplinary STI guideline for hospital based specialists. This document has been composed in an intensive collaborative effort with a broad range of medical specialists which included dermatologists, medical microbiologists, internal medicine specialists, neurologists, gynecologists, pediatricians and urologists. The advent of the multidisciplinary STI guideline and its summary card, stresses the transcendent nature of STI related problems. The guideline is divided into three parts: Part A. STI-related syndromes, Part B. Pathogens and disease, and C. Procedures. Part A. Discusses the STI related syndromes such as urethritis, vaginal discharge and vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanopostitis, proctitis, genital ulcers and inguinal lymphadenitis. In Part B The STI related pathogens are covered: *Chlamydia trachomatis* non-LGV infection, lymphogranuloma venereum, gonorrhea, syphilis, genital herpes and anogenital warts. The chapters are all structured as follows: description of the disease, diagnosis, infection, epidemiology, treatment, primary prevention, and further action in response to an infection. Part C discusses partner notification, sexual abuse and STI's in children.

The main changes compared to the previous version which are dealt with in more detail include: 1. The current role of nucleic acid amplification tests in particular in anogenital chlamydia infections, lymphogranuloma venereum, and gonorrhea; 2. The recommended treatment for gonorrhea in the light of advancing resistance problems; 3. The increased risk of adverse outcomes in syphilis, especially in pregnant women and HIV coinfected patients.

KEYWORDS

Sexually Transmitted Infections(STI) – urogenital chlamydia – gonorrhea – lymphogranuloma venereum – syphilis

VERENIGING

BESTUUR

Prikkelbeheersing in de spreekkamer

Tamar Nijsten

Voorzitter NVDV

Na een korte periode van (gecontroleerde) vrije-marktwerking in de Nederlandse zorg moet de budgettering gecombineerd met een hoge eigen bijdrage de uitgaven weer in het gareel krijgen. Het lijkt echter te lukken; het zorgaanbod in de tweede lijn neemt af, de totale zorguitgaven stijgen niet langer (-1%), de zorgpremie daalt en er zijn geen wachtlijsten. Deze acties die over ons heen uitgerold worden, zullen voor de huidige regering succesvol genoeg zijn, maar het is twijfelachtig of de afname structureel zal zijn. Zo lang de vergoedings-systeem au fond gericht blijft op 'productie' en dan met name 'verrichtingen', loert altijd het gevaar van plotseling oplopende kosten. Men spreekt in de media – van bankwereld, via gezondheidszorg tot accountancy – veelal van een 'pervers systeem'. Het systeem is niet per definitie pervers, het zijn de menselijke prikkels die het pervers kunnen maken

De ware kostenbeheersing (of misschien wel 'prikkelbeheersing') moet vanuit de patiënten en toch vooral de beroepsgroepen zelf komen. Dat kan alleen als ook patiënten daarin meebewegen. Wat dat betreft heeft de overheid het wel slim gespeeld: creëer een soort markt, trek je zelf terug en maak de partijen in het veld verantwoordelijk, maar dat wel allemaal aan de leiband, met van die tandjes aan de binnenkant, van een wispelturige overheid.

De abrupte re-introductie van de budgettering en het hoge eigen risico zijn voor mij een prikkel om mijn diagnostische en therapeutische plannen nog kritischer tegen het licht te houden. Het roept de vraag op hoe ik 'mijn zorggeuro' van het mij toegewezen budget zo doelmatig mogelijk kan inzetten. Declareer ik een laserbehandeling van couperose of bewaar ik deze euro's voor een dagbehandeling van iemand met atopisch eczeem. Het zijn geen zwart-



witkeuzes en er bestaan vele tinten grijs heb ik deze zomer geleerd, maar een verhoogd keuzebewustzijn kan niet slecht zijn.

Het gevaar zit 'm erin dat de afweging tussen kwaliteit en kosten, de zo geroemde doelmatigheid, een theoretische discussie blijft. U berekent niet bij elke beslissing wat de kosten per QALY zijn, net zo min als u weet hoeveel van uw budget u al heeft uitgeven op een willekeurige dag. Toch beslist u, vaak grotendeels onbewust en op basis van routine, dagelijks over tientallen van dergelijke keuzes. Om u in gevallen van twijfel over de juiste afweging tussen kwaliteit van zorg, maatschappelijke verantwoordelijkheid en uitgaven te helpen, stel ik u drie rechttoe-rechtaan-vragen, vragen die u kunnen helpen bij het maken doelmatige keuzes in de zorg:

1. Wat zou u doen als het uw moeder was?
2. Kunt u uw keuze uitleggen op televisie?
3. Wat zou u doen als het uw eigen geld was?

Het simplificeren van de werkelijkheid helpt bij het maken van de complexe keuzes in de zorg want het doet een appèl op uw eigen emoties en portemonnee. Op deze manier krijgt doelmatigheid een menselijk 'gezicht' in uw spreekkamer.