

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.

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. 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 OUDE PROEFSCHRIFTEN

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, M.C.J. van Rijsingen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, 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 enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering op 20 juni 2014 231

ALLERGIE

Diagnostiek van pinda-allergie 239
Diagnostiek van hazelnootallergie 243
Schaaldierallergie en het risico op voedselallergie bij consumptie van nieuwe eiwitten 247
Actiegrenswaarden voor *may contain*-vermelding 249
Behandeling van chronische urticaria met omalizumab 253
Frequentie en oorzaak van onverwachte allergische reacties op voedsel 257
Evaluatie van voedselallergiepatiënten met behulp van de ImmunoCAP ISAC 259
Behandeling van ernstige allergische reacties 263

ECZEEM

Sensibilisatie voor voedselallergenen gerelateerd aan de ernst van constitutioneel eczeem 267
Leverenzymstoornissen na protonpompremmers en azathioprinegebruik 270
Ziekteverzuim bij patiënten met constitutioneel eczeem 273
Korte- en langetermijneffecten van een klinisch behandel- en trainingsprogramma 277
Advagraf® voor de behandeling van volwassenen met CE 282
Korte- en langetermijneffecten van de multidisciplinaire eczeemzorg 286
De lichaamssamenstelling van volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem 291

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Halo scalp ring bij twee neonaten 298
Subcutane gekapselde vetnecrose 301
Lineair verlopende basaalcelcarcinomen? 303
Interdigitale erosies 306
Hoe stel je de diagnose syndroom van Sneddon? 309
Perianale lichen planus 313
Syndroom van Wells 315
Cutane antrax in een Afrikaanse setting 317
Op erythema exsudativum multiforme lijkende chronische polymorfe lichtdermatose 320
Topicale rapamycine voor de behandeling van faciale angiofibromen bij tubereuzesclerosecomplex 323
Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom 327
Multicentrische infantiele myofibromatose 329
Klassieke inguinale lymphogranuloma venereum bij een man die seks heeft met mannen 332
Handinfectie met *Mycobacterium kansasii* 334
Plaveiselcelcarcinoom bij een lichen planus en necrobiosis lipoidica 337
Phacomatosis pigmentovascularis cesioflammea 340
Hypertensief ulcus cruris (ulcus van Martorell) en pyoderma gangrenosum 342
Pityriasis rubra pilaris 345
Een bijzondere presentatie van lues 349
Oculaire infectie met *Chlamydia trachomatis* 351
De rol van de 308-nm excimerlaser in de behandeling van mycosis fungoides 353
Delayed onset naevus van Ito 356
Een nieuwe voedselallergie door een periode van eliminatie? 358
Chronische mucocutane candidiasis 360
Unilateralerokeratosis ptychotropica 363

VERENIGING

De opleiding tot dermatoloog 367

AFBEELDING OMSLAG

Foto van de Dom van Utrecht, gemaakt door Johan Toonstra.

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering op 20 juni 2014

Beste collega's

Het is met trots en vreugde dat wij deze wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie voor u organiseren. Het biedt de mogelijkheden om te laten zien waar wij als afdeling mee bezig zijn en welke jonge dokters wij opleiden tot dermatoloog. Het voorbereiden van deze vergadering kost de afdeling veel tijd en inspanning. Anderzijds biedt het een aanleiding om als team aan de slag te gaan en aan onze disciplineleden in het land te laten zien waar we voor staan.

Uiteraard hebben wij weer een breed scala aan bijzondere patiëntencasuïstieken voor u verzameld. Het is het multidisciplinaire samenwerken en de toegang tot speciale diagnostiek die ervoor zorgt dat wij lastige casuïstiek die naar ons wordt verwezen toch meestal kunnen rubriceren en behandelen. Om het wat spannender te maken en dus de verrassing erin te houden, hebben wij net als de vorige maal de casuïstiek die tijdens de vergadering wordt gepresenteerd niet in het tijdschrift beschreven en wordt de casuïstiek die beschreven is in het tijdschrift niet

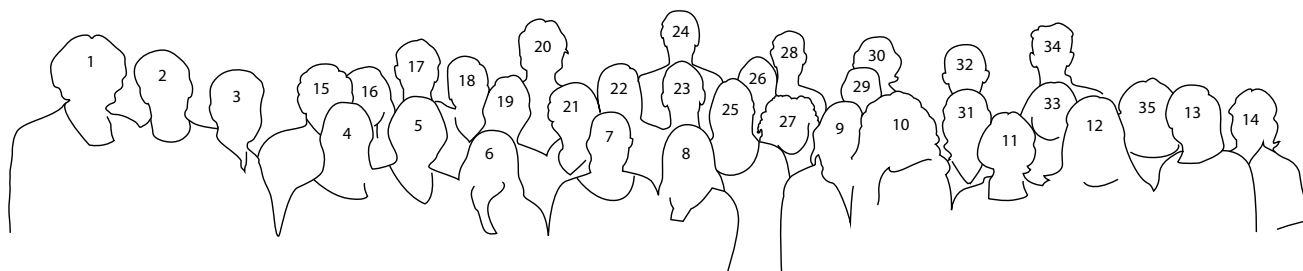
besproken tijdens de vergadering.

Wij hebben van de Nederlandse Federatie voor Universitaire Medische Centra als enige in het land het keurmerk Expertise Centrum voor constitutioneel eczeem en ook voor voedselallergie gekregen zowel voor kinderen als volwassenen. Daarom zal het u niet verbazen dat wij u op de hoogte stellen van nieuwe klinische ontwikkelingen.

En last but not least. Johan Toonstra is dit jaar 65 geworden. Een prachtige leeftijd waarop menigeen gaat genieten van een langverwacht pensioen. Dat geldt niet voor Johan, wij zijn dan ook blij dat hij ons met zijn enorme klinische ervaring het komend jaar blijft versterken. Hij komt aan het woord... en wij ook.

Mede namens de staf hoop ik op uw aanwezigheid te kunnen rekenen. De aios, onderzoekers en stafleden willen graag het product van hun inspanning aan u laten zien.

*Prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen
Medisch afdelingshoofd Dermatologie
UMC Utrecht*



1. Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen
2. Drs. C.J.G. Sanders
3. Drs. E.J.L. Brand
4. Drs. J. Thijs
5. Drs. A.M. Laheij-de Boer
6. Drs. M.T. van den Elzen
7. Dr. R. Koevoets
8. Dr. T.T.M. Le
9. Drs. M.H. Minkman
10. Drs. S.J.C. van der Vliet
11. Mw. C. van Veelen
12. Dr. I. Kummeling
13. Drs. N.H.N. de Vrieze
14. Mw. A. Versluis
15. Dr. J. Toonstra
16. Drs. J. van der Schaft
17. Dr. D. Koole
18. Drs. R.J.B. Klemans
19. Drs. C.J. de Jonge
20. Drs. M.A. Blankestijn
21. Dr. M.S. de Bruin-Weller
22. Drs. F. M. Garritsen
23. Drs. J.C. de Pooter
24. Drs. B. Velstra

25. Drs. L. Franken
26. Dr. S.A. Pel-Bleuming
27. Drs. S.M. Stewart
28. Drs. A.L.Y. Lecluse
29. Dr. M.C.T. Bloemen-Boot
30. Dr. I.M. Haeck
31. Drs. D.E. Kraag
32. Dr. V. Sigurdsson
33. Dr. L.J.N. Masthoff
34. Dr. D.J. Hijnen
35. Dr. H. Röckmann-Helmbach

Niet op de foto:
 Drs. F.H. Wiersma
 Drs. K.A. Burghout
 Dr. P.M. Gorter
 Dr. M. de Graaf
 Drs. C.W. den Hengst
 Dr. E.F. Knol
 Dr. A.C. Knulst
 Dr. H. van Os-Medendorp
 Dr. K.H. Tjiam



PROGRAMMA 332STE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE

VRIJDAG 20 JUNI 2014

LOCATIE

Beatrix Gebouw
Jaarbeurs
Utrecht

Vanaf 8.30 uur Ontvangst

9.00 - 10.00 uur Huishoudelijke vergadering NVDV

10.00 - 10.05 uur Welkom
Prof. dr. Carla Bruijnzeel - Koomen

10.05 - 11.05 uur Dermatologische casuïstiek deel I door aios
Onder leiding van Koos Sanders

11.05 - 12.10 ALLERGIE ONDER LEIDING VAN DR. ANDRÉ KNULST

Behandeling van ernstige allergische reacties kan en moet beter
Dr. Thuy-My Le
Is Ara h 2-bepaling voldoende voor de diagnostiek van pinda-allergie?
Rob Klemans
Omalizumab bij de behandeling van therapieresistente urticaria
Mignon van den Elzen
Het spectrum van DRESS
Mark Blankestijn
Alternatieven bij NSAID-overgevoeligheid
Jacco de Pooter

12.10 - 13.10 uur Lunch

13.10 - 14.10 uur Dermatologische casuïstiek deel II door aios
Onder leiding van dr. Vigfús Sigurdsson

14.10 - 15.15 ECZEEM EN CONTACTALLERGIE ONDER LEIDING VAN DR. MARJOLEIN DE BRUIN-WELLER

Inleiding: Eczeemzorg UMCU anno 2014
Dr. Marjolein de Bruin-Weller
Casus 1
Lonneke Franken
Casus 2
Judith Thijs
Casus 3
Dr. Dave Koole
Orale immunosuppressiva bij ernstig en moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem: real life data vanuit de dagelijkse praktijk
Dr. Marjolein de Bruin-Weller
Korte- en langetermijneffect van ciclosporine A op de nierfunctie bij patiënten met constitutioneel eczeem: real life data vanuit de dagelijkse praktijk
Jorien van der Schaft

15.15 - 15.30 Theepauze

15.30 - 16.20 **KINDERDERMATOLOGIE ONDER LEIDING VAN DR. JOHAN TOONSTRA**

Oculaire rosacea bij drie kinderen

Shiarra Stewart

Kasabach-merrittsyndroom

Foppe Wiersma

Uitkomsten GMA-studie bij constitutioneel eczeem, effectiviteit en kosten

Prof. dr. Suzanne Pasmans

Cor a 9 en 14 in de diagnostiek van hazelnootallergie

Dr. Laury Masthoff

De plaats van orale immunosuppressiva bij kinderen met constitutioneel eczeem

Floor Garritsen

16.20 - 16.50 uur **Terugblik op 35 jaar dermatologie**

Dr. Johan Toonstra

16.50 - 17.00 uur **Terugblik op Johan Toonstra**

Prof. dr. Marijke van Dijk

17.00 uur **Afronding**

Prof. dr. Carla Bruijnzeel - Koomen

ROUTEBSCHRIJVING NAAR HET BEATRIX GEBOUW, JAARBEURS, UTRECHT

OPENBAAR VERVOER

Jaarbeurs Utrecht is uitstekend te bereiken per trein. Het Centraal Station van Utrecht ligt op een loopafstand van slechts vijf minuten.

MET DE AUTO

In de omgeving van Utrecht vindt u 8 stations met een Park & Ride voorziening. U kunt uw auto bij één van deze stations parkeren en het laatste stukje van de reis met de trein afleggen. Het gaat om de stations Amersfoort, Amsterdam Bijlmer, Bilthoven, Breukelen, Culemborg, Driebergen-Zeist, Geldermalsen en Gouda.

Transferium Westraven is gelegen ten zuiden van Utrecht, naast de snelweg A12. Met de sneltram bent u in circa 15 minuten in het centrum van Utrecht. Parkeerwachters houden toezicht op het Transferium met behulp van camera's.

Als u – ondanks de goede openbare vervoersmogelijkheden – toch liever met de auto tot de Jaarbeurs rijdt, volgt u dan vanaf de Ring Utrecht de blauwe ANWB borden met de aanduiding 'Jaarbeurs'.

Vanuit de richting:

Hilversum

A27: richting Utrecht / Den Haag (A12), volg borden Jaarbeurs, via parallelweg A12 naar afrit 17 (Jaarbeurs, Kanaleneiland) rechtsaf Europalaan, Overste den Oudenlaan, volg borden Jaarbeurs.

Amsterdam

A2: volg borden Jaarbeurs, afrit 8 (Centrum), rechtsaf richting centrum, volg borden Jaarbeurs.

Den Bosch/Breda

A2: neem A12 (Den Haag), volg ring Utrecht, volg borden Jaarbeurs, via parallelweg A12 naar afrit 17 (Jaarbeurs, Kanaleneiland), rechtsaf Europalaan, Overste den Oudenlaan, volg borden Jaarbeurs.

Arnhem

A12: volg ring Utrecht (afrit 16 t/m 18), volg borden Jaarbeurs, via parallelweg A12 naar afrit 17 (Jaarbeurs, Kanaleneiland), rechtsaf Europalaan, Overste den Oudenlaan, volg borden Jaarbeurs.

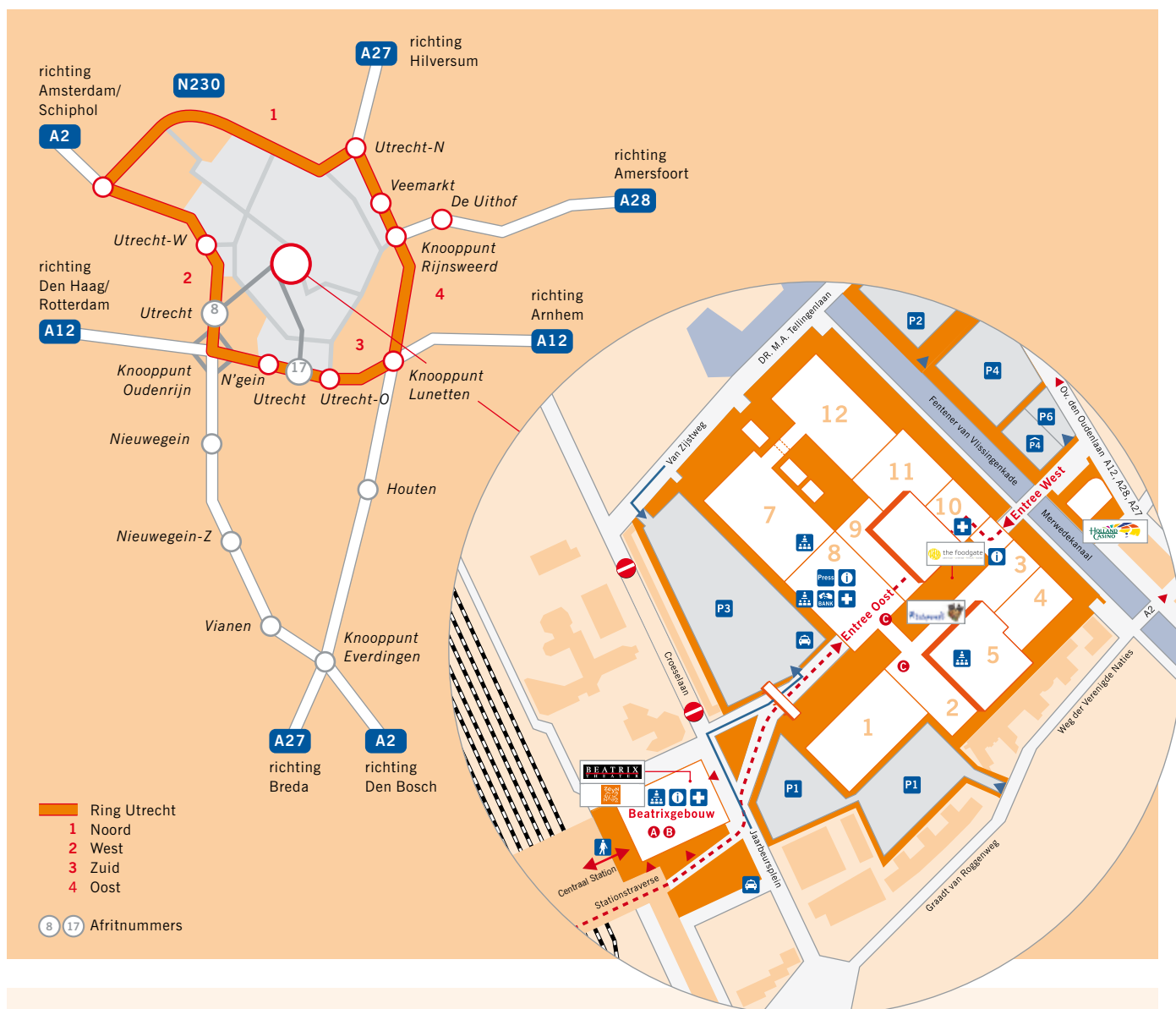
Den Haag/Rotterdam

A12: ring Utrecht zuid, volg borden Jaarbeurs, via parallelweg A12 naar afrit 17 (Jaarbeurs, Kanaleneiland), linksaf Europalaan, Overste den Oudenlaan, volg borden Jaarbeurs.

Amersfoort

A28: neem A27 (Breda), vervolgens A12 (Den Haag) ring Utrecht, volg borden Jaarbeurs, via parallelweg A12 naar afrit 17 (Jaarbeurs, Kanaleneiland), rechtsaf Europalaan, Overste den Oudenlaan, volg borden Jaarbeurs.

Routebeschrijving



Zalen

Hal 5	Congreszalen Juliana I + II
Boven hal 7/8	Croesezaal
Boven hal 8	Supernova
Boven hal 9	Media Plaza

Beatrixgebouw

- Beatrix Theater
- Jaarbeurs congres- en Vergadercentrum
- Trade Mart Utrecht
- Expozaal

Diensten

A	Kantoren Jaarbeurs Utrecht
B	Expozaal
C	ExpoPoint

	Informatie
	Taxi
	Bankautomaat
	EHBO
	Pers

	Congreszaal
	Beatrix Theater
	The Foodgate
	Zeyn
	Holland Casino
	Pitstopcafé

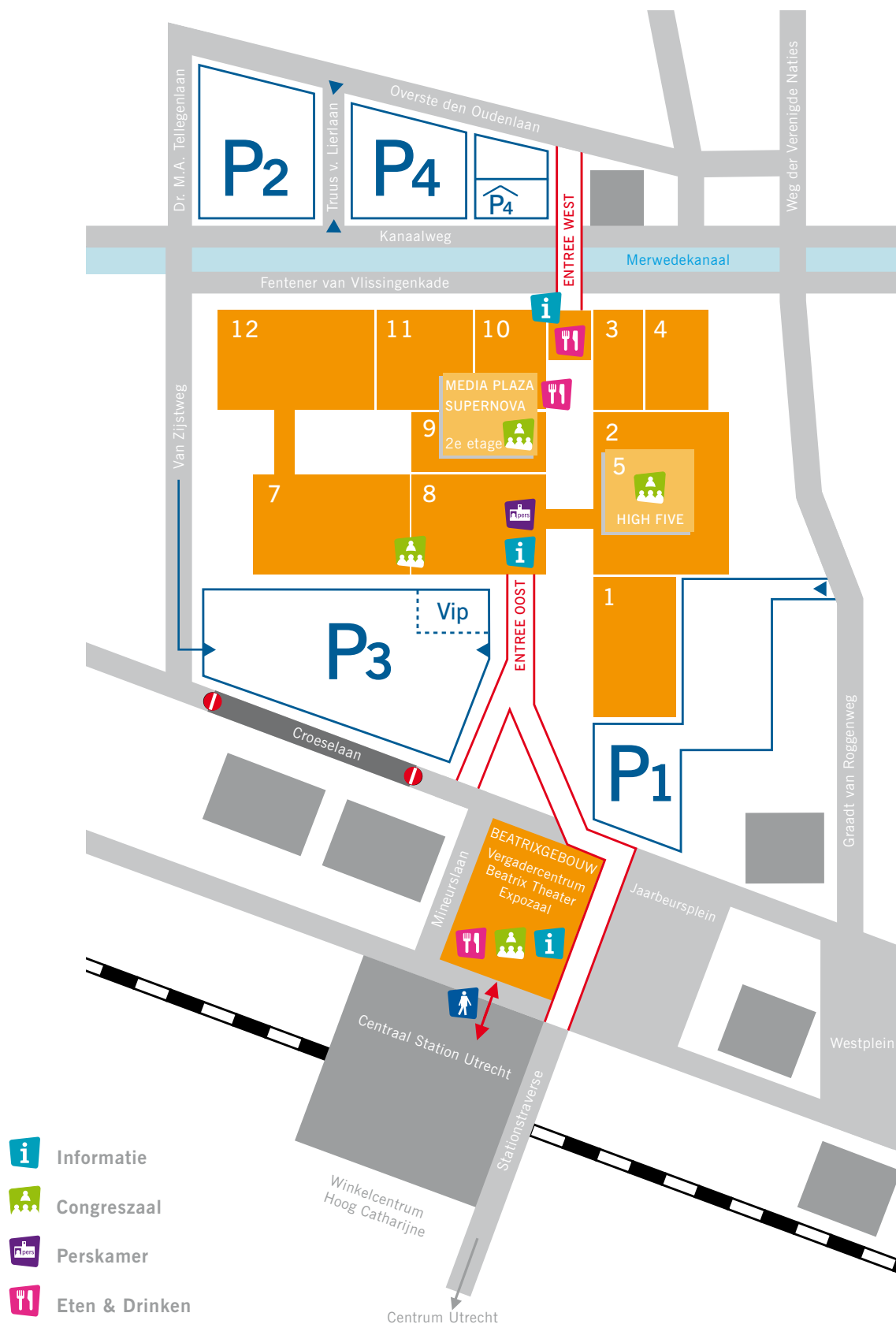
	Ingang parkeergelegenheid
	Ingang

Jaarbeurs Utrecht

Postbus 8500
3503 RM Utrecht
Jaarbeursplein
3521 AL Utrecht

tel. 030 295 59 11
fax 030 294 03 79
e-mail info@jaarbeursutrecht.nl
internet www.jaarbeursutrecht.nl





ALLERGIE

Diagnostiek van pinda-allergie

R.J.B. Klemans¹, H. Broekman¹, E.F. Knol², H.G. Otten³, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen⁴,
S.G.M.A. Pasmans⁴, A.C. Knulst⁴

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Stafleid-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie en Immunologie, UMC Utrecht

³ Medisch immunoloog, Laboratorium voor Translationele Immunologie, UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

R. Klemans

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: r.j.b.klemans-3@umcutrecht.nl

Het diagnosticeren van pinda-allergie was voorheen gebaseerd op het aantonen van sensibilisatie door middel van specifiek IgE (sIgE) tegen pinda-extract of een *skin prick test* (SPT) met pinda-extract, in combinatie met een suggestieve anamnese. Pinda-extract bestaat uit zowel allergene als niet-allergene eiwitten. Dit is mogelijk de oorzaak van veel fout-positieve uitslagen; een positieve test betekent niet altijd dat iemand pinda-allergisch is.

Sinds enkele jaren is het mogelijk om sIgE tegen de afzonderlijke allergene eiwitten, ook wel componenten genoemd, te bepalen. In diverse studies leverde dit een verbetering van de diagnostiek van pinda-allergie op.¹⁻³ Tot dusver kan sIgE gemeten worden tegen de primaire pinda-eiwitten Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 en Ara h 6 en de kruisreagerende eiwitten Ara h 8 (PR10-eiwit, homoloog van Bet v 1 in berkenpollen) en Ara h 9 (*lipid transfer protein*, LTP, homoloog van Pru p 3 in perzik). Het doel van onze studie was het bepalen van de diagnostische waarde van sIgE tegen de verschillende pindacomponenten en de vergelijking met sIgE tegen pinda-extract en de SPT in zowel kinderen als volwassenen verdacht voor pinda-allergie.

METHODE

Zowel kinderen als volwassenen die de polikliniek bezochten met een suggestieve pinda-allergie werden geïncludeerd indien zij vervolgens een diagnostische voedselprovoactie met pinda hadden

ondergaan. Een suggestieve pinda-allergie was gedefinieerd als een positieve anamnese, onafhankelijk van sensibilisatie, of sensibilisatie (positieve SPT of sIgE tegen pinda-extract) zonder voorgaande ingestie. Vanwege het grote aantal kinderen (n = 261) dat een provocatie had ondergaan tussen 2008 en 2010, werden random 100 kinderen geïncludeerd die een complete dataset hadden met betrekking tot SPT en anamnese (zowel atopie als specifiek voor pinda-ingestie). Daarnaast werden alle volwassenen (n = 94) die een provocatie hadden ondergaan tussen 2003 en 2012 geïncludeerd.

De SPT werd uitgevoerd met pinda-extract (ALK-Abello) en de reactiviteit werd bepaald na 15 minuten. sIgE tegen pinda-extract en Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 en Ara h 9 werd bepaald met de ImmunoCAP-methode (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Zweden), gebruikmakend van serum afgenomen vóór de voedselprovoactie voor routine-diagnostiek. Bepaling van sIgE tegen Ara h 6 met de ImmunoCAP-methode was ten tijde van het onderzoek nog niet beschikbaar, sIgE tegen Ara h 9 kon alleen in de volwassen populatie worden bepaald. De voedselprovoactie werd uitgevoerd volgens een internationaal consensusprotocol met het recept beschreven door Flinterman et al.^{4,5} De provocatie werd gestopt en positief bevonden in geval van objectieve symptomen, subjectieve symptomen bij 3 opeenvolgende doseringen, of bij een ernstig en suggestief subjectief symptoom dat langer dan 45 minuten aanhield.

De diagnostische waarde van alle testen werd berekend met een *Area Under the Curve* (AUC)-waarde. Vervolgens werden voor verschillende afkappunten de sensitiviteit, specificiteit en positief en negatief voorspellende waarden (PVW en NVW) berekend.

RESULTATEN

In de kinderopopulatie hadden 47 van de 100 kinderen (47%) een positieve provocatie. Er was vaker een positieve provocatie bij jongens dan bij meisjes (65% versus 35%), en de mediane leeftijd was 6 jaar. Bij de volwassenen hadden 55 personen een positieve provocatie (59%), 37% was man, en de mediane leeftijd was 25 jaar.

sIgE tegen Ara h 2 had zowel bij de kinderen als bij de volwassenen de beste diagnostische waarde van alle pindacomponenten (AUC 0,90 in kinderen

Tabel 1. De diagnostische waarde van sIgE tegen de pindacomponenten in kinderen en volwassenen.^{6,7}

	AUC kinderen (95% BI)	AUC volwassenen (95% BI)
sIgE tegen Ara h 1	0,78 (0,69-0,88)	0,63 (0,52-0,75)
sIgE tegen Ara h 2	0,90 (0,85-0,96)	0,75 (0,64-0,85)
sIgE tegen Ara h 3	0,75 (0,65-0,84)	0,64 (0,53-0,75)
sIgE tegen Ara h 8	0,49 (0,37-0,60)	0,55 (0,42-0,68)
sIgE tegen Ara h 9	Niet bepaald	0,54 (0,41-0,66)
sIgE tegen pinda-extract	0,85 (0,77-0,93)	0,70 (0,59-0,81)
SPT	0,83 (0,75-0,91)	0,72 (0,60-0,83)

BI = betrouwbaarheidsinterval.

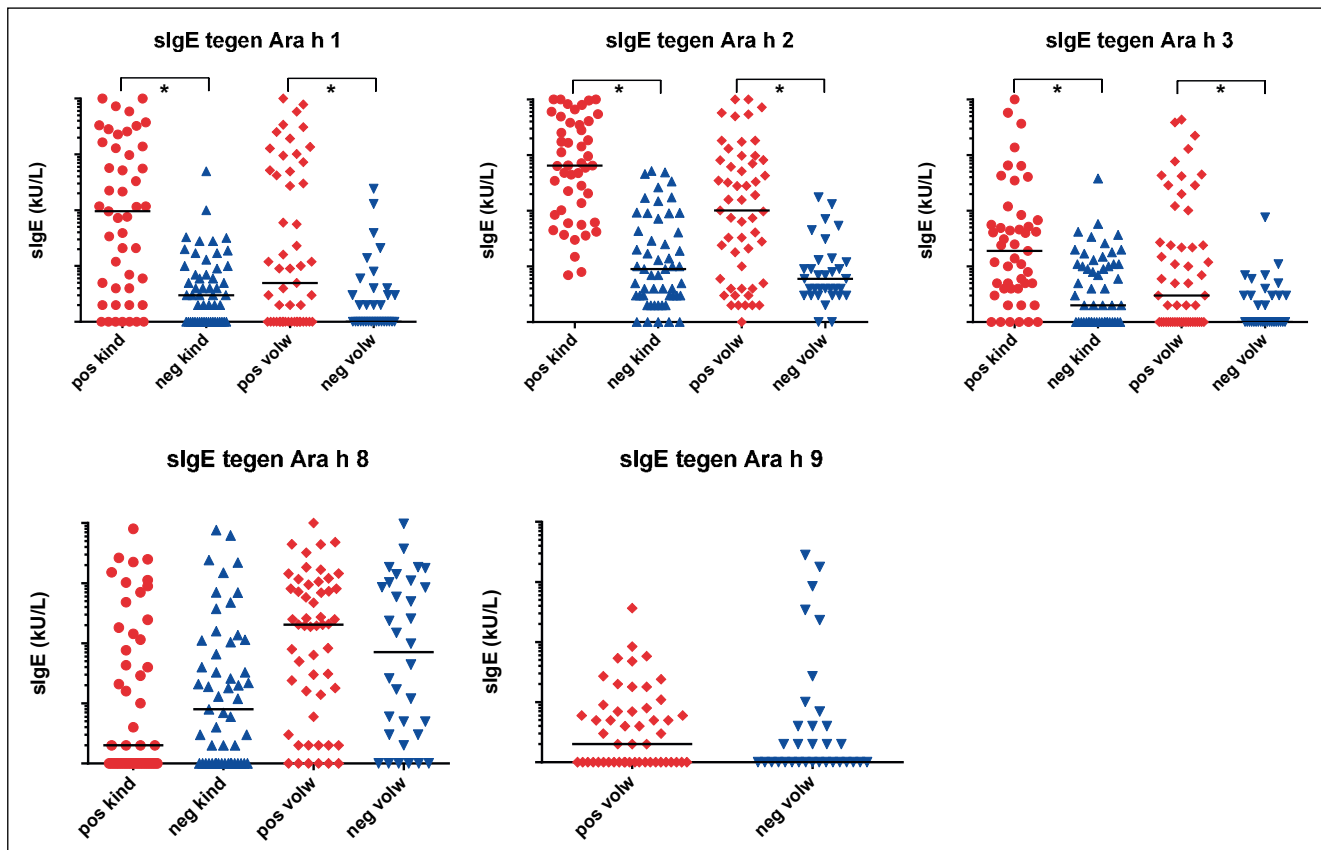
en 0,75 in volwassenen, tabel 1). De AUC-waarde was in beide populaties tevens hoger dan de AUC-waarde van sIgE tegen pinda-extract en de SPT (0,85 en 0,83 in kinderen en 0,70 en 0,72 in volwassenen). Gebruikmakend van de klinisch gebruikte afkapwaarde van $\geq 0,35$ kU/L werd de beste combinatie van PVW, NVW, sensitiviteit en specificiteit gevonden voor sIgE tegen Ara h 2, zowel in kinderen (respectievelijk 74%, 90%, 91% en 72%) als in volwassenen (respectievelijk 86%, 57%, 60% en 85%).

De absolute sIgE-waarden tegen de componenten Ara h 1, Ara h 2 en Ara h 3 waren hoger in de allergische populatie vergeleken met de tolerante populatie bij zowel de kinderen als de volwassenen ($P < 0,05$, figuur 1). Voor deze 3 pindacomponenten was het mogelijk om een afkapwaarde te berekenen waarboven iedereen daadwerkelijk allergisch was (100% PVW). Voor sIgE tegen Ara h 2 was deze

afkapwaarde ($> 5,17$ kU/L bij kinderen en $> 1,74$ kU/L bij volwassenen) op de meeste personen van toepassing; 26 kinderen (26%) en 24 volwassenen (26%) konden op deze manier met 100% zekerheid worden gediagnosticeerd met pinda-allergie. In de kinderopulatie kon met sIgE tegen Ara h 2 ook een 100% NVW worden berekend. Bij een waarde $< 0,07$ kU/L was iedereen daadwerkelijk pinda-tolerant. Deze afkapwaarde was van toepassing op 24 kinderen. In de volwassen populatie kon voor geen enkele test een 100% NVW worden berekend.

CONCLUSIE

sIgE tegen Ara h 2 heeft de beste diagnostische waarde van alle pindacomponenten bij zowel kinderen als volwassenen en is tevens een betere predictor dan de huidig gebruikte testen sIgE tegen pinda-extract en de SPT. Met sIgE tegen Ara h 2



Figuur 1. Absolute sIgE-waarden tegen pindacomponenten in kinderen en volwassenen. * = $P < 0,05$

zijn afkappunten te berekenen waarbij pinda met zekerheid kan worden aangetoond (zowel in kinderen als volwassenen) of met zekerheid kan worden uitgesloten (alleen in kinderen). Het is belangrijk om te beseffen dat deze afkappunten van toepassing zijn op een derdelijns populatie. Toepassing in de eerste en tweede lijn dient derhalve alleen te gebeuren na validatie in de betreffende populaties.

LITERATUUR

1. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:684-5.
2. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1056-63.
3. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain AC, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:216-26.
4. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34:689-95.
5. Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, Hoffen E, van Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448-54.
6. Klemans RJ, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FH, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.
7. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG, et al. Ara h 2 Is the Best Predictor for Peanut Allergy in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8.

SAMENVATTING

Het is tegenwoordig mogelijk om specifiek IgE (sIgE) tegen de afzonderlijke allergene pindacomponenten te meten in plaats van sIgE tegen pinda-extract. Het doel van het onderzoek was om de diagnostische waarde te bepalen van sIgE tegen Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 en Ara h 9 in zowel kinderen als volwassenen met een suggestieve pinda-allergie.

100 kinderen en 94 volwassenen werden geïncludeerd die allen een voedselprovoactie met pinda hadden ondergaan. sIgE tegen de pindacomponenten werd gemeten met de ImmunoCAP. De diagnostische waarde werd bepaald met de *Area Under the ROC Curve* (AUC). sIgE tegen Ara h 2 had de beste diagnostische waarde van alle pindacomponenten bij zowel kinderen (AUC 0,90) als volwassenen (AUC 0,75) en was tevens een betere predictor dan de huidig gebruikte testen sIgE tegen pinda-extract en de *skin prick test* (0,85 en 0,83 in kinderen en 0,70 en 0,72 in volwassenen). Met sIgE tegen Ara h 2 waren afkappunten te berekenen waarbij pinda-allergie met 100% zekerheid kon worden aangetoond (bij zowel 26% van de kinderen als volwassenen) of met 100% zekerheid kon worden uitgesloten (alleen in kinderen; 24%).

TREFWOORDEN

pinda-allergie – specifiek IgE – pindacomponenten

SUMMARY

It is nowadays possible to determine specific IgE (sIgE) to the individual allergenic peanut components instead of sIgE to peanut extract. The aim of this study was to assess the diagnostic value of sIgE to Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 and Ara h 9 in both children and adults suspected of peanut allergy.

100 children and 94 adults were included, who all had undergone a food challenge with peanut. sIgE to the peanut components was measured by ImmunoCAP. The diagnostic value was assessed by the 'Area Under the ROC Curve' (AUC).

sIgE to Ara h 2 had the best diagnostic value of all peanut components in both children (AUC 0.90) and adults (AUC 0.75) and was a better predictor than the currently used sIgE to peanut extract and the skin prick test (0.85 and 0.83 in children and 0.70 and 0.72 in adults). By using sIgE to Ara h 2 cut-off values could be calculated that diagnosed peanut allergy with 100% certainty (in 26% of both children and adults) or that excluded peanut allergy with 100% certainty (only in children: 24%).

KEYWORDS

peanut allergy – specific IgE – peanut components

Diagnostiek van hazelnootallergie

L.J.N. Masthoff¹, E. van Hoffen², A.C. Knulst³, S.M.G.A. Pasmans⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Immunoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht; tegenwoordig NIZO food research BV, Ede

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht; tegenwoordig afdeling Kinderdermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

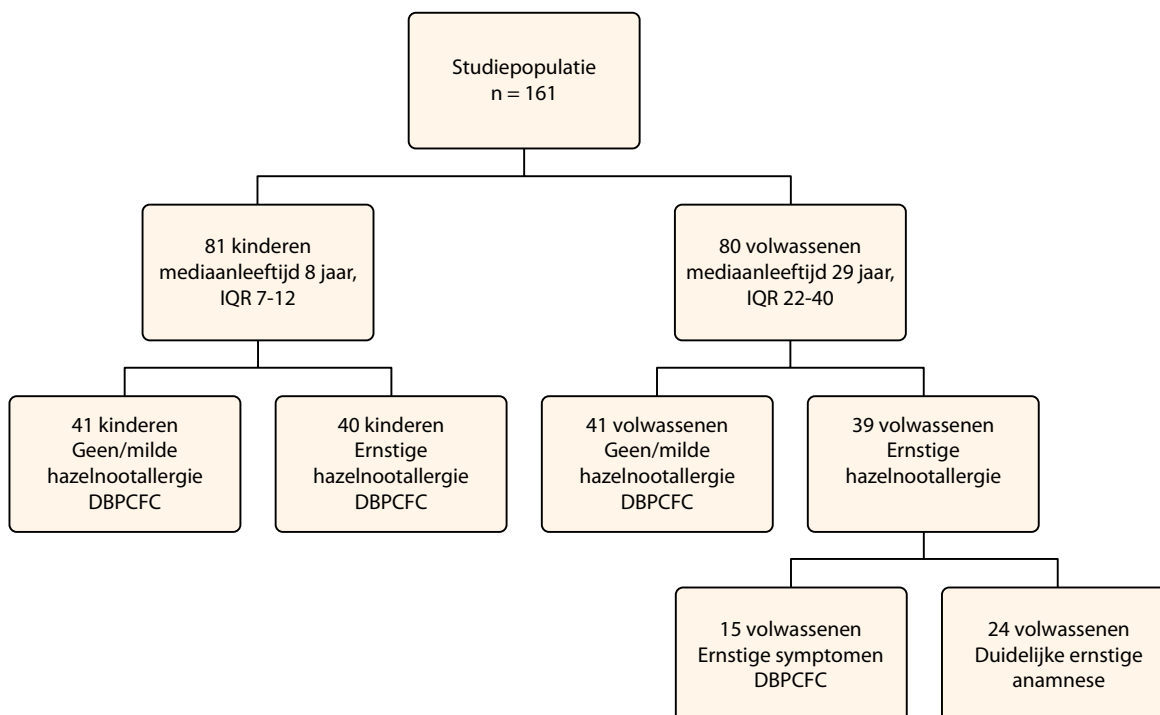
Dr. L.J.N. Masthoff
UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie
Postbus 85090

3508 AB Utrecht

E-mail: l.j.n.masthoff@umcutrecht.nl

Hazelnootallergie is in Nederland de meest voorkomende voedselallergie bij volwassenen, maar komt ook vaak voor bij kinderen.¹ Bij een verdenking op een voedselallergie worden patiënten vaak al op een eliminatiedieet gezet op basis van anamnese en sensibilisatie (positieve huidprik- en/of bloedtest). De anamnese kan echter onbetrouwbaar zijn en ontbreekt vaak bij kinderen, omdat ze nog nooit noten hebben gegeten. Verder blijkt dat minder dan de helft van de kinderen met een sensibilisatie voor hazelnoot, echt allergisch is. Kortom, als de diagnose alleen gebaseerd is op een sensibilisatie voor hazelnoot kan dit resulteren in veel onnodige eliminatiedieëten.² Nadelen van deze eliminatiedieëten zijn het risico op voedingsdeficiënties, groeiachterstand, eetstoornissen, verminderd psychosociaal welbevinden en angst bij kinderen en ouders. De 'gouden standaard' is daarom nog steeds de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCFC). Dit is een arbeidsintensieve en dure test, die niet altijd beschikbaar is. Naar aanleiding



Figuur 1. Studiepopulatie, opgesplitst in kinderen en volwassenen met mediaanleeftijd en 'interquartile range' (IQR) en ernst van de hazelnootallergie (geen/mild en ernstig), op basis van een dubbelblinde placebogecontroleerde hazelnootprovocatie of overtuigende anamnese.

hiervan heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om een betere diagnostische in-vitrobloedtest te ontwikkelen. In het ideale geval zal deze test voorspellen of de patiënt een allergische reactie zal krijgen en wat de ernst van de reactie zal zijn.³

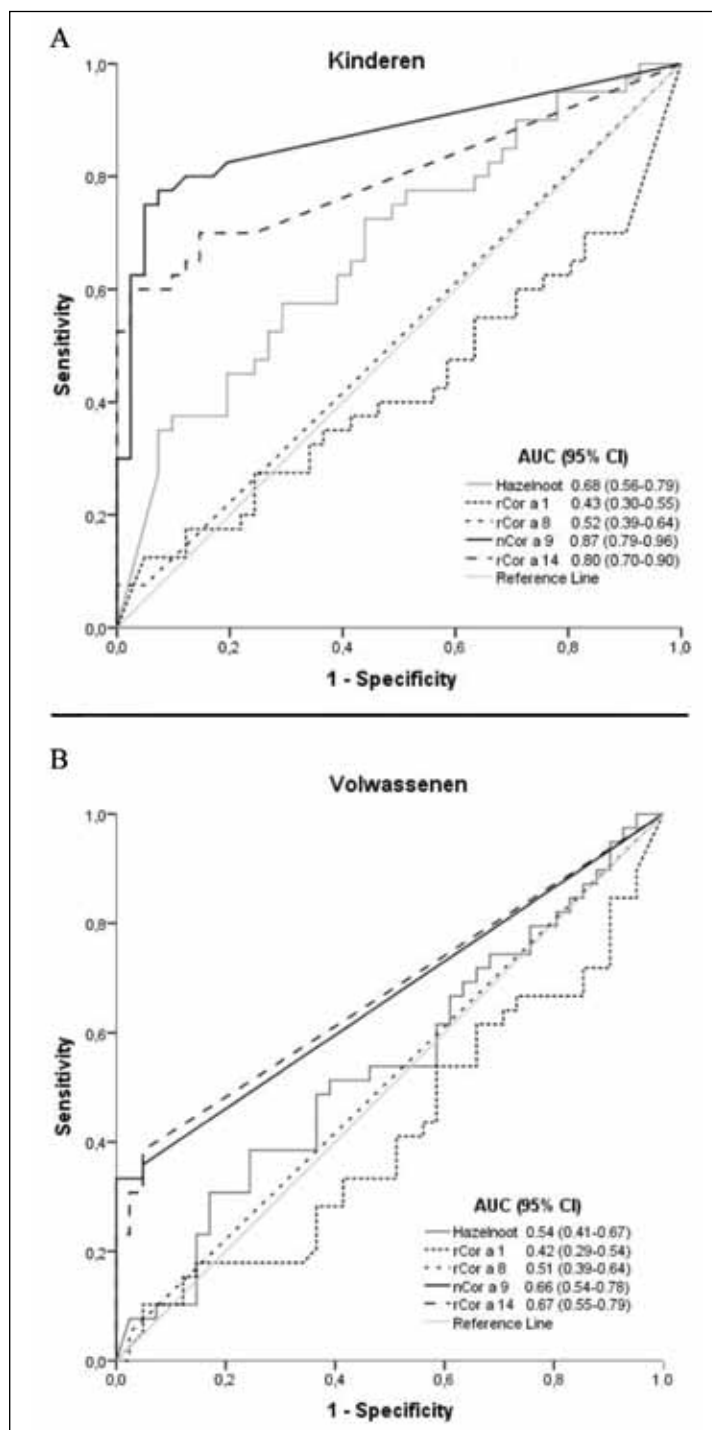
Een hazelnootallergie kan zeer uiteenlopende klachten geven, variërend van mild, zoals jeuk in de mond, tot zeer ernstig, zoals urticaria, astma-aanval en in zeldzame gevallen anafylactische shock. Van de sterfgevallen ten gevolge van een voedselallergie wordt meer dan 80% veroorzaakt door een reactie op hazelnoot, andere noten of pinda.⁴ Verder blijkt dat kinderen vaker een ernstige hazelnootallergie hebben dan volwassenen.⁵

Vanwege het risico op onverwachte allergische reacties heeft een voedselallergie een grote impact op het dagelijks leven. Het is daarom belangrijk om de diagnose zorgvuldig te stellen, en geschikte dieetbeperkingen en noodmedicatie te adviseren.

Huidige diagnostische testen zoals specifiek IgE voor hazelnootextract en de huidpriktest met hazelnootextract zijn geen goede voorspellers voor een ernstige hazelnootallergie.⁶ Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de allergische reactie gerelateerd is aan de IgE-herkenning van specifieke hazelnootallergenen. Verschillende allergenen in hazelnoot zijn geïdentificeerd: de berkenpollengerelateerde hazelnootallergenen Cor a 1 (PR-10 proteïne) en Cor a 2 (profiline) en de allergenen zonder een relatie met berkenpollen Cor a 8 (*lipid transfer proteïne*), Cor a 9 (11S globuline), Cor a 11 (7S globuline) en Cor a 14 (2S albumine). Recent onderzoek heeft aangetoond dat aanwezigheid van IgE voor de hazelnootallergenen Cor a 9 en Cor a 14 sterk correleert met de ernst van de hazelnootallergie.⁷

DIAGNOSTIEK VAN EEN ERNSTIGE HAZELNOOTALLERGIE: WAARDE VAN DE COMPONENTEN COR A 9 EN COR A 14

De diagnostische waarde van de huidige en nieuwe hazelnootallergietesten is onderzocht in een populatie van 82 kinderen en 79 volwassenen met een sensibilisatie voor hazelnootextract (figuur 1). IgE voor de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14 bleek een betere voorspeller te zijn voor een ernstige hazelnootallergie dan IgE voor hazelnootextract (figuur 2A, 2B). Om het optimale afkappunt voor de diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie te vinden, werd de sensitiviteit en specificiteit van verschillende afkappunten berekend. Bij kinderen bleek IgE voor Cor a 9 $\geq 1 \text{ kU}_A/\text{L}$ of IgE voor Cor a 14 $\geq 5 \text{ kU}_A/\text{L}$ zeer specifiek te zijn voor een ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 83%. Bij volwassenen bleek IgE voor Cor a 9 $\geq 1 \text{ kU}_A/\text{L}$ of IgE voor Cor a 14 $\geq 1 \text{ kU}_A/\text{L}$ zeer specifiek te zijn voor een ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 98% en een sensitiviteit van 44%. Deze bevindingen suggereren dat de meerderheid van de kinderen en ongeveer de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie opgespoord kan worden met deze nieuwe diagnostische testen.



Figuur 2. De diagnostische waarde van de huidige hazelnootallergietest IgE voor hazelnootextract en de componenten rCor a 1, rCor a 8, nCor a 9 en rCor a 14 in kinderen (A) en volwassenen (B) om een ernstige hazelnootallergie mee aan te tonen met behulp van een 'area under the curve' (AUC).

Een kleine groep kinderen (13%) en de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie hadden geen IgE voor Cor a 9 of Cor a 14. Deze groep bleek alleen IgE te hebben voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1. Dit was een opvallende bevinding, aangezien herkenning van dit allergeen over het algemeen geassocieerd is met milde klachten, beperkt tot jeuk in de mond en keel na de ingestie van hazelnoot. Inderdaad was bij (bijna) alle kinderen (100%) en volwassenen

(97%) met een milde hazelnootallergie IgE voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1 aantoonbaar. Afwezigheid van IgE voor Cor a 1 was duidelijk geassocieerd met een ernstige hazelnootallergie. IgE voor Cor a 1 kon geen onderscheid maken tussen kinderen en volwassenen met een milde hazelnootallergie en degenen die hazelnoot tolereerden.⁷ Deze bevindingen geven aan dat afwezigheid van IgE voor Cor a 9 en Cor a 14 een ernstige hazelnootallergie niet met zekerheid kan uitsluiten.

CONCLUSIE

Concluderend blijkt dat minder dan de helft van de kinderen met een sensibilisatie voor hazelnoot-extract (zoals gebruikt in standaardhuidtesten en serologie) allergisch blijkt te zijn. Het is belangrijk om alleen een sensibilisatie voor hazelnoot te bepalen bij een klinische verdenking op een hazelnoot-allergie, om onnodige eliminatiedieëten (alleen gebaseerd op testuitslagen) te voorkomen. De diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie kan verbeterd worden met de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14. Deze componenten voorspellen een ernstige hazelnootallergie beter dan de huidige diagnostische testen. Verder werden er bruikbare afkappunten gevonden voor de klinische praktijk met een zeer hoge specificiteit, waardoor de meerderheid van de kinderen en de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie opgespoord zou kunnen worden. Daardoor kan het aantal voedselprovo-caties en onnodige diëten verminderd worden.

SAMENVATTING

Hazelnootallergie is de meest voorkomende voedselallergie bij volwassenen, maar komt ook vaak voor bij kinderen. De diagnose hazelnootallergie wordt vaak ten onrechte gesteld wanneer deze alleen gebaseerd is op een hazelnootsensibilisatie (positieve huidprik- en/of bloedtest) zonder klinische verdenking. De helft van de kinderen met een sensibilisatie voor hazelnootextract blijkt namelijk niet allergisch te zijn. Nieuwe allergietesten, gericht op de bepaling van IgE tegen specifieke allergeencomponenten, blijken sterk te correleren met de ernst van de allergische reactie. De diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie kan verbeterd worden met de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14, twee belangrijke hazelnootallergenen. Deze componenten voorspellen een ernstige hazelnootallergie beter dan de huidige diagnostische testen. Voor de klinische praktijk zijn er bruikbare afkappunten gevonden met een zeer hoge specificiteit, waardoor bij de meerderheid van de kinderen en de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie opgespoord zou kunnen worden. Daardoor kan het aantal voedselprovo-caties en onnodige diëten verminderd worden.

LITERATUUR

1. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:298-304.
2. Flinterman AE, Hoekstra MO, Meijer Y, Ree R van, Akkerdaas JH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Clinical reactivity to hazelnut in children: association with sensitization to birch pollen or nuts? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1186-9.
3. Rapport van de Gezondheidsraad over voedselallergie (www.gr.nl)
4. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
5. Masthoff LJN, Hoffen E van, Reus A de, Boonacker CW, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA, et al. Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters. Submitted.
6. Masthoff LJ, Pasmans SG, Hoffen E van, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Flinterman AE, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy* 2012;67:521-7.
7. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jonghejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.

TREFWOORDEN

diagnostiek – ernst – hazelnootallergie – voedselallergie

SUMMARY

Allergic symptoms to hazelnut are common in adults and children. Hazelnut allergy is frequently diagnosed incorrectly, if the diagnosis is only based on hazelnut sensitization (positive skinprick and/or blood test) without clinical suspicion. Half of the children with hazelnut extract sensitization are not allergic. Recent studies indicated that new diagnostic tests, which detect IgE specific allergen may predict the severity of an allergic reaction. Sensitization to the components Cor a 9 and Cor a 14, two important hazelnut allergens, appear to be better predictor of a severe hazelnut allergy than sensitization to hazelnut extract. Using adapted cut-off levels with a high specificity results in the identification of the majority of children and almost half of the adults with a severe hazelnut allergy. These tools may reduce the number of food challenges and unnecessary elimination diets.

KEYWORDS

diagnosis – severity – hazelnut allergy – food allergy

Schaaldierallergie en het risico op voedselallergie bij consumptie van nieuwe eiwitten

H. Broekman^{1,3}, K. Verhoeckx^{1,2,3}, M. Gaspari⁴, S. den Hartog Jager^{1,3}, G. Houben^{1,2,3}, A. Knulst^{1,3}

¹ Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² TNO, Zeist

³ Utrecht Center for Food Allergy (UCFA), Utrecht

⁴ Afdeling Experimentele en klinische geneeskunde, Magna Graecia Universiteit van Catanzaro, Catanzaro, Italië

Correspondentieadres:

H. Broekman

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: h.c.h.broekman-4@umcutrecht.nl

Een 30-jarige man komt op de polikliniek met de verdenking op een voedselallergie. Na het eten van Noorse garnalen heeft hij een reactie doorgemaakt, waarbij binnen 5-10 minuten na de laatste hapen lichte kriebel in mond en keel en daarna hevige jeuk over het hele lichaam ontstond, met gegeneraliseerde roodheid en vervolgens urticaria. Even later ontstond benauwdheid. Hij is hiervoor in het ziekenhuis behandeld met prednisolon, antihistaminica en adrenaline.

Nadien heeft hij geen schaal- en schelpdieren meer gegeten uit angst een reactie te krijgen. Verdere anamnese geeft geen allergie voor voedsel. Hij heeft een inhalatieallergie voor berkenpollen, met klachten van rinoconjunctivitis. Niet bekend met astma of constitutioneel eczeem.

Hij wil graag weten of een volgende reactie kan worden voorkomen.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Huidpriktesten lieten een 3+-reactie zien op garnaal, krab en rivierkreeft. Mossel 2+, kabeljauw, zalm en tonijn negatief. Plantaardig voedsel: alle negatief. Inhalatieallergenen: grassen- en berkenpollen 2+. Serologie toonde een verhoogd specifiek IgE tegen garnaal 43 kU/L, berkenpollen 13 kU/L en huisstofmijt 21 kU/L. Specifiek IgE bepaald met behulp van de ISAC-allergenenchip was verhoogd voor: gar-

naal Pen m 1 (tropomyosine): 37 ISU; huisstofmijt, Der p 2, 1,8 ISU en Der p 10 (tropomyosine) 58 ISU. Haringworm Ani s 3 (tropomyosine): 38 ISU en kakkerlak Bla g 7 (tropomyosine): 26 ISU.

DIAGNOSE

Voedselallergie voor garnaal, inhalatieallergie voor huisstofmijt, berken- en graspollen.

THERAPIE EN BELOOP

Noodset bestaande uit Xyzal, prednisolon en EpiPen mee naar huis. Training EpiPen op de poli.

DISCUSSIE

Doordat er grote overeenkomsten zijn tussen de allergenen binnen de schaaldieren en ook tussen de schaaldieren en schelp- of weekdieren, kunnen mensen die een garnalenallergie hebben ook reageren op andere schaaldieren, mogelijk ook op schelp- of weekdieren.^{1,2} Kruisreactiviteit tussen de verschillende schaaldieren en tussen schaal- en schelpdieren wordt veroorzaakt door de allergenen argininekinase en tropomyosine, die in beide soorten erg op elkaar lijken.^{3,4} Tropomyosine komt ook voor in huisstofmijt en dit is waarschijnlijk de primaire oorzaak van het ontstaan van sensibilisatie tropomyosinen. Door kruisreactiviteit is er vervolgens reactiviteit met tropomyosinen van andere bronnen: schaaldieren,



Figuur 1. Meelwormen zijn de larven van de meelwormkever.

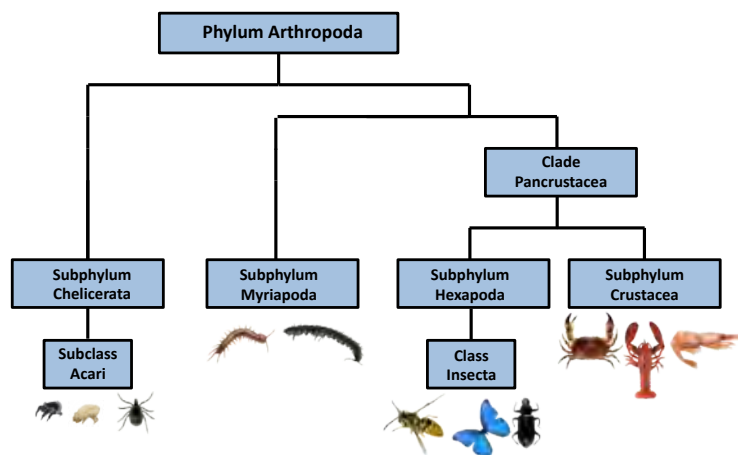
schelpdieren, kakkerlak, haringworm.⁵⁷

Kruisreactiviteit en allergeenpotentie spelen een belangrijke rol bij het bepalen van de veiligheid van nieuwe eiwitbronnen voor humane consumptie. Dit wordt hieronder geïllustreerd met het voorbeeld van de meelworm.

Door de onvermijdelijke groei van de wereldbevolking en een groeiend tekort aan eiwitbronnen voor humane consumptie, ontstaat de vraag naar alternatieven of aanvullingen voor de huidige eiwitbronnen.⁸ Meelwormen, de larven van de meelwormkever, zijn een serieuze kandidaat om gebruikt te worden als duurzame alternatieve eiwitbron voor kip, rund en varkensvlees. Door zijn voedingswaarde, en goedkope en milieuvriendelijke productiemethode.⁸ Hoewel in de westerse samenleving het eten van insecten nu nog relatief ongebruikelijk is, bieden insecten veel voordelen als alternatieve en duurzame eiwitbron. De Verenigde Naties zien insecten ook als deeloplossing tegen ondervoeding in de wereld.⁹ Bij een gezamenlijke pilotstudie door TNO en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) werden aanwijzingen gevonden voor een risico van het introduceren van meelworm(eiwitten) voor humane consumptie.¹⁰ Hierbij werd gebruikgemaakt van een risico-inschattingstrategie, die gebaseerd was op het model dat wordt aangeraden voor genetisch gemodificeerde eiwitten door de Food and Agriculture Organisation (FAO), de World Health Organisation (WHO)¹¹ en de European Food Safety Authority.¹² De strategie onderzoekt 1. de bron van het nieuwe eiwit en zijn taxonomische verwantschap met andere allergenen. 2. de aminozuurvolgorde van het eiwit en gelijkenis met bekende allergenen. 3. kruisreactiviteit met serum van voedselallergische patiënten en 4. in-vitrodigestie met pepsine. Uit de fylogenetische boom (figuur 2) blijkt dat de meelworm nauw verwant is met schaaldieren en huisstofmijt.

De eiwitten in de meelworm zijn met behulp van vloeistofchromatografie en massaspectrometrie geanalyseerd en geïdentificeerd. Uit deze analyse bleek dat de meelworm argininekinase en tropomyosine bevat. Dit zijn bekende allergenen uit huisstofmijt en schaaldieren.

Dit betekende dat schaaldier- en huisstofmijtallergische patiënten een risico zouden kunnen lopen op allergie bij het eten van meelworm. In een vervolg werd daarom gekozen om de kruisreactiviteit van meelworm met serum van garnaal en huisstofmijtallergische patiënten te testen met behulp van een immunoblot. De functionaliteit van deze kruisreactie is bevestigd met een indirecte basofielactivatietest. Uit deze testen bleek dat inderdaad kruisreactiviteit bestaat tussen meelwormeiwitten en IgE in serum van garnaalallergische patiënten. Deze kruisreactie is specifiek (geen binding met serum van patiënten met bijvoorbeeld koemelk-, pinda-, of pollenallergie). Binnen de huisstofmijtallergische patiënten is er diversiteit in allergeenherkenning. Het grootste deel van de populatie reageert op de uitwerpselen van de mijt (Der p 1 en/ of Der p 2) en een klein deel (4-15%) op het lijf (tropomyosine, Der p 10).¹³⁻¹⁵



Figuur 2. Versimpelde weergave van de fyllum Arthropoda, gebaseerd op Regier 2010, Rota-Stabelli 2011.

Opvallend is dat de schaaldierallergische patiënten die ook allergisch zijn voor huisstof, allemaal Der p 10 herkennen.

CONCLUSIE

De allergenen argininekinase en tropomyosine uit meelworm vertonen serologisch kruisreactiviteit met dezelfde allergenen in garnaal. TNO en UMC Utrecht zijn daarom een vervolgonderzoek gestart in samenwerking met de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) om vast te stellen of er een risico is op voedselallergie door het eten van meelworm.

Met de resultaten uit dit onderzoek over risico's op allergische reacties van meelworm wordt een belangrijke stap gezet in het onderbouwen van de veiligheid van insecten als toekomstige eiwitbron in onze voeding.

LITERATUUR

1. Lehrer SB, McCants ML. Reactivity of IgE antibodies with crustacean and oyster allergens: evidence for common antigenic structures. *J Allergy Clin Immunol* 1987;30:133-9.
2. Chu KH, Wong SH, Leung SC. Tropomyosin is the major mollusk allergen: reverse transcriptase polymerase chain reaction, expression and IgE reactivity. *Mar Biotechnol* 2000;2:499-509.
3. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:270-7.
4. García-Orozco KD, Aispuro-Hernández E, Yepiz-Plascencia G, Calderón-de-la-Barca AM, Sotelo-Mundo RR. Molecular characterization of arginine kinase, an allergen from the shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:23-8.
5. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:247-58.
6. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:38-48.
7. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the

- major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33:956-61.
8. Huis A van. Potential of insects as food and feed in assuring food security. *Annu Rev Entomol* 2013;58:563-83.
 9. FAO. Edible insects: future prospects for food and feed security. *FAO Forestry Paper* 2013;171:201.
 10. Verhoeckx K, Broekhoven S van, Hartog Jager S den, Gaspari M, Jong G de, Wichers H, et al. House dust mite (Der p 10) and crustacean allergic patients may react to food containing Yellow mealworm proteins. *Food Chem Toxicol* 2014;65:364-73.
 11. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology Allergenicity of genetically modified foods. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2010, Rome, p 29.
 12. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO)* Draft scientific Opinion on the Assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. *EFSA* 2010;8:1-168.
 13. Becker S, Gröger M, Canis M, Pfoegner E, Kramer MF, Tropomyosin sensitization in house dust mite allergic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1291-6.
 14. Asturias JA, Arilla MC Gómez-Baryón N, Martínez A, Martínez J, Palacios R, Sequencing and high level expression in *Escherichia Coli* of the tropomyosin allergen (Der p 10) from the *Dermatophagoides pteronyssinus*. *BBA- Gene Struct Expr* 1998;1397:27-30.
 15. Resch Y, Weghofer M, Seiberler S, Horak F, Scheibhofer S, Linhart B, et al. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1468-77.

SAMENVATTING

Patiënten met een allergie voor garnalen reageren vaak ook op overeenkomstige allergenen in andere schaaldieren en ook schelp- en weekdieren. Gezien de vraag naar nieuwe eiwitten worden de insecten als mogelijk nieuwe voedingsbron onderzocht. In-vitro-onderzoek laat zien dat deze groep patiënten ook een risico loopt op allergische klachten bij het eten van deze eiwitten, door de gelijkenis van de allergenen tussen schaaldieren en insecten.

TREFWOORDEN

voedselallergie – schaaldierallergie – nieuwe eiwitten – insecten als humane voeding

SUMMARY

Patients with a shrimp allergy, can also react to similar allergens from other crustaceans, shellfish or mollusks. Due to the quest for new protein sources, insects are being looked at to see if they could be a source for these proteins. In vitro studies show that the crustacean allergic patients are at risk to develop allergic symptoms when consuming these proteins, because of the similarity between allergens in shellfish and insects.

KEY WORDS

food-allergy – new proteins – insects as food

Actiegrenswaarden voor *may contain*-vermelding

W.M. Blom¹, A. Knulst², G.F. Houben³

- ¹ Risicobeoordelaar, portfoliomanager voedselallergie, TNO, Zeist
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ³ Business line manager Voedselveiligheid, TNO, Zeist

Correspondentieadres:

Marty Blom

TNO

Utrechtseweg 48

3704 HE Zeist

Telefoon: 088 866 16 23

E-mail: marty.blom@tno.nl

Voor voedselallergische patiënten is vermijden van de verdachte voedingsmiddelen de enige manier om een allergische reactie te voorkomen. Het belangrijkste hulpmiddel hierbij is de informatie op het etiket. Elk etiket bevat een ingrediëntenlijst. Dit is wettelijk verplicht. Een allergeen dat volgens receptuur in het levensmiddel aanwezig is, dient op de verpakking vermeld te worden. Deze verplichting geldt voor dertien bekende allergenen of allergeengroepen: glutenhoudende granen, schaaldieren, ei, vis, pinda, soja, melk, noten, sesamzaad, selderie, lupine, weekdieren en mosterdzaad (EU directie 2003/89/EC en 2006/142/EC). Een allergeen kan ook onbedoeld in een product aanwezig zijn als gevolg van kruiscontaminatie, bijvoorbeeld wanneer de productielijn onvoldoende schoongemaakt kan

worden na verwerken van allergene ingrediënten in een vorig product.

KRUISCONTAMINATIE EN *MAY CONTAIN*-VERMELDING

Voedselproductie is een complex proces. Vaak betekent dit dat apparatuur gedeeld wordt tijdens de verschillende stadia van het productieproces: van het transport van de ruwe materialen, het produceren van het levensmiddel tot en met het verpakken. Kleine (en een enkele keer zelfs vrij grote) hoeveelheden van allergene ingrediënten die geen onderdeel zijn van de receptuur kunnen daardoor aanwezig zijn in het uiteindelijke eindproduct. Fabrikanten hebben de mogelijkheid om de voedselallergische patiënt te waarschuwen met een “kan mogelijk sporen bevatten van ...”-vermelding. Niet altijd zijn ze zich bewust dat mogelijke sporen van allergenen in het product een risico kunnen zijn voor voedselallergische patiënten. Terwijl er voor allergene ingrediënten duidelijke regels bestaan: als het allergeen een ingrediënt is, moet dit vermeld worden, is de *may contain*-vermelding allerminder helder, een wettelijk kader ontbreekt. In diverse landen, waaronder in Nederland, België en Engeland, zijn richtlijnen ontwikkeld voor het omgaan met kruiscontaminatie inclusief het vermelden van *may contain*. Dit zijn kwalitatieve richtlijnen zonder een kwantitatieve grenswaarde voor allergenen. Dit betekent dat er geen maat is waarboven een bepaalde concentratie allergeen als gevolg van kruiscontaminatie moet worden vermeld op het etiket. Veel levensmiddelenproducenten lijken er daarom voor te kiezen hun producten te voorzien van een *may contain*-vermelding, ook al lijkt de kans op een kruiscontaminatie klein. Dit leidt tot een onnodige beperking van de productkeuze voor de allergische consument en verminderde waarde van de allergie-informatie op het etiket.¹

Onderzoek door de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA), Pele et al., Spanjersberg et al. en recent ook de Ierse Voedsel Veiligheid Autoriteit (FSAI) toont aan dat er een slechte correlatie is tussen de aan- of afwezigheid van een *may contain*-waarschuwing op het etiket en de aan- of afwezigheid van een voedselallergeen door kruiscontaminatie.²⁻⁵ Een groot aantal producten met een *may contain*-vermelding bevatte inderdaad meetbare concentraties van het betreffende allergeen. Echter vergelijkbare producten van een ander merk of uit dezelfde productcategorie maar zonder deze vermelding, bevatten eveneens geregeld dit allergeen. Daarnaast is er een groot aantal producten met een *may contain*-vermelding waarin geen allergeen gemeten werd.

ONVERWACHTTE ALLERGISCHE REACTIES

Hoe groot het risico is voor de voedselallergische patiënten als gevolg van kruiscontaminatie is niet helemaal duidelijk. In diverse retrospectieve onderzoeken is aangetoond dat allergische consumenten een, soms ernstige, allergische reactie krijgen als



Figuur. Voor de voedselallergische patiënt krijgt een 'may contain'-vermelding weer waarde.

gevolg van onbedoelde allergeenconsumptie. In ongeveer 40% van de gevallen is dit te wijten aan kruiscontaminatie van producten.⁶⁻⁸ Het blijkt niet mogelijk een specifieke levensmiddelen categorie of allergenen of combinaties ervan aan te wijzen die tot onverwachte allergische reacties leiden.²⁻⁸ De producten waarvoor allergische reacties werden gemeld variëren aanzienlijk en betreffen verschillende soorten broodbeleg, bakkerijproducten, vlees en vleeswaren, snoepjes, snacks, desserts en pizza's. Ook werd een grote variatie in de verantwoordelijke verborgen allergenen gerapporteerd.

Verschillende onderzoeken laten zien dat allergische patiënten in toenemende mate de *may contain*-vermelding negeren en blijkbaar een eigen inschatting maken in het beheersen van hun allergie.^{9,10} Echter, dit kan leiden tot allergische reacties, zoals werd gevonden in een recent Canadees onderzoek door Sheth et al.¹¹ In dat onderzoek bleek dat 47,8% van de 1454 allergische consumenten een allergische reactie had gehad als gevolg van onbedoelde allergeenconsumptie. Hierbij gaf 47% van de consumenten aan dat er sprake was van onjuiste etikettering, 28,6% van een slecht leesbare etikettering en 8,3% gaf aan de *may contain*-vermelding te negeren. Duidelijk is dat in de huidige situatie de *may contain*-vermelding de keuzevrijheid van de allergische consument beperkt, terwijl de informatie-waarde en betrouwbaarheid van deze waarschuwing snel terrein verliezen. Dit leidt ertoe dat het in de huidige situatie voor de allergische patiënt en voor adviserende deskundigen moeilijk is om een goede productkeuze te maken.

EEN KWANTITATIEVE RICHTLIJN VOOR *MAY CONTAIN*

Om deze situatie te verbeteren zou er voor de *may contain*-vermelding een kwantitatieve richtlijn moeten worden ontwikkeld met actiegrenswaarden voor

de allergeencontaminatie, zodat het duidelijk is wanneer een dergelijke waarschuwing wel en wanneer deze niet op het etiket hoort te staan. Een voorwaarde om tot kwantitatieve richtlijnen te komen is het identificeren van de grenswaarden en het accepteren van een zeker risico.

TNO heeft op basis van literatuuronderzoek en intensieve (inter)nationale samenwerking met klinische centra zoals het UMC Utrecht, het UMC Groningen, het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch, de Universiteit van Berlijn en FARRP uit de VS zeer veel drempelwaardendata verzameld voor verschillende belangrijke voedselallergenen.¹² Deze data zijn afkomstig uit diagnostische dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovoCATIES met drempelwaarden van allergische patiënten. Een drempelwaarde is de kleinste hoeveelheid voedsel (allergeen) waarop een betreffende voedselallergische patiënt reageert. Deze data worden gebruikt om inzicht te krijgen in de verdeling van de drempelwaarden in de allergische populatie voor de verschillende voedselallergenen. Dit is van groot belang voor het onderbouwen van een kwantitatieve *may contain*-richtlijn met actiegrenswaarden voor een *may contain*-waarschuwing.

ACTIEGRENSWAARDEN EN RISICO-ACCEPTATIE

Wereldwijd wordt door de verschillende belanghebbende groepen, zoals patiënten, fabrikanten, overheden, specialisten en diëtisten samengewerkt om tot een verbetering te komen van de *may contain*-vermelding en hiermee meer uniforme en transparante informatie te geven. De belangrijkste doelstelling is het vaststellen van een vrijwillige internationaal geharmoniseerde richtlijn met actiegrenswaarden voor het vermelden van onbedoelde allergenen.¹³⁻¹⁵ Een voorbeeld is VITAL® dat staat voor *Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling* en is ontwikkeld door het Australisch-Nieuw-Zeelandse Allergen Bureau. VITAL is een kwantitatief risicomanagementsysteem om voedselproducenten te ondersteunen bij de beoordeling van de gevolgen van de allergeen kruiscontaminatie en het adviseren over etikettering van allergenen.¹⁶ Een belangrijk element in VITAL zijn referentiedosis: hoeveelheden (in mg) eiwit van het allergeen voedsel die bij een maaltijd maximaal geconsumeerd mogen worden zonder een van tevoren vastgesteld risiconiveau te overschrijden. Deze referentiedosis zijn vastgesteld op basis van de bij TNO aanwezige informatie over de relaties tussen drempelwaarde en allergische reacties op allergenen, de drempelwaardedistributies in de allergische populatie. Uitgangspunt was een met de stakeholders afgestemd maximaal risiconiveau van 1% milde objectieve reacties in de allergische populatie. Een incidentele reactie in 1% of minder van de gevallen zal over het algemeen mild en van voorbijgaande aard zijn en gewoonlijk geen medische ingreep vereisen. Voor de meest belangrijke allergenen zijn referentiedosis vastgesteld (tabel 1).¹² Samen met de informatie over de consumptie van

levensmiddelen kan de levensmiddelenproducent voor zijn specifieke producten actiegrenswaarden voor een allergeen vaststellen. Een actiegrens is de maximale concentratie eiwit van een allergeen voedsel dat in een voedingsproduct incidenteel aanwezig mag zijn waarvoor op het etiket niet gewaarschuwd wordt voor de mogelijke aanwezigheid van dat allergeen. Dit biedt de levensmiddelenproducent de mogelijkheid om een gefundeerd besluit te nemen over het wel of niet vermelden op het etiket van mogelijke incidentele sporen van het allergeen. Voor de allergische patiënten betekent dit dat ze kunnen vertrouwen op een consistente en transparante aanpak van *may contain*-vermeldingen. Van groot belang blijft dat eventueel bijkomende infecties, allergische rinitis en astma adequaat worden behandeld, omdat reacties anders ernstiger kunnen verlopen. Het VITAL-expertpanel geeft aan om voor een dergelijke instabiele situatie advies te vragen aan de behandelend arts. Extreem gevoelige allergische patiënten zullen niet volledig beschermd zijn bij deze VITAL-afgeleide niveaus en het advies is dan ook dat deze consumenten geen voorverpakte of verwerkte levensmiddelen gebruiken.

CONCLUSIE

De huidige wijze van *may contain*-vermelding op het etiket beperkt de keuzevrijheid en veiligheid van de voedselallergische patiënt. Er is dan ook een drin-

Tabel 1. Referentiedosis van allergeen eiwit voor 'may contain'-vermelding.*

Allergeen	mg eiwit per eetmoment
pinda	0,2
koemelk	0,1
kippenei	0,03
hazelnoot	0,1
soja	1,0
tarwe	1,0
mosterd	0,05
lupine	4,0
sesamzaad	0,2
garnaal	10
schaal- en weekdieren	0,1 ¹
selderij	geen data
vissen	0,1 ²
andere noten	0,1 ³

¹ Onvoldoende data beschikbaar, bepaald door VITAL

² Onvoldoende data beschikbaar, gebaseerd op VITAL 2007 niveau

³ Onvoldoende data beschikbaar, gebaseerd op hazelnoot

* <http://www.allergiebureau.net/vital/vital>

De tabel is met toestemming overgenomen uit Blom en Houben Actiegrenswaarden voor een mogelijke kruisbesmetting van een levensmiddel met allergenen in Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:74-80.

gende noodzaak voor het ontwikkelen van kwantitatieve richtlijnen voor *may contain*-vermelding. Klinische gegevens uit diagnostische dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovoCATIES met drempelwaarde van allergische patiënten vormen de basis voor drempelwaardedistributieverdelingen van allergenen in de allergische populatie. Met de acceptatie van een gering risico op milde reacties door alle belanghebbenden, waaronder vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen, is het mogelijk gebleken om voor VITAL2.0[®] gefundeerde referentiedosis vast te stellen die cruciaal zijn voor het vaststellen van actiegrenswaarden voor het wel of niet vermelden van de incidentele aanwezigheid van allergenen in specifieke voedingsproducten.

Inmiddels blijken steeds meer levensmiddelenproducenten over de hele wereld vrijwillig de VITAL2.0-aanpak te gebruiken of langzaam in te voeren. De verwachting is dat binnen enkele jaren een dergelijke aanpak geïmplementeerd zal zijn in nationale en internationale (zelfregulering) richtlijnen voor *may contain*-vermelding op levensmiddelen. Voor de allergische consument zal dit leiden tot een grotere keuze van producten en een toenemend vertrouwen in de vermelding van *may contain*. Artsen en diëtisten kunnen in dat geval hun advies aan individuele patiënten over *may contain*-producten baseren op een wetenschappelijk onderbouwde manier van etiketteren.

Dit artikel is een verkorte weergave van het artikel eerder gepubliceerd in het Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:74-80.¹⁷

LITERATUUR

1. Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr.2007/07.
2. VWA. Onderzoek naar de declaratie van allergenen op levensmiddelen -fact sheet. 2007 07.
3. Pele M, Brohede M, Anklam E, et al. Peanut and hazelnut traces in cookies and chocolates: Relationship between analytical results and declaration of food allergens on product labels. *Food Addit Contam* 2007;24:1334-44.
4. Spanjersberg MQ, Knulst AC, Kruizinga AG, et al. Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels that are relevant for public health. *Food Addit. Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27:169-74.
5. Food Safety Authority of Ireland (FSAI) 2011. Food Allergens and labelling survey. 12 p.
6. Malmheden Yman I. Detection of inadequate labelling and contamination as causes of allergic reactions to food. *Acta Aliment* 2004;33:347-57.
7. Añibarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:168-72.
8. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, et al. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883-8.
9. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:171-6.
10. Noimark L, Gardner J, Warner JO. Parents' attitudes when purchasing products for children with nut allergy: A UK perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:500-4.
11. Sheth SS, Wasserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:60-5.
12. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:156-64.
13. Madsen CB, Hattersley S, Buck J, et al. Approaches to risk assessment in food allergy: Report from a workshop "developing a framework for assessing the risk from allergenic foods". *Food Chem Toxicol* 2009;47:480-9.
14. Kerbach S, Alldrick AJ, Crevel R, et al. Managing food allergens in the food supply chain-viewed from different stakeholder perspectives. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods* 2009;01:50-60.
15. Buck J, Hattersley S, Kimber I. Food allergy-science and policy needs-the UK food standards agency research programme. *Toxicology* 2010;278(0300-483; 3):319-25.
16. Allergen bureau <http://www.allergenbureau.net/>
17. Blom WM, Houben GF Actiegrenswaarden voor een mogelijke kruisbesmetting van een levensmiddel met allergenen in Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:74-80.

SAMENVATTING

Patiënten met een voedselallergie hebben gemiddeld één keer per jaar een onverwachte allergische reactie. Een belangrijke bron van problemen is de onbedoelde aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen als gevolg van kruiscontaminatie. De huidige wijze van waarschuwen, bijvoorbeeld door mededelingen als "Kan mogelijk sporen bevatten van ...", ook wel *May Contain*-vermelding genoemd, blijkt een slechte correlatie te vertonen met de aan- of afwezigheid van een voedselallergeen door kruiscontaminatie. Daardoor nemen allergische patiënten de waarschuwingen niet altijd meer serieus met alle risico's van dien. In internationaal verband wordt daarom gewerkt aan het ontwikkelen van een nieuwe richtlijn voor de *may contain*-vermelding op het etiket op basis van wetenschappelijk gefundeerde actiegrenswaarden. Dit zal leiden tot uitbreiding van de productkeuze voor

allergische patiënten. Het is belangrijk dat artsen en diëtisten op de hoogte zijn van deze ontwikkelingen, zodat zij te zijner tijd de adviezen kunnen aanpassen aan de nieuwe situatie.

TREFWOORDEN

allergenen – kruiscontaminatie – levensmiddelen – *may contain*-vermelding – referentiedosis – actiegrenswaarden

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Het werk van TNO is mede mogelijk gemaakt door een onderzoekssubsidie van VWS.

SUMMARY

Food allergic patients average one unexpected allergic reaction per year. A major cause of reactions is the unintentional presence of allergens in packaged foods as a result of cross contamination during production. Consumers encounter voluntary labeling alerts like “may contain traces of ...” which show a poor correlation with the actual presence or absence of a food allergen through cross contamination. A consequence is that patients do not always take the warnings seriously which leads to possible health risks for the food allergic patient. International stakeholders are working towards

quantitative guidelines for the precautionary statements based on scientific action levels. Improving precautionary labeling practices should increase the availability of safe product choices for allergic patients. It is important that physicians and dieticians are aware of these developments so they can adapt to the new situation and in due course adjust their advice to the food allergic population.

KEYWORDS

allergens – cross contact – food products – ‘may contain’ labelling – reference dose – action levels

Behandeling van chronische urticaria met omalizumab

M.T. van den Elzen¹, H. Röckmann², C.J.G. Sanders², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen², A.C. Knulst²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:
Mignon van den Elzen
UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Telefoon: 088 755 7388
E-mail: melzen3@umcutrecht.nl

Recent zijn de internationale richtlijnen voor chronische urticaria^{1,2} herzien ten aanzien van diagnostiek, nomenclatuur, meten van ziekteactiviteit en kwaliteit van leven en therapie. De behandeling omvat als eerste stap onderhoudsbehandeling met tweede-generatieantihistaminica, conform de oude richtlijn. Bij onvoldoende effect na twee weken wordt deze opgehoogd tot maximaal vier keer de standaarddosering. Bij aanhoudende klachten kan off-label omalizumab, ciclosporine of montelukast worden toegevoegd. Daarnaast wordt kortdurend gebruik van prednisolon geadviseerd bij exacerbaties.³ Bij de derdelijns populatie van patiënten met chronische urticaria in het UMC Utrecht is behandeling met vier antihistaminica per dag vaak onvoldoende bevredigend. Regelmatig worden bij deze patiënten combinaties van antihistaminica voorgeschreven, met hogere doseringen, vaak met een gunstig

effect. Desondanks ontkomt men soms niet aan langdurig gebruik van immunosuppressiva, waaronder prednisolon en ciclosporine.

In maart 2014 is omalizumab geregistreerd door de European Medicines Agency (EMA) als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica. Dit gezien een aantal gerandomiseerde trials die zijn uitgevoerd bij patiënten met klachten ondanks antihistaminica tot viermaal daags⁴ waarbij tot 66% een goede respons toonde op omalizumab. Bij patiënten met klachten ondanks antihistaminica gecombineerd met een H2 antihistaminicum (onder andere ranitidine) en/of antileukotrienen (onder andere montelukast) toonde 52,4% van de patiënten een goede respons.⁵

In dit artikel presenteren we onze ervaringen met het gebruik van omalizumab bij therapieresistente patiënten met chronische urticaria die worden behandeld met immunosuppressiva.

METHODEN

Patiënten

Tussen februari 2012 en maart 2014 zijn in het UMC Utrecht vijf patiënten behandeld met omalizumab. Allen hadden last van urticaria tijdens de behandeling met of tijdens het afbouwen van verschillende immunosuppressiva. In tabel 1 is te zien welke medicatie de patiënten hadden voorafgaand aan en bij aanvang van omalizumab.

Omalizumab

Voor aanvang van behandeling met omalizumab volgde een serologische screening van nier-, leverfunctie en volledig bloedbeeld. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd werd éénmalig een zwangerschapstest afgenomen. Anamnestic werd het risico op een parasitaire infectie beoordeeld en op indicatie werd het aantal eosinofiele granulocyten ter uitsluiting van een parasitaire infectie bepaald. Patiënten startten initieel met doseringen volgens richtlijnen voor astma, waarbij het lichaamsgewicht en het totaal IgE bepalend waren voor de dosering en het doseringsinterval. Na publicatie van literatuur over omalizumab bij chronische urticaria werd dit aangepast naar een standaarddoseringsinterval van vier weken met een aanvangsdosering van 150 mg. Enkele maanden later werd de startdosering aangepast naar 300 mg per vier weken, aangezien dit de dosering is waarvoor registratie is aangevraagd. Hierdoor verschillen aanvangsdoseringen en -intervallen binnen onze populatie (tabel 2). Na de eerste toediening omalizumab probeerden we de immuunsuppressieve medicatie te minderen. Zo mogelijk werden vervolgens ook antihistaminica afgebouwd op geleide van de klachten. In geval van CSU werd de wekelijkse Urticaria Activiteit Score (UAS7)⁶ gedurende de gehele behandeling bijgehouden om ziekteactiviteit te objectiveren en te monitoren. In geval van koude urticaria volgde een provocatie voor iedere gift omalizumab. Bij iedere gift werd daarnaast bij alle patiënten actief gecontroleerd op bijwerkingen.

RESULTATEN

Patiënten

Drie patiënten waren vrouw (60%), de gemiddelde leeftijd was 46 jaar (spreiding 29-59 jaar). Vier patiënten hadden CSU, één had chronisch induceerbare urticaria (CINDU), namelijk koude urticaria. Van de patiënten met CSU hadden twee patiënten ook induceerbare klachten (bij druk), drie hadden klachten van angio-oedeem en één patiënte presenteerde zich ook met anafylaxie. De patiënt met CINDU presenteerde zich initieel met een anafylactische shock. De ziekteduur tot het moment van starten met omalizumab varieerde van vijf maanden tot negen jaar (tabel 1).

Omalizumab

Van de vier patiënten met CSU werden drie patiënten (75%) volledig klachtenvrij, allen binnen negen dagen na de eerste gift omalizumab (tabel 2). Eén van hen gebruikte sinds zeven jaar prednisolon in doseringen tot 60 mg/dag. Onder behandeling met omalizumab lukte het om prednisolon volledig te staken binnen zes maanden, zonder recidief van urticaria of angio-oedeem. Daarnaast werden antihistaminica afgebouwd tot één tablet levocetirizine per dag. Eén patiënte werd klachtenvrij maar kreeg in de week voor iedere gift recidief van klachten, waarop de dosering werd verhoogd. Hierna bleef zij klachtenvrij en kon ciclosporine na vier jaar vrijwel volledig worden afgebouwd, evenals antihistaminica. Bij één patiënte werden na aanvankelijk een snel

Tabel 1. Patiënten, diagnoses en behandelingen voorafgaand en bij aanvang van behandeling met omalizumab.

Patiënt	Leef-tijd	Geslacht	Diagnose(n)	Ziekte-duur	Indicatie omalizumab	Eerdere therapie	Therapie bij aanvang omalizumab		Dosis H1 antihistaminica bij aanvang
1	29	m	koude urticaria (anafylactische shock)	5m	andere medicatie ineffectief	ciclosporine (1m) prednisolon (14d) mycophenolaat mofetil (4m)	levocetirizine desloratadine mycophenolaat mofetil	4 dd 5 mg 4 dd 5 mg 2 dd 720 mg	8
2	46	v	CSU	5j	andere medicatie ineffectief	prednisolon (4m)	desloratadine prednisolon	6 dd 5 mg 30 mg	6
3	51	v	CSU angio-oedeem anafylaxie	2j	andere medicatie ineffectief	montelukast tranexaminezuur	clemastine levocetirizine desloratadine prednisolon	3 dd 1 mg 4 dd 5 mg 4 dd 5 mg 50 mg	11
4	44	v	CSU druk urticaria angio-oedeem	4j	afbouwen ciclosporine	montelukast dapson methotrexaat hydroxychloroquine azathioprine ciclosporine (3,5j)	rupatadine acrivastine hydroxyzine ciclosporine	2 dd 10 mg 4 dd 8 mg 1 dd 50 mg 2 dd 100 mg	>4
5	59	m	CSU angio-oedeem druk urticaria	9j	afbouwen prednisolon	ciclosporine (2j) prednisolon (7j)	levocetirizine desloratadine ranitidine prednisolon	4 dd 5 mg 3 dd 5 mg 2 dd 150 mg 20 mg	7

CSU: chronische spontane urticaria. Bij de kolommen 'Ziekteduur' en 'Eerdere therapie' zijn tijden uitgedrukt in dagen (d), maanden (m) of jaren (j). De kolom 'Dosis H₁ antihistaminica bij aanvang' is in dagdoseringen uitgedrukt.

Tabel 2. Doseringsschema's en effect van behandeling met omalizumab.

Patiënt	Dosering start (mg)	Interval start (weken)	Huidige dosering (mg)	Huidig interval (weken)	Relevant effect?	Interval UAS=0 (dagen)	Bijwerkingen
1	300	2	300	4	nee	n.v.t.	geen
2	300	4	450	4	nee	n.v.t.	vermoeidheid
3	150	4	150	4	ja	9	geen
4	150	4	300	4	ja	4	hoofdpijn
5	150	4	150	4	ja	9	malaise

In de kolom 'Interval UAS=0' is het interval gegeven tussen de gift omalizumab en de afwezigheid van ziekteactiviteit.

en gunstig effect alle antihistaminica en prednison gestaakt binnen zeven weken, waarop klachten van urticaria en angio-oedeem recideerden en omalizumab werd gestaakt.

Eén van de vier CSU-patiënten had geen klinisch relevante klachtenverbetering, ook niet na verlenging van de behandeling en verhogen van de dosering. Ook de patiënt met koude urticaria toonde geen klinisch relevante verbetering na zes maanden behandeling.

Bij drie patiënten werden milde bijwerkingen van omalizumab gezien, waaronder de reeds beschreven bijwerkingen hoofdpijn⁴ en voorbijgaande malaise en vermoeidheid⁷ (tabel 2). De patiënt met hoofdpijn gebruikte ook ciclosporine. Na afbouwen van ciclosporine had zij vrijwel geen hoofdpijklachten meer. Ophogen van de dosering bij twee patiënten leidde niet tot een toename van bijwerkingen.

DISCUSSIE

Over het gebruik van omalizumab bij patiënten met een therapieresistente urticaria is nog weinig bekend.^{7,8} Onze resultaten ondersteunen dat bij een deel van deze patiënten omalizumab een effectieve en veilige behandeling kan zijn.

Eerder werd beschreven dat tot 66% van de patiënten met CSU sterke verbetering van klachten hebben bij omalizumab en dat tot 44% volledig klachtenvrij wordt.^{4,5} Deze onderzoeken zijn verricht in een patiëntenpopulatie met een relatief kort behandeltraject voorafgaand aan omalizumab. Van onze vier therapieresistente patiënten met CSU werden twee patiënten klachtenvrij. Daarnaast zagen wij bij een derde patiënte met CSU initieel een goed effect van omalizumab. Toen de symptomen recideerden zijn wij gestaakt met omalizumab. Inmiddels is literatuur verschenen die laat zien dat een dosisverhoging zinvol kan zijn.⁹ Daarnaast is aangetoond dat opnieuw starten van behandeling met omalizumab zinvol is.¹⁰

Alle patiënten met een positief effect van omalizumab werden klachtenvrij binnen enkele dagen. Dit is in lijn met eerdere literatuur.^{3,4} Niet alleen klachten van urticaria, maar ook aanvallen van angio-oedeem verdwenen. Dit is consistent met eerdere literatuur.⁴ Opvallend is dat effectiviteit al bij lage doseringen werd gezien, hoewel bij één patiënt het effect pas maximaal was na verdubbelen

van de dosering. Bij de patiënte die initieel geen duidelijke klachtenverbetering toonde, leidde verlenging en ophogen van de dosering niet tot een beter resultaat.

Onze patiënt met CINDU, in dit geval koude urticaria, toonde geen klinische verbetering, ook niet na zes maanden behandeling.

CONCLUSIE

Op basis van deze ervaringen lijkt omalizumab een goede therapeutische optie voor de behandeling van therapieresistente patiënten met chronische spontane urticaria. Het biedt in sommige gevallen de mogelijkheid om immunosuppressiva te kunnen verminderen of staken, zelfs nadat patiënten hier jarenlang van afhankelijk waren. Ook lijkt omalizumab effectief in de behandeling van urticaria-geassocieerd angio-oedeem, al zullen grotere onderzoeken hierover meer zekerheid moeten geven.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
3. Elzen M van den, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen C, Knulst A. Update van de internationale richtlijnen voor chronische urticaria. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:640-43.
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
5. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
6. Mlynec A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
7. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapyresistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011; 66:298-305.

8. Song C, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman G. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:113-7.
9. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73:57-62.
10. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.

SAMENVATTING

Introductie. Recent is de effectiviteit en veiligheid van omalizumab aangetoond bij patiënten met chronische spontane urticaria met onvoldoende effect van antihistaminica (maximaal vier standaarddoseringen per dag) al dan niet gecombineerd met H₂-antihistaminica en/of een leukotriënantagonist. In dit artikel beschrijven wij onze ervaringen met omalizumab bij zeer therapieresistente patiënten die afhankelijk zijn van verschillende immunosuppressiva.

Methoden. Vier patiënten met chronische spontane urticaria en één patiënte met chronische induceerbare (koude) urticaria, allen met of zonder angio-oedeem en/of anafylaxie, werden behandeld met omalizumab volgens individueel bepaalde doseringsschema's.

Resultaten. Drie patiënten met chronische spontane urticaria (75%) waren klachtenvrij binnen negen dagen na de eerste gift omalizumab. Eén patiënt bleef klachtenvrij bij een dosering van 150 mg per vier weken, waarop prednisolon na zeven jaar kon worden afgebouwd. Eén patiënt bleef klachtenvrij na ophogen tot 300 mg per vier weken, waarop cyclosporine drastisch kon worden afgebouwd, evenals verschillende antihistaminica. Bij één patiënt recideerden klachten na staken van prednisolon en antihistaminica. Eén patiënt toonde geen klinisch relevant effect van omalizumab, ook niet na verlengen van de behandeling en verhogen van de dosering. De patiënt met koude urticaria toonde geen klinisch relevant effect na zes maanden behandeling met 300 mg omalizumab per vier weken. Drie patiënten (60%) meldden milde bijwerkingen, waaronder hoofdpijn, malaise en vermoeidheid.

Conclusie. Omalizumab lijkt een goede therapeutische optie bij zeer therapieresistente chronische spontane urticaria. Het biedt soms een mogelijkheid om immunosuppressiva te kunnen staken. Mogelijk is omalizumab ook effectief in de behandeling van angio-oedeem.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – omalizumab – therapie

SUMMARY

Background. Recently, the efficacy and safety of omalizumab was determined in patients with chronic urticaria in whom up to a 4 fold increase of antihistamine and combination therapy failed. Our aim was to determine the efficacy of omalizumab in patients with therapy resistant chronic urticaria dependent on various immunosuppressive treatments.

Methods. Four patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) and one patient with inducible (cold contact) urticaria, all with or without angioedema or anaphylaxis, were treated with omalizumab according to individually determined regimens.

Results. Of the four CSU patients, three were free of symptoms within 9 days after the first dose of 150 mg omalizumab. Of these patients, one remained in remission with maintenance of 150 mg omalizumab every 4 weeks, and prednisolone could be tapered off completely. A second patient remained in remission with 300 mg every 4 weeks and cyclosporine could be reduced considerably. In one patient, symptoms recurred after H₁-antihistamines and prednisolone were stopped. One CSU-patient showed no response to omalizumab, also after prolongation and dosage elevation. The patient suffering from cold contact urticaria did not show clinically relevant improvement after six months of treatment. Adverse events were reported in 3 patients (60%) and consisted of headache, fatigue, and short-term malaise.

Conclusions. Omalizumab seems to induce and maintain remission in patients with chronic spontaneous urticaria, who are dependent on immunosuppressive medication. Omalizumab may be effective in treating chronic spontaneous urticaria when this is accompanied by angioedema or anaphylaxis.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – omalizumab – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Frequentie en oorzaak van onverwachte allergische reacties op voedsel

A.D. Michelsen-Huisman¹, H. van Os-Medendorp², A. Versluis³, A.G. Kruizinga⁴, J.J.M. Castenmiller⁵, H.P.J.M. Noteborn⁶, G.F. Houben⁷, A.C. Knulst⁸

- ¹ Diëtist, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ² Verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ³ Senior verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Projectmanager/research scientist, TNO, Zeist
- ⁵ Coördinerend specialistisch adviseur voeding, NVWA, Utrecht
- ⁶ Hoofd afdeling Integrale risicobeoordeling, NVWA, Utrecht
- ⁷ Business line manager Voedselveiligheid, TNO, Zeist
- ⁸ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:
A.D. Michelsen-Huisman
UMC Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
E-mail: a.michelsen@umcutrecht.nl

Een 24-jarige vrouw met een ernstige voedselallergie voor koemelk bemerkt een reactie na het drinken van een kopje zwarte koffie. Binnen tien minuten ontwikkelt ze orale allergieklachten, rinitisklachten en lichte benauwdheid. Bij gebruik van twee antihistaminica nemen de klachten af. Bij navraag blijkt dat de koffie uit een automaat kwam waaruit ook cappuccino en koffie verkeerd wordt geschonken. Onverwachte allergische reacties als deze komen vaker voor dan dat behandelaars in de spreekkamer horen. Als er niet gericht naar gevraagd wordt, vergeet de patiënt dit vaak te melden. Onverwachte reacties kunnen voorkomen bij gebruik van voedingsmiddelen buitenshuis^{1,2}, waar men afhankelijk is van hoe nauwkeurig een andere persoon het voedsel bereidt. Bij gebruik van verpakte voedingsmiddelen zijn etiketten vaak niet eenduidig te interpreteren. Het etiket vermeldt bijvoorbeeld

dat het product sporen van een allergeen kan bevatten of gemaakt is in een bedrijf waar het allergeen wordt gebruikt. Er is echter geen definitie voor de term 'spoor'. Daarnaast is bekend dat producten met 'sporen' soms ernstige reacties kunnen veroorzaken.^{3,4} Sommige patiënten durven hierdoor veel producten niet meer te gebruiken; andere patiënten bemerken dat veel producten met waarschuwingen geen klachten veroorzaken en nemen risico's.^{5,6} De literatuur beschrijft meerdere onderzoeken naar de oorzaak van onverwachte allergische reacties. Het betreft vaak retrospectieve onderzoeken^{2,7,8}, waarbij de patiënt de reacties zelf gerapporteerd heeft.^{1,5} De oorzaak van de reacties is hierbij vaak niet achterhaald. Daarom werd een prospectieve studie gestart om meer inzicht te krijgen in de prevalentie en oorzaak van onverwachte allergische reacties.

DOEL

Het doel van deze studie is nagaan hoe vaak patiënten met een voedselallergie een onverwachte allergische reactie op voedingsmiddelen hebben. Daarbij wordt gekeken naar de ernst van de reactie en de oorzaak van de reactie.

METHODE

Design

Het betreft een prospectief cohortonderzoek dat wordt uitgevoerd tussen januari 2012 en juni 2015 door het UMC Utrecht, in samenwerking met de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit en TNO.

Populatie

180 volwassen patiënten met een door de arts bevestigde voedselallergie worden geïncludeerd. Patiënten worden gedurende een jaar gevolgd.

Parameters

Ernst, frequentie en oorzaak van onverwachte allergische reacties op voedingsmiddelen.

Dataverzameling en analyse

Na elke onverwachte allergische reactie doorlopen patiënten een vragenlijst op een beveiligde internetsite en sturen zij zo mogelijk het etiket en het product in. Een team van experts beoordeelt of de gemelde reactie een allergische reactie was. Indien aanwezig wordt de allergiedeclaratie en ingrediëntenlijst van het etiket beoordeeld. Het voedingsmiddel zelf wordt geanalyseerd op de aanwezigheid van allergenen. Ernst, frequentie en oorzaken worden met behulp van beschrijvende statistiek weergegeven.

VOORLOPIGE RESULTATEN

Op dit moment zijn 136 patiënten geïnccludeerd, met een gemiddelde deelnameduur van 10 maanden. De gemiddelde leeftijd bedraagt 36 jaar (range 18-70 jaar) en zij meldden 110 onverwachte allergische reacties. Dit komt neer op gemiddeld 1 reactie per patiënt per jaar (range 0-19 jaar). Bij 3 reacties werd een allergie als oorzaak ervan uitgesloten. De andere reacties varieerden van mild tot ernstig (tabel 1).

Tabel 1. Ernst van de gemelde reacties.

Muller	Frequentie (n = 107)
0	19 (18%)
1	25 (23%)
2	30 (28%)
3	26 (24%)
4	7 (7%)

0 = local complaints = mild

1 = skin and mucosa complaints = moderate

2 = gastro-intestinal complaints = moderate

3 = respiratory complaints = severe

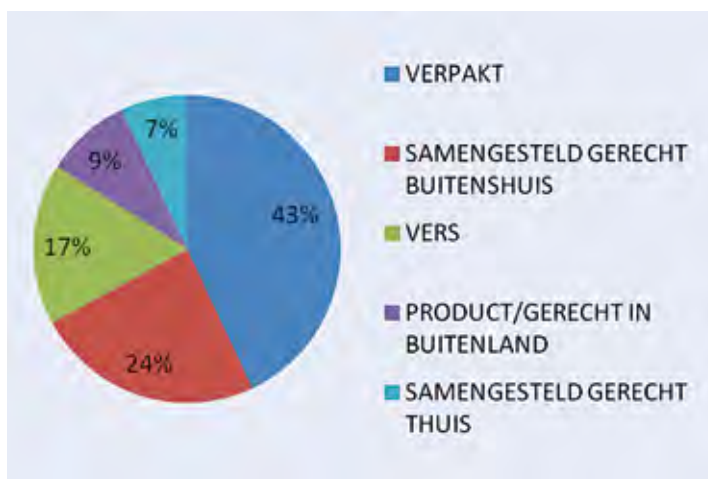
4 = cardiovascular complaints = severe

De meeste reacties vonden plaats op voorverpakte voedingsmiddelen, gevolgd door samengestelde gerechten buitenshuis (figuur 1).

Bij reacties op voorverpakte voedingsmiddelen (n = 47) had meer dan de helft van de patiënten het etiket gelezen. Daarnaast gaf een derde deel van de patiënten aan het etiket niet gelezen te hebben met als voornaamste reden dat ze het product eerder hadden gebruikt zonder klachten of niet hadden verwacht dat het product het allergeen zou bevatten. Bij reacties op samengestelde gerechten buitenshuis (n=26) had 62% van de patiënten vooraf aangegeven allergisch te zijn. 38% van de patiënten schatte zelf in of het gerecht het allergeen zou kunnen bevatten. In 37% van de gevallen werd het voedingsmiddel ter analyse toegestuurd. In een derde van deze producten kon de aanwezigheid van het allergeen worden bevestigd.

CONCLUSIE/DISCUSSIE

De eerste resultaten van deze prospectieve studie laten zien dat de meeste allergische reacties op



Figuur 1. Type product waarop reactie plaatsvond (n = 110).

voedsel plaatsvinden op voorverpakte voedingsmiddelen (43%) en samengestelde gerechten buitenshuis (24%). Onduidelijke of onvolledige etikettering speelt hierbij een rol, evenals onoplettendheid door anderen bij gebruik van een maaltijd buitenshuis. Opvallend is dat patiënten zelf ook risico's nemen door etiketten niet goed te lezen, waarschuwingen te negeren of vooraf geen navraag te doen bij gebruik van producten/gerechten buitenshuis. Het vaststellen van het verantwoordelijke allergeen is niet altijd mogelijk. Niet alle voedingsmiddelen zijn ingestuurd ter analyse, bijvoorbeeld doordat patiënten het gehele product hadden opgegeten. Gemiddeld hebben de deelnemende patiënten 5,5 allergieën (range 1-17), waarbij niet altijd duidelijk wordt welk allergeen of welke allergenen samen verantwoordelijk zijn voor de reactie. De gegevens uit dit onderzoek kunnen worden meegenomen in het advies aan patiënten bij het opvolgen van een eliminatiedieet. Ook wordt de productveiligheid verbeterd doordat contact met fabrikanten/restaurants wordt opgenomen wanneer de aanwezigheid van het allergeen wordt bevestigd door middel van analyse.

LITERATUUR

1. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1504-10.
2. Leftwich J, Barnett J, Muncer K, Shepherd R, Raats MM, Hazel Gowland M, et al. The challenges for nut-allergic consumers of eating out. *Clin Exp Allergy* 2011;41:243-9.
3. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:186-90.
4. Anibarro B, Seoane FJ, Mugica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:168-72.
5. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1440-5.
6. Sheth SS, Wasserman S, Kagan R, Alizadehfar R, Primeau MN, Elliot S, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:60-5.

7. Cornelisse-Vermaat JR, Voordouw J, Yiakoumaki V, Theodoridis G, Frewer LJ. Foodallergic consumers' labeling preferences: a cross-cultural comparison. *Eur J Public Health* 2008;18:115-20.
8. Monks H, Gowland MH, MacKenzie H, Erlewyn-Lajeunesse M, King R, Lucas JS, et al. How do teenagers manage their food allergies? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1533-40.

SAMENVATTING

Er is weinig bekend over de frequentie van onverwachte allergische reacties bij patiënten met een voedselallergie. Deze prospectieve studie onderzoekt de frequentie, ernst en oorzaken van onverwachte allergische reacties bij volwassen patiënten met een bevestigde voedselallergie. Patiënten vullen online een vragenlijst in na elke onverwachte allergische reactie. Ook sturen zij het betreffende etiket en voedingsmiddel op voor analyse op de verdachte allergenen. De eerste resultaten laten zien dat er gemiddeld één onverwachte allergische reactie per persoon per jaar plaatsvindt. De meeste reacties vinden plaats na gebruik van voorverpakte voedingsmiddelen en samengestelde gerechten buitenshuis.

TREFWOORDEN

allergische reacties – voedselallergie – frequentie – ernst – oorzaak – etikettering

SUMMARY

Unexpected reactions occur in patients with food allergy, but frequency data are scarce. This prospective study investigates the frequency, severity and causes of unexpected allergic reactions to food in adults with a doctor's diagnosed food allergy. Participants complete an online questionnaire after every unexpected reaction and send in the culprit product including the food label. The product is analyzed for suspected allergens. Preliminary results show that the mean number of reactions was 1 per person per year. Most reactions occurred after consuming pre-packaged food and composite meals outdoors.

KEYWORDS

allergic reactions – food allergy – frequency – severity – causes – labeling

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Deze studie is mede mogelijk gemaakt door onderzoekssubsidie van de NVWA

Evaluatie van voedselallergiepatiënten met behulp van de ImmunoCAP ISAC

M.A. Blankestijn¹, R.J.B. Klemans¹, H.G. Otten², H. Röckmann³, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen³, E.F. Knol⁴, A.C. Knulst³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Medisch immunoloog, Laboratorium voor Translationele Immunologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Stafid-onderzoeker, afdelingen Dermatologie/Allergologie en Immunologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

M.A. Blankestijn

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G.02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.a.blankestijn@umcutrecht.nl

Het bepalen van specifiek IgE (sIgE) tegen voedingsmiddelen of specifieke componenten ervan, ook wel *component resolved diagnostics* (CRD) genoemd, vervult een steeds grotere rol in de diagnostiek van voedselallergie. Met behulp van nieuwe technieken is het mogelijk om sIgE tegen grote aantallen allergenen in één keer te bepalen. In veel gevallen kan het bepalen van sIgE echter de huidige gouden standaard, de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie, nog niet vervangen. In dit artikel zal de rol van de ImmunoCAP en de ImmunoCAP ISAC (*Immuno-Solid phase Allergen Chip*) in de diagnostiek van voedselallergie besproken worden.



ACHTERGROND

Met de huidige ImmunoCAP-techniek (Phadia/Thermo Fisher Scientific, Zweden) is het mogelijk om sIgE te meten tegen zowel extracten van allergenen als specifieke componenten: de allergenen zelf. Extracten bestaan uit een mengsel van eiwitten, vetten en polysachariden. Hoewel allergenen vrijwel altijd eiwitten zijn, zijn niet alle eiwitten allergenen. De beschikbare allergene eiwitten zijn óf gezuiverd uit het natuurlijke voedingsmiddel óf geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie. Nieuwe biochiptechnologie biedt de mogelijkheid om sIgE tegen een groot aantal allergene eiwitten in één keer te meten.¹ De ImmunoCAP ISAC combineert componenten van veel voorkomende voedsel- en inhalatieallergenen op één chip. Voor een ISAC-bepaling is slechts 30 µl (= 1 druppel) serum nodig. De eerste versie van de ISAC die in Nederland op de markt kwam, bevatte in totaal 103 verschillende componenten. Op de huidige versie, die sinds 2011 beschikbaar is, zijn 112 componenten verwerkt van bijna 50 allergenbronnen.

HET NUT VAN DE ISAC

Een reactie op een allergeen kan ontstaan na een directe sensibilisatie voor dat allergeen of door kruisreactiviteit op allergenen met een soortgelijke structuur. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten met een allergie voor berkenpollen, die veelal ook (milde) allergische klachten ervaren na ingestie van verschillende (verse) vruchten, zoals appel, perzik en kiwi, maar ook pinda en noten. Dit staat bekend als het paraberksyndroom. Directe sensibilisatie voor voedsel leidt vaker tot meer ernstige symptomen. Dit onderscheid lijkt te berusten op het type eiwit waar sensibilisatie voor optreedt. Om een uitspraak te kunnen doen over of een voedselallergie berust op directe sensibilisatie of kruisreactiviteit kan men gebruik maken van de ISAC. Hoewel de individuele positieve uitslagen niet altijd klinisch relevant zijn, zoals bij elke vorm van sIgE-test, helpt de ISAC bij het herkennen van sensibilisatiepatronen. Een sensibilisatiepatroon kan de behandelend arts helpen om een uitspraak te doen over de kans dat een patiënt een ernstige reactie ontwikkelt na ingestie van een allergeen: bij een berkenpollengerelateerde allergie is die kans klein, bij een niet-pollengerelateerde allergie is die kans aanzienlijk. Men dient echter altijd rekening te houden met het feit dat een sensibilisatie niet gelijk staat aan een klinische allergie. Aantoonbaar sIgE kan gezien worden in afwezigheid van klinische symptomen bij ingestie. De uitslagen van sIgE dienen daarom altijd in het licht van de anamnese beoordeeld te worden.

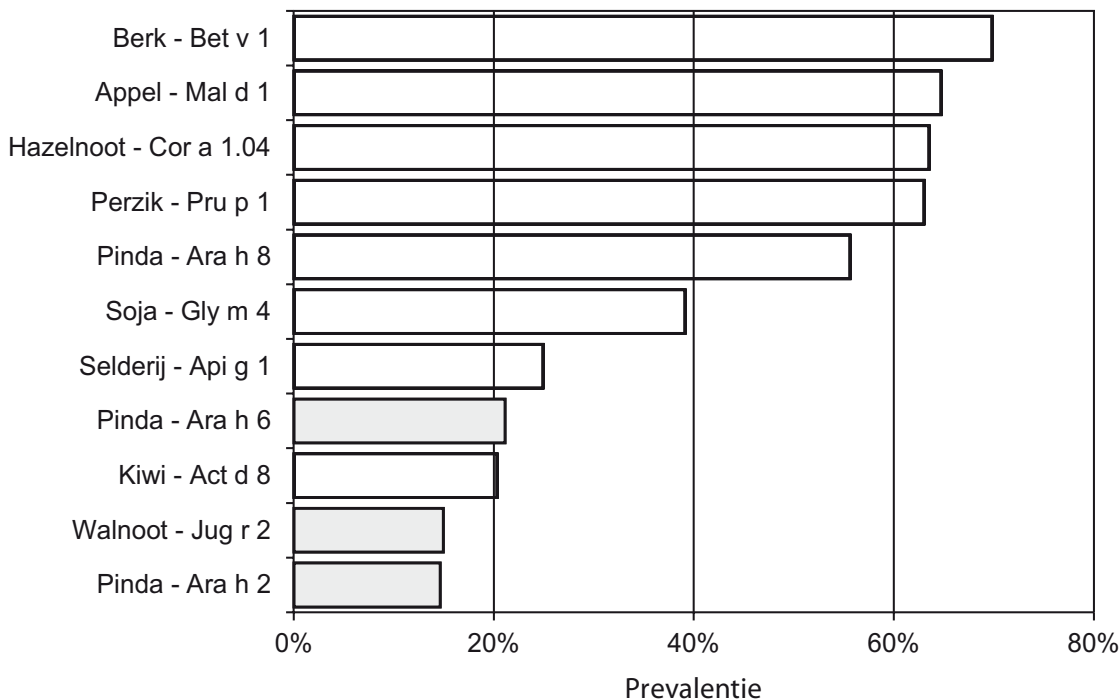
DE VOOR- EN NADELEN

Hoewel CRD in de dagelijkse praktijk al veel wordt toegepast, bestaan hiervoor nog geen heldere richtlijnen. Een recent consensusartikel poogt meer helderheid te geven in de rol van sIgE en CRD.² Het is

belangrijk om te realiseren wat de voor- en nadelen zijn van het testen van de componenten met behulp van de ISAC ten opzichte van de extracten. Zo zijn nog niet alle relevante componenten bekend en beschikbaar voor diagnostiek, dus kan er nog niet op alle belangrijke voedingscomponenten worden getest. Een negatieve ISAC-uitslag sluit daarom een specifieke voedselallergie niet volledig uit. Dit geldt echter ook voor een negatieve ImmunoCAP-uitslag. Over het algemeen is de absolute hoeveelheid van een component op de ISAC beperkt en is deze minder gevoelig in vergelijking met ImmunoCAP, maar wanneer een component slechts in lage hoeveelheid in een extract aanwezig is, heeft analyse met CRD de voorkeur. Hoewel voor de ISAC een kleiner volume bloed nodig is dan voor bepalingen middels ImmunoCAP, is het proces van de ISAC op dit moment nog arbeidsintensiever, wat de kosten van een ISAC hoog houdt. Daarbij is de potentieel verstorende invloed van IgG bij met name de ISAC nog niet volledig opgehelderd.² Het is tevens mogelijk om sIgE tegen componenten individueel te bepalen met behulp van de ImmunoCAP. Uit onderzoek blijkt dat de diagnostische waarde van individuele componenten in geselecteerde populaties goed is, maar meer onderzoek is nodig voordat het in de dagelijkse praktijk toegepast kan worden.^{3,4} De aanbeveling van het consensusartikel is om bij patiënten waarbij de anamnese ontoereikend is in eerste instantie aanvullend onderzoek te beperken tot de *skin prick*-test (SPT) of het bepalen van sIgE tegen extracten middels ImmunoCAP.² Voor een selecte groep patiënten, waarbij deze onderzoeken inconclusief zijn of waarbij verdenking van polysensibilisatie bestaat, kan de ISAC uitkomst bieden. Zo kan een ISAC overwogen worden bij een patiënt met verdenking op allergie voor één of meerdere noten, waarbij het niet duidelijk is of er tevens sprake is van een pollenallergie. Tevens kan het financieel voordeliger zijn om een ISAC aan te vragen in plaats van een groot aantal ImmunoCAPs. Wanneer dit het geval is, hangt af van de kosten van de ImmunoCAP-bepaling en verschilt daarom per laboratorium. Grofweg ligt het aantal bij tien ImmunoCAPs.

ONDERZOEK MET BEHULP VAN DE ISAC

Sinds eind 2009 wordt in ons centrum de ISAC toegepast, aanvankelijk in onderzoeksprojecten, maar in toenemende mate ook in de reguliere patiëntenzorg, vooral bij volwassenen. De uitslagen van de ISAC geven een goed beeld van veelvoorkomende sensibilisatiepatronen in onze patiëntenpopulatie. ISAC-uitslagen van 852 poliklinische patiënten, met een positieve uitslag voor minimaal één component, werden geanalyseerd. In onze populatie lijkt polysensibilisatie veel voor te komen; 66% van de patiënten lieten sensibilisatie zien voor meer dan tien componenten. Berkenpollencomponent Bet v 1 werd het meest herkend (70%; figuur 1). Bet v 1 werd vaker herkend dan de andere berkenpollengerelateerde (PR-10-)eiwitten, wat er op wijst dat sensibilisatie voor deze eiwitten met name via



Figuur 1. Prevalentie van sensibilisatie voor berkenpollencomponent Bet v 1 samen met de top tien componenten van voedselallergenen. De groengekleurde componenten behoren tot de familie van PR-10-eiwitten (berkenpollengerelateerde eiwitten) en vertonen uitgebreide kruisreactiviteit.

sensibilisatie voor Bet v 1 ontstaat. Ten aanzien van voedingsmiddelen werden PR-10-componenten van appel, hazelnoot, perzik en pinda het meest herkend (56-65%). In 30% van de patiënten werden één of meerdere componenten van de familie van opslag-eiwitten, die voorkomen in onder andere noten (Cor a 9, Jug r 1 en 2), pinda (Ara 1, 2, 3 en 6) en soja (Gly m 5 en 6), en in de literatuur geassocieerd zijn met een potentieel ernstige voedselallergie, herkend. Voedselcomponenten van de LTP-familie, die voorkomen in onder andere pinda (Ara h 9), hazelnoot (Cor a 8) en perzik (Pru p 3), tevens geassocieerd met ernstige voedselallergie in met name Zuid-Europa^{4,5}, werden in 15% herkend. Dit ondersteunt het beeld dat veel van de voedselallergieën in Nederland te wijten zijn aan kruisreactiviteit met berkenpollen. Echter ook een combinatie van pollengerelateerde en niet-pollengerelateerde voedselallergie kan voorkomen. Het is dus belangrijk om juist die patiënten te identificeren die risico lopen op een ernstige allergische reactie. Het aantonen van sensibilisatie alleen is niet altijd genoeg; klinische niet-relevante sensibilisatie komt veel voor. Onderzoek in ons centrum richt zich daarom tevens op het verder verbeteren van de diagnostiek van voedselallergie door middel van nieuwe biomarkers.

CONCLUSIE

De ISAC is een geavanceerde diagnostische test die de behandelaar informatie geeft over sensibilisatiepatronen en kruisreactiviteit. Gezien de beperkingen en de huidige prijs van de ISAC kan deze de bepa-

ling van sIgE tegen extracten middels ImmunoCAP nog niet vervangen. In specifieke patiënten met verdenking op polysensibilisatie kan de ISAC echter uitkomst bieden. In de toekomst kan *component resolved diagnostics* de behandelaar mogelijk helpen om de patiënten te identificeren die risico lopen op ernstige allergische reacties.

LITERATUUR

1. Knol EF, Knulst AC. Application of multiplexed immunoglobulin E determination on a chip in component-resolved diagnostics in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:190-2. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03402.x.
2. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:17. doi:10.1186/1939-4551-6-17.
3. Klemans RJB, Knol EF, Michelsen-Huisman a, et al. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. *Allergy* 2013;68:1396-402. doi:10.1111/all.12259.
4. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jonghejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.024.
5. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.012.

SAMENVATTING

De ImmunoCAP Immuno-Solid phase Allergen Chip (ISAC) is een geavanceerde diagnostische test die de behandelaar informatie geeft over sensibilisatiepatronen en kruisreactiviteit. Gezien de beperkingen en de huidige prijs van de ISAC kan deze de bepaling van specifiek IgE tegen extracten middels ImmunoCAP nog niet vervangen. Data uit ons centrum laten zien dat sensibilisatie voor berkenpollengerelateerde voedingscomponenten het meest voorkomt in onze patiëntenpopulatie. In de toekomst kan *component resolved diagnostics* de behandelaar mogelijk helpen om de patiënten te identificeren die risico lopen op ernstige allergische reacties.

TREFWOORDEN

specifiek IgE – voedselallergie – diagnostiek – ISAC – ImmunoCAP

SUMMARY

The ImmunoCAP Immuno-Solid phase Allergen Chip (ISAC) is an advanced diagnostic tool that provides the physician with information on sensitization patterns and cross reactivity. Limitations and high costs prevent the ISAC to replace specific IgE against whole extract in daily practice. Data from our center show that sensitization to birch pollen related food components is seen most commonly. Future research could allow component resolved diagnostics to help physicians in identifying patients at risk for severe allergic reactions.

KEYWORDS

specific IgE – food allergy – diagnostics – ISAC – ImmunoCAP

Behandeling van ernstige allergische reacties

T.M. Le¹, A. Versluis², A.C. Knulst³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

T.M. Le

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl

Anafylaxie is een ernstige gegeneraliseerde of systemische allergische reactie die gekarakteriseerd wordt door het snel ontstaan van ernstige respiratoire en cardiovasculaire klachten waarbij vaak ook klachten zijn van de huid en mucosa en soms ook gastro-intestinaal (tabel 1).^{1,2}

De prevalentie van anafylaxie in Europa wordt geschat op 0,3%. De mortaliteit van anafylaxie is laag, onder de 0,001%.³ In Nederland zijn er per jaar gemiddeld 270 ziekenhuisopnames door anafylaxie en wordt geschat dat er ongeveer 4 patiënten overlijden ten gevolge van een anafylactische reactie.⁴ Mogelijk is dit echter een onderschatting, omdat een anafylaxie regelmatig niet herkend wordt.

ADRENALINE

Adrenaline is de behandeling van eerste keus bij een ernstige allergische reactie. Adrenaline is levensreddend vanwege het alfa 1-adrenerge vasoconstrictieve effect op de meeste orgaansystemen en daarmee het tegengaan van hypotensie en shock en van luchtwegobstructies die veroorzaakt zijn door mucosaal oedeem. Daarnaast is het een bèta 1-adrenerge agonist en heeft het daardoor een inotrope en chronotrope werking leidend tot verhoging van de hartslag. Tot slot is het ook een bèta 2-adrenerge agonist wat leidt tot bronchodilatatie en verminderd vrijkomen van mediators.^{1,5}

Adrenaline dient intramusculair toegediend te worden in het mid-antrolaterale deel van het bovenbeen (musculus vastus lateralis).^{1,2,5} Plasma-adrenalineconcentraties zijn significant hoger na intramusculaire injectie in de m. vastus lateralis vergeleken met injecties in de m. deltoideus.^{1,2,5,6} Dit komt door de grootte en de goede bloedvoorziening van de m. vastus lateralis. Verder is de absorptie van adrenaline na intramusculaire sneller dan na subcutane injectie.^{1,2,5} De dosis van adrenaline intramusculair is 0,01 mg/kg, met een maximum van 0,5 mg bij volwassenen. De dosering kan bij onvoldoende effect elke 5-15 minuten herhaald worden. Voorbijgaande farmacologische bijwerkingen van adrenaline zijn palpitations, tremor, angst, bleekheid, duizeligheid en hoofdpijn. Ernstige bijwerkingen,

Tabel 1. Criteria voor de diagnose anafylaxie.²

Anafylaxie is zeer waarschijnlijk als aan één van de volgende drie criteria is voldaan:
1. Acut begin (binnen minuten tot uren) waarbij de huid of mucosa zijn aangedaan (bijvoorbeeld gegeneraliseerde urticaria, jeuk, flushing, zwelling van de lip of tong) met daarbij ten minste één van de volgende criteria: a. respiratoire insufficiëntie (bijvoorbeeld dyspnoe, wheezing/bronchospasme, stridor, verminderde longfunctie, hypoxemie) b. verlaagde bloeddruk of daarmee gepaard gaande symptomen van eindorgaan disfuncties (bijvoorbeeld collaps, incontinentie) 2. Twee of meer van de volgende symptomen kort na blootstelling aan een bekend allergeen voor de patiënt: a. klachten van de huid of mucosa b. respiratoire insufficiëntie c. verlaagde bloeddruk en daarmee samenhangende symptomen d. gastro-intestinale symptomen 3. Na blootstelling aan een bekend allergeen, verlaagde bloeddruk: a. bij kinderen: lage (leeftijdsspecifieke) systolische bloeddruk of afname van uitgangsniveau met > 30% b. bij volwassenen: systolische bloeddruk < 90 mmHg of afname van uitgangsniveau met > 30%

zoals ventriculaire aritmieën, hypertensieve crisis of een myocardinfarct, zijn zeldzaam, worden vooral gezien bij intraveneuze toediening en treden met name op na een overdosis.^{1,2,5} Intraveneus adrenaline dient alleen aan patiënten gegeven te worden die geen effect vertonen op herhaaldelijke intramusculaire adrenaline en het dient uitsluitend toegediend te worden door specialisten die hier ervaring mee hebben, bijvoorbeeld anesthesiologen, SEH-artsen of intensivisten. Intraveneus adrenaline bij patiënten met een adequate circulatie kan leiden tot levensbedreigende hypertensie, myocardinfarct en aritmieën, en patiënten dienen daarom gemonitord te worden (ECG, bloeddruk, saturatie).¹ Er zijn geen absolute contra-indicaties voor het toedienen van adrenaline.

Het niet of te laat toedienen van adrenaline is geassocieerd met het fataal verlopen van allergische reacties.⁷ Echter, verschillende studies tonen aan dat huisartsen en artsen op de SEH in slechts 22% tot 73% van de gevallen met een anafylactische reactie, adrenaline toedienen.⁸ De oorzaak voor de terughoudendheid in het toedienen van adrenaline kan zijn: het niet herkennen van de ernst van de reactie, vertrouwen op de werking van antihistaminica en systemische steroïden, en angst voor de bijwerkingen van adrenaline.

Patiënten die behandeld zijn vanwege een anafylactische reactie dienen bij ontslag een adrenaline auto-injector voorgeschreven te krijgen. Er is een aantal problemen met betrekking tot de adrenaline auto-injector bij patiënten: slechts 55% tot 78% draagt het bij zich, slechts 29% gebruikt het bij een hernieuwde episode van anafylaxie en slechts 33% weet het correct te gebruiken.⁸ Goede uitleg over waarom, wanneer en hoe patiënten de adrenaline auto-injector moeten gebruiken, is dus van het grootste belang.

ANTI-HISTAMINICA, SYSTEMISCHE STEROÏDEN EN BÈTA 2-SYMPATHICOMIMETICA

Antihistaminica verlichten de jeuk, flushing, urticaria, angio-oedeem, rinitis en conjunctivitis. Echter, zij kunnen adrenaline bij een ernstige allergische reactie niet vervangen omdat zij een bovenstelwegin obstructie, hypotensie of shock niet kunnen verminderen of progressie kunnen voorkomen. Bovendien werken orale antihistaminica veel langzamer dan adrenaline: oraal ingenomen antihistaminica werken pas na 40-60 minuten en de maximale activiteit wordt bereikt na 4 uur.^{2,5} Intraveneus toegediende antihistaminica zijn wel binnen enkele minuten werkzaam.⁹

Er wordt gedacht dat systemische steroïden een rol zouden kunnen spelen in het verminderen van lang aanhoudende anafylactische klachten en het voorkomen van late reacties. Zij hebben echter geen belangrijke rol in de acute behandeling van anafylaxie omdat ze, zelfs bij intraveneuze toediening, pas na enkele uren effect hebben.^{2,5,9}

Bèta 2-sympathicomimetica, zoals salbutamol, worden soms bij een ernstige allergische reactie als additionele behandeling gegeven voor de behandeling van dyspnoe, wheezing en hoesten die niet reageren op adrenaline. Hoewel bèta 2-sympathicomimetica zinvol kunnen zijn bij respiratoire symptomen van de lagere luchtwegen, kan het adrenaline niet vervangen. Dit komt omdat bèta 2-sympathicomimetica niet in staat zijn om hogere luchtwegin obstructies, larynxoedeem, hypotensie en shock te verminderen of te voorkomen.¹

Concluderend kunnen antihistaminica, systemische steroïden en bèta 2-sympathicomimetica bij een anafylactische reactie aanvullend zijn op de behandeling met adrenaline. Echter, het gebruik van deze middelen zonder toediening van adrenaline is niet gerechtvaardigd.

OBSERVATIEPERIODE

Bifasische reacties komen voor bij 1-20% van de patiënten, waarbij de late reactie kan ontstaan na 1-72 uur. De observatieperiode dient individueel vastgesteld te worden op basis van de ernst van de reactie en dient minimaal 2 uur, maar het liefst langer te zijn (ten minste 6 tot 8 uur bij respiratoire klachten en 12 tot 24 uur bij hypotensie).^{1,2,8}

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK

Bij patiënten met een ernstige allergische reactie is het volgende van belang:

- Artsen dienen een ernstige allergische reactie te herkennen. Een goede en eenvoudige werkdefinitie is dat een ernstige reactie ten minste bestaat uit één van de volgende symptomen: respiratoire problemen (bijvoorbeeld dyspnoe, wheezing/bronchospasme, stridor, dysfonie) en hypotensie (bewustzijnsverlies en/of afname van systolische bloeddruk met > 30 mm Hg of systolische bloeddruk bij volwassenen < 90 mm Hg). Zeker als dit ook nog gepaard gaat met cutane klachten of als symptomen snel optreden na expositie op een bekend allergeen voor de patiënt is een ernstige allergische reactie waarschijnlijk.
- Patiënten moeten, na het vaststellen van een ernstige allergische reactie, direct adrenaline toegediend krijgen. Aanvullende therapie door middel van antihistaminica, systemische steroïden, zuurstof, bronchodilatoren of intraveneus vocht kan overwogen worden afhankelijk van de situatie van patiënt. Patiënten moeten minimaal twee uur geobserveerd worden.
- Bij ontslag dient een adrenaline auto-injector voorgeschreven te worden (inclusief de uitleg wanneer en hoe deze gebruikt dient te worden) en dienen adviezen te worden gegeven omtrent het vermijden van het oorzakelijke agens en dient

patiënt verwezen te worden naar een dermatoloog of allergoloog voor een grondige evaluatie en een uitgebreide educatie van patiënt.

LITERATUUR

1. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
2. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
3. Panesar SS, Javad S, Silva D de, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:53-61.
4. Health Council of the Netherlands. Voedselallergie. Den Haag: 2007.
5. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:837-44.
6. Dharmi S, Panesar SS, Roberts G, et al. Management of anaphylaxis: a systemic review. *Allergy* 2014;69:168-75.
7. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
8. Le TM. Epidemiology, diagnosis and management of food allergy [thesis]. 2013.
9. www.kennisbank.knmp.nl. [Last accessed 13 March 2014]. 2014.

SAMENVATTING

Het is van groot belang dat artsen een ernstige allergische reactie zo spoedig mogelijk herkennen. Een goede en eenvoudige werkbare definitie van een ernstige reactie is dat deze ten minste bestaat uit één van de volgende ernstige symptomen: respiratoire problemen (bijvoorbeeld dyspnoe, wheezing/bronchospasme, stridor, dysfonie) en hypotensie (bewustzijnsverlies en/of afname van systolische bloeddruk met > 30 mm Hg of systolische bloeddruk bij volwassenen < 90 mm Hg). Zeker als dit ook nog gepaard gaat met cutane klachten of als symptomen snel optreden na expositie op een bekend allergeen voor de patiënt, is een ernstige allergische reactie waarschijnlijk. Na het vaststellen van een ernstige allergische reactie dient direct adrenaline toegediend te worden. Aanvullende therapie door middel van antihistaminica, systemische steroïden, zuurstof, bronchodilatoren of intraveneus vocht kan overwogen worden afhankelijk van de situatie van patiënt. Patiënten moeten minimaal twee uur geobserveerd worden. Bij ontslag dient een adrenaline auto-injector voorgeschreven te worden (inclusief de uitleg wanneer en hoe deze gebruikt dient te worden), moeten er adviezen worden gegeven omtrent het vermijden van het oorzakelijke agens, dient de patiënt verwezen te worden naar een allergiespecialist voor een grondige evaluatie naar de oorzaak en de patiënt moet een uitgebreide educatie ontvangen ten aanzien van het vermijden van de oorzakelijke agens.

TREFWOORDEN

adrenaline – allergie – anafylaxie – antihistaminica – steroïden

SUMMARY

It is important that health care providers can recognize a severe allergic reaction. A good and simple working definition is that a severe reaction involves one or both of two serious signs and/or symptoms: respiratory difficulty (which may present as dyspnea, wheezing, stridor, dysphonia) and hypotension (collapse and/or decrease of systolic blood pressure $>30\%$ from baseline or systolic blood pressure in adults of less than 90 mm Hg). Of importance is that when there are also cutaneous symptoms or when symptoms occur rapidly after exposure to a known or likely allergen to the patient, a severe allergic reaction is likely. On recognition of a severe reaction, patients should immediately receive epinephrine intramuscularly. Additionally, antihistamines, systemic steroids, oxygen, intravenous fluids or bronchodilators can be considered depending on the response to epinephrine. Patients should be observed for at least 2 hours, which can be prolonged on an individual basis. At discharge, a management plan should be put in place to prevent future reactions. This should preferably consist of prescription of self-injectable epinephrine (including education how and when to use it), patient education about avoidance of the offending trigger and referral to an allergy specialist for a thorough evaluation of the cause and more intensive education about avoidance.

KEYWORDS

epinephrine – allergie – anaphylaxis – antihistamines – steroids

ECZEEM

Sensibilisatie voor voedselallergenen gerelateerd aan de ernst van constitutioneel eczeem

H. Röckmann¹, M.J. van Geel², A.C. Knulst¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, M.S. de Bruin-Weller¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Heike Röckmann

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G 02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Telefoon: 088 7557388

Fax: 088 7555404

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl

Allergeenspecifieke IgE-sensibilisatie (symptomatisch dan wel asymptomatisch) van voedsel- en inhalatieallergenen is een bekend fenomeen bij patiënten met constitutioneel eczeem (CE). Vooral sensibilisatie tegen huisstofmijt, pollen en (pollengerelateerde) voedselallergenen wordt vaak gezien.¹ Terwijl bij kinderen de frequentie van type I-voedselallergie (30%) en sensibilisatie¹⁻³ goed is onderzocht, zijn er voor volwassenen maar weinig kleine studies.^{4,5} IgE-sensibilisatie wordt routinematig onderzocht met in-vivo-skin prick-testen (SPT) of in-vitrodeterminatie van allergeenspecifiek IgE in het serum middels

ImmunoCAP®.⁶ De nieuw ontwikkelde microarray (ImmunoCap ISAC®) beschikt over 103 allergeencomponenten van meer dan 50 allergeenbronnen (zie ook het artikel van Blankestijn et al. op pagina 259).⁷ IgE-voedselsensibilisatie in een niet geselecteerd grote, volwassen CE-populatie is niet eerder onderzocht. In dit retrospectief onderzoek waren wij geïnteresseerd in de frequentie en type van voedselsensibilisatie in volwassen patiënten met CE in relatie met de ernst van het eczeem.

METHODE

Alle volwassen patiënten met de diagnose CE (UK criteria of Williams)⁸ die tussen januari 2010 en juli 2011 onze polikliniek bezochten, werden retrospectief geanalyseerd. Bij alle patiënten werd ongeacht de voedselallergianamnese routinematig specifiek IgE met ImmunoCap ISAC microarray onderzocht. Klinische voedselallergie werd retrospectief gediagnosticeerd bij anamnestiche symptomen van orale allergie en/of urticaria met of zonder benauwdheid en tensiedaling binnen twee uur na voedselingestie, en IgE-sensibilisatie voor het corresponderend allergeen.

De ernst van CE werd bepaald op basis van de therapie die patiënten gebruikten om het eczeem goed te behandelen. Patiënten die alleen lokale ste-

Tabel 1. Karakteristieken van patiënten met constitutioneel eczeem.

	Totaal n = 211	Mild/matig CE n = 141	Ernstig CE n = 70	P-waarde†
vrouw, n (%)†	138 (65,4)	102 (72,3)	36 (51,4)	0,003*
leeftijd, year^{1,2}	28,0 (22,0-44,0)	26,0 (21,0-42,0)	39,0 (26,0-49,0)	< 0,001*
totaal IgE, kU/L^{1,2,3}	1455,0 (372,5-5000)	694 (171-2099)	5000 (1884,5-5000)	< 0,001*
TARC, pg/mL^{1,2,4}	1328,0 (470,0-3908,0)	743 (336,3-1683,3)	2826 (1682-7819)	< 0,001*
SASSAD^{1,2,4}	21,0 (10,0-31,0)	17,0 (8,0-27,8)	24,0 (18,0-38,0)	< 0,001*

¹ mediaan (IQR); ² p < 0,001; mann-whitney-U-test; ³ in subgroepen mild/matig (n = 65) versus ernstig CE (n = 36); ⁴ in subgroepen mild/matig (n = 92) versus ernstig CE (n = 51); * p < 0,01.

†chi-kwadraat; mild/matig versus ernstig CE.

Tabel 2. Voedselallergie en asymptomatische sensibilisatie voor voedselallergenen bij patiënten met CE (mild/matig versus ernstig CE).

	Totaal n = 211 (%)	Mild/matig CE n = 141 (%)	Ernstig CE n = 70 (%)
CE zonder VA, geen sensibilisatie	54 (25,6)	41 (29,1)	13 (18,6)
CE zonder VA, wel sensibilisatie	43 (20,4)	27 (19,1)	16 (22,9)
CE met VA	114 (54,0)	73 (51,8)	41 (58,6)

p-waarde = 0,26; chi-kwadraat; mild/matig versus ernstig CE.

roïden gebruikten werden gedefinieerd als patiënten met mild/matig CE; patiënten die daarnaast ook oraal immunosuppressiva langer dan drie maanden in de laatste vijf jaar gebruikten als patiënten met ernstig CE. Bij een representatieve subgroep werden ook klinische CE-huidscore (SASSAD; *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*)⁹ en de serum-TARC (*thymus and activation regulated chemokine*) gemeten.¹⁰

RESULTATEN

In totaal werden 211 patiënten geanalyseerd, waarvan 141 (66,8%) met mild/matig CE (SASSAD 17) en 70 patiënten (33,2%) met ernstig CE (SASSAD 24) (tabel 1).

In de gehele patiëntenpopulatie werd in 74,4% voedselsensibilisatie voor ten minste een voedselallergeen aangetoond. 54% (n = 114) had ook een positieve anamnese passend bij voedselallergie (tabel 2). 20,4% gaf aan geen klachten te hebben na bepaalde voedingsmiddelen.

Sensibilisatie voor plantaardig voedsel kwam het meest voor (n = 150; 71,1%), waarbij PR-10-gerelateerde voedselallergenen het vaakst positief waren: in 134 van 211 patiënten (63,5%). Hierbij was er geen verschil tussen patiënten met mild/matig en ernstig CE. Sensibilisatie voor één of meer PR-10-gerelateerde inhalatieallergenen (rAln g 1, rBet v 1, rCor a 1.0101) kwam even vaak voor (64,9%), weer zonder verschil afhankelijk van de ernst van het eczeem. Van alle onderzochte plantaardige voedselallergenen kwam alleen sensibilisatie tegen het pinda-allergeen nAra h 1 bij patiënten met ernstig CE significant (p = 0,001) vaker voor vergeleken met patiënten met mild/matig CE. Voor de andere pinda-allergenen (nAra h 2, nAra h 3 en nAra h 8) werd dit verschil niet gezien.

In de totale CE-groep zagen wij bij 75 patiënten (35,5%) sensibilisatie tegen dierlijke voedselallergenen. Bij patiënten met ernstig CE werd sensibilisatie tegen dierlijk voedsel significant vaker gezien (51,4%) dan bij patiënten met mild/matig CE (27,7%). Meest frequent (24,2%) werd sensibilisatie voor koemelk (KM)-allergenen aangetoond. Ook hier was er significant verschil tussen patiënten met mild/matig en ernstig CE (18,4% versus 35,7%) (tabel 3). Analyse van KM-componenten liet zien dat meest frequent sensibilisatie tegen nBos d lactoferrin (16,1%) en nBos d 8 (11,8%) optrad. Hierbij bleek dat patiënten met ernstig CE significant vaker sensibiliseerd waren tegen nBos d lactoferrin dan patiënten met mild/matig CE.

Voor geen van de onderzochte voedselallergenen werd een verschil in hoogte van mediaan serumwaardes afhankelijk van de ernst van het eczeem gezien.

DISCUSSIE

Deze studie bij volwassen patiënten met CE laat zien dat voedselsensibilisatie regelmatig (74,4%) voorkomt, echter bij 20,4% klinisch niet relevant is. Dit percentage zou mogelijk nog groter zijn, als de diagnose voedselallergie middels placebogecontroleerde voedselprovocatie wordt onderzocht. Plantaardige pollengerelateerde voedselsensibilisatie¹¹ kwam het meest frequent voor, echter zonder verschillen in frequentie of serumlevel afhankelijk van de ernst van het eczeem. De relatie tussen de ernst van CE en voedselsensibilisatie/-allergie werd eerder alleen in een studie bij kinderen onderzocht. Hier werd afhankelijk van de ernst van CE, gedifferentieerd door de duur van lokaal steroïdegebruik, hogere frequentie van voedselsensibilisatie (gemeten door SPT) en -allergie (ouderrapportage) gezien.¹² Veel studies hebben de prevalentie van voedselsensibilisatie bij kinderen met CE, zonder differentiatie van ernst, onderzocht middels SPT of CAP en zagen verschillende percentages tot 86%.³ Een recente studie met 140 kinderen met CE¹³ heeft de ISAC[®] microarray gebruikt om IgE-sensibilisatie aan te tonen. Sensibilisatie voor kippenei (35%) kwam hier het vaakst voor gevolgd door appel (23%), hazelnoot (22%), kiwi (15%) en koemelk (14%). Er zijn weinig studies die de coprevalentie van CE en voedselsensibilisatie of -allergie bij volwassenen onderzoeken.^{4,5} Maar een kleine studie (n = 20)¹⁴ beschrijft IgE-profielen door middel van ISAC[®] bij volwassen CE-patiënten, waarvan 70% (n = 14) met ernstig CE. In deze studie had 70% van de patiënten een sensibilisatie voor PR-10-gerelateerde voedselallergenen, 45% voor dierlijk voedsel en 30% voor KM-allergenen, wat overeen komt met onze data. Bij ernstige CE-patiënten zagen wij significant vaker sensibilisatie voor nAra h 1 (major pinda-allergeen), die niet pollen gerelateerd is. Echter, er was geen verschil in de hoogte van IgE-serumwaardes voor nAra h 1 of de frequentie van pinda-allergie afhankelijk van de ernst van CE.

Vergeleken met eerdere publicaties zagen wij in onze totale groep CE-patiënten 35,5% sensibilisatie voor dierlijke voedselallergenen. Dit percentage was significant hoger in patiënten met ernstig CE (51,4%) vergeleken met patiënten met mild/matig CE (27,7%). Wij konden met name zien dat ernstige

Tabel 3. Sensibilisatie (frequentie en serumwaarde) voor koemelkallergenen.

		Totaal n = 211	Mild/matig CE n = 141	Ernstig CE n = 70	P- waarde n (%) ¹ mediaan ²
koemelk	n (%)	51 (24,2)	26 (18,4)	25 (35,7)	0,006*
nBos d 4 (α -lactalbum.)	n (%) Mediaan (IQR)	10 (4,7) 0,54 (0,32-2,63)	8 (5,7) 0,54 (0,31-2,37)	2 (2,9) 1,60 (0,40-x)	n.r. 0,60
nBos d 5 (β -actoglob.)	n (%) Mediaan (IQR)	10 (4,7) 1,44 (0,71-4,21)	6 (4,3) 0,89 (0,47-3,04)	4 (5,7) 2,59 (1,98-11,67)	n.r. 0,06
nBos d 6 (serumalbum.)	n (%) Mediaan (IQR)	11 (5,2) 1,01 (0,53-4,04)	6 (4,3) 0,81 (0,52-5,58)	5 (7,1) 1,54 (0,59-5,89)	n.r. 0,72
nBos d 8 (casein)	n (%) Mediaan (IQR)	25 (11,8) 2,23 (1,11-5,89)	14 (9,9) 1,73 (0,80-4,75)	11 (15,7) 3,30 (1,27-8,69)	0,22 0,30
nBos d lactoferrin (transferrin)	n (%) Mediaan (IQR)	34 (16,1) 1,42 (0,68-2,45)	16 (11,3) 0,97 (0,50-2,05)	18 (25,7) 1,95 (1,12-2,92)	0,008* 0,05

¹ chi-kwadraat; mild/matig versus ernstig CE. * $p < 0,01$; ² mann-whitney-U-test; mild/matig versus ernstig CE.

CE-patiënten vaker gesensibiliseerd waren voor KM-allergenen, met name voor nBos d lactoferrin. Vergelijkbare percentages werden ook gemeld in de studie van Ott et al.¹⁴, die een kleine groep ($n = 20$) heeft geanalyseerd.

Bij onze patiënten zagen wij ook in 12,8% een positieve anamnese voor allergie voor dierlijk voedsel en in 8,5% voor KM-allergie. Beide kwamen vaker voor bij patiënten met ernstig CE (respectievelijk 17,1% en 11,4%).

Het is onduidelijk welke relevantie sensibilisatie voor deze dierlijke allergenen bij (ernstig) CE heeft. Een recente observationele studie bij kinderen ($n = 244$; leeftijd 3-15 maanden) liet zien, dat kinderen met een ernstig eczeem een hogere kans hebben op een persisterende KM-allergie, terwijl mild of geen eczeem bij kinderen met een transiënte KM-allergie voorspelt.¹⁵

CONCLUSIE

Bij patiënten met CE komt sensibilisatie voor PR-10-relateert voedselallergenen het vaakst voor. Dit is onafhankelijk van de ernst van het eczeem. Sensibilisatie voor dierlijk voedsel, vooral koemelk, is geassocieerd met ernstig CE bij volwassenen.

LITERATUUR

- Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379-85.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
- Hauk PJ. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:188-94.
- Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases.

- Clin Exp Allergy* 2003;33:600-6.
- Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 2006;86:119-22.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-S475.
- Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 2010;40:911-21.
- Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-24.
- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score. *Br J Dermatol* 2002;146:1057-60.
- Hijnen D, Bruin-Weller M de, Oosting B, Lebre C, De JE, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-40.
- Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:246-51.
- Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421-7.
- Ott H, Weissmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Folster-Holst R. Molecular microarray analysis reveals allergen- and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:100-7.
- Ott H, Folster-Holst R, Merk HF, Baron JM. Allergen microarrays: a novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2010;20:54-61.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.

SAMENVATTING

Er is weinig bekend over de frequentie van specifieke IgE-gemedieerde voedselsensibilisatie bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem (CE). In deze retrospectieve studie werd voedselsensibilisatie, gemeten middels *component resolved diagnostics* (ISAC) bij volwassen patiënten, afhankelijk van de ernst van CE onderzocht. Wij zagen in 74,4% van alle CE-patiënten sensibilisatie voor ten minste één voedselallergeen. 20,4% van alle patiënten had een asymptomatische sensibilisatie. Sensibilisatie voor PR-10-gerelateerde voedselallergenen kwam het meest frequent voor (63,5%) onafhankelijk van de ernst van het eczeem. Van alle plantaardige voedselallergenen werd alleen sensibilisatie voor het pinda-allergeen nAra h 1 vaker gezien bij patiënten met ernstig CE. In de gehele onderzoekspopulatie hadden 75 patiënten (35,5%) een sensibilisatie voor een dierlijk allergeen. Het percentage was significant hoger bij ernstige CE-patiënten (51,4%) vergeleken met patiënten met mild/matig CE (27,7%). Met name sensibilisatie voor koemelkallergenen kwam vaker voor bij patiënten met ernstig CE vergeleken met patiënten met mild/matig eczeem.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – IgE-voedselsensibilisatie – ISAC – component-resolved diagnostics

SUMMARY

Limited data are available on the frequency of IgE mediated food sensitization in adults with atopic dermatitis (AD). Food sensitization was found in 74.4% of the AD patients. 20.4 % of the patients was sensitized without clinical symptoms. Sensitization to PR-10 related food allergens occurred most frequently (63.5%) independent of AD severity. Of all plant food allergens only sensitization to nAra h 1 was significantly more frequent in patients with severe AD. In the total group 75 patients with AD (35.5%) showed sensitization to a animal food allergen. The percentage was significantly higher in patients with severe AD CE (51.4%) compared to patients with mild/moderate AD (27.7%). In particular, sensitization to cow's milk occurred more frequent in severe AD patients, compared to patients with mild/moderate AD.

KEYWORDS

atopic dermatitis – IgE food sensitization – multiplexed allergen microarray – component-resolved diagnostics

Leverenzymstoornissen na protonpompremmers en azathioprinegebruik

J. van der Schaft¹, G. Kranenburg², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen³, M.S. de Bruin-Weller³

¹ Arts-onderzoeker Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Master student Geneeskunde, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

J. van der Schaft
UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl

Ernstig constitutioneel eczeem (CE) dat onvoldoende onder controle is met lokale therapie kan worden behandeld met orale immunosuppressiva. In Nederland is cyclosporine A (CsA) het enige orale immunosuppressivum dat geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE. Objectieve bijwerkingen (hypertensie en nierfunctiestoornissen), subjectieve bijwerkingen (gastro-intestinale klachten, hoofdpijn en vermoeidheid) en soms onvoldoende effect vragen om meer mogelijkheden voor de behandeling van CE.¹ Middelen van tweede keus in de behandeling van ernstig CE zijn azathioprine, mycophenolzuur en methotrexaat. Hoewel azathioprine niet is geregistreerd voor de

behandeling van CE, is er wel voldoende evidence vanuit de literatuur voor de werkzaamheid van de behandeling.²⁻⁴

Azathioprine is een purineantagonist met een immunosuppressief en cytotoxisch effect. Een van de enzymen betrokken bij de inactivatie van azathioprine is thiopurine-S-methyltransferase (TPMT). Een verlaagde enzymatische activiteit van het TPMT is geassocieerd met een dosisafhankelijke leukopenie en beenmergdepressie. Wanneer de TPMT-activiteit niet bekend is voor start van de behandeling wordt geadviseerd azathioprine te starten met een proefdosis van 50 mg/dag gedurende twee weken. Op geleide van laboratoriumbevindingen kan de dosering vervolgens worden verhoogd tot maximaal 3 mg/kg/dag (150-200 mg/dag). De laboratoriumcontroles (totaal bloedbeeld, serum creatinine, amylase en leverenzymen) dienen na twee, vier, zes en acht weken plaats te vinden, en daarna driemaandelijks in de onderhoudsfase. Het klinisch effect van azathioprine bij CE is meestal pas na acht tot twaalf weken merkbaar. Daarom wordt er regelmatig in de eerste fase prednison aan de behandeling toegevoegd.

Het afgelopen jaar presenteerden zich drie patiënten op de polikliniek met leverenzymstoornissen tijdens het gebruik van azathioprine. Opvallend was dat de leverenzymstoornissen bij al deze patiënten zijn ontstaan na het gebruik van een protonpompremmer. In dit artikel worden de patiënten beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Een 45-jarige vrouw presenteert zich op de polikliniek met een acrovesiculeus hand- en voetczeem waarvoor zij wordt behandeld met CsA. Deze behandeling moet echter worden gestaakt wegens nierfunctiestoornissen. Na uitgebreid laboratoriumonderzoek start patiënte met azathioprine 50 mg/dag in combinatie met prednison 30 mg/dag in een afbouwschema. Gedurende de eerste weken van de behandeling toont het laboratoriumonderzoek geen afwijkingen. De dosering azathioprine wordt na twee weken verhoogd naar 100 mg/dag en twee weken later naar 150 mg/dag. Vier weken later blijkt er sprake te zijn van een ernstige stijging van de leverenzymen (gamma-GT 614; ALAT 60).

Bij navraag over het gebruik van andere medicatie wordt duidelijk dat patiënte sinds enkele dagen omeprazol (20 mg/dag) slikt. Dit is voorgeschreven door de huisarts wegens maagklachten. De azathioprine wordt gecontinueerd en de omeprazol wordt direct gestaakt. Wekelijkse controle van de leverenzymen laat een dalende lijn zien met een volledige normalisatie na 11 weken. De maagklachten verdwijnen nadat de prednison is afgebouwd.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Een 52-jarige vrouw met CE in combinatie met acrovesiculeus handeczeem dat onvoldoende reageert op intensieve lokale therapie wordt gezien op de polikliniek. In het verleden heeft zij last van bijwerkingen gehad tijdens behandeling met CsA. Patiënte start met een proefdosis azathioprine en prednison 20 mg/dag in een afbouwschema. Na een week wordt de dosering azathioprine verhoogd naar 150 mg/dag. Wegens misselijkheid wordt de dosering na vier weken gereduceerd naar 100 mg/dag en wordt pantoprazol 20 mg voorgeschreven. Vier weken later is er een stijging van de leverenzymwaarden (gamma-GT 100; ALAT 42). De pantoprazol wordt gestaakt en de azathioprine wordt gecontinueerd. De leverenzymen worden intensief gemonitord en vijf weken na het staken van de pantoprazol tonen deze een volledige normalisatie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Een 65-jarige vrouw met CE en acrovesiculeus handeczeem start met een proefdosis azathioprine van 50 mg/dag en prednison 20 mg/dag in een afbouwschema. Onder monitoring van de laboratoriumwaarden wordt de azathioprine verhoogd naar 100 mg/dag en vervolgens naar 150 mg/dag. Zes weken later zijn de leverenzymwaarden sterk verhoogd (gamma-GT 545; ALAT 254). Patiënte blijkt wegens maagklachten omeprazol van haar echtgenoot te gebruiken. De omeprazol wordt gestaakt en de azathioprine wordt gecontinueerd. Patiënte krijgt het advies om de azathioprine niet meer in de ochtend, maar in de middag en avond in te nemen, waardoor de maagklachten verdwijnen. De leverenzymen worden intensief gemonitord en tonen een dalende tendens.

Tabel 1. ALAT- en gamma-GT-waarden voor, tijdens en na het gebruik van een protonpompremmer tijdens de behandeling met azathioprine.

	ALAT (U/L)			Gamma-GT (U/L)		
	Voor start azathioprine	Azathioprine gecombineerd met protonpompremmer	Na staken protonpompremmer	Voor start azathioprine	Azathioprine gecombineerd met protonpompremmer	Na staken protonpompremmer
Casus 1	10	60	8	16	614	28
Casus 2	25	42	7	16	100	21
Casus 3	14	254	50	22	545	27

BESPREKING

Tijdens het gebruik van azathioprine is frequent laboratoriumonderzoek noodzakelijk, met name vanwege de kans op leukopenie, beenmergdepressie en leverenzymstoornissen. Volgens het farmacotherapeutisch Kompas komen leverenzymstoornissen voor bij 0,1 tot 1% van de patiënten die met azathioprine worden behandeld.⁵

Na het retrospectief analyseren van een casus waarin een forse leverenzymstijging werd gezien tijdens de onderhoudsbehandeling met azathioprine, ontstond het vermoeden dat dit een verband zou kunnen hebben met het gelijktijdig gebruik van een recente gestarte protonpompremmer. Van protonpompremmers is namelijk ook bekend dat ze een stijging van de leverenzymen kunnen veroorzaken, deze bijwerking treedt op bij 0,1 tot 1% van de patiënten.⁶ Dit was het signaal om bij patiënten met leverenzymstoornissen tijdens het gebruik van azathioprine na te gaan of zij een protonpompremmer hadden gebruikt. Indien dit het geval was, werd de protonpompremmer gestaakt en de azathioprine gecontinueerd. In alle drie beschreven casus trad een geleidelijke normalisatie van de leverenzymen op na het staken van de protonpompremmer, terwijl de azathioprine in dezelfde dosering werd gecontinueerd.

Zowel vanuit de literatuur als in de dagelijkse praktijk blijkt dat het klinisch effect van azathioprine bij CE over het algemeen pas optreedt na enkele weken. Om deze reden wordt er regelmatig prednison toegevoegd in de eerste fase van de behandeling. Zowel azathioprine als prednison kunnen gastro-intestinale bijwerkingen geven. Behandeling met een protonpompremmer wordt bij deze symptomen regelmatig voorgeschreven, zo ook bij bovengenoemde patiënten. Wanneer de huisarts de protonpompremmer voorschrijft of wanneer de patiënt medicatie van een familielid gebruikt zoals in bovenstaande casus is beschreven, gebeurt dit zonder medeweten van de dermatoloog.

In de geraadpleegde literatuur is geen informatie gevonden over een mogelijke kinetische interactie tussen azathioprine en protonpompremmers.⁷⁻¹² Het lijkt in dit geval te gaan om een farmacodynamische interactie. Het gelijktijdige gebruik van twee geneesmiddelen die aanleiding geven tot stijging van de leverenzymen verklaart in dit geval de sterke stijging. Het normaliseren van het gamma-GT en ALAT na het staken van de protonpompremmers onder handhaving van de dosering azathioprine,

doet vermoeden dat het voornamelijk de protonpompremmer is geweest die heeft geleid tot de sterke stijging van de leverenzymwaarden. Bij het Lareb (Nederlands Bijwerkingencentrum) vormen protonpompremmers de derde groep geneesmiddelen waarbij het vaakst leverschade is gemeld. Dit hangt uiteraard ook samen met het veelvuldig gebruik van protonpompremmers.

CONCLUSIE

Bij het optreden van leverfunctiestoornissen tijdens het gebruik van azathioprine is het van belang na te vragen of de patiënt ook een protonpompremmer gebruikt. Daarnaast is het zinvol om bij het starten van azathioprine de patiënt te adviseren niet gelijktijdig een protonpompremmer te gebruiken.

LITERATUUR

1. Schmitt J, et al. Effectiveness of inpatient treatment on quality of life and clinical disease severity in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris – a prospective study. *Dermatology* 2007;214:68-76.
2. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
3. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
4. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
5. <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/a/azathioprine.asp> geraadpleegd op 11 februari 2014.
6. <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/p/pantoprazol.asp> geraadpleegd op 11 februari 2014.
7. Officiële productinformatie (SmPC) via <http://www.cbg-med.nl> geraadpleegd op 26 maart 2014.
8. KNMP Kennisbank.
9. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex Greenwood Village, Colorado, USA.
10. Baxter K. Stockley's Drug Interactions (digital version), 10th edition via <http://www.medicinescomplete.com/mc/index.htm> geraadpleegd op 26 maart 2014.
11. Pubmed via <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> geraadpleegd op 26 maart 2014.
12. Lareb Bijwerkingendatabank via <http://www.lareb.nl/Databank/Zoek-op-geneesmiddel.aspx> geraadpleegd op 26 maart 2014.
13. http://www.lareb.nl/Publicaties/2013_1_leverschade_PW.aspx geraadpleegd op 26 maart 2014.

SAMENVATTING

Azathioprine wordt regelmatig voorgeschreven als tweede keuze oraal immunosuppressivum bij de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem. Laboratoriumonderzoek, met name bloedbeeld en leverenzymen, moet regelmatig verricht worden tijdens de behandeling. In de beschreven drie casus traden leverenzymstoornissen op bij patiënten die azathioprine hadden gebruikt in combinatie met een protonpompremmer. Het stoppen van de protonpompremmer en continueren van de azathioprine in dezelfde dosis liet een normalisatie van de leverenzymen zien. Interactie tussen azathioprine en protonpompremmers is niet eerder in de literatuur beschreven. Bij het optreden van leverfunctiestoornissen tijdens het gebruik van azathioprine is het van belang na te vragen of de patiënt ook een protonpompremmer gebruikt. Daarnaast is het zinvol om bij het starten van azathioprine de patiënt te adviseren niet gelijktijdig een protonpompremmer te gebruiken.

TREFWOORDEN

azathioprine – maagbeschermer – protonpompremmer – leverenzymstoornissen

SUMMARY

Azathioprine is often prescribed as a second choice oral immunosuppressive drug in the treatment of severe atopic dermatitis. Laboratory investigation should be regularly performed during azathioprine treatment because of the potential risk of leucopenia and liver enzyme disturbances. In the three case described, liver enzyme disturbances occurred in patients who were treated with a combination of azathioprine and a proton pump inhibitor. Discontinuation of the proton pump inhibitor and continuation of azathioprine resulted in a normalization of the liver enzymes. Interaction between azathioprine and proton pump inhibitors has not previously been described in literature. Dermatologists should inform patients not to use proton pump inhibitors during azathioprine treatment.

KEYWORDS

azathioprine – stomach protector – proton pump inhibitor – liver function disturbances

Ziekteverzuim bij patiënten met constitutioneel eczeem

H. van Os-Medendorp¹, S. Noordermeer², J.A.C.J. de Groot³, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen⁴,
M.S. de Bruin-Weller⁴

- ¹ Verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ² Student Klinische Gezondheidswetenschappen, UMC Utrecht
- ³ Verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

H. van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker/
epidemioloog
UMC Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
E-mail: h.vanosmedendorp@umcutrecht.nl

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische huidaandoening die een nadelige invloed heeft op de kwaliteit van leven. Met name de ernst van de

huidaandoening, jeuk en slaapproblemen spelen hierbij een rol.¹ Uit de klinische praktijk blijkt dat CE ook kan leiden tot ziekteverzuim van werk of school of tot verminderde productiviteit op het werk. Vermoeidheid, als gevolg van slecht slapen, is in de spreekkamer een vaak gehoorde reden van ziekteverzuim. De zichtbaarheid van het eczeem zoals in het gelaat, in periodes van actief eczeem, is ook een reden dat met name jongere patiënten zich ziek melden op school of het werk. In het multidisciplinaire eczeemspreekuur van het UMC Utrecht worden naast de diagnostiek en behandeling ook de gevolgen van eczeem voor het dagelijks leven besproken. Alle patiënten hebben een consult bij de verpleegkundige waarbij die gevolgen geïnventariseerd worden. Als blijkt dat er problemen zijn op het werk als gevolg van eczeem, wordt de patiënt verwezen naar de maatschappelijk werker. Zij zoekt samen met de patiënt naar mogelijkheden om toch optimaal te functioneren op het werk. Samenwerking met de bedrijfsarts van de patiënt is daarbij essentieel. Om onderliggende problema-

tiel van ziekteverzuim in kaart te brengen is de Vragenlijst ArbeidsReintegratie (VAR)² bruikbaar. Deze lijst bestaat uit 78 items, onderverdeeld in 8 schalen, met vragen over factoren die herstel kunnen vertragen en kunnen leiden tot langdurig verzuim.³ De acht schalen zijn distress (psychische klachten), klachteninterferentie/ziektgedrag (de mate waarin klachten van invloed zijn op iemands functioneren), werkdruk, arbeidsonvrede, weinig regelmogelijkheden, vermijding/onzekerheid, perfectionisme/ijverigheid en belastende thuissituatie. Door multidisciplinaire zorg aan te bieden, kan de patiënt ook bij deze onderliggende problematiek begeleid worden.

De omvang van ziekteverzuim bij CE-patiënten in Nederland is niet bekend. In enkele studies is ziekteverzuim onder CE-patiënten onderzocht, waarbij het aantal dagen verzuim sterk varieert van 2,7-8,3 dagen per jaar^{4,5} tot 5,8 dagen per half jaar.⁶ Het is onduidelijk welke factoren leiden tot ziekteverzuim van werk of school. Onderzoek in patiënten met CE toonde aan dat de ernst van de aandoening⁴ een rol speelt. In studies in patiënten met andere chronische aandoeningen bleek dat ook de invloed op de kwaliteit van leven^{7,8} en controle over de aandoening⁹ van invloed zijn op ziekteverzuim. Het doel van deze studie is om inzicht te krijgen in de omvang van ziekteverzuim onder volwassen patiënten met CE en om de factoren die van invloed zijn op ziekteverzuim te verkennen.

METHODE

Een cross-sectionele studie is uitgevoerd in volwassen patiënten met CE op de polikliniek van het UMC Utrecht. Studieparameters betroffen ziekteverzuim over de laatste twee weken en het afgelopen jaar; ernst van de aandoening door middel van de *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM)^{10,11}, huidgerelateerde kwaliteit van leven met de *Skinindex*^{12,13} en psychosociale factoren gerelateerd aan werk door middel van de VAR.² Beschrijvende en univariate analyses zijn uitgevoerd over verzuim en gerelateerde factoren.

RESULTATEN

Steekproef

Data van 120 volwassen patiënten die in consult waren op de polikliniek Dermatologie van het UMC Utrecht zijn geanalyseerd. Van hen was 58% vrouw en de gemiddelde leeftijd was 36 jaar (sd 13,3). Alle patiënten hadden werk of combineerden werk met een opleiding. Ook had 57% een andere chronische aandoening (dit betrof vaak een atopische aandoening).

Ernst van het eczeem en de kwaliteit van leven

Van de deelnemers had 39% matig eczeem en 43% had ernstig tot zeer ernstig eczeem (gebaseerd op de indeling in ernst volgens de POEM).¹⁴ Daarnaast had 42% een ernstige beperking van de kwaliteit van leven; 34-72% scoorde hoog op de subschaal symptomen, emoties en functioneren van de *Skinindex* (tabel 1).

Tabel 1. Ernst van het eczeem, kwaliteit van leven en psychosociale werkgerelateerde factoren.

Variabele		Patiënten polikliniek (n = 120)
Ernst eczeem (POEM) (n, %)	Schoon/ bijna schoon (score 0-2)	5 (4%)
	Mild (score 3-7)	17 (14%)
	Matig (score 8-16)	47 (39%)
	Ernstig (score 17-24)	41 (34%)
	Zeer ernstig (score 25-28)	10 (8%)
Kwaliteit van leven (Skinindex 29)		
Symptomen (n,%)	score $\geq$ 52	86 (72)
Emoties (n,%)	score $\geq$ 39	58 (48)
Functioneren (n,%)	score $\geq$ 37	41 (34)
Totale score score (n,%)	score $\geq$ 44	50 (42)
Psychosociale werkgerelateerde factoren (VAR)		
Klachteninterferentie (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 31)	4 (3)
Distress (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 29)	27 (23)
Werkdruk (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 16)	47 (39)
Arbeidsonvrede (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 26)	44 (37)
Weinig regelmogelijkheden (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 17)	50 (42)
Belastende thuissituatie (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 15)	32 (27)
Vermijding/onzekerheid (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 24)	35 (29)
Perfectionisme/ijverigheid (n,%)	bovengemiddeld of hoge score ($\geq$ 37)	35 (29)

Psychosociale werkgerelateerde factoren

Voor de acht subschalen van de VAR zijn norm-scores vastgesteld voor mensen met ziekteverzuim langer dan twee weken. Van de patiënten uit deze steekproef scoorden 23-42% bovengemiddeld tot hoog op de schalen: distress, werkdruk, arbeids-onvrede, weinig regelmogelijkheden, vermijding/onze-kerheid, perfectionisme/ijverigheid en belas-tende thuissituatie. Drie procent scoorde boven-gemiddeld tot hoog op de schaal klachteninterfe-rientie/ziektegedrag (tabel 1).

Ziekteverzuim

Van alle patiënten verzuimde 24% in de laatste twee weken, 13% van alle patiënten verzuimde in de laat-ste twee weken als gevolg van CE. In het laatste jaar verzuimde 63%; 44% van alle patiënten verzuimde in het afgelopen jaar als gevolg van CE.

Factoren die van invloed zijn op verzuim

Het is nog niet duidelijk welke factoren samen-hangen met verzuim in de laatste twee weken; de eerste analyses laten echter zien dat er een positieve correlatie is tussen klachteninterferentie en ziekte-verzuim.

CONCLUSIE

De voorlopige resultaten laten zien dat ziektever-zuim van werk of school als gevolg van CE een veelvoorkomend probleem is. Hoewel een groot deel van deze patiëntengroep matig tot zeer ernstig eczeem heeft en een beperkte kwaliteit van leven, is de relatie tussen ziekte-ernst, kwaliteit van leven en ziekteverzuim nog niet aangetoond. Wel lijkt klachteninterferentie gerelateerd te zijn aan ziekte-verzuim. Dat 23-42% bovengemiddeld hoge scores heeft op werkgerelateerde factoren toont aan dat een chronische huidaandoening als CE van invloed is op iemands dagelijks functioneren. Eerder onder-zoek heeft aangetoond dat naast ziekteverzuim ook productiviteit op het werk wordt beïnvloed door opvlammingen van eczeem⁴ bijvoorbeeld door con-centratieproblemen. Naast ongemak voor de patiënt, brengen ziekteverzuim en verminderde productivi-teit veel kosten met zich mee.⁴ Dit toont de nood-zaak aan van multidisciplinaire zorg voor patiënten met CE waarbij omgaan met ziekteverzuim en functioneren op het werk belangrijke gesprekson-derwerpen zijn.

LITERATUUR

1. CBO. Richtlijn constitutioneel eczeem, 2006. Available at: www.diliguide.nl/document/1567. Accessed August, 2012.
2. Vendrig A.A. Vragenlijst Arbeidsreintegratie. 2013; Available at: <http://vendrig.praktijkinfo.nl/pagina/33/materialen-var/>. Accessed May, 2013.
3. Vendrig L, Hove M van, Meijel M van, Donceel P. Voorspellen van de verwachte verzuimduur met de Vragenlijst Arbeidsreintegratie (VAR). TBV (Tijdschrift voor bedrijfs- en verzekeringsgeneeskunde) 2011;19(1):7.
4. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32.
5. Torreló A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Prieto M, Cuervo J. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol* 2012;22:97-105.
6. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis-sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:255-9.
7. Boot CR, Gulden JW van der, Orbon KH, Vercoulen JH, Akkermans R, Weel C van, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: differences between workers with and without sick leave. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:357-62.
8. Schmitt JM, Ford DE. Work limitations and productivity loss are associated with health-related quality of life but not with clinical severity in patients with psoriasis. *Dermatology* 2006;213:102-10.
9. Boot CR, Vercoulen JH, Gulden JW van der, Borne BH van den, Orbon KH, Weel C van, et al. Sick leave in workers with asthma and COPD: the role of attitudes, perceived social norms and self efficacy. *Patient Educ Couns* 2005;58:192-8.
10. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004;140:1513-9.
11. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2012;67:99-106.
12. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996;107:707-13.
13. Prinsen CA, Lindeboom R, Sprangers MA, Legierse CM, de Korte J. Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors. *J Invest Dermatol* 2010;130:1318-22.
14. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol* 2013 Aug 19.

SAMENVATTING

Doel. Inzicht te krijgen in de omvang van ziekteverzuim onder volwassen patiënten met constitutioneel eczeem (CE) en om de factoren die van invloed zijn op ziekteverzuim te verkennen.

Methode. Cross- sectionele studie in volwassen patiënten met CE; variabelen betreffen werkverzuim, ernst eczeem (*patient oriented eczema measure*), kwaliteit van leven (Skindex) en psychosociale werkgerelateerde klachten (vragenlijst arbeidsreïntegratie).

Resultaten. 120 CE-patiënten met matig tot zeer ernstig eczeem zijn geïncludeerd; voorlopige resultaten laten zien dat 42% grote impact op de kwaliteit van leven ervaart en 23-42% scoort bovengemiddeld tot hoog op psychosociale werkgerelateerde klachten. 13% van alle patiënten verzuimde in de laatste twee weken als gevolg van CE. In het laatste jaar verzuimde 44% van alle patiënten als gevolg van CE. Er lijkt een positieve correlatie te zijn tussen klachteninterferentie (de invloed van klachten op iemands functioneren) en werkverzuim.

Conclusie. Voorlopige resultaten tonen aan dat ziekteverzuim als gevolg van CE een veelvoorkomend probleem is. De relatie tussen ziekte-ernst, kwaliteit van leven en ziekteverzuim is nog niet aangetoond. Wel lijkt klachteninterferentie gerelateerd te zijn aan ziekteverzuim.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – ziekteverzuim – kwaliteit van leven

SUMMARY

Aim. To explore the extent of sick leave and factors related to sick leave in patients with atopic dermatitis (AD).

Method. A cross sectional study was carried out in adult patients with AD; variables were sick leave; severity of AD (with the patient oriented eczema measure); quality of life (Skindex) and social occupational complaints (Dutch Work Reintegration Questionnaire).

Results. 120 patients were included with moderate to very severe AD; preliminary results showed that 42% experienced high impact on quality of life and 23-42% had above average to high scores on psychosocial work related complaints. In the previous two weeks, 13% of all patients took sick leave due to AD; 44% took sick leave due to AD in the last year.

Conclusion. Preliminary results showed that sick leave in patients with AD is a common problem, symptom interference appeared to influence sick leave.

KEYWORDS

atopic dermatitis – sick leave – quality of life

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Korte- en langetermijneffecten van een klinisch behandel- en trainingsprogramma

J. van der Schaft¹, D. van Berselaar², J.A.C.J. de Groot³, H. van Os-Medendorp⁴, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen⁵, M.S. de Bruin-Weller⁵

¹ Arts-onderzoeker Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Master student Geneeskunde, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Verpleegkundige onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

J. van der Schaft

UMCU

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl

Lokale corticosteroïden zijn nog steeds de hoeksteen van de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). In de praktijk blijkt echter dat de lokale cortico-

steroiden veel minder intensief gebruikt worden dan voorgeschreven, de instructies voor gebruik vaak onduidelijk zijn en een groot deel van de patiënten bang is voor bijwerkingen.^{1,2}

Goede instructie en begeleiding, bij voorkeur door een dermatologisch verpleegkundige gespecialiseerd in eczeemzorg, is een zeer belangrijke factor voor het slagen van de behandeling bij CE-patiënten. Deze begeleiding kan in de meeste gevallen poliklinisch (of eventueel in dagbehandelingssetting) plaatsvinden.

Binnen de polikliniek Dermatologie/Allergologie van het UMC Utrecht wordt al enige jaren poliklinische multidisciplinaire eczeemzorg geboden. Er blijft echter een groep van patiënten met ernstig en zeer moeilijk behandelbaar CE waarbij er geen langdurige remissie bereikt kan worden met deze intensieve poliklinische zorg, soms ook niet in combinatie met orale immunosuppressiva. Ook is er een groep patiënten die dermate uitgeput is vanwege het actieve eczeem dat zij niet meer in staat is de inspanning op te brengen voor een intensieve

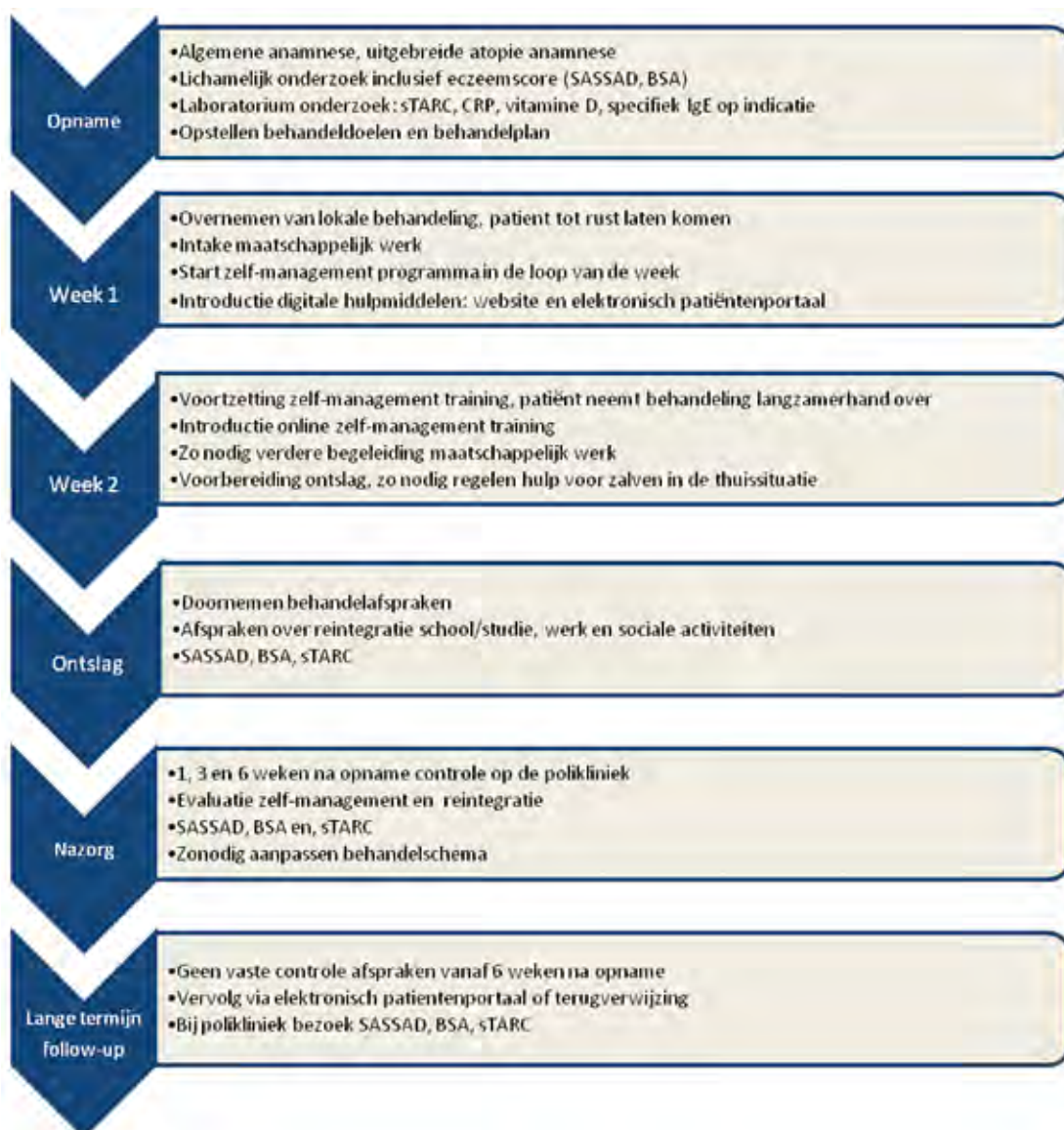
lokale behandeling in de thuissituatie. Voor deze groep patiënten is er binnen het UMC Utrecht een klinisch behandel- en trainingsprogramma ontwikkeld.

Het doel van de huidige studie was om over een periode van drie jaar te inventariseren wat de korte- en langetermijneffecten zijn van ons interventieprogramma.

PATIËNTEN EN METHODEN

Interventie

Het betreft een observationele, retrospectieve studie bij volwassen patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar CE die werden opgenomen op de afdeling Dermatologie van het UMC Utrecht in de periode van 1 maart 2010 tot 1 maart 2013. Gedurende de opname ondergingen alle patiënten een gestructureerd behandel- en trainingsprogramma (figuur 1). Na opname werden de patiënten teruggezien op vaste poliklinische follow-upmomenten na één, drie en zes weken.



Figuur 1. Klinisch behandel- en trainingsprogramma voor volwassen patiënten met moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem binnen het UMC Utrecht.

Na deze standaard follow-upvisites werden patiënten alleen zo nodig teruggezien. Alle patiënten kregen toegang tot het elektronisch patiëntenportaal.

Uitkomstmaten

Voor het meten van de activiteit van het eczeem werd gebruik gemaakt van de SASSAD-score (*Six Area, Six Sign, Atopic Dermatitis*).³ De uitgebreidheid van het eczeem werd berekend met de regel van 9 (0-100%) (BSA: *Body Surface Area*). De scores werden verricht door goed getrainde artsen en verpleegkundigen. Bij een deel van de patiënten werd eveneens de hoogte van het serum TARC bepaald (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*), deze waarde is een goede objectieve maat voor de ziekteactiviteit bij CE.⁴

Voor de langetermijnfollow-up werd gebruik gemaakt van de POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*).⁵ Deze zelfscorelijst bestaat uit zeven vragen over hoe vaak bepaalde klachten met betrekking tot het eczeem voorkomen per week. De indeling van de ernst van eczeem op basis van de POEM-score is: 0-2 nauwelijks eczeem, 3-7 mild eczeem, 8-16 matig eczeem, 17-24 ernstig eczeem en 25-28 zeer ernstig eczeem.⁶

Data-analyse

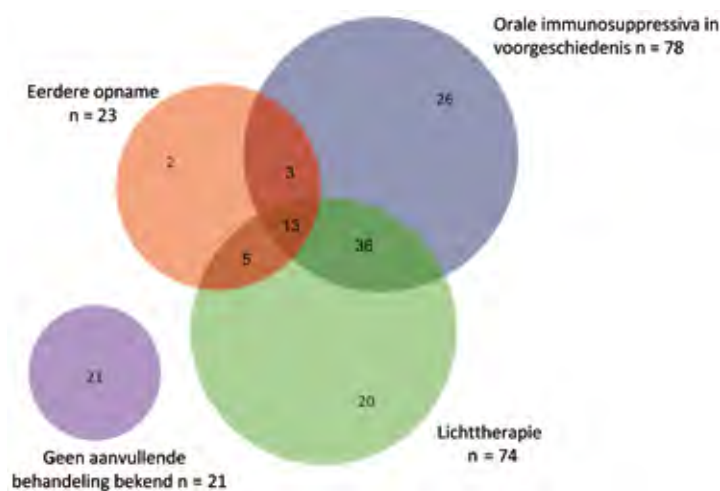
Opnameperiode

Voor het analyseren van het directe effect van het behandel- en trainingsprogramma werden de SASSAD en BSA gemeten bij opname en op de dag van ontslag.

Follow-upperiode

Voor de analyse van het langetermijneffect van het behandel- en trainingsprogramma werden de SASSAD en BSA op de dag van ontslag vergeleken met de SASSAD- en BSA-situatie op verschillende follow-upmomenten (T1: < 3 maanden na ontslag, T2: 3-6 maanden na ontslag, T3: 6-9 maanden na ontslag en T4: > 9 maanden na ontslag).

Om een indruk te krijgen van de activiteit van het eczeem van alle patiënten (dus ook de patiënten die via het elektronisch patiëntenportaal vervolgd werden of terugverwezen werden naar de verwijzer) werd in juni 2013 bij alle patiënten telefonisch een POEM afgenomen.



Figuur 2. Therapeutische voorgeschiedenis (n = 126).

Statistische methode

De data werden geanalyseerd met SPSS 20.0 (SPSS inc. Chicago IL, USA). De SASSAD-, BSA- en sTARC-waarden gedurende de opname en bij follow-up werden vergeleken met een gepaarde T-test bij normaal verdeelde data en met de wilcoxon-toets bij niet-normaal verdeelde data.

RESULTATEN

Baselinekarakteristieken

Er werden 126 patiënten met CE met in totaal 154 opnames geïdentificeerd. De karakteristieken van de patiënten zijn te zien in tabel 1. Bij 105/126 patiënten (83%) was er sprake van één opname gedurende de follow-upperiode van 3 jaar; bij 21/126 patiënten (17%) waren er heropnames binnen deze periode. In figuur 2 wordt de therapeutische voorgeschiedenis van de patiënten weergegeven.

In 76/154 opnames (49%) hadden de patiënten al poliklinische multidisciplinaire zorg ontvangen, maar bleef het eczeem desondanks toch onrustig. Bij 78/154 opnames (51%) was er sprake van ernstig eczeem en uitputting, waardoor de patiënt niet meer in staat leek de intensieve lokale zorg zelf uit te voeren.

Tabel 1. Baselinekarakteristieken.

Aantal patiënten, n	126
Geslacht, n (%)	
• Man	65 (52%)
• Vrouw	61 (48%)
Mediane leeftijd t.t.v. opname, jaren (IQR)	41 (23-53)
Aantal opnames, n	154
Opname frequentie, n	
• Eén opname	105
• Meerdere opnames	21

Tabel 2. Gegevens van 154 opnames (126 patiënten).

Mediane duur of opname, dagen (IQR)	11 (9-14)
Behandeling tijdens opname*	
• Intensivering lokale therapie, n	97
• Intensivering lokale therapie tijdens OIS, n	17
• Staken OIS, n	26
• Starten OIS, n	14

*Alle patiënten worden behandeld met klasse 3 lokale corticosteroïden tijdens opname.

OIS = Orale Immuno Suppressiva.

Tabel 3. Ernst van eczeem bij opname en ontslag.

	Opname	Ontslag	p-waarde
Mediane SASSAD (IQR) n = 99	32 (24-45)	11 (6-15)	0,00
Mediane BSA (IQR) n = 99	51 (36-69)	21 (12-33)	0,00
Mediane sTARC (pg/mL) (IQR) n = 59	5257 (2118-9265)	925 (515-1871)	0,00

Tabel 4. SASSAD, BSA en sTARC bij opname en ontslag (n = 105).

	Ziekteactiviteit	n	Ontslag	Follow-up	p-waarde ontslag-follow-up
T1: 0-3 mnd	Mediane SASSAD (IQR)	71	9 (6-14)	7 (4-11)	0,08
	Mediane BSA (IQR)	71	21 (12-30)	12 (5-24)	0,05
	Mediane sTARC (IQR)	28	1133 (454-2134)	865 (547-1470)	0,25
T2: 3-6 mnd	Mediane SASSAD (IQR)	38	10 (6-14)	9 (3-16)	0,98
	Mediane BSA (IQR)	38	21 (9-30)	15 (9-28)	0,96
	Mediane sTARC (IQR)	21	1050 (454-1804)	729 (365-3526)	0,96
T3 6-9 mnd	Mediane SASSAD (IQR)	18	12 (7-16)	11 (7-17)	0,79
	Mediane BSA (IQR)	18	23 (12-31)	14 (6-25)	0,48
	Mediane sTARC (IQR)	6	836 (702-1673)	1544 (834-2664)	0,35
T4 >9 mnd	Mediane SASSAD (IQR)	28	9 (5-13)	7 (5-13)	0,37
	Mediane BSA (IQR)	28	18 (11-29)	11 (4-27)	0,52
	Mediane sTARC (IQR)	13	918 (493-3193)	1246 (587-2606)	0,97

Opnameperiode

De mediane opnameduur van alle 154 opnames was 11 dagen (IQR 9-14). Meestal was het opnamedoel de optimalisering van de lokale therapie (114/154; 74%, tabel 2); in 17 gevallen (17/154; 11%) ging het om het optimaliseren van lokale therapie tijdens het gebruik van orale immunosuppressiva. In 26/154 opnames (17%) werden de orale immunosuppressiva gestaakt; tijdens 14/154 opnames (9%) werd tijdens opname gestart met orale immunosuppressiva. Van 99/154 opnames (64%) was er een SASSAD-score en een BSA beschikbaar bij start en aan het einde van de opname. Serum TARC was gemeten bij 59 van deze 99 opnames. Er bleek sprake van een significante daling van de SASSAD-score, BSA en sTARC aan het einde van de opname ten opzichte van vooraf (tabel 3).

Follow-upperiode

Voor analyse van het langetermijneffect van het behandel- en trainingsprogramma werd de SASSAD en BSA van patiënten met één opname bij ontslag vergeleken met de waarden op de verschillende follow-upmomenten (T1 t/m T4). De meeste patiënten hadden na de standaard follow-upmomenten (< 3 maanden) geen vaste afspraak meer, maar werden vervolgd via het elektronisch patiëntenportaal; hierdoor neemt het aantal patiënten met een SASSAD/BSA af in de loop van de tijd. In tabel 4 is te zien dat de SASSAD- en de BSA-scores in de follow-upperiode stabiel bleven na ontslag. Dit bleek ook bij de subgroep van patiënten waarbij de sTARC gemeten was.

Telefonische enquête en POEM-score

Alle 105 patiënten met één opname werden benaderd voor een telefonische enquête; 91/105 patiën-

ten (87%) konden worden bereikt. De gemiddelde (SD) POEM-score van deze patiënten was 12 (8), passend bij de classificatie matig eczeem. Er was geen verschil in POEM-score tussen de patiënten die op de polikliniek gezien waren op de verschillende follow-upmomenten en de patiënten die vervolgd waren via het elektronisch patiëntenportaal of waren terugverwezen.

DISCUSSIE

De resultaten laten zien dat het klinische multidisciplinaire behandel- en trainingsprogramma resulteert in een sterk significante daling van alle gemeten parameters op korte en lange termijn.

Van de in totaal 154 opnames zijn meetresultaten gedurende de opname bekend van 99 opnameperiodes (64%). Bij het verzamelen van gegevens binnen de routine van de dagelijkse praktijk door verschillende behandelaars is het niet verwonderlijk dat er soms meetmomenten missen. Er is echter sprake van een aselekt verlies van meetmomenten.

Eerdere studies naar klinische behandeling van CE laten vergelijkbare resultaten zien in kleinere groepen.⁷⁻⁹ De belangrijkste meerwaarde van de huidige studie is echter dat er ook gekeken is naar de langetermijnfollow-up. Bij 21/126 patiënten (17%) was er sprake van één of meerdere heropnames binnen de evaluatieperiode van 3 jaar; voor deze groep bleek het programma op de lange duur dus onvoldoende effectief. Bij deze patiënten was er veelal sprake van non-compliance, forse psychosociale problematiek en co-morbiditeit. Bij de meeste van deze patiënten bleek het na herhaalde opnames wel mogelijk een stabiele situatie te bereiken.

Bij 105/126 patiënten (83%) met een eenmalige opname bleef de ziekteactiviteit op de verschillende

follow-upmomenten laag, zelfs in de follow-up-periode > 9 maanden. Deze metingen konden maar bij een relatief klein aantal patiënten verricht worden, omdat een groot deel van de patiënten binnen de reguliere zorg vervolgd werden via het elektronisch patiëntenportaal of terugverwezen werden naar de verwijzer. Om toch een beeld te krijgen van de totale groep werd gekozen voor een telefonische evaluatie; de gemiddelde POEM van de totale groep bleek passend bij een matig eczeem.

Bij de groep onderzochte patiënten was er sprake van ernstig en moeilijk behandelbaar eczeem: dit blijkt onder andere uit de therapeutische voorgeschiedenis. Bovendien had de helft van de patiënten nog steeds een actief eczeem ondanks de voorafgaande intensieve multidisciplinaire zorg, soms in combinatie met orale immunosuppressiva; de andere helft was dusdanig uitgeput dat de behandelaar de patiënt niet meer instaat achtte de zorg zelf thuis uit te voeren. Een alternatief voor deze patiënten zou het poliklinisch starten met een oraal immunosuppressivum of verhogen van de dosis van het reeds gebruikte immunosuppressivum zijn. Bij aanvang van de opnames was er bij 43/154 opnames (28%) sprake van gebruik van orale immunosuppressiva: aan het eind van de opname was dit 31/154 (20%). Het klinische behandel- en trainingsprogramma resulteerde dus in een verbetering van het eczeem, terwijl het gebruik van orale immunosuppressiva afnam.

CONCLUDEREND

Het klinisch behandel- en trainingsprogramma voor volwassen patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar CE blijkt effectief op zowel korte als lange termijn bij het grootste deel van de patiënten. In de toekomst is het zinvol de evaluatie van het programma uit te breiden met het meten van kwaliteit van leven en van zelfmanagement.

SAMENVATTING

Binnen de polikliniek Dermatologie/Allergologie van het UMC Utrecht wordt poliklinische multidisciplinaire eczeemzorg geboden. Er is een groep van patiënten met ernstig en zeer moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE) waarbij er geen langdurige remissie bereikt kan worden. Ook is er een groep patiënten die dermate uitgeput is vanwege het actieve eczeem dat zij niet meer in staat is tot een intensieve lokale behandeling in de thuissituatie. Voor deze groep patiënten is er een klinisch behandel- en trainingsprogramma ontwikkeld. Het doel van de studie was om over een periode van drie jaar te inventariseren wat de korte- en langetermijneffecten zijn van ons interventieprogramma.

Voor het meten van de activiteit van het eczeem werd gebruik gemaakt van de SASSAD-score. De uitgebreidheid van het eczeem werd berekend met de regel van 9 (0-100%) (BSA: *body surface area*).

LITERATUUR

1. Zuberbier T, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32.
2. Charman CR, et al. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
3. Charman CR, et al. Reliability testing of the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score. *Br J Dermatol* 2002;146:1057-60.
4. Hijnen D, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-40.
5. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004;140:1513-9.
6. Charman CR, et al. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol* 2013; 169:1326-32.
7. Schmitt J, et al. Effectiveness of inpatient treatment on quality of life and clinical disease severity in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris – a prospective study. *Dermatology* 2007;214:68-76.
8. Fukuda H, et al. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J Dermatol* 2013;40:43-7.
9. Ayyalaraju RS, et al. Hospitalization for severe skin disease improves quality of life in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:249-54.

In totaal werden 126 patiënten met CE met 154 opnames geïdentificeerd. Bij 105/126 patiënten (83%) was er sprake van één opname gedurende de follow-upperiode van 3 jaar; bij 21/126 patiënten (17%) waren er heropnames binnen deze periode. De mediane opnameduur van alle 154 opnames was 11 dagen (IQR 9-14). Er bleek sprake van een significante daling van de SASSAD-score en BSA aan het einde van de opname ten opzichte van vooraf. De SASSAD- en BSA-scores bleven in de follow-upperiode stabiel na ontslag.

Concluderend blijkt het klinisch behandel- en trainingsprogramma voor volwassen patiënten met moeilijk behandelbaar CE effectief op zowel korte als lange termijn bij het grootste deel van de patiënten.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – klinische behandeling

SUMMARY

The outpatient clinic dermatology/allergy of the UMC Utrecht provides multidisciplinary care for adult patients with atopic dermatitis. However, in a subgroup of patients with very severe and difficult to treat atopic dermatitis (AD) long-term remission cannot be reached with outpatient treatment. A clinical treatment- and education program has been developed for this group of patients. The aim of this study was to investigate the short and long term effects of our clinical treatment- and education program over a period of 3 years. Eczema severity was measured with the SASSAD score. The extend of eczema was determined with the rule of 9 (0-100%) (BSA: body surface area).

In total, 126 patients with AD with 154 admissions were identified. In 105/126 patients there was one admission in the evaluation period: 21/126 patients (17%) had more than one admission within this period. The median duration of all 154 admissions was 11 days (IQR 9-14). There was a significant decrease of SASSAD score and BSA at the end of the admission compared to pre-admission. SASSAD and BSA scores remained stable in the follow-up period after discharge.

In conclusion, the clinical treatment and education program for adult patients with difficult to treat AD is effective in both the short-term and long-term in the majority of the patients.

KEYWORDS

atopic dermatitis – inpatient treatment

Advagraf® voor de behandeling van volwassenen met CE

J. van der Schaft¹, H. Röckmann², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen², M.S. de Bruin-Weller²

¹ Arts-onderzoeker Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

J. van der Schaft

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl

De meeste patiënten met constitutioneel eczeem (CE) kunnen worden behandeld met topicale corticosteroiden, topicale immunomodulatoren, teerpreparaten en/of UV-lichtbehandeling. Voor sommige patiënten zijn deze opties onvoldoende en deze patiënten moeten worden behandeld met orale immunosuppressiva. Vaak voorgeschreven orale immunosuppressiva bij de behandeling van ernstig CE zijn cyclosporine A (CsA), azathioprine, mycofenolzuur, methotrexaat en prednison. Voor al deze middelen is de klinische effectiviteit aangetoond, maar er is een groot tijdsverschil wanneer de klinische effectiviteit optreedt. CsA en prednison kunnen de activiteit van het eczeem snel verminderen; voor andere orale immunosuppressiva duurt het acht tot twaalf weken voordat er klinische effecti-

teit wordt bereikt.^{1,2} Bijwerkingen, zoals osteoporose en bijnierschorsinsufficiëntie zijn een beperking in het langdurig gebruik van orale corticosteroiden. De verhoogde kans op het ontwikkelen van hypertensie en een stijging van de serumcreatininespiegels beperken het langdurig gebruik van cyclosporine A.³ Tacrolimus met gereguleerde afgifte (Advagraf®) is sterk gerelateerd aan CsA. Bij gezonde vrijwilligers bleek Advagraf® een gunstiger veiligheidsprofiel te hebben dan CsA, vooral op de bloeddruk en nierfunctie.⁴ Behandeling met Advagraf® is mogelijk een alternatieve behandeling voor patiënten met ernstig CE die onvoldoende reageren op orale immunosuppressiva van eerste keus of patiënten die deze middelen vanwege bijwerkingen moeten stoppen. Het voordeel van Advagraf® vergeleken met andere tweedekeuzemiddelen is mogelijk de snelle klinische respons en de eenmaal daagse dosering, die de therapietrouw kan vergroten.

Het doel van deze studie was om de resultaten van zes maanden behandeling met Advagraf® in negen patiënten met ernstig CE te beschrijven.

METHODE**Patiënten**

Negen patiënten, vier mannen en vijf vrouwen (leeftijd 18 tot 68 jaar) met ernstig CE werden zes maanden behandeld met Advagraf® tussen september 2011 en december 2013. De baselinekarakteristieken

Tabel 1. Baselinekarakteristieken van de patiënten.

Patientkarakteristieken	Gemiddelde (SD) bij baseline
Leeftijd (jaren)	42.5 (16.4)
Geslacht (mannen/vrouwen)	4/5
SASSAD-score	31 (10)
BSA-score	62 (14)
Modified SCORAD-index	35 (9) ^a
SCORAD	48 (10) ^a
TARC-spiegel (pg mL ⁻¹)	3088 (1460)
POEM	20 (6) ^a

SASSAD, 'Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis'; BSA, 'body surface area'; TARC, 'thymus and activation-regulated chemokine'; POEM, 'patient oriented outcome measure'.

^a Ontbreekt in twee patiënten.

van de patiënten worden beschreven in tabel 1. Alle patiënten waren gestopt met verschillende andere orale immunosuppressiva wegens ineffectiviteit of bijwerkingen (tabel 2).

Advagraf[®] werd gestart met 0,2-0,3 mg/kg (lichaamsgewicht) en aangepast tijdens de behandeling op basis van klinische respons, bijwerkingen en serumtacrolimusspiegels. Tijdens de behandelperiode maakten patiënten gelijktijdig gebruik van emolliërs en topicale corticosteroïden (klasse III).

Uitkomstmaten

Na twee en vier weken en vervolgens iedere maand werden patiënten op de polikliniek gezien. Ziekteactiviteit werd gemonitord met de SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis), regel van 9 (0-100%) (BSA: Body Surface Area) en de (modified) SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis).^{5,6} Het serum TARC (thymus and activation-regulated chemokine) werd gemeten als objectieve maat voor ziekteactiviteit.⁷ De POEM (Patiënt-Oriented Eczema Measure)

werd gebruikt om de ziektelast ervaren door de patient te beoordelen.⁸ Laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, leukocytdifferentiatie, ASAT, ALAT, elektrolyten, ureum, creatinine, totaal cholesterol, HDL en LDL cholesterol en triglyceriden), serumtacrolimusspiegels en bloeddruk werden gecontroleerd. Bij ieder bezoek werd aan de patiënten gevraagd of zij last hadden gehad van bijwerkingen.

Statistische methode

De statistische analyses werden uitgevoerd in SPSS voor windows (IBM SPSS Statistics 20). Er werden non-parametrische testen gebruikt, omdat de data niet-normaal was verdeeld. Veranderingen in SASSAD, BSA, (modified) SCORAD, sTARC en POEM tijdens Advagraf[®]-behandeling werden vergeleken met de baseline met behulp van de wilcoxonstoets. Waarschijnlijkheidsniveaus van 0,05 en kleiner werden beschouwd als statistisch significant.

RESULTATEN

Negen patiënten werden behandeld met Advagraf[®] met een dosering die varieerde van 7 tot 15 mg/dag. Twee (22%) van de negen patiënten moesten de behandeling met Advagraf[®] voortijdig staken wegens misselijkheid (behandelduur 44 dagen) en een toename van het serum creatinine (behandelduur 62 dagen) (tabel 2). Deze bijwerkingen verdwenen bij beide patiënten na het staken van de Advagraf[®].

Uitkomstmaten van ziekteactiviteit

Figuur 1 toont het verloop van de verschillende uitkomstmaten tijdens de behandeling met Advagraf[®]. Na 2 weken Advagraf[®]-behandeling daalde de gemiddelde SASSAD-score (SD) van 31 (10) naar 15 (7) ($p = 0,02$) en de gemiddelde BSA van 62 (14) naar 43 (21) ($p = 0,02$). De gemiddelde modified SCORAD (SD) (beschikbaar voor 7 patiënten) daalde van 35 (9) naar 24 (8) ($p = 0,03$) en de SCORAD (SD) (beschikbaar voor 7 patiënten) van 48 (10) naar

Tabel 2. Gebruik van orale immunosuppressiva voor start van Advagraf[®].

Patiënt	Voorgeschiedenis orale immunosuppressiva voor de start van Advagraf [®]	Reden voor stoppen CsA in de voorgeschiedenis	Voortijdig gestopt met Advagraf [®] en reden indien ja
1	Azathioprine, CsA, mycophenolzuur, prednison	Ineffectiviteit	Nee
2	CsA	Hypertrichose, hypertensie	Nee
3	CsA, mycophenolaatmofetil, mycophenolzuur, prednison	Ineffectiviteit, stijging serum creatinine	Ja, misselijkheid
4	Azathioprine, CsA, mycophenolzuur, prednison	Hoofdpijn, vermoeidheid, hypertensie, stijging serum creatinine	Ja, stijging serum creatinine
5	Azathioprine, CsA, prednison	Ineffectiviteit	Nee
6	CsA	Tintelingen, griepachtige symptomen	Nee
7	CsA, MTX, mycophenolaatmofetil	Ineffectiviteit	Nee
8	CsA, mycophenolzuur, prednison	Toename serum creatinine	Nee
9	CsA, mycophenolzuur, prednison, prograf	Gastro-intestinale klachten	Nee

CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexaat.

35 (12) ($p = 0,02$). De gemiddelde sTARC-spiegel (SD) nam af van 3088 (1460) pg/mL naar 1079 (863) pg/mL ($p = 0,01$). De POEM score daalde van 20 (6) naar 14 (10) ($p = 0,03$).

Na 12 weken en 6 maanden Advagraf® behandeling was de ziekteactiviteit stabiel in de 7 patiënten die de behandelperiode voltooiden (6 maanden: gemiddelde SASSAD score 10 (4,9) ($p = 0,02$); gemiddelde BSA 22 (10) ($p = 0,02$); gemiddelde modified SCORAD 17 (9) ($p = 0,04$); gemiddelde SCORAD 28 (11) ($p = 0,04$); gemiddelde sTARC 1987 (2260) pg/mL ($p = 0,09$) en gemiddelde POEM score 12 (8) ($p = 0,08$).

Laboratoriumwaarden en subjectieve bijwerkingen

Tijdens de behandelperiode was er één patiënt met een toename van het serum creatinine van meer dan 30% vergeleken met de uitgangswaarde bij start van de behandeling. Bij deze patiënt werd de Advagraf® gestaakt, waarna het serum creatinine tot de uitgangswaarde van voor start van de behandeling normaliseerde. Bij de overige patiënten werden er geen klinisch relevante afwijkende laboratorium- of bloeddrukwaarden gevonden.

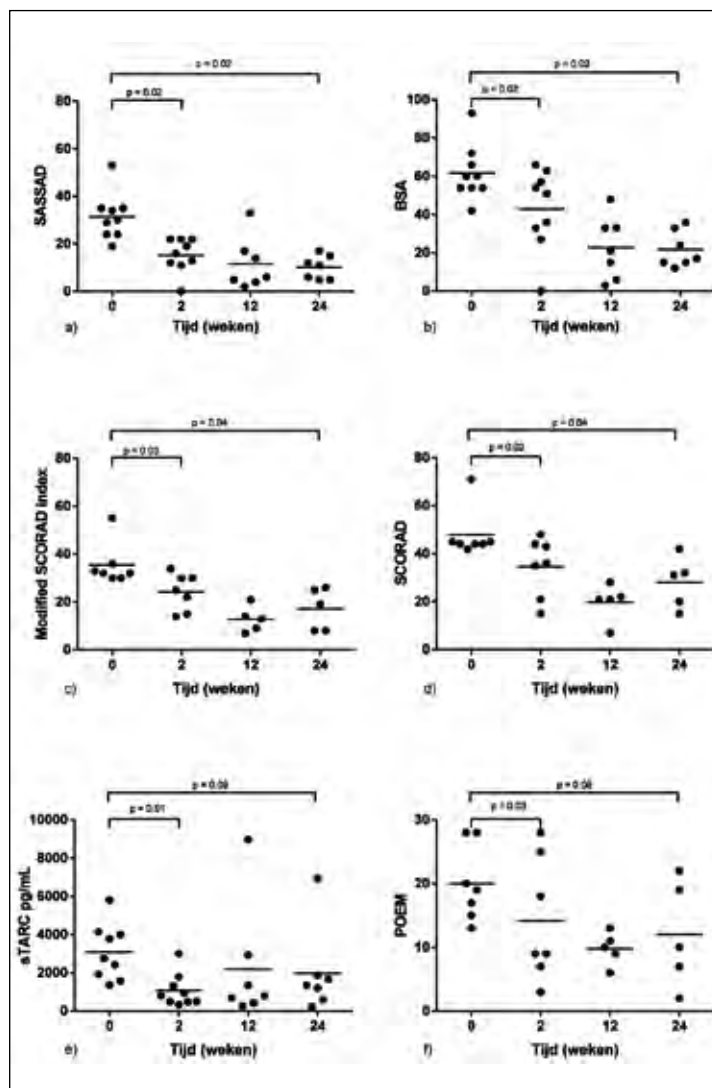
Er waren drie patiënten met misselijkheid tijdens het gebruik van Advagraf®. Dit was reden tot het staken van de behandeling in één patiënt, waarna de klachten verdwenen. Twee patiënten hadden kortdurend diarree en één patiënt obstipatie. Spierpijn werd door drie patiënten genoemd, duizeligheid door twee patiënten en een tremor door één patiënt. Eén patiënt had enkele dagen oedeem rondom de ogen en één patiënt had in de eerste maand van de behandeling een toename van de mictiefrequentie.

DISCUSSIE

De resultaten van deze studie laten zien dat Advagraf® snel effectief is bij patiënten met een zeer lastig te behandelen eczeem. De uitkomstmaten tonen al na twee weken een significante daling. Na twaalf weken en zes maanden zijn de uitkomstmaten in de meeste patiënten nog steeds significant afgenomen ten opzichte van voor de behandeling met Advagraf®.

Advagraf® en CsA zijn beide calcineurineremmers. CsA is in Nederland het enige oraal immunosuppressivum geregistreerd voor de behandeling van CE en tot op heden het middel van eerste keus. Het klinisch effect treedt snel op, meestal binnen twee weken. Na zes tot acht weken behandeling wordt een klinische verbetering van 55% (95% CI 48-62%) bereikt.³ Advagraf®-behandeling laat bij de patiënten in deze studie een vergelijkbaar tijdsbeloop in klinische respons zien.

Bijwerkingen vormen een probleem in het voorschrijven van CsA voor langere perioden. Een systematische review rapporteert een significante stijging van het serum creatinine in 11% van de patiëntmaanden van actieve behandeling met cyclosporine A. Hypertensie werd gerapporteerd in 6% van de patiëntmaanden en gastro-intestinale bijwerkingen in 40% van de patiëntmaanden.³ De geregleerde



Figuur 1. SASSAD ('Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis') (a), BSA ('body surface area') (b), ('modified') SCORAD ('Severity Scoring of Atopic Dermatitis') (c en d), TARC ('thymus and activation-regulated chemokine') (e) en POEM ('Patient Oriented Eczema Measure') (f) bij start en tijdens behandeling met Advagraf®. Scatter plots tonen gemiddelden en verdeling van de data.

afgifte van Advagraf® zou de kans op deze bijwerkingen mogelijk kunnen verminderen.⁴ In deze studie werd Advagraf® in één patiënt gestaakt vanwege een stijging van het serum creatinine. Deze patiënt was in het verleden behandeld met cyclosporine A en ook toen was er sprake van een stijging van het serum creatinine. Ondanks goede klinische respons moest een tweede patiënt de Advagraf® al binnen zes maanden staken wegens misselijkheid. Het gebruik van CsA in de voorgeschiedenis van deze patiënt had geen misselijkheidsklachten gegeven. Na het staken van de Advagraf® verdwenen de klachten in beide patiënten.

Ondanks het voortijdig staken van de Advagraf® bij twee patiënten, kan de behandeling als succesvol worden geclassificeerd in zeven (78%) van de negen patiënten. Bovendien bevat deze studie een selectie van patiënten met een zeer therapieresistent CE of bijwerkingen op andere middelen.

CONCLUSIE

De behandeling met Advagraf® is effectief in een groot deel van deze moeilijk behandelbare groep patiënten met CE. Voor de plaatsbepaling van Advagraf® is een vergelijkende studie met CsA als eerste keuze oraal immunosuppressivum bij ernstig CE noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Haeck IM, Knol MJ, Berge O ten, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.
2. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
3. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
4. Klein IH, Abrahams A, Ede T van, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002;73:732-6.
5. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135(suppl. 48):25-30.
6. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-19.
7. Hijnen D, de Bruin-Weller M, Oosting B, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-40.
8. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004;140:1513-19.

SAMENVATTING

Advagraf® (oraal tacrolimus met gereguleerde afgifte) is mogelijk een alternatieve behandeling voor patiënten met ernstig constitutioneel eczeem (CE) die onvoldoende reageren op meer gangbare orale immunosuppressiva, zoals cyclosporine A (CsA), azathioprine, mycophenolzuur en methotrexaat, of voor patiënten die deze middelen vanwege bijwerkingen moeten stoppen. Bij gezonde vrijwilligers bleek Advagraf® een gunstiger veiligheidsprofiel te hebben dan CsA, vooral op de bloeddruk en nierfunctie. In deze studie worden de resultaten van zes maanden behandeling met Advagraf® bij negen patiënten met ernstig en therapieresistent CE beschreven. De ziekteactiviteit werd gemonitord met behulp van de SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*), BSA (*Body Surface Area*) en (modified) SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*). Het serum TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*) werd gemeten als objectieve maat voor ziekteactiviteit. De POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) werd gebruikt om de ziektelast ervaren door de patiënt te beoordelen. Na twee weken behandeling was er een significante daling van alle uitkomstmaten. Na twaalf weken en zes maanden waren de uitkomstmaten nog steeds significant afgenomen ten opzichte van voor de start met Advagraf®. Twee van de negen patiënten moesten de Advagraf® voortijdig staken als gevolg van een toename van het serum creatinine en gastro-intestinale klachten. Voor patiënten met een zeer moeilijk behandelbaar CE waarin de behandelopties zeer beperkt zijn, lijkt Advagraf® een goed alternatief. Voor de plaatsbepaling van Advagraf® is een vergelijkende studie met CsA als eerste keuze oraal immunosuppressivum bij ernstig CE noodzakelijk.

TREFWOORDEN

Advagraf® – constitutioneel eczeem – orale immunosuppressiva

SUMMARY

Advagraf® is potentially an alternative treatment option in patients with severe atopic dermatitis (AD) and non-responsiveness and/or side effects to commonly used immunosuppressive drugs, such as cyclosporine A (CsA), azathioprine, mycophenolic acid and methotrexate. In healthy subjects, Advagraf® exerts a more favourable safety profile especially on blood pressure and renal function.

In this study the results of nine patients with severe recalcitrant AD treated with Advagraf® for 6 months are described. Disease activity was monitored using the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD), BSA (Body Surface Area) and (modified) SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Serum TARC (thymus and activation-regulated chemokine) was determined as an objective measure for disease activity. POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) was used to monitor disease impact experienced by the patient. All outcome measures were significantly decreased after 2 weeks of treatment compared to pre-treatment. The outcome measures were still significantly decreased after 12 weeks and 6 months compared to pre-treatment with Advagraf®. Two out of 9 patients had to discontinue Advagraf® within 6 months due to an increase in serum creatinine and gastrointestinal complaints.

Advagraf® can be a good alternative in patients with severe recalcitrant atopic dermatitis, in which treatment options are very limited. Future studies comparing Advagraf® with CsA as first choice drug in severe AD patients are needed.

KEYWORDS

Advagraf® – atopic dermatitis – oral immunosuppressive drugs

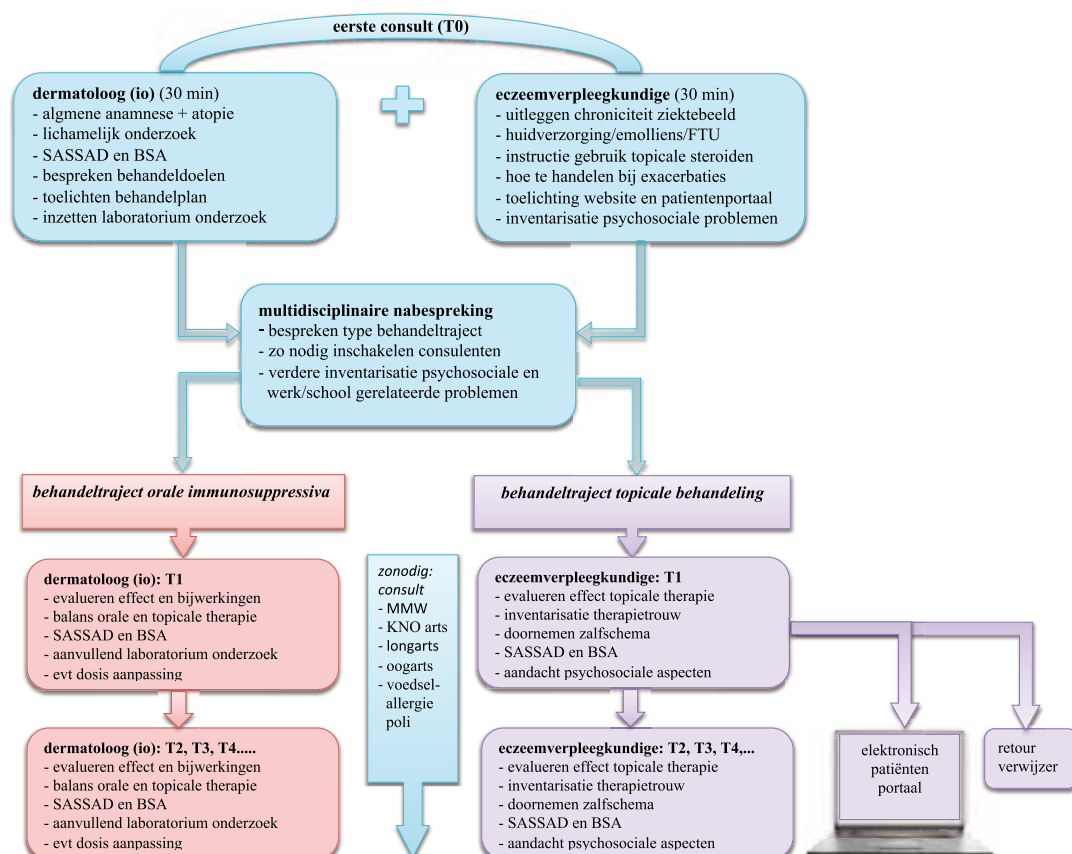
Korte- en langetermijneffecten van de multidisciplinaire eczeemzorg

S.J.C. van der Vliet¹, J. van der Schaft², A.C.J. de Groot³, J. Beutler⁴, H. Van Os-Medendorp⁵, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen⁶, M.S. De Bruin-Weller⁶

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ³ Eczeemverpleegkundig, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Research nurse, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁵ Verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:
S.J.C. van der Vliet
UMC Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
E-mail: s.j.c.vandervliet-3@umcutrecht.nl

Constitutioneel eczeem (CE) is één van de meest voorkomende chronische inflammatoire huidziekten bij kinderen en volwassenen.¹ Het chronische intermitterende beloop van CE vraagt om deskun-



Figuur 1. Poliklinisch zorgpad constitutioneel eczeem.

dige multidisciplinaire begeleiding van de patiënt; de rol van de dermatologisch verpleegkundige is daarbij essentieel. Er zijn echter weinig gegevens bekend over de korte- en langetermijneffecten van multidisciplinaire poliklinische eczeemzorg in de dagelijkse praktijk.

Patiënten met CE die in zorg zijn in het UMCU worden begeleid door een multidisciplinair team, bestaande uit een dermatoloog, een verpleegkundige en zo nodig een maatschappelijk werker (figuur 1). Bij het eerste polibezzoek worden de patiënten gezien door een dermatoloog (i.o.) en een eczeemverpleegkundige. Alle patiënten krijgen uitgebreide voorlichting over het chronische intermitterende karakter van CE, dagelijkse huidverzorging, het adequaat toepassen van de topicale corticosteroiden en handvaten voor het opvangen van exacerbaties. Daarnaast is er psychosociale ondersteuning: copingstrategieën, regulering van slaap en doorbreken van de jeuk-krab-cyclus. Afhankelijk van het type behandeltraject, worden vervolgspraken gemaakt bij de dermatoloog (i.o.) of eczeemverpleegkundige. Tevens bestaat de mogelijkheid om patiënten te begeleiden via het elektronisch patiëntenportaal: via een beveiligde internetverbinding hebben patiënten toegang tot hun eigen elektronisch patiëntendossier (EPD) met mogelijkheden voor e-consult met eczeemverpleegkundige en e-learning (zelfmanagement).

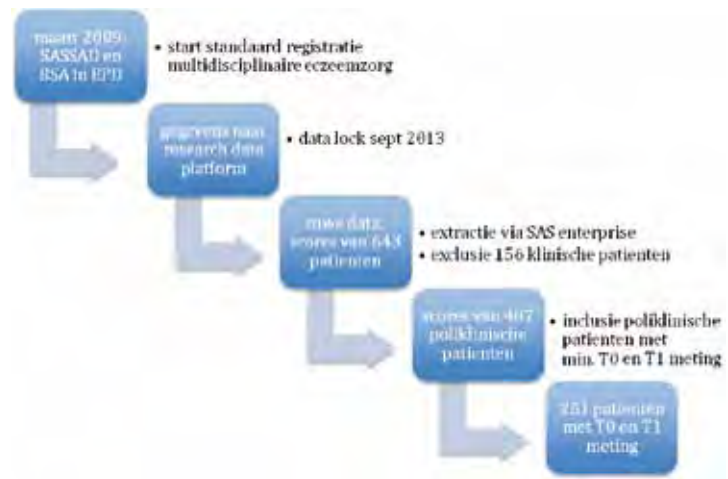
PATIËNTEN EN METHODE

Interventie

Het betreft een retrospectieve observationele studie naar de korte- en langetermijneffecten van de multidisciplinaire poliklinische eczeemzorg aan volwassen patiënten met CE binnen het UMCU tussen maart 2009 en september 2013. Selectie van patiënten vond plaats door extractie van eczeemscores uit het EPD (figuur 2). Deze eczeemscores werden vanaf maart 2009 direct in het EPD ingevoerd en berekend. Patiënten werden geïncludeerd indien er eczeemscores beschikbaar waren bij het eerste polibezzoek (To) en bij ten minste één follow-upbezoek binnen drie maanden (T1). Klinische patiënten werden uitgesloten. Indien beschikbaar werden tevens gegevens verzameld van de follow-upbezoeken: T2: 3-6 maanden, T3: 6-9 maanden en T4: > 9 maanden.

Uitkomstmaten

De ernst van het CE werd gemeten met de *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD)-score.² De uitgebreidheid van het CE werd gemeten door het totale aangedane lichaamsoppervlak, *Body Surface Area* (BSA) te berekenen, variërend van 0-100%. De scores werden verricht door goed getrainde dermatologen (i.o.) en verpleegkundigen. Het medicatiegebruik werd geclassificeerd in zeven categorieën: 1: alleen emolliërs, 2: klasse 1-2-topicale corticosteroiden, 3: klasse 3-4-topicale corticosteroiden, 4: topicale immunomodulatoren (TIM's), 5: teerpreparaten, 6: prednison stootkuur, 7: orale immunosuppressiva (OIS).



Figuur 2. Selectie van patiënten met eczeemscores geregistreerd in het EPD.

De data werden geanalyseerd met SPSS versie 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

RESULTATEN

Baselinekarakteristieken

In totaal werden 251 patiënten geïncludeerd, waarvan 141 (56,2%) vrouwen en met een gemiddelde (SD) leeftijd van 34,0 (14,0) jaar. Op To was de gemiddelde (SD) SASSAD 23,7 (12,7) en de gemiddelde (SD) BSA 37,6 (22,1).

SASSAD en BSA

Tabel 1 geeft een overzicht van de gemiddelde SASSAD en BSA op To, T1, T2, T3 en T4. Alle 251 patiënten hadden een To- en T1-meting. In deze groep daalde de gemiddelde SASSAD significant tussen To en T1 van 23,7 naar 7,7 ($p < 0,001$) en de gemiddelde BSA van 37,6 naar 14,7 ($p < 0,001$). Van 113 patiënten waren er metingen beschikbaar van 2 follow-upbezoeken (T1 en T2). In deze groep daalde de gemiddelde SASSAD significant van 26,3 op To naar 8,3 op T1 en 7,4 op T2 ($p < 0,001$); de gemiddelde BSA daalde van 41,5 op To naar 17,2 op T1 en 14,4 op T2 ($p < 0,001$). Veertig patiënten hadden metingen bij 3 follow-upbezoeken (T1, T2 en T3). In deze groep daalde de gemiddelde SASSAD en BSA significant, respectievelijk van 28,5 op To naar 7,4 op T1 ($p < 0,001$) en van 47,7 op To naar 16,3 op T1 ($p < 0,001$). Deze scores bleven stabiel laag tot en met T3. In de 22 patiënten met 4 follow-upmetingen (T1, T2, T3, T4) daalden de gemiddelde SASSAD en BSA significant tussen To en T1 van respectievelijk 32,9 naar 8,1 ($p < 0,001$) en van 51,6 naar 18,0 ($p < 0,001$). Tot en met T4 bleven deze scores stabiel laag. In figuur 3 worden de gemiddelde SASSAD- en BSA-waarden op de verschillende follow-upbezoeken grafisch weergegeven.

Medicatiegebruik

Eerste polibezzoek (To)

Op To gebruikten 174/251 (69,3%) patiënten klasse 3-4-topicale corticosteroiden. Klasse 1 en

Tabel 1. Gemiddelde SASSAD en BSA tijdens verschillende polibezoeken.

	N	Ernst eczeem	To	T1 M: 42dgn	T2 M: 127dgn	T3 M: 217dgn	T4 M: 337dgn
To-T1	251	SASSAD (SD) BSA (SD)	23,7 (12,7) 37,6 (22,1)	7,7 (7,0) 14,7 (14,9)			
To-T3	113	SASSAD (SD) BSA (SD)	26,3 (13,9) 41,5 (22,3)	8,3 (7,3) 17,2 (15,7)	7,4 (6,6) 14,4 (14,4)		
To-T3	40	SASSAD (SD) BSA (SD)	28,5 (15,4) 47,7 (22,3)	7,4 (6,0) 16,3 (13,2)	8,4 (6,9) 16,4 (13,3)	8,8 (6,2) 17,7 (12,5)	
To-T4	22	SASSAD (SD) BSA (SD)	32,9 (16,4) 51,6 (22,8)	8,1 (6,3) 18,0 (13,4)	9,8 (7,4) 15,3 (13,8)	10,1 (6,9) 18,7 (14,8)	9,5 (7,0) 18,6 (13,9)

To: eerste polibezook; T1: < 3 mnd; T2: 3-6 mnd; T3: 6-9 mnd en T4: > 9 mnd.

M: mediaan; SD: standaarddeviatie.

2-topicale corticosteroiden werden gebruikt door 37/251 (14,7%) patiënten, teerpreparaten door 7/251 (2,8%) en TIM's door 25/251 (10,0%) patiënten. Bij 11/251 (4,4%) was er sprake van kortdurend prednison-gebruik en 27/251 (10,8%) patiënten gebruikten andere vormen van OIS.

To-T1

De verandering in medicatiegebruik tussen To en het eerste follow-upbezoek (T1) is weergegeven in figuur 4. Het aantal patiënten dat topicale corticosteroiden uit klasse 3-4 kreeg voorgeschreven steeg van 174/251 (69,3%) naar 233/251 (92,8%) tussen To en T1. In deze periode was er een daling van het aantal patiënten met klasse 1-2-corticosteroiden van 37/251 (14,7%) naar 9/251 (3,6%). Het totaal aantal patiënten met OIS steeg van 27/251 (10,8%) naar 46/251 (18,3%). Om een indruk te krijgen van het effect van uitgebreide instructies voor het adequaat gebruik van topicale steroiden volgens de *Finger Tip Unit* (FTU) werd een separate analyse gedaan van de groep patiënten die tussen To en T1 klasse 3-4-topicale corticosteroiden bleven gebruiken. In deze subgroep

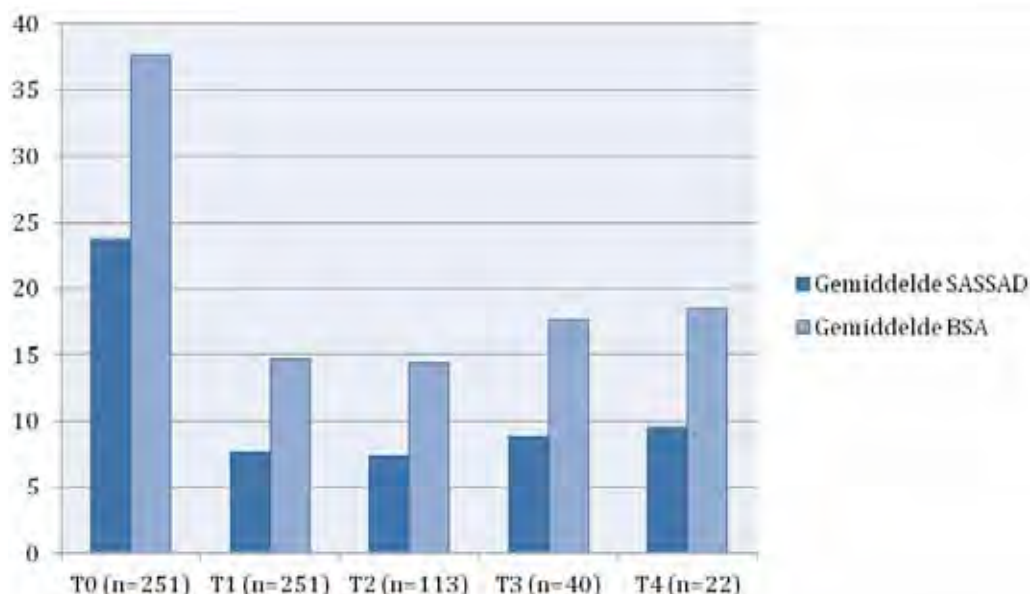
(n = 101) daalde de gemiddelde SASSAD en BSA tussen To en T1 significant van 23,4 naar 8,4 en 38,5 naar 16,3 respectievelijk ($P < 0,001$).

Verdere follow-up T1-T4

Het complete overzicht van medicatiegebruik op To, T1, T2, T3 en T4 is te zien in tabel 2.

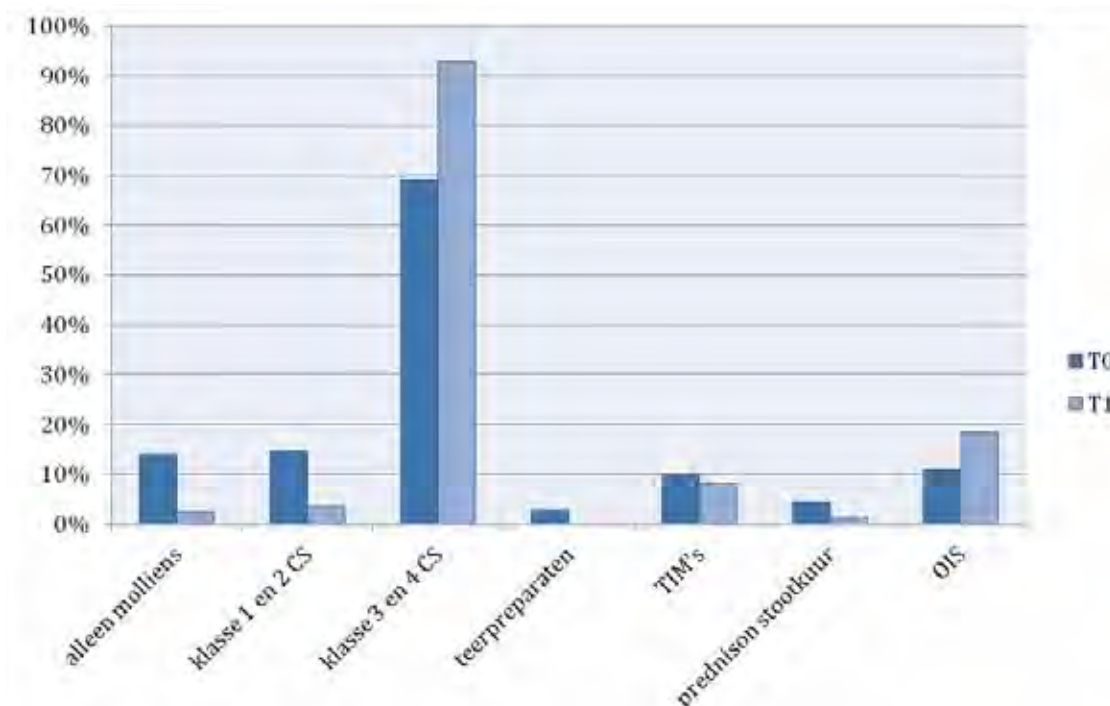
DISCUSSIE

Deze studie laat zien dat de multidisciplinaire poliklinische zorg binnen het UMCU bij een grote groep van 251 volwassen CE-patiënten resulteert in significante daling van de activiteit van het eczeem op korte en lange termijn. Ernst van het CE, gemeten met SASSAD en BSA, daalde significant met respectievelijk 68% en 61% tussen het eerste polibezook en het eerste follow-upbezoek. Deze significante verbetering in de ernst van CE bleef gedurende de gehele verdere follow-upperiode (T2-T4) bestaan. Registratie van ziekte-ernst binnen de dagelijkse praktijk is van groot belang voor het meten van de kwaliteit van zorg en het opstellen van reële behandeldoelen samen met de patiënt. Sinds maart 2009



Figuur 3. gemiddelde SASSAD en BSA op de verschillende polibezoeken.

To: eerste polibezook; T1: < 3 mnd; T2: 3-6 mnd; T3: 6-9 mnd en T4: > 9 mnd.



Figuur 4. De verandering in medicatie gebruik tussen het eerste polibezzoek (T₀) en het eerste follow-up bezoek (T₁). CS: topicale corticosteroïden; TIM: topicale immunomodulatoren; OIS: orale immunosuppressiva.

Tabel 2. Medicatie gebruik tijdens de verschillende polibezoeken.

	N	Behandeling	T ₀	T ₁ M: 42dgn	T ₂ M: 127dgn	T ₃ M: 217dgn	T ₄ M: 337dgn
To - T ₁	251	Alleen emolliëns Klasse 1 of 2 CS Klasse 3 of 4 CS Teerpreparaten TIM's Prednison stootkuur Orale immunosuppressiva	13,9% 14,7% 69,3% 2,8% 10,0% 4,4% 10,8%	2,4% 3,6% 92,8% - 8,4% 1,2% 18,3%			
To - T ₂	113	Alleen emolliëns Klasse 1 of 2 CS Klasse 3 of 4 CS Teerpreparaten TIM's Prednison stootkuur Orale immunosuppressiva	14,2% 11,5% 71,7% 1,8% 9,7% 5,3% 14,2%	1,8% 2,7% 93,8% - 6,2% 0,9% 25,7%	8,0% 2,7% 87,6% - 5,3% - 23,9%		
To - T ₃	40	Alleen emolliëns Klasse 1 of 2 CS Klasse 3 of 4 CS Teerpreparaten TIM's Prednison stootkuur Orale immunosuppressiva	17,5% 5,0% 70,0% - 15,0% 2,5% 15%	5,0% 2,5% 90,0% - 7,5% 2,5% 42,5%	2,5% 2,5% 90,0% - 5,0% - 42,5%	2,5% 2,5% 95,0% - 15,0% 5,0% 45%	
To-T ₄	22	Alleen emolliëns Klasse 1 of 2 CS Klasse 3 of 4 CS Teerpreparaten TIM's Prednison stootkuur Orale immunosuppressiva	4,5% 9,1% 77,3% - 22,7% - 13,6%	9,1% 4,5% 81,8% - 4,5% 4,5% 54,5%	4,5% 4,5% 81,8% - 9,1% - 54,5%	4,5% 4,5% 90,9% - 18,2% - 54,5%	- 4,5% 95,5% - 22,7% - 45,5%

To: eerste polibezzoek; T₁: < 3 mnd; T₂: 3-6 mnd; T₃: 6-9 mnd en T₄: > 9 mnd.
CS: topicale corticosteroïden; M: mediaan.

bestaat binnen het UMCU de mogelijkheid eczeemscores in te voeren en te laten berekenen in het EPD. Recent is daarbij de mogelijkheid gekomen om deze scores direct te extraheren vanuit het EPD naar het researchdataplatform; dit biedt de mogelijkheid analyses uit te voeren met brongegevens. Het aantal missing data binnen deze studie in de dagelijkse praktijk was relatief laag: slechts 15% kan worden beschouwd als missing data door het ontbreken van SASSAD en BSA in het EPD gedurende een polibezzoek. Aangezien de patiënten waarbij het eczeem onder controle was zoveel mogelijk vervolgd werden via het eczeemportaal, neemt logischerwijs het aantal patiënten met een polikliniekbezoek (en daarbij eczeemscore) af naarmate de tijd vordert. Zorg via het elektronisch patiëntenportaal bleek bij eerder onderzoek even effectief als face-to-face contacten maar leverde minder kosten op.³ Door dit beleid trad er een selectie op van meer ernstige CE-patiënten tijdens de verdere follow-upbezoeken op de polikliniek; baseline SASSAD en BSA werden dan ook hoger in de groepen met meer follow-upmomenten. Zoals te verwachten, nam ook het percentage patiënten met OIS toe naarmate de follow-upperiode langer werd; deze patiënten moesten op regelmatige tijdstippen gezien worden op de polikliniek voor laboratoriumonderzoek en eventuele dosisaanpassingen. De meeste patiënten in de onderzochte groep gebruikten topicale corticosteroiden, met name klasse 3. Een relatief grote groep patiënten (40%) die bij het eerste bezoek klasse 3-4-topicale corticosteroiden gebruikten, konden deze therapie voortzetten tot het eerste follow-upbezoek, echter met het verschil dat ze duidelijke instructies en ondersteuning van een eczeemverpleegkundige kregen en de topicale corticosteroiden gingen gebruiken volgens de FTU-methode. In deze subgroep werd een significante daling van gemiddelde SASSAD en BSA gezien tussen To en T1. Het is gebleken dat educatieprogramma's een gunstig effect hebben op de therapietrouw van topicale therapie, ziekte-ernst en kwaliteit van leven.⁴ Bij de extractie van SASSAD- en BSA-scores in de periode maart 2009 tot september 2013 bleek er bij

156 patiënten sprake van een klinische behandeling voor het CE. Bij circa de helft van deze patiënten bleek het niet mogelijk het eczeem voldoende in remissie te krijgen op het multidisciplinaire eczeemspreekuur. De andere helft van de patiënten was dusdanig uitgeput dat er geen poging tot poliklinische behandeling werd gedaan. Na een intensief klinisch behandel- en trainingstraject werd bij bijna alle patiënten wel remissie bereikt. Er blijft dus een beperkte groep patiënten met ernstig, moeilijk behandelbaar CE, waarbij intensieve poliklinische begeleiding tekortschiet.

CONCLUSIE

De multidisciplinaire poliklinische zorg in het UMCU blijkt bij het grootste deel van de volwassen patiënten effectief op zowel korte als lange termijn. Een beperking van de huidige evaluatiestudie is het ontbreken van zelfscorelijsten en kwaliteit-van-levenmetingen. Vanaf januari 2014 zijn deze metingen toegevoegd aan de evaluatieparameters van de dagelijkse zorg en worden deze metingen ook uitgevoerd bij patiënten die vervolgd worden in het elektronisch patiëntenportaal.

LITERATUUR

1. Williams HC. Epidemiology of human atopic dermatitis: seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol* 2013;24:3-e2.
2. Berth-Jones J. The Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135 (suppl. 48):25-30.
3. Os-Medendorp H van, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, et al. E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training. *Br J Dermatol* 2012;166:1060-8.
4. Bes J de, Legierse M, Prinsen C, Korte J de. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2011;91:12-7.

SAMENVATTING

Doel van de studie. Evaluatie van korte- en langetermijneffecten van de multidisciplinaire poliklinische eczeemzorg in het UMCU bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem (CE).

Methoden. Retrospectieve observationele studie bij volwassen patiënten met CE die werden behandeld op het multidisciplinair eczeemspreekuur tussen maart 2009 en september 2013. Activiteit van eczeem, gemeten middels *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) severity score en *Body Surface Area* (BSA), en topicale en systemisch immunosuppressieve behandeling werden gemeten bij eerste polibezzoek (To), < 3 maanden (T1), 3-6 maanden (T2), 6-9 maanden (T3) en > 9 maanden (T4).

Resultaten. 251 patiënten werden geïncludeerd (141 vrouwen, 110 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 34 jaar. Gemiddelde SASSAD en BSA waren respectievelijk 23,7 en 37,6 op To. Gemiddelde SASSAD daalde met

67,5% en de gemiddelde BSA met 60,9% tussen To en T1 ($p < 0,001$). Deze significante verbetering in eczeemactiviteit bleef gedurende de gehele follow-upperiode bestaan. Het aantal patiënten die klasse 3- en 4-corticosteroiden kregen voorgeschreven steeg van 69,3% naar 92,8% tussen To en T1 en degenen die systemische therapie kregen voorgeschreven van 10,8% naar 18,3%.

Conclusies. De multidisciplinaire poliklinische eczeemzorg in het UMCU resulteert in een significante daling van de ernst van het eczeem zowel op korte als op lange termijn. Een groot deel van dit positieve effect kan worden toegeschreven aan uitgebreide en herhaaldelijke uitleg over correct gebruik van topicale therapie en algemene huidverzorging door de eczeemverpleegkundige.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – multidisciplinaire poliklinische zorg – behandeling – SASSAD

SUMMARY

Objectives. To evaluate the short-term and long-term efficacy of our multidisciplinary outpatient care program in adult atopic dermatitis patients.

Methods. This is an observational retrospective study of adult patients with AD who were seen at the outpatient department of Dermatology of the UMC Utrecht between March 2009 and September 2013. Eczema activity, as measured by Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score and Body Surface Area (BSA) involvement, and topical and systemic immunosuppressive treatment were assessed at initial visit (To), < 3 months (T1), 3-6 months (T2), 6-9 months (T3) and > 9 months (T4).

Results. 251 patients were included (141 women, 110 men) with a mean age of 34 years. Mean SASSAD and BSA were respectively 23.7 and 37.6 at To. Mean SASSAD reduced by 67.5% and mean BSA by 60.9% from To to T1 ($p < 0.001$). The significant improvement

in eczema activity persisted during the entire follow-up period. The number of patients who were prescribed potent to very potent corticosteroids increased from 69.3% to 92.8% between T1 and T2 and those who were prescribed systemic therapy from 10.8% to 18.3%.

Conclusions. Outpatient multidisciplinary eczema care in the UMCU resulted in a significant reduction in severity of eczema both in the short and long term. A large part of this positive effect can be explained by repeated treatment and general skin care instructions by the dermatological nurse.

KEYWORDS

atopic dermatitis – multidisciplinary outpatient care – treatment – SASSAD

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

De lichaamssamenstelling van volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

E. Leenman¹, M.S. de Bruin-Weller², Y.C. Luiking³, K. van Norren⁴, D.J. Hijnen²

¹ Geneeskundestudent, Universiteit Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Research manager, Danone Research

⁴ Senior scientist, Danone Research

Correspondentieadres:

Dirk-Jan Hijnen

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: d.j.hijnen@umcutrecht.nl

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische inflammatoire huidaandoening met een prevalentie van 2-15% bij volwassenen in de ontwikkelde landen.^{1,2} CE is een heterogene, multifactoriële ziekte, gerelateerd aan andere atopische aandoeningen, zoals astma, allergische rinitis en voedselallergie.^{3,4} Op zoek naar beïnvloedbare risicofactoren hebben een aantal recente studies het verband tussen

lichaamsgewicht en CE onderzocht. Daaruit bleek een positieve correlatie tussen obesitas en CE op volwassen leeftijd.^{5,7} In het UMC Utrecht hadden we echter een tegenovergestelde indruk. Onze volwassen patiënten met matig tot ernstig CE lijken vaak juist erg slank of zelfs mager. Een lager lichaamsgewicht kan het gevolg zijn van een afname in vetmassa (Engels: *fat mass*; FM), vetvrijemassa (Engels: *fat free mass*; FFM), of een combinatie van beide. De FFM bestaat voor het grootste deel uit spiermassa (Engels: *skeletal muscle mass*; SMM) en bij afname hiervan is er sprake van spieratrofie. Als comorbiditeit wordt spieratrofie onder andere gezien bij maligniteiten, COPD, aids en ernstig hart- of nierfalen. Sommige factoren die ziektegerelateerde spieratrofie induceren zijn ook aanwezig bij CE. Bij CE worden bijvoorbeeld verhoogde ontstekingsfactoren gezien, zoals interleukines, interferon-gamma en tumornecrosisfactor-alpha.^{8,9} Verhoogde waarden van deze factoren zijn gerelateerd aan afname van spiermassa op oudere leeftijd (sarcopenie).^{10,11} Daarnaast zou gebruik van corticosteroiden in de behandeling van CE theoretisch tot glucocorticoïd-

geïnduceerde spieratrofie kunnen leiden.^{12,13}

Ten slotte speelt vitamine D een rol bij het in stand houden van de spieromvang en -kracht.¹⁴⁻¹⁷ Eerder werd beschreven dat patiënten met CE vaker een verlaagd vitamine D hebben, wat zou kunnen resulteren in spieratrofie en een verklaring kunnen zijn voor onze observatie dat patiënten met CE relatief magerder zijn.^{18,19}

Wanneer CE-patiënten daadwerkelijk magerder zijn en daarbij tevens een lagere spiermassa hebben, heeft dat mogelijk consequenties voor het therapeutisch handelen. Ziektegerelateerde ondervoeding en spieratrofie zijn namelijk geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit.²⁰⁻²² Ook in de algemene bevolking is een lage FFM geassocieerd met mortaliteit.²³ Met deze studie wilden we beoordelen of volwassenen met matig tot ernstig CE een lagere BMI hebben in vergelijking met een referentiepopulatie, en of dit verschil (mede) veroorzaakt wordt door een lagere FFM en SMM.

METHODE

In een crosssectionele, observationele studie werden CE-patiënten prospectief geïnccludeerd en vergeleken met gezonde controles die retrospectief geselecteerd werden uit een bestaand cohort. CE-patiënten werden geïnccludeerd tijdens een controleafspraak op de polikliniek dermatologie van het UMC Utrecht. Inclusiecriteria waren CE volgens de criteria van Williams en een leeftijd van 30 tot 80 jaar.²⁴ De selectie op leeftijd was gemotiveerd door de beschikbaarheid van de controles in dit bereik. *Informed consent* werd mondeling verkregen.

Bioelectrical impedance analysis (BIA) werd uitgevoerd om de lichaamssamenstelling (FFM en SMM) te bepalen. Dit gebeurde volgens de aanbevelingen van Kyle et al., met behulp van de Akern BIA 101 (AkernSrl, Pontassieve, Italy).²⁵ Niet alle geïnccludeerde patiënten waren ten minste twee uur nuchter. Exclusiecriteria vanwege beperkingen van

Tabel. De BMI van het PREVENT-cohort vergeleken met landelijke onderzoeken.

	PREVENT	NLdeMAAT			CBS statline		
Onderzoeksjaar	(2001-2003)	(2009-2010)			(2011)		
Onderzoeksregio	Groningen	Landelijk			Landelijk		
	BMI ¹	BMI ¹	Verskil (95%-CI) ²	p-waarde ³	BMI ⁴	Verskil (95%-CI) ²	p-waarde ⁵
Leeftijd 30-70 jaar							
Mannen	26,4 ± 0,06	26,2 ± 0,08 L	0,2 (0,0;0,4)	0,05*	NB		
Vrouwen	25,5 ± 0,06	25,3 ± 0,10 L	0,2 (0,0;0,4)	0,07	NB		
Leeftijd in jaren							
30-39	24,7 ± 0,10	24,8 ± 0,21 G	-0,1 (-0,5;0,3)	0,63	24,9	-0,1 (-,4;0,0)	0,06
40-49	25,5 ± 0,08	25,5 ± 0,17 G	0,0 (-0,3;0,3)	1,00	25,6	-0,2 (-0,3;0,0)	0,06
50-54	26,2 ± 0,11	NB			26,1	0,0 (-0,2;0,3)	0,60
50-59	26,4 ± 0,08	26,1 ± 0,18 G	0,3 (-0,1;0,7)	0,14	NB		
60-69	27,2 ± 0,10	26,6 ± 0,20 G	0,6 (0,2;1,0)	0,01**	NB		
55-64	27,0 ± 0,10	NB			26,2	0,8 (0,6;1,0)	0,00***
65-74	27,1 ± 0,10	NB			26,3	0,9 (0,7;1,0)	0,00**

¹ BMI (body mass index) weergegeven als gemiddelde (± standard error) in kgm⁻² gebaseerd op de metingen van gewicht en lengte

² Gemiddeld verschil met 95%-betrouwbaarheidsinterval.

³ Unpaired t-test gebaseerd op gemiddelde, standard error en groeps grootte.

⁴ BMI (body mass index) weergegeven als gemiddelde (± standard error) in kgm⁻² gebaseerd op gewicht en lengte zoals gerapporteerd door deelnemers.

⁵ One-sample t-test.

^L Gecorrigeerd voor leeftijdsverdeling in Nederland

^G Gecorrigeerd voor gelijkwaardige geslachtsverdeling

* p-waarde < 0,05

** p-waarde < 0,01

*** p-waarde < 0,001

NB Niet beschikbaar

Om de representativiteit van het PREVENT-cohort voor de Nederlandse bevolking te beoordelen, hebben we het gemiddelde BMI van subgroepen vergeleken met data van twee recente landelijke onderzoeken, NLdeMaat en CBS Statline.¹⁻³ De verschillen tussen sommige groepen waren significant ($p < 0,05$), met de grootste verschillen in de leeftijdsgroepen boven 60 jaar (zie tabel). De gemiddelde verschillen waren klein in het totale leeftijdsbereik (30-70 jaar), namelijk 0,2 kgm⁻² bij zowel mannen als vrouwen.

BRONNEN

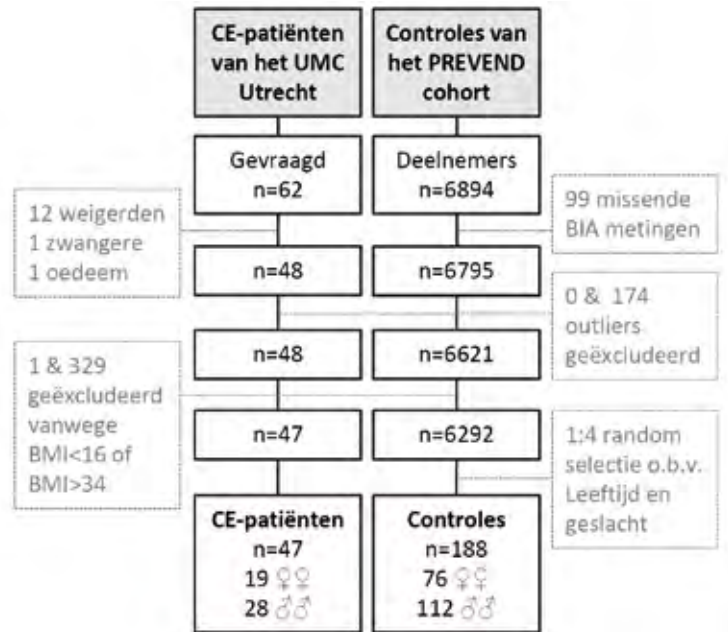
1. The PREVENT study group. Universitair Medisch Centrum Groningen, 2001-2003.
2. Rijksinstituut voor volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nederland de maat genomen, 2009-2010.
3. Centraal Bureau voor de Statistiek. CBS Statline; Gezondheid en Welzijn; Ervaren gezondheid, leefstijl, preventie; 2011.

de BIA waren zwangerschap, ledemaatamputatie, inspanning minder dan twee uur voor de meting of een aandoening met mogelijk veranderde hydratatiestoestand (hart-, lever- of nierfalen). Om de validiteit van de BIA-metingen in de CE-patiënten te kunnen schatten, werden aanvullend huidplooiemetingen verricht. Dit gebeurde ter plaatse van de biceps, triceps, subscapulaire en supra-iliacaal en met de formules van Durnin en Womersley en Siri werd de FFM op basis van de huidplooiemeting berekend.^{26,27}

Verder werden de volgende variabelen gedocumenteerd; co-existente atopische aandoeningen, huidige behandeling voor CE, *Short Nutritional Assessment Questionnaire* (SNAQ),²⁸ *Six Area Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) score voor de ernst van het eczeem en het serum *Thymus and Activation-Regulated Chemokine* (sTARC) als objectieve maat voor ziekte-ernst (indien beschikbaar).²⁹

De controles werden uit de PREVEND-studie (www.prevend.org) geselecteerd.³⁰ Deze cohortstudie bevat gegevens over de lichaamssamenstelling, gemeten tussen 2001-2003 bij 6.894 nuchtere gezonde personen. De BIA werd bepaald met hetzelfde type BIA-apparaat als gebruikt in de huidige studie. Beschikbare variabelen waren geslacht, leeftijd, etniciteit, gewicht, lengte en de BIA-metingen (*resistance* en *reactance*). Het PREVEND-cohort beschouwen wij als representatief voor de huidige Nederlandse populatie. Het gemiddelde BMI van verschillende subgroepen hebben we vergeleken met recente landelijke onderzoeken. Daaruit bleken kleine statistisch significante verschillen, die klinisch niet relevant waren (figuur 1).

Bij zowel de CE-patiënten als in het prevent cohort



Figuur 2. Stroomdiagram van de selectie van CE-patiënten en controles.

werd het gewicht bepaald in ondergoed of lichte onderkleding op gekalibreerde digitale weegschalen en de lengte gemeten met gekalibreerde aan de muur gemonteerde stadiometers. Het BMI (kgm^{-2}) werd berekend met gewicht $\times$ lengte⁻² en gecategoriseerd in ondergewicht (BMI < 18,5), laag normaal gewicht (BMI 18,5-20), normaal gewicht (BMI 20-25), overgewicht (BMI 25-30) en obesitas (BMI $\geq$ 30). FMM en SMM werden berekend met de volgende gevalideerde formules met lengte in cm, gewicht in kg, *resistance* in ohm, en leeftijd

Tabel 1. Karakteristieken van de studiepopulatie.

		CE-patiënten (n = 47)	Controles (n = 188)
Mannen	n (%)	28 (60)	112 (60)
Leeftijd (jaar)	mediaan (IQR) ^e	47 (43-56)	47 (43-56)
Ernst van CE bij het eerste consult			
SASSAD ^a -score (n = 37)	mediaan (IQR)	25 (16-34)	NB
sTARC ^b (pg/mL) (n = 37)	mediaan (IQR)	1099 (739-1970)	NB
Huidige therapie-indicatie			
TCS ^c klasse III/IV	n (%)	45 (96)	NB
Syst. immunosuppressie	n (%)	22 (47)	NB
Ziekenhuisopname	n (%)	1 (2)	NB
Andere atopische ziekten			
Astma	n (%)	18 (38)	NB
Allergische rinitis	n (%)	19 (40)	NB
Voedselallergie	n (%)	17 (36)	NB
Geen andere atopische ziekte	n (%)	16 (34)	NB
Risico op ondervoeding (SNAQ ^d)	n (%)	1 (2)	NB

^a SASSAD Six Area Six Sign Atopic Dermatitis severity score ^d SNAQ Short Nutritional Assessment Questionnaire

^b sTARC serum Thymus and Activation-Regulated Chemokine ^e IQR interquartile range

^c TCS Topicale Corticosteroïden

NB Niet beschikbaar

in jaren. Voor mannen $FFM\ (kg) = -10,68 + ((0,65 \times \text{ lengte}^2) / \text{resistance}) + (0,26 \times \text{gewicht}) + (0,02 \times \text{resistance})$, en voor vrouwen $FFM\ (kg) = -9,53 + ((0,69 \times \text{ lengte}^2) / \text{resistance}) + (0,17 \times \text{gewicht}) + (0,02 \times \text{resistance})$.³¹ Voor zowel mannen als vrouwen $SSM\ (kg) = (\text{ lengte}^2 / \text{resistance} \times 0,401) + (\text{geslacht} [\text{vrouw} = 0; \text{man} = 1] \times 3,825) + (\text{leeftijd} \times -0,071) + 5,102$.³² Ook de FMM-index (FMMI) en *skeletal muscle index* (SMI) werden berekend: $FMMI\ (kgm^{-2}) = FFM \times \text{ lengte}^{-2}$ en $SMI\ (\% \text{ van gewicht}) = SMM / \text{gewicht} \times 100$.

Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS versie 20. De *outlier labeling rule* werd toegepast op de variabelen gewicht, lengte, BMI, resistance, FMM en SMM.³³ De BIA-formules zijn niet gevalideerd voor een BMI kleiner dan 16 en groter dan 34, dus personen met deze waarden werden secundair geëxcludeerd. Voor elke CE-patiënt werden willekeurig vier controles geselecteerd gematched op leeftijd (maximaal één jaar verschil) en geslacht. Normaliteit van de *standardized residuals* werd getest met de Shapiro-wilktest. *Equality of variances* werd beoordeeld met Levene's test. Gemiddelde verschillen werden geanalyseerd met de *independent samples T-test* en 95%-betrouwbaarheidsintervallen werden berekend. Pearsons correlatie werd gebruikt om de correlatie tussen de BIA- en huidplooiemetingen te bepalen.

RESULTATEN

In totaal werden 47 CE-patiënten geïncludeerd, waarvan 60% mannen (figuur 2). Bij het eerste bezoek aan de poli (de meting werd gedaan tijdens een controlebezoek) was de mediane SASSAD-score 25 en de mediane sTARC-waarde 1099 pg/mL (tabel 1). We classificeren de ernst van het CE in deze patiëntengroep daarmee als matig tot ernstig. 97% van de patiënten gebruikte een topicaal corticosteroïd klasse III/IV en 45% gebruikte systemische immunosuppressiva (voornamelijk ciclosporine A). Er was geen significant verschil in lengte tussen de CE-patiënten en de gezonde controles (tabel 2). Het gewicht was echter significant lager bij de

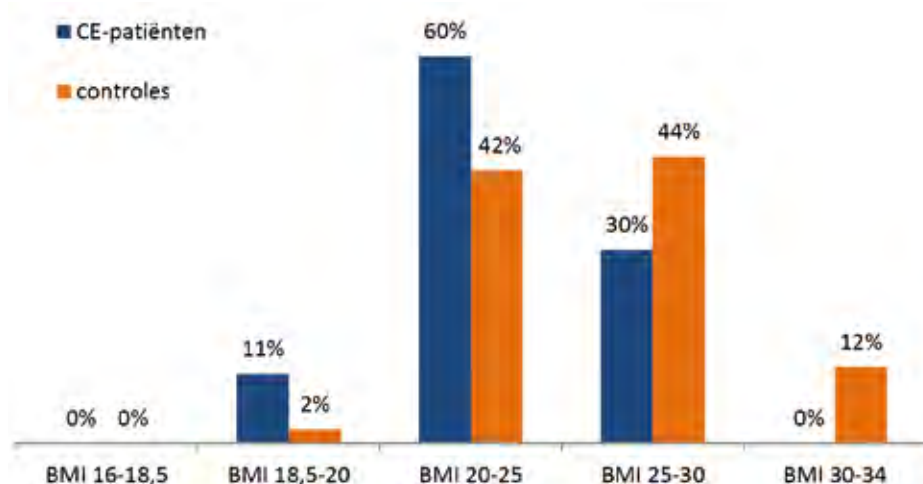
CE-patiënten; bij vrouwen -9,1 kg ($p = 0,00$) en bij mannen -4,8 kg ($p = 0,03$). De distributie van de CE-patiënten is duidelijk meer in de lagere BMI-categorieën, met 11% in laag-normaal ten opzichte van 2% van de controles (figuur 3). Bij onze CE-patiënten heeft de FFM bepaald met BIA een correlatie van 0,95 (significant op het 0,01 level, 2-tailed) met de FFM bepaald met de huidplooi-meting. In vergelijking met de controles is de spiermassa niet lager in CE-patiënten (zie ook figuur 4). SMM is zelfs significant hoger; bij vrouwen +1,6 kg ($p = 0,03$); en bij mannen +2,7 kg ($p = 0,00$). De FFM is niet significant verschillend bij zowel mannen als vrouwen met CE ten opzichte van de controles. Het lager gewicht in CE-patiënten is het gevolg van een lagere vetmassa; bij vrouwen -9,3 kg ($p = 0,00$); en bij mannen -7,0 kg ($p = 0,00$).

DISCUSSIE

Dit is de eerste studie die de lichaamssamenstelling bij volwassenen met matig tot ernstig CE heeft bepaald en dit heeft vergeleken met gezonde controles uit een representatieve populatie. Zowel mannen als vrouwen met CE blijken een significant lager gewicht, BMI en vetmassa te hebben. Dit bevestigt onze klinische indruk dat patiënten met matig tot ernstig CE vaak mager zijn. De belangrijkste bevinding is dat FFM en SMM niet verlaagd zijn, waardoor het onwaarschijnlijk is dat CE gerelateerd is aan spieratrofie.

In deze studie werd BIA gebruikt om de lichaamssamenstelling te meten. Andere methoden, zoals *computed tomography* (CT-scan), *magnetic resonance imaging* (MRI), en *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), zijn weliswaar accurater, maar ook veel duurder. BIA is niet gevalideerd bij CE-patiënten, maar er was een zeer goede correlatie met de huidplooiemetingen ($r = 0,95$). Daarom beschouwen we de BIA-metingen als een goede eerste indicatie van de lichaamssamenstelling in CE.

Niet alle CE-patiënten waren nuchter voor de BIA-metingen, terwijl de controles dat wel waren.



Figuur 3. Prevalenties van CE-patiënten en controles in de BMI-categorieën; ondergewicht (BMI 16-18,5) laag normaal gewicht (BMI 18,5-20), normaal gewicht (BMI 20-25), overgewicht (BMI 25-30), obesitas (BMI 30-34).

Tabel 2. Lichaamssamenstelling van CE-patiënten vergeleken met gezonde controles met hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd.

Vrouwen	CE-patiënten ¹ (n = 19)	Controles ¹ (n = 76)	Vershil ² (95%-CI)	Significantie ³
Lengte (cm)	168 ± 1,7	168 ± 0,9	-0,6 (-4,5;3,3)	0,76
Gewicht (kg)	64,9 ± 1,9 ^{SW}	74,0 ± 1,2	-9,1 (-14,2;-3,9)	0,00***
BMI (kgm ⁻²)	23,1 ± 0,5	26,2 ± 0,4 ^{SW}	-3,1 (-4,4;-1,8) ^L	0,00***
SMM (kg)	22,4 ± 0,6 ^{SW}	20,7 ± 0,3	1,6 (0,1;3,1)	0,03*
SMI (% van gewicht)	34,6 ± 0,7	28,3 ± 0,4	6,3 (4,5;8,2)	0,00***
FFM (kg)	48,2 ± 1,2	47,9 ± 0,6	0,2 (-2,3;2,7)	0,86
FFMI (kgm ⁻²)	17,1 ± 0,3	17,0 ± 0,1	0,2 (-0,4;0,8)	0,51
FM (kg)	16,7 ± 1,1	26,0 ± 0,8	-9,3 (-12,0;-6,6) ^L	0,00***
BFP (%)	25,4 ± 1,0	34,7 ± 0,6	-9,2 (-12,0;-6,5)	0,00***
Mannen	CE-patiënten ¹ (n = 28)	Controles ¹ (n = 112)	Vershil ² (95%-CI)	Significantie ³
Lengte (cm)	179 ± 1,5 ^{SW}	179 ± 0,7	-0,6 (-3,6;2,5)	0,72
Gewicht (kg)	76,8 ± 1,8	81,7 ± 1,0 ^{SW}	-4,8 (-9,2;-0,5)	0,03*
BMI (kgm ⁻²)	24,1 ± 0,5	25,5 ± 0,3	-1,4 (-2,6;-0,1)	0,04*
SMM (kg)	33,8 ± 0,7	31,1 ± 0,3	2,7 (1,2;4,2)	0,00***
SMI (% van gewicht)	44,4 ± 1,0	38,3 ± 0,4	6,1 (4,3;7,9)	0,00***
FFM (kg)	64,3 ± 1,2	62,2 ± 0,6	2,1 (-0,7;4,9)	0,14
FFMI (kgm ⁻²)	20,2 ± 0,3	19,4 ± 0,2	0,8 (0,1;1,5)	0,02*
FM (kg)	12,5 ± 1,1	19,4 ± 0,6	-7,0 (-9,5;-4,5)	0,00***
BFP (%)	15,8 ± 1,2	23,4 ± 0,5	-7,6 (-10,3;-5,0) ^L	0,00***

BMI: body mass index, SMM: skeletal muscle mass, SMI: skeletal muscle index, FFM: fat free mass, FFMI: fat free mass index, FM: fat mass, BFP: body fat percentage.

¹ Waarden zijn weergegeven als gemiddelde ± standard error

² Waarden zijn weergegeven als gemiddeld verschil met 95%-CI (ondergrens; bovengrens)

³ p-waarden (2-tailed) getest met de independent sample T-test.

^L Levene's test voor Equality of Variances significant.

^{SW} Shapiro-wilktest voor normaliteit significant.

* p-waarde < 0,05

** p-waarde < 0,01

*** p-waarde < 0,001

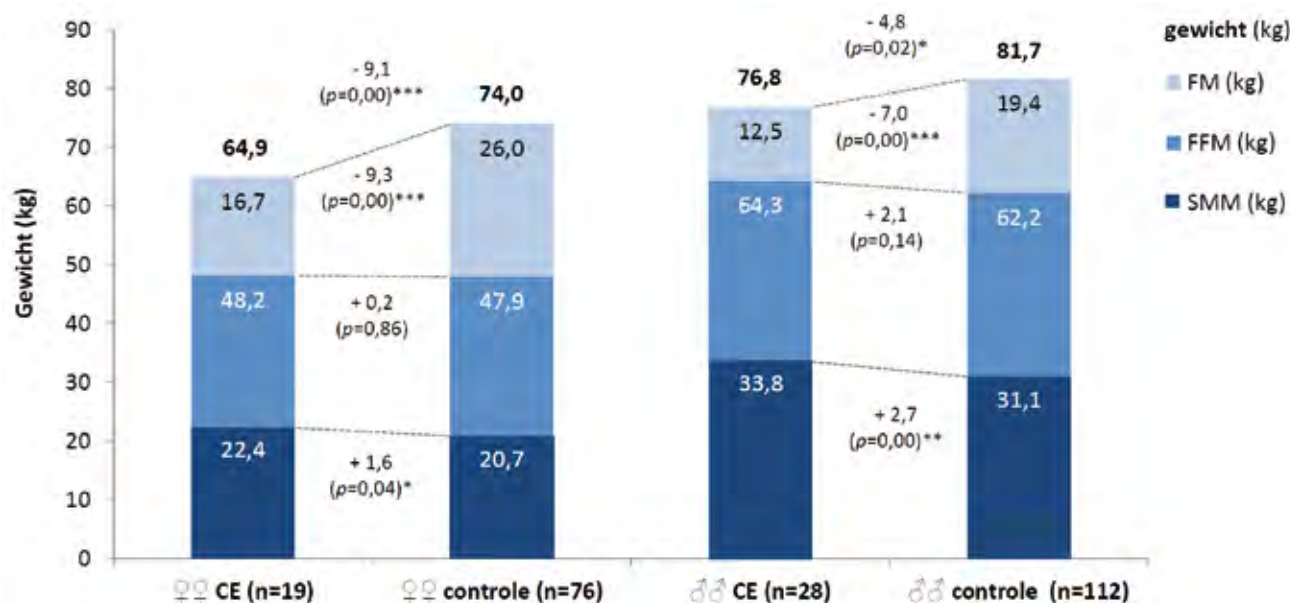
In de literatuur wordt aangegeven dat niet nuchter zijn een verlaging in *resistance* geeft van 4-15 ohm.³⁴ Dit zou dan leiden tot een 0,6-1,2% lagere FFM of SMM. Deze effectgrootte beschouwen we als verwaarloosbaar ten opzichte van de waargenomen verschillen. Bovendien zouden de verschillen in vetmassa zelfs groter geweest zijn als al onze CE-patiënten nuchter waren geweest. Drie andere studies hebben een positieve correlatie aangetoond tussen CE en obesitas, wat het tegenovergestelde van onze bevindingen lijkt te suggereren.^{5,7} In geen van deze studies was de populatie echter beperkt tot patiënten met matig tot ernstig CE. Mogelijk is vooral mild CE gerelateerd aan obesitas en is er een bepaalde mate van ziekteactiviteit nodig, voordat er een relatie met een verlaagde vetmassa optreedt.

Het is nog onduidelijk wat de verklaring is voor de verschillen in vetmassa in onze populatie. Van de controles hadden we geen gegevens ten aanzien van roken, alcohol, lichamelijke activiteit en eetpatroon. Verschillende studies laten zien dat roken en alcoholconsumptie bij patiënten met CE vergelijkbaar zijn met de algemene bevolking.^{35,37} Eén van deze

studies liet zien dat patiënten met matig tot ernstig CE een vergelijkbaar eetpatroon hebben als een referentiegroep.³⁷ Meer lichamelijke activiteit kan de hogere spiermassa en lagere vetmassa verklaren. Wij zijn niet op de hoogte van studies die een verhoogde lichamelijke activiteit zien in patiënten met matig tot ernstig CE.

Mogelijk is de verhoogde activiteit van het immuunsysteem een verklaring voor het door ons gevonden verschil tussen patiënten met CE en controles. Door toegenomen metabolisme neemt de energiebehoefte toe. Als niet voldaan wordt aan de toegenomen vraag zullen energiereserves afnemen.

Tot slot weten we dat CE-patiënten meer warmte verliezen via de huid door het huidbarrièredefect.^{38,39} Mogelijk leidt verhoogde verdamping tot verlaging van de lichaamstemperatuur waardoor energiereserves aangesproken moeten worden om de lichaamstemperatuur te handhaven. Vanuit de kliniek horen we inderdaad dat patiënten met ernstig CE het vaak koud hebben. Hoewel er dus diverse hypothesen zijn waarmee ziekte het verschil in gewicht, BMI en vetmassa kunnen verklaren, zijn confounders niet volledig uitgesloten.



Figuur 4. Zowel mannen als vrouwen met CE hebben een significant lager totaalgewicht en lagere FM dan de controles. FFM is niet significant verschillend en SMM is significant groter in de CE-patiënten. Afkortingen: FM fat mass, FFM fat free mass, SMM skeletal muscle mass.

Deze studie heeft laten zien dat volwassenen met matig tot ernstig CE een significant lager gewicht, BMI en vetmassa hebben in vergelijking met gezonde controles. FFM en SMM daarentegen waren niet lager bij CE. Deze bevindingen bevestigen onze klinische indruk, maar hebben volgens ons geen directe therapeutische consequenties.

LITERATUUR

- Vartiainen E, Petays T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:643-8.
- Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135:18-9.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-S127.
- Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respir Med* 2006;100:1518-25.
- Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol* 2012;166:498-504.
- Luo X, Xiang J, Dong X, Cai F, Suo J, Wang Z, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study. *BMC Public Health* 2013;13:12.
- Nogales KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1244-52.
- Behniafard N, Gharagozlou M, Farhadi E, Khaledi M, Sotoudeh S, Darabi B, et al. TNF-alpha single nucleotide polymorphisms in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw* 2012;23:163-5.
- Jo E, Lee SR, Park BS, Kim JS. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:412-22.
- Aleman H, Esparza J, Ramirez FA, Astiazaran H, Payette H. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing* 2011;40:469-75.
- Hasselgren PO, Alamdari N, Aversa Z, Gonnella P, Smith IJ, Tizio S. Corticosteroids and muscle wasting: role of transcription factors, nuclear cofactors, and hyperacetylation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:423-8.
- Sassoon CS, Zhu E, Pham HT, Nelson RS, Fang L, Baker MJ, et al. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve* 2008;38:1161-72.
- Wassner SJ, Li JB, Sperduto A, Norman ME. Vitamin D Deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in rats. *J Clin Invest* 1983;72:102-12.
- Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:220-6.

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

SAMENVATTING

Achtergrond. Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische inflammatoire huidaandoening. Hoewel inflammatie een belangrijk aspect is in ziektegeïnduceerde spieratrofie, is er weinig bekend over de lichaamssamenstelling bij patiënten met CE.

Doel. Beoordelen of volwassenen met matig tot ernstig CE een lagere body mass index (BMI) hebben in vergelijking met een referentiepopulatie en of dit het gevolg is van een afname in *fat free mass* (FFM) en/of *skeletal muscle mass* (SMM).

Methode. Bij 47 volwassen CE-patiënten werd lengte, gewicht en lichaamssamenstelling gemeten. Lichaamssamenstelling werd bepaald door middel van *bio-electrical impedance analysis* (BIA). Controles werden willekeurig geselecteerd uit een cohort van gezonde personen, gematched op leeftijd en geslacht.

Resultaten. Het gewicht was significant lager in CE-patiënten in vergelijking met controles; bij vrouwen -9,1 kg ($p = 0,00$), bij mannen -4,8 kg ($p = 0,03$). Er waren geen significante verschillen in lengte en FFM. SMM was hoger in vrouwen met CE; +1,6 kg ($p = 0,03$) en in mannen met CE; +2,7 kg ($p = 0,00$). Vetmassa (FM) was lager in CE-patiënten; bij vrouwen -9,3 kg ($p = 0,00$), en bij mannen -7,0 kg ($p = 0,00$). Geen van de personen had een BMI lager dan 18,5.

Conclusie. Matig tot ernstig CE in volwassenen is gerelateerd aan een lager gewicht en BMI. Dit is een gevolg van een lagere FM, terwijl de FFM niet anders is. SMM is daarentegen verhoogd ten opzichte van de referentiepopulatie. Omdat het BMI niet lager dan de gezond normale waarden was, en zowel FFM als SMM niet lager waren dan in de controles, lijken deze bevindingen geen verder klinische consequenties te hebben, zoals interventie ten aanzien van de voedingsstatus.

TREFWOORDEN

matig tot ernstig – constitutioneel eczeem – volwassenen – lichaamssamenstelling – bio-electrical impedance analysis – body mass index

SUMMARY

Background. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease. While inflammation is an important aspect of muscle wasting diseases, little is known about the body composition in AD patients.

Purpose. To assess whether adults with moderate to severe AD have a lower body mass index (BMI) compared to controls and if this is as a result of a reduction in fat free mass (FFM) and/or skeletal muscle mass (SMM).

Methods. In 47 adult AD patients height and weight were measured. Body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA). Age and sex matched controls were randomly selected from a cohort of healthy subjects.

Results. Body weight was significant lower in AD patients compared to controls; for women -9,1 kg ($p = 0,00$), for men -4,8 kg ($p = 0,03$). There were no significant differences in height and FFM. SMM was higher in women with AD; +1,6 kg ($p = 0,03$), and in men with AD; +2,7 kg ($p = 0,00$). Body fat mass (FM) was lower in AD patients; for women -9,3 kg ($p = 0,00$), and for men -7,0 kg ($p = 0,00$). None of the subjects had a BMI below 18,5.

Conclusions. Moderate to severe AD in adulthood is related to a significantly lower body weight and BMI. The lower BMI is due to a lower FM, with no alterations in FFM. However, SMM is higher compared to the reference population. Since BMI was not below normal healthy levels, and both FFM and SMM were not lower than controls, these findings do not seem to have direct clinical implications, such as nutritional intervention.

KEYWORDS

moderate to severe – atopic dermatitis – adults – body composition – bio-electrical impedance analysis – body mass index

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Y.C. Luiking en K. van Norren zijn werkzaam bij DANONE Research.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Halo scalp ring bij twee neonaten

F.M. Garritsen¹, J. Toonstra²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres

F.M. Garritsen

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

f.m.garritsen@umcutrecht.nl

In het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht werden in de afgelopen jaren twee patiënten met een *halo scalp ring* gezien. Deze zeldzame huidafwijking wordt wel genoemd in tekstboeken en enkele casereports (tabel 1), maar de meeste dermatologen, neonatologen en kinderartsen herkennen het klinisch beeld niet.¹⁻¹⁶ Wij laten u graag onze twee casus zien van deze nog niet zo bekende huid-aandoening.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

We zagen de eerste patiënte op onze polikliniek één week na de geboorte. Zij presenteerde zich met sinds de geboorte twee donkergekleurde, halve bandvormige huidafwijkingen rondom de schedel



Figuur 1. Casus 1, meisje 1 week oud.



Figuur 2. Casus 1, meisje 4 maanden oud.

(figuur 1). De partus verliep zonder complicaties, maar vier dagen voor de partus was er sprake van een spontane amnionruptuur. Bij het lichamelijk onderzoek werden, naast een caput succedaneum, twee donkergekleurde, incomplete banden gezien met cicatriciele alopecia. Bij een controlebezoek vier maanden later bleken de huidafwijkingen nog steeds te bestaan (figuur 2).

Op vijfjarige leeftijd werd deze patiënte geopereerd door de plastisch chirurg. Na het oprekken van de huid door middel van een ballondilatatie, kon de meest caudale ring voor het grootste deel worden gereconstrueerd. De andere ring is op dit moment nog aanwezig en toont nog steeds een alopecia. Haar ouders overwogen om deze ring in de toekomst wellicht nog te laten reconstrueren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

De tweede patiënt was een jongen die zich op driejarige leeftijd presenteerde op onze polikliniek met het verhaal dat er sinds zijn eerste levensjaar sprake was van een verminderde haargroei op het hoofd, occipitaal in een brede band. In de familie kwamen geen haarafwijkingen voor. Bij het lichamelijk onderzoek werd een bandvormige alopecia gezien van enkele centimeters breed. De haarfollikels leken niet goed te zijn aangelegd. Er was geen sprake van atrofie, erytheem of andere huidafwijkingen

Tabel 1. Overzicht van de gerapporteerde casus van 'halo scalp ring'.

Referentie	Maternale voorgeschiedenis	Geslacht	Geboortegewicht (g)	PGV	Geboorte	Bevindingen bij geboorte	Littekenvorming bij geboorte	Permanente littekenvorming
Martín ¹	G2/P1	V	1093	2 dagen	Vaginaal	CS	...	Ja (gedeeltelijk)
Neal casus 1 ²	G3/P2*	V	1700	Nee	Vaginaal	CS	Nee	Nee
Neal casus 2 ²	G1/P0*	M	3200	2 dagen	Sectio	CS	Nee	Nee
Das ³	G3/P2*	...	...	6 dagen	Vaginaal	CS met necrose	Ja	Ja
Beutner ⁴	G1/P0*	V	1500	Nee	Vaginaal	CS met necrose	Ja	Ja
Prendiville ⁵	G2/P0*	V	3200	7 dagen	Sectio	Hematoom met necrose	Ja	Ja
Morykevas ⁶	G1/P0*	V	2100	2 dagen	...	CS met necrose	Ja	Ja
Tanzi casus 1 ⁷	G1/P1	M	...	20 uur	Vaginaal	CS	Nee	Nee
Tanzi casus 2 ⁷	G1/P1	M	...	...	Vaginaal	CS met hematoom	Nee	Nee
Tanzi casus 3 ⁷	G1/P1	V	2640	...	Sectio	CS met periculaire oedeem	Nee	Nee
Tanzi casus 4 ⁷	G1/P1	M	...	> 20 uur	Vaginaal	Tekenen van moulage	Nee	Nee
Tanzi casus 5 ⁷	G1/P1	V	...	...	Vaginaal	CS	Nee	Nee
Patrizi ⁸	G1/P1	V	...	Nee	Sectio	Geen bijzonderheden	Ja	Nee
Anshevich ⁹	G9/P4	M	...	Nee	Sectio	CS en afdrukken in hoofd	Ja	...
Heugel ¹⁰	...	M	...	Nee	Vaginaal, vacuüm	CS	Ja	Ja
Lykoudis ¹¹	G1/P1	M	3800	2 dagen	Vaginaal, vacuüm	CS	Ja	Ja
Van Beekhuizen ¹²	G1/P1	M	...	3 dagen	Vaginaal, vacuüm	CS	Ja	Ja
Kulshrestha casus 1 ¹³	G1/P1	M	2800	Nee	Vaginaal	CS	...	Nee
Kulshrestha casus 2 ¹³	...	M	...	Nee	Vaginaal	CS	...	...
Matthews ¹⁴	G2P2	...	...	1 dag	Sectio	CS met necrose en afdrukken in hoofd	Ja	Ja
Schönmeyer casus 1 ¹⁵	...	M	...	14 uur	Vacuüm, later sectio	CS met hematoom	Ja	Ja
Schönmeyer casus 2 ¹⁵	...	V	...	63 uur	Vaginaal, vacuüm	CS met blauwe plekken	Ja	Ja
Schönmeyer casus 3 ¹⁵	...	V	...	19 uur	Vaginaal, vacuüm	Blauwe plekken	Ja	Ja
Siegel casus 1 ¹⁶	...	V	...	Ja	Sectio	Huidnecrose	Ja	Ja
Siegel casus 2 ¹⁶	...	V	...	...	Vacuüm, later sectio	...	...	Ja
Siegel casus 3 ¹⁶	...	V	...	19 uur	Vaginaal	Ulcera	Ja	Ja
Siegel casus 4 ¹⁶	...	M	...	Nee	Vaginaal, vacuüm	Hemorragische zwelling	...	Ja
Huidig artikel, casus 1	G1/P1	V	2820	4 dagen	Vaginaal	CS	Ja	Ja
Huidig artikel, casus 2	G1/P1	M	5050	Nee	Vaginaal, vacuüm	CS	Ja	Ja

G Gravida; P Para; M Man; V Vrouw; PGV Prematuur Geruptureerde Vliezen; CS Caput succedaneum; ... data niet beschikbaar.

* Data extractie vanuit review, originele data niet kunnen achterhalen. Het vermoeden bestaat dat de laatste partus nog niet is meegenomen in het getal dat vermeldt staat bij P.



Figuur 3. Casus 2, jongen 3 jaar oud.

(figuur 3). Bij navraag bleek er sprake te zijn van een traumatische geboorte door middel van een kunstverlossing.

BESPREKING

Bij de *halo scalp ring* is er sprake van haarverlies in een (deels) annulaire configuratie, ten gevolge van necrose van de hoofdhuid door ongewone, langdurige en intensieve druk op het hoofd bij de bevalling. Dit kan komen door druk van het maternale pelvis, het gebruik van instrumentaria zoals de forceps en een hoofdmonitor of door een vacuümextractie tijdens de bevalling.¹ De *halo scalp ring* is dan ook vaak geassocieerd met het caput succedaneum, waarbij er sprake is van diffuse zwelling van het hoofd.¹⁻⁸ De necrose van de huid ontstaat door een verminderde cutane bloedstroom die leidt tot hypoxische ischaemie van de huid.¹ Door deze druknecrose kan haarverlies optreden, dat zich ontwikkelt direct bij de bevalling of korte tijd na de geboorte. De *halo scalp ring* is meestal tussen de 1 en 4 centimeter breed, maar ook een 9 centimeter brede ring is in de literatuur beschreven. Ook kan de *halo scalp ring* zich presenteren als een pustuleuze dermatose.¹⁷ De *halo scalp ring* is in de literatuur enkele malen beschreven. Doordat er echter niet altijd sprake is van een totale of een persisterende alopecia, kan het zijn dat dit zeldzame huidbeeld vaker voorkomt dan we denken, maar niet altijd herkend wordt. Tabel 1 toont een overzicht van de gevonden casereports. Het gaat om veertien meisjes, dertien jongens en twee kinderen van wie het geslacht niet vermeld werd in het artikel. In de meeste gevallen (veertien keer) betreft het een eerste zwangerschap. Het geboortegewicht lijkt niet van invloed te zijn, gezien de wisselende gewichten die beschreven zijn. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een *halo scalp ring* zijn prematuriteit, primagraviditeit en traumatische bevallingen, zoals de casereports in tabel 1 ook laten zien. Ook langdurig gebroken vliezen worden regelmatig beschreven.

Dit zeldzame defect wordt in de literatuur beschreven als mild en als berustend op een tijdelijke non-cicatriciële alopecia, maar tabel 1 toont meerdere casus met permanent haarverlies door diepe ulceratie en gedestrueerde haarfollikels. Ouders zullen vaak onzeker zijn over de consequenties en de verdere ontwikkeling van hun kind, maar een samenhang met systemische ziekten of schedelbreuken is niet beschreven. Aanvullend neurologisch onderzoek wordt dan ook niet aangeraden. De behandeling bestaat uit een expectatief beleid of eventueel een chirurgische correctie. Of een *halo scalp ring* kan worden voorkomen is niet beschreven in de literatuur, maar wellicht dat deze huidafwijking kan worden vermeden door bij vrouwen met een niet-vorderende uitdrijving in een vroeg stadium al een sectio caesarea te overwegen.

Samenvattend moet u bij een (partiële) annulaire cicatriciële alopecia bij een kind met een geboortetrauma denken aan de *halo scalp ring*. Door het stellen van de juiste diagnose kan er sneller duidelijkheid worden gegeven aan ouders over de te verwachten prognose en kunnen zij in een eerdere fase gerustgesteld worden.

LITERATUUR

1. Martín JM, Jordá E, Alonso V, et al. Halo scalp ring in a premature newborn and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009;26:706-8.
2. Neal PR, Merk PF, Norins AL. Halo scalp ring: a form of localized scalp injury associated with caput succedaneum. *Pediatr Dermatol* 1984;2:52-4.
3. Das S. Permanent baldness following caput succedaneum. *J R Coll Gen Pract* 1980;30:428-9.
4. Beutner KR. Halo scalp ring associated with caput succedaneum. *Pediatr Dermatol* 1985;3:83.
5. Prendiville JS, Esterly NB. Halo scalp ring: a cause of scarring alopecia. *Arch Dermatol* 1987;123:992-3.
6. Morykwas MJ, Beason ES, Argenta LC. Scalp necrosis in a neonate treated with cultured autologous keratinocytes. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:549-52.
7. Tanzi EL, Hormung RL, Silverberg NB. Halo scalp ring. A case series and review of the literature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:188-90.
8. Patrizi A, Savoia F, Neri I, et al. An incomplete circle of alopecia: a new case of halo scalp ring? *Acta Derm Venereol* 2006;86:65-6.
9. Anshelevich A, Osterhoudt KC, Introcaso CE, et al. Picture of the month-quiz case. Halo scalp ring. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:673.
10. Heugel J, Spiro D, Meckler GD. Halo scalp ring with purulent drainage in a newborn. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:46-7.
11. Lykoudis EG, Spyropoulou GA, Lavasidis, et al. Alopecia associated with birth injury. *Obstet Gynecol* 2007;110:487-90.
12. Beekhuizen HJ van, Unkels R, Mmuni NS, et al. Complications of obstructed labour: pressure necrosis of neonatal scalp and vesicovaginal fistula. *Lancet* 2006;368:1210.
13. Kulshrestha S, Kulshrestha M, Sarkar B, et al. Ischaemic gangrene of the scalp in the neonate: a complication of

obstructed labour. BJOG 2005;112:1334-5.

14. Matthews MS. Prenatal pressure necrosis of the scalp. *Ann Plast Surg* 1999;43:74-6.
15. Schönmeier B, Becker M, Svensson H. Neonatal scalp haematoma and necrosis. *J Plast Surg Hand Surg* 2013. Epub ahead of print.

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

SAMENVATTING

De halo scalp ring is haarverlies in een (deels) annulaire configuratie, ten gevolge van necrose van de hoofdhuid door ongewone, langdurige en intensieve druk van het maternale pelvis op het hoofd tijdens de bevalling, door het gebruik van instrumentaria of door een vacuümextractie. Het beloop is meestal mild en tijdelijk, maar permanente cicatriciele alopecia is beschreven. Aanvullend neurologisch onderzoek is niet geïndiceerd. De behandeling bestaat uit een expectatief beleid of eventueel een chirurgische correctie.

TREFWOORDEN

halo scalp ring – neonataal – cicatriciele alopecia

SUMMARY

Hairloss in an annular pattern, caused by unusually prolonged pressure on the scalp during the delivery by the use of instruments such as forceps or vacuum-assisted deliveries, is called halo scalp ring. The hair loss is usually mild and temporary, but permanent scarring alopecia has been described. No further investigations for central nervous systems anomalies are required. The treatment consists of observation. Surgical correction can be considered.

KEYWORDS

halo scalp ring – neonatal – cicatricial alopecia

Subcutane gekapselde vetnecrose

F.M. Garritsen¹, M.R. van Dijk², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres

F.M. (Floor) Garritsen

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: f.m.garritsen@umcutrecht.nl

Wij zagen op onze polikliniek Dermatologie een patiënt met het zeldzame ziektebeeld subcutane gekapselde vetnecrose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 45-jarige man presenteerde zich met sinds enkele maanden subcutane noduli. De eerste noduli werden opgemerkt in de benen, maar bij presentatie waren ze ook aanwezig in de huid van

de armen en de buikwand. Er was geen sprake van jeuk- of pijnklachten. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere de in 2011 genetisch vastgestelde diagnose facioscapulohumerale spierdystrofie en een jarenlang gebruik van prednison bij een eerder vermeende diagnose polymyositis. Patiënt gebruikt nu metoprolol, amlodipine, chloorthalidon en testosteron gel op de buik en schouders en heeft enkele maanden geleden kortdurend Fraxiparine in het been gespoten.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een huidtype VI zonder huidafwijkingen gezien. In de buik, bovenbenen en armen werden tientallen, niet-pijnlijke, vaste, lenticulaire subcutane noduli gevoeld. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan subcutane neurinomen, subcutane granulomen, reuma noduli, multipole lipomen of een panniculitis. Besloten werd om een diagnostische excisie van een van de noduli van het bovenbeen uit te voeren.

Het histopathologisch onderzoek toonde deels omkapselde nodi van focale vetnecrose met een lymfocytair ontstekingsinfiltraat (figuur 1 en 2). Na een literatuursearch en een multidisciplinair overleg werd bij deze patiënt de diagnose subcutane gekapselde vetnecrose gesteld.

BESPREKING

Subcutane gekapselde vetnecrose is een zeldzaam ziektebeeld, waarbij solitaire of multipole, scherp afgegrensde, goedaardige subcutane afwijkingen worden gezien, die histologisch worden gekenmerkt door nodulaire, cyste-achtige vetnecrose.^{1,2} Het klinische beeld lijkt erg op een lipoom.

De diagnose werd voor het eerst beschreven in 1975 in de Duitse literatuur door Schmidt-Hermes en Loskant en werd vervolgens verder uitgewerkt in 1977 door Przyjemski en Schuster.^{3,4} Sindsdien worden voor hetzelfde ziektebeeld verschillende namen gebruikt: nodulaire cystevormende vetnecrose, mobiele gekapselde lipomen, nodulaire vetnecrose, gekapselde necrose en posttraumatische vetdegeneratie met hernatie. In de literatuur is een kleine tental casus beschreven, voornamelijk over Japanse patiënten.^{1,2}

Subcutane gekapselde vetnecrose wordt gezien bij patiënten van verschillende leeftijden en lijkt bijna tweemaal vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen.^{1,2} De gemiddelde leeftijd bij mannen ligt duidelijk lager dan bij vrouwen: 29,9 jaar bij mannen versus 47,8 jaar bij vrouwen volgens een in 2000 gepubliceerde review van de literatuur.² De onderbenen zijn het vaakst aangedaan en een groot deel van de patiënten heeft meerdere, asymptomatische, noduli, die vaak erg mobiel zijn. De exacte bestaansduur van de noduli is onduidelijk, omdat het aannemelijk is dat er een asymptomatische fase voorafgaat voordat de noduli klinisch opgemerkt worden, maar laesies met een duur tot 20 jaar zijn beschreven.²

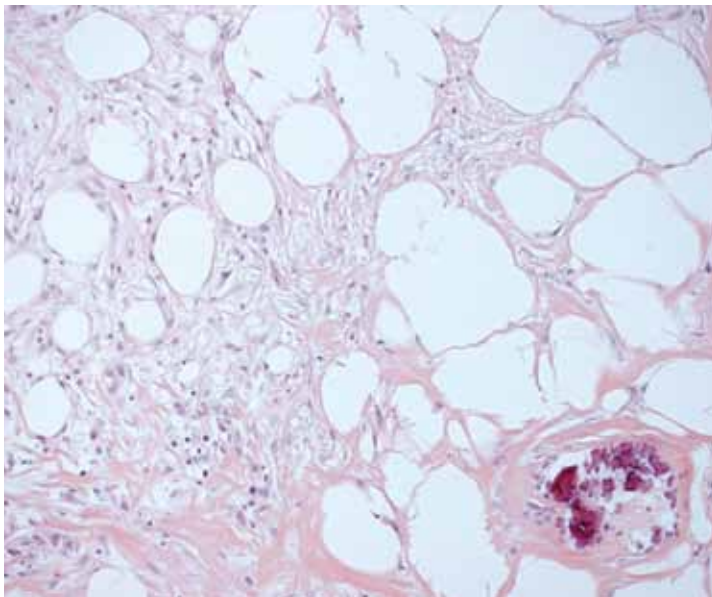
De differentiële diagnose bevat lipomen, angiolipomen, pancreatogene panniculitis, membraneuze vetnecrose en alfa-antitrypsinedeficiëntiegeassocieerde panniculitis.¹

De pathologie van de noduli is nog niet geheel opgehelderd, maar trauma gevolgd door onderbreking van de bloedtoevoer naar de huid wordt als een van de mogelijke oorzaken gezien.^{5,9} Trauma wordt echter slechts door een derde van de patiënten herinnerd.⁶ De laesies worden gescheiden van de rest van het omliggende weefsel door een fibreus kapsel. Als reactie hierop gaat het ingekapselde vetweefsel in regressie. Ook een ontwikkeling tot dystrofische calcificaties of een spontane resorptie kan plaatsvinden.⁷ Een in 2000 gepubliceerde casiserie van acht patiënten beschreef dat de noduli eruit zagen als witgele, gladde balletjes met een diameter tussen de 3-20 mm.² Informatie over een mogelijke samenhang met het langdurig gebruik van orale steroïden, zoals het geval was bij onze patiënt, werd in de literatuur niet gevonden.

Bij histopathologisch onderzoek wordt een degeneratief of necrotisch vetweefsel gezien met *ghost-like* adipocyten, omgeven door een dun of dik fibreus kapsel.¹ Soms worden calcificaties of aanwijzingen voor een ontsteking gezien. Behandeling bij deze asymptomatische aandoening is niet nodig. Bij een enkele nodus kan een diagnostische excisie tevens therapeutisch zijn.⁶



Figuur 1. Necrotisch vetweefsel omgeven door een fibreus kapsel.



Figuur 2. Detail van necrotisch vetweefsel met in het rood zichtbare calcificaties.

Samenvattend dient de subcutane gekapselde vetnecrose te worden opgenomen in de differentiële diagnose van mobiele subcutane noduli. Het beeld is zeldzaam, maar het is mogelijk dat het vaker voorkomt dan we nu denken, omdat het klinisch beeld erg op een lipoom kan lijken.⁴ De histopathologie is echter eenduidig en doorslaggevend.

LITERATUUR

1. Azad SM, Cherian A, Raine C, et al. Encapsulated fat necrosis: a case of 'thigh mouse'. *Br J Plast Surg* 2001;54:643-5.
2. Kiryu H, Rikihisa W, Furue M. Encapsulated fat necrosis – a clinicopathological study of 8 cases and a literature review. *J Cutan Pathol* 2000;27:19-23.
3. Przyjemski CJ, Schuster SR. Nodular-cystic fat necrosis. *J Pediatr* 1977;91:605-7.

4. Schmidt-Hermes HJ, Loskant G. Verkalkte Fettgewebsnekrose der weiblichen Brust. *Med Welt* 1975;26:1179-80.
5. Sahl WJ Jr. Mobile encapsulated lipomas. Formerly called encapsulated angioliipomas. *Arch Dermatol* 1978;114:1684-6.
6. Hurt MA, Santa Cruz DJ. Nodular-cystic fat necrosis: a reevaluation of the so-called mobile encapsulated lipoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:493-8.
7. Ohtake N, Gushi A, Matsushita S, et al. Encapsulated fat necrosis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *J Cutan Pathol* 1997;24:189-92.
8. Oh CW, Kim KH. A case of nodular cystic fat necrosis: the end stage lesion showing calcification and lipomembranous changes. *J Dermatol* 1998;25:616-21.
9. Sole JS, Wisniewski SJ, Dahm DL, et al. Posttraumatic fat necrosis presenting as prepatellar loose bodies in an adolescent football player. *PM R* 2013. Epub ahead of print.

SAMENVATTING

Subcutane gekapselde vetnecrose is een zeldzaam ziektebeeld, waarbij solitaire of multipele, scherp afgegrensde, goedaardige subcutane afwijkingen worden gezien, die histologisch worden gekenmerkt door nodulaire, cysteachtige vetnecrose. Trauma gevolgd door onderbreking van de bloedtoevoer naar de huid wordt als een van de mogelijke oorzaken gezien. Behandeling bij deze asymptomatische aandoening is niet geïndiceerd, maar bij een enkele nodus kan een diagnostische excisie tevens therapeutisch zijn.

TREFWOORDEN

subcutane gekapselde vetnecrose

SUMMARY

Encapsulated fat necrosis is an uncommon condition with solitary or multiple, well-circumscribed, benign, subcutaneous lesions that are histopathologically characterized by nodular, cystic fat necrosis. Trauma, resulting in a compromised blood supply is one of the possible causes. Treatment of this asymptomatic condition is not indicated, but a diagnostic excision may also be therapeutic in patients with a single nodule.

KEYWORDS

subcutaneous encapsulated fat necrosis

Lineair verlopende basaalcelcarcinomen?

Denk aan basaloïde folliculaire hamartomen

B. Velstra¹, A.A.J. Boonstoppel-Routhout², M.R. van Dijk³, V. Sigurdsson⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, st Jansdal ziekenhuis, Harderwijk

³ Patholoog, UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Berit Velstra

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: b.velstra@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 35-jarige vrouw werd verwezen met de vraag of er sprake kon zijn van een lineair basaalcelnaevussyndroom. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde een polydactylie (namelijk een extra grote teen links en een extra digitus 4 van haar rechtervoet die op jonge leeftijd zijn verwijderd) een compact basaalcelcarcinoom (BCC) rechts op de duim in 2008, een carcinoïdtumor van de rechterlong in 2009, en een compact BCC op de rechterduim en -pink in 2012.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen wij op het coeur tientallen folliculair gebonden 2-3 mm grote papels in een band-



Figuur 1. Hals met folliculair gebonden papels.



Figuur 2. Coeur met 1-3 mm grote putjes en atrophoderma.

vormig patroon doorlopend tot in de hals (figuur 1). Verder op het coeur, met name aan de rechterzijde, atrophoderma met kleine 1-3 mm grote putjes (figuur 2). Ter plaatse van de metacarpale en de digiti van beide handen enkele lineair verlopende erythematuze ingezonken atrofische gebieden, wisselend van grootte (figuur 3).

Histopathologisch onderzoek

Revisie van het eerder afgenomen materiaal (of weefsel) voor histologisch onderzoek in combinatie met het klinisch beeld lieten een beeld zien dat lijkt op een basaalcelcarcinoom maar beter past bij een basaloïd folliculair hamartoom (BFH). De dermaal gelegen basaloïde velden tonen fraaie organisatie en wat haarfollikeldifferentiatie. Er zijn geen spletruimten en het omgevend stroma is opvallend celrijk (figuur 4). Een aanvullende CD34-kleuring is sterk positief in het stroma. Een later afgenomen biopt in de hals toonde opnieuw een basaloïd folliculair hamartoom.

Diagnose

Basaloïd folliculaire hamartomen.

BESPREKING

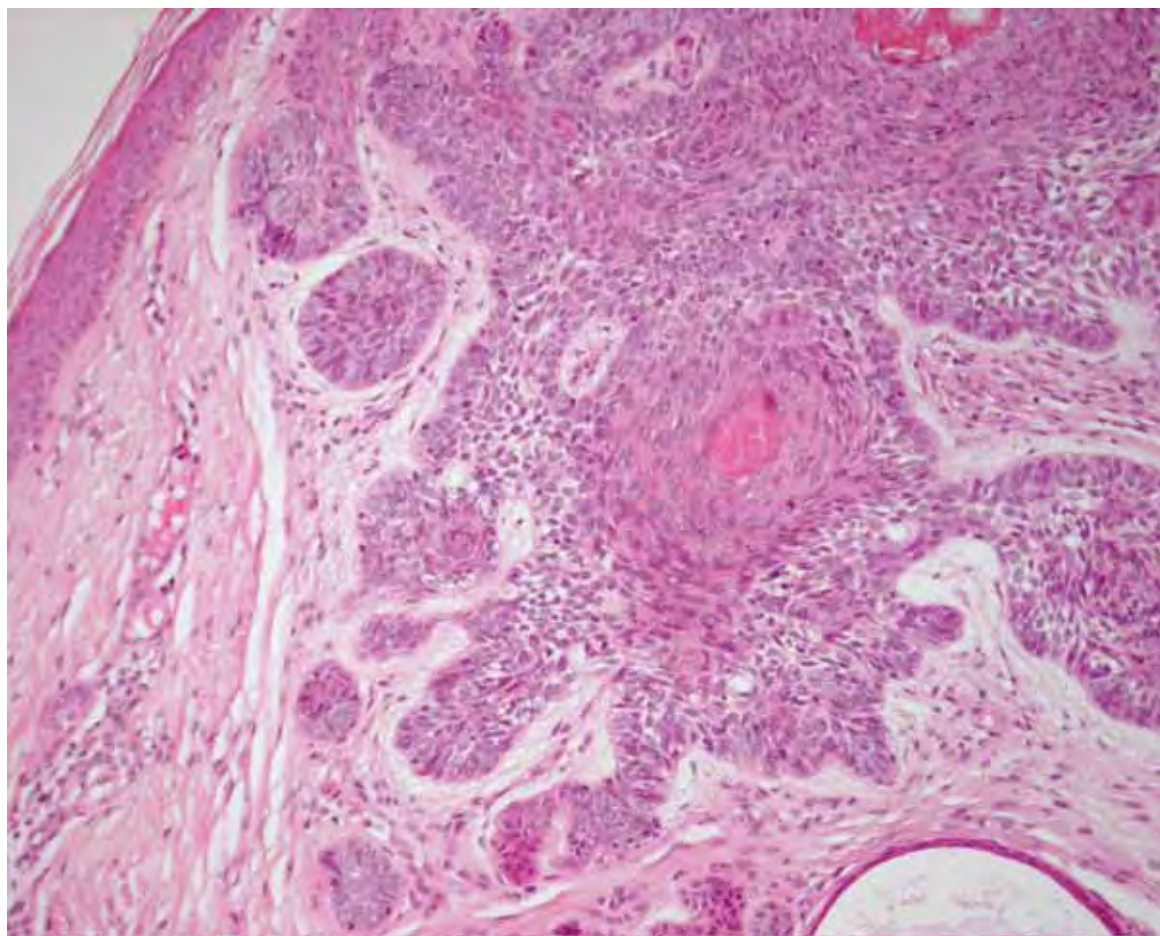
Het zeldzame BFH is voor het eerst beschreven in 1969 onder de naam gegeneraliseerde haarfollikelhamartoom en was geassocieerd met alopecia, systemische lupus erythematosus en myasthenia gravis.¹ Sinds 1985 wordt de huidige naam gebruikt.² Het betreft een zeldzame benigne tumor van de haarfollikel waarbij de follikels zijn vervangen door solide en vertakkende strengen van ongedifferentieerde basaloïde cellen.³ BFH kunnen wel of niet erfelijk overdraagbaar zijn en bij multiële laesies kan een systemische ziekte zoals systemische lupus erythematosus, myasthenia gravis en alopecia geassocieerd zijn.^{3,4} Klinisch is de differentiële diagnose van een BFH een basaalcelcarcinoom, een melanocytaire naevus, een seborrhoïsche keratose of seborrhoïsche hyperplasie. Histologisch moet het van een fibrofolliculoom, een (klein) trichopiliom, een

fibro-epitheliom van Pinkus of een basaalcelcarcinoom onderscheiden worden. Tricho-epitheliomen zijn meestal groter dan BFH en de tumoreilandjes van basaloïde cellen kunnen een Zwitserse kaas- of zijdeachtig patroon hebben zonder tumorstrengen. Het stroma is ook celrijker dan bij BFH. Fibrofolliculomen hebben meer prominent stroma en minder epitheliale strengen. Het fibro-epitheliom van Pinkus is een variant van het basaalcelcarcinoom en lijkt erg op het BFH. Eccrine klieren en prominenter fibrovasculair stroma rondom het fibro-epitheliom van Pinkus onderscheiden het van BFH. Het basaalcelcarcinoom is het moeilijkst te onderscheiden van BFH.⁴ Histologische details zoals minder diepe infiltratie, geen epidermale ulceratie en minder intense reactie bij immunohistochemische kleuring op bijvoorbeeld prolifererende antilichamen (Ki-67) kunnen een aanwijzing zijn dat het om BFH gaat. Het stroma van BFH kleurt CD34-positief, terwijl deze bij een BCC niet aankleuren.⁵ Het aanleveren van een uitgebreidere klinische beschrijving bij het biopt is noodzakelijk om de patholoog te helpen een BFH te herkennen.

BFH kunnen voorkomen in het kader van een syndroom, namelijk het happle-tinschertsyndroom. Daarbij zijn de hamartomen segmentaal gearran-



Figuur 3. Mediale zijde linkerpink met lineair verlopende erythematuze atrofische licht verzonken gebieden.



Figuur 4. HE 10x10. Georganiseerde basaloïde velden met celrijk stroma.

geerd aan de rechterlichaamshelft met een verloop volgens de lijnen van Blaschko. Dit syndroom is in 2008 beschreven door Happle en Tinschert in combinatie met polydactylie en hypoplastische tanden.^{6,7} Verder is er een associatie met cerebrale anomalieën en zeldzame tumoren (ameloblastoom, meningioom, medulloblastoom).⁷ Verwarring met een unilateraal basaalcelnaevussyndroom van Gorlin is mogelijk, maar dan betreft het histopathologisch onderzoek wel echte basaalcelcarcinomen.⁸ Bij onze patiënte zou de combinatie BFH, polydactylie en carcinoïd kunnen passen in het kader van het happle-tinschertsyndroom, waarbij de combinatie met carcinoïdtumoren nog niet eerder in de literatuur is beschreven. Aangezien er op dit moment slechts tien patiënten in de literatuur beschreven zijn, is het onduidelijk wat de prognose voor onze patiënte is. Wel is duidelijk dat er geen chirurgische interventies voor de BFH noodzakelijk zijn aangezien het om benigne tumoren gaat.

LITERATUUR

1. Brown AC, Crounse RG, Winkelmann RK. Generalized hair-follicle hamartoma, associated with alopecia, aminoaciduria, and myasthenia gravis. *Arch Dermatol* 1969;99:478-93.
2. Mehregan AH, Baker S. Basaloid follicular hamartoma: three cases with localized and systematized unilateral lesions. *J cutan pathol* 1985;12:55-65.
3. Brownstein MH. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:237-40.
4. Huang SH, Hsiao TF, Lee CC. Basaloid follicular hamartoma: a case report and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:57-60.
5. Ramos-Ceballos FI, Pashaei S, Kincannon JM, Morgan MB, Smoller BR. Bcl-2, CD34 and CD10 expression in basaloid follicular hamartoma, vellus hair hamartoma and neurofollicular hamartoma demonstrate full follicular differentiation. *J Cutan Pathol* 2008;35:477-83.
6. Happle R, Tinschert S. Segmentally arranged basaloid follicular hamartomas with osseous, dental and cerebral anomalies: a distinct syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008;88:382-7.
7. Itin PH. Happle-Tinschert syndrome. Segmentally arranged basaloid follicular hamartomas, linear atrophoderma with hypo- and hyperpigmentation, enamel defects, ipsilateral hypertrichosis, and skeletal and cerebral anomalies. *Dermatol* 2009;218:221-5.
8. Brailey LL, Davis T, Kolker SE, Murry TC, Thomas D, Bale AE, et al. Congenital linear unilateral basal cell nevus: a case report with patched gene molecular studies. *J Cutan Pathol* 2007;34:65-70.

SAMENVATTING

Een 35-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van polydactylie, een carcinoïdtumor en meerdere basaalcelcarcinomen bleek bij revisie geen basaalcelcarcinomen te hebben, maar basaloïd folliculaire hamartomen. De typische kliniek met folliculair gebonden papels met comedonen, pits en lineair verlopende atrofodermie hielp bij het stellen van de juiste histopathologische diagnose.

TREFWOORDEN

basaloïd folliculair hamartoom – happle-tinschert-syndroom

SUMMARY

We present a 35-year-old woman with a history of polydactyly, a carcinoid tumor and multiple basal cell carcinomas. On reviewing the histopathology basaloid follicular hamartomas and not basal cell carcinomas were diagnosed. The typical clinical features of follicular bound papules with comedones, pits and linear atrophoderma helped to establish the correct histopathological diagnosis.

KEYWORDS

basaloïd follicular hamartomas – Happle-Tinschert syndrome

Interdigitale erosies

Een frisse blik op onfrisse voeten

N.H.N. de Vrieze¹, C.J.G. Sanders²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

N. de Vrieze

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: n.h.n.devrieze@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

We zagen een 49-jarige man met sinds vijf jaar klachten van de voeten. Deze begonnen met forse jeuk aan de voetzolen waarna er ontvelling ontstond

die zeer pijnlijk was. Deze oppervlakkige erosies aan de voorvoeten en interdigitaal bestaan nu sinds twee jaar en er is sprake van continue fors exsudaat. De pijn en de continue lekkage van wondvocht beperken patiënt in zijn dagelijks functioneren. Hij heeft een afwijkend looppatroon ontwikkeld, kan niet meer autorijden, en zit sinds enkele maanden in de ziektewet wat een zeer grote psychische belasting is voor zowel de patiënt als zijn gezin. Hij gebruikt momenteel paracetamol (1000 mg, 4d), diclofenac (50 mg, 3d) en omeprazol (20 mg, 1d) in verband met pijnklachten.

Hij werd behandeld onder de werkdiaagnose psoriasis palmoplantaris en hyperhidrosis plantaris met onder andere teerpreparaten, ciclosporine, neotigason, potente en superpotente topische steroïden, botoxinjecties en lontoferese, echter alle zonder afdoende resultaat.



Figuur 1. Interdigitale erosies doorlopend naar voorvoeten met beiderzijds een hyperkeratotische rand.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op de voorvoeten beiderzijds interdigitale erosies, doorlopend naar de voorvoet met een hyperkeratotische rand (figuur 1). De voeten stonken. Op de nagels van de linkerhand was distale onycholyse zichtbaar met enkele putjes.

Overige huid/slijmvliezen lieten geen afwijkingen zien.

Aanvullend onderzoek

Een wondkweek toonde *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*.

Beleid en beloop

We stelden de diagnose gramnegatieve bacteriële interdigitale infectie van de voet en startten behandeling met ciprofloxacine 500 mg 2d en flucloxaciline 500 mg 4d. Daarnaast werd de patiënt lokaal behandeld met tweemaal per dag een bad met azijnzuuroplossing 3% en daarbij adequate pijnstilling. Flammazincrème werd op de voorvoeten aangebracht tussen de azijnzuurbaden door. De verdikte hyperkeratotische huid en avitaal weefsel werd chirurgisch verwijderd. Er was al snel sprake van re-epithelialisatie (figuur 2) waarna met de azijnzuurbaden kon worden gestopt en werd overgegaan op zilver sulfadiazinegazen met zinkolie rondom.

Na twee weken behandeling kon patiënt weer goed lopen en had hij geen pijnklachten meer. De antibiotica werden veertien dagen gecontinueerd. Hij kreeg adviezen voor het drooghouden van de interdigitale ruimten: dagelijks voeten wassen en ventilerend schoeisel dragen. Enkele weken later zagen we 'frisse' voeten met een intacte huid, zonder aanwijzing voor een onderliggende dermatose en was patiënt zonder therapie geheel klachtenvrij (figuur 3).

BESPREKING

De term toewebinfectie (bacteriële interdigitale toeweb infection) wordt gebruikt voor een infectie van de huid tussen de tenen. Deze infectie ontstaat door een samenspel van factoren zoals maceratie van de huid door vocht, een mycose van de interdigitale ruimte en secundaire overgroei van vooral gramnegatieve bacteriën. Het is een regelmatig voorkomende huidaandoening. Het komt vaker voor bij mannen (man:vrouw = 4:1) met brede voeten¹, smalle interdigitale ruimten en frictie tussen de tenen waardoor huid-huidcontact ontstaat. Dit alles verergert door vochtige huid/natte voeten en te strakke schoenen. De meest voorkomende klachten zijn jeuk, een branderig gevoel en pijn en in ernstige gevallen kan lopen een probleem zijn. Voor aanvullend onderzoek wordt een KOH-preparaat en een kweek geadviseerd, waarbij bij het laatste vaak een mix van grampositieve en gramnegatieve bacteriën (meestal *P. aeruginosa*) en schimmels wordt gezien. Daarnaast kan met een Woodslamp naar groen-witte fluorescentie bij *P. aeruginosa* worden gekeken. Voor de differentiële diagnose wordt er bij deze



Figuur 2. Re-epithelialisatie interdigitale ruimten en voorvoeten beiderzijds na drie weken.



Figuur 3. Normale huid aan de voeten twee maanden na start therapie.

aandoening gedacht aan *Candida intertrigo* (erosio interdigitalis), tinea pedis (interdigitaal), hyperhidrosis, interdigitale psoriasis (psoriasis alba), arterieel vaatlijden of een neuropathisch ulcus. De moeizame behandeling leidt vaak tot een differentiaal diagnostische twijfel. Daarom is het belangrijk klinische eigenschappen van een infectie met *P. aeruginosa* goed te (her)kennen en de juiste behandeling in te zetten.

P. aeruginosa is een gramnegatieve bacterie en komt overal ter wereld voor in aarde, water en op de huid van mensen en dieren. *P. aeruginosa* groeit onder zowel aerobe als anaerobe omstandigheden, en bezit verschillende virulente factoren die bijdragen aan de pathogenese.² Het gedijt het beste op vochtige plaatsen en is meestal bestand tegen standaardconcentraties van chloor in zwembaden. Het is dan ook bekend dat de bacteriën zelfs in oplossingen van desinfectantia kunnen overleven. *P. aeruginosa* bezit een intrinsieke resistentie tegen veel antimicrobiële middelen door de barrière van het buitenste membraan, de aanwezigheid van multidrug transporters, endogene antimicrobiële inactivatie en door de vorming van een biofilm.³

Een biofilm is een laag micro-organismen omgeven door zelfgeproduceerd slijm vastgehecht aan een oppervlak. Bacteriën in biofilms zijn beter bestand tegen toxische stoffen zoals antibiotica en detergenten. Hoewel men eerst dacht dat dit kwam doordat deze producten moeilijk zouden kunnen doordringen in deze slijm laag, blijkt dit meestal niet het geval. Langzamere groeisnelheden in bio-

films, de activatie van stresstolerantiemechanismen en de inductie van een resistent biofilmfenotype kunnen redenen zijn waarom biofilmcellen beter bestand zijn tegen toxische stoffen. Een belangrijk klinisch gevolg van de vorming van de biofilm is vooral de weerstand tegen antimicrobiële middelen.^{4,5} Antimicrobiële resistentie van *P. aeruginosa* biofilms zijn complex, multifactorieel en in veel gevallen niet goed begrepen.^{5,6} Sommige studies geven aan dat *P. aeruginosa* in biofilms metabolisch minder actief is en langzamer groeit dan cellen in de biofilmperiferie, dit kan bijdragen aan het vergroten van de biofilmtolerantie voor antimicrobiële middelen sinds die vaak gericht zijn op metabolisch actieve cellen. Het is opvallend dat effectieve antipseudomonasmiddelen (carbapenems, fluoroquinolonen, andaminoglycosides) die, in adequate doses, *P. aeruginosa* efficiënt doden kunnen leiden tot meer ernstige biofilmontwikkeling bij blootstelling aan suboptimale concentraties van deze middelen. Dit betekent dat optimalisatie van antipseudomonastherapie van groot belang is en dat ineffektieve antibiotische therapie niet alleen de infectie niet behandelt maar multiresistente *P. aeruginosa* organismen makkelijk kan selecteren. De metabolische veelzijdigheid, intrinsieke en verworven antibioticaresistentie, biofilmvorming en productie van meerdere virulente factoren maken *P. aeruginosa* een formidabele ziekteverwekker en niet iedere behandeling is dan ook geschikt. Een effectieve lokale behandeling is azijnzuuroplossing waarbij de werking berust op verlaging van de pH waardoor het milieu te ongunstig wordt voor *P. aeruginosa* om zich te vermenigvuldigen.

De lokale behandeling bestaat dan ook uit het verwijderen van hyperkeratotische huid en daarnaast 1-2dd in azijnzuuroplossing 1-3% gedrenkte gazen aanbrengen gedurende 30-60 minuten. Bij verdenking op een polymicrobiële infectie kan dit gecombineerd worden met een lokaal antibioticum zoals fusidinezuurcrème of zilverulfadiazinecrème.¹ Als er tevens sprake is van een dermatomycose kan 's ochtends een antimycoticum en 's avonds zilverulfadiazinecrème worden aangebracht. Bij onvoldoende verbetering kan systemische therapie gestart worden, hierbij gaat de voorkeur uit naar ciprofloxacine 2 dd 500 mg gedurende 7-14 dagen. Dit is effectief tegen gramnegatieve en grampositieve aerobe micro-organismen, wanneer het resistentiepatroon bekend is, kan verder beleid hierop worden aangepast.

LITERATUUR

1. Aste N, Atzori L, Zucca M, et al. Gram-negative bacterial toe web infection: a survey of 123 cases from the district of Cagliari, Italy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:537-41.
2. Schurek KN, Breidenstein EBM, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: a persistent pathogen in cystic fibrosis and hospital-associated infections. *Antibiotic Discovery and Development* 2012;1:679-715.
3. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol* 2011;2:65.
4. Davies JC, Bilton D. Bugs, biofilms, and resistance in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009;54:628-40.
5. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms.
6. Int J Antimicrob Ag 2010;35:322-32.
7. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect* 2003;5:1213-19.

SAMENVATTING

We zagen een 49-jarige man met sinds 5 jaar klachten van de voeten en sinds 2 jaar interdigitale ontveling. We stelden de diagnose bacteriële toewebinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*. Deze aandoening komt regelmatig voor en kan worden gediagnostiseerd door klinisch beeld en een kweek. Door onder andere de vorming van een biofilm kan behandeling lastig zijn en kan naast systemische antibiotica lokale behandeling met azijnzuuroplossing worden ingezet.

TREFWOORDEN

toewebinfectie – *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

We saw a 49-year-old man with foot complaints for five years and interdigital erosions for 2 years. We diagnosed bacterial interdigital toeweb infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. This condition occurs regularly. The diagnosis is based on clinical symptoms and cultures. Gram negative toeweb infection may be therapy resistant because of biofilm formation so combining systemic antibiotics and local treatment with acetic acid can be helpful.

KEYWORDS

toeweb infection – *Pseudomonas aeruginosa*

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Hoe stel je de diagnose syndroom van Sneddon?

M.H. Minkman¹, V. Sigurdsson², M.R. Canninga-van Dijk³, D.J. Hijnen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

M.H. Minkman

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: M.H.Minkman@umcutrecht.nl

Het syndroom van Sneddon werd voor het eerst beschreven door Champion en Rook in 1960.¹ Het ziektebeeld is in 1965 vernoemd naar een Engelse dermatoloog, Ian Bruce Sneddon, die voor het eerst op basis van een serie patiënten de relatie legde tussen een uitgebreide vorm van livedo reticularis, neurologische symptomen, arteriële hypertensie en renale dysfunctie.² Momenteel wordt het syndroom van Sneddon veelal gedefinieerd als een combinatie van een gegeneraliseerde idiopathische livedo racemosa van de huid met extracutane neurologische symptomen.^{3,9} De livedo racemosa is vaak een vroeg symptoom van dit ziektebeeld, waarvoor de dermatoloog in consult wordt gevraagd. Verschillende onderzoekers hebben geprobeerd om het pathogenetische mechanisme en de diagnostische criteria van het syndroom van Sneddon te ontrafelen, echter een gouden standaard voor de diagnostiek van dit syndroom ontbreekt.³ Er is geen consensus wat betreft diagnostische criteria en de rol van de dermatoloog hierin. Onderstaande casus illustreren de uitdagingen in de diagnostiek van het syndroom van Sneddon en tracht de dermatoloog enkele handvaten te geven in dit proces.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 45-jarige vrouw, verwezen door een dermatoloog uit het Beatrix ziekenhuis te Gorinchem, kwam in 2006 voor een second opinion op de polikliniek dermatologie met sinds jaren bestaande rood-blauwe plekken verspreid over het lichaam die beter



Figuur 1. Livedo racemosa ter plaatse van de romp.

zichtbaar waren in de winter en gevoelig waren bij aanraking. De voorgeschiedenis vermeldde cholecystectomie, mammasparende operatie (benigne tumor), herniaoperaties, vergeetachtigheid/hoofdpijn/traagheid (neurologisch onderzoek in 2003 toonde geen cerebrale afwijkingen), depressie en hypertensie waarvoor ze irbesartan en sertraline gebruikte. Patiënte had geen miskramen in de voorgeschiedenis. In de familie kwam reumatoïde artritis en diabetes type II voor, geen hart- en vaatziekten. Patiënte rookte en gebruikte orale anticonceptie. Aanvullend laboratoriumonderzoek in Gorinchem toonde een normaal bloedbeeld en antinucleaire antistoffen waren negatief. Het huidbiopt aldaar toonde een histologisch beeld passend bij livedo reticularis met geringe vaatafwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Over het gehele lichaam (inclusief het gelaat) werd een grof reticulair patroon van roodpaarse vaattekening met deels onderbroken circulaire segmenten gezien (figuur 1).

Op basis van de multidisciplinaire histopathologie-bespreking werd de diagnose livedo racemosa/livedo reticularis gesteld met onvoldoende aanwijzing voor het sneddonssyndroom, antifosfolipidensyndroom, arteriosclerose dan wel systemische vasculitis. Er werd geadviseerd om symptomatisch te behandelen, te stoppen met roken en bij neurologische klachten opnieuw contact op te nemen met de dermatologie. Enkele maanden later presenteerde patiënte zich op de polikliniek neurologie met een linkszijdig neglect, ernstige visuomotorische apraxie, verstoorde visuele perceptie, zwak werkgeheugen en een fors afwijkende informatieverwerkingssnelheid. Patiënte werd voor neurologisch onderzoek opgenomen en de dermatologie werd opnieuw in consult gevraagd.

Aanvullend onderzoek

Laboratorium onderzoek: bloedonderzoek liet behoudens een leukocytose verder geen afwijkingen zien. Het lipidspectrum, de stollingswaarden (PT/APTT/TT/INR/antitrombineactiviteit/proteïne C- en proteïne S-activiteit/APC-resistentie), lupus anticoagulans, anticardiolipines, ANA/ENA, anti-dubbelstrengs-DNA- en reumafactor waren allen niet afwijkend.

Radiologisch onderzoek: bij duplexonderzoek van de halsvaten waren er geen stenosen zichtbaar. Het CT-cerebrum liet een kleine lacune zien bij de capsula interna links. MRI-cerebrum liet meerdere vasculaire afwijkingen zien ter plaatse van de basale kernen beiderzijds, rechts frontaal en links occipitaal. Angiografie van de cerebrale vaten liet een ernstige stenose in mediataak rechts zien en perifere vasculaire afwijkingen in beide hemisferen.

Consult dermatologie: histopathologisch onderzoek van een nieuw huidbiopt toonde in de diepe dermis enkele kleine vaatjes met een verdikte wand met deels een geocludeerd lumen omgeven door nieuw gevormde capillaire vaatjes.

Consult cardiologie: er werd een bicuspidale aortaklep met een lichte aortaklepstenose en een lichte tot matige aortaklepinsufficiëntie gevonden.

Consult oogheekunde: geen oogheekundige pathologie.

Diagnose

Op grond van het klinisch beeld en het aanvullend onderzoek werd de diagnose syndroom van Sneddon gesteld.

Therapie en beloop

Er werd gestart met carbasalaatcalcium 1dd 100 mg en dipyridamol opbouwschema tot 2dd 200 mg.

Jaarlijkse cardiologische controle volgde. In 2009 liet een MRI van de hersenen progressie van het ziektebeeld zien met forse perifere en centrale atrofie en ischemische veranderingen in het stroomgebied van de arterie cerebri media. Patiënte was inmiddels volledig arbeidsongeschikt verklaard. Het klinisch neurologisch beeld bleef de jaren die erop volgde stabiel.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 50-jarige vrouw werd in 2010 op verzoek van de neurologie gezien in verband met al jaren bestaande vlekkelig rode huidafwijkingen. De voorgeschiedenis vermeldde sinds 1996 hoofdpijn, 2000 wegrakingen mogelijk op basis van een focale epilepsie, 2003 idiopathische livedo reticularis, in 2004 fibromyalgie, verkramping rechterhand geduid als functionele klacht en een asymptomatisch lacunair infarct rechts temporaal, 2010 progressieve loopstoornissen en pseudobulbaire dysartrie. Patiënte gebruikte ibuprofen en paracetamol zo nodig. De familie-anamnese vermeldde dementie, buikaneurysmata, hypothyreoïdie/hyperthyreoïdie en hemochromatose, geen hart- en vaatziekten. Patiënte rookte.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de armen, benen en romp was een gegeneraliseerd grof reticulair vaatpatroon zichtbaar met deels onderbroken circulaire segmenten, beeld passend bij een livedo racemosa (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: labonderzoek toonde een tijdelijke leukocytose en verhoogd BSE, een verhoogd creatinine, verlaagd GFR, verhoogd homocysteïne, verhoogd fibrinogeen, verhoogde antitrombineactiviteit, verhoogde proteïne C-activiteit en IgM-totaal verlaagd. Het lipidspectrum, de stollingswaarden (PT/APTT/TT/INR// proteïne S-activiteit/APC-resistentie), lupus anticoagulans, anticardiolipines, anti-beta2 GP, totaal IgG, ANA/ENA, anti-ds-DNA, p-ANCA, c-ANCA en TSH waren normaal.



Figuur 2. Livedo racemosa ter plaatse van het bovenbeen.

Radiologisch onderzoek: MRI van de hersenen toonde uitgebreide wittestofafwijkingen. Tevens was er een oude ischemie met weefselverlies links parieto-occipitaal en achter pariëtaal links (figuur 3), een oude corticale en subcorticale bloeding rechts frontaal en een oude lacune subinsulair rechts zichtbaar. MRA van de cirkel van Willis toonde geen bijzonderheden. MRA van de halsvaten toonde geen significante stenose.

Histopathologisch onderzoek: een incisiebiopt toonde in de papillaire dermis geprononceerde vaatjes. Dieper in de dermis, bijna op de overgang naar het subcutane vetweefsel, werd rond enkele middelgrote dermale vaten een proliferatie gezien van wat kleinere vaatjes.

Cardiologisch onderzoek: geen aanwijzingen voor een cardiale emboliebron. Geringe aortaklepinsufficiëntie en mitralisinsufficiëntie.

Oogheelkundig onderzoek: behoudens blefaritis geen afwijkingen.

Diagnose

Klinisch beeld en aanvullend onderzoek passend bij het syndroom van Sneddon.

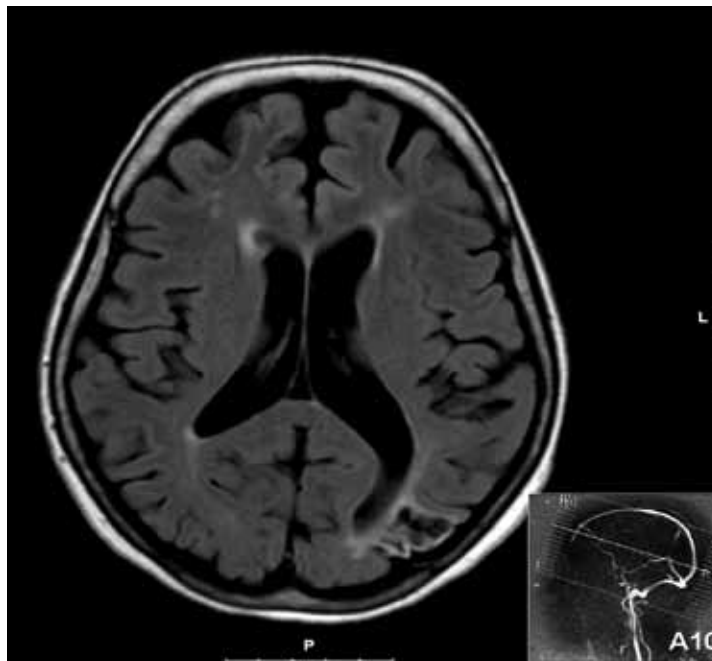
Therapie en beloop

Als secundaire profylaxe werd er door de neuroloog gestart met ascal 100 mg en persantin 200 mg 2ddr. Er werd geadviseerd om te stoppen met roken. Patiënte kreeg logopedie voor de dysartrieklachten. Het klinisch neurologisch beeld bleef de jaren erop redelijk stabiel.

BESPREKING

Het syndroom van Sneddon is een zeldzaam ziektebeeld met een incidentie van 4 per miljoen per jaar. Het ziektebeeld treedt voornamelijk op bij vrouwen tussen de 20-42 jaar en heeft een chronisch, progressief beloop. De mortaliteit ligt rond de 9,5%, gerapporteerd tijdens een gemiddelde observatieperiode van 6,2 jaar.⁴

De pathofysiologie is nog onopgehelderd. Er wordt onder andere gedacht dat er sprake is van een vasculopathie en vasculaire coagulopathie van de kleine arteriën en grotere arteriolen van voornamelijk de huid en hersenen.⁵ Histologie van een huidbiopt kan ter plaatse van de arteriën van de overgang van de dermis naar de subcutis in een vroege fase lymfocyteninfiltratie tonen, gevolgd door vaatocclusie ten gevolge van subendotheliale proliferatie van myoblasten met als eindfase verlies van lumen met rekanalisatie.⁶ Genoemde risicofactoren zijn roken en het gebruik van orale anticonceptie.³ Familiair voorkomen is zeldzaam; tot dusver zijn er geen genetische lokalisaties geïdentificeerd.⁷ In de literatuur wordt er veelal een associatie tussen het sneddonssyndroom en het antifosfolipidensyndroom gelegd. De percentages van antifosfolipideantistofmarkers bij patiënten met Sneddon zijn echter wis-



Figuur 3. MRI cerebrum, corticaal infarct parieto-occipitaal links.

seld beschreven. Of het syndroom van Sneddon in het spectrum van het antifosfolipidensyndroom valt, blijft onduidelijk.⁸

De kliniek bestaat uit een combinatie van een generaliseerde idiopathische livedo racemosa van de huid met extracutane neurologische symptomen.³ Er is gerapporteerd dat in circa 50% van de patiënten livedo racemosa voorafgaat aan neurologische stoornissen en naar schatting 1 op 2000 patiënten met een cerebrovasculair event het syndroom van Sneddon heeft.³ Livedo racemosa (in Amerikaanse literatuur soms gedefinieerd als subtype van livedo reticularis⁹) wordt gekarakteriseerd door een irregulair, incompleet reticulair patroon ter plaatse van de romp en extremiteiten; vermoedelijk veroorzaakt door een verlaagde perifere bloedstroom door occlusie van kleine cutane arteriën.⁶ Dit in tegenstelling tot livedo reticularis wat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een algemene verminderde bloeddoorstroming zonder vasculaire veranderingen.³ Het patroon van livedo racemosa is soms klinisch moeilijk te onderscheiden van livedo reticularis.³ Extracutane manifestaties bestaan uit neurologische stoornissen (hoofdpijn 85%, TIA's, hemiplegie, epilepsie, dysartrie/afasie, vasculaire demantie), hypertensie (60-80%), cardiale stoornissen zoals valvulopathie (61%), oculaire (50-70%), gastrointestinale en renale stoornissen (50-70%). Bij vrijwel alle patiënten zijn er symptomen van cognitieve dysfunctie.³ Tot op heden is er geen standaard diagnostisch protocol om het syndroom van Sneddon te kunnen vaststellen. Laboratoriumonderzoek, huidbiopten, CT-scan of MRI/MRA-cerebrum worden aanbevolen. Huidbiopten, mits volgens de juiste methode afgenomen, hebben een belangrijke toegevoegde waarde bij de diagnostiek van dit ziektebeeld. Er wordt aanbevolen om een drietal 4 mm-biopten (tot in de subcutis) van het witte centrum van het livedosegment af te nemen, aangezien aangedane

vaten zich daar meestal bevinden.⁹ Dit verhoogt de sensitiviteit van 27% (bij 1 huidbiopt) naar 80% (bij 3 huidbiopten).⁹ Ondanks de relatief hoge specificiteit van het huidbiopt, sluit een negatieve histopathologie het syndroom van Sneddon echter niet uit.

Het stellen van de diagnose syndroom van Sneddon blijft tot op heden een uitdagende combinatie van klinische verschijnselen, laboratoriumonderzoek en histopathologische uitkomsten, en vereist een multidisciplinaire aanpak. Een effectieve behandeling is niet beschikbaar, anticoagulantia (warfarine) worden als eerste keus beschreven.^{5,10}

LITERATUUR

1. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Proc R Soc Med* 1960;53:961-2.
2. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965;77:180-5.
3. Legierse CM et al. Sneddon syndrome and the diagnostic value of skin biopsies- Three young patients with intracerebral lesions and livedo racemosa. *Eur J Dermatol* 2008;18:322-8.
4. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol* 1993;129:437-47.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV et al. *Dermatology*, 3e ed. Elsevier Limited, 2012:380-2
6. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's *Dermatology*, 3e ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009:890-2.
7. Smyrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D, Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome- case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:79-82.
8. Almeida Dutra L, Braga-Neto P, Pedrosa JL, Graziani Povoas Barsottini O. Sneddon's syndrome: case report and review of its relationship with antiphospholipid syndrome. *Einstein* 2012;10:230-2.
9. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome: a report of 15 cases. *Br J Dermatol* 2001;145:285-8.
10. Geschwind DH, Fitzpatrick M, Mischel PS, et al. Sneddon's syndrome is a thrombotic vasculopathy: neuropathologic and neuroradiologic evidence. *Neurology* 1995;45:557-60.

SAMENVATTING

Het syndroom van Sneddon is een zeldzaam ziektebeeld, bij voornamelijk vrouwen tussen de 20-42 jaar, met een chronisch progressief verloop. Het syndroom wordt veelal gekarakteriseerd door een combinatie van een gegeneraliseerde livedo racemosa met extracutane neurologische symptomen. In circa 50% van de gevallen gaat de livedo racemosa (gekenmerkt door een irregulair reticulair patroon ter plaatse van de romp en extremiteiten) vooraf aan de neurologische stoornissen. De pathofysiologie is nog onopgehelderd. Er wordt gedacht dat er onder andere sprake is van een vasculopathie en vasculaire coagulopathie van de kleine arteriën en grotere arteriolen van voornamelijk de huid en hersenen. De associatie met het antifosfolipidensyndroom is nog onduidelijk. Risicofactoren zijn het gebruik van orale anticonceptie en roken. Familiair voorkomen is beschreven, er zijn echter geen genetische lokalisaties geïdentificeerd. Tot op heden is er geen consensus wat betreft diagnostische criteria voor het syndroom van Sneddon. Aanvullend laboratoriumonderzoek, huidbiopten, CT-scan of MRI/MRA cerebrum worden aanbevolen. In dit artikel beschrijven we twee casus die de uitdagingen en de multidisciplinaire aanpak in de diagnostiek van dit ziektebeeld illustreren.

TREFWOORDEN

syndroom van Sneddon – livedo racemosa

SUMMARY

Sneddon's syndrome is a rare disorder that mainly affects woman in early adult life (20-42 years). It is characterised by a generalised livedo racemosa with extracutaneous neurological symptoms and has a chronic progressive course. In about 50% of patients the livedo racemosa (an irregular netlike pattern on the trunk, arms and legs) precedes the development of neurological symptoms. The pathophysiological background is still unknown. The pathogenesis seems to involve a vasculopathy and/or vascular coagulopathy affecting small arteries and larger arterioles, especially in the skin and brain. The association with the antiphospholipid syndrome remains unclear. Risk factors for developing Sneddon's syndrome are smoking and oral contraception. Some familial cases have been described, but specific genes have not been identified so far. There is no consensus regarding diagnostic criteria for Sneddon's syndrome. Blood tests, skin biopsies, cranial CT/MRI/MRA imaging are recommended. We review two cases and elaborate on the difficulties, challenges and multidisciplinary approach for diagnosing Sneddon's syndrome.

KEYWORDS

Sneddon's syndrome – livedo racemosa

Perianale lichen planus

M.H. Minkman¹, C.J.G. Sanders², M.R. Canninga-van Dijk³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht.

³ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

M.H. Minkman

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: M.H.Minkman@umcutrecht.nl

Lichen planus is een chronisch inflammatoire aandoening van met name de huid en de slijmvliezen. Het klinisch beeld is polymorf en de locatie van optreden is divers. Hierdoor bestaan er vaak problemen met de herkenning van deze aandoening, vooral wanneer er ter plaatse van de voorkeurslocaties geen huidafwijkingen te zien zijn. In deze casus wordt een perianale lichen planus beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 54-jarige biseksuele man presenteerde zich op het proctologiesprekeuur met sinds jaren klachten van pijnlijke en jeukende uitstulpingen anaal. Daarbij had hij klachten van helderrood bloedverlies op het toiletpapier na defaecatie. De defaecatiefrequentie was 1-2 maal daags, Bristol-

stoelgangsschaal 4. Een recente soa-screening op hiv, lues, chlamydia-infectie en gonorroe liet geen bijzonderheden zien.

Proctologisch onderzoek

Bij inspectie werden er in het gehele perianale gebied, matig tot onscherp afgrensbare, roze en deels gemacereerde plaques met fissuren en lichenificatie gezien met tevens twee erosies op 9 uur (figuur 1).

Bij rectaal toucher werd er een normale sfincterspanning gevoeld.

Bij proctoscopie werden er hypertrofische papiltoppen gezien.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de huid en het mondslijmvlies werden er verder geen afwijkingen gezien.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toonde een meerlagig verhoornend plaveiselepitheel met acanthose, hyperkeratose en geringe spongiose. Her en der werden wigvormige verbredingen van het stratum granulosum gezien. In de oppervlakkige dermis werd een lichenoid lymfocytair infiltraat gezien met vacuolaire veranderingen en dyskeratotische keratinocyten (figuur 2).

Diagnose

Hypertrofische lichen planus periaanaal met krab-effecten.

Therapie en beloop

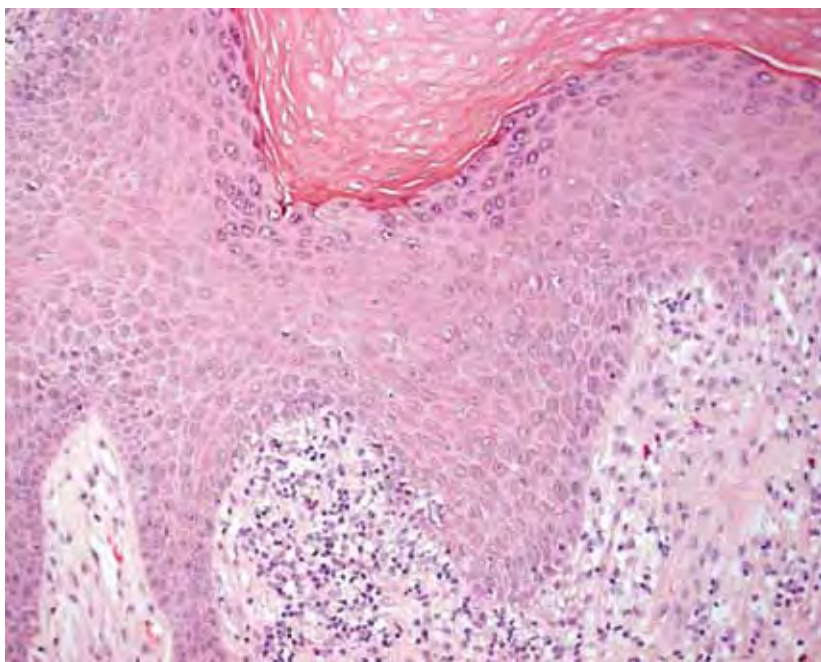
Er is gestart met tweemaal daags bètamethasoncrème en aan patiënt is de vaselinereinigingsmethode uitgelegd. Vanwege de goede klinische respons kon de bètamethasoncrème worden afgebouwd naar een frequentie van tweemaal per week.

BESPREKING

Lichen planus is een benigne inflammatoire aandoening van zowel de huid als de slijmvliezen. Door de vele verschijningsvormen van lichen planus bestaan er vaak problemen met de herkenning van de aandoening.¹ Jeuk en pijn zijn de meest voorkomende klachten.¹ De incidentie en prevalentie van lichen planus is onbekend. Ruw geschat ligt de prevalentie rond de 1%. De aandoening komt bij alle etnische groepen voor, de man-vrouwratio bedraagt 2:3. De cutane lichen planus is vaak passagère, terwijl de mucosale lichen planus veelal persisteert.¹



Figuur 1. Hypertrofische perianale lichen planus.



Figuur 2. Histopathologie.

De etiologie van lichen planus is onbekend; een gangbare theorie is dat er door een T-celgemedeerde auto-immuunreactie schade toegebracht wordt aan basale keratinocyten. Dit leidt tot apoptose van keratinocyten.² Een genetische predispositie en exogene factoren zoals bètablokkers, NSAID's en hepatitis C-infectie worden als mogelijke bijdragende factoren genoemd in het ontstaan van genitale lichen planus.¹ Een gedateerde studie suggereert dat het koebnerfenomeen, vanwege onder andere krabben bij pruritus ani, mogelijk een rol zou kunnen spelen in de manifestatie van anale lichen planus.³ Recent is er een casus met hypertrofische lichen planus in de liesregio beschreven, mogelijk ontstaan na brachytherapie (dit werd echter door de radiotherapeut als zeer onwaarschijnlijk geacht).⁴ In het anogenitale gebied worden vier klinische vormen van lichen planus onderscheiden: de klasieke variant, de erosieve variant, de hypertrofische variant en de lichen planopilaris.⁵ Perianale lichen planus wordt maar weinig als solitaire entiteit in de literatuur beschreven. In de perianale regio kan lichen planus heftige pruritusklachten geven met soms subtiele huidafwijkingen bestaande uit wickhamstriae en wittekleurveranderingen. Het optreden van papels is zeldzaam.⁶ Anale laesies bestaan veelal uit hyperkeratotische plaques met fissuren en

erosies.⁷ Verlittekeningen met vernauwing van de sphincter ani wordt ook beschreven.¹ Behandeling bestaat in eerste instantie uit een zeepvervanger, emolliërs en een potent corticosteroïd lokaal.⁵ Er is maar beperkt bewijs in de literatuur dat anogenitale lichen planus maligne kan onttaarden. Het lijkt echter raadzaam om regelmatig controles uit te voeren op basis van het klachtenpatroon en de respons op behandeling.¹

LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn lichen planus, versie 27 feb. 2013.
2. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Review lichen planus. *Int J Dermatol* 2009;48:682-94.
3. Pecoraro V, Romano Boix E. Anal manifestations of lichen planus. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984;12:339-44.
4. Kadouch DJ, Starink MV, Mekkes JR. Verruueuze plaques in de liezen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;9:557-9.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV et al. *Dermatology*, 3e ed. Elsevier Limited, 2012:1173-75.
6. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's *Dermatology*, 3e ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009:531.
7. Mroczkowski TF, Millikan LE, Parish LCC. *Genital & perianal diseases: a color handbook*. 1e ed. CRC Press, 2013:202.

SAMENVATTING

Een 54-jarige man presenteerde zich op het proctologie-sprekruur met pijnlijke en jeukende uitstulpingen anaal. De diagnose perianale hypertrofische lichen planus met krabeffecten werd gesteld. Behandeling met bètamethasoncrème en de vaselinereinigingsmethode had een klinisch goed effect.

TREFWOORDEN

lichen planus – periaanaal

SUMMARY

A 54-year-old male patient was referred to the proctology clinic with itchy and painful perianal lesions. The diagnosis of excoriated perianal hypertrophic lichen planus was made. Treatment with betamethasone ointment and the vaseline cleaning method was successful.

KEYWORDS

lichen planus – perianal region

Syndroom van Wells

C.J. de Jonge¹, A.M. Laheij-de Boer², J. Toonstra², E.J. van Oosten³

¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum Amersfoort

Correspondentieadres:

C.J. de Jonge

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: c.j.dejonge-3@umcutrecht.nl

Het syndroom van Wells is een zeldzame, inflammatoire dermatose die wordt gekenmerkt door recidiverende cellulitisachtige plaques. Soms is er sprake van vesikels of bullae, soms komen tegelijkertijd urticaria voor. Voor de behandeling met orale corticosteroiden bestaat op dit moment de meeste evidence, maar niet in alle gevallen is deze behandeling succesvol.

Wij willen deze casus van het syndroom van Wells onder uw aandacht brengen, vanwege de zeldzaamheid van dit ziektebeeld en de goede reactie op behandeling met ciclosporine.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 23-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek Dermatologie met sinds één jaar bestaande pijnlijke en jeukende huidafwijkingen op de polsen, de romp en de enkels. Zij werd naar ons verwezen door drs. Van Oosten vanuit het Meander Medisch

Centrum te Amersfoort, ter bevestiging van de diagnose syndroom van Wells en ter behandeling van de uitgebreide, geïmpetiginiseerde huidafwijkingen. De laesies waren destijds begonnen met een klein plekje op het behaarde hoofd, dat klinisch een sterke gelijkenis vertoonde met geïmpetiginiseerd seborrhoïsch eczeem. Het huidbeeld was op dat moment actief en zij vertelde dat dit meestal een wisselend beloop liet zien. De patiënte had een blanco voorgeschiedenis en gebruikte zowel orale als lokale corticosteroiden en orale antibiotica voor de huidafwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij erythemateuze en geïmpetiginiseerde plaques met uitgebreide ulceratie en bullae rondom beide polsen (figuur 1). Onder de borsten was er sprake van erythemateuze excoriaties. Op de buik en rondom beide enkels zagen wij een tental lenticulaire maculae met postinflammatoire hyperpigmentatie.

Histologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek van diverse huidbiopten liet een uitgebreide eosinofiele ontsteking in de dermis zien. Daarnaast was er sprake van *flame figures*, collageenbundels bekleed met eosinofiele granulæ afkomstig uit grote aantallen ten gronde gegane eosinofiele granulocyten. Bij immunofluorescentieonderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor bulleus pemfigoïd. Concluderend was dit histopathologisch beeld sterk verdacht voor een eosinofiele cellulitis.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose van $18.5 \times 10^9/L$ (normaal $4.0-10.0 \times 10^9/L$) en een eosinofilie van $0.56 \times 10^9/L$ (normaal $0.00-0.40 \times 10^9/L$).

Diagnose

Het histopathologisch beeld en de eosinofilie pasten goed bij de klinische diagnose van het syndroom van Wells.

Therapie en beloop

Wij adviseerden patiënte om de behandeling met lokale en orale corticosteroiden te continueren. Hierop verbeterden de klachten binnen enkele dagen. Echter ontwikkelde zij direct na afbouwen van de lokale corticosteroiden een recidief met forse bullae occipitaal en in de nek (figuur 2). Om de laesies onder controle te houden werden de orale corticosteroiden geleidelijk opgehoogd tot



Figuur 1. Erythemateuze en geïmpetiginiseerde plaques met uitgebreide ulceratie op de linkerpols.

80 mg 1ddr. Daarnaast schreven wij haar met enige regelmaat een antibioticumkuur voor vanwege secundaire impetiginisatie. Vanwege haar toenemende behoefte aan en onvoldoende resultaat op een hoge dosis corticosteroïden, werd gestart met ciclosporine 200 mg 2ddr in combinatie met lokale corticosteroïden. Na zes weken waren alle wonden dicht. Patiënte gebruikte de ciclosporine gedurende een half jaar met tussentijdse pauzes, waarna zij op eigen initiatief besloot geheel te stoppen vanwege complete remissie. Twee maanden na staken ontwikkelde zij opnieuw een recidief en werden de ciclosporine en lokale corticosteroïden herstart.

BESPREKING

Het syndroom van Wells, eveneens bekend als eosinofiele cellulitis, werd voor het eerst beschreven in 1971 door Wells als een recidiverende granulomateuze dermatitis met eosinofilie.¹ Het is een zeldzame aandoening, waarvan er op dit moment ongeveer tweehonderd casereports in de literatuur te vinden zijn.

Klinisch is er sprake van prodromale pijn of jeuk, die binnen enkele dagen gevolgd wordt door erythematuze papels, nodi en cellulitisachtige annulaire en arciforme plaques. In een minderheid van de gevallen is er tevens sprake van vesikels en/of bullae. De huidafwijkingen kunnen in eerste instantie een sterke gelijkenis vertonen met een bacteriële cellulitis.

De diagnose wordt gesteld op de combinatie van het klinisch beeld en de histopathologische bevindingen in het biopt. Histopathologisch blijkt er sprake van oedeem en eosinofiele infiltratie in de dermis en collageenbundels bekleed met eosinofiele granulæ (*flame figures*). Daarnaast wordt er in 50% van de gevallen een eosinofilie in het bloed gevonden.²

De etiologie van het syndroom van Wells is tot op heden nog onopgehelderd. Er bestaat enige evidence die ervoor pleit de reactie te zien als een type IV hypersensitieve reactie. Mogelijke triggers die deze huidreactie uit kunnen lokken zijn insectenbeten, infecties door virussen, parasieten of mycosen, medicatie, vaccinaties, eczeem, auto-immuunziekten, maligniteit, leukemie en myoproliferatieve aandoeningen.^{1,3} Vaak kan er echter geen trigger worden aangewezen en wordt er gesproken van de idiopatische vorm van het syndroom van Wells. Ook bij onze patiënte werden geen aanwijzingen gevonden voor mogelijke uitlokkende factoren.

De laesies genezen veelal spontaan binnen enkele weken tot maanden zonder littekenvorming. Recidieven treden meestal op dezelfde locatie op. Hoewel de laesies vaak spontaan genezen, worden vaak systemische corticosteroïden voorgeschreven om de duur van de symptomen te bekorten. Deze orale corticosteroïden lijken tot op heden de meest succesvolle resultaten te geven in de behandeling van het syndroom van Wells.⁴ Lokale applicatie van corticosteroïden en orale antihistaminica boeken in de beschreven casuïstiek minder goede resultaten. Andere beschreven therapieën zijn antibiotica, anti-



Figuur 2. Vesikels en bullae in de nek met secundaire impetiginisatie.

malariamiddelen, ciclosporine, dapson en PUVA-therapie. Ten slotte worden er nog combinatietherapieën beschreven van orale corticosteroïden met antihistaminica dan wel topische corticosteroïden of orale antibiotica.⁴

Onze patiënte vertoonde een toenemende behoefte aan en onvoldoende resultaat op een hoge dosis corticosteroïden. Wij besloten derhalve te starten met ciclosporine 200 mg 2ddr.

In de literatuur is casuïstiek beschreven van patiënten die niet reageerden op orale corticosteroïden en een complete remissie vertoonden na 3-8 weken behandeling met ciclosporine.^{5,6} Eerder bleek ciclosporine al succesvol in de behandeling van andere eosinofiliegeassocieerde aandoeningen. In de behandeling van het syndroom van Wells lijkt een lage dosis ciclosporine (< 2,5 mg/kg/dag) reeds effectief te zijn.⁵ Bij onze patiënte kwam de aandoening na zes weken in remissie. Zij kreeg geen bijwerkingen van de ciclosporine zoals hypertensie of nefrotoxiciteit. Helaas ontwikkelde zij wel een recidief binnen twee maanden na definitief staken, in tegenstelling tot de beschreven casuïstiek waarin patiënten geen recidief lieten zien na ten minste tien maanden stoppen met de therapie.⁵

Samenvattend kan bij het klinisch beeld van een bacteriële cellulitis, die niet reageert op behandeling met antibiotica, gedacht worden aan het syndroom van Wells. Orale corticosteroïden lijken tot op heden de meest succesvolle resultaten te geven in de behandeling van deze eosinofiele cellulitis. Ciclosporine kan effectief zijn in patiënten waarbij er contra-indicaties bestaan voor het gebruik van orale corticosteroïden, of wanneer er met orale corticosteroïden geen verbetering wordt bereikt.

LITERATUUR

1. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:46-56.
2. Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells syndrome in adults and children: a report of 19 cases. *Arch Dermatol* 2006;142:1157-61.

3. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep* 2013;7:113-20.
4. Sinno H, Lacroix JP, Lee J, et al. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): A case series and literature review. *Can J Plast Surg* 2012;20:91-7.
5. Herr H, Koh JK. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) successfully treated with low-dose cyclosporine. *J Korean Med Sci* 2001;16:664-8.
6. Kim SH, Kwon JE, Kim HB. Successful treatment of steroid-dependent eosinophilic cellulitis with cyclosporine. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:62-4.

SAMENVATTING

Een 23-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met erythemateuze, geïmpetiginiseerde en ulcererende plaques en bullae op de polsen en erythemateuze nodi met excoriaties op de romp. Histologisch onderzoek bevestigde de klinische diagnose van het syndroom van Wells. Vanwege haar toenemende behoefte aan en onvoldoende resultaat op orale corticosteroiden, werd besloten tot het starten van ciclosporine waarop de huidaandoening in remissie ging. Het syndroom van Wells is een zeldzame inflammatoire dermatose waarbij nog maar weinig ervaring is met behandeling met ciclosporine.

TREFWOORDEN

wellssyndroom – eosinofiele cellulitis – bullae – ciclosporine

SUMMARY

A 23-year-old woman presented to our outpatient department with erythematous, secondary infected and ulcerating plaques and bullae on her wrists and erythematous, excoriated nodules on her trunk. Histology confirmed the diagnosis of Wells' syndrome. Due to an insufficient response and an increasing dose requirement for oral steroids, we decided to start cyclosporine which resulted in remission of her condition. There is not much experience with the use of cyclosporine in this rare inflammatory dermatosis.

KEYWORDS

Wells' syndrom – eosinophilic cellulitis – bullae – cyclosporine – ciclosporine

Cutane antrax in een Afrikaanse setting

L. Franken¹, H. Grossmann², C.J.G. Sanders³

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Regional Dermatology Training Centre, Moshi, Tanzania

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

L. Franken

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: L.Franken-3@umcutrecht.nl

De casus over cutane antrax die wij u presenteren komt uit het Regional Dermatology Training Centre (RDTC) van het Kilimanjaro Medical Training Centre (KCMC) te Moshi, Tanzania. Tijdens de specialisatie tot dermatoloog is het mogelijk zes

maanden, als onderdeel van de perifere stage, een verdiepingsstage in het RDTC te volgen aan de voet van de Kilimanjaro. Deze werkomgeving verschaft kennis op het gebied van tropendermatologie en dermatologie in de donkere huid.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 58-jarige Tanzaniaanse vrouw presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie van het RDTC met zwelling van het gelaat. Enkele dagen geleden bemerkte zij een pukkel op de neusrug, die zij had uitgedrukt, waarna een zwarte korst ontstond. De volgende dag trad zwelling op van het linkerooglid, waarna deze zich uitbreidde over het hele gelaat. De huidafwijking was niet pijnlijk, maar met name in het begin jeukend. Bij navraag bleek patiënte boerin te zijn in een afgelegen gebied, waar zij haar koeien melk. Ook kwam zij regelmatig in aanraking met schapenvlees.



Figuur 1a, 1b. 58-jarige vrouw met een typisch zwarte eschar op de neusrug en oedeem van het gelaat (met dank aan RDTC te Moshi, Tanzania).

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op de neusrug een gezonken zwarte crusta van ongeveer 2 cm (eschar) met enkele kleine uitlopertjes, met rondom fors oedeem van het gelaat. Het oedeem bevond zich in onder andere de beide oogleden, links meer dan rechts, waardoor het linkeroog niet meer kon worden geopend (figuur 1a,1b).

Aanvullend onderzoek

De diagnose werd gesteld op het klinisch beeld en aanvullend onderzoek werd niet verricht.

Diagnose

Cutane antrax.

Therapie en beloop

Patiënte werd opgenomen en behandeld middels antibiotica (penicilline X 4 dd 3 mega units i.v. gedurende 7 dagen, ciprofloxacine p.o. 2 dd 500 mg gedurende 10 dagen). Ook kreeg zij hydrocortison 3 dd 200 mg i.v. gedurende 1 dag ter bestrijding van het oedeem. Lokaal werd geen behandeling toegepast. Het oedeem nam hierop af en patiënte kon na 9 dagen in goede conditie worden ontslagen uit het ziekenhuis.

BESPREKING

Bovenstaande casus wordt u gepresenteerd, want hoewel antrax in het Westen nauwelijks nog voorkomt, brengen reizigers het soms mee. Antrax of miltvuur is een ziekte die wordt veroorzaakt door een infectie met *Bacillus anthracis*. Het is een zoönose, een infectie die van dier op mens kan worden overgedragen.¹ *B. anthracis* is een grampositieve, staaftvormige, onbeweeglijke, aërobe bacterie.² De bacterie vormt (endo)sporen, die decennia tot eeuwen in extreme omstandigheden kunnen overleven in met name droge bodem.³ Primair is het een ziekte van herbivoren (onder andere runderen, paar-

den, geiten en schapen), maar de ziekte kan ook bij andere dieren voorkomen. In zeldzame gevallen kan ook de mens geïnfecteerd raken.¹ De meeste infecties bij de mens komen voor in Afrika, Azië en het Midden-Oosten.³ De incidentie van humane cutane antrax is ongeveer 2.000 casus per jaar wereldwijd, met < 10 casus per jaar in de VS.⁴ Hierbij wordt opgemerkt dat sprake is van een incompleet rapportagesysteem.¹ Gegevens over de incidentie in Afrika, Tanzania en specifiek het RDTC zijn niet beschikbaar (vier gerapporteerde casus in de periode september 2013 - februari 2014). Vanaf 1976 is antrax in Nederland meldingsplichtig. Sindsdien zijn zeven humane casus gerapporteerd (de laatste twee casus in 1994).³ In november 2013 werd in de grond rondom Nijmegen bij graafwerkzaamheden nog *B. anthracis* aangetroffen in beenderresten van tientallen jaren geleden.⁵

Transmissie van de bacterie kan allereerst plaatsvinden door middel van inhalatie van sporen in de lucht. Dit leidt tot de respiratoire vorm van antrax (wolsorteerdersziekte). Ten tweede leidt ingestie van sporen, door het eten van geïnfecteerd rauw of onvoldoende verhit vlees, tot de gastro-intestinale vorm van antrax. Ten slotte veroorzaakt inoculatie van sporen in de huid via een snee, schram of beet van een geïnfecteerd insect, cutane antrax.^{6,7} Indien onbehandeld, kunnen alle typen zich verspreiden en fataal zijn. Bij de mens komt de cutane vorm het meest voor (95%).²

Zoals aangegeven verspreidt antrax zich via sporen. Transmissie van mens op mens is zeldzaam, ondanks dat de afscheiding van huidlaesies infectieus kan zijn. Wanneer de sporen de cellen van de gastheer binnendringen, worden ze geactiveerd. De actieve groeicellen kunnen zich vermenigvuldigen, verspreiden en toxines produceren, die tot morbiditeit en mortaliteit kunnen leiden.⁶ De bacterie wordt geëndocytiseerd en verplaatst naar het cytoplasma van de macrofaag, waar het de celsignalering kan verstoren en apoptose kan induceren. Hiermee ontkomt

de bacterie aan de werking van het immuunsysteem. *B. anthracis* heeft een antifagocytotisch kapsel en produceert drie toxines: het *protective antigen* (PA), dat aan de cel bindt en een receptor vormt voor *edema factor* (EF) en *lethal factor* (LF), die synergetisch samenwerken. EF remt de neutrofielfunctie, waarmee het de activatie van het inflammatoire proces zou kunnen remmen. Ook heeft EF effect op de waterhomeostase, waardoor oedeem kan ontstaan. LF veroorzaakt apoptose door het vrijkomen van TNF- α en IL-1 β . Het vrijkomen van deze cytokines kan een septische shock in werking zetten en tot de dood leiden.^{7,8}

De meest voorkomende lokalisatie van cutane antrax is het gelaat, de nek, de onderarmen en de handen.¹ De incubatieperiode varieert van 1-12 dagen. Het begint met een jeukende macula of papel. Binnen 48 uur ontstaat een vesikel met rondom non-pitting oedeem. Daarna ontstaat centraal ulceratie met een ring van vesikels rondom. Dit ontwikkelt zich in een hemorrhagische, gezonken, pijnloze, typisch zwarte necrotische eschar. Het eschar droogt in 1-2 weken uit en laat in het merendeel van de gevallen geen litteken achter. Daarnaast kan gegeneraliseerd oedeem ontstaan (van mild tot ernstig) als gevolg van toxineproductie. Antibiotische behandeling verandert het beloop van vesikel tot ulcus tot eschar niet.² De diagnose cutane antrax kan worden gesteld op basis van het klinisch beeld. Ook kan een eenvoudige laboratoriumtest middels het doen van een direct grampreparaat van bijvoorbeeld het blaasjesvocht uitsluitsel geven. Hierbij worden grote ketens grampositieve staven gezien.¹ In endemische gebieden moet men bij een eschar zeker deze diagnose overwegen. Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan cutane difterie, rickettsia, pest, necrotiserende herpessimplexinfektie, spinnenbeet, furunkel, bacteriële of schimmelinfectie, ecthyma gangrenosum, tularemie, *milker's nodule* en orf.² Gezien de uitgebreide differentiële diagnoses zouden wij dan ook het maken van een grampreparaat adviseren, hetgeen in bovenstaande casus werd nagelaten wegens beperkte laboratoriumcapaciteit. Om de kennis hierover te verbreiden, werden op de *19th annual RDTCs International Continuous Medical Education conference* enkele casus van cutane antrax gepresenteerd.

De kern van de behandeling van antrax is het tijdig toedienen van antibiotica. Penicilline was voor lange tijd de eerste keus. Naast penicilline is *B. anthracis* sensitief voor andere antibiotica behorend tot de aminoglycosiden, macroliden, chinolonen en tetracyclinen. Chlooramfenicol is ook een alternatief.^{2,7} Indien de ziekte natuurlijk verkregen is, dient antibiotische behandeling gedurende 7-10 dagen te geschieden. Belangrijk is behandeling zo vroeg mogelijk te starten, omdat het een toxinegemedieerde ziekte betreft. Systemische corticosteroiden kunnen gegeven worden om het oedeem te reduceren.³ In bovenstaande casus werd gekozen voor een combinatietherapie van penicilline, een chinolon-antibioticum en kortdurend een systemisch corticosteroid. Onbehandelde cutane antrax heeft een mortaliteit van 10-20%, daarentegen

is 80-90% *self-limiting*. Indien behandeld bedraagt de mortaliteit slechts 1%.⁷ Een zeldzame complicatie van cutane antrax is 'maligne' oedeem. Hierbij is sprake van zeer uitgebreid en ernstig oedeem met induratie, multiple bullae, hemorrhagische vesikels en zelfs shock.¹ Gastro-intestinale antrax heeft onbehandeld een mortaliteit > 50%, terwijl behandeling 60% overlevingskans biedt. Respiratoire antrax heeft onbehandeld een zeer hoge mortaliteit, met slechts 10-15% overlevingskans. Indien agressief behandeld, stijgt de overlevingskans tot ongeveer 55%.⁶ Hoewel niet is vastgesteld dat er na het doormaken van een antraxinfectie immuniteit wordt opgebouwd, worden herhaalde infecties maar zelden waargenomen.³ In het geval van de hierboven beschreven casus is het zeer waarschijnlijk dat de cutane antraxinfectie plaatsvond door het laten rusten van het hoofd van de patiënte tegen een geïnfecteerd rund tijdens het melken. De sporen kunnen zich namelijk in de vacht bevinden. Bepaalde beroepsgroepen hebben een verhoogd risico op een antraxinfectie, zoals dierenartsen, laboratoriummedewerkers, veetelers, mensen die met dierlijke producten werken (wol, huid, vlees), postsorteerders en militairen.³ Naast besmetting vanuit een natuurlijke omgeving, kan ook besmetting door een bioterroristische aanval ontstaan. Antrax werd voor het eerst als biologisch wapen gebruikt in de Eerste Wereldoorlog.⁸ Sindsdien is antrax ingezet in geïsoleerde gevallen van bioterrorisme. Antraxsporen zijn gemakkelijk te vinden in de natuur en kunnen geproduceerd worden in een laboratorium. Zoals eerder genoemd, overleeft antrax zelfs onder extreme omstandigheden zeer lang. De microscopische sporen kunnen verwerkt worden in poeders, sprays, voedsel en water.⁶ In 1979 kwamen in de voormalige Sovjet-Unie antraxsporen vrij uit een complex voor biologische wapens. Hierbij kwamen 66 mensen om het leven. In 2001 werden in de VS antraxsporen in de vorm van poederbrieven verstuurd. Hierbij raakten 22 mensen besmet, 11 mensen kregen respiratoire antrax en 5 mensen zijn uiteindelijk overleden.⁸ Concluderend merken wij op dat antrax in bepaalde landen nog steeds in de natuur voorkomt. Aangezien Nederlanders in toenemende mate reizen, lopen zij hiermee verhoogd risico op besmetting met de ziekte antrax. Als behandelend arts dient u dus bij herkenning van bovengenoemde symptomen rekening te houden met dit ziektebeeld en de bijbehorende behandeling. Een perifere stage in het RDTC tijdens de opleiding tot dermatoloog biedt de mogelijkheid deze kennis in de praktijk op te doen. Wij benadrukken dan ook graag de meerwaarde van een stage in tropische dermatologie.

LITERATUUR

1. Karahocagil MK, Akdeniz N, Akdeniz H, Calka O, Karsen H, Bilici A, et al. Cutaneous anthrax in Eastern Turkey: a review of 85 cases. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:406-11.
2. Carucci JA, McGovern TW, Norton SA, Daniel CR, Elewski BE, Fallon-Friedlander S, et al. Cutaneous

- anthrax management algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:766-9.
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu LCI richtlijn Antrax. Beschikbaar op: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Antrax (laatste update 2011).
 4. Cinquetti G, Banal F, Dupuy AL, Girault PY, Couderc A, Guyot P, et al. Three related cases of cutaneous anthrax in France: clinical and laboratory aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:371-5.
 5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Infectieziekten Bulletin*, 2014;25:1.
 6. Centers for Disease Control and Prevention. Beschikbaar op: <http://www.cdc.gov/anthrax/> (laatste update aug 2013).
 7. World Health Organization. *Emerging and other Communicable Diseases, Surveillance and Control. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Humans and Animals*, 4th ed. Geneva, WHO press, 2008;WHO/EMC/ZDI/98.6
 8. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Cambridge: Elsevier Limited, 2012;74:1203-4.

SAMENVATTING

Wij presenteren een 58-jarige Tanzaniaanse vrouw met zwelling in het gelaat, en op de neusrug een typisch zwarte eschar. De diagnose cutane antrax wordt gesteld. Dit is een zoönose, veroorzaakt door de grampositieve *Bacillus anthracis*. De infectie komt voornamelijk voor bij herbivoren in Afrika, Azië en het Midden-Oosten. Transmissie geschiedt door middel van inhalatie, ingestie of door inoculatie van antraxsporen. Cutane antrax is een klinische diagnose, die ondersteund kan worden door een positieve gramkleuring. Behandeling door middel van antibiotica verlaagt de mortaliteit sterk. Naast het feit dat antrax in de natuur voorkomt, kan het ook als wapen worden gebruikt bij bioterrorisme.

TREFWOORDEN

cutane antrax – maligne pustel

SUMMARY

We present a 58 year old Tanzanian woman with edema of the face with a typical black eschar on the nasal bridge. Cutaneous anthrax is diagnosed. This is a zoonosis, caused by the Gram-positive *Bacillus anthracis*. The infection occurs mainly in herbivores in Africa, Asia and the Middle East. Transmission may occur by inhalation, ingestion or inoculation of anthrax spores. Cutaneous anthrax is a clinical diagnosis, which can be supported by a positive Gram stain. Treatment with antibiotics drastically reduces mortality. Anthrax is often a naturally occurring zoonosis but can also be used as a weapon in bioterrorism.

KEYWORDS

cutaneous anthrax – malignant pustule

Op erythema exsudativum multiforme lijkende chronische polymorfe lichtdermatose

L. Franken¹, V. Sigurdsson²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

L. Franken

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: L.Franken-3@umcutrecht.nl

(Chronische) polymorfe lichtdermatose (CPLD) is een veel voorkomende, zonlichtgeïnduceerde dermatose. CPLD omvat > 90% van alle fotogeïnduceerde dermatosen. Na zonblootstelling ontstaat de dermatose in minuten tot uren (zeldzaam in dagen). Zoals de naam doet vermoeden, is er tussen individuen met dit ziektebeeld sprake van polymorfisme.¹ De huidafwijkingen kunnen zeer wisselend zijn met niet verlittekenende, jeukende, erythematuze papels, papulovesikels, vesikels of plaques op de aan zon blootgestelde gebieden van de huid.² Het ziektebeeld is het meest actief in de lente en/of begin van de zomer. In de winter zijn de klach-

ten veelal verdwenen.¹ Echter, zonlicht weerkaatst door sneeuw kan ook klachten veroorzaken.³ CPLD wordt zowel bij mannen als vrouwen gezien binnen alle bevolkingsgroepen, maar het ziektebeeld komt frequenter voor bij vrouwen en bij mensen met een lichte huid.¹ Zo'n 10-20% van de bevolking ervaart klachten van CPLD.³ Wij presenteren u een casus van een bijzondere vorm van CPLD.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 18-jarige vrouw presenteert zich op de polikliniek Dermatologie met huidafwijkingen na zon-expositie sinds vier jaar. De klachten bestaan uit jeu-kende bultjes en blaasjes, met name gelokaliseerd op de handruggen, de armen en in mindere mate in het gelaat. Patiënte gebruikt een beschermende crème met een factor 50. Zij ervaart de meeste klachten in het voorjaar, bij de eerste zonnestralen. In de zomer zijn de klachten duidelijk minder. Ook heeft zij last tijdens de wintersport en na gebruik van de zonnebank. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikt geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat zien wij enkele erythemateuze plaques à 5 mm. Op de handruggen en de onderarmen zijn papels, papulovesikels en erythemateuze plaques te zien, waarvan meerdere schietschijfvormig (figuur 1).

Histologisch onderzoek

Het huidbiopt toont in de epidermis milde parakeratose en spongiose. Er wordt uitgebreid subepidermaal oedeem gezien. In de dermis zijn zowel oppervlakkig als diep gelegen perivasculaire rondkernige infiltraten aanwezig.

Patiënte wordt besproken op de dermatopathologie-bespreking. Hier wordt, gezien het klinisch beeld

lijkend op erythema exsudativum multiforme (EEM) en het histologisch beeld passend bij CPLD, de diagnose op EEM lijkende CPLD gesteld.

Aanvullend onderzoek

Lichtonderzoek. Lichttesten verricht met UVA en UVB tonen normale minimale erytheemdoses (MED's). Op de handruggen wordt gesommeerd met UVA (pigmentatie en een papuleus beeld) en UVB (erytheem, geen pathologie). Concluderend reageert patiënte matig afwijkend op UVA.

Fotoplakproeven. Er zijn geen (foto)contactallergieën aantoonbaar.

Diagnose

Op EEM lijkende CPLD.

Therapie en beloop

De huidafwijkingen van patiënte zijn met goed resultaat behandeld met een lokaal corticosteroïd. Ter preventie van de huidafwijkingen, is patiënte geadviseerd met beleid om te gaan met de blootstelling aan zonlicht en consequent een goede beschermende crème te gebruiken. Ook is haar het gebruik van een zonnebank afgeraden. Indien deze maatregelen niet toereikend zijn, komt patiënte in aanmerking voor een lichtgewenningskuur. Deze kuur dient te worden opgestart voordat de klachten normaliter beginnen.

BESPREKING

Bovenstaande casus laat u de EEM-kant van het polymorfe spectrum van CPLD zien. Zoals eerder genoemd, kan CPLD zich presenteren met een scala aan efflorescenties.² Naast de genoemde, vaak voorkomende, laesies kan ook sprake zijn van meer zeldzame vormen met urticariële, eczemateuze, vesiculobulleuze, hemorrhagische, op insecten-



Figuur 1. Klinisch beeld met schietschijfvormige laesies op de handruggen.

beet lijkende, op prurigo lijkende en de hierboven beschreven vorm van op EEM lijkende huidafwijkingen.¹ Over deze laatste vorm is weinig literatuur beschikbaar.

In het reviewartikel van Rodríguez-Pazos et al. worden 18 casus besproken van fotogedistribueerde/fotosensitieve erythema exsudativum multiforme (PEM). De triggers die zij hiervoor beschrijven zijn reactivatie van het herpes simplex virus (HSV), inductie door geneesmiddelen en secundair aan polymorfe lichtdermatose. De laatste categorie omvat 5,5% van het totaal aantal casus en wordt iets meer bij mannen gezien dan bij vrouwen en bij patiënten van middelbare leeftijd.⁴

Akarsu et al. beschrijven een casus van een patiënt waarbij tweemaal exacerbaties van schietschijflaesies worden gezien op de aan zon blootgestelde delen van de huid. Hierbij wordt histologisch een EEM-beeld aangetoond. Desondanks wordt in deze casus de diagnose op EEM lijkende eruptie gesteld in plaats van een PEM. Akarsu et al. trekken deze conclusie, omdat de casus niet bekend is met een voorafgaande HSV-infectie of medicijngebruik en de huidafwijkingen niet enkel op de aan zon blootgestelde huid worden gezien, zoals men vaker ziet bij een PEM.⁵ Gezien het feit dat de huidafwijkingen, zoals ook bij onze casus, bij deze patiënt in het gelaat en op de handruggen zitten, geven Rodríguez-Pazos et al. aan dat dit waarschijnlijk om een idiopathische PEM gaat. Zij onderbouwen dit door aan te geven dat CPLD normaal gesproken niet voorkomt op gebieden van de huid die chronisch aan zonlicht zijn blootgesteld. Verder wordt aangegeven dat op EEM lijkende CPLD één van de differentiële diagnosen is. Hoewel histologisch onderzoek uitsluitsel kan geven, blijft het ook op die manier lastig tussen deze twee ziektebeelden te differentiëren.⁴

Calzavara Pinton et al. beschrijven een casus waarbij herhaaldelijke fotogeïnduceerde EEM-reacties op de huid en de slijmvliezen zichtbaar zijn. Hierbij wordt

histologisch een EEM-beeld vastgesteld en is sprake van positieve lichttesten voor zowel UVA als UVB. Calzavara Pinton et al. stellen de diagnose PEM, omdat de huidafwijkingen op de niet aan zon blootgestelde huid en de mucosa aanwezig zijn, hetgeen onwaarschijnlijk is bij een op EEM lijkende CPLD.⁶ Bij bovenstaande gepresenteerde casus is sprake van de diagnose op EEM lijkende CPLD, omdat de huidafwijkingen enkel op de aan zon blootgestelde huid voorkomen. Ook laat het histologisch beeld geen tekenen van EEM zien, hetgeen voor een PEM zou pleiten.

CONCLUSIE

Wij stellen dat zonlicht zowel een echte EEM in de huid kan induceren als een op EEM lijkende CPLD. Om een onderscheid tussen deze twee ziektebeelden te kunnen maken, moet histologisch onderzoek worden gedaan.

LITERATUUR

1. Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous light eruption. *JEADV* 2002;16:193-206.
2. Honigsmann H. Polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:155-61.
3. Naleway AL. Polymorphous light eruption Review. *Int J Dermatol* 2002;41:377-83.
4. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photodistributed Erythema Multiforme Review. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:645-53.
5. Akarsu S, Ilknur T, Fetil E, Lebe B, Tahsin Gunes A. Erythema multiforme-like eruption localized to a sun-exposed area. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:101-3.
6. Calzavara Pinton PG, Venturini M, Capezzera R, Zane C, Facchetti F. Photosensitive erythema multiforme and erythema multiforme-like polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:157-9.

SAMENVATTING

Wij presenteren een 18-jarige vrouw met huidafwijkingen in de vorm van onder andere schietschijflaesies op de aan zon blootgestelde huid. Histologisch wordt een beeld van chronische polymorfe lichtdermatose gezien (CPLD). Het klinisch beeld gecombineerd met het histologisch beeld leidt tot de diagnose op erythema exsudativum multiforme (EEM) lijkende CPLD. CPLD is een frequent voorkomende aandoening met een klinisch uitgebreid polymorf spectrum. Het onderscheid tussen op EEM lijkende CPLD en fotogedistribueerde/fotosensitieve EEM (PEM) blijkt tot op heden vaak lastig te maken. Hiervoor dient histologisch onderzoek te worden gedaan.

TREFWOORDEN

erythema exsudativum multiforme lijkende chronische polymorfe lichtdermatose – EEM lijkende CPLD

SUMMARY

We present a 18 year old female with target lesions in a sun-exposed distribution on the skin. Histology shows features of polymorphous light eruption (PLE). Combining the clinical picture and histology confirmed the diagnosis of erythema multiforme (EM)-like PLE. PLE is a frequently seen disease with a polymorphous clinical spectrum. To distinguish EM-like PLE from photodistributed / photosensitive EM (PEM) can be difficult. For this reason histology should be performed.

KEYWORDS

erythema multiforme-like polymorphous light eruption – EM-like P(M)LE

Topicale rapamycine voor de behandeling van faciale angiofibromen bij tubereuzesclerosecomplex

M.C.T. Bloemen-Boot¹, J. Toonstra², M.A.M. van Steensel³, G.M.A. Pasmans⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, immunoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, Immunos, Institute of Medical Biology, Singapore en afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC

⁴ Dermatoloog, afdeling (Kinder)dermatologie, Erasmus MC Rotterdam en afdeling (Kinder)dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

M. Bloemen-Boot

UMCU

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.c.t.bloemen-4@umcutrecht.nl

Tubereuzesclerosecomplex (TSC) is een autosomaal dominant neurocutaan ziektebeeld waarbij diverse tumoren in verschillende orgaansystemen kunnen ontstaan. Angiofibromen (voorheen adenoma sebaceum genoemd) zijn roze erythemateuze papels symmetrisch gerangschikt op wangen, nasolabiaalplooï en kin. Ze ontstaan in circa 80% van de TSC-patiënten, vaak al op kinderleeftijd.¹ Angiofibromen zijn over het algemeen asymptomatisch, maar kunnen desondanks de kwaliteit van leven in negatieve zin beïnvloeden.² Tot voor kort waren de behandelingen voor angiofibromen beperkt tot cryotherapie, curettage, dermabrasie, chemische peeling, excisie en lasertherapie. Dit zijn invasieve behandelingen die littekens kunnen vormen, pijnlijk zijn en soms moeilijk zijn uit te voeren, omdat patiënten met TSC niet zelden enige vorm van mentale retardatie of een autismespectrumstoornis hebben. Bovendien dienen de behandelingen regelmatig herhaald te worden om recidieven te verhellen.

Rapamycine, ook bekend als sirolimus, werd oorspronkelijk ontwikkeld als antimycoticum, maar bleek interessante neveneffecten te hebben.³ Zo wordt het onder andere toegepast als immunosuppressivum bij transplantatiepatiënten, maar kan het ook de groei van tumoren remmen. Rapamycine remt de T-celactivering door remming van de intracellulaire signaaloverdracht. Dit gebeurt door remming van mTOR (*mammalian target of rapamycin*), een belangrijke kinase voor de progressie van de celcyclus.⁴ TSC wordt veroorzaakt door inactiverende mutaties in de eiwitten TSC1 of TSC2, hetgeen een ontregelde mTOR-activiteit veroorzaakt. Dit heeft overgroei in weefsels zoals huid, hersenen en nieren tot gevolg.³ In 2008 werd voor het eerst het gunstige effect van orale rapamycine op angiofibromen in een TSC-patiënt beschreven.⁵ Sinds 2010 zijn er meerdere casereports⁶, caseseries^{2,7-10} en een gerandomiseerde klinische trial¹¹ beschreven over de topicale toepassing van rapamycine voor angiofibromen bij TSC.

METHODE

In het Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht gaven wij, van mei 2012 tot juli 2013, aan tien kinderen bij wie de diagnose TSC was gesteld en angiofibromen klinisch gediagnosticeerd, topicaal rapamycine 1mg/ml oplossing of rapamycine 0,01% crème eenmaal daags. De therapie werd gecontinueerd tot de angiofibromen grotendeels waren verdwenen. Alle patiënten startten op eigen (of ouderlijk) verzoek. Voor het merendeel van de patiënten schreven wij in eerste instantie de rapamycineoplossing voor. In het UMC Utrecht werd reeds sinds enkele jaren de rapamycinecrème toegepast bij volwassen TSC-patiënten. Op grond van eerdere literatuur zijn wij gestart met de rapamycineoplossing.^{11,12} Voorafgaand aan de start van de behandeling werd het klinisch beeld fotografisch gedocumenteerd. Wij zagen patiënten

regelmatig terug op de poli ter evaluatie van de therapie en vroegen dan naar eventuele bijwerkingen. Sirolimusspiegels werden niet bepaald, aangezien geen systemische absorptie werd verwacht.

RESULTATEN

Patiëntkarakteristieken voor en na behandeling staan in tabel 1. Bij zeven patiënten startten wij met de rapamycineoplossing, drie van hen kregen bij latere controles tevens de crème voorgeschreven. Bij drie patiënten werd gestart met de rapamycinecrème, één van hen kreeg bij latere controles tevens de oplossing voorgeschreven. Van zowel artsen als patiënten vernamen wij dat de oplossing beter zou werken, maar meer klachten van irritatie gaf vergeleken met de crème.

Bij alle patiënten werd een klinische verbetering gezien na de start met rapamycine. Patiënten of hun ouders noemden verminderde roodheid en papels (zowel in aantal als in grootte). Patiënten gaven vaak aan dat effect al binnen enkele weken zichtbaar

was. Door de artsen werd bij poliklinische controle een verminderd erytheem en afvlakking en vermindering van de papels opgemerkt. In figuur 1a en b worden de huidafwijkingen van patiënt nr. 2 weergegeven voor en na behandeling.

Bij één patiënt (nr. 6 in tabel) werd wegens onvoldoende resultaat de applicatiefrequentie verhoogd naar tweemaal daags. Hierop werd enige verbetering gezien, toch zijn wij op verzoek van de moeder met de rapamycineoplossing gestart in de hoop een beter resultaat te krijgen.

Zes van de tien patiënten meldden bijwerkingen zoals droogheid, irritatie en jeuk, voornamelijk in het begin van de behandeling. De (jeuk)klachten waren moeilijk te objectiveren omdat er in de patiëntengroep sprake was van meer of mindere mentale retardatie. Veelal verdwenen de klachten na enkele weken. Indien nodig werd een emolliens toegevoegd aan de behandeling (advies bij alle patiënten) of de applicatiefrequentie van de topicale rapamycine verlaagd (advies bij één patiënt, nr. 8).

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken voor en na behandeling.

Pt	Geslacht	Start therapie	Leeftijd bij aanvang therapie (jrn)	Toepassing topicale rapamycine	Effect	Bijwerkingen
1.	m	Mei 2012	13	1d R oplossing 1mg/ml, later R crème 0,01%	Verbetering: papels minder erythemateus en verheven	Droogheid begin behandeling
2.	v	Juli 2012	14	1d R oplossing 1mg/ml, later R crème 0,01%	Verbetering: papels minder erythemateus en verheven	Geen
3.	v	Aug 2012	9	1d R oplossing 1mg/ml, later R crème 0,02% *	Verbetering: papels minder erythemateus en verheven	Roodheid/irritatie bij oplossing, niet bij crème
4.	m	Okt 2012	3	Om de dag R oplossing 1mg/ml	Verbetering: minder papels, minder erythemateus en verheven	Milde droogheid
5.	m	Aug 2012	9	1d R oplossing 1mg/ml	Verbetering: papels minder erythemateus en verheven	Droogheid/irritatie begin behandeling
6.	m	Feb 2013	13	1d R crème 0,01%, later 2d, nu 1d R oplossing 1mg/ml **	Verbetering: papels minder erythemateus en verheven ***	Geen
7.	v	Maart 2013	12	1d R crème 0,01%	Verbetering: minder papels, minder erythemateus en verheven	Geen
8.	v	Mei 2013	8	1d R oplossing 1mg/ml, later om de dag	Verbetering: papels minder verheven	Droogheid
9.	m	Juni 2013	7	1d R oplossing 1mg/ml	Verbetering: minder papels, minder erythemateus en verheven	Geen
10.	m	Juni 2013	13	1d R crème 0,01%	Verbetering: papels minder verheven	Soms jeuk na aanbrengen

R rapamycine

* verzoek apotheek deze concentratie

** verzoek moeder

*** verbetering vanaf twee maal daags smeren met crème

BESPREKING

Wij beschrijven een aantal patiënten met TSC, behandeld met lokale applicatie van rapamycine. Bij poliklinische controle zagen wij bij alle patiënten klinische verbetering. De gemelde bijwerkingen waren relatief mild. Deze resultaten komen overeen met eerder beschreven effecten en bijwerkingen van topicale rapamycine. Eerder gerapporteerde effecten zijn voornamelijk verminderd erytheem en verminderd aantal angiofibromen. De eerder beschreven bijwerkingen omvatten hoofdzakelijk droogheid en irritatie. Een contactallergie als bijwerking wordt niet beschreven. Zowel Tu et al. als Foster et al. beschrijven dat er bij de rapamycineoplossing meer irritatie werd gezien in vergelijking met de crème.^{9,10} Het is ook onze ervaring dat de oplossing eerder klachten van irritatie gaf vergeleken met de crème, mogelijk door de hygroscopische werking van de oplossing. Hoewel er nog weinig grote studies zijn uitgevoerd naar de toepassing van topicale rapamycine, is het optreden van systemische bijwerkingen onwaarschijnlijk gezien de minimale systemische absorptie. In eerdere studies werd de systemische absorptie van topicale rapamycine onderzocht; het rapamycine plasmaniveau bleef onder het meetbare niveau.^{2,6,13} Recent werd in een serie patiënten bij twee van de negentien patiënten een meetbaar rapamycinegehalte in het bloed gerapporteerd, het niveau was echter veel lager dan nodig is voor immuunsuppressie.¹⁰

Eerder is gesuggereerd dat behandeling van angiofibromen in een vroeg stadium tot betere resultaten zou kunnen leiden.^{10,14} Ook Tanaka et al. beschrijven betere resultaten bij kinderen onder de leeftijd van 10 jaar vergeleken met kinderen tussen 11 en 19 jaar oud.¹³ In onze patiëntenreeks zagen wij geen duidelijke relatie tussen effect en leeftijd van de patiënt. Nadelen van de behandeling zijn de relatief hoge kosten (*prijzindicatie apotheek UMC Utrecht: circa 46 euro voor 50 gram*), en het off-label voorschrijven, waardoor topicale rapamycine niet door alle zorgverzekeraars wordt vergoed. In één studie wordt een kostenvergelijking beschreven; topicale rapamycine zou aanzienlijk goedkoper zijn vergeleken met behandeling middels pulsed dye-laser en algehele anaesthesie.⁹

Vervolgstudies zijn noodzakelijk om de optimale dosering en frequentie van applicatie te kunnen onderzoeken. Andere auteurs gebruikten doseringen van 0,1%⁹, 0,2%⁸ en 1%⁶ in zowel de oplossing als crème, variërend van een- tot tweemaal per dag aanbrengen. De verschillende concentraties worden alle als effectief beschreven. Onduidelijk is nog of de frequentie van applicatie op den duur kan worden verlaagd. Eerder beschreven Wataya-Kaneda et al. terugkeer van erytheem, binnen een maand na stoppen van applicatie. Er werd echter geen toename van grootte en verhevenheid van de papels gezien.⁸ In een andere studie werd zonder terugkeer van klachten afgebouwd naar applicatie driemaal per week.¹⁰ Wij verwachten dat er na het bereiken van een maximaal behandelingseffect goed kan worden



Figuur 1a. Foto van patiënte nr. 2. Situatie voor aanvang van de therapie (1d rapamycine oplossing 1mg/ml).



Figuur 1b. Foto van patiënte nr. 2. Resultaat na vier maanden therapie.

afgebouwd tot een onderhoudsdosering, die per patiënt verschillend zal zijn. In de literatuur wordt een resistentieontwikkeling tegen rapamycine niet beschreven, hetgeen ook niet wordt verwacht bij een benigne aandoening.

Samenvattend lijkt de behandeling met topicale rapamycine voor angiofibromen zowel effectief als veilig. De mate van evidence in de beschreven studies is voornamelijk niveau C (casereports, case-series en een kleine klinische trial). Gerandomiseerde studies met een intrapatiëntvergelijking en een scoresysteem zijn nodig om de effectiviteit bij TSC (en mogelijk ook andere neurocutane syndromen) te kunnen bevestigen en eventuele langetermijnbijwerkingen, de optimale dosering, optimale toedieningsvorm en het effect op de kwaliteit van leven te kunnen onderzoeken.

LITERATUUR

1. Schwartz RA, Fernandez G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189-202.

2. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galan-Gutierrez M, Velez A, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1315-8.
3. Steensel MAM van. mTOR en de dermatoloog. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:148-50
4. Farmacotherapeutisch Kompas, 2014
5. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wuthrich RP, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;159:473-5.
6. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 2010;146:715-8.
7. Wheless JW, Almoazen H. A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2013;28:933-6.
8. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol* 2011;165:912-6.
9. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients. *Australas J Dermatol* 2012;53:52-6.
10. Tu J, Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: follow up of a pilot study and promising future directions. *Australas J Dermatol* 2014;55:63-9.
11. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012;12:121-6.
12. Mutizwa et al. Treatment of facial angiofibromas with topical application of oral rapamycin solution (1mg/mL) in two patients with tuberous sclerosis.
13. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol* 2013;169:1314-8.
14. Kaufman ME, Curtis AR, Fleischer AB, Jr. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat* 2012;23:46-8.

SAMENVATTING

Tubereuzesclerosecomplex (TSC) is een neurocutaan ziektebeeld waarbij verschillende tumoren kunnen ontstaan, waaronder angiofibromen in het gezicht. Angiofibromen zijn asymptomatisch, maar kunnen desondanks de kwaliteit van leven sterk aantasten. Een goede, non-invasieve behandeling was tot voor kort niet beschikbaar. De mTOR (*mammalian target of rapamycin*) kinaseremmer rapamycine heeft een gunstige invloed op de symptomen van TSC, waaronder de angiofibromen. In onze patiëntenserie gaven wij aan tien TSC-patiënten met angiofibromen rapamycine 1mg/ml oplossing of rapamycine 0,01% crème (topicaal) eenmaal daags. Wij zagen goede resultaten zoals verminderd erytheem en verminderde papels bij alle patiënten. Bijwerkingen van de behandeling waren mild en traden voornamelijk op in het begin. Dit komt overeen met de resultaten van eerder beschreven studies. Vervolgonderzoek is echter nodig om de effectiviteit te kunnen bevestigen met een score-systeem en om eventuele langetermijnbijwerkingen, de optimale dosering, optimale toedieningsvorm en het effect op de kwaliteit van leven te kunnen onderzoeken.

TREFWOORDEN

rapamycine – tubereuzesclerosecomplex – angiofibromen

SUMMARY

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous disease that causes various other tumors including angiofibromas. Although angiofibromas are asymptomatic, they can negatively impact the quality of life. Rapamycine is an mTOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibitor and its oral administration has a beneficial effect on facial angiofibromas. In this patient series, 10 patients with TSC and angiofibromas topically applied rapamycin 1mg/ml solution or rapamycin 0.01% cream once daily. Good results such as decreased erythema and papules were seen in all patients. Side effects of the treatment were mild and were mostly seen at the start of the treatment. The results of our study are similar with previously reported studies. However, future research is necessary to confirm beneficial effects by means of scoring systems, and to investigate the optimal dose, the optimal route of administration, possible long-term side effects and the effect on quality of life.

KEYWORDS

rapamycin – tuberous sclerosis complex – angiofibroma

Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom

Het belang van juiste risicofraterificatie

A.L.Y. Lecluse¹, V. Sigurdsson², J. Toonstra²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie,
UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie,
UMC Utrecht

Correspondentieadres:

A.L.Y. Lecluse

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA, Utrecht

E-mail: a.l.y.lecluse@umcutecht.nl

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende vorm van huidkanker en heeft een duidelijk toenemende incidentie.¹ In een klein percentage van de gevallen (ongeveer 10%) is bij plaveiselcelcarcinomen van de huid sprake van metastasering naar locoregionale lymfeklierstations, dat de kans op overleving voor de patiënt aanzienlijk verkleint.² Wij beschrijven twee patiënten met gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen, die het belang illustreren van risicofraterificatie in laag- dan wel hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen.



Figuur 1. Patiënt 1: Status na excisie PCC, waarbij in de randen (1 en 2) twee nieuwe, histologisch bewezen PCC's.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Een 79-jarige immunocompetente man met huidtype 2 en een voorgeschiedenis van plaveiselcelcarcinoom op de scalp (tien jaar geleden), werd op onze polikliniek gezien in verband met een irradicaal geëxcideerd PCC op de scalp. Histopathologie liet een sprieterig groeiend, slecht gedifferentieerd PCC zien zonder vaso-invasie of perineurale groei. Een maand later werden bij controle twee nieuwe plaveiselcelcarcinomen gevonden (figuur 1): links frontaal op de scalp een sprieterig groeiend, slecht gedifferentieerd PCC met infiltratiediepte 3,5 mm en perineurale groei. Er was geen vaso-invasieve groei. Voorts links pariëtaal een sprieterig groeiend, slecht gedifferentieerd PCC met diepte 8 mm zonder vaso-invasieve of perineurale groei. Beide werden door de plastisch chirurg radicaal geëxcideerd met een marge van 1 cm. Echografie van lymfklieren van hals en parotiden toonde fysiologische lymfklieren. Twee maanden later ontwikkelt zich links pariëtaal een recidief (histopathologische kenmerken conform primaire tumor) en vijf maanden later een recidief frontaal links. Een echogeïde punctie uit een subcutane zwelling links supra-auriculair toont een PCC-metastase. Deze is inoperabel en wordt radiotherapeutisch behandeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Een 71-jarige door acute myeloïdeleukemie immunogecompromiteerde man ontwikkelt in januari 2010 een diep infiltrerend PCC op de linkerwang (figuur 2; histologie onbekend). De voorgeschiedenis vermeldt een melanoom en een PCC op de helix rechts in 2008 (histologie onbekend). Het PCC wordt radicaal geëxcideerd en echografisch onderzoek toont geen pathologische lymfklieren. Negen maanden later ontwikkelt hij een recidief op de linkerwang, waarvoor radiotherapie wordt toegepast. Herhaalde echo's tonen een retro-auriculaire zwelling rechts, waarbij driemaal bij cytologische punctie geen maligne cellen worden gevonden. Drie maanden later is bij controle een vast aanvoelende zwelling achter het rechteroor palpabel. Een inci-

siebiopsie toont een metastase van een slecht gedifferentieerd PCC. Patiënt is enkele maanden later overleden.

BESPREKING

Plaveiselcelcarcinomen worden sinds de komst van de nieuwste richtlijn uit 2010 ingedeeld volgens de TNM-classificatie in twee hoofdgroepen: de laag- en hoogrisico-PCC's. Deze risicostratificatie is gebaseerd op een aantal criteria die de kans op metastasering vergroten: grootte (> 2 cm), locatie (oor, lip), diepte (> 4 mm of buiten de dermis), vaso-invasie, perineurale groei en slechte differentiatie.^{3,9} Verder, niet opgenomen in deze classificatie, maar wel duidelijk risicoverhogend zijn: immunosuppressie (waarbij de kans op het ontwikkelen van een PCC's evenredig stijgt met de duur van de immunosuppressie) en recidieftumoren.^{3,5} De risicoclassificatie bepaalt therapie (excisiemarge), aanvullende diagnostiek (echo hals/parotiden bij hoogrisico-PCC) en follow-upduur en -frequentie.¹ Metastasering treedt over het algemeen op naar de regionale lymfklieren, meestal in het eerste jaar na het vaststellen van de primaire tumor.¹⁰ De kans op metastasering naar locoregionale lymfklieren is $< 5\%$ voor laagrisico-PCC's en 10-20% voor hoogrisicotumoren.¹⁰ De distributie van regionale lymfekliermetastasen is gerelateerd aan de locatie van de primaire tumor. Onder het niveau van de clavicula betreft dit meestal de lies of de oksel. Boven het niveau van de clavicula betreft dit meestal de glandula parotis en de diepe halsklieren.⁶

Casus 1 betreft een lymfogeen metastase, binnen enkele maanden ontstaan na meerdere recidief hoogrisico-PCC's. Casus 2 betreft een late metastase (vijf jaar na primaire PCC oor) bij immunosuppressie. Deze casussen laten het belang zien van juiste risicostratificatie, waarin naast de opgenomen criteria ook recidieven en immunosuppressie in ogenschouw dienen te worden genomen. Wij benadrukken het belang van stadiëring van PCC's in laag- en hoogrisicotumoren voor adequate behandeling en follow-up.

LITERATUUR

1. Richtlijn plaveiselcelcarcinoom Nederlandse Vereniging Dermatologie en Venereologie 2010.

SAMENVATTING

Plaveiselcelcarcinomen dienen te worden ingedeeld in laag- of hoogrisicotumoren voor adequate behandeling en follow-up. Zoals onze casus demonstreren, zijn naast de clinicopathologische criteria ook recidief en immunogecompromiteerde status tevens risicoverhogende factoren voor lymfogeen metastasering.

TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom – metastasen – risicostratificatie



Figuur 2. Patiënt 2: PCC linkervang; metastase rechts retro-auriculair (waarschijnlijk vanuit PCC rechterhelix 2008), histologie onbekend.

2. Lund HZ. Metastasis from sun-induced squamous cell carcinoma of the skin: an uncommon event. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:169-70.
3. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk 5 factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713-20.
4. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
5. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger C, et al. Mortality risk from squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
6. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996;61:124-30.
7. Mullen JT, Feng L, Xing Y, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
8. Quaedvlieg PJF, Creyten DHKV, Epping GG, et al. Histopathological characteristics of metastizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopath* 2006;49:256-64.
9. Jensen V, Prasad AR, Smith A, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res* 2009;1-8.
10. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.

SUMMARY

Squamous cell carcinoma should be divided into low- and high risk tumors to insure adequate treatment and follow-up. Our patients demonstrate that besides the clinicohistopathological criteria, relapse and immunosuppression are extra risk factors for lymphogenic metastatic disease.

KEYWORDS

squamous cell carcinoma – metastatic disease – risk stratification

Multicentrische infantiele myofibromatose

S.J.C. van der Vliet¹, L. Speleman², J. Toonstra³, C.C. Breugem⁴, G.A.M. Tijtgat⁵,
S.G.M.A. Pasmans⁶

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ² Kinder-KNO-arts, afdeling KNO, UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Kinder-Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- ⁵ Kinderarts, afdeling Kinderoncologie, AMC-Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
- ⁶ Dermatoloog, afdeling (Kinder)dermatologie, Erasmus UMC-Sofia Kinderziekenhuis, Rotterdam en UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Correspondentieadres:
S.J.C. van der Vliet
UMC Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
E-mail: s.j.c.vandervliet-3@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 7-dagen oude zuigeling presenteerde zich op de polikliniek van het Wilhelmina Kinderziekenhuis met een vanaf de geboorte aanwezige zwelling op zijn rechterwang. Hij is geboren bij 40+1 weken en er waren geen bijzonderheden tijdens zwangerschap en/of partus. De neonatale gehoorscreening is afwijkend. Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) laat beiderzijds een matig cochleair gehoorverlies in het hogetonengebied zien.

Vader is bekend met syndroom van Usher type 2A (autosomaal recessief), met gehoorverlies en retinitis pigmentosa. Moeder is draagster van deze mutatie.

Patiënt heeft een zusje van 3 jaar dat gezond is. In de familie komen verder geen aangeboren afwijkingen of chronische ziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechterwang bevindt zich een solitaire, 14 mm grote, ronde, zeer vast aanvoelende erythematuze nodus met oppervlakkig centraal wat squamae en aan de rand vaattekening.

Aanvullend onderzoek

Echografie: er is een echoarme goed begrensde afwijking zichtbaar van 12 x 14 x 8 mm. Bij kleurendoppler vascularisatie om de afwijking, maar niet in de afwijking. Geen vergrote lymfeklieren waarneembaar. Beeld zou kunnen passen bij atheroom- of dermoïdcyste. Maligniteit lijkt minder waarschijnlijk.

Naaldaspiratie uit nodus: geen talg of vocht.

MRI van wang en brughoek (onder narcose): tumor reikt tot in wangmucosa. Normaal binnenoor, normaal aquaduct.

Histopathologisch onderzoek: huidbiopt nodus wang rechts: dermaal een spoelvormige myo-fibroblastaire proliferatie (SMA+; S110-; EMA-; NF-) in korte, deels afgeronde bundels gelegen cellen met centraal in met name de afgeronde gebieden forse hyalinisatie en celverval. De spoelvormige cellen bevatten kleine rond ovale tot langgerekte kernen met fijn verdeeld



Figuur 1. Rechterwang: een solitaire, 14 mm grote, ronde, zeer vast aanvoelende erythematuze nodus met oppervlakkig centraal wat squamae en aan de rand vaattekening.

chromatine gelegen in een onduidelijk begrensd cytoplasma. Hierbij meerdere grote, verwijde vaten zonder duidelijke vertakkingen waaromheen een mononucleair ontstekingsinfiltraat met hiertussen enkele reuscellen.

Conclusie

Histopathologisch beeld passend bij een myofibroom.

Beloop

Aangezien er meestal sprake is van een spontane regressie werd een expectatief beleid afgesproken ten aanzien van de tumor op de wang. In zeldzame gevallen kan er echter betrokkenheid zijn van andere organen.

Twee en halve maand postpartum ontstaat er acuut een perifere nervus facialis parese graad IV (House-Brackmann) rechts e.c.i.

CT-scan van het mastoïd laat een wekedelenmassa met botdestructie zien ter plaatse van het ganglion geniculi rechts (relatie met nervus facialis).

Er vindt een diagnostische tumordebuling in het middenoor rechts plaats waarvan de PA een beeld passend bij een myofibroom laat zien.

Vervolgens is er aanvullend een *echo abdomen* verricht om myofibromen in andere organen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Deze liet vier echoarme laesies in de lever zien, wat kan passen bij viscerale myofibromen (later is dit middels biopsie bevestigd). Verder normaal aspect van nieren en milt. Pancreas komt niet in beeld.

Diagnose

Multicentrische infantiele myofibromatose in gelaat, lever en middenoor gecompliceerd met perifere facialis parese rechts.

Therapie en verder beloop

In verband met viscerale betrokkenheid en de snelle groei van het myofibroom in het middenoor die de nervus facialis comprimeerde, werd gestart met chemotherapie (methotrexaat en vinblastine). Na één jaar chemotherapie zijn de myofibromen in lever en gelaat bijna volledig in regressie gegaan maar het myofibroom ter plaatse van het ganglion geniculi is onveranderd qua grootte met persisterende facialis parese rechts. Chemotherapie is gestaakt vanwege het feit dat er geen evidence bestaat dat langer behandelen zinvol is en de verwachting is dat er na een jaar geen verdere groei en problemen meer van de myofibromen zijn te verwachten. De patiënt is op verzoek van ouders doorverwezen naar het facialis-team in UMC St Radboud.

Tevens werd bij hem ushersyndroom type 2 aangetoond. Gehoorverlies is stabiel gebleven en draagt gehoorapparaten beiderzijds.

BESPREKING

Myofibromatose in de huid uit zich meestal als een vaste, roodpaars doorschemerende cutane of sub-

cutane nodus met vaak centrale necrose- of cystevorming. Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan een solitaire fibreuze tumor, atheroom- of dermoidcyste, hemangioom, infantiele fibrosaroom, leiomyoom, nodulaire fasciitis en fibreus hamartoom. Zeker is het voor de ouders uiterst belangrijk dat zij niet lang in onzekerheid worden gehouden over de diagnose en duidelijke uitleg krijgen over het diagnostisch traject en de prognose. Voor een definitieve diagnose en uitsluiten van een maligne tumor, is een biopsie geïndiceerd.

Als een kind zich met een soortgelijke zwelling op uw polikliniek presenteert is het daarom van belang dat u het kind binnen een week doorverwijst naar een tertiair centrum waar een biopsie kan worden verricht, eventueel voorafgaand door een MRI. MRI voorafgaand aan het biopteren kan zinvol zijn voor het bepalen van de aard en de uitgebreidheid van de laesie en om te beoordelen welk gebied van de laesie het beste gebiopteerd kan worden voor representatief materiaal. Histopathologisch wordt karakteristiek een bifasische groei van rijpe, spoelvormige myofibroblastische cellen en onrijpe mesenchymale cellen geassocieerd met talrijke hemangiopericytoomachtige vaten gezien.¹

Myofibroom is een benigne wekedelentumor bestaande uit spoelvormige myofibroblasten. Het is een zeldzame aandoening, het is echter wel de meest voorkomende fibreuze tumor op kindereleeftijd. In de huidige World Health Organization (WHO)-classificatie van wekedelentumoren wordt onderscheid gemaakt in myofibroom als zijnde een solitaire tumor en myofibromatosis geduid als er sprake is van myofibromen op verschillende plaatsen in het lichaam met of zonder viscerale betrokkenheid.¹ Het solitaire myofibroom bevindt zich met name in de hoofd-halsregio en romp en myofibromatose kan naast weke delen ook uitgaan van bot en viscera (voornamelijk hart, longen, gastro-intestinale tractus en pancreas).^{2,4} Myofibromatose kan zich presenteren op alle leeftijden, maar geschat wordt dat 90% zich openbaart tijdens de eerste twee levensjaren.^{1,3,5} Het komt iets vaker voor bij mannen dan vrouwen, met een man-vrouwratio van 1,7:1.^{3,5}

Om extracutane lokalisaties en/of viscerale myofibromen aan te tonen dan wel uit te sluiten is het van belang om volledig lichamelijk onderzoek te verrichten en eventueel aanvullende beeldvorming te doen: echo van abdomen en MRI-scan.^{3,6}

De meeste myofibromen gaan spontaan in regressie.^{2,3} Chirurgische resectie is gereserveerd voor patiënten waarbij myofibromen de orgaanfunctie belemmeren.⁶ Chemotherapie kan worden overwogen bij viscerale betrokkenheid en om tumorgrootte te doen verminderen en zo destructie van gezond weefsel te voorkomen of chirurgische ingreep mogelijk te maken.^{2,6}

De prognose hangt af van de mate van viscerale betrokkenheid. Als er geen viscerale betrokkenheid is, is de prognose goed en beleid afwachtend.^{2,3,5} Daarentegen, bij multicentrische viscerale betrok-

kenheid is de prognose slecht en overlijdt ruim 70% van de kinderen meestal ten gevolge van cardiopulmonale of gastro-intestinale complicaties.^{2,3}

LITERATUUR

1. Rubin BP, Bridge JA. Myofibroma/myofibromatosis. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, (Eds.) *World Health Organization of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press, 2002:59-61.
2. Chung EB, Enzinger FM. Infantile myofibromatosis. *Cancer* 1981;48:1807-18.
3. Wiswell TE, Davis J, Cunningham BE, Solenberger R, Thomas PJ. Infantile myofibromatosis: the most common fibrous tumor of infancy. *J Pediatr Surg* 1988;23:315-8.
4. Vered M, Allon I, Buchner A, Dayan D. Clinico-pathologic correlations of myofibroblastic tumors of the oral cavity. II. Myofibroma and myofibromatosis of the oral soft tissues. *J Oral Pathol Med* 2007;36:304-14.
5. Coffin CM, Dehner LP. Fibroblastic-myofibroblastic tumors in children and adolescents: a clinicopathologic study of 108 examples in 103 patients. *Pediatr Pathol* 1991;11(4):569-88.
6. Schurr P, Moulds W. Infantile myofibroma. A case report and review of the literature. *Adv Neonatal Care* 2008;8:13-20.

SAMENVATTING

Een 7-dagen oude zuigeling presenteerde zich met een zwelling in het gelaat. Na aanvullend onderzoek bleek een multicentrische myofibromatose in het gelaat, lever en middenoor later gecompliceerd met perifere facialis parese rechts. Myofibromatose is een zeldzame aandoening, het is echter wel de meest voorkomende fibreuze tumor op kinderleeftijd. Belangrijk is de ouders niet lang in onzekerheid te laten over de diagnose en prognose. Histopathologie is noodzakelijk voor een definitieve diagnose. Dit dient het liefst plaats te vinden in een tertiair centrum, eventueel voorafgaand door een MRI. Extracutane lokalisaties en/of viscerale betrokkenheid van myofibromen kunnen worden aangetoond/uitgesloten door aanvullend beeldvormend onderzoek te verrichten. De meeste myofibromen gaan spontaan in regressie en het natuurlijk beloop kan worden afgewacht. Als er echter sprake blijkt te zijn van viscerale betrokkenheid is de prognose slecht. In deze casus is gekozen, in verband met viscerale betrokkenheid en snelle progressie van de myofibromen door compressie van de nervus facialis, voor chemotherapie gedurende één jaar. Na één jaar chemotherapie zijn de myofibromen in lever en gelaat bijna volledig in regressie gegaan maar het myofibrooom ter plaatse van het ganglion geniculi is onveranderd qua grootte met persisterende facialis parese rechts.

TREFWOORDEN

myofibromatose – multicentrisch – wekedelentumor

SUMMARY

A 7 days old baby presented with a tumour in the face. Additional investigations revealed multicentric myofibromatosis in the face, liver and middle ear, later on complicated by right sided peripheral facial nerve palsy. Myofibromatosis is a rare condition. It is however the most common fibrous tumour of infancy. Histopathology is necessary for a definitive diagnosis. This should be done in a tertiary centre, possibly preceded by an MRI. It is important to give the parents certainty about diagnosis and prognosis. Extra cutaneous myofibroma and/or visceral involvement can be demonstrated/excluded by performing additional imaging. Most myofibroma regress spontaneously and treatment is conservative. Prognosis is poor for infants with visceral involvement. In this patient chemotherapy for one year was chosen because of the visceral involvement and rapid progression of the myofibroma with compression of the facial nerve. After one year of chemotherapy the myofibroma in the liver and face almost disappeared but the myofibroma, located at the ganglion geniculi, remained unchanged with persisting right sided facial nerve palsy.

KEYWORDS

myofibromatosis – multicentric – soft tissue tumour

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Klassieke inguinale lympho-granuloma venereum bij een man die seks heeft met mannen

S.M. Stewart¹, M. de Bruin², V. Sigurdsson²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres

S.M. Stewart

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85500

3508 GA UTRECHT

E-mail: s.m.stewart@umcutrecht.nl

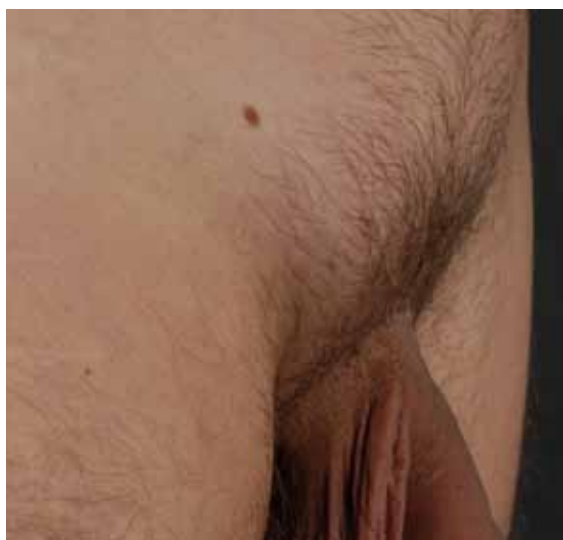
Lymphogranuloma venereum (LGV) is een endemische seksueel overdraagbare aandoening (soa) in Oost- en West-Afrika, Zuidoost-Azië, India, Zuid-Amerika en het Caribische gebied: het komt maar sporadisch voor in de rest van de wereld.¹ Sinds de uitbraak van anale LGV in 2003 in Rotterdam doet het zich voor als epidemie bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). In dit artikel wordt beschreven dat in januari 2003 een homoseksuele man met een LGV-infectie met bubo's werd gezien. Sinds april 2003 tot medio december 2003 werd LGV vijftienmaal gediagnosticeerd in Rotterdam, bij blanke mannen van 26-48 jaar. Van hen waren dertien ook hiv-positief en acht hadden tevens een andere soa. De meeste patiënten presenteerden zich met een ulceratieve proctitis met purulente afscheiding en obstipatie zonder de klassieke bubo's.²

Hierbij melden wij een casus van klassieke, te weten inguinale LGV bij een MSM.

Met deze ziektegeschiedenis willen wij illustreren dat het verrichten van lichamelijk onderzoek een essentieel onderdeel is in het onderzoek naar soa's.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 29-jarige MSM van autochtone afkomst meldde zich op de soa-polikliniek van het Universitair Medisch Centrum te Utrecht in verband met eigenrisicogedrag. Hij meldde in eerste instantie geen klachten te hebben. Drie weken voor presentatie



Figuur 1. Zijaanzicht, waarbij een inguinale zwelling zichtbaar is in de rechterlies. De huid ter plaatse is iets erythemateus.

heeft hij een onbeschermd seksueel contact gehad met een losse partner, waarbij hij actief/insertief anaal contact heeft gehad. In het afgelopen half jaar heeft hij nog drie andere seksuele contacten gehad met gebruik van een condoom. Patiënt was nog niet eerder bij een soa-polikliniek geweest.

Ondanks dat patiënt in eerste instantie aangaf geen klachten te hebben, zagen wij opvallend genoeg bij het lichamelijk onderzoek een zwelling in de rechterlies, 6-7 cm groot, de zwelling was pijnlijk. De overliggende huid was iets erythemateus, er was geen fluctuatie voelbaar (figuur 1). Het preputium van de penis was gezwollen en bij terugtrekken hiervan viel aan de rand van de corona een zacht ulcus op van enkele mm groot (figuur 2). Bij proctoscopie werden geen afwijkingen gezien, met name geen anale ulcera.

Patiënt meldde bij navraag sinds drie dagen een pijnlijke en grote zwelling in de rechterlies te hebben ontwikkeld die was toegenomen. Daarbij viel ook zwelling van de penis op. Hij had malaiseklachten, hij voelde zich onder andere koortsig. Hij had geen dysurie of anorectale klachten.

Onder klinische verdenking van een bubo bij *Chlamydia trachomatis* (CT) en bij mogelijkheid van een LGV, werd gestart met doxycycline 2d 100 mg gedurende drie weken in afwachting van de testresultaten en LGV-typing. Er werd naast PCR voor CT van urethra, ulcus, anus en farynx ook gekweekt op *Neisseria gonorrhoeae* in de urethra, anus en farynx. Er werd een screening naar hiv, serologische screening op *Treponema pallidum* en hepatitis B ingezet.

De testresultaten leverden een positieve PCR op voor CT uit het ulcus en de urethra, de LGV-typing was positief in het ulcus. Er was geen onderzoek ingezet naar de LGV-typing van de urethra. De PCR voor CT uit de keel en anus waren negatief. Eveneens bleek patiënt gonorroe te hebben zowel oraal als anaal. De screeningstesten naar hiv, syfilis en hepatitis B waren negatief.

Drie dagen na initiëren van de behandeling meldde patiënt in een telefonisch consult dat het hem veel beter ging, zijn malaiseklachten waren verdwenen, de zwelling in de lies was ook kleiner geworden. Zeven dagen na presentatie en initiatie van de behandeling zagen wij patiënt terug en was de zwelling in de lies veel kleiner geworden, ook het ulcus was in grootte afgenomen, het oedeem was verdwenen. Patiënt kreeg nog een injectie ceftriaxon intramusculair 500 mg voor behandeling van de gonorroe. Wij hebben patiënt nog willen vervolgen, echter patiënt heeft zich van verdere controle onttrokken.

BESCHOUWING

LGV is een zeldzaam voorkomende soa, veroorzaakt door CT serovar L1-3. In zijn klassieke presentatie, inguinale LGV, komt hij zelden voor bij MSM. Sinds 2003 is er een serie uitbraken van anale LGV gerapporteerd in West-Europa en de Verenigde Staten.³ Bijna alle gemelde gevallen werden veroorzaakt door het L2 serovar. Deze uitbraak van anorectale LGV roept vragen op, waarom maar zelden inguinale LGV wordt gevonden bij MSM terwijl zij zowel anaal insertief als receptief seksueel contact hebben. In 2004 werd het eerste geval beschreven van een inguinale LGV bij een MSM zonder dat er sprake was van anorectale LGV. Dit zou wellicht een voorbeeld van de ontbrekende schakel kunnen zijn ter verklaring van de transmissie bij de anorectale epidemie.⁴ Opmerkelijk hieraan was dat de LGV niet werd gediagnosticeerd in de uitstrijk van de urethra maar wel uit het lymfklierpunctaat. Bij onze casus was de uitstrijk uit het ulcus positief voor de LGV-typing maar niet uit de urethra, mogelijk simpelweg omdat deze niet was ingezet. Als mogelijke verklaring kan dus worden genoemd dat urethrale gevallen van LGV gemist worden. Maar ook aan gemiste LGV-gevallen uit de farynx kan worden gedacht. In het Amsterdamse cluster worden maar 10 gevallen van inguinale LGV gemeld in 7,5 jaar tijd tegen 411 anorectale LGV-gevallen.⁵ Bij het cluster gevonden in Rotterdam was er geen urethrale infectie, ondanks dat alle patiënten hadden gemeld zowel anaal insertief als receptief contact te hebben



Figuur 2. Er is een ulcus zichtbaar ter plaatse van het preputium, tevens is de corona oedemateus.

gehad.² Andere genoemde verklaringen voor transmissie zijn het delen van seksuele attributen, 'vuistneuken', meerdere seksuele contacten en hoogrisico seksueel contact (geen of sporadisch gebruik van een condoom).⁵ Een Engelse caseserie waarin dertien patiënten zijn beschreven, leert ons dat het LGV inguinale syndroom bij MSM verscheidene presentatievormen kan hebben. Vijf van de twaalf patiënten met inguinale lymfadenopathie hadden een urethrale LGV-infectie en geen van de vijf had vooraf een anogenitaal ulcus bemerkt, slechts één patiënt meldde klachten van dysurie. Het is aannemelijk dat het anogenitaal ulcus van voorbijgaande aard was of niet was opgemerkt.⁶ De epidemiologie en klinische kenmerken van LGV in MSM is niet volledig begrepen, het is aannemelijk dat de ziekte in sommige gevallen invasief verloopt, terwijl andere mogelijk asymptomatisch verlopen.³ Het lichamelijke onderzoek van onze patiënt was heel verrassend want patiënt had geen klachten aangegeven bij de anamnese. Met dit artikel willen wij illustreren dat degelijk lichamenlijk onderzoek essentieel is bij soa-onderzoek. Hadden wij dit niet gedaan, dan hadden wij de diagnose inguinale LGV bij deze patiënt gemist.

LITERATUUR

1. Stamm WE. Lymphogranuloma venereum. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. Sexually Transmitted Diseases. fourth edition. McGraw-Hill Education – Europe. 2008: Part 6;33:595-605.
2. Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, et al. Cluster van lymphogranuloma venereum onder homoseksuele mannen in Rotterdam, met grensoverschrijdende gevolgen. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:441-2.
3. French P, Ison CA, Macdonald N. Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2005;81:97-8.
4. Wolkerstorfer A, Vries HJ de, Spaargaren J, et al. Inguinale lymphogranuloma venereum bij een man die seks heeft met mannen; wellicht een voorbeeld van de ontbrekende schakel ter verklaring van de transmissie bij de recent

vastgestelde anorectale epidemie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:2544-6.

5. Vrieze NHN de, Rooijen M van, Schim van der Loeff MF, et al. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have seks with men in Asterdam, the Netherlands: trends over time, symptomtology and con-

current infections. *Sex Transm Infect*. Published Online First: february 20, 2013. doi:10.1136/sextrans-2012-050915.

6. Sethi G, Allason-Jones E, Richens J, et al. Lymphogranuloma venereum presenting as genital ulceration and inguinal syndrome in men who have seks with men in London, UK. *Sex Transm Infect* 2009;85:165-70.

SAMENVATTING

Lymphogranuloma venereum (LGV) is een zeldzaam voorkomende seksueel overdraagbare aandoening, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* serovar L1-3. Sinds 2003 is er een serie uitbraken van anale LGV gerapporteerd in West-Europa en de Verenigde Staten. Opmerkelijk is dat maar zelden een inguinale LGV wordt gerapporteerd terwijl de mannen die seks hebben met mannen (MSM) zowel anaal insertief als receptief seksueel contact hebben. De transmissie van LGV onder MSM is hierdoor niet volledig begrepen.

TREFWOORDEN

lymphogranuloma venereum – anorectaal – inguinaal – urethraal – MSM

SUMMARY

Lymphogranuloma venereum is a rare sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* serovar L1-3. Since 2003, a series of outbreaks of anorectal LGV is reported in Western Europe and the United States. Remarkably, few cases of inguinal LGV have been reported while men who have sex with men have active and passive anal sexual contact. The transmission of LGV in MSM is therefore not fully understood.

KEYWORDS

lymphogranuloma venereum – anorectal – inguinal – urethral – MSM

Handinfectie met *Mycobacterium kansasii*

T.M. Le¹, J.E. Arends², C.J.G. Sanders³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

T.M. Le

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 64-jarige vrouw werd naar onze polikliniek verwezen in verband met een sinds zeven maanden bestaande chronisch ontstoken vinger aan de rechterhand waarvoor ze drie keer eerder een corticosteroidinjectie van de huisarts had gehad. De pees

in deze vinger van patiënte was ook geruptureerd en de pees was daarna chirurgisch verwijderd. Er was geen mogelijkheid voor reconstructie gezien de actieve infectie die patiënte aan de vinger had. Patiënte kon zich geen trauma als uitlokkende factor herinneren. Vier maanden vooraangaand aan het ontstaan van de klachten aan de vinger had patiënte een pneumonie gehad na terugkomst van de Canarische Eilanden. Tevens had ze drie maanden voor het ontstaan van de klachten, spier- en gewrichtsklachten die geduid waren als polymyalgia rheumatica waarvoor ze prednison 20 mg 1 dd kreeg voorgeschreven. Ten tijde van presentatie op onze polikliniek gebruikte patiënte nog 5 mg prednison. Patiënte had bij presentatie op onze polikliniek geen pulmonale klachten, voelde zich niet ziek en had geen koorts.

Dermatologisch onderzoek

De derde vinger rechts was erythemateus en gezwollen (figuur 1). Er werden twee pussende ulcera gezien. Er was geen sporotrichoid verspreidingspatroon aanwezig. Actieve flexie van de vinger was niet mogelijk ten gevolge van de peesruptuur.



Figuur 1. De derde vinger van de rechterhand is erythemateus en gezwollen. Tevens zijn er twee pussende ulcera te zien.

Er waren geen lymfeklieren in arm en oksel palpabel.

Aanvullend onderzoek

Kweken van pus en van een incisiebiopt waren positief voor *Mycobacterium kansasii*. Het antibiogram toonde resistentie van *M. kansasii* voor isoniazide, maar het was wel gevoelig voor onder andere clarithromycine, rifampicine en ethambutol. De X-thorax toonde geen afwijkingen. De mantoux-test en Quantiferon-TB-test waren beide negatief.

Conclusie

Handinfectie door *M. kansasii*.

Beloop

Patiënte werd in totaal elf maanden behandeld met antimycobacteriële therapie die de eerste negen maanden bestond uit clarithromycine, rifampicine en ethambutol. De laatste twee maanden werden clarithromycine en ethambutol vanwege bijwerkingen omgezet in moxifloxacin en linezolid. Al na vier maanden behandeling was klinisch een goed herstel van de hand te zien. Na één jaar werd opnieuw weefsel afgenomen voor kweek en deze was negatief voor *M. kansasii*. Twee maanden na het staken van de antimycobacteriële behandeling vond een succesvolle peesreconstructie plaats door de plastisch chirurg.

BESPREKING

Behalve *M. tuberculosis* en *M. leprae* kunnen ook atypische mycobacteriën, zoals *M. kansasii*, bij de mens ziekten veroorzaken. Ongeveer 8% van de gevonden atypische mycobacteriën bij infecties betreft *M. kansasii*.¹ Het is na *M. avium* het meest voorkomende atypische mycobacterium bij patiënten met aids.² *M. kansasii* komt vaker voor in bepaalde delen van de wereld, zoals centraal VS, Engeland, Tsjechië, Frankrijk en België.^{3,4} Hoewel in het verleden de Limburgse mijnstreek als endemisch gebied voor *M. kansasii* is beschreven, wordt longziekte door *M. kansasii* de laatste jaren maar sporadisch gediagnosticeerd in dit gebied.⁵ Overdracht van mens op mens is nooit beschreven voor *M. kansasii*. De bacterie is geïsoleerd uit leidingwater, riolering en bij dieren.^{4,6} Besmetting vindt waarschijnlijk plaats vanuit het milieu, in geval van longziekte is dat door inhalatie van aerosolen. Een cutane infectie is meestal het gevolg van (kleine) traumata of door disseminatie van de infectie (bijvoorbeeld hematogeen vanuit een primaire longinfectie).³ Risicofactoren voor infectie met *M. kansasii* zijn: trauma aan de huid, expositie aan potentieel gecontamineerd water, immunosuppressie of onderliggende systemische aandoeningen zoals hiv-infectie en hematologische maligniteiten.⁷ Bij onze patiënte was er anamnestic geen trauma, wel had ze een pneumonie doorgemaakt na een bezoek aan de Canarische Eilanden en gebruikte ze systemische corticosteroïden in verband met de polymyalgia rheumatica.

M. kansasii veroorzaakt doorgaans een granulomateuze longinfectie, meestal bij mannen van middelbare leeftijd met een onderliggende longaandoening zoals COPD.⁸ Het kan ook lymfadenopathie, meningitis, tendinitis, synovitis, artritis, osteomyelitis en carpaletunnelsyndroom veroorzaken.⁹ Gedissemineerde infectie treedt vooral op bij immunogecompromitteerde patiënten.⁸ Cutane infectie door *M. kansasii* is zeldzaam. 72% van de patiënten met een cutane infectie door *M. kansasii* is immunogecompromitteerd waarvan meer dan de helft door steroidgebruik.¹⁰ Een cutane *M. kansasii* infectie kan zich presenteren als noduli, papels, pustels, ulcera, noduli in een sporotrichoid patroon, verruceuze of erythemateuze plaques, absces, cellulitis of als seroom.¹⁰ Bij immunocompetente patiënten wordt het klinisch beeld meestal gekenmerkt door noduli of plaques, terwijl immunogecompromitteerde patiënten zich vaker met een atypisch huidbeeld kunnen presenteren zoals cellulitis of seroom.¹⁰ In de meeste gevallen (78%) is een extremiteit aangedaan. Wat betreft de diagnostiek, kunnen testen vals-negatief zijn, omdat de concentratie van *M. kansasii* laag kan zijn. Het is daarom ook aan te bevelen om voldoende materiaal af te nemen.¹⁰ De behandeling van een cutane infectie met *M. kansasii* bestaat uit triple therapie met isoniazide, rifampicine en ethambutol voor ten minste twaalf maanden.¹¹ Andere antibiotica die succesvol gebleken zijn, zijn onder andere clarithromycine, erythro-

mycine, minocycline, doxycycline, moxifloxacin en linezolid.^{7,12,13} De keuze voor behandeling dient te geschieden op basis van een antibiogram. Indien immunosuppressiva gebruikt worden, dient, indien mogelijk, de dosering verlaagd te worden. Een onbehandelde niet-gedessimineerde *M. kansasii* infectie kent een indolent progressief beloop.⁷

M. kansasii is een zeldzame oorzaak van huidinfectie met een gevarieerd dermatologisch beeld. Bij huidinfecties met een indolent beloop die slecht reageren op antibiotica en bij immunogecompromitteerde patiënten kan het voor de differentiële diagnose overwogen worden.

Dit artikel is reeds eerder in een andere vorm gepubliceerd in *The Netherlands Journal of Medicine* 2013;71(10):526-30 en overgenomen met toestemming van de uitgever.

LITERATUUR

1. Ingen J van. Nontuberculous mycobacteria: From gene sequences to clinical relevance. 2009 [proefschrift].
2. Horsburgh CR, Jr., Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4-7.
3. Chaves A, Torrelo A, Mediero IG, Menendez-Rivas M, Ortega-Calderon A, Zambrano A. Primary cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in a child. *Pediatr Dermatol* 2001;18:131-4.
4. Slosarek M, Kubin M, Pokorny J. Water as a possible factor of transmission in mycobacterial infections. *Cent Eur J Public Health* 1994;2:103-5.
5. Cerda PE de, Sulzer MA, Noord JA van. Aanwijzingen voor toename van longziekte door *Mycobacterium kansasii* in de voormalige Limburgse mijnstreek? *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1231-6.
6. Jarnagin JL, Himes EM, Richards WD, Luchsinger DW, Harrington R, Jr. Isolation of *Mycobacterium kansasii* from lymph nodes of cattle in the United States. *Am J Vet Res* 1983;44:1853-5.
7. Breathnach A, Levell N, Munro C, Natarajan S, Pedler S. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:812-7.
8. Lillo M, Orengo S, Cernoch P, Harris RL. Pulmonary and disseminated infection due to *Mycobacterium kansasii*: a decade of experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:760-7.
9. Stengem J, Grande KK, Hsu S. Localized primary cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:854-6.
10. Czelusta A, Moore AY. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:359-63.
11. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1-25.
12. Chan A, Findlay A, Abeygunasekara S. A case of wrist tenosynovitis caused by *Mycobacterium kansasii* in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2012;14:E44-49.
13. Esteban J, Ortiz-Perez A. Current treatment of atypical mycobacteriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2787-99.

SAMENVATTING

Mycobacterium kansasii is een atypisch mycobacterium dat doorgaans een longinfectie veroorzaakt die lijkt op tuberculose. In zeldzame gevallen kan het ook een cutane infectie geven, wat meestal optreedt bij immunogecompromitteerde patiënten. Risicofactoren voor infectie met *M. kansasii* zijn: trauma aan de huid, expositie aan potentieel gecontamineerd water, immunosuppressie of onderliggende systemische aandoeningen. Het klinisch beeld van een huidinfectie met *M. kansasii* is divers: noduli, papels, pustels, ulcera, noduli in een sporotrichoid patroon, verruceuze of erythemateuze plaques, abces, cellulitis of seroma. Behandeling van een cutane infectie gebeurt door middel van triple therapie met isoniazide, rifampicine en ethambutol voor ten minste twaalf maanden. Tetracyclinen, macroliden en fluorchinolonen zijn ook effectief als onderdeel van de triple therapie. Wij presenteren hier een casus van een vrouw die immunosuppressiva gebruikte voor polymyalgia rheumatica en daarbij een handinfectie met *M. kansasii* ontwikkelde.

TREFWOORDEN

cutaan – hand – infectie – *Mycobacterium kansasii*

SUMMARY

M. kansasii is an atypical mycobacteria that most commonly causes pulmonary infection resembling tuberculosis. Cutaneous infection by *M. kansasii* is rare and usually occurs in immunocompromised patients. Risk factors for infection with *M. kansasii* are: local trauma, exposure to contaminated water, immunosuppression or underlying systemic diseases. Skin infections have a variety of appearances: nodules, papules, pustules, ulcers, nodules in a sporotrichoid pattern, verrucous or erythematous plaques, abscess, cellulitis or seroma. Treatment of a cutaneous infection consist of triple therapy with isoniazid, rifampin and ethambutol for at least 12 months. Tetracyclines, macrolides and quinolones are also effective as part of the triple therapy.

We present here a case of a woman, who, during the use of immunosuppressive medication for polymyalgia rheumatica, developed a *M. kansasii* infection of her hand.

KEYWORDS

cutaneous – hand – infection – *Mycobacterium kansasii*

Plaveiselcelcarcinoom bij een lichen planus en necrobiosis lipoïdica

T.M. Le¹, P.M. Ossenkoppele², M.R. van Dijk³, V. Sigurdsson⁴

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, ZGT, Almelo

³ Patholoog, afdeling pathologie, UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

T.M. Le

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 64-jarige mevrouw werd naar onze polikliniek Dermatologie verwezen in verband met sinds twaalf jaar bestaande huidafwijkingen pretibiaal beiderzijds. Het klinisch beeld bestond uit grote patches

met atrofie, hyperpigmentatie en teleangiëctasieën wat passend was bij de diagnose necrobiosis lipoïdica (figuur 1). In de necrobiosis lipoïdica waren ook gebieden te zien met erosies en hyperkeratotische plaques. Verder had patiënte ook wickhamstriae in het wangslimvlies. Huidbipten die van verschillende locaties van de huidafwijkingen pretibiaal waren genomen, toonden een mengbeeld van necrobiosis lipoïdica en hypertrofische lichen planus. Omdat met lokale steroïden het beeld verbeterde, werd patiënte terugverwezen.

Patiënte werd na een jaar weer verwezen naar onze polikliniek in verband met sinds een half jaar een plek op het linkeronderbeen dat fors dikker werd.

Dermatologisch onderzoek

Pretibiaal beiderzijds werden grote roze-bruine patches met atrofie, erosies en teleangiëctasieën gezien, passend bij de diagnose necrobiosis lipoïdica. Links pretibiaal werd aan de caudolaterale zijde, verruceuze gebieden gezien met daarin 2 ulceratieve tumoren (figuur 2). In de mondholte waren wickhamstriae aanwezig.



Figuur 1. Pretibiaal beiderzijds beeld van een necrobiosis lipoïdica. Daarnaast op het linkeronderbeen caudolateraal een hypertrofisch gebied.



Figuur 2. In het caudolaterale gebied van het linkeronderbeen is een groot verruceus gebied te zien met daarin een ulceratieve tumor.

Histopathologisch onderzoek

Twee huidbipten toonden een beeld dat zeer suspect was voor een plaveiselcelcarcinoom. Hierop werd het verruceuze gebied in toto geëxci-deerd en het histopathologisch onderzoek hiervan toonde in kolven verbrede, sterk verhoornende en papil-lomateuze velden met proliferatie van atypische plaveiselcellen met daarin grote anisomorfe kernen met prominente nucleoli. Hieromheen werd een wisselend dens bandvorming ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, neutrofiële granulocyten en vele eosinofiele granulocyten gezien (figuur 3).

Diagnose

Plaveiselcelcarcinoom (PCC) bij hypertrofische lichen planus.

Therapie en beloop

Een echo van de liezen toonde geen vergrote of sus-pecte lymfeklieren. Het PCC werd radicaal geëxci-deerd en het defect werd gesloten met een split-skin graft. De split skin graft sloeg goed aan en bij de controles tot nu toe is er nog geen recidief gezien van het PCC.

BESPREKING

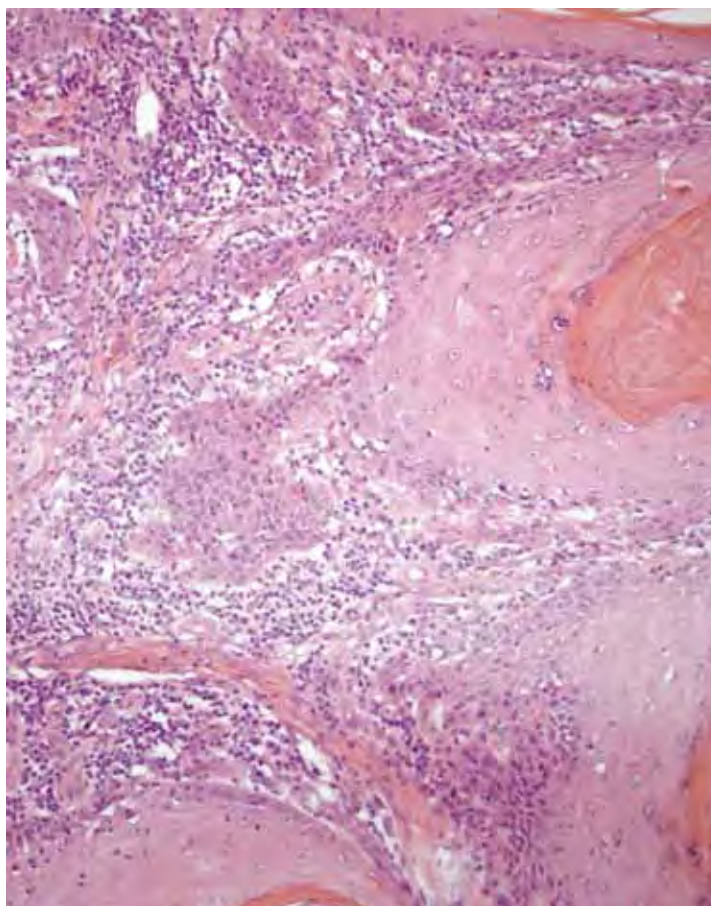
Bij patiënte was er sprake van een mengbeeld van necrobiosis lipoidica en hypertrofische lichen planus. Deze combinatie is nog niet eerder in de litera-tuur beschreven.

Bij onze patiënte was het klinisch en histologisch beeld ter plaatse van waar het latere PCC zich zou ontwikkelen passend bij een hypertrofische lichen planus. Bovendien werd in het excisiepreparaat ook een beeld van lichen planus gevonden. Dit maakt het hoogstwaarschijnlijk dat het PCC van patiënte is ontstaan bij de hypertrofische lichen planus.

Maligne transformatie van cutane lichen planus is zeldzaam, dit in tegenstelling tot orale lichen planus waar een recente meta-analyse aantoonde dat in 1,09% een PCC ontstaat.¹ In de literatuur zijn een kleine 100 patiënten beschreven waar een PCC is ontstaan uit een cutane lichen planus.² Zowel lichen planus als PCC komen veel voor en het tegelijk voorkomen hiervan in een patiënt is niet bewijzend voor een causaal verband. In een epidemiologische studie, waar 2071 patiënten met lichen planus jaren werden gevolgd, werd geen verhoogd risico op het krijgen van PCC van de huid gevonden. Wel werd in deze studie een verhoogd risico (relatief risico 5,9) voor oraal PCC gevonden.³

De meerderheid van de PCC's die bij een cutane lichen planus ontstaat, is op de onderbenen of voeten gelokaliseerd en ontstaat in de hypertrofische variant van lichen planus.^{3,4} Gemiddeld zit er ongeveer twaalf jaar tussen het ontstaan van lichen planus en het ontstaan van een PCC.^{3,4} Chroniciteit van lichen planus blijkt dus een risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van PCC.

Er zijn verschillende mogelijke verklaringen en theorieën waarom lichen planus geassocieerd zou zijn met PCC. Vroeger behoorden het potentieel car-



Figuur 3. Huidexcisiepreparaat met atypische veldjes plaveiselepitheel onder een epidermis met dyskeratotische cellen.

cinogene arsenicum en radiotherapie tot de behan-deloptyes van lichen planus. Verder zou chronische inflammatie, chronisch krabben en de verhoogde turnover van basale cellen in lichen planus een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van een PCC.^{5,6} Onze patiënte had naast de hypertrofische lichen planus ook nog necrobiosis lipoidica. Het ontstaan van PCC in een gebied met necrobiosis lipoidica is zeldzaam. Tot nu toe zijn er hiervan in de litera-tuur veertien patiënten beschreven.⁷ Het is bekend dat PCC kunnen ontstaan in gebieden met chroni-sche verlittekening of ulcera. Ongeveer 35% van de patiënten met een necrobiosis lipoidica zal ulcera ontwikkelen secundair aan kleine traumata.⁸ Dit zou kunnen predisponeren voor het ontstaan van PCC in een gebied met necrobiosis lipoidica. Andere risi-cofactoren voor maligne transformatie zouden kun-nen zijn: verlies van melanine waardoor ultraviolet-schade gefaciliteerd wordt, chronische inflammatie en hypoxie.⁷ De gemiddelde duur tussen de diag-nose necrobiosis lipoidica en het PCC is 21,5 jaar.⁷ Een PCC kan dus zowel ontstaan in een gebied met hypertrofische lichen planus als in een gebied met ulceratieve necrobiosis lipoidica. Hoewel het zeldzaam is en een causaal verband tussen het ont-wikkelen van PCC en deze twee dermatosen niet is aangetoond, is het goed om bij therapieresistentie, niet-genezende ulcera of het ontstaan van prolife-ratieve gebieden, de mogelijkheid van een PCC te overwegen.

LITERATUUR

1. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2014;145:45-56.
2. Friedl TK, Flaig MJ, Ruzicka T, Rupec RA. [Verrucous squamous cell carcinoma complicating hypertrophic lichen planus. Three case reports and review of the literature]. *Hautarzt* 2011;62:40-5.
3. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127:1684-8.
4. Bonnekoh B, Kuhn A. [Squamous epithelial cancer in lichen ruber hypertrophicus—a case report with a review of the literature]. *Z Hautkr* 1986;61:394-402.
5. Krasowska D, Bogaczewicz J, Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus. *Eur J Dermatol* 2007;17:447-8.
6. Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:745-6.
7. Uva L, Freitas J, Soares AL de, et al. Squamous cell carcinoma arising in ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int Wound J* 2013. doi:10.1111/iwj.12206 (Epub ahead of print)
8. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966;93:272-81.

SAMENVATTING

Een plaveiselcelcarcinoom (PCC) kan ontstaan in een gebied met hypertrofische lichen planus alsmede in een gebied met ulceratieve necrobiosis lipoidica. Chronische inflammatie zou bij beide dermatose kunnen predisponeren voor het ontstaan van PCC. Meestal ontstaat het PCC pas na vele jaren (gemiddeld 12 jaar bij lichen planus en 21 jaar bij necrobiosis lipoidica). Hoewel het zeldzaam is en een causaal verband tussen het ontwikkelen van PCC en lichen planus/necrobiosis lipoidica niet is aangetoond, is het goed om bij therapieresistentie, niet genezende ulcera of het ontstaan van proliferatieve gebieden, de mogelijkheid van een PCC te overwegen. We beschrijven hier voor het eerst een 64-jarige vrouw die pretibiaal een mengbeeld had van een necrobiosis lipoidica en hypertrofische lichen planus. In het gebied met hypertrofische lichen planus ontwikkelde patiënte een PCC.

TREFWOORDEN

lichen planus – necrobiosis lipoidica – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Squamous cell carcinoma can arise in hypertrophic lichen planus as well as in ulcerated necrobiosis lipoidica. Chronic inflammation can be a predisposing factor in the development of a squamous cell carcinoma in both dermatoses. In general, squamous cell carcinoma develops years after the onset of hypertrophic lichen planus and necrobiosis lipoidica (on average 12 years and 21 years respectively). Malignant transformation of lichen planus and necrobiosis lipoidica is rare and a causal relationship between the development of squamous cell carcinoma in both dermatoses is not proven. Nevertheless, clinicians should consider the possibility of a squamous cell carcinoma in therapy resistant lesions, non-healing ulcerations and proliferative areas. This is the first case report of a 64-year-old female who presented with a combination of necrobiosis lipoidica and hypertrophic lichen planus on her lower legs. A squamous cell carcinoma arose within the hypertrophic lichen planus.

KEYWORDS

lichen planus – necrobiosis lipoidica – squamous cell carcinoma

Phacomatosis pigmento-vascularis cesioflammea

J.C. de Pooter¹, J. Toonstra², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

J.C. de Pooter

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: j.c.depooter@umcutrecht.nl

Een 6 maanden oud patiëntje (v) werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie wegens uitgebreide huidafwijkingen. Deze zijn sinds geboorte aanwezig, waarbij er in het verloop van deze maanden een verkleuring van de huid is ontstaan.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Sinds de geboorte is er sprake van een blauwgrijze verkleuring aan handen en armen beiderzijds, waarbij ook het gelaat, de romp en de beentjes betrokken zijn.

Bij geboorte was de kleur rood, maar dit veranderde naar een blauwgrijze kleur in de loop van maanden.

Patiëntje is een à terme geboren kind, van niet-consanguine ouders. Er was sprake van een ongecompliceerde zwangerschap en partus. De ontwikkeling tot nu verloopt zonder problemen.

Moeder heeft geen medicatie gebruikt tijdens de zwangerschap of partus. In de familie komen geen erfelijke ziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek wordt een uitgebreide verkleuring gezien met een blauwgrijs aspect. De huidafwijkingen bevinden zich op een groot gedeelte van het lichaam: lopend van de linkerwang, de beide bovenste extremiteiten en romp naar de onderste extremiteiten. De linkerarm en het linkerbeen zijn uitgebreider aangedaan dan de rechterzijde (figuur 1). De verkleuring is wegdrukbaar. Op lumbale hoogte strekt de afwijking zich bilateraal uit en is er sprake van een gepigmenteerde laesie in plaats van een wegdrukbare verkleuring. Er wordt geen hypertrofie van een van de ledematen gezien.

Aanvullend onderzoek

Vanwege betrokkenheid van het gelaat werd de oogarts geconsulteerd, die een verhoogde oogdruk rechts en beiderzijds myopie vond. Patiëntje werd behandeld met timolol oogdruppels en de myopie wordt poliklinisch vervolgd.



Figuur 1. Blauwgrijze verkleuring met name op de linker lichaamshelft, met lumbaal een bilaterale gepigmenteerde afwijking.

Diagnose

Er is sprake van een vaatmalformatie in combinatie met een mongolenvlek. De diagnose phacomatosis pigmentovascularis (PPV), subtype cesioflammae, werd gesteld.

Therapie

Omdat patiëntje behoudens oculaire betrokkenheid geen extracutane verschijnselen heeft, wordt zij poliklinisch vervolgd. De ontwikkeling tot nu toe verloopt ongecompliceerd.

BESPREKING

PPV is een zeldzaam syndroom met congenitale huidafwijkingen. Dit syndroom werd voor het eerst beschreven door Ota in 1947, die een associatie beschreef van capillaire malformaties en dermale melanocytose (mongolenvlekken).¹

Onder PPV vallen een aantal types, zoals phacomatosis pigmentovascularis cesioflammae (= type II) Het Griekse woord phakos betekent lens en phacomatosis werd van oorsprong gebruikt om neurocutane syndromen te beschrijven.

De classificatie van phacomatosis pigmentovascularis in verschillende types kent een verwarrende terminologie. Er wordt onderscheid gemaakt in PPV met alleen cutane manifestaties (a) en met geassocieerde systemische manifestaties (b). De bloedvaten, skelet, ogen en zenuwstelsel zijn het meest frequent aangedaan.

De auteurs Hasegawa en Yasuhara deelden PPV in in vier verschillende subtypes, op basis van beschrijving van de vaatmalformatie en gepigmenteerde afwijkingen (tabel 1).

In 2003 werd een vijfde subtype beschreven door Torrelo et al.^{2,3}

In 2005 suggereerde Happle een versimpelde classificatie, zonder onderscheid te maken tussen cutane PPV of met systemische verschijnselen. Happle betoogt dat de aanduidingen 'a' bij cutane PPV niets toevoegt, omdat niet is te voorspellen of er zich extracutane manifestaties zullen ontwikkelen. Bij extracutane verschijnselen wordt met de aanduiding 'b' geen duidelijkheid gegeven over welke extracutane manifestatie aanwezig is.

Volgens Happle bestaat, door het ontbreken van gerapporteerde casus tot op heden, PPV type I niet. Type I werd oorspronkelijk beschreven als naevus flammeus met een naevus pigmentosus et verrucosus. Met een naevus pigmentosus et verrucosus wordt in de regel een lineaire epidermale naevus bedoeld. Ook werden combinaties van naevus flammeus met naevus van Becker ook wel aangeduid als PPV type I. Omdat epidermale naevi noch naevi van Becker melanocytair proliferaties zijn, kunnen zij niet onder PPV geschaard worden.⁴

Het beeld van het patiëntje in onze casus betreft phacomatosis pigmentovascularis cesioflammae. Vanwege de bijkomende oogproblemen betreft het hier PPV IIb.

De pathogenese van PPV is onbekend, maar er wordt gedacht dat er een verstoorde ontwikkeling is van de melanocytair cellen en vasomotore neurale cellen uit de neurale lijst.

Dermale melanocytose ontstaat bij falende migratie van foetale melanocyten naar de dermis. Daardoor ontstaat een mongolenvlek, blue naevus of naevus van Ota.

De vaatcomponent in PPV verschilt van andere capillaire malformaties door prominente endotheelcellen en aanwezigheid van vasomotore cellen.^{2,5}

Indien slechts de huid is aangedaan, heeft PPV geen behandeling nodig. De prognose van de cutane PPV is goed.

Uiteraard kunnen esthetische overwegingen de doorslag geven tot laserbehandeling voor de vaatafwijkingen. Het moment waarop je tot deze interventies moet overgaan, blijft punt van discussie.⁶ Bij extracutane manifestaties worden desbetreffende specialismen geconsulteerd.

Tot op heden zijn in de literatuur 245 patiënten beschreven, waarvan de meeste in Zuid- en Zuidoost Azië. Type cesioflammae (PPV type II) is wereldwijd het vaakst beschreven.⁶

Phacomatosis pigmentovascularis is een zeldzame diagnose. Een goede inspectie en beschrijving van de geobserveerde vaatafwijkingen en pigmentafwijkingen leidt tot de juiste classificerende diagnose.

Tabel 1. Indeling phacomatosis volgens twee classificatiesystemen.⁴

Type (according to Happle)	Type (according to Hasegawa*)	Vascular lesion	Pigmentary lesion
(inexistent**)	I	Nevus flammeus	Verrucous and pigmented nevus
Cesioflammea	II	Nevus flammeus + anemic nevus	Mongolian spot
Spilorosea	III	Nevus flammeus + anemic nevus	Nevus Spilus
Non-classifiable	IV	Nevus flammeus + anemic nevus	Mongolian spot, Nevus Spilus
Cesiomarmorata	V	Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita	Mongolian spot

*All subtypes, according to Hasegawa, are subdivided in types (a) or (b) – with and without systemic involvement, respectively.

**According to Happle, the subtype I does not exist: for there are no reported cases to this day.

Source: Happle R, 2005⁴ and Hasegawa Y, et al, 1985².

LITERATUUR

1. Ota N, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. *Jpn J Dermatol* 1947;57:1-3.
2. Hasegawa Y, Yasuhara M. Phacomatosis pigmentovascularis type VIa. *Arch Dermatol* 1985;121:651-5.
3. Torrel A, Zambrano A, Happle R. Cutis marmorata telangiectasica congenita and extensive Mongolian spots: type V phacomatosis pigmentovascularis. *Br J Dermatol* 2003;148:342-5.
4. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol* 2005;141:385-8.
5. Ribas J, Ribas CBR, Schettini APM. Facomatose Pigmentovascular: relato de caso. *An Bras Dermatol* 1997;72:163-6.
6. Kono T, Erçöçen AR, Chan HH, Kikuchi Y, Hori K, Uezono S, et al. Treatment of Phacomatosis Pigmentovascularis: A Combined Multiple Laser Approach. *Dermatol Surg* 2003;29:642-6.

SAMENVATTING

Een 6 maanden oude neonat presenteerde zich op de polikliniek Kinderdermatologie met sinds de geboorte een uitgebreide verkleuring van de huid. Vanwege de uitgebreidheid en wisselende verkleuring werd gedacht aan afwijkingen in het vasculaire spectrum. Met de bijkomende pigmentafwijking werd de diagnose phacomatosis pigmentovascularis gesteld, subtype cesioflammae. De geconsulteerde oogarts vond een verhoogde oogboldruk aan het rechteroog en beiderzijds myopie. Patiëntje werd poliklinisch vervolgd, waarbij de ontwikkeling tot nu toe voorspoedig verloopt.

TREFWOORDEN

phacomatosis pigmentovascularis – cesioflammae

SUMMARY

A 6 month old neonate was referred to our pediatric dermatology outpatient department with extensive skin discoloration since birth. Because of the extent and variation in pigment we thought of a vascular disorder. The patient also had a pigmentary lesion (Mongolian spot), which lead us to the diagnosis of phacomatosis pigmentovascularis subtype cesioflammae. Ophthalmic examination showed glaucoma in the right eye and bilateral myopia. Psychomotoric development so far is normal.

KEYWORDS

phacomatosis pigmentovascularis – cesioflammae – vascular – pigment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Hypertensief ulcus cruris (ulcus van Martorell) en pyoderma gangrenosum

L.J.N. Masthoff¹, C.J.G. Sanders²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. L.J.N. Masthoff

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85090

3508 AB Utrecht

E-mail: l.j.n.masthoff@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 57-jarige vrouw werd met spoed verwezen in verband met forse pijnklachten in de wond aan haar rechteronderbeen. De klachten van patiënte waren twee weken geleden begonnen met een puistje op het rechteronderbeen, waarna er dezelfde dag ook een puistje ontstond op het linkeronderbeen. Ongeveer drie dagen later gingen deze bultjes open en breidde het beeld zich uit. Patiënte voelt zich niet ziek en heeft geen koorts. Ze kan zich niet

herinneren dat ze zich heeft gestoten, of gestoken is door een insect. De voorgeschiedenis vermeldt pyoderma gangrenosum ulcera op buik, borst en rug met daarbij een geperforeerd sigmoïd met peritonitis. Destijds werd ze behandeld met een sigmoïdsectie, het aanleggen van een tijdelijk stoma (hartmannprocedure) en een operatieve excisie van meerdere ulcera. Dit werd gecompliceerd door een dunne darmfistel en een enterocutane fistel van het colon descendens. Daarnaast is ze bekend met een ulnaropathie rechts, ischialgie linkerbeen waarvoor laminectomie L2 t/m L4, obesitas, hypertensie, mammareductie en artrose van de knie. Als medicatie gebruikt ze paracetamol, ibuprofen, tramadol, omeprazol, calciumcarbonaat/colecalciferol, valsartan, prednison 40 mg sinds vier dagen en clindamycine 600 mg driemaal per dag sinds een week.

Lichamelijk onderzoek

We zien lateraal op het linkeronderbeen een ovaalvormig ulcus van ongeveer 8 bij 5 cm en pretibiaal rechts een ovaalvormig ulcus van ongeveer 3 bij 1 cm. Beide ulcera hebben een livide verkleuring van de opgeworpen rand met schilfering en erytheem rondom. Beide wondbodems tonen geel beslag en necrotisch weefsel met een sanguinolent exsudaat (figuur 1). Er waren geen aanwijzingen voor perifere arterieel vaatlijden. Ter uitsluiting van een trombosebeen werd nog een echo verricht die geen afwijkingen liet zien.

Beleid

We stelden de diagnose pyoderma gangrenosum op basis van het klinisch beeld en de voorgeschiedenis. Patiënte werd daarop behandeld met hoge dosis prednison 100 mg per dag en op geleide van de kweekuitslag met flucloxacilline 2 gram driemaal per dag iv. gedurende tien dagen. Lokale behandeling werd gegeven met in cyclosporine gedrenkte gazen tweemaal daags. Deze werden na vijf dagen gestopt in verband met de pijn.



Figuur 1. Lateraal op het linkeronderbeen een ovaalvormig ulcus van ongeveer 8 bij 5 cm met een livide verkleuring van de opgeworpen rand met schilfering en erytheem rondom. De wondbodem toont geel beslag en necrotisch weefsel met een sanguinolent exsudaat.



Figuur 2. Ulcus na vijf dagen hoge dosis prednison, de paarsblauwe randen waren verdwenen en er was reeds re-epithelialisatie zichtbaar vanuit de wondranden.

Na vijf dagen hoge dosis prednison waren de paarsblauwe randen van de ulcera verdwenen. Verder was er reeds re-epithelialisatie zichtbaar vanuit de wondranden (figuur 2). Maar patiënte gaf nog steeds veel pijn aan, voornamelijk bij het ulcus aan het linkerbeen. De klinische verbetering stagneerde en prednison werd opgehoogd naar 1,5 mg/kg lichaamsgewicht en naderhand ook naar 2 mg/kg lichaamsgewicht. Cyclosporine werd lokaal aangebracht in gazen met pijnstilling door een morfiepomp en wondinfecties werden bestreden met lokaal azijnzuuroplossing en eusol-paraffineapplicatie. Ze ontwikkelde een steroïdgeïnduceerde diabetes mellitus, en aan de pyoderma-gangrenosumtherapie werd minocycline 100 mg per dag toegevoegd. In verband met de stagnerende genezing werd een microangiopathie overwogen als mogelijke verklaring. De gemeten bloeddruk was bij herhaling verhoogd met 180/100 mmHg. De gemeten teendrukken waren normaal. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie toonde forse vaatwandintimahyperplasie en enkele kalkafzettingen in de wand passend bij (hypertensieve) microangiopathie. De werkdiagnose werd hypertensieve ulcera cruris (ulcus van Martorell) en het is niet uit te sluiten dat het initiële beeld ook onder deze noemer viel. We volgden de behandeling met ascal 100 mg per dag en pentoxifylline 400 mg, driemaal daags. Er werd nog nifedipine 30 mg per dag aan toegevoegd. Er werd besloten geen acenocoumarol te starten onder andere in verband met een interactie met minocin en nifedipine. De prednison werd afgebouwd en ook de pijnmedicatie kon onder deze therapie worden gestaakt. Er werd een split-skin grafting uitgevoerd waarna de prednison werd gestaakt en alleen (figuur 3) pentoxifylline, ascal en nifedipine werden gecontinueerd.

BESPREKING

Het ulcus van Martorell, ook wel hypertensief ulcus genoemd, werd voor het eerst beschreven halverwege de vorige eeuw door Fernando Martorell.¹ Het



Figuur 3. Status na split-skin grafting.

is een zeldzame aandoening, maar de diagnose wordt ook vaak gemist.² Deze ulcera komen vooral voor bij vrouwen van middelbare leeftijd met langdurig slecht gecontroleerde hypertensie. De ulcera bevinden zich vaak aan de anterolaterale zijde van de onderbenen en zijn disproportioneel pijnlijk. Het ulcus begint vaak met een kleine pijnlijke blaas, spontaan ontstaan of na een voorafgaand trauma en wordt regelmatig voorafgegaan door donkergepigmenteerde pretibiale nummulaire maculae, die ook wel *shin spots* worden genoemd. Als onderliggende pathofysiologie wordt verondersteld dat langdurige (diastolische) hypertensie resulteert in vaatwandhyperplasie van de arteriolen in de dermis. Dit wordt ook wel hyalinosis genoemd^{3,4} en resulteert in een afname van de diameter van het lumen van de dermale arteriolen.⁵ Door de luminale stenose vermindert de dermale perfusiedruk.

In de differentiële diagnose van een zeer pijnlijk ulcus staat verder pyoderma gangrenosum, calciphylaxie en vasculopathie. Het klinisch onderscheid tussen het ulcus van Martorell en pyoderma gangrenosum kan lastig zijn, omdat beide aandoeningen gekarakteriseerd worden door een ulcus met livide, opgeworpen rand. Histopathologisch onderzoek kan in dit geval uitkomst bieden.⁶ Dit is van belang omdat onterechte immunosuppressieve behandeling van pyoderma gangrenosum onnodig het risico op een potentieel levensbedreigende sepsis verhoogt.⁷ Calciphylaxie kan klinisch en histopathologisch sterk lijken op het ulcus van Martorell. Beide aandoeningen hebben een vergelijkbare pathogenese met ischemische arteriolosclerose. Bij calciphylaxie wordt dit veroorzaakt door verhoogde calcium- en fosfaatlevels bij een terminale nierinsufficiëntie of secundaire dan wel tertiaire hyperparathyreoïdie. Bij het onderscheid tussen het ulcus van Martorell en een vasculopathie tonen zowel de anamnese als het histopathologisch onderzoek verschillen. Intermitterende claudicatiaklachten en verergering van de pijn bij hoog leggen van het been zijn meer suggestief voor perifeer arterieel vaatlijden dan voor het ulcus van Martorell. De histopathologische vaatwandhyperplasie van de arteriolen ontbreekt bij een vasculopathie.

De enige bewezen behandeling van het ulcus van Martorell bestaat uit antihypertensiva, en vooral antihypertensiva die de vasoconstrictie verminderen, zoals calciumantagonisten en ACE-remmers. Betablokkers resulteren juist in een toename van de vasoconstrictie en staan de genezing in de weg. Langdurige hypertensie gaat vaak samen met arteriosclerose. Arteriosclerose van de dermale arteriolen kan leiden tot trombose. Ter voorkomen van trombusvorming in de kleine vaten kunnen anticoagulantia worden gegeven zoals coumarinederivaten en heparinepreparaten maar ook trombocytenagregatieremmers.⁸ Daarnaast kan stimulatie van de lokale weefseldoorbloeding overwogen worden³ met bijvoorbeeld pentoxifylline. Chirurgische débridement van het necrotische weefsel kan de genezing bevorderen. Bij grote ulcera, groter dan 4 cm², dient de wond chirurgisch gesloten te worden, vaak met behulp van split-skin grafting. Hiermee wordt de genezingsduur fors verkort.⁹ Aangezien het ulcus van Martorell zeer pijnlijk is, hoort adequate pijnstilling ook bij de standaard behandeling.

CONCLUSIE

Het ulcus van Martorell of hypertensief ulcus is een zeldzame aandoening met disproportioneel pijnlijke ulcera. De diagnose kan eenvoudig gemist worden omdat het onderscheidt met pyoderma gangrenosum, calciphylaxie en een vasculopathie niet eenvoudig is. Wij geven de voorkeur aan behandeling met bloeddrukcontrole, anticoagulantia, en eventueel split-skin grafting.

LITERATUUR

1. Martorell F. Las úlceras supramaleolares por arteriolitis de las grandes hipertensas. *Actas del Instituto Policlínico de Barcelona* 1945;1:6-9.
2. Rude T, Bunkis J, Walton RL. Hypertensive leg ulcers. *J Foot Surg* 1983;22:134-8.
3. Henderson CA, Highet AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:107-14.
4. Leu HJ. Hypertensive ischemic leg ulcer (Martorell's ulcer): a specific disease entity? *Int Angiol* 1992;11:132-6.
5. Farber EM, Schmidt OE. Hypertensive-ischemic leg ulcers. *Calif Med* 1950;72:4-6, illust.
6. Vuerstaek JD, Reeder SW, Henquet CJ, Neumann HA. Arteriolosclerotic ulcer of Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:867-74.
7. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Lauchli S, Mayer D, mann-Vesti B, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. *Arch Dermatol* 2010;146:961-8.
8. Reeder SW, Middelburg TA, Neumann HA. [An extremely painful ulcer on the lower leg; Martorell arteriolosclerotic ulcer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B421.
9. Dagregorio G, Guillet G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:166-9.

SAMENVATTING

Het ulcus van Martorell of hypertensief ulcus is een zeldzame aandoening. Deze ulcera komen vooral voor bij vrouwen van middelbare leeftijd met langdurig slecht gecontroleerde hypertensie. De ulcera bevinden zich vaak aan de anterolaterale zijde van de onderbenen en zijn disproportioneel pijnlijk. De diagnose wordt vaak gemist omdat het onderscheid met andere oorzaken van zeer pijnlijke ulcera moeilijk kan zijn. In dit artikel beschrijven we een casus, waarbij het klinisch beeld in eerste instantie geïnterpreteerd werd als pyoderma gangrenosum, maar later veranderde in een ulcus van Martorell. Het ulcus knapte initieel op met de immunosuppressieve therapie. Na stagnatie van de genezing werd de diagnose heroverwogen en bevestigde een biopt het ulcus van Martorell. Na het inzetten van een adequate therapie verbeterde het ulcus binnen korte tijd.

TREFWOORDEN

hypertensief ulcus – pyoderma gangrenosum – ulcus van Martorell

SUMMARY

Martorell's ulcer or hypertensive ulcer is a rare condition. Middle-aged women with long-standing uncontrolled hypertension are mainly affected. Martorell's ulcer is usually located at the anterolateral part of the lower leg and disproportionately painful. The diagnosis is frequently missed, because differentiation from other painful ulcerative diseases is difficult. Initially, our patient was diagnosed with pyoderma gangrenosum, improving on immunosuppressive therapy. In the absence of further improvement this diagnosis was reconsidered and the diagnosis of Martorell's ulcer was confirmed. Adequate treatment caused improvement within a short period of time.

KEYWORDS

hypertensive ulcer – pyoderma gangrenosum – Martorell's ulcer

Pityriasis rubra pilaris

Klinische en histologische kenmerken en therapie

S.M. Stewart¹, M.R. van Dijk², C.J.G. Sanders³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

S.M. Stewart

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: s.m.stewart@umcutrecht.nl

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is een zeldzame huid-aandoening waarvan de etiologie onbekend is.¹ De aandoening komt bij mannen en vrouwen even vaak voor.² PRP kan in elke leeftijdscategorie voorkomen, maar kent een bimodale distributie, op de kinderen en volwassen leeftijd. In een vroeg stadium wordt de ziekte vaak verward met seborroïsch eczeem of psoriasis vulgaris. Een aantal kenmerken van PRP

zijn zalm- tot oranjekeurig papels en plaques, palmoplantaire hyperkeratose en 'eilandjes van uitsparingen'.³

In dit artikel willen wij aan de hand van twee casus de kliniek, histopathologische kenmerken en behandelingsopties bespreken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 74-jarige vrouw presenteerde zich met een jeuken- en brandende huiduitslag sinds drie maanden. Er was sprake van erythemosquameuze patches op coeur, rug, kruin en ook op zonbeschenen delen. Onder de werkdiagnose pityriasis lichenoides chronica werd zij behandeld met UVB-therapie zonder afdoende resultaat. Er was sprake van progressie van het huidbeeld tot een erythrodermie bestaande uit confluërende erythemosquameuze patches met soms uitsparingen van niet-aangedane huid (figuur 1). Op de handpalmen en voetzolen waren hyperkeratotische plaques met een oranje verkleuring zichtbaar.



Figuur 1. Generaliseerd worden orangerode patches gezien met pityriasiforme schilfering en eilandjes van uitsparingen.

Histopathologisch onderzoek

Dit toont hyperkeratose waarbij prominente parakeratose wordt afgewisseld met orthokeratose. Verder is er acanthose en een gering perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat in de dermis (figuur 2).

Diagnose en behandeling

We stelden de diagnose PRP type I en startten behandeling met acitretine 60 mg en na klinische verbetering werd de dosis verlaagd. De acitretine-dosis moest verder worden verlaagd door leverfunctiestoornissen en hierdoor ontstond wederom een exacerbatie waarop we de acitretine staakten. We vervolgden de therapie met methotrexaat, uiteindelijk 15mg/week en hierop was er een goede therapierespons.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 67-jarige vrouw presenteerde zich met jeuken-de huidafwijkingen aan de strekzijden van de ellebogen die zij sinds vele jaren had en als psoriasis vulgaris waren geïdentificeerd en met Dovobet zalf en emolliëns werden behandeld. Sinds anderhalf jaar was er echter een uitbreiding opgetreden naar de billen, benen en romp. We zagen matig scherp begrensd, erythemateuze papels en patches deels met een oranje gloed die deels folliculair gebonden waren. Met name de billen en de strekzijden van de armen en de benen waren aangedaan.

Histopathologisch onderzoek

Onderzoek van een huidbiopsie toonde focaal hyperkeratose met een wisselende distributie van parakeratose met een geringe grensvlakontsteking bestaande uit lymfocyten en histiocyten.

Diagnose en behandeling

We stelden de diagnose PRP type I. We startten de behandeling met acitretine 30 mg/d, dit kon binnen enkele maanden afgebouwd worden naar een alternerend schema van 20 mg en 10 mg om de dag. Hiermee bereikte zij grotendeels remissie en was ook de jeuk onder controle.

BESPREKING

De klinische kenmerken van PRP zijn folliculair gebonden hyperkeratotische papels op een erythemateuze ondergrond, die uiteindelijk kunnen confluëren tot grote erythemateuze patches. Tussen de laesies zijn er uitsparingen van normale huid te zien, *nappes claires* genoemd. De handpalmen en voetzolen zijn vaak ook aangedaan, waarbij een oranje kleurige *waxy* keratoderma domineert. De aandoening begint vaak op het gelaat of behaarde hoofd en kent een craniocaudale verspreiding. Uiteindelijk kan een erythrodermie optreden.

Betrokkenheid van de mucosa is zeldzaam, maar een diffuse orale hyperkeratose of erythemateuze macula met witte strepen kunnen worden waargenomen. Er kunnen ook nagelafwijkingen voorkomen zoals geelbruine verkleuring, subunguale hyperkeratose of een verdikte nagelplaat.⁴ De aandoening is vaak jeukend.³ In beginstadiën is de diagnose PRP vaak moeilijk te stellen.

PRP kan zich op verschillende manieren presenteren en voor de indeling wordt vaak de classificatie van Griffiths gebruikt waarbij rekening wordt gehouden met leeftijd van ontstaan, klinische presentatie en prognose.⁵

Volwassen klassieke type I: ongeveer 50% van de PRP met meestal een spontane remissie van 80% binnen 1-3 jaar.

Atypische volwassen type II (5%): kent een meer chronisch beloop.

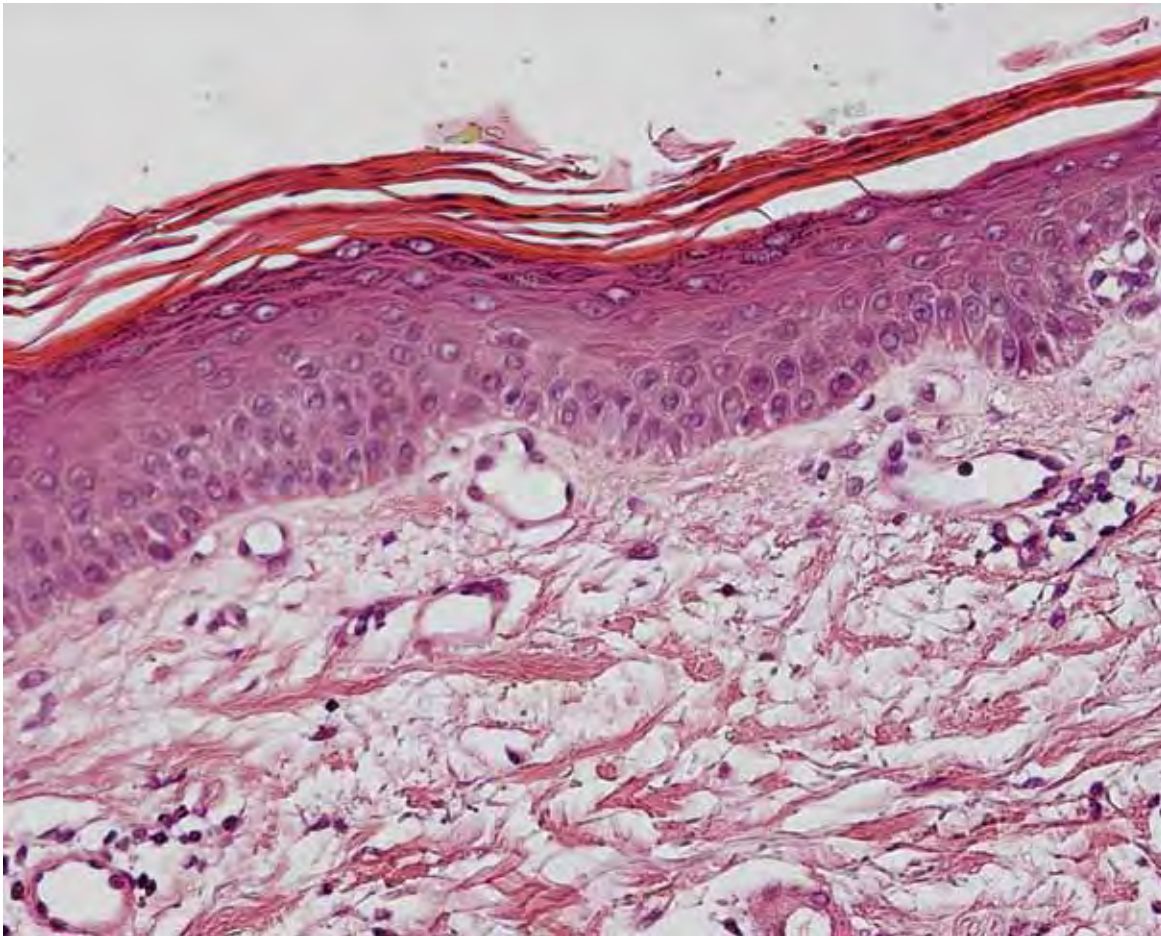
Klassieke juveniele type III (10%): vergelijkbaar met type I, maar voorkomend bij kinderen met een spontane remissie binnen een jaar.

Circumscripte juveniele type IV (25%): scherp begrensd gebieden van folliculaire hyperkeratose en erytheem op de ellebogen en knieën.¹

Atypische juveniele type V (5%): een familiale vorm, autosomaal dominant overervend, die samenhangt met een mutatie in CARD14. Deze vorm ontstaat in de eerste jaren van het leven.

Meer recent is een type VI, met name een hiv-geassocieerd PRP-type beschreven.⁵

De histopathologie van PRP is niet specifiek^{6,7}, een aantal histopathologische kenmerken kunnen echter, in combinatie met het klinisch beeld, tot de diagnose leiden. Gelet kan worden op acanthose, een verdikte stratum granulosum en wisselend



Figuur 2. Dit huidbiopt toont wisselend orthokeratose en parakeratose zowel verticaal als horizontaal, het zogenaamde 'checkerboard pattern'. HE, vergroting 200x.

orthokeratose en parakeratose zowel verticaal als horizontaal, het zogenaamde *checkerboard pattern* (figuur 2). De haarfollikel is gedilateerd en gevuld met een keratineplug, terwijl er parakeratose op de schouder van de follikelopeningen te zien is. Er kan epidermale spongiose voorkomen. In de dermis wordt een lymfocytair perivasculair infiltraat gezien. Naast het *checkerboard pattern*, kan het voorkomen van focale acantholyse helpen om PRP van psoriasis vulgaris te onderscheiden. Focale acantholyse kan zowel in vroege als late stadia van PRP worden gezien, in folliculair gebonden en niet-folliculair gebonden laesies.^{1,6} De directe immunofluorescentie is in deze gevallen negatief.¹ Het voorkomen van focale acantholyse bij een patiënt met een papulosquameuze dermatose, waar de diagnose nog niet duidelijk is, kan bijdragen om de diagnose PRP te overwegen.⁶

Bij de behandeling van PRP hebben systemische retinoïden een belangrijke plaats ingenomen. Acitretine in een dosering van 0,5 mg/kg per dag is de eerstekeusbehandeling.³ Isotretinoïne, in een dosering van 1-1,5 mg/kg per dag, kan binnen 3-6 maanden tot aanzienlijke verbetering leiden. Er zijn ook casereports beschreven van succesvolle behandeling met alitretinoïne. Methotrexaat, in een wekelijkse dosering van 10-25 mg, kan binnen 3-6 maanden ook tot significante verbetering leiden.²

Ook zijn er casusbeschrijvingen van behandeling met systemische retinoïden en methotrexaat samen die tot voldoende resultaat leiden.⁴ Andere behandelingen die met wisselend resultaat in de literatuur worden gepresenteerd zijn ciclosporine, azathioprine, TNF- α -blokkers, ustekinumab of orale corticosteroïden.² Het is moeilijk een uitspraak te doen over de werkzaamheid van TNF- α -blokkers. In een systematische review werd het meeste bewijs voor effectiviteit gevonden voor infliximab in combinatie met acitretine, of monotherapie met infliximab. Er werd echter wel aangegeven dat er sprake kan zijn van onder andere publicatiebias, een onjuiste diagnose, korte follow-up of een effect van voorgaande immunomodulerende therapieën bij deze ernstige en refractaire gevallen. Voorts kan een optredende remissie mogelijk ook aan spontane genezing worden toegeschreven tijdens gelijktijdige therapie met andere orale immuunsuppressieve middelen (60% van de gevallen).⁷ Er zijn ook succesvolle behandelingen gemeld met adalimumab en etanercept al dan niet in combinatie met acitretine.⁴ Lokaal zijn ook wisselende resultaten beschreven over behandeling met topicale retinoïden, calcineurine-inhibitoren en vitamine D-analogen.² Er dient rekening mee te worden gehouden dat topicale behandeling door irritatie van de huid tot exacerbaties van de aandoening kan leiden. Daarentegen is het belangrijk een geschikt emolliens te kiezen.³ In één studie wordt

een opvallend hoge partiële remissie (< 75%) of belangrijke remissie ($\geq$ 75%) gemeld bij gebruik van lokale corticosteroiden (14 van de 40 patiënten).⁸ Lichttherapie kan verslechtering van het huidbeeld geven maar er zijn ook succesvolle behandelingen beschreven van UVB, UVA_I of PUVA al dan niet in combinatie met orale retinoïden.^{3,4,8} Het is belangrijk zich te realiseren dat PRP binnen een tijdsbestek van enkele jaren ook spontaan in remissie kan gaan. Op grond van de gevonden gegevens zou onze systemische therapeutische ladder in volgorde van voorkeur uitgaan naar behandeling met acitretine, methotrexaat of acitretine in combinatie met methotrexaat, eventueel gevolgd door infliximab.

LITERATUUR

1. Leger M, Newlove T, Robinson M, et al. Pityriasis rubra pilaris. *Dermatol Online J* 2012;18:14.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Second edition. Spain: Elsevier Limited, 2008:141-4.
3. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, et al. *Braun-Falco's Dermatology*. Third Edition. Italy: Springer, 2009:496-8.
4. Ivanova K, Itin P, Haeusermann P. Pityriasis rubra pilaris: Treatment with biologics – A new promising therapy? *Dermatol* 2012;224:120-5.
5. Fuchs-Telem D, Sarig O, Steensel MAM van, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2010;91:163-170.
6. Ko CJ, Milstone LM, Jaehyuk C, et al. Pityriasis rubra pilaris: the clinical context of acantholysis and other histologic features. *Int J Dermatol* 2011;50:1480-5.
7. Petrof G, Almaani N, Archer CB, et al. A systemic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *JEADV* 2013;27:e131-5.
8. Eastham AB, Femia AN, Qureshi A, et al. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents; A retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol* 2014;150:92-4.

SAMENVATTING

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is een zeldzame, vaak jeukende, huidaandoening die bimodaal op de kinderen en volwassen leeftijd kan ontstaan. Het wordt klinisch gekenmerkt door zalm- tot oranje-rode folliculair gebonden erythemateuze papels en meer diffuus erythemateuze patches met pityriasiforme schilfering. Daarnaast kan er palmoplantaire hyperkeratose voorkomen. Histopathologisch kan naast het *checkerboard pattern* ook het voorkomen van focale acantholyse, behulpzaam zijn in het stellen van de diagnose. Systemische retinoïden, met name acitretine, hebben een belangrijke plaats in de behandeling ingenomen.

TREFWOORDEN

pityriasis rubra pilaris – psoriasis vulgaris – behandeling – acitretine

SUMMARY

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is a rare, itchy, skin disease with a bimodal presentation in children and adults. It is characterized clinically by salmon to orange-red follicular papules and more diffuse erythematous patches with fine scaling and palmoplantar hyperkeratosis. Histopathologically, the 'checkerboard pattern' and the appearance of focal acantholysis can be helpful in the diagnosis of PRP. Systemic retinoids, especially acitretin, have become the mainstay of therapy.

KEYWORDS

pityriasis rubra pilaris – psoriasis vulgaris – treatment – acitretin

Een bijzondere presentatie van lues

J.C. de Pooter¹, V. Sigurdsson²

¹ Aios dermatologie, Afdeling Dermatologie/
Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie/Allergologie,
UMC Utrecht

Correspondentieadres:

J.C. de Pooter

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: j.c.depooter@umcutrecht.nl

Een 34-jarige man wordt naar de polikliniek Dermatologie verwezen door de infectioloog. Hij is daar onder behandeling vanwege hiv en sinds enkele jaren seropositief. Momenteel wordt patiënt niet behandeld voor de hiv.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Patiënt heeft sinds twee maanden last van uitgebreid aanwezige, niet-pijnlijke wonden, gepaard gaande met koorts en zweten. Zijn huisarts schreef hem flucloxaciline voor gedurende een week, waarop de koorts tijdelijk verdween. Patiënt vertelt paarsrode bulten te krijgen waar na verloop van tijd een zwarte korst op komt.

Het huidige CD4-getal bedraagt 575 cellen/mm³. Hij gebruikt geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Bij onderzoek worden verspreid over het lichaam multiple uitgeponste ulcera gezien met een opstaande, erythemateuze en schilferende rand. Op een aantal ulcera zit een necrotische crusta. Aan de benen zijn ook enkele paarsrode zwellingen zichtbaar, die bij palpatie fluctueren (figuur 1 en 2).

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan ecthyma, infectie met een atypische mycobacterie, bacillaire angiomatosis, atypische herpesinfectie, neutrofiele dermatose, panniculitis of een secundaire lues.

Aanvullend onderzoek en diagnose

Aanvullende kweken en PCR van een huidbiopt waren negatief voor atypische mycobacteriën. Histopathologisch onderzoek liet een histologisch beeld zien dat zeer verdacht was voor een infectieuze oorzaak. Aanvullende luesserologie was positief. Hierop werd de diagnose lues maligna (LM) gesteld. Patiënt werd behandeld met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen eenheden i.m. eenmalig. Controle na een maand liet een fraaie genezing zien.



Figuur 1 en 2. Ulcerende nodi op extremiteiten en romp.

BESPREKING

LM is zeer zeldzame vorm van secundaire syfilis, in de literatuur ook wel bekend onder de Engelse term *malignant syphilis* of de klinische beschrijving ulceronodulaire syfilis. LM werd voor het eerst in 1897 beschreven door twee auteurs Neisser en Haslund, onafhankelijk van elkaar.^{1,2}

In het tijdperk voor de hiv/aids-pandemie werd LM niet of nauwelijks gezien. Tot 1994 zijn slechts 24 gevallen beschreven in de Engelstalige literatuur. Met de toenemende incidentie van lues wereldwijd werd een evenredige toename van LM gezien.^{3,4} Deze entiteit wordt met name in immuungecompromitteerde patiënten gezien, zoals hiv-aids-patiënten, maar is ook beschreven bij chronisch alcohol- en drugsgebruikers, tuberculosepatiënten en diabetici.^{3,6}

De pathogeniciteit wordt met name bepaald door gastheerfactoren en niet door virulentie of inoculatiehoeveelheid.^{7,8}

Patiënten met LM presenteren zich met aspecifieke 'griepachtige' verschijnselen zoals malaise, moeheid, koorts, gewrichtsklachten en een verminderde eetlust.

Bij lichamenlijk onderzoek wordt een uitgebreid exantheem gezien met ulcererende papels en nodi, die gepaard gaan met crustae en necrose. In de literatuur worden ook oogklachten beschreven en zijn er casus die zich met een zogenaamd leeuwengezicht (Löwengesicht, faceis Leontina) presenteren.⁹

Overige bevindingen betreffen lymfadenopathie en orale verschijnselen.¹⁰

Betrokkenheid van interne organen is zeer ongevoel. In de helft van alle gevallen van LM worden liquorafwijkingen gevonden, zonder neurologische symptomen.¹¹

De differentiële diagnose bij LM bestaat uit andere aandoeningen, die zich klinisch presenteren met ulcererende papulonodi zoals lymfomatoïde papulose, vasculitis, pityriasis lichenoides acuta/chronica, gegeneraliseerde herpes zoster/varicella zoster, pyodermie of een geneesmiddelenreactie.

In de literatuur vindt men geen consensus over behandeling. In diverse casereports worden patiënten i.v. behandeld, of met driemaal een i.m.-injectie met penicilline.

Pföhler stelt dat intraveneuze behandeling de voorkeur heeft boven intramusculair. In het geval van LM bij hiv/aids-patiënten dient per definitie te worden gekozen voor i.v.-behandeling.¹²

In principe is LM een vorm van secundaire lues en dient als zodanig (eenmalig benzathinebenzylpenicilline i.m.) te worden behandeld. Waarom diverse auteurs hiervan afwijken, blijft onderwerp

van speculatie. In casereports is echter telkens sprake van LM bij hiv-geïnfecteerde patiënten. In de literatuur is men het er niet over eens dat een eenmalige intramusculaire injectie met benzathinebenzylpenicilline voldoende is om progressie naar vroege neurosyfilis te voorkomen in hiv-patiënten. Sommige auteurs stellen daarom driemaal een injectie voor, met een interval van één week.¹³ Zoals de NVDV-richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen vermeldt, is er nog altijd onduidelijkheid en gebrek aan consensus over de interactie tussen hiv en syfilis, leidend tot extra voorzichtigheid bij (behandelaars van) hiv-patiënten met syfilis.

LM is een zeldzame vorm van secundaire syfilis, die zich presenteert met indrukwekkende huidafwijkingen. Omdat syfilis vele presentaties kent, is het ook nodig om in dit soort klinische presentaties lues in de differentiële diagnose op te nemen. Het volstaat LM te behandelen als een secundaire lues.

LITERATUUR

1. Neisser A. *Malignant syphilis*. *Br J Dermatol* 1897;9:11-26.
2. Haslund A. *Syphilis maligna*. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 1897;38:345-92.
3. Sands M, Markus A. *Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review*. *Clin Infect Dis* 1995;20:387-90.
4. Miltenburg C, Peters B, Coras B, et al. *Glistening white erosions on the buccal mucosa with tonsillar edema more marked on the right than the left*. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:1021-3.
5. Bayramgürler D, Bilen N, Yildiz K, et al. *Lues maligna in a chronic alcoholic patient*. *J Dermatol* 2005;32:217-19.
6. Hofmann UB, Hund M, Bröcker EB, et al. *Lues maligna" in a female patient with diabetes*. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:780-2.
7. Cripps DJ, Curtis AC. *Syphilis maligna praecox*. *Arch Intern Med* 1967;119:411-8.
8. Rie MA de, Mekkes JR, Cohen EB, Hulsebosch HJ. *Syphilis maligna: an HIV related problem?* *Br J Dermatol* 1991;125:390-1.
9. Socio GV de, Simonetti S, Tomasini C, et al. *Malignant syphilis with ocular involvement in an HIV-infected patient*. *Int J STD AIDS* 2011;22:298-300.
10. Ficarra G, Zaragoza A, Stendardi L, Parri F, Cockerell CJ. *Early oral presentation of lues maligna in a patient with HIV infection: a case report*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:728-32.
11. Bruch-Gerharz D, Lang K, Kruse R, et al. *Necrotizing and vegetation syphilides – rare manifestations of secondary syphilis*. *Z Hautkr* 2002;77:433-6.
12. Pföhler C, Koerner R, Müller L von, Vogt T, Müller SCL. *BMJ Case Rep*. 2011; bcr0520114221. Published online 2011 July 27. doi: 10.1136/bcr.05.2011.4221
13. Holmes KK. *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. China, 2008.

SAMENVATTING

Een 34-jarige man presenteert zich op de polikliniek Dermatologie met uitgebreide huidafwijkingen met onder andere ulcera. Lichamelijk en aanvullend onderzoek leidt tot de diagnose lues maligna. Lues maligna is een zeldzame vorm van secundaire syfilis, met een indrukwekkende kliniek. Patiënt werd succesvol behandeld met eenmalig benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen eenheden i.m.

TREFWOORDEN

lues maligna – hiv – ulcera

SUMMARY

A 34 year old man was referred to our dermatology clinic with extensive skin lesions including ulcers. Skin examination and histopathological investigation led to the diagnosis of malignant syphilis. Lues maligna is a very rare presentation of secondary syphilis. Patient was treated successfully for secondary syphilis with a single dose of intramuscular benzathinebenzylpenicilline 2.4 million IU.

KEYWORDS

malignant lues – HIV – ulcera

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Oculaire infectie met *Chlamydia trachomatis*

K.A. Burghout¹, V. Sigurdsson²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres

K.A. Burghout

UMC Utrecht

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

E-mail: k.a.burghout@umcutrecht.nl

Een 19-jarige vrouw werd door de oogarts uit een perifeer ziekenhuis naar onze soa-polikliniek verwezen in verband met de uitslag van de afgenomen conjunctivale uitstrijk bij een conjunctivitis. Zij had op het moment van het polikliniekbezoek ongeveer een week last van een conjunctivitis die begonnen was in het rechteroog en zich later uitbreidde naar het linkeroog. De afgenomen uitstrijk door de oogarts van de conjunctivae liet een PCR voor *Chlamydia trachomatis* (Ct) zien. Patiënte werd voor verdere diagnostiek en behandeling naar ons verwezen. Bij de anamnese bleek deze patiënte alleen klachten te hebben die pasten bij de dubbelzijdige conjunctivitis, zoals rode ogen, mucopurulente afscheiding van de ogen en lichtschuwheid. Zij gaf geen andere klachten aan die bij een seksueel

overdraagbare aandoening (soa) kunnen passen zoals dysurie, veranderde fluor, geniale jeuk en/of huidafwijkingen. De seksuele anamnese vermeldt onbeschermd contact (oraal, vaginaal en anaal) met zes verschillende mannen het laatste half jaar.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een bilaterale conjunctivitis met mucopurulente afscheiding en daarbij lichtschuwheid. Wij behandelden patiënte direct met 1 gram azitromycine oraal. Daarnaast verrichtten we aanvullende diagnostiek naar overige soa's. De genitaal wat (vaginaal uitstrijkje) toonde een PCR voor Ct en was negatief voor *Neisseria gonorrhoea*. Wij namen opnieuw conjunctivae uitstrijkjes af, deze bevestigde middels PCR een infectie met Ct. Ook werden aanvullende bloedtesten gedaan, hierbij werden geen antistoffen gevonden tegen hiv-1-2 en/of *Treponema pallidum*.

Concluderend was er bij deze patiënte dus sprake van zowel een cervicale als oculaire infectie met Ct waarvoor zij eenmalig werd behandeld met 1 gram azitromycine per os. Wij hebben patiënte daarna niet meer retour gezien op onze polikliniek.

DISCUSSIE

Naast een urogenitale Ct-infectie of een chlamydia-proctitis kan de Ct ook de epitheliale cellen van de conjunctivae infecteren. Een oculaire chlamydia-infectie wordt met name gezien in de jonge seksueel actieve populatie, met name tussen de 15 en 35

jaar. In de Verenigde Staten ontwikkelt ongeveer 1 op de 300 volwassenen met een urogenitale infectie een Ct-conjunctivitis.¹

Klachten waarmee patiënten met een oculaire infectie zich presenteren zijn roodheid van het oog, meestal unilateraal, maar soms ook bilateraal, met mucopurulente afscheiding. Daarnaast is er sprake van folliculaire hypertrofie van de conjunctivae.¹ De klachten zijn al langere tijd, vaak weken tot maanden aanwezig en reageren niet of nauwelijks op lokale antibiotische therapie. Naast de conjunctivitis wordt bij lichamelijk onderzoek vaak een pijnlijk vergrootte pre-auriculaire lymfeklier gevonden. Onbehandeld vertoont de aandoening een chronisch recidiverend beloop met een milde tot matige ernst. De cornea is in het merendeel van de gevallen niet aangedaan.² Een groot deel van de patiënten met een oculaire chlamydia-infectie heeft ook een urogenitale infectie met Ct. De getallen in de literatuur lopen uiteen van 54% tot 83%.^{3,5} Waarbij bij de lagere prevalentie van 54% door de auteurs werd genoemd dat er een delay was van twee weken tussen de afname van de uitstrijk van de conjunctivae en de diagnostiek die werd verricht om een genitale soa te diagnosticeren. Mogelijk was een deel van de genitale infecties toen al geklaard.⁵

De transmissieroutes van een oculaire infectie met Ct betreft meestal een auto-infectie van hand naar oog door een geïnfecteerde genitale secretie of urogenitaal contact.² Een urogenitale infectie met Ct verloopt in het overgrote deel van de gevallen asymptomatisch. Bij vrouwen is dit tot 90%,⁶ bij mannen tot 50%.⁷ Daarom kan een conjunctivitis de enige uiting zijn van een infectie met Ct.⁵

Er zijn ook casereports beschreven waarbij directe ejaculatie in het oog tot een chlamydia conjunctivitis leidde. Hier ontwikkelde de conjunctivitis zich tussen de één en zes weken na de ejaculatie in het oog.⁸ Zeldzaam is het oog-oogcontact als verspreiding, bijvoorbeeld door het lenen van een mascara.⁹ Voor het diagnosticeren van een oculaire Ct is, net als bij een urogenitale infectie met chlamydia, PCR de voorkeursmethode. Naast aanvullende diagnostiek naar een urogenitale infectie met Ct verdient het ook de aanbeveling om tevens onderzoek te doen naar andere veel voorkomende/ernstige soa, zoals gonorrroe, syfilis en hiv.

Bij een oculaire chlamydia-infectie wordt systemische behandeling zeer sterk aangeraden, omdat een oculaire infectie meestal in combinatie voorkomt met een genitale infectie.¹⁰ Behandeling volgens de richtlijn is met eenmalig 1 gram azitromycine (oraal). Dit is net zo effectief als een behandeling met doxycycline 2dd 100 mg gedurende tien dagen,¹¹ maar heeft, gezien de eenmalige inname van het antibioticum, een grotere therapietrouw. Als er systemisch behandeld is, is lokale behandeling met oogdruppels niet meer noodzakelijk.

De behandeling is na een week effectief, daarom wordt seksueel contact (ook beschermd) de eerste week na behandeling sterk afgeraden om zo een re-infectie te voorkomen.

Uit een recent gepubliceerde studie blijkt dat bij 73% van de seksuele partners van patiënten waarbij

een chlamydiaconjunctivitis was gediagnosticeerd zelf ook een oculaire infectie met Ct aangetoond kon worden. Opvallend was dat van deze groep 88% geen oogklachten had, zij kunnen dus een belangrijk reservoir zijn van steeds optredende infecties.¹² Daarom is het zeer belangrijk om alle seksuele partners van patiënt van het afgelopen half jaar te waarschuwen, diagnostiek naar soa's te verrichten en zo nodig te behandelen.

CONCLUSIE

Een oculaire chlamydia-infectie wordt regelmatig gezien in de jonge, seksueel actieve, populatie. Het kan het enige symptoom zijn van een actieve infectie met Ct. Het is daarom van belang om bij patiënten met een chronische (folliculaire) conjunctivitis diagnostiek te verrichten naar een oculaire infectie met Ct. Indien een oculaire infectie is aangetoond, dient er ook verdere diagnostiek naar soa te worden ingezet, aangezien een oculaire infectie in de meerderheid van de gevallen samengaat met een urogenitale infectie.

LITERATUUR

1. Bashour M. *Ophthalmicologic Manifestations of Chlamydia*: <http://reference.medscape.com>. Geraadpleegd op 17-03-2014.
2. Kalayoglu MV. Ocular chlamydial infections: pathogenesis and emerging treatment strategies. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:85-91.
3. Garland SM, Malatt A, Tabrizi S, et al. Chlamydia trachomatis conjunctivitis. Prevalence and association with genital tract infection. *Med J Aust* 1995;162:363-6.
4. Indjić N, Igić L, Veselinović D. Prevalence of Chlamydia trachomatis in adults with chronic conjunctivitis in Nisava district. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140:148-52. (Servisch artikel, alleen Engelse samenvatting gebruikt).
5. Postema EJ, Remeijer L, Meijden WI van der. Epidemiology of genital chlamydial infections in patients with chlamydial conjunctivitis; a retrospective study. *Genitourin Med* 1996;72:203-5.
6. Peipert JF. Clinical practice: Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;18:349:2424-30.
7. Multidisciplinaire richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen voor de 2e lijn. NVDV 2012.
8. Rackstraw S, Viswalingam ND, Goh BT. Can chlamydial conjunctivitis result from direct ejaculation into the eye? *Int J STD AIDS* 2006;17:639-41.
9. Bashour M, Robert CM, Dagher Harissi M. Chlamydial Keratitis and Conjunctivitis. In: Copeland Robert A Jr, Afshari Natalie A. *Copeland and Afshari's Principles and Practice of Cornea (Volume 1 and Volume 2)*. 1. Jaypee; 2013:346-64/27.
10. Haar NM van der, Kilic E. Soa's in het oog. *SekSoa magazine Jaargang 1, nummer 4 - december 2010*.
11. Katusic D, Petricek I, Mandic Z, et al. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of inclusion conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2003;135:447-51.
12. Mohamed-Noriega K, Mohamed-Noriega J, Valdés-Navarro MA, et al. Conjunctival infection with Chlamydia trachomatis in sexual partners of patients with adult inclusion conjunctivitis. *Int Ophthalmol* 19 maart 2014 online gepubliceerd.

SAMENVATTING

Naast frequente urogenitale infecties komen oculaire infecties met *Chlamydia trachomatis* (Ct) bij de seksueel actieve jong volwassenen regelmatig voor. Vaak is het zelfs de enige uiting van een infectie met Cts. Bij een persisterende conjunctivitis is het dus van belang om aan een chlamydia-infectie te denken en daar ook diagnostiek naar te verrichten. Aangezien er zeer vaak sprake is van een asymptomatische genitale chlamydia-infectie is het van belang bij alle patiënten met een Ct conjunctivitis soa-diagnostiek in te zetten naar chlamydia-infectie, gonorrroe, syfilis en hiv.

TREFWOORDEN

Chlamydia trachomatis – conjunctivitis – soa

SUMMARY

Ocular infections caused by *Chlamydia trachomatis* are regularly seen in sexually active young adults. It can occur as an isolated finding. In a patient with a persistent conjunctivitis it is therefore important to consider the possibility of a *Chlamydia trachomatis* infection. It is also important to do a STD screen for urogenital chlamydia and gonorrhea and for syphilis and HIV in these patients.

KEYWORDS

Chlamydia trachomatis – conjunctivitis – STI

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

De rol van de 308-nm excimerlaser in de behandeling van mycosis fungoides

N.H.N. de Vrieze¹, A.M. Laheij-de Boer², J. Toonstra²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

N. de Vrieze

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: n.h.n.devrieze@umcutrecht.nl

Mycosis fungoides (MF) is een cutaan T-cellymfoom en wordt ingedeeld in verschillende stadia: patches, plaques en tumoren. Meerdere behandelingen die direct op de huid zijn gericht zijn bekend, waaronder topische corticosteroïden, Ultraviolet B (UVB)-lichttherapie (+ totale lichaamsbestraling), psoralenen plus UVA (PUVA), fotochemotherapie en radiotherapie.¹ Goede resultaten met breedband-UVB (280-320nm bandbreedte) werden al in de jaren negentig gerapporteerd,² maar later zijn er ook meerdere studies verschenen over de effectiviteit van narrowband UVB-lichttherapie voor de behandeling van MF.³⁻⁶ Het voordeel van de excimer

308nm therapie is de mogelijkheid om een deel van de huid intensief te belichten, terwijl de rest van de huid gespaard blijft.

De eerste casus van de 308nm excimerlaser voor MF werd in 2004 beschreven.⁶ Zowel de excimerlaser als de excimer lamp produceren monochromatisch coherente straling. Het exacte mechanisme blijft onduidelijk maar de gedachte is dat de excimer apoptose van de T-lymfocyten induceert.⁷ In dit report rapporteren wij onze ervaringen met de excimer voor de behandeling van MF.

REPORT

In 2005 zijn we in het UMC Utrecht gestart met de behandeling van MF door middel van de STELLA® 308 UBP Excimer Laser, die in 2012 vervangen is door de Quantel Derma 308d excimerlamp, op grond van gunstige literatuurgegevens.^{4,5} Voordat de behandeling start, wordt bij iedere patiënt de minimale erytheemdosis (MED) gemeten op een veld gezonde huid, meestal de onderarm, met een dosISRANGE van 150 tot 900 mJ/cm². In het UMCU is gekozen voor een behandelregime van eenmaal per twee weken. Bij de eerste behandeling starten we gemiddeld met tweemaal MED en wanneer er geen klachten zijn, behalve minimaal erytheem,

wordt de dosis met ca 5% verhoogd in de volgende sessies. Wanneer er toch duidelijk klachten zijn van erytheem, branderigheid of blaren blijft de dosis gelijk. Behandeling met topicale corticosteroïden wordt gecontinueerd.

In de periode van 2005 tot heden hebben we in totaal zes patiënten met MF behandeld (drie mannen en drie vrouwen; leeftijdrange 36-74 jaar) met langer bestaande laesies, in zowel het patch-, plaque- als tumorstadium. Alle patiënten hadden eerst topicale steroïden gebruikt zonder voldoende resultaat.

RESULTATEN

In totaal zijn er 8 laesies in verschillende stadia behandeld met de excimer; 4 patches, 1 patch/plaque, 1 plaque en 2 tumoren (tabel 1). Vier laesies hadden complete remissie met normalisatie van de huid, kleur en oppervlakte (figuur 1A-C), 1 laesie had een partiële remissie met nog milde hyperpigmentatie (figuur 1D), bij 1 laesie werd wel verbetering gezien maar werd de behandeling gestaakt omdat de patiënt ging emigreren. Bij 2 laesies werd geen remissie gezien waarna werd overgegaan op radiotherapie, ook hierbij werd geen complete remissie behaald. Het aantal behandelingen varieerde van 6 tot 46 met een maximum mJ/cm^2 dat wisselde van $350 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ (1,4xMED) tot $1800 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ (6 x MED). Bijwerkingen die werden gemeld waren mild erytheem, jeuk en soms branderigheid. De laesies waarbij complete remissie werd behaald na behandeling met de excimerlaser zijn tot op heden nog steeds in remissie (follow-up 19-54 maanden).



Figuur 1. Laesies in patch-, plaque- en tumorstadium voor (A1 t/m D1) en na (A2 t/m D2) behandeling.

DISCUSSIE

Topicale steroïden is de meest gangbare behandeling voor patiënten met MF in een vroeg stadium met een complete responsratio van 60%-65%.⁸ Bij uitgebreide laesies wordt fototherapie aanbevolen; PUVA of UVB. Complete remissie bij PUVA is ongeveer 95% en 75%-83% bij UVB. De duur van de remissie is bij fototherapie meestal langer, maar bij UVB weer korter dan bij PUVA. Een nadelig

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken en behandelingsresponse op monochromatisch excimerlicht.

Patiënt nr.	Leeftijd (jaren)	Eerdere behandeling	Locatie	Stadium	Nr. behandelingen	Maximum Piek (mJ/cm^2)	Symptomen	Klinische respons	FU (maanden)
1	59	Steroïd klasse 3 en 4, total body UVB	Elleboog-plooi rechts	Tumor	36	1200	Branderigheid, jeuk	CR	25
			Knieholte rechts	Tumor	46	1500	Erytheem	CR	25
2	74	Steroïd klasse 3 en 4	Knieholte rechts	Patch	20	1500	Vaak geen klachten. Soms: lichte verbranding	PR	1
3	64	Neotigason, RT, UVB	Bovenarm rechts	Plaque	23	800	Erythemateuze geïn-filtreerde laesies	Geen remissie	nvt*
			Dijbeen links	Patch	23	1000	Erytheem	Geen remissie	nvt*
4	70	Steroïd klasse 3, PUVA	Scalp	Patch / Plaque	44	1800	Soms erytheem	CR	19
5	36	Steroïd klasse 3, UVB	Bil rechts	Plaque	5	400	Soms erytheem	PR**	nvt**
6	52	Steroïd klasse 3	Wang rechts	Patch	6	350	Mild erytheem	CR	54

CR = complete remissie; PR = partiële remissie; UVB = ultraviolet B; PUVA = psoralenen ultraviolet A; RT = radiotherapie; nvt = niet van toepassing. *Na radiotherapie ook geen sprake van complete remissie **Patiënt emigreerde naar het buitenland na 5 sessies.

langetermijneffect bij PUVA is mogelijk een verhoogde kans op een plaveiselcelcarcinoom of een melanoom.^{9,10} Radiotherapie is erg effectief bij MF met een complete responsratio van 96%. Nadelen zijn onder andere cutane maligniteiten, alopecia, pigmentatie en teleangiëctasieën.¹¹ In studies over de behandeling van MF met de excimer wordt een complete responsratio genoemd van 50%-80% met een follow-up van 7-30 maanden.^{3,6,12} Bij ons is dat 60% met een follow-up van 19-54 maanden. Het grootste voordeel van de behandeling met de excimer is dat de behandeling direct gericht is op de laesie, waardoor er geen UV-licht op gezonde huid terecht komt en je hoger kunt doseren. Hetgeen erg prettig is gezien het chronische karakter van de aandoening. Ook kunnen plekken waar de conventionele fototherapie niet bijkomt worden bereikt. Daarnaast wordt de behandeling goed verdragen en worden er alleen milde bijwerkingen gemeld. Nadeel is wel dat het een kostbare behandeling is die daardoor niet in iedere praktijk uitgevoerd kan worden. Ook is training en opleiding van een dermatoloog noodzakelijk. Het behandelen van een vroegstadium-MF beïnvloedt de overlevingskans niet. Het doel van de behandeling is dan ook om de huidlaesies onder controle te houden met zo min mogelijke toxiciteit. Als aanvulling op eerdere publicaties laat dit report zien dat er zeker ruimte is voor de excimer bij de behandeling van MF, zowel in het plaque-, patch- als in het tumorstadium. Wel zal er in de toekomst meer onderzoek gedaan moeten worden naar de intensiteit en frequentie van de behandeling en in het wel of niet combineren van verschillende therapieën.

LITERATUUR

1. Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment. *Int J Dermatol* 2012;51:1019-36.

2. Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long term follow-up observations in thirty one patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:73-77.
3. Kontos AP, Kerr HA, Malick F, et al. 308-nm excimer laser for the treatment of lymphomatoid papulosis and stage IA mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:168-71.
4. Mori M, Campolmi P, Mavilia L, et al. Monochromatic excimer light (308 nm) in patch-stage IA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:943-5.
5. Nistico S, Costanzo A, Saraceno R, et al. Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2004;151:877-9.
6. Passeron T, Zakaria W, Ostovari N, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2004;140:1291-3.
7. Novak Z, Bonis B, Baltas E, et al. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrowband ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B* 2002;67:32-8.
8. Zakheim HS, Kasani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;321:1784-90.
9. Herman JJ, Roenigk HH jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:232-42.
10. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, et al. Narrowband (311nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.
11. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:146-60.
12. Upjohn E, Foley P, Lane P, et al. Long-term clearance of patch-stage mycosis fungoides with the 308-nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:168-71.

SAMENVATTING

Diverse studies hebben de effectiviteit van narrowband ultraviolet (UV) B-fototherapie 311nm in de behandeling van een vroeg stadium mycosis fungoides (MF) aangetoond met een complete responsratio van 50%-80%. Om de effectiviteit en verdraagzaamheid van monochromatisch excimer licht (MEL) bij 308nm als behandeling van MF te onderzoeken rapporteren wij onze ervaringen bij zes patiënten met een klinische diagnose MF. Acht laesies, zowel in het patch-, plaque- als tumorstadium, werden behandeld met verschillende sessies van MEL, met een cumulatieve dosis van 350 mJ/cm² tot 1800 mJ/cm². Vier laesies bereikten volledige remissie en bleven in remissie (follow-up 19-54 maanden). Eén laesie bereikte partiële remissie en twee laesies gingen niet in remissie. Eén patiënt viel uit omdat hij emigreerde. Onze complete responsratio van 60% komt overeen met wat in studies wordt beschreven. Gebaseerd op deze resultaten mag de 308nm als een bruikbare behandeling worden beschouwd bij MF.

TREFWOORDEN

308-nm excimerlaser – mycosis fungoides

SUMMARY

Various reports have shown the efficacy of narrowband ultraviolet (UV) B phototherapy at 311 nm in the treatment of early stage mycosis fungoides (MF) with a complete response rate of 50%-80%. To investigate the effectiveness and tolerability of monochromatic excimer light (MEL) at 308nm as a treatment for MF we treated 6 patients with a clinical diagnosis MF. 8 lesions, in patch, plaque and tumor stage, were treated with repeated applications of MEL, with a cumulative dose of between 350 mJ/cm² and 1800 mJ/cm². Four lesions showed complete remission and remained in remission (follow-up 19-54months). One lesion showed partial remission and 2 lesions did not go into remission. One patient dropped out because he moved to another country. Our complete response rate of 60% corresponds to rates published other studies. Based on these results the MEL 308nm can be considered as a useful treatment for MF.

KEYWORDS

308-nm excimer laser – mycosis fungoides

Delayed onset naevus van Ito

S.A. Pel¹, H.Y. Lam², J. Toonstra³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Isala, Zwolle

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. S.A. Pel

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (L 00.509)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: S.A.Pel-Bleuming@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 64-jarige man werd verwezen door de internist vanwege een gepigmenteerde laesie op de rechterschouder. De huidafwijking zou volgens echtgenote van patiënt ongeveer twee jaar aanwezig zijn en zou langzaam groter geworden zijn. Patiënt had geen jeuk en had onlangs geen ontsteking of eczeem gehad op deze plaats. Er was sprake van een atopische constitutie. Patiënt was sinds twee jaar bekend met een primaire membraneuze glomerulopathie, gewichtsverlies en algehele malaise ECI, kortademigheidsklachten geduid als astma en jarenlange rugklachten. De familieanamnese voor huidafwijkingen is negatief. Patiënt is een gepensioneerde ex-militair van Indonesische afkomst.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechterscapula werd bij een huidtype 4 van het Aziatische ras een grijzeblauwige handpalm-grote macula gezien met een grillig aspect en met satellieten. Er was geen sprake van een epidermale component (figuur 1). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een naevus van Ito, postinflammatoire hyperpigmentatie en *ashy*-dermatose.

Histopathologisch onderzoek

Er werd een huidbiopt afgenomen van de huid van de rechterscapula vanuit het midden van de macula (figuur 1). Het HE-biopt toonde, diffuus verspreid in de bovenste dermis, tussen de collageenvezels, talrijke pigmenthoudende cellen (figuur 2a). Deze reiken tot halverwege de dermis. In de melan-A-kleuring (figuur 2b) kleurt een deel van deze melanocyten aan.



Figuur 1. Bij een huidtype 4 van het Aziatisch ras een grijzeblauwige macula met een grillig aspect en met satellieten zonder epidermale component ter hoogte van de rechterscapula.

Diagnose

Delayed onset naevus van Ito.

Beloop en advies

Op basis van het klinisch beeld en de histologie werd een delayed onset naevus van Ito gediagnosticeerd. Aan patiënt werd uitgelegd dat dit geen maligniteit is en dat zijn klachten niet verklaard konden worden met deze diagnose. Een expectatief beleid werd met patiënt afgesproken.

BESPREKING

1. Een naevus van Ito is voor het eerst beschreven door Minor Ito in 1954.¹ Het is een dermale melanocytaire aandoening van de schoudergordel. Een naevus van Ito wordt soms samen gevonden met een naevus van Ota in dezelfde patiënt, maar dit is zeer zeldzaam. Naevi van Ota en Ito komen het meest voor in Aziatische populaties, met een geschatte prevalentie van 0,2-0,6% voor de naevus van Ota in Japanners. De naevus van Ito komt veel minder voor, hoewel de daadwerkelijke incidentiecijfers onbekend zijn. Andere etnische groepen waarbij deze huidaandoeningen voorkomen zijn van negroïde en Indonesische afkomst. Naevi van Ota and Ito komen zeer zelden voor bij het Kaukasische ras. De grote variatie in voorkomen in verschillende populaties suggereert een genetische invloed. Echter, het familiair voorkomen van een naevus van Ito is extreem zeldzaam. De aanvang van een naevus van Ito is bij de geboorte of kort daarna. Er zijn enkele casus gerapporteerd over delayed onset

naevi of Ota bij volwassenen en op oudere leeftijd.²⁻⁵ Bij onze patiënt was er sprake van het ontwikkelen van een delayed onset naevus van Ito.

2. Etiologie en pathogenese van een naevus van Ito zijn onbekend. Zij behoren bij de dermale melanocytaire huidafwijkingen. Hoewel niet wetenschappelijk bewezen, zouden een naevus van Ito en andere dermale melanocytaire huidafwijkingen, zoals naevus van Ota, blue naevus en mongolenvlek, mogelijk melanocyten representeren, die niet volledig zijn gemigreerd van de neurale lijst naar de epidermis tijdens de embryonale fase. De waarneming dat de naevuscellen vaak naast zenuwbundeluiteinden liggen, suggereert dat dit een factor is in het ontwikkelen van deze aandoening.

3. Zeer zelden is een melanoom beschreven uitgaande van een naevus van Ito.⁶

Voor de differentiële diagnose moet bij een naevus van Ito worden gedacht aan blue naevus, maculaire amyloidose, lentigo, mongolenvlek, maligne melanoom of melasma.

Om aan te tonen om welke huidaandoening het gaat is een biopt aangewezen.

Behandeling van naevus van Ito is in principe niet nodig, wegens het ontbreken van symptomen.

Cosmetische klachten zijn zeldzaam.

Prof. dr. M.R. van Dijk, patholoog, UMC Utrecht, beoordeelde het histologisch beeld.

LITERATUUR

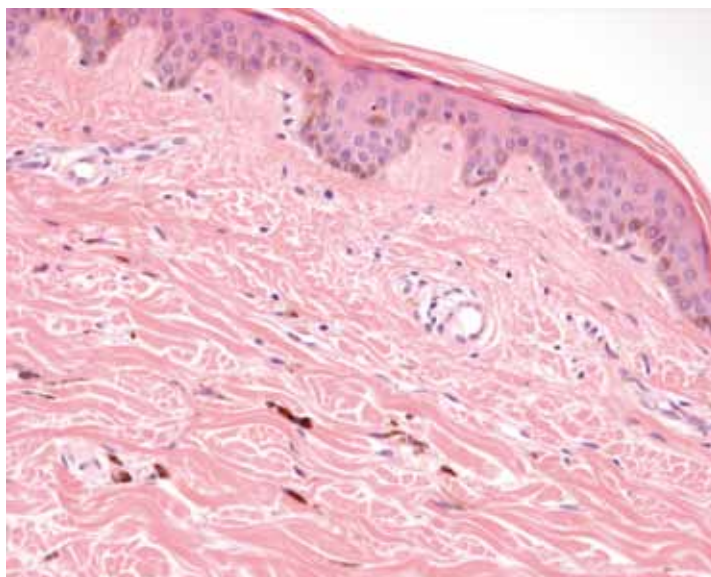
1. Ito M. Studies on melanin XXII. Nevus fuscocaeruleus acromio-deltoides. *J Exper Med* 1954;60:10.
2. Stanford DG, Geogouras KE. Australas J. Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Dermatol* 1996;37:19-2.
3. Harrison-Balestra C, Gugic D, Vincek VJ. Clinically distinct form of acquired dermal melanocytosis with reviews of published word. *Dermatol*. 2007;34:178-82.
4. Mataix J, Lopez N, Haro R, Gonzalez E, Angulo J, Requena LJ. Late-onset Ito's nevus: an uncommon acquired dermal melanocytosis. *Cutan Pathol* 2007;34:640-3.
5. Resende C, Araujo C, Vieira AP, Brito C. Late onset Ito's nevus. *BMJ Case Rep* 2013;30:1750.
6. Martínez-Peñuela A, Iglesias ME, Mercado MR, Martínez-Peñuela JM. Malignant Transformation of a Nevus of Ito: Description of a Rare Case. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:817-20.

SAMENVATTING

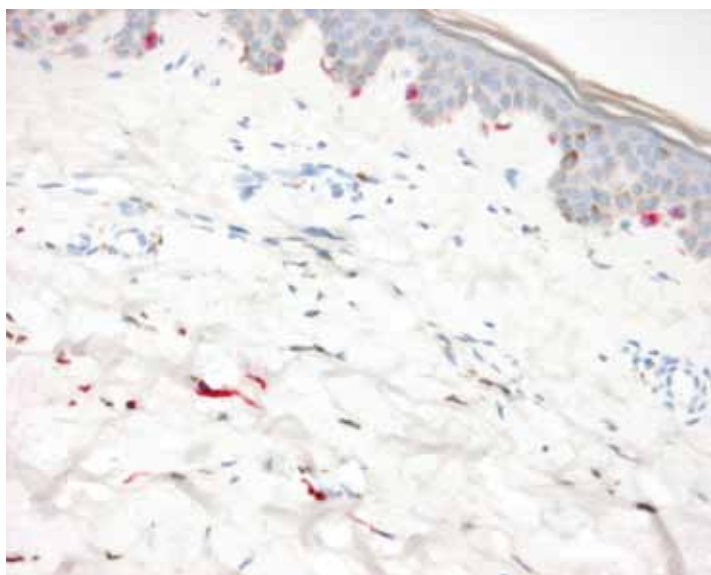
Beschreven wordt een 64-jarige patiënt die zich presenteerde met een grijsblauwe handpalmgrote macula die hij sinds twee jaar op de rechterscapula had. Er was geen sprake van een epidermale component. Een huidbiopsie toonde melanocyten door de oppervlakkige dermis verspreid. De diagnose werd gesteld op een delayed onset naevus van Ito.

TREFWOORDEN

delayed onset naevus van Ito – late-onset naevus van Ito – naevus van Ito



Figuur 2a. HE-kleuring. 10x20 vergroting. In de oppervlakkige dermis worden verspreid meerdere losse melanocyten aangetroffen. Deze reiken tot halverwege de dermis.



Figuur 2b. Melan-A-kleuring. 10x20 vergroting. In de melan-A-kleuring kleurt een deel van deze melanocyten aan.

SUMMARY

A 64-year old patient presented with a two year history of a palm sized irregular grey-blue macula with satellite lesions on the right scapula. Skin biopsy showed diffuse dermal melanocytes. A diagnosis of a delayed onset nevus of Ito was made.

KEYWORDS

delayed onset nevus of Ito – late-onset nevus of Ito – nevus of Ito

Een nieuwe voedselallergie door een periode van eliminatie?

I.M. Haeck¹, A.D. Michelsen-Huisman², A.C. Knulst³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft (voorheen aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht)

² Diëtist, afdeling Interne Geneeskunde en Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

I.M. Haeck

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: i.haack@rdgg.nl

Allergie voor koemelk komt met name voor bij kinderen. De prevalentie van koemelk (KM)-allergie bij zuigelingen voor het eerste levensjaar wordt geschat op 2-3%. Bij volwassenen kan KM-allergie ook voorkomen, soms als persisterende allergie vanaf de kinderleeftijd, maar ook als nieuw ontstane allergie op volwassen leeftijd.¹ Bij kinderen is het beschreven dat eliminatie bij sensibilisatie voor KM zonder klachten (dus tolerantie) leidde tot klachten na herintroductie.² De hierna volgende casus illustreert het ontstaan van koemelk- en kippenei (KE)-allergie na een periode van eliminatie (tijdens zwangerschap en lactatieperiode) bij een volwassene.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Patiënte, 46 jaar oud heeft sinds de kinderleeftijd constitutioneel eczeem en vanaf 20-jarige leeftijd een voedselallergie in het kader van een paraberksyndroom (met bijbehorende sensibilisatie). Ze heeft vooral klachten van vers rood fruit, amandel en hazelnoot. Geadviseerd is om deze voedingsmiddelen te vermijden. Verder had patiënte sinds die tijd klachten van dyspnoe bij expositie aan hond en kat. Tijdens alle drie haar zwangerschappen volgde patiënte tijdens de zwangerschap en lactatieperiode op eigen initiatief een preventiedieet (vrij van onder andere noten, pinda's, zaden, pitten, soja, KE en KM), met een hypoallergene koemelkvervanger. KM en KE werden strikt vermeden. Van de overige voedingsmiddelen vermeed zij geen sporen. Na de derde zwangerschap en lactatieperiode van ruim een

jaar ontwikkelde patiënte bij de herintroductie van kaas forse reacties, met onder andere orale allergieklachten, gegeneraliseerde urticaria, zwelling van gelaat en keel, dyspnoe en een gevoel van 'licht in het hoofd' zijn. Soja en pinda's werden na dit preventiedieet wel succesvol geherintroduceerd. Gezien deze heftige reacties is patiënte acht jaar geleden voor aanvullend onderzoek gezien. Tussen de evaluaties van achttien en acht jaar geleden is er geen specifiek IgE bepaald.

Allergologisch onderzoek

Bij bepaling van specifiek IgE (ISUnits) met de ISAC-allergenenchip (> 0.30 ISUnits is verhoogd) bleek patiënte gesensibiliseerd te zijn voor kippenei nGal d1 1,2, koemelk nBos d8 4,3, hazelnoot rCor a1.04 4,5, appel rMal d1 3,0, pinda rAra h8 0,5, soja rGly m4 0,4, perzik rPru p1 2,7, berk rBet v1 11, bijvoet nArt v1 2,8, bijvoet nArt v3 0,7, els rAln g1 7,0, hazelaar rCor a1.01 2,6, thimotheegrass rPhl p1 1,2, thimotheegrass rPhl p5 1,8, hond rCan f1 3,5, kat rFel d1 15 en huisstofmijt nDer p1 2,1, huisstofmijt nDer p2 6,0.

Dubbelblinde placebogecontroleerde kippenei-provocatie was positief. Een KM-provocatie is niet verricht. Gezien de ernst van de reactie op kaas en het feit dat er geen andere voedingsmiddelen tegelijkertijd werden genuttigd en de oorzaak dus duidelijk was, is hiervan afgezien.

Dieetadvies en follow-up

Er werd een KM- en KE-vrij dieet geadviseerd.

Patiënt houdt zich strikt aan dit dieet inclusief zorgvuldig lezen van het etiket. Patiënte heeft hierna nog twee onverwachte allergische reacties op KM gehad. De eerste was een forse reactie op Knorr satésaus waarbij ze vrijwel direct jeuk/prikkeling in/op mond/lippen en een doof gevoel in de keel kreeg (dacht dat het van de sambal was). Na 5-10 minuten was er tevens sprake van niezen/neusobstructie, heesheid, zwelling van de ogen, vervolgens gegeneraliseerde jeuk en urticaria, draaierig, niet lekker en darmkrampen. Het bleek dat de receptuur veranderd was (bevatte nu ook melkeiwit). De tweede reactie (gelijke reactie als op de satésaus) was op pure chocolade van Cote d'or. Patiënte at dit regelmatig zonder problemen. Nadat ze er op had gereageerd, heeft zij een en ander verder uitgezocht en bleek er KM aan de ingrediënten toegevoegd te zijn.

BESPREKING

Het is bekend dat maternale voedselallergenen de placenta kunnen passeren. Daarom werd er gedacht dat maternale eliminatie van KM, KE of andere allergenen allergie bij het kind zouden kunnen voorkomen. Een recente cochrane review³ laat zien dat er geen beschermend effect is van maternale eliminatie van antigenen tijdens de zwangerschap en de incidentie van constitutioneel eczeem in de eerste 18 levensmaanden. Ook het elimineren van antigenen tijdens lactatie heeft geen beschermend effect op de incidentie van constitutioneel eczeem of positieve huidpriktesten op KM, KE of pinda op de leeftijd van 1, 2 en 7 jaar. Een eliminatiedieet wordt derhalve dus ook niet meer geadviseerd, behalve wanneer er duidelijk voedselallergiegerelateerde klachten bij de zuigeling ontstaan. Patiënte heeft op eigen initiatief een eliminatiedieet gevolgd tijdens alle drie haar zwangerschappen en lactatieperiodes. Deze casus illustreert een fenomeen dat voornamelijk beschreven is bij kinderen. Flinterman et al.² beschreven elf kinderen die voorheen tolerant waren voor KM, die ernstige allergische reacties ontwikkelden voor KM na een lange eliminatieperiode. Bij bovenstaande patiënte lijkt het erop dat hetzelfde gebeurd is, hoewel we niet zeker weten of patiënte voor de eliminatieperiode ook al gesensibiliseerd was voor KM en KE. Patiënte had voor haar derde preventiedieet nooit klachten van KM of KE. Waarbij het voor soja en pinda wel gelukt is om dit te herintroduceren na de eliminatie, bleek dit voor KM en KE niet op te gaan. Gezien de ernst van de reacties op KM (systemische klachten bij eten van kaas) controleerde patiënte de etiketten van nieuwe producten zorgvuldig op de aanwezigheid van (sporen) KM. Desondanks heeft patiënt tweemaal een reactie

gehad na het eten van satésaus en pure chocolade. Voor deze reacties at patiënte beide producten zonder klachten en daarom controleerde patiënt hiervan de verpakking niet meer. Bij controleren van de etiketten na deze reacties bleek dat de receptuur was gewijzigd; aan beide producten bleek KM toegevoegd te zijn. Dit illustreert ten eerste hoe belangrijk het is dat er goede etikettering plaatsvindt. Ten tweede laat het zien dat alertheid noodzakelijk is en dat telkens opnieuw de verpakking van bekende producten gecontroleerd moet worden door patiënten.

CONCLUSIE

Deze casus laat zien dat bij een patiënt die eerder tolerant was voor KM en KE de eliminatie hiervan gedurende ruim één jaar een allergie kan uitlokken. De onverwachte allergische reacties die naderhand plaatsvonden, benadrukken het belang van goede etikettering en het blijven controleren van de verpakkingen door patiënten met een ernstige voedselallergie.

LITERATUUR

1. Lam HY, Hoffen A van, Michelsen A, et al. Cows' milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin experiment allergy* 2008;38:995-1002.
2. Flinterman AE, Knulst AC, Meijder Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
3. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:9.

SAMENVATTING

Een 46-jarige vrouw ontwikkelde na een periode van eliminatie (tijdens zwangerschap en lactatie) een voedselallergie voor koemelk en kippenei; voedingsmiddelen waar patiënt voor de eliminatie tolerant voor was. Patiënt heeft daarna tweemaal anafylactisch gereageerd na ingestie van koemelkbevattende producten die voorheen geen klachten gaven. In beide gevallen was de receptuur veranderd. Ten eerste illustreert deze casus dat onnodige eliminatie van koemelk en kippenei mogelijk een allergie kan uitlokken. Ten tweede benadrukt het hoe belangrijk het is dat er goede etikettering plaatsvindt. Ten slotte laat het zien dat alertheid noodzakelijk is en dat patiënten telkens opnieuw de verpakking van bekende producten moeten controleren.

TREFWOORDEN

Koemelk – kippenei – allergie – vermijding – herintroductie

SUMMARY

A 46-year-old woman developed after a period of elimination (during pregnancy and lactation) an allergy to cow's milk and chicken egg food products. The patient was tolerant for these foods before the elimination period. On two occasions the patient experienced an anaphylactic reaction after ingestion of products that previously gave no complaints. In both cases, the formulation of the product was changed. Firstly, this case illustrates that unnecessary elimination of cow's milk and chickens egg can provoke an allergy. Secondly, it emphasizes how important it is that correct labeling occurs. Finally, it shows that vigilance is necessary and packaging of known products must be rechecked by patients.

KEYWORDS

cow's milk – chicken-egg – allergy – elimination – re-introduction

Chronische mucocutane candidiasis

D.E. Kraag¹, J. Toonstra², J. van Montfrans³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Kinderarts - immunoloog, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

D.E. Kraag

UMCU

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: d.e.kraag-3@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een broertje en zusje van 5 en 3 jaar presenteren zich met al ruim een jaar bestaande schimmelnagels. Daarnaast zijn er ook klachten van schimmelinfecties in de mond, in de schaamstreek en is er sprake van gistinfectie op de hoofdhuid. De vader van deze kinderen en een broer van vader zouden soortgelijke klachten ervaren. Voor de klachten is er reeds lokaal behandeld met ciclopiroxcrème op de huid en is er miconazol oraal geprobeerd. Terbinafine gedurende een jaar had geen effect.



Figuur 1. niet afschraapbaar wit beslag op de tong.



Figuur 2. Erythematosquameuze plaque op het hoofd en in de helix.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen wij bij beide kinderen niet afschraapbaar wit beslag op de tong (figuur 1). Op het hoofd zagen wij een erythematosquameuze plaque, daarbij ook erythematosquameuze plaques in de helix en de gehoorgang (figuur 2). Bij het meisje zagen wij erytheem perivulvair met erythemateuze papels.

Bij beide kinderen werd het beeld van onychomycosis gezien aan multipale nagels (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

De kinderen werden verwezen naar de klinisch immunoloog en klinisch geneticus bij verdenking op een chronische mucocutane candidiasis (CMC). Daar werd bij een van de kinderen een hypothyreoïdie gevonden, naast discrete afwijkingen in het immunologisch onderzoek. Tevens werd een pathogene STAT (signal transducer and activator of transcription)1 gain of function (GoF)-mutatie gevonden bij beide kinderen, hun vader en bij zijn broer.

Diagnose

Chronische mucocutane candidiasis op basis van een STAT1 GoF-mutatie.

Therapie en beloop

De kinderen werden behandeld met fluconazol oraal en ketoconazol shampoo, waarmee sterke verbetering optrad en de schimmelnagels verdwenen.



Figuur 3. Onychomycosis van multiple nagels.

BESPREKING

CMC omschrijft een groep aandoeningen waarbij er sprake is van recidiverende infecties van de huid, nagels en slijmvliezen *Candida albicans*.^{1,3} Er zijn verschillende groepen omschreven, zoals familiale CMC, chronische gelokaliseerde candidiasis, auto-immuun polyendocriniopathy-candidiasis-ectodermaal dystrofiesyndroom (APECED), CARD9-geassocieerde CMC, dectine-1-deficiëntie, familiale chronische nagelcandidiasis, CMCgeassocieerd met keratitis, CMC geassocieerd met andere immunodeficiënties en CMC geassocieerd met niet-immunologische condities.¹

Bij onze patiënten was er sprake van een familiale chronische mucocutane candidiasis met een GoF-mutatie in het STAT1-gen. Deze mutatie heeft als gevolg een verminderde IL-17-gemedieerde immuunreactie waardoor de klinische uitingen van een candida-infectie ontstaan. Bij mutaties in STAT1 kan er sprake zijn van een autosomaal dominant overervende mutatie of een recessief overervende mutatie. Bij de dominante vorm is er of een mutatie in IL-17F, waardoor er een deficiëntie van IL-17F ontstaat, ofwel een verlies in functie van de STAT1, die leidt tot een verminderde functie van de IL-17-immuniteit. Er zijn verschillende STAT1-mutaties gevonden.⁴ Bij de autosomaal recessieve variant wordt er een mutatie in IL-17RA gezien, die leidt tot een verminderde functie van de IL-17-receptor.¹ Ook

wordt er bij een deel van de patiënten met CMC gezien dat de mononucleaire cellen gekarakteriseerd worden door slechte productie van interferon- γ , IL-17 en IL-22, wat mogelijk weer kan passen bij een defect in de IL-12- en IL-23-receptor dat deze *pathways* stimuleert.³

Vaak begint de familiale vorm met klachten van de slijmvliezen van de mond, die zich uit rond de leeftijd van twee jaar.^{1,2} Huidbetrokkenheid en nagelafwijkingen komen hierbij later ook voor. Er is vaak een spectrum aan klachten, die mild en gelokaliseerd kunnen zijn, maar ook gegeneraliseerd en uitgesproken. Wanneer de afwijkingen op de hoofdhuid optreden, kan dit gepaard gaan met littekenvorming. Uiteraard kunnen er naast de infectie met de *Candida albicans* ook infecties met andere micro-organismen optreden. In 80% van de patiënten is er nog een ander micro-organisme aanwezig dat klachten veroorzaakt.¹

Systemische candidiasis is echter zeldzaam. Naast de mucocutane candidiasis worden er in de literatuur ook begeleidende aandoeningen gezien zoals hypothyreoidie, insulineafhankelijke diabetes mellitus, hypoparathyreoïdie, vitiligo, alopecie en auto-immuun hepatitis. Ook is er bij GoF-mutaties in STAT1 een verhoogde incidentie van overige opportunistische infecties en van maligniteiten (mn in slokarm) beschreven. Daarnaast moet er bij recidiverende infecties met candida ook altijd gedacht worden aan hiv.³ De behandeling van chronische mucocutane candidiasis betreft een traject van langdurige behandeling. Momenteel is een klinische richtlijn voor diagnostiek en behandeling van deze ziekte in ontwikkeling.

LITERATUUR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Scahffer JV, et al. *Dermatology*, 3e editie. Elsevier, China 2012:902-4.
2. Charles H. Kirkpatrick, MD. *Chronic mucocutaneous candidiasis*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:197-206.
3. Veerdonk FL van de, Plantinga TS, Hoischen A, et al. *STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis*. *N Engl J Med* 2011;365:54-61.
4. Huppler AR, Shrinivas B, Gaffen SL. *Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy*. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14:217.

SAMENVATTING

Chronische mucocutane candidiasis (CMC) is een aandoening waarbij een spectrum aan recidiverende klachten van de mucosa, nagels en huid kan bestaan. Daarnaast kunnen invasieve infecties en vaatafwijkingen ontstaan. CMC kan familiair voorkomen, maar dat hoeft niet het geval te zijn. Bij de familiale vorm kan er sprake zijn van een STAT1 *gain of function*-mutatie, waardoor de afweer tegen candida verstoord raakt. Behandeling van de symptoomklachten is vaak moeilijk en langdurig.

TREFWOORDEN

chronische mucocutane candidiasis – STAT1 *gain of function* (GoF)-mutatie

SUMMARY

Chronic mucocutaneous candidiasis is a condition which results in a spectrum of chronic and recurring complaints of the mucous membranes, nails and skin. Invasive infections and vasculopathies can co-exist. The condition can be familial or acquired. In familial cases a STAT 1 'gain of function' mutation can be found, which impairs the defense against candida. Treatment symptoms is often difficult and protracted.

KEYWORDS

Chronic mucocutaneous candidiasis – STAT 1 'gain of function' mutation

Unilaterale porokeratosis ptychotropica

F.H. Wiersma¹, M.R. van Dijk², C.J.G. Sanders³

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

². Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

F.H. Wiersma

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie (Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: F.H.Wiersma-2@umcutrecht.nl

Porokeratosen zijn verhoorningsstoornissen waarbij de abnormale keratinocytdifferentiatie zich klinisch kenmerkt door een of meerdere bruinrode papels die zich kunnen uitbreiden tot atrofische plaques met een karakteristieke hyperkeratotische rand. We beschrijven een bijzondere variant van porokeratose aan de hand van een ziektegeschiedenis met uitgesproken jeukklachten, bespreken de naamgeving en doen voorstellen voor de differentiële diagnose, therapie en follow-up.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

We zagen een 68-jarige man met ruim een jaar onhoudbare en continu aanwezige jeukklachten aan de linkerbil. Onder verschillende werkdiagnosen bestonden voorafgaande behandelingen uit miconazolcrème, clobetasolzalf, itraconazol 100 mg voor vier weken en levomentholcarbomeer-crème. Allen met onvoldoende resultaat. Hij was bekend met COPD, hypertensie en maagklachten, en gebruikte ciclesonide, salmetrol, losartan/hydrochloorthiazide en pantoprazol.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen we een slanke man met unilateraal aan de linkerbil een twintigtal scherp begrensd, dofrode, miliair tot lenticulair grote deels confluërende plaques met subtiele pityriasiforme rand-schilfering (figuur 1 en 2). Aan nagels en mondholtel geen relevante afwijkingen.



Figuur 1. Porokeratosis ptychotropica. Unilaterale bruinrode plaques aan de mediale zijde van de linkerbil.



Figuur 2. Detail met in de rand opstaande schilfering zoals bij porokeratosis.

Differentiële diagnose

We dachten voor de differentiële diagnose aan lichen planus, psoriasis vulgaris, intertrigo, lichen simplex, tinea corporis of een variant van porokeratosis.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis is iets verbreed en vormt meerdere instulpingen waarbij het stratum granulosum ontbreekt en cornoid lamellae worden gevormd (figuur 3). Het epitheel toont verder geen evidente cytonucleaire atypie. De overgang naar de dermis is scherp, in de oppervlakkige dermis wordt een gering ontstekingsinfiltraat gezien met perivasculaire rangschikking. PAS-D-kleuring is ter plaatse van een hyperkeratotische plug positief voor schimmeldraden.

Diagnose

Porokeratosis pychotropica (PP) met bijkomend een dermatomycose.

Therapie en beloop

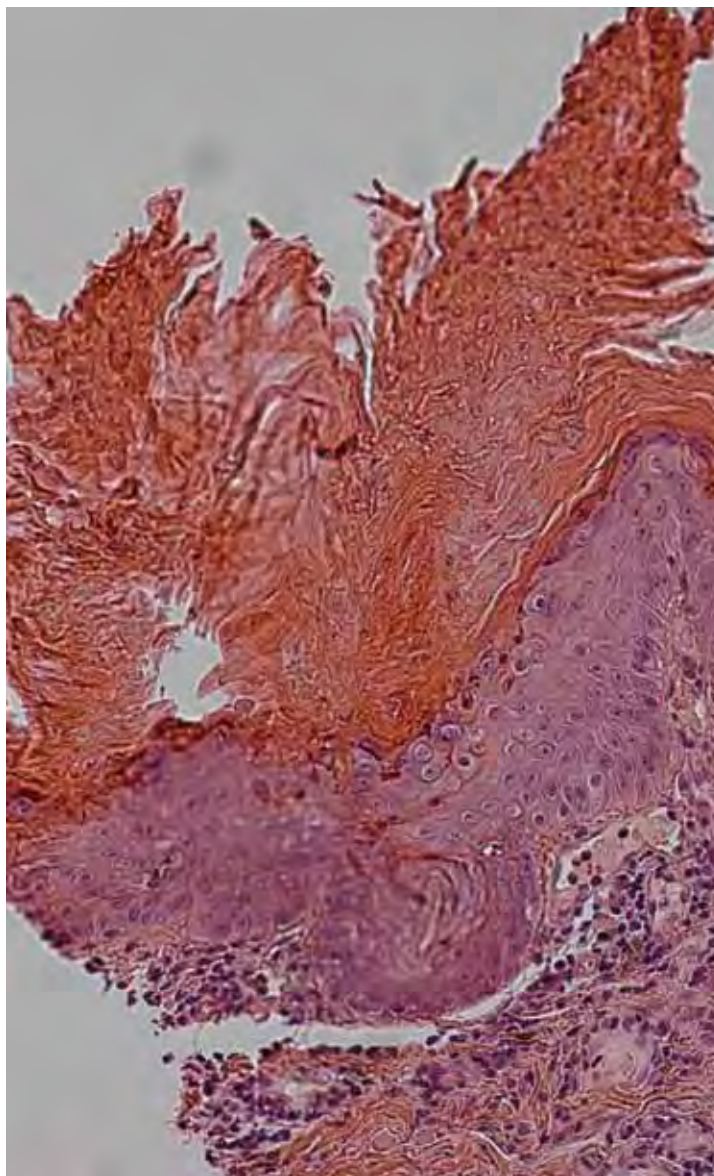
We starten behandeling gericht op de PP met tweemaal daags fluorouracil crème 5% voor vier weken. Hierop trad een reactie op met roodheid, erosies en crustae. Drie weken na afronding van therapie reesterde bruine maculae, geduid als postinflammatoire hyperpigmentatie. De jeukklachten zijn verholpen. Ook de dermatomycose is verdwenen. Bij follow-up van drie maanden trad geen recidief op. Hij blijft laagfrequent onder controle om de behandeluitkomst en recidieven te vervolgen. Bij recidief overwegen we behandeling met de CO₂-laser.

BESPREKING

De porokeratosen worden gekenmerkt door een abnormale differentiatie van de keratinocyten, histologisch gekenmerkt door cornoid lamellen. Dit zijn smalle kolommen van parakeratotische cellen. Onder deze kolom is het stratum granulosum afwezig. Klinisch betreffen het hyperkeratotische papels tot plaques met een licht verheven rand. Mibelli beschreef deze aandoening als eerste. Omdat hij (onterecht) dacht dat de cornoid lamella gerelateerd was aan de zweetklieren (poriën), noemde hij het 'poro-keratosis'.¹ Daarmee verwijzend naar een verhoorning rond poriën.

Binnen deze groep worden ten minste vier verschillende varianten onderscheiden. De porokeratose van Mibelli wordt gezien als het prototype porokeratose. Deze variant ontstaat in de kinderleeftijd met asymptomatische huidkleurige tot bruine plaques aan de extremiteiten. De tweede is de gedissemineerde superficiële actinische porokeratose (DSAP) op zonlichtblootgestelde huid. Waar de porokeratose van Mibelli asymptomatisch is, kan de DSAP jeuken. De derde variant is de lineaire porokeratose en onderscheidt zich door de lineaire distributie volgens blaschkolijnen. De porokeratose punctate van handpalmen en voetzolen onderscheidt zich op basis van lokalisatie.

PP is een zeldzame vijfde variant. In de literatuur zijn ongeveer dertig casus beschreven.² Ook in Nederland, zoals de casus van van Geel et al.³ PP komt vooral voor bij mannen van middelbare leef-



Figuur 3. Histologie van cornoid lamella. Het onderliggende stratum granulosum is verdwenen.

tijd, maar soms ook bij vrouwen.^{1,4} Het betreft symmetrisch verdeelde, scherp begrensde rood-bruine papels en plaques in nates en genitale gebied. Deze kunnen zich in een aantal jaren uitbreiden tot plaques die de gehele bilplooï beslaan.^{5,6} De belangrijkste klacht is de sterke jeuk. De klinische differentiële diagnose bestaat uit lichen planus, psoriasis vulgaris, intertrigo, lichen simplex, tinea corporis, granuloma annulare, morbus Bowen en extramammair Paget.

PP werd in 1985 voor het eerst beschreven door Helfman en Poulos.⁷ Zij noemden het reticulated porokeratosis en beschrijven daarbij een porokeratose aan het genitaal, scrotum en heupen. Wat betreft naamgeving is porokeratosis pychotropica passend waarbij de term *pycho* (plooi) *tropica* (neigend tot) verwijst naar een voorkeur voor de plooien. Happle gebruikte deze term in 1990⁸ in een andere diagnose en het werd in 1995 overgenomen voor PP door Lucker et al.⁹ PP wordt onder andere diagnoses in de literatuur besproken zoals

genitogluteal porokeratosis², verrucous porokeratosis of Mibelli on the buttock¹⁰ en hypertrofie perianale porokeratosis. Histologisch wordt er naast de karakteristieke cornoid lamella vaak amyloïdstapeling gezien, passend bij wrijven en krabben bij de sterke jeuk. De etiologie van PP is onbekend.

THERAPIE

Het is niet ongevoelen dat de aandoening aanvankelijk niet wordt herkend en behandeld wordt met topische steroïden die meestal niet effectief zijn.⁶ Histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie toont vaak karakteristieke afwijkingen zoals een cornoid lamella en een afwezig stratum granulosum. Behandeling met fluorouracilcrème, CO₂-laser, dermabrasie^{6,11,12} en acitretine^{2,11} worden als effectief beschreven. Steroïden, teer, PUVA, calcipotriol en cryotherapie zijn in casereports niet effectief.^{10,11}

Wij kozen voor een therapeutisch ladder bestaande uit: eerst fluorouracilcrème voor vier weken. Bij onvoldoende resultaat is de tweede stap een behandeling met een CO₂-laser. Derde keus is in onze ogen de orale acitretine.

In 7,5% van de porokeratosen ontstaat een maligniteit. Dit komt vaker voor bij oudere patiënten, langer bestaande afwijkingen en lineaire varianten.^{13,14} Tot op heden is maligne degeneratie bij PP niet beschreven. We kozen ervoor de patiënt laagfrequent te controleren op eventuele recidief huidafwijkingen en maligne veranderingen.

LITERATUUR

- Huang SL, Liu YH, Chen W. Genitogluteal porokeratosis. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:899-900.
- Kumar SS, Lee S. Genitogluteal porokeratosis: An unusual clinical presentation. *Australas J Dermatol* 2012;53:36-9.
- MJ Geel van, KABM Pruissen-Peeters, J Toonstra. Porokeratosis ptychotropica: een vaak niet herkende aandoening in de bilspleet. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:598-601.
- Mlika BR, Kenani N, Badri T, et al. Localised genital porokeratosis in a female patient with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:584-5.
- Corradin MT, Giulioni E, Forione M, et al. Porokeratosis ptychotropica. *Eur J Dermatol* 2011; 21:416-7.
- Burch HW, LeClerq AH, Maize JC. Pruritic Natal Cleft Plaque. *Arch Dermatol* 2010;146:911.
- Helfman RJ, Poulos EG. Reticulated porokeratosis. A unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1985;121:1542-3.
- Happle R. Ptychotropism as a cutaneous feature of the CHILD syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:763-6.
- Lucker GP, Happle R, Steijlen PM. An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis ptychotropica? *Br J Dermatol* 1995;132:150-1.
- Tallon B, Blumental G, Bhawan J. Porokeratosis ptychotropica: a lesser-known variant. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:895-7.
- Yeo J, Winhoven S, Tallon B. Porokeratosis ptychotropica: a rare and evolving variant of porokeratosis. *J Cutan Pathol* 2013;40:1042-7.
- Wallner JS, Fitzpatrick JE, Brice SL. Verrucous porokeratosis of Mibelli on the buttocks mimicking psoriasis. *Cutis* 2003;72:391-3.
- Sasson M, Krain A. Porokeratosis and cutaneous malignancy: a review. *Dermatol Surg* 1996; 22:339-42.
- Gray MH, Smoller BS, McNutt NS. Carcinogenesis in porokeratosis: evidence for a role relating to chronic growth activation of keratinocytes. *Am J Dermatopathol* 1991;13:438-44.

SAMENVATTING

We zagen een 68-jarige man met meer dan een jaar sterk jeukende lenticulaire bruine schilferende plaques aan de linkerbil. De klinische diagnose porokeratosis werd histologisch bevestigd. Behandeling met fluorouracilcrème 5% deed de jeuk en plaques verdwijnen. We bespreken de differentiële diagnose, naamgeving en behandeling van porokeratosis ptychotropica.

TREFWOORDEN

porokeratosis ptychotropica – periaanaal – fluorouracilcrème

SUMMARY

We report a 68 year old man with severely itchy brown scaly plaques in the left gluteal cleft. Histopathological examination showed a cornoid lamella. This led to the diagnosis of porokeratosis ptychotropica. He was successfully treated with topical 5-fluorouracil. We discuss the differential diagnosis, terminology and treatment of porokeratosis ptychotropica.

KEYWORDS

porokeratosis ptychotropica – perianal – topical 5-fluorouracil

VERENIGING

BESTUUR

De opleiding tot dermatoloog

Als het getij verloopt moet men de bakens verzetten

Peter van de Kerkhof¹ en Bibi van Montfrans²

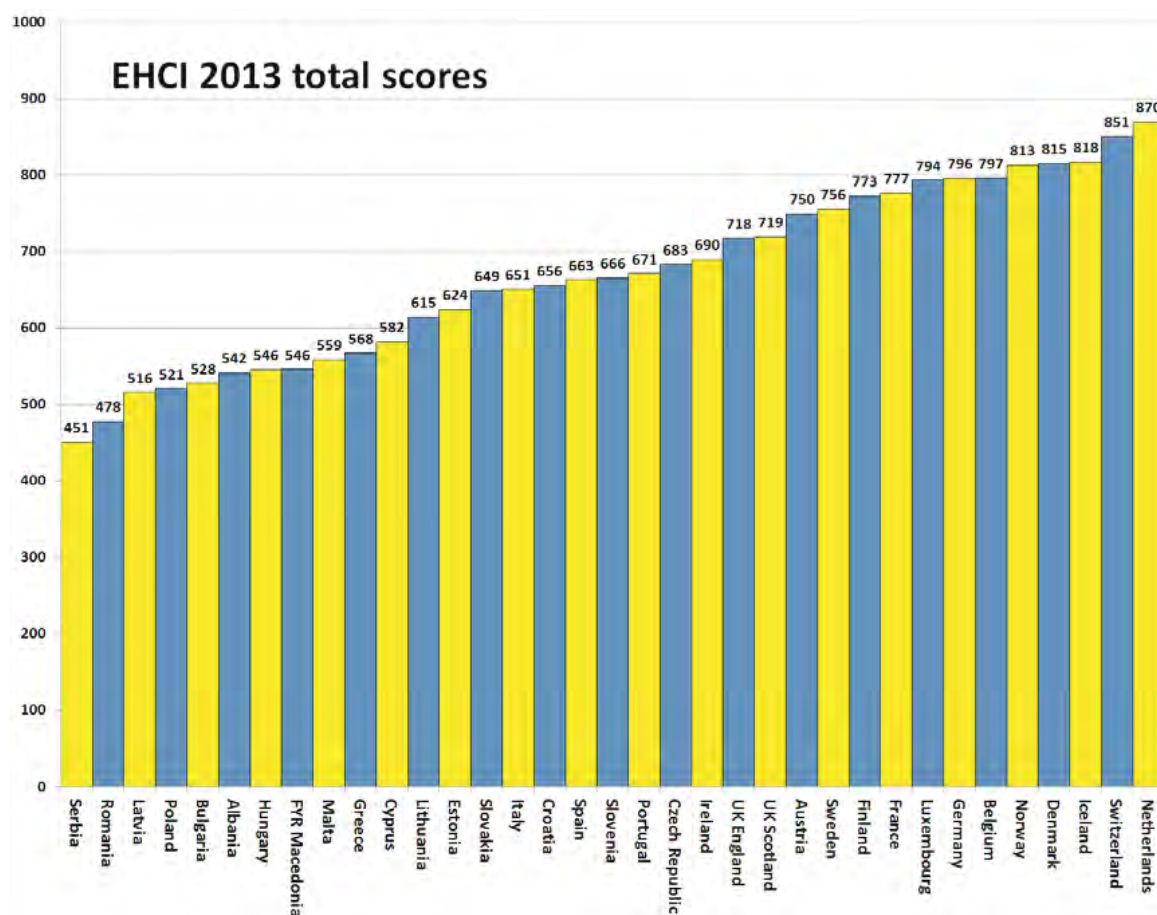
¹. *Reumatoloog, Radboudumc, Nijmegen en oud-voorzitter concilium*

². *Vice voorzitter NVDV bestuur*

Als vertrekkend voorzitter van het concilium en als brug tussen het NVDV bestuur en het concilium schrijven wij graag deze column over aanstaande veranderingen in de opleiding tot dermatoloog. Velen van ons zijn betrokken bij het opleiden en

deze gezamenlijke inspanning is een investering van onze beroepsgroep in de toekomst. Maar hoe kunnen we de aios het beste voorbereiden op de toekomst?

In de *European Health Consumer Index* (EHCI) scoort Nederland in 2013 het hoogst met de beste medische zorg en dat is inmiddels voor de vierde keer (figuur 1). De EHCI wordt sinds 2005 door de in Zweden gevestigde denktank Health Consumer



Figuur 1. (www.healthpowerhouse.com).



Powerhouse (HCP) gepubliceerd. De Nederlandse gezondheidszorg is echter per inwoner ook de duurste van heel Europa. Deze extreem dure gezondheidszorg in Nederland zet een druk op de omvang en het niveau van de zorg. Terwijl onze ambitie om brede en hoogwaardige dermatologische zorg te verlenen groot is, worden wij beperkt door de financiële kaders. Het is zonneklaar dat de ziektekostenverzekeraars vooral de complexe zorg willen inkopen bij de dermatoloog. Nu gaat het erom dat wij definiëren wat complexe zorg inhoudt. Dat we aantoonbaar onderscheidend zijn in complexe zorg. De domeingroepen zijn aan zet: wat moet elke dermatoloog kunnen, welke gebieden in de complexe zorg maken we nog sterker en hoe tonen we dit aan? Ook voor de opleiders is het tijd om de bakens te verzetten: in de opleidingseisen dienen we ervoor te zorgen dat de algemene eisen voldoende onderscheidend zijn van de zorg van de algemeen arts. Profilerings- of verdiepingsstages zijn meer dan ooit tevoren noodzakelijk om de complexe zorg voor ons vak te behouden. Het gaat dan om deelcertificaten, waarmee de dermatoloog op onderdelen aantoonbaar gekwalificeerd is voor complexe zorg. Daarnaast gaan wij van het zogenoemde *teabag*-model, waarbij stages een bepaalde tijdsduur hebben, langzaam over naar competentiegebaseerde stages. Vanwege de bezuinigingen op de medische vervolgoopleidingen moeten wij nu nadenken hoe we in de toekomst binnen 4 of 4,5 jaar de aios over de volle breedte met de gewenste diepte kunnen opleiden. In de toekomst zullen dus keuzes gemaakt moet worden. Verder zullen we het voortouw moeten blijven nemen om de huisartsen te blijven scholen, ook daar kunnen de aios al aan bijdragen. De mogelijkheid van een kaderopleiding Dermatologie wordt momenteel door het Nederlandse Huisartsen

Genootschap onderzocht. Door goed geschoolde huisartsen zullen de verwijzingen beter worden.

De basis van ons specialisme ligt in de diagnostiek. Daarin zijn wij uniek. De morfologische beschrijving vullen wij aan met de dermato-pathologische correlatie en de functionele hulponderzoeken. Het verdere therapeutisch handelen is gebaseerd op deze dermatologische expertise. De dermatoloog dient de regiefunctie te nemen voor de algemene en de speciale dermatologie binnen het ziekenhuis, maar zeker ook daarbuiten. Door de aios te leren multidisciplinair te werken, zullen ze deze regierol met verve kunnen vervullen: noblesse oblige. Deze regierol is een voorbeeld van maatschappelijk handelen, een van de tot nu toe wat minder belichte competenties. Zoals u weet is competentiegericht opleiden met behulp van de CANMED-methode de kern geworden van opleiden. Het is de grote verdienste van prof. Theo Starink dat hij voor de dermatologie deze nieuwe werkelijkheid van competentiegericht opleiden in een vorm heeft gegoten zodat deze hanteerbaar is in de praktijk. Bovendien zijn zowel de aios als de opleidingsteams toetsbaar geworden. In de wereld van de modernisering van de medische vervolgoopleidingen spreekt men over de herijking van de verhouding leraar en lerende. Wij zijn van mening dat deze herijking ten spijt, de klassieke leermeester een niveau van kennis en kunde kan overbrengen met name wat betreft de diagnostiek, die de aios dermatologie kan brengen op het niveau van medisch specialist.

Dus met profileringstages, aandacht voor de regiefunctie en nadruk op de dermatologische diagnostiek hopen wij de aios dermatologie voor te bereiden op een hele mooie toekomst.