

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

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. R. Hoekzema

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

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; Groningen, M.J. Wiegman; 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 Figeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

INTERVIEW

Dermatoloog en huidtherapeut 427

ARTIKELN

E-learning, een interactieve manier om kennis tot je te nemen 430

Condylomata acuminata en andere mucosale manifestaties 432

van HPV-infecties: update epidemiologie en therapie 432

Diepe dermatofytose door *Trichophyton rubrum* in een 437

orgaantransplantatiepatiënt 437

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Natuurlijk(e) bijwerkingen 442

Trigeminal trophic syndrome 444

DERMATOPATHOLOGIE

446

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Contactallergie voor corticosteroïden: een overzicht als 449

hulpmiddel voor de praktijk 449

OPROEP

De Herman Musaph Literatuurprijs 452

DERMATOLOGIE DIGITAAL

Dermatologie digitaal 453

REFERATEN

Endoveneuze laserablatie van de vena fossa poplitea 455

Derde-etagevarices en het pelviene congestiesyndroom 457

Evidence voor invasief ingrijpen bij ulcus cruris venosum? 458

Zorgpad Ulcus Cruris 462

Perifere stage en opleiding: meerwaarde of voorwaarde 464

DERMATOSCOPIE

466

VERENIGING

Oefening baart kunst, maar laten we nadenken over 467

volumenormen 467

Photodynamic therapy of skin using porphyrin precursors 468

BOEKBESPREKING

ZonWijzer 471

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een man met huidafwijkingen na chemotherapie 472

Het niet herkende aquariumgranuloom 473

TEST UW KENNIS

475

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Bert Jan Vermeer, te bezichtigen op de polikliniek Dermatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Thema voor 2014: kunstwerken door dermatologen.

Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een

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

Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte

beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

INTERVIEW

Dermatoloog en huidtherapeut “onlosmakelijk met elkaar verbonden”

F. Meulenberg

Wetenschapsjournalist, de Woordenwinkel, Zierikzee
Correspondentieadres:

Drs. Frans Meulenberg, wetenschapsjournalist
E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

“Dermatoloog en huidtherapeut hebben één ding gemeen: het zijn allebei professionals.” Aldus dr. K-P de Roos, als dermatoloog verbonden aan DermaPark, een zelfstandig behandelcentrum in Uden, en Miranda Westerhout, huidtherapeut in Heesch. Gaandeweg het gesprek duiken meer raakvlakken en overeenkomsten op alsook kansen om samen te werken. Het onderwerp komt niet uit de lucht vallen. Op 1 november 2013 sprak De Roos over de samenwerking tussen dermatologen en huidtherapeuten op de lustrumconferentie van de Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH). Begin dit jaar trad hij toe tot de Raad van Advies van de NVH. De Roos en Westerhout zijn het met elkaar eens: “Dermatoloog en huidtherapeut zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden”. Een dubbelinterview met twee mensen die goed en graag met elkaar samenwerken.

VOORWAARDEN

Westerhout liep in het najaar van 2013 stage bij DermaPark (www.dermapark.nl) en heeft sinds dit jaar een eigen praktijk in Heesch, *Total Skin Heesch*, hemelsbreed 10 kilometer van Uden (www.totalskin-heesch.nl). “Van origine ben ik schoonheidsspecialiste. Een mooi en praktisch vak dat mensen blij maakt, maar na een week zijn de cliënten je alweer vergeten. Vandaar dat ik de opleiding huidtherapie ben gaan doen. Want ik wilde graag een meer langdurige band opbouwen met mijn eigen patiënten, hen behandelen en begeleiden. Dat geeft mij een heel goed gevoel.”

Weten dermatologen wat een huidtherapeut kan?

“Ik vermoed van niet”, aldus De Roos. “Menig dermatoloog zal denken dat huidtherapeuten zich enkel bezighouden met acne, gezichtsmassage en lymfedrainage. Maar er is zoveel meer, zoals littekenbehandeling, behandeling met therapeutische kousen en camouflagebehandelingen met Coverderm.” Westerhout vult aan: “En dan vergeet je nog het verwijderen van kleine huidoneffen-



WIE IS KEES-PETER DE ROOS?

- Geboren op 2 februari 1960 te Sneek.
- Studeerde van 1982 tot 1988 geneeskunde aan de Universiteit Maastricht.
- Was agnio chirurgie en dermatologie in het azM te Maastricht (thans MUMC+).
- Volgde daar ook de opleiding tot dermatoloog (1990-1994).
- Werkte van 1994-2009 als dermatoloog in het Sint Josephziekenhuis te Veghel.
- Promoveerde in 2003 in Maastricht op het proefschrift *Ambulatory Phlebectomy* (promotor prof. dr. H.A. Martino Neumann).
- Werkt sinds 2009 in DermaPark een ZBC dermatologie dat hij samen met Frank Bruins heeft opgericht.
- In 2011 richtte hij samen met o.a. prof. Wittens de Dutch College of Phlebology op.
- Is sinds 2014 bestuurslid van de NVDV en lid van de raad van Advies van de NVH.
- Woont in Uden.

heden en advies geven over rare plekken op de huid. Overigens weten ook lang niet alle huidtherapeuten wat een dermatoloog precies doet. Wel op hoofdlijnen natuurlijk, maar het is pas dankzij mijn stage bij DermaPark dat ik hiervan een heel goed beeld kreeg. Er studeren nog steeds huidtherapeuten af die nooit een kijkje namen of konden nemen bij een dermatoloog. Ik acht dat ongewenst.”

Wat is er nodig voor een goede samenwerking?

Eensluidend: “Voorop staat wederzijds vertrouwen en respect. Ook moet men weet hebben van elkaars

kennis en kunde. Tot slot moet je de ‘gunfactor’ niet onderschatten.” De Roos betoont zich als altijd nuchter en to the point: “Het is ook een kwestie van financiering. Een assistente is nu eenmaal goedkoper dan een huidtherapeut. Het is aan huidtherapeuten om hun meerwaarde aan te tonen.” Westerhout: “Een huidtherapeut kan niet verwijzen naar een dermatoloog – dat zou een heel andere patiëntenstroom op gang brengen. Omgekeerd kan dat wel. Zodoende zijn wij meer afhankelijk van dermatologen dan zij van ons.”

Na afloop van het interview leg ik beiden de vraag voor hoe zij de ander in drie woorden zouden typeren. De Roos over Westerhout: “professioneel, consciëntieus en doelgericht”. Westerhout over De Roos: “Betrouwbaar, vakman en eigenzinnig... op een leuke manier!” Zo onthullen zij een aanvullende voorwaarde voor een goede samenwerking: er moet een klik zijn.

VOLWASSENWORDING

Is de gemiddelde Nederlander bekend met huidtherapie?

Vanuit het diepst van haar meisjeshart klinkt een kristalhelder: “Nee! Maar dat geldt ook voor artsen en chirurgen. Velen zijn niet overtuigd van het nut van huidtherapie. Al teken ik daar meteen bij aan dat dit vooral, met alle respect, de ‘oudere’ generatie betreft.”

Wat moet de NVH gaan doen?

“De NVH is goed bezig. Huidtherapie verschijnt op televisie, in kranten en via de sociale media. Dit maakt dat het vak steeds zichtbaarder en bekender wordt.” De Roos graaft in zijn antwoord nog iets dieper: “Ken je grenzen, maar ga uit van je eigen kracht. Profileer je als professional die de zieke en/of beschadigde huid behandelt, met een afgeronde 4-jarige HBO-opleiding die beschermd is via de wet Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (wet BIG).” Daarnaast pleit hij voor investeren: “Investeer in onderwijs en nascholing, investeer in wetenschappelijk onderzoek en ontwikkel nieuwe behandelprotocollen. Het is van groot belang te zorgen voor een onderbouwing van de behandelingen. Toon aan dat huidtherapie een meerwaarde heeft. Die bewijslast ligt bij de huidtherapeuten.” Westerhout: “Ik wil dit graag ondersteunen. Daarbij moeten we zelf steeds onze plek zien te vinden in het zorglandschap dat voortdurend verandert. Beleidsmatig zien we dat het verzekerde pakket steeds kleiner wordt en dat er verschuivingen plaatsvinden tussen verzekerde en niet-verzekerde zorg. Bovendien zijn we niet de enige spelers op het veld: er zijn ook nog doktersassistenten en relatief nieuwe zorgaanbieders als physician assistants en de nurse-practitioners.”

Schouderophalend en niet zonder humor spreekt De Roos relativerende woorden: “Ach, de volwassenwording van een vak kost nu eenmaal veel tijd. Bij de oprichting van de NVDV hadden we 21 leden en 6 buitengewone leden. Decennia geleden was een dermatoloog een beschouwende dokter, gezeten achter een massief eikenhouten bureau, die louter



WIE IS MIRANDA WESTERHOUT?

- Geboren op 18 maart 1989 te 's Hertogenbosch.
- Haar studieperiode begon met schoonheidsverzorging aan het Rijn IJssel, Arnhem (2005-2009) en studeerde toen door voor huid- en oedeemtherapeute, Hogeschool Utrecht.
- Zij behaalde daarmee haar Bachelor of Health.
- Heeft op verschillende locaties stage gelopen als huid- en oedeemtherapeute en als ‘stage op maat’ bij DermaPark, Uden, dermatologie.
- Sinds 2012 is zij werkzaam bij Huidzorg op de locatie Cuijk en Boxmeer.
- Is sinds september 2013 eigenaresse van Total Skin Heesch. Een praktijk voor huid- en oedeemtherapie in combinatie met een schoonheidssalon.

recepten uitschreef en af en toe een been zwachtelde. Inmiddels is het vak geëvolueerd tot een volwaardig orgaanspecialisme dat 98% van de patiënten zelfstandig behandelt. Hooguit verwijzen we in enkele gevallen naar een plastisch chirurg of radiotherapeut.” De breedte van het vak typeerde De Roos met een kwinkslag in zijn lustrumlezing voor de NVH via de term ‘dermatovenereoflebooproctoallergoncoloog’.

TOEKOMST

Voor beiden geldt dat hun passie uitgaat naar hun werk: “Werken volgens je eigen manier, via korte lijnen en niet binnen een logge organisatie, dat is een genot. Die autonomie is onbetaalbaar!” Beiden blikken terug naar de denkbeeldige toekomstige samenwerking. “Ik ben nog maar recent gestart met mijn praktijk”, stelt Westerhout, “maar ik kan me voorstellen dat om de zoveel weken een werkspreking samen met een dermatoloog erg nuttig kan zijn. Wie weet, is zelfs een halfjaarlijks werkoverleg mogelijk, waarin we casuïstiek uitwisselen, en van twee kanten belichten.”

“Vooruitkijkend in een positief scenario” denkt De Roos dat “de meeste maatschappen dermatologie op structurele wijze samenwerken met huidtherapeuten. Dat kan in loondienst zijn of als samenwerkende partners vanuit ieders kliniek en praktijk.” Vol overtuiging klinkt zijn slotakkoord dat hij een “verworven inzicht” noemt: “Wat fysiotherapie is voor de orthopedisch chirurg, zal huidtherapie zijn voor dermatologen: natuurlijke partners.”

ARTIKELN

E-learning, een interactieve manier om kennis tot je te nemen

M.W. Bekkenk¹, P.M. Bloemendaal², A.P.M. Lavrijsen³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Arts, afdeling Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

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

Correspondentieadres:

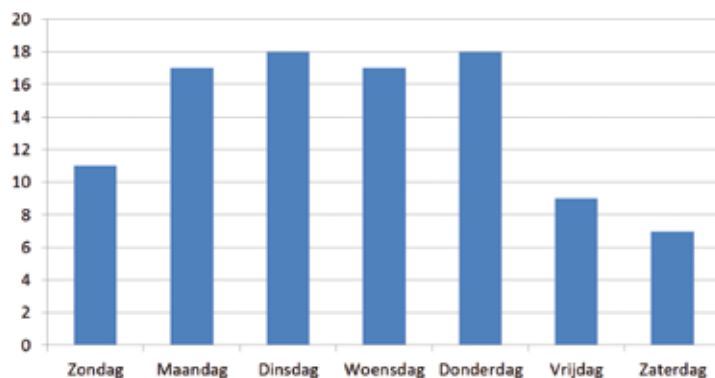
Dr. M.W. Bekkenk, dermatoloog

E-mail: M.W.Bekkenk@amc.uva.nl

Een E-learning is een interactieve manier om op afstand en op een zelfgekozen moment leerstof tot je te nemen en te kunnen toetsen. De informatie kan via computer, tablet of smartphone worden bekeken en is op elk gewenst moment beschikbaar. De meeste e-learningen geven niet alleen informatie, maar toetsen ook direct of de kennis juist is overgekomen. Deze methode van leren heeft een aantal duidelijke voordelen: je kan het overal en op elk moment doen, het is interactief en je kan je eigen tempo kiezen.¹ De NVDV heeft vorig jaar over verscheidene onderwerpen e-learningmodules gemaakt, deze zijn verschenen onder eindredactie van Maarten Vermeer. Deze modules sloten aan bij de themadagen die

georganiseerd werden door de NVDV. Toen de nascholingscommissie van de NVDV besloten had te stoppen met de themadagen is de daaraan verbonden e-learning geëvalueerd. Uiteindelijk is besloten om de e-learning te blijven inzetten en deze te gaan richten op het ondersteunen van de richtlijnen. Het idee hierbij is om aan de hand van casus een dermatoloog aan de hand mee te nemen om zowel diagnostische als therapeutische vraagstukken, die uit de praktijk gegrepen zijn, volgens de richtlijn te behandelen. Een bijkomend voordeel is dat een aantal specifieke functies kunnen worden gebruikt op een digitaal medium, zoals het vergroten van een (histologische) afbeelding. Ook zouden er desgewenst video's kunnen worden gebruikt en afbeeldingen driedimensionaal gedraaid kunnen worden. Een e-learning is bovendien geduldig en legt zonder problemen iets tien keer opnieuw uit als je de stof niet begrijpt. Ook kan de e-learning zonder problemen onderbroken worden en op een later tijdstip weer worden hervat op de plaats waar je gebleven was. Tijdens de geneeskundeopleiding worden al langer e-learningmodules gebruikt, vooral het LUMC gebruikt deze leermethode al langer en steeds frequenter, maar ook Amsterdam, Rotterdam, Utrecht, Maastricht en Groningen gebruiken e-learningen regelmatig in hun curriculum.² Studenten blijken de e-learning ook regelmatig op niet doordeweekse dagen te doen (zie figuur 1). Bovendien blijkt uit onderzoek dat studenten die e-learningen maken voor dermatologie significant hoger scoren dan studenten die alleen klassiek onderwijs volgen.¹ Een recent Amerikaans onderzoek onderzocht of e-learningen toegevoegde waarde hadden bij huisartsen om de kennis van de dermatologie te verhogen. Niet alleen werden de modules hoog gewaardeerd, maar dit type onderwijs resulteerde in een duidelijk verbeterde kennis van de dermatologie.³ Ook op het gebied van onderwijs van richtlijnen is aangetoond dat het gebruik van e-learningen de implementatie van richtlijnen kan verbeteren, zoals in een studie waarbij pijnmanagementprotocollen werden geleerd en getoetst aan de hand van een online leermodule.⁴

Percentage onderwijsmomenten per dag in de week



Figuur 1. Het percentage e-learningssessies dat geopend is, uitgezet per weekdag.

NVDV

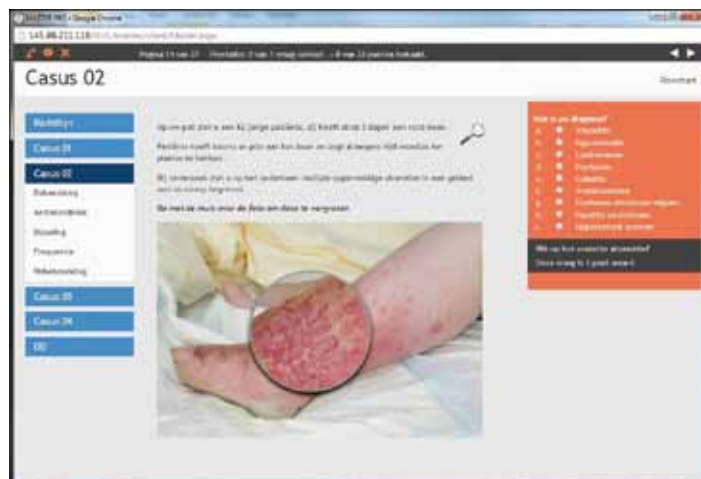
Op de NVDV-website (www.huidarts.info) kan sinds kort onder het kopje “e-learning” de e-learning worden gevonden met als onderwerp de richtlijn *Erysipelas en cellulitis van de onderste extremiteiten* die in 2013 goedgekeurd is. Door steun van een aantal farmaceutische industrieën die de kosten van deze e-learning dragen voor een proefperiode van 2 jaar is het mogelijk een aantal richtlijnen op deze manier gratis aan te bieden voor al onze leden. Van een aantal andere richtlijnen wordt binnenkort een e-learning gebouwd. De eerstvolgende module zal *Systemische medicatie bij psoriasis* zijn (deze is al in een vergevorderd stadium) en daarnaast zijn er plannen om de richtlijnen *Lymfoedeem*, *Lichen sclerosus* en *Lichen planus* en *urticaria* als e-learning aan te gaan bieden.

E-LEARNING ERYSIPELAS EN CELLULITIS VAN DE ONDERSTE EXTREMITEITEN

Van bovenstaande richtlijn die onder voorzitterschap van Sjan Lavrijsen in 2013 is goedgekeurd, is dit jaar een e-learning gebouwd met hulp van meerdere richtlijncommissieleden. De commissie heeft een aantal representatieve casus uitgezocht en aan de hand van praktische vragen over deze casus wordt gekeken of u de richtlijn op de juiste wijze toepast. Als voorbeeld twee screenshots uit de module waarbij er met een vergrootglas gekeken kan worden naar het klinische en het histologische plaatje. Als een vraag beantwoord wordt, volgt daarop direct een terugkoppeling of de vraag goed beantwoord is of (deels) foutief. Het goede antwoord wordt direct getoond met een uitleg waarom dit het goede antwoord is. Als u een vraag verkeerd beantwoordt, wordt uitgelegd waarom de door u gemaakte keuze onjuist is. Naast diagnostiek wordt ook getoetst of u de juiste therapeutische keuzes maakt en wordt uitgelegd waarom deze keuzes gemaakt moeten worden.

Hopelijk zal een richtlijn makkelijker bekend worden en daadwerkelijk gebruikt als deze wordt getoond aan de hand van klinisch relevante voorbeelden uit de dagelijkse praktijk. Als een specifiek gedeelte in de e-learning vaak fout beantwoord wordt, kan dat ook worden teruggekoppeld aan de richtlijncommissie, want blijkbaar geeft dat gedeelte van de richtlijn problemen bij de dermatologen. Zo kan in de toekomst de richtlijn ook beter worden aangepast op de dagelijkse praktijk en komen heikele punten binnen een richtlijn makkelijker boven water.

Op dit moment worden er nog geen accreditatiepunten verstrekt voor het maken van de e-learnings van de NVDV, maar er wordt naar gestreefd om dit in de toekomst wel mogelijk te maken. Redenen hiervoor zijn de strenge regels die aan accreditatie van een e-learning zijn verbonden, deze eisen worden opgelegd door de KNMG. Overigens zal binnen afzienbare tijd wel elke praktiserende arts moeten kunnen aantonen dat hij/zij bekend is met de richt-



Figuur 2. Screenshot uit de e-learning erysipelas en cellulitis van de onderste extremiteiten waar gevraagd wordt naar de differentiële diagnose bij dit klinisch beeld. Het vergrootglas kan bewogen worden over de afbeelding om een meer gedetailleerd beeld te krijgen.



Figuur 3. Screenshot uit de e-learning erysipelas en cellulitis van de onderste extremiteiten waar gevraagd wordt naar de naam van een bepaald histologisch fenomeen. Ook hier kan met een vergrootglas in meer detail naar de afbeelding worden gekeken.



Figuur 4. QR-code voor de pagina van de e-learning.

lijnen van zijn of haar beroepsvereniging. Het met succes afronden van de e-learning kan dan mogelijk dienen als bewijs dat iemand met de richtlijn bekend is en deze juist toepast.

Op het eerste screenshot (figuur 2) ziet u casus 2 van de e-learning erysipelas waar gevraagd wordt naar de differentiële diagnose van deze casus. De tweede screenshot betreft een afbeelding uit een al eerdere e-learning waar gevraagd wordt naar de naam van een histologische afwijking (figuur 3).

Nieuwsgierig geworden en wil je meteen de e-learning maken? Graag! Kijk op <http://www.huidarts.info/members/?vc=ELEARNING> of scan de QR-code (figuur 4) zodat je meteen met je tablet of smartphone aan de e-learning kan beginnen. Let op: je moet wel op de NVDV-site ingelogd zijn om de directe link te kunnen gebruiken.

LITERATUUR

1. Asarbaksh M, Sandars J. E-learning: the essential usability perspective. *The clinical Teacher* 2013;10:47-50.
2. Eggermont S, Bloemendaal PM, Man AJM de, Quaak MJ, Vries-Robbé PF de. Ontwikkeling van een Computer Ondersteund Onderwijs classificatie met behulp van een klankbordgroep. *Tijdschrift voor Medisch Onderwijs* 2006;25:47-8.
3. Silva CS, Souza MB, Silva Filho RS, Medeiros LM, Criado PR. E-learning program for medical students in dermatology. *Clinics* 2011;66(4):619-22.
4. Cipriano SD, Dybbro E, Boscardin CK, Shinkai K, Berger TG. Online learning in a dermatology clerkship: piloting the new American Academy of Dermatology Medical Student Core Curriculum. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):267-72.
5. Srivastava L, Lee M. Can junior doctors learn about pain management through e-learning? *BMJ Support Palliat Care*. 2014 Mar;4 Suppl 1:A79.

Condylomata acuminata en andere mucosale manifestaties van HPV-infecties: update epidemiologie en therapie

L.W. Barkema

Correspondentieadres:
Drs. L.W. Barkema, dermatoloog
Antonius Ziekenhuis Sneek/Emmeloord
Bolswarderbaan 1
8601 ZK Sneek
Telefoon: 0515-488108
E-mail: lw.barkema@home.nl

Condylomata acuminata (CA) zijn de meest frequente virale soa's wereldwijd. CA worden in 90% veroorzaakt door HPV 6 en 11. Deze twee typen zijn (vrijwel) niet geassocieerd met een verhoogd risico op kanker (LR-type), in tegenstelling tot onder andere typen 16 en 18 (HR-type), die een sterke associatie hebben met bijvoorbeeld cervixcarcinoom en andere mucosale maligniteiten. Recent werd een fraai overzicht over HPV-infectie in Nederland gepubliceerd.¹

INCIDENTIE EN PREVALENTIE VAN HPV/CA

In Denemarken was de incidentie van anogenitale wratten bij mannen 0,52%, en bij vrouwen 1,2% voor de vaccinatie met quadrivalent (HR en LR) HPV bij meisjes op de leeftijd van 12 jaar. Bij vrouwen in Nederland van 11-26 jaar is de seropositiviteit voor HPV 6/11/16/18 7,9%. 4,3% van de vrouwen heeft antilichamen tegen HPV 6/11, 4,4% tegen typen 16/18.² Seropositiviteit voor HPV is een marker voor chronische infectie met het virus, en geeft onderschatting van de prevalentie: het virus ontwijkt het immuunsysteem. De echte prevalentie is dus hoger.

Overdracht tussen seksuele partners is frequent. Het virus dringt tussen cellen door, of via kleine scheuren in de epidermis, totdat het de basale cellen indringt. Dit verklaart waarom bij de vrouw de commissura posterior, en bij de man het frenulum en de corona glandis en het preputium vaak zijn aangedaan: daar is de locus minoris resistentiae:

dun slijmvlies en veel frictie met als gevolg beschadiging. In het stratum basale replicateert het virus, en de kenmerkende veranderingen door HPV komen tot uiting in het epitheel.

Na overdracht van het virus duurt het enige tijd tot er zichtbare afwijkingen ontstaan: na bevestiging van besmetting door middel van PCR heeft 50% van de patiënten na 9 maanden zichtbare afwijkingen, na 2 jaar leidt 2/3 van de besmettingen tot klinische afwijkingen, tot 4 jaar wordt dit niet hoger.³

De concordantie voor HPV bij stellen is laag: in Zuid-Afrika heeft 12% orogenitale en 35% genitale concordantie. Genitale discordantie is hoog: ongeveer 60%.

Een groot deel van de infecties met HPV verloopt oligo- of asymptomatisch, en vaak wordt de infectie geklaard: dit blijkt uit bovenvermelde gegevens. De ervaring leert dat patiënten met CA vaak een partner hebben zonder deze kwaal. Kennelijk hebben dezen de HPV geklaard, of de kwaal is in regressie.⁴

Condoomgebruik bij mannen met wisselende partners geeft 50% minder kans op positiviteit voor HPV in een PCR-assay. De mediane tijd tot klaring was 6-8 maanden in deze studie: korter bij mannen die consequent een condoom gebruikten, en alleen bij condoomgebruik en bij steeds dezelfde partner. Waarschijnlijk komt dit doordat herinfectie met hetzelfde virustype tijdens coïtus voorkomen wordt.^{5,6} Circumcisie leidt ook tot lagere frequente van HPV-infectie.

Ongeveer 90% klaart de infectie binnen 2 jaar na acquisitie. Hiv-geïnfecteerden hebben hogere incidentie, en bredere range van HPV-typen. Ook andere groepen immunogecompromitteerde patiënten hebben een probleem met klaring van het virus, zoals patiënten met een orgaantransplantatie.

Bij partners in Zuid-Afrika is overdracht via seksueel verkeer frequent. Genitale HPV-positiviteit middels PCR voor mannen bedraagt in het hieronder vermelde onderzoek 59%, voor vrouwen 91%. Hiv-negatieve mensen zijn in 69% HPV-positief, waarvan 46% HRHPV. Hiv-positieve mensen 100 respectievelijk 77%. Hiv-infectie is dus geassocieerd met hogere positiviteit voor HPV. Mogelijk leidt behandeling van de hiv-infectie door middel van triple therapie tot genezing van de HPV-infectie, en dus tot lagere percentages voor HPV-infectie. 12% van de stellen had oraal-genitale concordantie, met een hogere concordantie vaginaal-oraal dan peniel-oraal, oraal-oraal concordantie bleek zeldzaam. Infectie met multiple HPV-typen komt in deze studie veel voor.

Oncogene (HRHPV) subtypes werden gevonden in 4% van de orale monsters, 29% van de penis en 74% van de cervix. Overall was de HPV-positiviteit oraal bij mannen 18%, bij vrouwen 12% (inclusief hiv-positieve patiënten), bij hiv-positieve patiënten overall 23% bij hiv-negatieve patiënten 13%.⁷



Figuur 1. Condyloma mondhoek.

Besneden mannen hebben een prevalentie van HRHPV van 15%, onbesneden mannen 22%. Dit verklaart het lagere risico op cervixcarcinoma bij vrouwen met besneden versus onbesneden mannen.⁸

PREVENTIE

Na quadrivalente vaccinatie met hoge dekkingsgraad in Denemarken is de incidentie van CA bij adolescenten mannen met 50%, en bij vrouwen met 67% afgenomen van 2008 ten opzichte van 2011 (mannen van 5,2 naar 2,6 en vrouwen van 11,7 naar 3,8% per 1000).⁹

Vaccinatie is dus een effectieve preventieve maatregel tegen CA. Jammer genoeg wordt er in Nederland gevaccineerd met een bivalent vaccin tegen HPV 16 en 18, en dus niet tegen HPV 6 en 11. Na bivalente vaccinatie (als in Nederland) is er toch onverwacht in Groot-Brittannië een daling van 20% van CA bij jonge vrouwen < 19 jaar, 6 jaar na start van vaccinatie van meisjes van 12-15 jaar. Dit tegen een achtergrond van een stijging van nieuwe gevallen van CA van 2000-2009 van 30% in Groot-Brittannië.

De keuze voor bivalente vaccinatie is voornamelijk ingegeven door het hoofddoel: vermindering van cervixcarcinoma. Preventie van genitale wratten is veel effectiever met quadrivalente vaccinatie, als dit aspect wordt meegenomen is dit mogelijk kosten-effectiever dan bivalente vaccinatie.^{10,11}

Een deel van deze daling is mogelijk te wijten aan het feit dat een klein percentage van CA wordt veroorzaakt door HRHPV, waartegen de vaccinatie plaatsvond. Het ligt in de lijn van de verwachting dat het aantal nieuwe gevallen van CA ook in Nederland zal dalen door de hier gestarte vaccinatie-campagne. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat vaccinatie tegen type 16 en 18 een kruisbescherming geeft tegen HPV 6 en 11. Naast effect tegen allerlei HPV-geassocieerde typen kanker is er dus ook een effect op CA te verwachten. Een nieuw vaccin tegen negen types HPV wordt uitgetest tegen HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58, of dit qua kosten-effectiviteit beter is dan de huidige HPV-vaccinatie valt te betwijfelen, mede vanwege mogelijk slechtere

bescherming tegen HPV 16 en 18.^{12,13}

Preventie tegen CA kan dus met abstinentie, monogamie/beperken aantal seksuele partners, circumcisie, condoom en vaccinatie en natuurlijk mijden van seks met patiënten met CA.

THERAPEUTISCHE VACCINATIE

Er wordt veel onderzoek gedaan naar therapeutische vaccinatie. Er zijn enkele fase I- en II-studies gedaan. Echter vanwege onvoldoende effect of teveel bijwerkingen zijn er momenteel geen veelbelovende therapeutische vaccins voor CA. Voor cervixcarcinooma, anuscarcinooma en CIN/VIN komen de vaccins met relatief veel bijwerkingen mogelijk op termijn wel in aanmerking.¹⁴

IMPACT VAN CA

De impact van CA op de kwaliteit van leven is fors. De daling in kwaliteit van leven is groter bij vrouwen dan bij mannen. Vooral jonge vrouwen lijden eronder. Met name gevolgen voor het seksleven, zelfbeeld en angst voor overdracht op partner of relatie zijn groot. Schaamte voor de CA is vaak een reden om geen nieuwe relatie aan te gaan. Overdracht van het virus ook buiten de periode dat er zichtbare CA zijn treedt op, net als bij herpes (*asymptomatic viral shedding*). Onzekerheid over deze overdracht leidt vaak tot uitstel van de start van een nieuwe relatie, terwijl soa frequent voorkomen na wisseling van partner, zoals rond een scheiding. CA kan dan de oorzaak zijn van het einde van de relatie. Clinici moeten zich bewust zijn van de grote impact van CA op patiënten, tot zelfs depressie aan toe.¹⁵⁻¹⁸

BEHANDELING

Tot enkele jaren geleden was de hoeksteen van de behandeling destructie: door middel van trichloorazijnzuurapplicatie, vloeibaar stikstof, electrofulguratie en *cold steel surgery*. Een alternatief vormde toepassing van cytostatica lokaal in de vorm van podophyllotoxine door de patiënt zelf: Condylone® en Wartec®. Voor inwendige condylomen in de urethra, vagina en anus is er 5-fluorouracil creme: Efudix®. Recidieven komen na destructie en lokale cytostatische behandeling veel voor. Bijwerkingen bestaan uit ulceratie, verlittekening en infectie. Klaring bij cryotherapie: 60-90%, recidieven 20-40%. *Cold steel surgery*: 35-70%, respectievelijk 20%.¹⁹ Ook destructie middels laser is een (relatief dure) optie.

Lokale therapie van de vulva is moeilijk: zowel vanuit een technisch opzicht als vanwege schaamte. Dit leidt tot slechte therapietrouw. Een optie is smeerinstructie via een dermatologieverpleegkundige: deze leert hoe een vulva er uitziet, en superviseert de applicatie van het middel.²⁰

Er zijn geen *head to head*-studies gedaan aangaande de effectiviteit van behandelingen bij CA.

Gezien de belangrijke rol voor het immuunsysteem bij de klaring ligt een behandeling met een immuunstimulerend effect voor de hand. Imiquimod (Aldara®) was het eerste middel dat dit mechanisme gebruikte. Een nieuwere modaliteit is applicatie van 10% geconcentreerde groenethee-extract: Veregen®. Recidiefpercentages van deze twee behandelingen lijken lager dan bij de eerder genoemde therapieën. Gezien de snelle verdwijning van zichtbare afwijkingen na ablatie maar frequente recidivering ligt voor- en of nabehandeling met een van deze twee middelen voor de hand. Imiquimod werkt via stimulering van de *toll like receptors*, onderdeel van de aangeboren immuniteit.

Geconcentreerd groenethee-extract wordt bereid uit bladeren van de *Camellia sinensis*, bekend van ons dagelijkse kopje thee. De bladeren worden echter *niet* gefermenteerd, waardoor de theebladeren ook niet bruin worden, vandaar de naam groene thee. Groenetheeconcentraat bevat veel catechinen. Epigallocatechin 3-gallaat (EGCG) is waarschijnlijk het belangrijkste actieve ingrediënt. Het is een antioxidant, maar heeft ook invloed op de celmembranen, DNA-methylering en mitochondriën. Groene thee heeft immunostimulatoire en antiproliferatieve eigenschappen. In Europa is de 10% concentratie geregistreerd voor de behandeling van CA, in de USA de 15% concentratie. Behandeling 3 dd gedurende 16 weken (of tot complete klaring) leidde in 54% tot complete klaring, versus 35% in de controlegroep. De spontane klaring is dus zoals te verwachten, hoog. Het percentage recidieven ligt onder de 12% in de studies. Bijwerkingen waren mild maar frequent (80%): erytheem, oedeem en erosies, en zijn geassocieerd met verdwijning van de condylomata. Non-responders hebben vaak geen bijwerkingen. Uitleggen aan de patiënt dat irritatie voorspellend is voor behandelingsucces ligt voor de hand.²¹

Voorbehandeling met imiquimod of groenetheeconcentraat en/of nabehandeling na destructie lijkt een veelbelovende therapeutische optie. Vanwege de grote impact op kwaliteit van leven lijkt afwachten op spontane genezing in de meeste gevallen niet de behandeling van keus, desondanks is het vanuit een puur wetenschappelijke kijk wel een optie.

Ook behandeling middels PDT, waarbij het middel bijvoorbeeld met een naaldvrije injector wordt ingebracht in de huid (vergelijk DermaJet®) is effectief.²²

Verder is het van belang om te weten dat soa inclusief CA vaker voorkomen bij patiënten met ander risicogedrag, zoals druggebruik of overmatig alcoholgebruik, met name bij adolescenten. Samenwerking met huisarts en of kinderarts in deze groep is aan te bevelen, om ook deze problematiek aan te pakken.²³

Ook heeft een aanzienlijk percentage een co-infectie, screening op andere soa is aangewezen. Screening is bovendien de aangewezen manier om de angst om een andere soa opgelopen te hebben te verminderen.

CERVIXCARCINOOM, VIN, CIN, AIN EN VERRUKEUS CARCINOOM

Cervixcarcinoom wordt in 99,7% veroorzaakt door HRHPV, meestal HPV 16 en 18. Seropositiviteit voor HRHPV in Nederland is gestegen van 20 naar 23% van 1995-1996 tot 2006-2007.^{24,25}

De geschatte incidentie van cervixcarcinoom in Nederland bedraagt 8,9 per 100.000, dus ongeveer 750 patiënten krijgen per jaar cervixcarcinoom. De mortaliteit bedraagt ongeveer 250 per jaar. Peniscarcinoma is veel minder frequent, evenals carcinoma van de vulva en anus. Ook carcinomen in het hoofd-halsgebied worden soms veroorzaakt door HPV. Met name bij niet-rokers lijkt het een belangrijke risicofactor.²⁶ Mannen die seks hebben met mannen (MSM) die hiv-seropositief zijn, zijn vaak besmet met HRHPV. Dit leidt ertoe dat een hoog percentage anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) heeft. Deze kwaal verhoudt zich net zoals CIN en VIN tot cervixcarcinoom respectievelijk vulvacarcinoma. Screening van deze patiëntengroep op AIN en anuscarcinoom lijkt dan ook nuttig. *Highly active anti-retroviral therapy* (HAART) zorgt voor vermindering van AIN.^{27,28} Elektrocoagulatie bleek beter dan imiquimod en 5-fluorouracil in de behandeling van AIN. Recidieven waren zoals te verwachten, frequent.²⁹

Verruकेus carcinoom op normale huid heeft een relatie met HRHPV, maar ook LRHPV is ermee geassocieerd, of het carcinoom erdoor wordt veroorzaakt wordt recent betwijfeld.³⁰

LITERATUUR

1. Human Papillomavirus and Related Diseases Report Netherlands <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/NLD.pdf> 3-3 2014.
2. Kramer M, Mollema L, Smits G, Boot H, Melker H de, Klis F van der. Age-specific HPV seroprevalence among young females. The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2010;86:494-9.
3. Winer, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Inf Disease* 2005;191(5):731-8.
4. Vuyst H de, et al. The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-saharan Africa.

- Vaccine 2013;31 Suppl 5:F32-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.092.
5. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 2005;92:1388-92.
6. Pierce Campbell CM, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis* 2013;208(3):373-84.
7. Vogt S, et al. Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples: evidence for transmission. *Frontiers in Oncology* dec 2013;article 303.
8. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 2009;199(1):14-9.
9. A Reduced National Incidence of Anogenital Warts in Young Danish Men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Programme for Young Women – An Ecological Study. *Acta Dermatovenereologica* epub ahead of print doi: 10.2340/00015555-1721.
10. Szarewski A, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation. *J Infect Dis* 2013;208(9):1391-6.
11. Westra TA, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013;7:13:75.
12. Dochez C, et al. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*. 2014;32(14):1595-601.
13. Drolet M, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer* 2014;134(9):2264-8. Epub 2013 Oct 31.
14. Vici, et al. Immunologic treatments for precancerous lesions and uterine cervical cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:29.
15. Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, et al. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect* 2011;87(6):458-63.

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

SAMENVATTING

Condylomata acuminata (CA) zijn wereldwijd de meest voorkomende virale soa's. De belangrijkste verwekkers zijn HPV type 6 en 11. De prevalentie neemt toe. Behandeling van deze aandoening bestond voornamelijk uit lokaal destructieve maatregelen. Immunostimulerende therapie tegen de onderliggende HPV-infectie met imiquimod leidt tot minder recidieven vergeleken met destructieve therapie. Een alternatief met mogelijk vergelijkbare resultaten lijkt lokale therapie met 10% geconcentreerd groenethee-extract (*head to head*-studies zijn niet voorhanden). Preventie met quadrivalente

vaccinatie tegen HPV 6, 11, 16 en 18 is na 6 jaar effectief tegen CA, CIN, VIN en cervixcarcinoom, zoals verwacht, en geeft kruisbescherming tegen andere HRHPV. Bivalente vaccinatie zoals in Nederland plaatsvindt tegen alleen hoogrisico HPV 16 en 18 geeft ook daling van CA veroorzaakt door laagrisico-HPV. Condooms geven een zekere mate van bescherming tegen CA.

TREFWOORDEN

condylomata acuminata – HPV – behandeling – epidemiologie

SUMMARY

External genital warts (EGW) are the most frequent viral STD. HPV 6 and 11 are the most frequent cause. The prevalence is increasing. In the past the most used treatment modality was local destruction. Immunostimulating therapies against the underlying HPV infection with imiquimod decreases the frequency of relapses in comparison with destructive therapy. Possibly comparable results can be obtained with local treatment using 10 % concentration of green tea extract: head to head studies have not been done. Prevention

with quadrivalent vaccination against HPV 6, 11, 16 and 18 is effective after 6 years against EGW, CIN, VIN and carcinoma of the cervix, as expected, and also protects against other HRHPV. Bivalent vaccination as used in the Netherlands against HR HPV 16 and 18 also reduces EGW caused by LRHPV. Condoms can offer some protection against EGW.

KEYWORDS

external genital warts – HPV – treatment – epidemiology

Diepe dermatofytose door *Trichophyton rubrum* in een orgaantransplantatiepatiënt

E.J. Mendels¹, E.M.H. van der Raaij-Helmer², A.P.M. Lavrijsen³

¹ Aios dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Analiste, polikliniek Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

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

Correspondentieadres:

Drs. E.J. Mendels

E-mail: e.j.mendels@lumc.nl

Een 55-jarige man wordt regelmatig gecontroleerd voor huidmaligniteiten op ons huid-organtransplantatiesprekruur in het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij onderging een niertransplantatie in 2011 wegens chronische nierinsufficiëntie, ontstaan na chemotherapie en totale lichaamsbestraling in combinatie met een haplo-identieke stamceltransplantatie wegens een acute myeloïde leukemie in 2004. Zijn overige voorgeschiedenis luidt een *Pneumocystis carinii* pneumonie en een uitgebreide herpeszosterinfectie.

Bij reguliere controle werden drie licht gevoelige erythematuze vast elastische noduli op het rechteronder- en -bovenbeen gezien (figuur 1a en 1b), die sinds twee weken aanwezig waren. Patiënt was verder niet ziek en had geen koorts. Hij was niet recent in het buitenland geweest en ook niet in contact gekomen met dieren, aquaria en dergelijke. Onder

de differentiële diagnose van een plaveiselcelcarcinoom en ter uitsluiting van een huidlokalisatie van leukemie, werden twee laesies gebiopteerd.

Histopathologisch onderzoek toonde in beide bipten een meerlagig, acanthotisch verbreed, hyper- en parakeratotisch verhoornend plaveiselepitheel met een normale opbouw en uitrijping. In het stratum corneum en intra-epitheliaal werden meerdere neutrofiële granulocyten gezien. In de dermis werd uitgebreide influx gezien van ontstekingsinfiltraat, opgebouwd uit histiocyten, met op meerdere plekken meerkernige reuscellen, lymfocyten en talrijke neutrofiële granulocyten. Daarnaast werden er in de PAS-kleuring, grotendeels diep dermaal reikend tot in de subcutis, grote ronde PAS-positieve structuren met een hof gezien. Bij sommige structuren was daarbij budding te zien (figuur 2a en 2b). Tevens waren er sporadisch pseudohyfen zichtbaar. Deze micro-organismen werden niet gezien in het stratum corneum. Een plaveiselcelcarcinoom of huidlokalisatie van leukemie werd uitgesloten. Wegens het karakteristieke histologische beeld werd er gedacht aan een gist- of schimmelinfectie. Derhalve werd een bipt voor kweek afgenomen, waarvan ook een direct deppreparaat werd verricht. Het deppreparaat werd met May-Grünwald-Giemsa gekleurd. Hierin waren duidelijke hyfen en sporen zichtbaar (figuur 3). Uit de kweek werd een *Trichophyton* (T.) *rubrum* gedetermineerd (figuur 4), een mycobacteriële infectie werd uitge-



Figuur 1a. Op de rechterkuit twee erythemateuze vast elastische noduli.



Figuur 1b. Op het rechterbovenbeen een erythemateuze vast elastische nodulus.

sloten. Ook een systemische cryptococceninfectie werd uitgesloten middels bloedonderzoek.

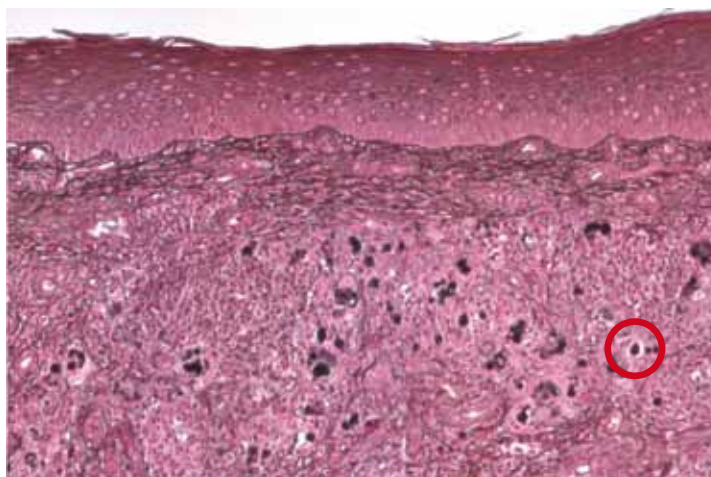
Behandeling werd gestart met dagelijks 250 mg terbinafine per os. Tijdens de behandeling ontwikkelde patiënt een vierde erythemateuze nodulus op de rechterpols. Na vier maanden behandeling waren alle huidafwijkingen verdwenen.

Bij een terugblik in de status bleek patiënt gedurende langere tijd, tot enkele maanden voor presentatie, behandeld te zijn met ciclopirox en miconazol crème voor een kaliloog preparaat en kweek bevestigde *T. rubrum*infectie aan de voeten en liezen. Op het moment van presenteren waren hiervoor geen aanwijzingen.

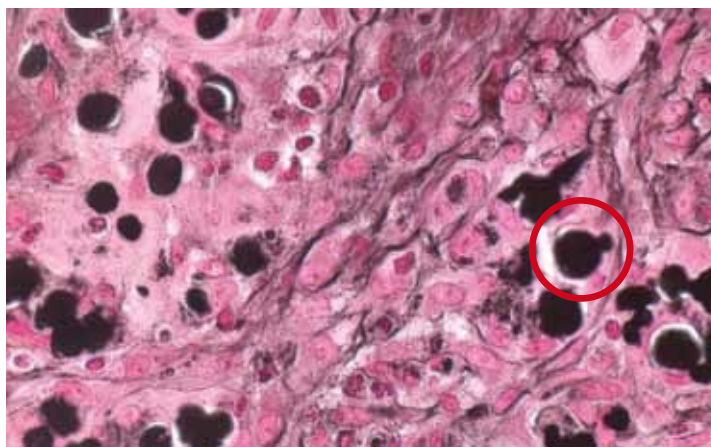
BESPREKING

Inleiding

Dermatofyten zijn veelvoorkomende pathogenen die voornamelijk zorgen voor superficiële infecties van de huid, nagels en haren. Omdat dermatofyten keratofiel zijn, zorgen zij bij de gezonde populatie zelden voor diepe of agressieve invasieve vormen van infectie. De infectie beperkt zich tot het stratum corneum van de epidermis, in en rond de volledig gekeratiniseerde haarschacht en in de nagelplaat en het gekeratiniseerde nagelbed. Bij immuungecompromitteerde patiënten komt een diepe dermatofytose frequenter voor. Klinische, maar ook histopathologische presentatie kan in deze populatie atypisch en daarom moeilijk zijn.¹ In de huidige literatuur worden iets meer dan honderd casus van diepe dermatofytose beschreven, waarvan een overwegend deel in orgaantransplantatiepatiënten. *T. rubrum* speelt, net als bij superficiële infecties, de grootste rol. Incidenteel zijn *T. mentagrophytes*, *T. violaceum*, *T. ferrugineum*, *T. langeronii*, *T. verrucosum* en *Microsporum (M.) canis* en *M. andouinii* gerapporteerd.^{1-3,5}



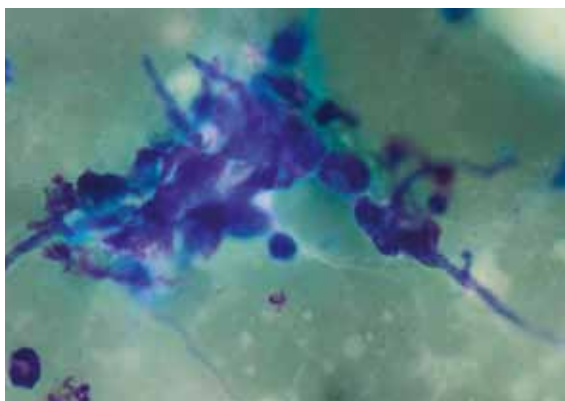
Figuur 2a. PAS-kleuring van huidbiopt. In de dermis worden grote PAS-positieve ronde structuren, deels met een hof (zie cirkel), los van haarfollikel, gezien.



Figuur 2b. Detail. Sporen met budding, zoals fraai weergegeven in rode cirkel.

Kliniek

De nomenclatuur van diepe dermatofytose is verwarrend. Over het algemeen wordt er gesproken over het majocchigranuloom, echter waarschijnlijk



Figuur 3. Deppreparaat huidbiopt waarin hyfen en sporen zichtbaar zijn.

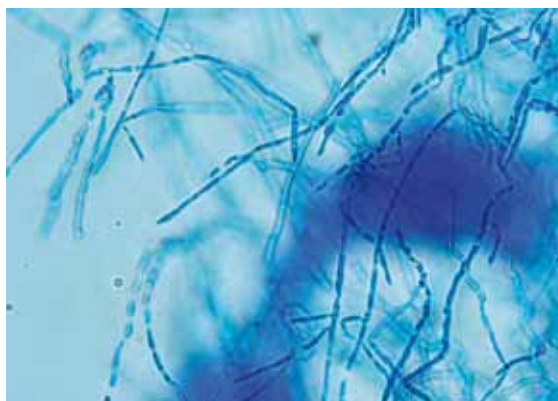
is er sprake van een spectrum waarbij de mate van invasie een leidende rol speelt. In de huidige literatuur worden drie presentaties beschreven.¹⁻⁸

Ten eerste bestaat er het majocchigranuloom. Deze werd voor het eerst beschreven door professor Domenico Majocchi in 1883 als *granuloma trichofitico*. Het betreft een infectie van het dermale en subcutane weefsel door disruptie van haarfollikels en het daardoor naar binnen treden van schimmels in de dermis. Deze infectie wordt gekenmerkt door een meestal perifolliculaire granulomateuze ontsteking. Zowel bij de gezonde populatie als immunogecompromitteerde patiënten komt het majocchigranuloom voor. Het presenteert zich meestal als een geleidelijk ontstaan van folliculair gebonden solitaire of multipale erythemateuze tot livide vast(elastische) noduli tot papulopustels, met name aan de onderste extremiteiten. Bij immunogecompromitteerde patiënten is de infectie vaak dieper gelegen en uitgebreider, meestal verder reikend dan het perifolliculaire gebied.^{1-3,5}

Ten tweede wordt een vorm van diepe dermatofytose beschreven waarbij er sprake is van alleen subcutane betrokkenheid, zonder betrokkenheid van interne organen. Dit is grotendeels beperkt tot de extremiteiten bij immunogecompromitteerden. Dit type manifesteert zich in tegenstelling tot het majocchigranuloom klinisch als een (sub)acut nodulaire eruptie, veelal na penetratietrauma.^{1,2}

Ten derde bestaat er een sporadische invasieve gedissemineerde infectie bij immunogecompromitteerde patiënten. De huidafwijkingen bij deze invasieve gedissemineerde mycose presenteren zich klinisch als papels, hemorragische noduli, en plots ontstaan van multipale noduli, plaques, abcessen en ulceraties, die zich over de gehele huid kunnen bevinden. Vaak beginnen de afwijkingen rond een chronische dermatomycose.^{1-3,5,6}

Uitbreiding naar interne organen, zoals de lymfeklieren, botten, lever, milt en zelfs het brein is incidenteel gerapporteerd.^{4,5,7} Eerder beschreven histopathologisch onderzoek met angio-invasie van dermatofyten ondersteunt deze bevindingen.⁶



Figuur 4. Microscopie van kweek: gesepteerde dunne hyfen en traanvormige microconidia.

Pathogenese

De pathogenese van diepe dermatofytose blijft grotendeels onbegrepen.

Normaliter penetreren dermatofyten de huid niet verder dan het stratum granulosum onder invloed van verschillende immunologische, biologische en chemische factoren.¹

De meeste patiënten die gediagnosticeerd zijn met een diepe dermatofytose hebben ook een chronische superficiële dermatofyteninfectie. Waarschijnlijk speelt auto-inoculatie een rol via een geruptureerde haarfollikel of (micro)traumata zoals krabben, waardoor dermatofyten passief de epidermis kunnen passeren.¹ Als dermatofyten eenmaal tot de dermis zijn doorgedrongen, wordt de groei normaliter beperkt. De cellulair gemedieerde immuniteit lijkt hierin de grootste rol te spelen.^{5,7} Bij immunogecompromitteerde patiënten kan de groei van dermatofyten daarentegen toenemen. Verdere predisponerende factoren zijn lokale radiotherapie in de voorgeschiedenis of gebruik van immunosuppressieve middelen waaronder glucocorticoiden⁷, zoals in het geval van onze patiënt. Daarnaast zou hemolysine, geproduceerd door trichophytonspecies, mogelijk een rol spelen om de immuunrespons te verminderen.⁸

Uitgebreide diepe dermatofytose met eventuele betrokkenheid van interne organen, is ook zeer sporadisch beschreven bij niet-immunogecompromitteerde patiënten. Recent is gebleken dat een autosomaal recessieve CARD9 (caspase recruitment domain-containing protein 9)-deficiëntie een oorzaak kan zijn bij deze vormen. Hierbij speelt waarschijnlijk een defect in macrofagen, dendritische cellen en keratinocyten een rol. Ook werd er bij deze patiënten een in verhouding verlaagd aantal IL-17 T-cellen gerapporteerd, echter dit hoeft niet noodzakelijkerwijs samen te hangen met de CARD9-deficiëntie.^{9,10}

Behandeling

In de meeste studies wordt systemische therapie met terbinafine of itraconazol geadviseerd, ook al zijn in enkele case reports amphotericine B, griseofulvine en ketoconazol succesvol beschreven.¹⁻⁸

Chirurgische excisie is alleen noodzakelijk wanneer systemische therapie onvoldoende effectief is. Er wordt aangeraden om door te behandelen totdat de infectie geheel verdwenen is, gemiddeld tussen de zes tot twintig weken.

Conclusie

Wij beschrijven een bijzondere casus van een diepe trichophyton-rubruminfectie bij een niertransplantatiepatiënt, die gediagnosticeerd werd door een direct deppreparaat, histopathologisch onderzoek en een biopt voor kweek. Behandeling voor vier maanden met terbinafine per os was succesvol.

AANWIJZINGEN VOOR DE DERMATOLOGISCHE PRAKTIJK

- Denk bij immuungecompromitteerde patiënten met een eventuele chronische superficiële dermatofytose en ontwikkeling van papels of noduli ook aan diepe dermatofytose.
- Een deppreparaat van een huidbiopt kan een snelle en efficiënte methode zijn om een diepe dermatofytose te diagnosticeren. Deze diagnose kan bevestigd worden met een schimmelkweek van dit biopt.

SAMENVATTING

Een niertransplantatiepatiënt presenteerde zich met vast elastische paarse noduli op het rechterbeen. Een PAS-kleuring van een huidbiopt toonde in de dermis grote ronde structuren met een hof. Een deppreparaat van het huidbiopt toonde duidelijke hyfen en sporen. Uit de kweek werd *Trichophyton rubrum* gedetermineerd. Behandeling met Lamisil voor vier maanden was effectief. Diepe dermatofytose is zeldzaam, maar wordt vaker gezien bij immuungecompromitteerde patiënten. *Trichophyton rubrum* speelt hierbij de grootste rol. Het kan zich presenteren als majocchigranuloom, uitbreidend naar het subcutane vetweefsel of als invasieve gedissemineerde infectie, waarbij sporadisch betrokkenheid van interne organen.

TREFWOORDEN

Trichophyton rubrum – diepe dermatofytose – invasieve dermatofytose – majocchigranuloom

LITERATUUR

1. Smith KJ, et al. *Trichophyton rubrum* showing deep dermal invasion directly from the epidermis in immunosuppressed patients. *Br J Dermatol* 2001;145:344-8.
2. Gong JQ, et al. Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of two cases. *Mycoses* 2007;50:102-8.
3. Romero FA, et al. Majocchi's granuloma in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:424-32.
4. Tejasvi T, et al. Invasive dermatophytosis with lymph node involvement in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:506-8.
5. Hay R, et al. Deep dermatophytosis: rare infections or common, but unrecognised, complications of lymphatic spread? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:77-9.
6. Porubcin S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis and esophageal candidiasis in a patient with decompensated liver cirrhosis due to chronic hepatitis C and alcohol. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2012;18:17-21.
7. Novick NL, et al. Invasive *Trichophyton rubrum* infection in an immunocompromised host. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1987;82:321-5.
8. Schaufuss P, et al. Haemolytic activities of *Trichophyton* species. *Med Mycol* 2003;41:511-6.
9. Lanternier F, et al. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med* 2013;369(18):1704-14.
10. Drewniak A, et al. Invasive fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. *Blood* 2013;121:2385-92.

SUMMARY

An organ transplant patient presented with red-purple nodules on the right leg. A fungal culture of a skin punch biopsy showed *Trichophyton rubrum*. Antifungal therapy with Lamisil for four months was successful. Deep dermatophytosis is rare. It is mostly seen in immune-compromised patients. The clinical presentation can range from a majocchi granuloma with subcutaneous involvement to invasive disseminated infections with sporadic involvement of internal organs.

KEYWORDS

Trichophyton rubrum – deep dermatophytosis – majocchi granuloma – invasive dermatophytosis – deep fungal infection

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Natuurlijk(e) bijwerkingen

B. Martens¹, H. Martens²

¹ Semi-arts, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Bibi Martens

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: b.martens@student.maastrichtuniversity.nl

Een 59-jarige vrouw bezoekt de polikliniek Dermatologie in verband met twee jeukende nodi op haar bovenrug, die een jaar geleden zijn ontstaan na excisie van een epidermale cyste ter plaatse. Na excisie is er een infectie ontstaan, waarvoor ze natuurgeeneeskundige hulp heeft gezocht in Duitsland. Daar is ze behandeld met *Hirudo medicinalis* (medische bloedzuiger). Patiënte is bekend met acute intermitterende porfyrie en seborrhoïsch eczeem; ze gebruikt geen medicatie.

Bij lichamelijk onderzoek worden in de interscapulaire regio twee 2 cm grote erythematuze nodi gezien, craniaal en caudaal van het excisielitteken. De nodi zijn scherp begrensd, omgeven door erytheem en centraal erosief (figuur 1). De laesies zijn niet drukpijnlijk.

Histopathologisch onderzoek laat een ulcererend ontstekingsinfiltraat van de dermis zien met lymfocyten en eosinofielen tot diep subcutaan. Immunohistologie geeft het beeld van een dendritisch netwerk binnen in de gevormde B-celfollikelcentra (CD23). Bcl2 kleurt geen lymfocyten in het follikelcentrum, CD30 toont meerdere positieve lymfocyten.

Onder de uiteindelijke diagnose van een pseudolymfoom hebben wij één laesie geïnjecteerd met 1 cc triamcinolonacetonide 40 mg/ml, hetgeen resulteerde in complete resolutie van de laesie binnen vier weken (figuur 2).

DISCUSSIE

In de moderne geneeskunde is *Hirudo medicinalis* opnieuw geïntroduceerd, omdat het de bloedcirculatie in ischemisch weefsel kan verbeteren.^{1,2} Bekende bijwerkingen zijn infectie, bloeding, anemie, allergische reacties en littekenvorming.^{3,4} Pseudolymfomen mogen aan dit rijtje worden toegevoegd, getuige onze casus als derde in de recente literatuur.^{3,4} Een hypothese over het ontstaan van deze pseudolymfomen is dat er een reactie optreedt op één of meer van de stoffen in het speeksel van de bloedzuiger.^{3,6-8} Dit zijn anticoagulantia, vasodilatoren en anti-inflammatoire componenten, en worden door het lichaam soms herkend als antigenen.^{1,5} De chronische ontstekingsreactie die hierop volgt, kan resulteren in een pseudolymfoom.^{3,6-8}

De laesies lijken goed te reageren op intralesionale injecties triamcinolonacetonide 40 mg/ml, maar het blijft belangrijk dat artsen bedacht zijn op mogelijke pseudolymfomen na behandeling met medicinale bloedzuigers.



Figuur 1. De twee nodi waarmee patiënte zich presenteerde.



Figuur 2. Reactie van één laesie vier weken na injectie met 1 cc triamcinolonacetonide 40 mg/ml.

LITERATUUR

1. Stemmann AP, Elberg JJ. Microsurgical replantation and postoperative leech treatment of a large severed nasal segment. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46:444-6.
2. Riede F, Koenen W, Goerd S, Ehmke H, Faulhaber J. Medicinal leeches for the treatment of venous congestion and hematoma after plastic reconstructive surgery. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:881-8.
3. Choi Y, Kim SC. Cutaneous pseudolymphoma induced by hirudo medicinalis therapy. *J Dermatol* 2011;39:195-7.
4. Smolle J, Cerroni L, Kerl H. Multiple pseudolymphomas caused by *Hirudo medicinalis* therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:867-9.
5. Singh AP. Medicinal leech therapy (Hirudotherapy): A brief overview. *Complement Ther Clin Pract* 2010;16:213-5.
6. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: Facts and controversies. *Clinics Dermatol* 2010;28:568-74.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3e ed. USA: Elsevier Limited, 2012.
8. Campolmi P, Bassi A, Bonan P, Cannarozza G, Gola M, Degl'Innocenti DR, et al. Cutaneous pseudolymphoma localized to black tattoo. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e155-e157.

SAMENVATTING

Een 59-jarige vrouw heeft twee pseudolymfomen ontwikkeld nadat een cyste op haar rug behandeld is met *Hirudo medicinalis*. Stoffen in het speeksel van deze bloedzuigers kunnen reacties opwekken in het lichaam van de ontvanger, zo ook een chronische ontstekingsreactie. Gezien *Hirudo medicinalis* in toenemende mate gebruikt wordt binnen de plastische chirurgie, zouden pseudolymfomen een erkende bijwerking moeten zijn. De laesies lijken goed te reageren op behandeling met een injectie triamcinolonacetonide 40 mg/ml.

TREFWOORDEN

Hirudo medicinalis – pseudolymfoom – bijwerkingen

SUMMARY

A 59-year-old woman developed two pseudolymphomas after treatment of a cyst on her upper back with *Hirudo medicinalis*. The saliva of the leech contains a diversity of substances that can cause certain side effects like a chronic inflammatory reactions. *Hirudo medicinalis* is increasingly being used by plastic surgeons and as a consequence pseudolymphoma should be recognised as a possible side effect. The lesions seem to react well to intralesional triamcinolonacetonide 40 mg/ml.

KEYWORDS

Hirudo medicinalis – pseudolymphoma – side effects

Trigeminal trophic syndrome

E.F.M. Otters¹, M. Tebbe-Gholami², L.J.M.T. Weppner-Parren²

¹. Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Correspondentie-adres

E.F.M. Otters

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: e.otters@derma.umcn.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op de polikliniek Dermatologie zagen wij een 83-jarige patiënte met huidafwijkingen aan de rechterzijde van het gelaat. De huidafwijkingen bestaan sinds een half jaar. Patiënte is bekend met een trigeminusneuralgie rechts. Zij is hiervoor tweemaal behandeld met zenuwexerese. Sindsdien is de sensibiliteit verminderd en dochter geeft aan dat patiënte (onbewust) veel krabt. Ze ervaart geen pijnklachten. Patiënte is rolstoelgebonden en licht dementerend. De verdere voorgeschiedenis vermeldt cardiale

belasting met bypass en pacemaker, sigmoidcarcinoom waarvoor sigmoidresectie in 2011. Bij lichamelijk onderzoek werd frontaal rechts een erythematuze plaque met hemorragische crusta van 1,7 bij 1,5 cm groot gezien. De rechter ala nasi is deels verdwenen. We zien een plaque van 2 bij 2 cm doorlopend in neusgang met hemorragische crusta (figuur 1).

Om een huidmaligniteit uit te sluiten werden twee biopten afgenomen. Histologisch onderzoek van het biopt frontaal toonde geen afwijkingen behoudens discrete acanthose van de epidermis en geringe solaire degeneratie van de dermis. Het biopt afgenomen van de neusbodem toonde littekenweefsel in de dermis. Er werden geen aanwijzingen voor maligniteit gezien.

DIAGNOSE

De diagnose *trigeminal trophic syndrome* werd gesteld.

BELOOP

We adviseerden patiënte niet meer te krabben. De plaque frontaal werd afgeplakt met een pleister. Afplakken van de ala nasi was gezien de lokalisatie lastig. We gaven patiënte katoenen handschoenen. Na vier weken zagen we verbetering van de plaque frontaal (figuur 2). Patiënte krabt toch nog vaak aan de neus en trekt haar handschoenen uit. Omdat patiënte dementerend is, besloten we in overleg met de familie tot een expectatief beleid.

BESPREKING

Het *trigeminal trophic syndrome* is een huidaandoening aan één zijde van het gelaat waarbij ulcera ontstaan in het gebied van de nervus trigeminus. Het syndroom werd voor het eerst beschreven in 1901 door Wallenberg, en later door Loveman en McKenzie in 1933.^{1,2}

De klassieke trias bestaat uit trigeminale anesthesie, paresthesie van gelaat en ulceratie van de laterale ala nasi.³ De ulcera ontstaan door zelfmutilatie. Het krabben kan uitgelokt worden door paresthesieën of dyesthesie bij trigeminusletsel.^{4,5} Ulcera beginnen vaak aan een zijde van de neus. Bij uitgebreidere klachten kunnen wang en lip ook aangedaan zijn.³ Sensibilisatie van dit deel van het gelaat wordt verzorgd door de nervus maxillaris, een van de hoofdtakken van de nervus trigeminus. De top van de neus is niet vaak beschadigd, omdat de sensibiliteit verzorgd wordt door de etmoïdale aftakking van de



Figuur 1. Patiënte bij presentatie.



Figuur 2. Patiënte tijdens controle een maand later.

nervus ophthalmicus. Er is casuïstiek beschreven waarbij de huid van scalp, oor, palatum, kaak en voorhoofd betrokken is.⁴ Ook in bovenbeschreven casus ligt het ulcus frontaal buiten het verzorgingsgebied van de nervus maxillaris. Het is niet bekend waarom de ulcera op deze specifieke plaatsen ontstaan, terwijl iedere zenuwtak de sensibiliteit van een groter gebied verzorgt.

De twee belangrijkste oorzaken van trigeminusletsel zijn een herseninfarct en iatrogeen door ablatie van de nervus trigeminus voor behandeling van trigeminusneuralgie.⁵ Daarnaast kunnen klachten ook ontstaan bij andere vormen van zenuwuitval zoals bij het varicellazoster- of herpesvirus of craniale neoplasie.⁵

De diagnose kan gesteld worden op basis van de kliniek. Histopathologie is aspecifiek en kan chronische ulceratie met minimaal inflammatoir infiltraat tonen.³

De differentiële diagnose van *trigeminal trophic syndrome* bestaat uit huidmaligniteiten, bijvoorbeeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, sarcoom en maligne lymfoom, infecties zoals herpes zoster,

mycobacteriën (bijvoorbeeld tuberculose), syfilis, diepe mycose, parasitaire infectie (onder andere leishmaniasis, tuberculose), vasculitis zoals granulomatose van Wegener, pyoderma gangrenosum, en dermatitis artefacta.³

Behandeling bestaat uit vermijden van verder trauma. Patiënten moeten zich bewust worden van het feit dat ze krabben.⁵ Algemene maatregelen bestaan uit nagels kort houden en handschoenen dragen. Soms is adequate pijnstilling vereist.^{3,5} Uit eerdere casereports is gebleken dat diazepam, amitriptyline, carbamazepine, aciclovir en lokaal triamcinolon crème goede resultaten gaven.⁶⁻⁸ Herstel door middel van chirurgisch ingrijpen met transplantaat van contralaterale huid is tevens effectief gebleken.⁹

Deze casus illustreert dat bij eenzijdige ulcera in het gelaat gedacht moet worden aan een *trigeminal trophic syndrome*. Trigeminiusneuralgie in de voorgeschiedenis is een essentiële aanwijzing om de diagnose te stellen.

LITERATUUR

1. Loveman A. An unusual dermatosis following section of the fifth cranial nerve. *Arch Dermatol Syph* 1933;28:369-75.
2. McKenzie KG. Observations on the results on the operative treatment of trigeminal neuralgia. *Can Med Assoc* 1933;29:492-6.
3. Rashid RM, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:725-31.
4. Weintraub E, Soltani K, Hekmatpanah J, Lorincz AL. Trigeminal trophic syndrome: a case and review. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:52-7.
5. Sadeghi P, Papay FA, Vidimos AT. Trigeminal Trophic Syndrome-report of four cases and review of the literature. *Dermatol Surg* 2004;30:807-12.
6. Finlay AY. Trigeminal trophic syndrome. *Arch Dermatol* 1979;115:1118.
7. Bhushan M, Parry EJ, Telfer NR. Trigeminal trophic syndrome: successful treatment with carbamazepine. *Br J Dermatol* 1999;141:758-9.
8. Shea CR, Scott RA, Tompkins SD. Herpetic trigeminal trophic syndrome: treatment with acyclovir and sublesional triamcinolone. *Arch Dermatol* 1996;132:613-4.
9. McLean NR, Watson AC. Reconstruction of a defect of the ala nasi following trigeminal anaesthesia with an innervated forehead flap. *Br J Plastic Surg* 1982;35:201-3.

SAMENVATTING

Een 83-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met ulceraties in het gelaat. Aanvankelijk werd gedacht aan een huidmaligniteit. Histopathologisch onderzoek toonde echter geen specifieke kenmerken. Gezien het feit dat patiënte bekend is met trigeminus-uitval ontstaan na behandeling van trigeminusneuralgie en patiënte habitueel krabt, werd de *diagnose trigeminal trophic syndrome* gesteld.

TREFWOORDEN

trigeminal trophic syndrome – trigeminusneuralgie – ulceratie gelaat

SUMMARY

An 83-year-old patient presented to our dermatology clinic facial ulcers. Initially, it was thought to be a skin malignancy. However, histopathological examination was non specific. The patient is known sensory loss caused by treatment of a trigeminal neuralgia. She habitually scratches. Trigeminal trophic syndrome was diagnosed.

KEYWORDS

trigeminal trophic syndrome – trigeminus neuralgia – ulceration face

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T.A. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

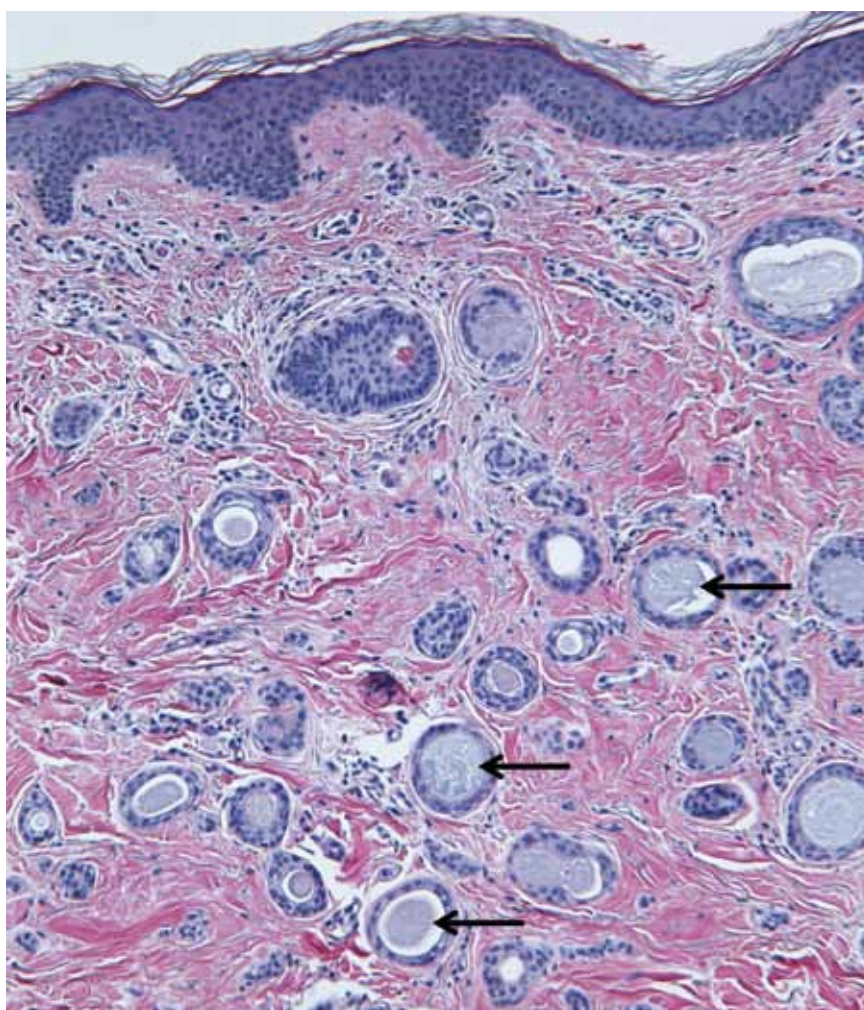
3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

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

CASUS 16

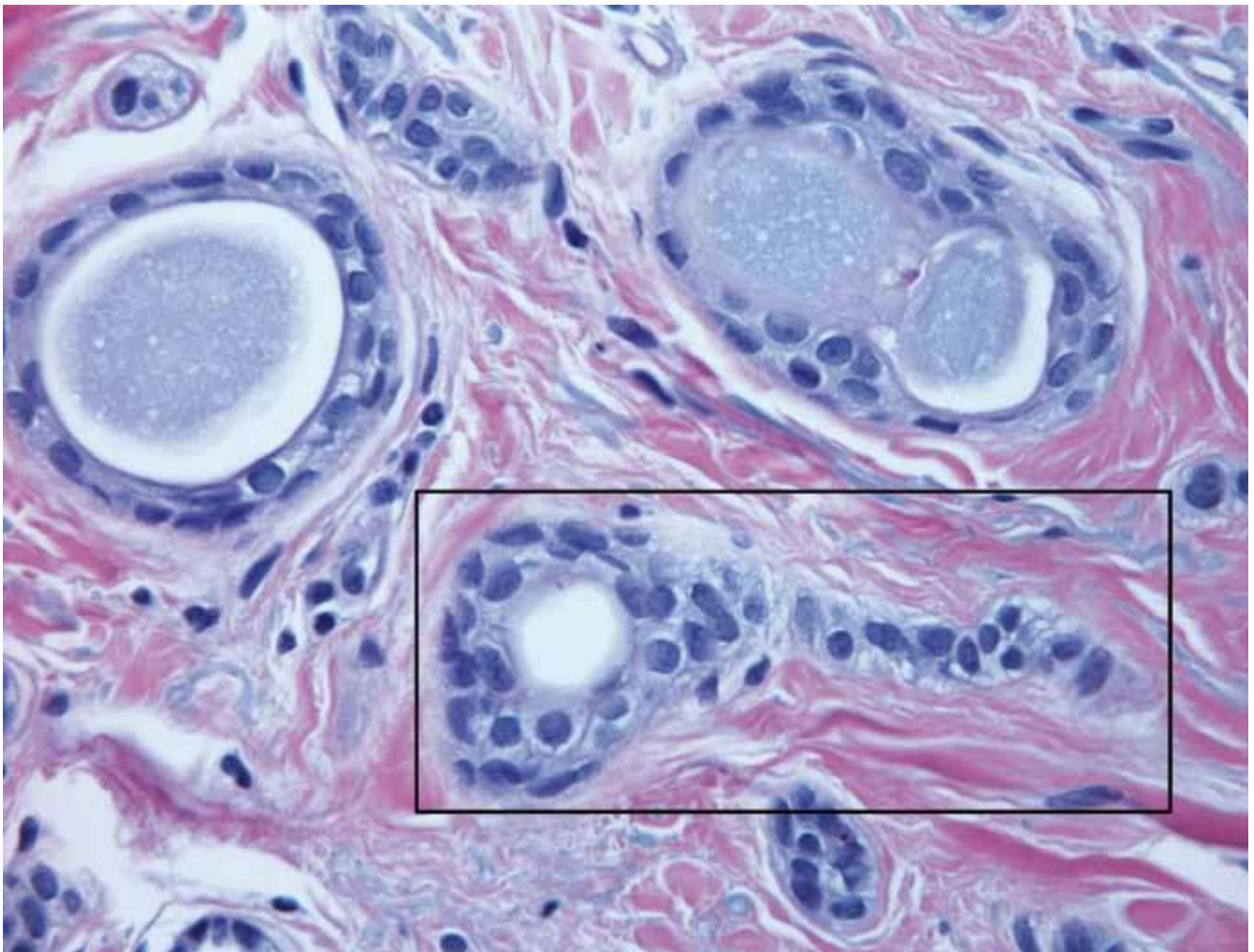
1. Dit is een afwijking uitgaande van cellen van de (figuur 1):
- epidermis
 - adnexen
 - dermis
 - subcutis



Figuur 1.

2. Het stratum corneum toont (figuur 1):
 - a. orthokeratose
 - b. hyperkeratose
 - c. parakeratose
3. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijlen (figuur 1)?
 - a. keratine
 - b. mucine
 - c. eccrien secreet
 - d. apocrien secreet
 - e. talg
4. De groeiwijze van de afwijking kan het beste worden omschreven als (figuur 1):
 - a. microcysteus
 - b. micronodulair
 - c. sprieterig
5. Hoe is de vorm in het kader het beste te omschrijven (figuur 2)?
 - a. een tennisracket
 - b. een kikkervisje
 - c. een komma
 - d. alle bovenstaande antwoorden zijn correct
6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. microcysteus adnexcarcinoom
 - b. desmoplastisch tricho-epitheliom
 - c. syringoom
 - d. miliaria
 - e. sprieterig basaalcelcarcinoom
 - f. talgkliercarcinoom

De antwoorden vindt u op pagina 477.



Figuur 2.

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Het verheugt me dat de redactie heeft besloten een nieuwe rubriek met de titel 'Allergeen van de maand' toe te voegen aan de reeks interessante rubrieken in het NTvDV. Hoe is het zo gekomen?

In de voorhoede van de voortschrijdende alliantie tussen AMC en VUmc vindt gestaag samensmelting plaats van beide vakgroepen dermatologie. Dit geldt ook voor de opleiding tot dermatoloog, in de vorm van meerdere opleidingsstages 'over-en-weer' en tweewekelijks gezamenlijk cursorisch aios-onderwijs, alternerend georganiseerd in VUmc en AMC. Ten behoeve van de maandelijkse onderwijsmiddagen op de 'locatie De Boelelaan' (VUmc) introduceerden stafleden Sylvie Franken en Thomas Rustemeyer in 2012 het onderdeel 'Allergeen van de maand'. De aios die bij hen de stage allergologie volgen presenteren daar basiskennis en nieuwe inzichten over belangrijke allergenen, veelal uit de Europese standaardreeks. Stafid Bibi van Montfrans bracht mij op het idee om de redactie van het NTvDV voor te stellen de presentaties op te nemen in de vorm van een vaste rubriek, zodat alle leden van de NVDV ervan kunnen profiteren. Hoofdredacteur Peter Arnold was direct enthousiast en de eerste aflevering van 'Allergeen van de maand' treft u in dit nummer aan. *The icing on the cake* is het feit dat de start van deze rubriek samenvalt met de benoeming van Thomas Rustemeyer tot hoogleraar in de dermato-allergologie & arbeidsdermatologie aan de Vrije Universiteit.

*Rick Hoekzema,
Afdelingshoofd dermatologie VUmc & AMC*

Contactallergie voor corticosteroiden: een overzicht als hulpmiddel voor de praktijk

C.J. Knecht¹, M. Wintzen², T. Rustemeyer²

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Alkmaar

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Thomas Rustemeyer
VU medisch centrum
Afdeling Dermatologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl*

Lokaal toegepaste corticosteroiden in verschillende werksterktes en vehiculae worden voor de behandeling van niet-infectieuze inflammatoire huidziekten veelvuldig gebruikt. Corticosteroiden (de werkzame stof), hulpstoffen in de bereiding en bestanddelen van de basis kunnen soms ook ongewenste bijwerkingen zoals contactallergische reacties veroorzaken. Onderzoek van Baeck et al. toonde een prevalentie van contactallergische reacties voor lokale corticosteroiden van 2,7 % aan, hetgeen binnen de in de literatuur beschreven range van 0,2%-5% valt.¹

Deze meldingen van overgevoeligheidsreacties voor dermatocorticosteroiden zijn de aanleiding geweest een overzicht te maken van (allergene) bestanddelen van de verschillende lokaal toegepaste corticosteroiden. Het overzicht, samengevat in tabel 1, biedt de eerste en de tweede lijn – en in het bijzonder de dermatologische praktijk – inzicht bij het maken van een weloverwogen keuze in het gebruik van lokale corticosteroiden.

Het onderscheid tussen de ziektepresentatie en de contactallergische reactie door lokale corticosteroiden kan lastig zijn, omdat de allergische reactie gelijktijdig door de dermatocorticosteroiden kan worden gemaskeerd. Ook kan de allergische reactie de presentatie van een chronische dermatitis waarvoor het dermatocorticosteroid is voorgeschreven, nabootsen. Het uitblijven van resultaat bij langdurige behandeling met dermatocorticosteroiden en/of een verergering van een chronische dermatitis, kunnen aanwijzingen zijn voor een contactallergische reactie voor lokaal toegepaste corticosteroiden. Geregeld is dan ook sprake van een laat gestelde diagnose.²



Tabel 1. Overzicht van (allergene) bestanddelen in corticosteroidderivaten.

Klasse en Stofnaam	merknaam	Allergeengroep	Wol(was)alcoholen	Cetylalcohol	Stearylalcohol	Cetostearylalcohol	Propyleenglycol	Geen wol(was)alcoholen	Conserveermiddel, emulgator of andere allergologische relevante toevoeging
Klasse I				vetalcoholen					
hydrocortisonacetaat	hydrocortisonacetaat creme FNA	I	+	-	-	+	-	-	sorbinezuur
	hydrocortisonacetaat zalf FNA	I	+	-	-	-	-	-	
	Calmurid HC crème	I	-	-	-	-	-	+	diethanolamine cetylfosfaat
Klasse II									
clobetasonbutyraat	Emovate creme 0,5 mg/g	3	+	-	-	+	-	-	chloorcresol
	Emovate zalf	3	-	-	-	-	-	+	
flumethason	Locacorten creme 0,02%	3	+	+	-	-	-	-	methylparabeen, propylparabeen
hydrocortisonbutyraat	Locoid Crelo emulsie	I	+	-	-	+	+	-	propylparabeen, butylparabeen, bernagie olie, butylhydroxytolueen
	Locoid creme	I	+	-	-	+	-	-	propylparabeen, butylparabeen
	Locoid vetcreme	I	+	-	-	+	-	-	methylparabeen
	Locoid oleogel	I	-	-	-	-	-	+	polyethyleen
	Locoid scalplotion	I	-	-	-	-	-	+	isopropylalcohol
triamcinolonacetonide	triamcinolonacetonide creme FNA	2	+	-	-	+	-	-	sorbinezuur
	triamcinolonacetonide zalf FNA	2	+	-	-	-	+	-	propyleenglycol
	Kenacort injectievloeistof	2	-	-	-	-	-	+	benzylalcohol, polysorbaat 80, zoutzuur
Klasse III									
betamethasondi-propionaat	Diprosone creme	3	+	-	-	+	-	-	chloorcresol, fosforzuur
	Diprosone lotion	3	-	-	-	-	-	+	
	Diprosone zalf	3	-	-	-	-	-	+	
	Diprosalic zalf	3	-	-	-	-	-	+	salicylzuur
	Dovobet zalf	3	+	-	+	-	-	-	calcipotriol, tocoferol, butylhydroxytolueen
	Xamiol gel	3	+	-	+	-	-	-	calcipotriol, tocoferol, butylhydroxytolueen, castorolie
betamethasonvaleraat	Betnelan huid-emulsie	3	+	-	-	+	-	-	methylparabeen
	Betnelan vloeistof	3	-	-	-	-	-	+	
	Betnelan creme	3	+	-	-	+	-	-	chloorcresol
	Betnelan zalf	3	-	-	-	-	-	+	
desoximethason	Ibaril (hydrofobe) crème	3	+	-	-	+	-	-	isopropylmyristaat
	Topicorte emulsie	3	+	-	-	+	+	-	fenylkwiknitraat
diflucortolon	Nerisona creme	3	+	-	+	-	-	-	methylparabeen, propylparabeen
fluticason	Cutivate creme	3	+	-	-	+	+	-	imidazolidinylurea, isopropylmyristaat
	Cutivate zalf	3	-	-	-	-	+	+	sorbitan sesquioleate
momethason	Elocon lotion	3	-	-	-	-	+	+	
	Elocon vet, zalf	3	-	-	-	-	+	+	
Klasse IV									
betamethasondi-propionaat	Diprolene hydrogel	3	-	-	-	-	+	+	titaandioxide
	Diprolene zalf	3	-	-	-	-	+	+	
clobetasol-propionaat	Dermovate lotion (vloeistof)	3	-	-	-	-	-	+	isopropylalcohol
	Dermovate creme	3	+	-	-	+	+	-	chloorcresol
	Dermovate zalf	3	-	-	-	-	+	+	sorbitan sesquioleate
	Clarelux schuim	3	+	+	+	-	+	-	polysorbaat 60, butaan, isobutaan
	Clobex shampoo	3	-	-	-	-	-	+	cocoalkyldimethylbetaine, natriumlaurethsulfaat, polyquaternium-10
Mogelijke alternatieven voor lokale corticosteroiden									
tacrolimus	Protopic zalf		-	-	-	-	-	+	propyleencarbonaat
pimecrolimus	Elidel crème		+	+	+	-	+	-	benzylalcohol
calcitriol	Silkis zalf		-	-	-	-	-	+	tocoferol
sol.carbonis detergens	Denorex Rx shampoo		-	-	-	-	-	+	compound 64.404/NY/D, chloorxyleenol, lauramide-diethanolamine, macrofix tils-500 onyx, triethanolaminelaurylsulfaat

De allergische reactie voor een lokaal toegepast corticosteroïd kan zowel bestaan voor de werkzame stof, een hulpstof als voor bestanddelen in de basis. Bij een verdenking op een allergie voor het corticosteroïd (de werkzame stof) is onderzoek naar een type IV-overgevoeligheidsreactie aangewezen door middel van plakproeven met de Europese basisreeks uitgebreid met een corticosteroïdenreeks. Tixocortolpivalaat (groep 1) en budesonide (groep 1) zijn opgenomen in de Europese basisreeks.³

Corticosteroïden werden aanvankelijk op basis van biochemische structuur ingedeeld in de groepen A, B, C, D.⁴ De indeling van deze groepen is in 1995 herzien en in 2000 door Goossens et al. aangepast en de groep D opgesplitst in D1 en D2. Naar aanleiding van grotere studies en een betere inzicht in allergische reactiepatronen werd in 2011 de indeling van kruisreagerende corticosteroïdderivaten opnieuw veranderd.⁵ De verschillende groepen zijn ingedeeld in groep 1 (voornamelijk uit de oude groep A en D2), groep 2 (voornamelijk uit de oude groep B) en groep 3 (voornamelijk uit de oude groep C en D1). Aangezien de verschillende derivaten van corticosteroïden binnen de groepen en tussen de groepen onderling kruisreactiviteit kunnen vertonen is deze nieuwste indeling relevant voor het bepalen van de therapie bij een corticosteroïdallergie.⁶

Een veelvuldig voorkomende contactallergische reactie voor een bestanddeel van de basis is die voor wolalcoholen. Het van oorsprong natuurlijke product lanoline bestaat uit wolalcoholen, vetalcoholen en vetzuren. Tegenwoordig worden vooral chemisch vervaardigde en gezuiverde fracties van wolvet als hulpstoffen bij de bereiding van corticosteroïden gebruikt.

Zowel de natuurlijke, als de chemisch vervaardigde wolalcoholen vormen de belangrijkste allergenen binnen de toegepaste hulpstoffen van de bereiding van corticosteroïden.

Lanoline is opgenomen in de Europese basisreeks. De synthetische vetalcoholen zoals cetylalcohol, stearylalcohol en cetostearylalcohol zijn opgenomen in de vehiculae plakproefreeks; bij een verdenking op een contactallergische reactie voor één van deze laatstgenoemde bestanddelen wordt hier aanvullend voor getest.

In Nederland beoordeelt en bewaakt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen.

De geneesmiddeleninformatiebank van het CBG bevat informatie over geneesmiddelen die in Nederland via het CBG zijn geregistreerd.

De opgenomen bestanddelen worden door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie beschouwd als de officiële bestanddelen van medicijnen.⁷

Actuele bestanddelenlijsten zijn inzichtelijk voor zowel arts als patiënt (*open access*).

Begin 2014 (februari) is gekeken naar de werkzame stoffen, de hulpstoffen en de bestanddelen die de verschillende lokaal toegepaste corticosteroïden volgens de geneesmiddeleninformatiebank bevatten. Een schematische weergave hiervan vindt u in tabel 1. Voor de totstandkoming van deze tabel is tevens het boek *Formularium der Nederlandse Apothekers* (2013) en de digitale apotheekkennisbank (www.apotheekkennisbank.nl) geraadpleegd. Met behulp van deze tabel kan bij het vermoeden op een allergische reactie gericht worden gezocht naar het allergene bestanddeel in het dermatocorticosteroïd om vervolgens de keuze van een geschiktere therapie te bepalen. Tevens kan dan een advies worden gegeven ter preventie van een contactallergische reactie.

LITERATUUR

1. Baeck M, Chemelle J, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163-75.
2. Baeck M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis* 2011;66:38-45.
3. Isaksson M, Brandao F, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000;43:41-63.
4. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55(8):698-704.
5. Rustemeyer T. Kruisreactiviteit bij corticosteroïden: nieuwe klinische en moleculaire indelingen. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2011;4:143-4.
6. Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid crossreactivity: clinical and molecular modeling tools. *Allergy* 2011;66:1367-74.
7. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>

**SAMENVATTING**

Corticosteroiden in verschillende werksterktes en vehiculae worden voor de behandeling van niet-infectieuze inflammatoire huidziekten veelvuldig gebruikt. Corticosteroiden en bestanddelen van de basis kunnen soms ook ongewenste bijwerkingen zoals contactallergische reacties veroorzaken.

Een actueel overzicht biedt inzicht in de verschillende allergene bestanddelen van lokaal toegepaste corticosteroiden. Bij het vermoeden op een allergische reactie kan zo gericht worden gezocht naar het allergene bestanddeel in het corticosteroid. Ook kan dit overzicht de keuze van een geschiktere therapie vergemakkelijken.

TREFWOORDEN

corticosteroiden – corticosteroidallergie – type IV-allergie – allergisch contacteczeem

SUMMARY

Corticosteroids in different working strengths and vehicles are widely used for the treatment of non-infectious inflammatory skin diseases. Corticosteroids and ingredients in the preparation can sometimes cause unwanted side effects such as allergic contact reactions.

An up-to-date overview provides insight into the various allergenic ingredients of topical corticosteroids. If an allergic reaction is suspected a systematic approach to reveal the allergenic ingredient in the corticosteroid can be undertaken. This overview can help in selecting an appropriate therapy.

KEYWORDS

corticosteroids – corticosteroid allergy – type IV allergy – allergic contact dermatitis

OPROEP

De Herman Musaph Literatuurprijs

Oproep tot inzending publicaties psychodermatologie

De Herman Musaph Stichting wil de aandacht en belangstelling voor de psychodermatologie, in de breedste betekenis van het woord, bevorderen.

Het betreft aandacht en belangstelling voor activiteiten op het vakgebied van de psychodermatologie die kunnen leiden tot een beter begrip van de relatie tussen biologische, psychologische en sociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van dermatologische aandoeningen.

Het bestuur van de stichting is van mening dat de gewenste aandacht mede kan worden verkregen door het publiceren over psychodermatologische onderwerpen aan te moedigen.

Teneinde dit te bewerkstelligen heeft het bestuur besloten tot het instellen van een één keer per twee jaar uit te reiken prijs voor een daarvoor volgens de jury in aanmerking komend (al dan niet wetenschappelijk) artikel op het gebied van de psychodermatologie, geschreven door een Nederlandse auteur.

Een onafhankelijke jury, bestaande uit: prof. dr. A.W.M. Evers, klinisch psycholoog,

voorzitter, prof. dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog en prof. dr. M.F. Jonkman, dermatoloog is gevraagd de ingestuurde literatuur te beoordelen en te adviseren aan wie de prijs uit te reiken.

Het onderhavige artikel zal besproken dan wel in zijn geheel gepubliceerd worden in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*.

De prijs bestaat uit een uniek kunstwerk van Monique Broekman en een oorkonde. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking. De prijs werd eerder uitgereikt aan dr. Antoinette van Laarhoven, klinisch psycholoog Leiden University, Sanna Prinsen, onderzoeker/klinisch epidemioloog AMC en Stichting Aquamarijn en aan Harmieke van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog UMCU. De feestelijke prijsuitreiking vindt plaats op 23 januari 2015 tijdens een werkconferentie van de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie.

Publicaties kunnen worden ingezonden door de auteur zelf of door derden en dienen per e-mail vóór 15 november 2014 te worden gestuurd aan dr. M.B. Crijns, voorzitter van de Herman Musaph Stichting, e-mailadres: mb.crijns@nki.nl

DERMATOLOGIE DIGITAAL

Op de hoogte blijven van alle ontwikkelingen binnen de dermatologie is bijna een dagtaak. Het ene medicijn is net koud op de markt geïntroduceerd, of er zijn weer alternatieven beschikbaar. Nieuwe richtlijnen komen met steeds hogere frequentie beschikbaar en worden net zo vaak vernieuwd. Er is zoveel wetenschappelijke literatuur en er zijn zoveel congressen wereldwijd, dat niemand overal van op de hoogte kan blijven. Naast die continue stroom informatie zijn er ook ontwikkelingen die zijdelings te maken hebben met ons vakgebied, zoals op het gebied van digitale hulpmiddelen en websites. De redactie begrijpt dat u geen tijd heeft om daar ook nog eens van op de hoogte te blijven. Terwijl juist die digitale hulpmiddelen en websites u veel werk uit handen kunnen nemen.

U bent gewend dat de redactie van dit tijdschrift u op de hoogte probeert te brengen van zo veel mogelijk ontwikkelingen. Vanaf dit nummer zal ik dat proberen te doen voor de digitale wereld. Ik ben geen held met computers, apps en smartphones, in tegendeel, maar misschien kan ik u enthousiasmeren voor hulpmiddelen waar zelfs deze digibee met mee om kan gaan. Uw eventuele bijdragen/suggesties voor deze nieuwe rubriek worden erg op prijs gesteld!

Kevin Gmelig Meijling
Aios dermatologie, LUMC

Dermatologie digitaal

K.A. Gmelig Meijling

*Aios dermatologie, afdeling Dermatologie,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:
Kevin Gmelig Meijling
E-mail: k.a.gmelig_meijling@lumc.nl*

De meeste dermatologen zullen het wel herkennen: men heeft een patiënt met psoriasis in de spreekkamer en wil de huidafwijkingen objectiveren (kwantificeren en kwantificeren) om het beloop en therapeutisch effect te kunnen bepalen. Met alleen “verspreid over het lichaam multiple scherp begrensde erythemasquameuze plaques” wordt het niet veel duidelijker, daar heb je die onvermijdelijke *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) voor nodig. Een redelijk objectieve maat voor het beschrijven van de uitgebreidheid van de psoriasis met minimale ‘interobservervariatie’. Is de bedoeling.

Want waar het in de dagelijkse praktijk vaak op neer komt is dat men een ruwe schatting maakt van het percentage aangedane lichaamsoppervlak (*Body Surface Area*, BSA) en mate van erytheem, desquamatie en induratie. Die laatste drie kenmerken bepalen, blijft een kwestie van kijken en voelen, daar zijn geen hulpmiddelen voor, hooguit een papieren waaiertje op zakformaat, van de farmaceut. Een inschatting maken van het percentage BSA is lastiger. Uiteraard kennen de meesten de Regel van 9, waarbij het lichaam wordt verdeeld in gelijke delen die ieder ongeveer 9% van het lichaamsoppervlak bevatten. (Verschillend tussen kinderen en volwassenen.) Een andere manier is de Regel van

de handpalm, waarbij de handpalm van de patiënt geldt als 1% van het lichaamsoppervlak.

Beide zijn omslachtige methoden en ik vermoed dan ook dat de meesten, net als ik, een ruwe schatting maken van het percentage BSA en dus van de PASI.

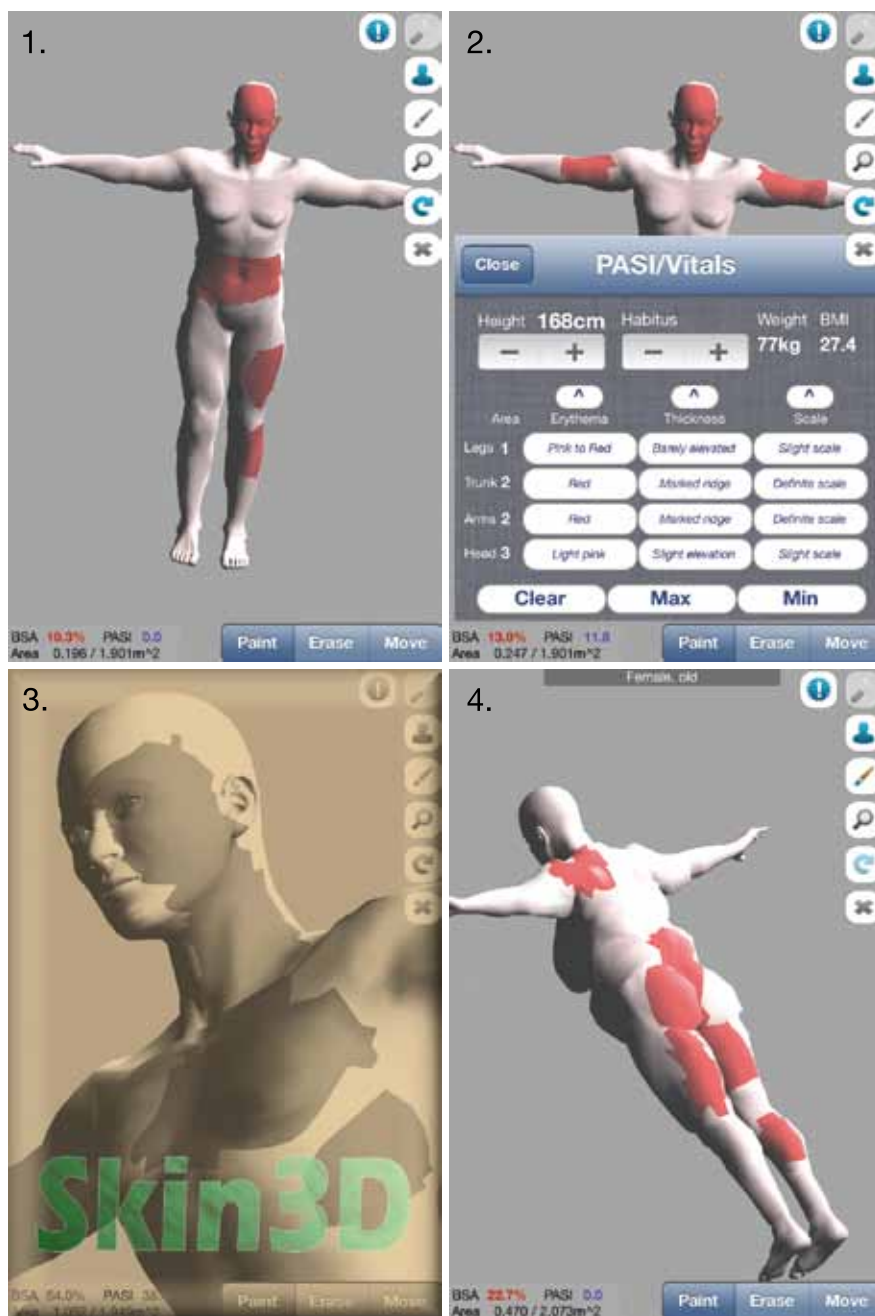
Gelukkig zijn er tegenwoordig digitale hulpmiddelen, die het wellicht wat kunnen vereenvoudigen. De meesten van ons zijn wel in het bezit van een smartphone, dus ik heb enkele apps uitgeprobeerd die de PASI of BSA kunnen berekenen.

Voor de iPhone/iPad zijn er 6 apps: Psoriasis van Janssen, de PASI BMI rechner (Duits), de KalkulatorPASI van Abbvie (Pools), de PASIcalc, de QuickPASI en de Skin3D. Voor Android is alleen de KalkulatorPASI beschikbaar. De QuickPASI kost 1,70, de overige zijn gratis.

De meeste van deze apps zijn eigenlijk niets meer dan elektronische kladblokjes waar je eenvoudig het percentage oppervlak, mate van erytheem, desquamatie en induratie kan noteren en hier vervolgens de uiteindelijk score mee berekenen. Om het percentage BSA in te schatten wordt soms het lichaam opgedeeld in kleine delen om het wat overzichtelijker te maken. Voor de meesten handig, maar met het elektronisch patiëntendossier van weinig toegevoegde waarde.

De enige app die naar mijn mening het bepalen van de PASI daadwerkelijk vereenvoudigt is de Skin3D app van Trevor Champagne.

Zoals de naam doet vermoeden is de huid hier 3D te bekijken voor zover dat kan op een 2D-beeldscherm. Men krijgt een persoon in beeld, waarbij men eenvoudig kan aangeven of het gaat om een oude of



Figuur 1. Met de vinger kan heel precies met rood aangegeven worden welke delen zijn aangedaan.

Figuur 2. Als de BMI en mate van erytheem, dikte van de plaques en desquamatie per lichaamsdeel zijn aangegeven wordt de PASI berekend.

Figuur 3. Skin3D.

Figuur 4. Bij het veranderen van BMI en geslacht verandert het plaatje mee. Bovendien kan het beeld eenvoudig alle kanten op gedraaid worden.

jonge man of vrouw en hoe lang en zwaar hij/zij is. Het plaatje van de persoon verandert op basis daarvan van uiterlijke kenmerken. Vervolgens kan met de vinger de aangedane huid worden ingekleurd. Door met de vinger de afbeelding van de persoon te draaien kan dit vanuit alle richtingen gedaan worden. Simultaan houdt de app bij wat de BSA is.

Er kan tevens aangegeven worden wat voor benen, romp, armen en hoofd de mate van erytheem, induratie en desquamatie is.

Een zeer handige app, die het consult vergemakkelijkt.

REFERATEN

De afdelingen Dermatologie van het AMC, VUmc, GGD Amsterdam, OLVG en het Flevoziekenhuis organiseren bij toerbeurt een refereeravond. Op 1 april 2014 vond de refereeravond plaats in het Flevoziekenhuis in Almere. Het onderwerp van deze bijzondere avond was *Flebologie in de polder*.

In dit referaat komt eerst een nieuwe endoveneuze behandelingsmethode van de vena fossa poplitea aan bod. Dit betreft een bijzondere en dikwijls niet herkende perforerende vene die indien insufficiënt vaak specifieke klachten veroorzaakt. Daarna wordt het klinisch beeld en de behandelingsmethode van bekkenvarices besproken. Ook zo'n diagnose die weleens niet wordt herkend.

Veel gemeenschapsgeld wordt uitgegeven aan de behandeling van het ulcus cruris venosum en ook hier geldt nog steeds dat voorkomen beter is dan genezen. Daarom wordt u bijgepraat over de huidige wetenschappelijke inzichten over de grondslag van vroege diagnostiek en behandeling van varices ter voorkoming van het (recidief) ulcus cruris venosum.

Zoals gezegd: de behandeling van het ulcus cruris venosum is een kostbare aangelegenheid. In het huidige tijdperk waarin, terecht, doelmatigheid en efficiëntie in toenemende mate aandacht krijgen in de zorg is het belangrijk om een zorgpad te ontwikkelen voor deze prangende kwaal. Dit heeft als doel om zonder poespas efficiënte patiëntenzorg te leveren tegen de beste prijs. Wij hopen dat ons zorgpad een hulpmiddel is voor andere dermatologische klinieken om de kostbare zorg voor deze kwetsbare patiëntengroep verder te optimaliseren.

In het tweede deel van de avond hield professor Faber een voordracht met als titel *Perifere stage en opleiding: meerwaarde of voorwaarde*. Reeds jaren geleden, toen in de 'Academie' over perifeer opleiden niet werd gesproken, laat staan gedacht, wees professor Faber op het belang van een perifere opleiding voor de ontwikkeling van ons vakgebied en de waarde van een dergelijke perifere opleiding voor aankomend dermatologen. Dat wij als perifere opleiders pal achter zijn boodschap staan, zal u niet verbazen. Maar wij zijn zeer benieuwd naar uw mening op de cruciale vraag "Perifere stage en opleiding: meerwaarde of voorwaarde of noodzaak?"

Het zal menig dermatoloog niet zijn ontgaan dat ziektekostenverzekeraars de afgelopen jaren in toenemende mate kritisch kijken naar de doelmatigheid van flebologische behandelingen. In onze visie vervult de dermatoloog een spilfunctie in de (vroege) diagnostiek en behandeling van flebologische aandoeningen omdat zij experts zijn op dit vlak. De dermatoloog zal dus het voortouw moeten nemen in het definiëren van doelmatige flebologische zorg. Dit benadrukt tevens het belang van een gedegen opleiding waarin het flebologische vakgebied in al haar facetten aan bod komt. Op deze wijze zal de dermatoloog, nu en in de toekomst, waardevolle zorg blijven leveren aan patiënten met flebologische problemen. Wij hopen dat wij met dit referaat een bijdrage leveren aan het bestendigen van de positie van de dermatoloog als de deskundige op het gebied van diagnostiek en behandeling van flebologische ziekten.

Wim Roest, Jim Zeegelaar

Casus 1

Endoveneuze laserablatie van de vena fossa poplitea

M.N. van der Horst

Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie
Flevoziekenhuis, Almere en Academisch Medisch
Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Maarten Nicolaas van der Horst
E-mail: mhorst2@flevoziekenhuis.nl



Figuur 1. Vena fossa poplitea vóór behandeling middels endoveneuze laserablatie.



Figuur 2. Afwezigheid van vena fossa poplitea na behandeling middels endoveneuze laserablatie. De littekens van eerdere chirurgische ligaties zijn nu duidelijk zichtbaar.

De vena fossa poplitea (VFP) is een insufficiënte perforerende vene aan de laterale zijde van de knieholte die direct afkomstig is uit de vena poplitea. Het is een varix die, ondanks het feit dat hij niet zelden voorkomt, door behandelaars vaak over het hoofd wordt gezien. In 1965 beschreef de Britse arts Dodd voor het eerst de complexe en variabele veneuze anatomie van de knieholte.¹ De aftakkingen van de vena poplitea noemde hij de *popliteal area veins*. De laterale variant staat momenteel bekend als de vena fossa poplitea.

Patiënten met een VFP presenteren zich met een specifiek klachtenpatroon waarbij men pijn in de knieholte aangeeft, zowel in rust als tijdens inspanning. De huidige behandelmethoden, chirurgische ligatie, flebectomie, sclerocompressietherapie en echogeleide sclerocompressietherapie middels foam, zijn vaak onvoldoende effectief. Daarnaast worden er na deze behandelingen hoge recidiefpercentages gemeten. Met een geschatte incidentie van 1-2% per nieuwe spataderpatiënt is deze problematiek rondom de behandeling van patiënten met een VFP dan ook klinisch zeer relevant.

Door enkele recente technologische ontwikkelingen op het gebied van endoveneuze ablatietechnieken, is het inmiddels mogelijk selectief insufficiënte perforerende venen te behandelen met endoveneuze laserablatie. Nadat wij op de Spataderkliniek meerdere patiënten met dergelijke insufficiënte perforerende venen, zo ook de VFP, succesvol hebben behandeld, ontstond er bij ons het idee een case-study op te zetten met als hypothese; endoveneuze laserablatie (EVLA) kan een effectieve en veilige behandelmethode zijn voor patiënten met een VFP.

METHODE

Om dit te onderzoeken hebben wij een prospectief niet-vergelijkend onderzoek opgezet waarin we gedurende een jaar alle patiënten met een VFP behandelen middels EVLA. Patiënten met een tor-

tueus beloop van de varix worden geëxcludeerd. Voor de interventie maken wij gebruik van de VenaCure 1470nm laser van AngioDynamics®. Als uitkomstmaten kijken wij in eerste instantie naar de obliteratie van de VFP en in tweede instantie naar het recidiefpercentage. Om de klinische verandering te objectiveren worden naast klinische foto's ook *Venous Clinical Severity Scores* (VCSS's) afgenomen.² Daarnaast wordt gekeken naar complicaties en pijnklachten tijdens of na behandeling. We gaan patiënten minimaal een jaar vervolgen, op één, drie en twaalf maanden postoperatief. Als EVLA van de VFP na een jaar follow-up effectief en veilig blijkt te zijn, willen we de follow-up verlengen tot vijf jaar om ook nog iets te kunnen zeggen over de recidiefkans enkele jaren na behandeling.

VOORLOPIGE RESULTATEN

Momenteel, op de helft van de inclusiefase, hebben wij in het Flevoziekenhuis veertien patiënten met een VFP gezien. De incidentie van patiënten met een VFP in het Flevoziekenhuis bedraagt 2,6. Vooralsnog zijn er negen patiënten geïnccludeerd in ons onderzoek, waarvan er momenteel zeven zijn behandeld. Ten tijde van het referaat hebben wij drie patiënten ter controle gezien. Bij twee van deze patiënten (66%) is de VFP na behandeling geoblite-reerd. Bij hen werd er een duidelijke afname van de VCSS gemeten, respectievelijk van 5 naar 2 en van 7 naar 2. Bij één patiënte is de VFP nog open. Bij geen van de patiënten zijn complicaties opgetreden.

VOORLOPIGE CONCLUSIE

In deze fase van de studie is het nog niet mogelijk om conclusies te trekken. Als alle patiënten zijn behandeld en terug zijn gezien voor follow-up, verwachten wij te kunnen stellen dat EVLA een effectieve en veilige behandelmethode is voor patiënten met een VFP. Data over succes- en recidiefpercen-

tages van huidige behandelmethoden zijn, ondanks het redelijk frequent voorkomen van de aandoening, niet beschikbaar en kunnen dus niet met onze data vergeleken worden. Een uitgebreide literatuurschouw wees uit dat er geen studies zijn verricht naar de effectiviteit van de verschillende behandelmethoden bij patiënten met een VFP. Wel zijn er enkele casereports beschikbaar, waarvan er bij één de VFP werd behandeld middels EVLA.³ In enkele studies is recentelijk aangetoond dat EVA, doelende op EVLA en radiofrequente ablatie, een succesvolle en veilige methode is voor behandeling van insufficiënte perforerende venen. Sluitingspercentages in deze studies variëren van 64 tot 99%.⁴

De geschatte incidentie van patiënten met een VFP bedraagt volgens de huidige literatuur ongeveer 1-2%. Naar alle waarschijnlijkheid wordt de VFP niet altijd herkend, dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat het incidentiecijfer (2,6) op de Spataderkliniek hoger ligt.

Uiteindelijk hopen wij in een jaar tijd vijftien patiënten met een VFP te behandelen middels EVLA. Wanneer wij tegen die tijd beschikken over onze sluitings- en recidief-percentages hopen wij ook meer te kunnen zeggen over de effectiviteit van deze behandeling voor patiënten met een VFP.

LITERATUUR

1. Dodd H. The varicose tributaries of the popliteal vein. *Br J Surg* 1965;52:350-4.
2. Vasquez M, Munschauer CE. Venous clinical severity score and quality of life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology* 2008;23:259-75.
3. Link DP, Feneis J. Deep venous reflux associated with a dilated popliteal fossa vein reversed with endovenous laser ablation and sclerotherapy. *Case rep radiol* 2013;2013:242167.
4. O'Donnell TF, et al. The role of perforators in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2010;25:3-10.

Casus 2

Derde-etagevarices en het pelviene congestiesyndroom

S. Bhagwandin

*Aios dermatologie, afdeling Dermatologie,
Flevoziekenhuis, Almere*

*Correspondentieadres:
Sagar Bhagwandin
E-mail: sagar.bhagwandin@gmail.com*

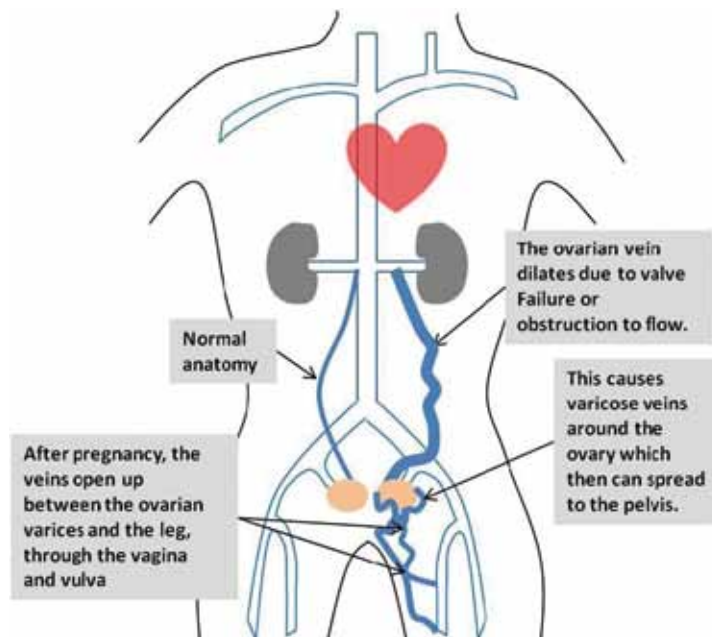
Varices van de onderste extremiteiten kunnen ingedeeld worden in eerste-, tweede- en derde-etagevarices. Eerste-etagevarices bevinden zich onder de knie, tweede-etagevarices ter plaatse van het bovenbeen. De zogenoemde derde-etagevarices betreft vulvovaginale en/of pelviene varices die in het kleine bekken gelegen zijn.

Naar schatting komen (peri)vulvaire varices voor bij circa 4% van de vrouwen. Meestal ontstaan deze tijdens de zwangerschap en verdwijnen spontaan postpartum.¹ Omdat de diagnose bij jonge vrouwen door onbekendheid met het ziektebeeld vaak gemist wordt, is de incidentie van pelviene varices

niet bekend. Pelviene varices ontstaan door veneuze obstructie of reflux van de bekkenvenen. Veneuze obstructie kan veroorzaakt worden door graviditeit, een ruimte-innemend proces, chronische bekkenvenetrombose en het syndroom van May-Thurner, dat berust op compressie van meestal de linker vena iliaca communis tegen het benige promontorium door een overrijdende aorta of arteria iliaca.² Veneuze reflux in het bekken ontstaat veelal door dilatatie van de vena ovarica ten gevolge van insufficiënte veneuze kleppen (figuur 1). Dit resulteert in variceus verwijde venen rond de ovaria, die zich kunnen uitbreiden in het bekken en uiteindelijk aanleiding kunnen zijn tot het ontstaan van vulvovaginale varices.³ Indien sprake is van veneuze obstructie of (verhoogde) veneuze reflux in de bekkenvenen kan het pelviene congestiesyndroom zich manifesteren. Het pelviene congestiesyndroom wordt gekenmerkt door onverklaarbare chronische pelviene pijn, die cyclusunafhankelijk is en meer dan zes maanden aanwezig is.¹ Vaak is er lage rugpijn en pijn in de

liezen. De pijn verergert gedurende de dag en bij lang staan. Vaak is ook sprake van (post)coïtale pijn-sensaties. Bij lichamelijk onderzoek kunnen vulvaire en inguinale varices gevonden worden. Ook gluteale varicositas kan voorkomen. Bij vaginaal toucher wordt veelal verergering en slingerpijn gevonden.¹ Voor definitieve diagnostiek is CT in veneuze flow of MRI geïndiceerd.³ Hierbij worden gedilateerde vena ovarica (diameter groter dan 1 cm) gevonden, veelal gepaard gaande met een tortueus verloop van de ovariële vaatplexus. De meest aangewezen behandeling van de pelviene derde-etagevarices bestaat uit percutane embolotherapie van de insufficiënte vene door middel van coiling en/of sclerosering.³ Uit onderzoek is gebleken dat deze therapie superieur is ten opzichte van andere therapieën, zoals hormonale therapie met medroxyprogesteronacetaat of chirurgische laparoscopische ligatie.³ Bijkomend voordeel is dat de percutane embolotherapie een minimaal invasieve ingreep is met geringe complicatierisico's.

Voor de dagelijkse dermatologische praktijk is van belang dat vulvaire en inguinale varices uitingen kunnen zijn van onderliggende intrapelviene variceuze problematiek. Bij patiënten die zich presenteren met vulvaire varices, een gespannen gevoel in het kleine bekken en (post)coïtale pijn dient aanvullend onderzoek dan ook overwogen te worden. Indien door middel van aanvullend beeldvormend onderzoek de diagnose derde-etagevarices geobjectiveerd wordt, kan door middel van een minimaal invasieve behandeling de kwaliteit van leven sterk verbeterd worden.



Figuur 1. Ontstaanswijze pelviene congestiesyndroom.

Bron: <http://www.bsir-qi.org/patients/pelvic-venous-congestion-syndrome/>

LITERATUUR

1. Johnson NR, et al. Vulvovaginal varicosities and pelvic congestion syndrome. *UpToDate*; 2014.
2. Durham JD, Machan L. Pelvic Congestion Syndrome. *Semin Intervent Radiol* 2013;30(4):372-80.
3. Tu FF1, Hahn D, Steege JF. Pelvic congestion syndrome-associated pelvic pain: a systematic review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(5):332-40.

Casus 3

Evidence voor invasief ingrijpen bij ulcus cruris venosum?

D. van der Zwaan

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

D. van der Zwaan

E-mail: dvdzwaan@flevoziekenhuis.nl

Met enige regelmaat zien wij na endoveneuze ablatie van een insufficiënt superficiael veneus systeem bij een bestaand veneus ulcus een snelle genezings-tendens van het ulcus. Na opheffing van de veneuze hypertensie in de vena saphena magna of parva door radiofrequente of laserablatie ontstaat een vermindering van oedeem, erytheem en soms zelfs verdwijnen van dermato et liposclerosis en ulcus.



Figuur 1. Voor behandeling.



Figuur 2. Na behandeling.

Zijn deze endoveneuze technieken, waar wij nu toch al meer dan een decennium mee behandelen, een toegevoegde waarde voor de behandeling van ulcus cruris venosum ten opzichte van compressie-therapie alleen?

Heeft invasief ingrijpen, dus saneren van onderliggende veneuze insufficiëntie, meerwaarde bij de behandeling van ulcus cruris venosum ten opzichte van conservatief beleid bestaand uit ambulante compressietherapie en wondverzorging? Is daar evidence voor? Bij het beantwoorden van deze vraag stuit je op een aantal problemen. Om te beginnen de definitie van ulcus cruris venosum (UCV).

Tabel 1. Overzicht relevante studies.

Auteur	Aantal Ulcera	Techniek	CEAP	Ulcus genezing	Ulcus recurrence
Viarengo et al. 2007 RCT	52	EVLT 980 nm.	C6	G1 24% G2 82%	0%
Sharif et al. 2007	23	EVLT	C5/C6	100%	5% na 1 jaar
Teo et al. 2010	44	EVLT 980 nm.	C6	97,4%	0% na 1 jaar 11,4% na 5 jaar
Harlander-Locke et al. 2011	29 benen 19 sup 9 Perf	VNUS	C5		0% na 6 mnd 4,8% na 1 jaar en 1,5 jaar
Harlander-Locke et al. 2012	110 140 ablaties 74 sup 66 Perf	VNUS	C6	76,3% na 142 dgn	7,1%
Abdul-Haqq et al. 2013	108 91 sup 17 sup+Perf	EVLT	C6	G1 46% G2 33% G3 71%	G1 4% G2 11% G3 0%
Lawrence et al. 2011	75 86 Perforatoren 71% closure	VNUS	C6	90% (na succesvolle IPV)	
Ruerda et al. 2013	64 Perforatoren 12 VNUS	SEPS VNUS	C5/C6	100%	33% na 30 mnd
Hissink et al. 2010	58 Perforatoren 78% closure	EVLT	C6	80% maar niets over te zeggen	

Barwell registreerde in 2004 al dat bij bestaand UCV, 51-53% geïsoleerde reflux in het superficiële veneuze systeem vertoont, 32-44% heeft reflux in zowel superficieel als diepe veneuze stelsel en 5-15% in uitsluitend diepe veneuze systeem.¹ Dus, net zo min als de term 'ulcus cruris' iets zegt over de onderliggende pathologie, zegt de term 'ulcus cruris venosum' iets over de onderliggende veneuze pathologie.

Buiten deze constatering heeft comorbiditeit een grote invloed op de genezing van het ulcus; bijvoorbeeld immobilititeit, diabetes en arteriële problemen. "Het open been en alles eromheen." Vergelijken van ulcera onderling is dus lastig. Uitkomstmaten (genezingspercentage/recidiefkans) na invasief ingrijpen vergelijken dus ook.

De eerste grote systematische review die de rol van chirurgisch saneren van onderliggende veneuze insufficiëntie bij behandeling van UCV onder de loep neemt, stamt uit 2008.⁶

Hierin worden vijf RCTs¹⁻⁵ behandeld, de bekendste en veruit de grootste is de ESCHAR.^{1,2} Barwell houdt in de ESCHAR al rekening met de vergelijkbaarheid door onderscheid te maken in drie groepen UCV; geïsoleerd superficieel, superficieel en segmentaal diep en superficieel en totaal diep

veneuze insufficiëntie. Ook zorgt hij dat de groepen qua comorbiditeit onderling vergelijkbaar zijn.¹

Hij vindt geen significante verschillen in genezing na 24 weken tussen enerzijds chirurgie samen met compressie en anderzijds compressie alleen, in alle drie de groepen. Wel worden er significante verschillen gezien in recidiefkans na 12 maanden ter faveure van de chirurgie, echter alleen bij de eerste twee groepen. Bij de groep met onderliggend totaal diep veneuze insufficiëntie laat chirurgie geen significant toegevoegde waarde zien.¹

Postoperatieve duplexbeoordeling laat bovendien in de helft van de gevallen zien dat segmentaal diep veneuze en perforantes insufficiëntie reversibel zijn na saneren van de superficiële insufficiënte veneuze component.¹

Na vier jaar blijft het significante voordeel van chirurgische sanatie in bovenstaande twee groepen aanhouden, ulcus recidief treedt in de geopereerde groep bij 31% en bij de conservatief behandelde groep bij 56% op.²

Een RCT van eigen bodem³ uit 2006 laat tussen invasief en non-invasief geen verschillen zien ten aanzien van genezing en recidief. Echter, de groep die subfasciaal endoscopisch behandeld was aan insufficiënte perforantes en gelijktijdig sanatie van

Tabel 2. Levels of evidence and grades of recommendation.

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺

staminsufficiëntie ondervond, genoot een significant langere ulcusvrije periode.

De tweede grote systematische review is uit 2011.⁷ Eigenlijk wordt hierin een groot deel van de review van Howard herhaald.⁶ Er wordt wel uitgebreider ingegaan op het vervolg van de ESCHAR door Gohel et al.² en er wordt voor het eerst een RCT geïnccludeerd die een endoveneuze ablatie vergelijkt met alleen compressietherapie. Viarengo's studie suggereert een superieur effect op ulcusgenezing 12 maanden na laserablatie, 82% ten opzichte van 24% in de compressiegroep.⁸

The Cochrane Collaboration plaatst in een review uit 2013 vraagtekens bij de kwaliteit van randomisatie van Viarengo en de studie wordt geëxcludeerd.⁹ Sterker, ook andere, niet gerandomiseerde, studies die eventuele voordelen van sanatie van veneuze insufficiëntie door endoveneuze technieken bij UCV willen onderzoeken, worden ongeschikt voor deze review bevonden. Na vijftien jaar veneuze insufficiëntie behandelen met endoveneuze technieken een wat mager resultaat. De review concludeert dan ook dat er gebrek is aan level 1-evidence voor gebruik van deze nieuwe technieken bij behandeling van UCV.⁹

Een uitgebreide pubmed search van eind maart 2014 laat over dit onderwerp 93 hits zien. De meest relevante staan in tabel 1. Zowel sanatie van staminsufficiënties alleen als gecombineerd met behandeling van insufficiënte perforantes komen aan bod, met nogal uiteenlopende resultaten op gebied van genezing en recidief van UCV.

Concluderend is er level 1⁺⁺-evidence en Grade of recommendation A voor chirurgie als toegevoegde waarde bij de behandeling van UCV ten aanzien van significante daling van het aantal recidieven. Voor de endoveneuze ablatietechnieken een level 2⁺⁺/ Grade of recommendation B (tabel 2). Endoveneuze ablatietechnieken blijken succesvol voor de behandeling van superficiële insufficiënties en zijn minder belastend voor de patiënt ten

opzichte van klassiek chirurgische behandelingen. Goed uitgevoerd onderzoek zou dus in theorie tot hetzelfde level of evidence moeten kunnen leiden.

LITERATUUR

1. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363:1854-9.
2. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83-7.
3. Gent WB van, Hop WC, Praag MC van, Mackaay AJ, Boer EM de, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: A prospective, randomised, multicenter trial. *J of Vasc Surg* 2006;44:563-71.
4. Zamboni P, Ciso C, Marchetti F, Mazza P, Fogato L, Carandina S, et al. Minimally Invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:337-8.
5. Guest M, Smith JJ, tripuraneni G, Howard A, Madden P, Greenhalgh RM, et al. Randomised clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology* 2003;18:130-6.
6. Howard DPJ, Howard A, Kothari A, Wales L, Guest M, Davies AH, et al. The Role of Superficial Venous Surgery in the Management of Venous Ulcers: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:458-65.
7. Bevis P, Earnshaw J, et al. Venous ulcer review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2011;4:7-11.
8. Viarengo LM, Potério-Filho J, Potério GM, Menezes FH, Meirelles GV. Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperatures during the procedure. *Dermatol Surg* 2007;33(10):1234-42; discussion 1241-2.
9. Samuel N, Carradice D, Wallace T, Smith GE, Chetter IC. Endovenous thermal ablation for healing venous ulcers and preventing recurrence (Review). *The Cochrane Library* 2013;10:1-19.

Casus 4

Zorgpad Ulcus Cruris

M.E. Tol

*Master Physician Assistant, afdeling Dermatologie
Flevoziekenhuis, Almere*

*Correspondentieadres:
Marlies Tol
E-mail: mtol2@flevoziekenhuis.nl*

Patiënten met een ulcus cruris hebben een uitgebreide zorgvraag waarbij voor de juiste zorg meerdere disciplines betrokken kunnen zijn. Hierdoor wordt de planning van de zorg bemoeilijkt en worden de kosten van de zorg hoger. Er wordt veel waarde gehecht aan het aanbieden van een compleet en kwalitatief goed zorgpakket voor alle patiënten.

De vraag naar transparantie wordt steeds groter. Patiënten en zorgverzekeraars willen de kwaliteit van de zorgaanbieders kunnen vergelijken. Het uitgangspunt van de overheid is dat de zorg effectief, veilig en op tijd moet zijn.¹ Er is gezocht naar een manier om aan alle eisen te voldoen én blijvend kwalitatief goede zorg te bieden. Men veronderstelt dat het werken volgens zogenaamde zorgpaden hierin verbetering zal brengen.

DOEL

Door een zorgpad voor de ulcus-crurispatiënt te ontwikkelen wordt gemeend de kwaliteit van de zorg rondom deze patiënten te waarborgen dan wel te verhogen, de gegeven zorg te stroomlijnen en voor de verschillende disciplines te coördineren, en tevens te voldoen aan de eisen vanuit de overheid en de vraag van de patiënt.

METHODE

Allereerst is gezocht naar een alles omschrijvende definitie van en eigenschappen waaraan een zorgpad dient te voldoen. Beide werden gevonden in het proefschrift van Vanhaecht. De definitie van een zorgpad is als volgt omschreven: "Een zorgpad is een complexe interventie om de gemeenschappelijke besluitvorming en organisatie van zorgprocessen te verwezenlijken voor een specifieke groep van patiënten gedurende een gedefinieerd tijds kader". In een zorgpad dienen de doelen vermeld te zijn en de sleutelinterventies gebaseerd te zijn op evidentie en best practice. Het dient de communicatie tussen de

teamleden en met patiënten en hun familie te faciliteren. Er dient duidelijkheid te worden verschaft wie welke rol heeft binnen het multidisciplinaire team. Resultaten dienen gedocumenteerd te worden en de verantwoorde middelen geïdentificeerd.²

Vervolgens is gezocht naar de definitie van kwaliteit. Wanneer kan er gesproken worden over een goede kwaliteit van zorg? Opvallend is dat er een aantal begrippen steeds vermeld wordt. De overheid spreekt over effectiviteit, veiligheid en efficiëntie. Vanheecht geeft aan dat de kwaliteit verhoogd kan worden door de resultaten te verbeteren (effectiviteit), de veiligheid en de tevredenheid te verhogen en de middelen beter in te zetten (efficiëntie). Door de *Committee on Quality Healthcare* zijn er zes doelen voor verbetering van kwaliteit van zorg opgesteld.³ Diezelfde doelen zijn door de schrijvers van het *Zorgpadenboek* ingedeeld in vijf dimensies.⁴ Deze dimensies zijn verwerkt in het zorgpad Ulcus Cruris.

RESULTATEN

Het zorgpad zelf is ontwikkeld met behulp van het softwareprogramma Iprova (figuur 1).

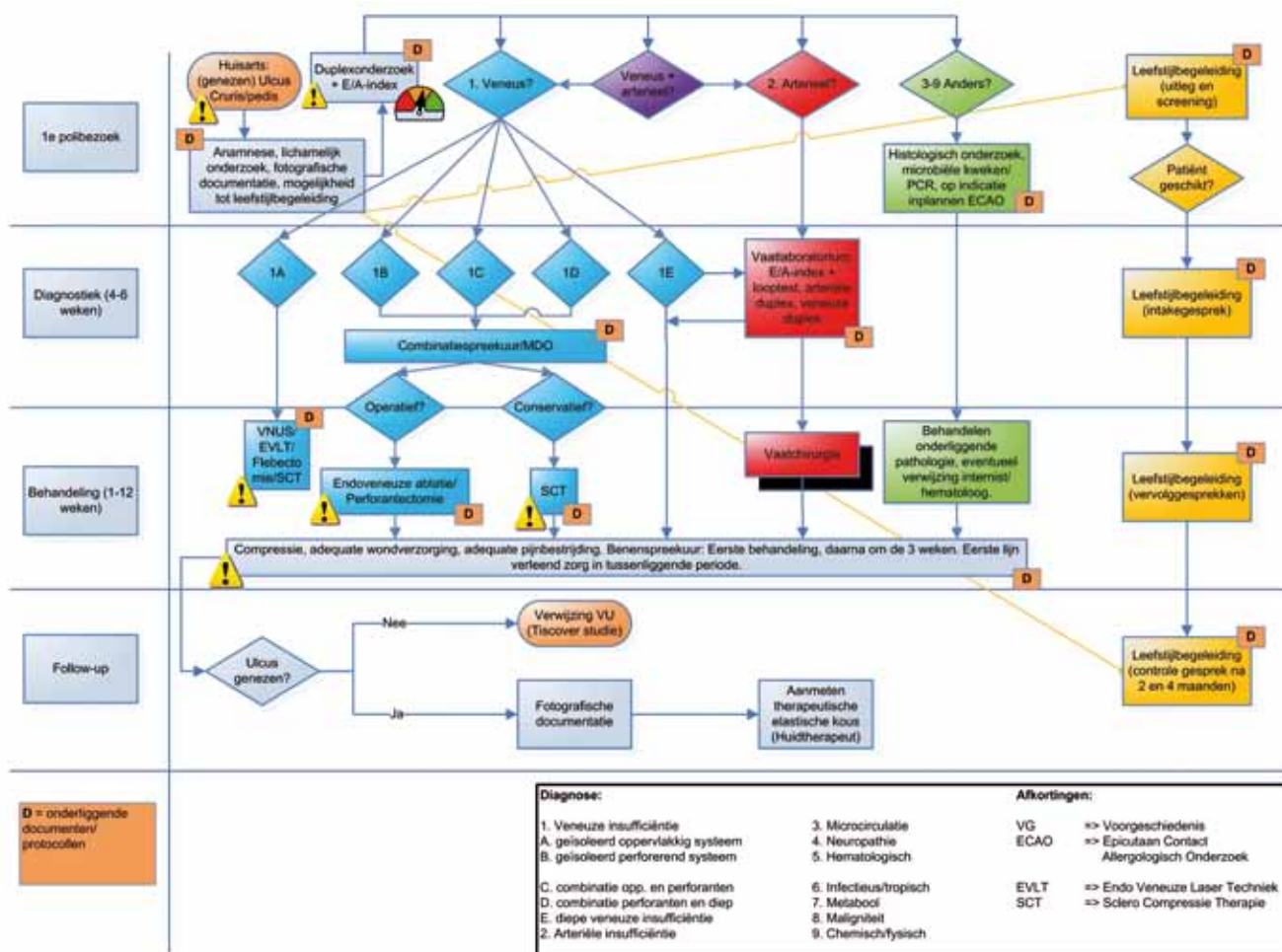
Veiligheid

Er is een prospectieve risico-inventarisatie uitgevoerd waarbij de risico's binnen het zorgproces vooraf geanalyseerd en beheerst zijn. De processen waarbij de uitvoering ervan een risico bestaat, zijn in figuur 1 aangegeven met een 'gevaarendriehoekje'. Binnen Iprova worden in een apart bestand de verschillende risico's besproken alsmede de verbeterplannen en borgingsmethoden om deze risico's te voorkomen.

Effectiviteit

Het werken op basis van 'evidence' draagt bij aan de effectiviteit van de behandeling. Alle interventies die worden uitgevoerd binnen het zorgpad zijn gebaseerd op bestaande richtlijnen en wetenschappelijk onderzoek.

In dit zorgpad worden tijdens het eerste polibezzoek al een screenend duplexonderzoek en een enkel-arm-index uitgevoerd. Dit zijn betere diagnostische middelen dan alleen het lichamelijk onderzoek waardoor direct geconstateerd kan worden of de klachten van de patiënt en het ulcus in dit geval correleren met eventuele afwijkingen gevonden bij duplexonderzoek.



Figuur 1. Zorgpad Ulcus Cruris.

Patiëntgerichtheid

Wekelijks is er een multidisciplinair overleg waarvan zowel dermatologen als vaatchirurgen deelnemen. Op deze manier wordt de zorg beter afgestemd, waardoor de patiënt de juiste zorg op het beste moment kan krijgen.

Tijdens het *Lively legs*-programma⁵ worden de patiënten gewezen op gedrag dat de ziekte kan beïnvloeden. Ook worden er handvaten aangeleerd die het genezingsproces van de ziekte kunnen bevorderen en de ziekte in de toekomst kunnen voorkomen.

Tijdigheid en toegankelijkheid

Dit zorgpad is erop gericht een snelle doorlooptijd te creëren. Door tijdens het eerste polibezoek al een screenend duplexonderzoek en een e/a-index uit te voeren kan direct iets gezegd worden over de meest waarschijnlijke oorzaak van het ulcus. Vervolgens kan daar direct beleid op worden ingezet.

Efficiency

Door een goede afstemming tussen de eerste en de tweede lijn en het opleiden van medewerkers van de thuiszorg op het gebied van zwachteltechnieken, alsmede betere multidisciplinaire samenwerking binnen het ziekenhuis, wordt beoogd de ulcera sneller te laten sluiten en de wondvrije periode na

de wondgenezing te verlengen, waardoor de kosten uiteindelijk zullen dalen.

CONCLUSIE

Na implementatie van het zorgpad Ulcus Cruris wordt met name bemerkt dat het diagnostisch proces is verbeterd en de doorlooptijd van de patiënten is verkort. Door een betere multidisciplinaire samenwerking is er een bredere kennis aanwezig waardoor de diagnose sneller bekend is en de patiënt eerder gericht kan worden behandeld. Over de verbetering van de kwaliteit over de gehele breedte van zorg kunnen in dit vroege stadium nog geen uitspraken worden gedaan. De toekomst ziet er veelbelovend uit.

LITERATUUR

1. Kwaliteit van de zorg. Internetsite van de Rijksoverheid 2014. Beschikbaar via: <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/kwaliteit-van-de-zorg>. Geraadpleegd januari 2014.
2. Vanhaecht K, Witte K de, Sermeus W. The impact of clinical pathways on the organisation of care processes. PhD dissertation, KU Leuven, 2007.
3. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Committee on Quality Healthcare in America, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press; 2001.

4. Huiskes N, Schrijvers G. Het zorgpadenboek. Voorbeelden van goede ziekenhuiszorg. Amsterdam: Thoeis; 2010.
5. Heinen M, Borm G, Vleuten C van der, Evers A, Oostendorp R, Achterberg T. The Lively Legs self manage-

ment programme increased physical activity and reduced wound days in leg ulcer patients: Results from a randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies* 2012;49:151-61.

Perifere stage en opleiding: meerwaarde of voorwaarde

W.R. Faber

Emeritus hoogleraar tropische dermatologie

Correspondentieadres:

Prof. dr. W.R. Faber

E-mail: faber.aalders@hccnet.nl

“Meer dan 90% van de aios wordt ‘perifeer’ dermatoloog. Meer dan 90% van de opleiders heeft geen perifere ervaring.”

Bij de afdeling Dermatologie aan het AMC vond in het midden van de jaren negentig de eerste discussie plaats over een perifere stage waarbij een opvallend kritische en negatieve reactie door de staf werd gegeven. In het vervolg van deze discussie werd een enquête gehouden onder oud-assistenten die in de jaren ervoor hun opleiding aan het AMC beëindigd hadden. In essentie kwam het erop neer dat in de opleiding minder behoefte was aan het beschouwende maar meer aan vaardigheden.

Eind jaren negentig werd een voorstel voor een perifere stage bij de afdeling Dermatologie van het Eemland Ziekenhuis te Amersfoort geformuleerd. Dit werd door de toenmalige aios afgewezen met als argument dat de reistijd een te grote belasting zou zijn.

In 2001 startte een perifere stage van zes maanden in het OLVG. En in 2005 startte de 2½-2½-opleiding, dat wil zeggen de eerste 2½ jaar perifeer in het OLVG of Flevoziekenhuis en de tweede 2½ jaar academisch, voor een deel van de aios.

Van een perifere stage of opleiding mag verwacht worden dat de volledige breedte van het vak uitgeoefend wordt met daarbij een duidelijk accent op vaardigheden.



Voordeel van een perifere stage/opleiding is dat er meer contact met opleiders is, waarbij opgemerkt moet worden dat niet alleen de hoofdopleider maar ook de andere maatschapliden rolmodel zijn. En dat de aios beter in beeld kunnen komen zowel professioneel zoals bij overdracht en patiëntenpresentatie als op het persoonlijke vlak.

Inhoudelijk betekent dit voor de aios:

- grotere verantwoordelijkheid
- leren werken in teamverband
- de relatie met andere specialisten leren ontwikkelen die laagdrempeliger is en waarbij sprake is van wederkerigheid
- meer samenwerken met ondersteunend personeel
- meer pragmatische uitoefening van de dermatologie: *het kan met minder*

Het komt meer overeen met de toekomstige uitoefening van het vak en men is beter voorbereid op de hectiek van de dagelijkse praktijk.

Ook bedrijfsmatig zijn er evidente leermomenten:

- inzicht in praktijkvoering/bedrijfsvoering met de mogelijkheid tot het ontwikkelen van eigen ideeën
- oog voor maatschaporganisatie maar ook voor maatschapperikelen
- meer aandacht voor honoreringssysteem: DBC/DOT

- ontwikkelen van kostenbewustzijn
 - diagnostiek
 - financiële consequenties van onzorgvuldige DBC/DOT-registratie
- communicatie
 - andere specialisten: netwerken/socializen
 - laboratorium

In zijn algemeenheid: meer algemene poli's:

- meer exposure: 'top 30'-diagnoses komen regelmatig voorbij
- meer ervaring
- meer zekerheid en zelfvertrouwen
- routine in kleine vaardigheden
- inzicht in belasting van veel spreekuren draaien

Wat betreft spreekuurmanagement:

- bewaken van de voortgang van het spreekuur
- inzicht in time management: kleine ingreep nu of later
- hoe omgaan met moeilijke patiënt: medisch inhoudelijk en communicatief
- leren snel probleem op te lossen
 - geen reguliere inval
 - verantwoordelijkheid ten opzichte van collega's
 - (ziekte)verzuim



Het hebben van eigen patiënten geeft:

- eigen/meer verantwoordelijkheid
- meer (resultaat)betrokkenheid: "Je ziet je eigen patiënten terug"
- zelfstandiger werken
- minder gedeelde verantwoordelijkheid
 - over beleid
 - keuze van therapie
- meer bewustzijn van risico's
 - van beleid
 - keuze van therapie

Het is in deze periode dat de aios zich de vraag kan stellen: *Ben ik geschikt voor de periferie?*

Nadelen van een perifere stage/opleiding kunnen zijn dat er minder dermatologen met specialisaties zijn; de opleiders beperktere interessegebieden hebben

- wanneer de stage vroeg in de opleiding valt, is er geen of onvoldoende ervaring in vaardigheden
- te korte stageduur



Waar perifere stages/opleidingen in tekort kunnen schieten is dat er te weinig tijd voor reflectie en te weinig diepgang is. En er dient voor gewaakt te worden dat de maatschap (= het aantal opleiders) niet te beperkt is.

Een valkuil kan zijn dat er relatief veel aandacht gegeven wordt aan populaire vaardigheden als flebologie en chirurgie.

Voordelen voor opleiders zijn:

- het stimuleert en daagt uit
 - er is intensief contact met aios
 - je inleven in werkdruk aios
 - kennisterugkoppeling door aios
- En de aios houdt een spiegel voor

Nadelen voor opleiders zijn:

- het kost veel tijd
- de tijdsdruk van de dagelijkse praktijk bij een gecompliceerde of lastige casus
- hij/zij heeft verantwoordelijkheid voor de aios
- er worden meer didactische vaardigheden gevraagd
- een disfunctionerende aios kan een grote impact hebben binnen een kleine maatschap

De vraag is of er voorwaarden aan opleiders/maatschap gesteld moeten worden en zo ja welke:

- klinisch niveau
- wetenschappelijk niveau en interesse
- begeleiding
- voorbeeldfunctie

Welke punten zijn belangrijk voor de toekomst:

- wat is de ideale duur: 4 maanden - 8 maanden - 1 jaar - 2½ jaar?
- opleidingsdifferentiatie: uniformiteit of diversiteit

• externe factoren:

- rol van de zorgverzekeraar
- veranderend opleidingsklimaat: komt er een dermatologenoverschot (in de nabije toekomst)? Zo ja, leidt dat tot minder opleidingsplaatsen en komt dan de perifere stage/opleiding onder druk?

En de vraag die afsluitend gesteld kan worden:

Perifere stage en opleiding: meerwaarde of voorwaarde of noodzaak?

QUIZ

Dermatoscopie

K.A. Gmelig Meijling¹, N.A. Kukutsch²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

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

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

Voorheen heeft u voornamelijk gepigmenteerde /melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. In deze nieuwe reeks van 10 quizcasus willen wij andere dermatologische aandoeningen bij u onder de aandacht brengen, waarbij het dermatoscopische beeld van aanvullende diagnostische waarde kan zijn.

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 478.

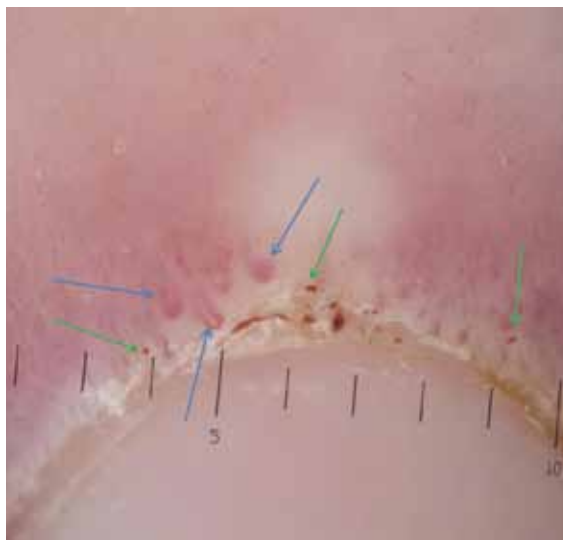
CASUS 7

Vrouw, 22 jaar.

Anamnese: sinds 1 jaar bestaande symptoomloze rode afwijkingen aan handen, ellebogen en gelaat. Voorgeschiedenis: blanco. (zij heeft geen last van krachtsverlies).



Figuur 1.



Figuur 2.

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

- Prominente kommavaatjes
- Splinterbloedingen
- Vergrote capillaire loops
- Glomerulivaatjes

Vraag 2. Welke dermatoscopische structuur is zichtbaar bij de groene pijltjes?

- Globules
- Streaks
- Pseudohutchinsonsonteken
- Splinterbloedingen

Vraag 3. Wat voor dermatoscopisch beeld zou je verwachten in de late fase van deze diagnose?

- Avasculair gebied
- Erytheem
- Neovascularisatie met reticulair patroon
- Normalisatie
- Toename van aantal capillaire loops

Vraag 4. Bij welke diagnose worden deze dermatoscopische afwijkingen het meest frequent gezien?

- Graft-versus-host disease
- Systemische sclerodermie
- Systemische lupus erythematosus
- Mixed connective tissue disease
- Raynaud
- Dermatomyositis

VERENIGING

BESTUUR

Oefening baart kunst, maar laten we nadenken over volumenormen

Kees-Peter de Roos

Lid bestuur NVDV

Alles gaat beter als je oefent. Naarmate je een bepaalde handeling vaker uitvoert, word je daar beter in. Daarom staan golfers urenlang op de driving range om hun swing te oefenen. En oefenen hockeyers dagen achtereenvolgend om als team een goede strafcorner neer te zetten, zodat de spelers de opeenvolgende handelingen, ook onder grote druk, feilloos kunnen uitvoeren. Dit principe geldt natuurlijk ook in de geneeskunde. Dat begint al tijdens de opleiding waarin de aios zijn vaardigheden continu traint. Aiossen worden opgeleid volgens het CanMeds-principe, waarbij de ene aios vaardigheden sneller oppikt dan de ander en dus sneller competent en bekwaam is op een bepaald gebied. Dit is de belangrijkste reden dat er tot nu toe nog geen aantallen per verrichtingen aan de opleidingsthemakaarten zijn toegevoegd.

De IGZ wil dat in ziekenhuizen voor hoogcomplexere zorg een volumenorment van minimaal twintig ingrepen per jaar gaat gelden. Zo bestaan er sinds 2012 voor blaasverwijdering, oesofaguscarcinoom, maar ook voor mammacarcinoom dit soort minimum-eisen. In ziekenhuizen waar de norm niet gehaald wordt, zal dit soort ingrepen niet meer worden uitgevoerd. Bovendien wil de IGZ dat ziekenhuizen bekend maken hoeveel ingrepen elke specialist uitvoert, zodat de patiënt beter kan bepalen waar en door wie hij behandeld wil worden. Met name de snijdende specialismen, zoals chirurgen, urologen en oogartsen voelen al een tijd de hete adem van de IGZ in hun nek en zijn dan ook al veel verder met de ontwikkeling en handhaving hiervan dan de meer beschouwende vakken waar dermatologie soms nog toe wordt gerekend. Afgezien van de vraag of het terecht is dat dermatologen in die hoek worden geplaatst, is dit iets waar de NVDV en haar leden in toenemende mate mee wordt geconfronteerd. Momenteel speelt dit rond de veldnorm mohschirurgie.

Eén en ander is in een stroomversnelling geraakt doordat zorgverzekeraars in hun inkoopvoorwaarden steeds vaker volumenormenten hanteren. Bij ingewikkelde chirurgie rond zeldzame aandoeningen zoals oesophaguscarcinoom is het begrijpelijk dat bepaalde chirurgen zich hierop gaan toeleggen. Om dit doel te bereiken zal de zorg moeten worden geconcentreerd in enkele instellingen. Zo kunnen ook de andere bij deze patiëntencategorie betrokken zorgverleners meer ervaring opdoen. Bijvoorbeeld medewerkers op een intensiverecare-unit die, doordat zij meer ervaren zijn, beter kunnen inspelen op onverwachte veranderingen bij deze hoogcomplexere patiënten. Omdat de jaarlijkse aanwas van nieuwe patiënten met een oesophaguscarcinoom bekend is, kan daar landelijk ook goed op worden gestuurd.

Bij mohschirurgie is dat minder eenduidig. Als we uitgaan van 25.000 nieuwe patiënten met een basaalcelcarcinoom per jaar¹ en de inschatting is dat ongeveer 10% van hen voor deze behandeling in aanmerking komt (sprietrijge groeiwijze, slecht afgrensbaar, enz.) dan zou de jaarlijkse behoefte aan mohsoperaties ongeveer 2.500 zijn. In de conceptveldnorm staat nu 300 ingrepen per dermatoloog per 5 jaar. Dat betekent een landelijke behoefte aan ruim 40 dermatologen die mohschirurgie beheersen. Iedere dermatoloog die in deze situatie meer ingrepen uitvoert, doet dat ten koste van een collega. Aangezien het aantal verrichtingen voor zorginkopers vaak alleen maatgevend is voor productieafspraken, zou een scherpe indicatiestelling wel het eerste slachtoffer van deze veldnorm kunnen worden. Dat krijgen we zeker als een boemerang terug.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Seubring I, Rossum MM van, Coebergh JW, Vries E de, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):913-8.



PROMOTIE

Photodynamic therapy of skin using porphyrin precursors

Optical monitoring, vascular effects and personalized medicine

T.A. Middelburg

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

*Correspondentieadres:
Dr. Tom A. Middelburg
E-mail: yosmie@gmail.com*

Op 11 juni 2015 promoveerde Tom Alexander Middelburg aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift *Photodynamic therapy of skin using porphyrin precursors: optical monitoring, vascular effects and personalized medicine*. Zijn promotor was prof. dr. H.A.M. Neumann en zijn copromotor dr. D.J. Robinson. Het proefschrift gaat over het monitoren van fotodynamische therapie (PDT) met behulp van lichtmetingen om beter inzicht te krijgen in het individuele PDT-proces. De reactie van bloedvaten op PDT en het verrichten van fluorescentiemetingen tijdens PDT vervullen een belangrijke rol in dit proefschrift. Het doel voor de toekomst is om aan de hand van deze metingen elke PDT-behandeling te optimaliseren voor de individuele patiënt.

HOE WERKT PDT?

Het principe van PDT is gebaseerd op een fotochemische reactie tussen licht, een lichtgevoelige stof en zuurstof. In de huid wordt gebruikgemaakt van porfyriene precursors, te weten aminolevulinezuur [ALA] of esters hiervan. Topicale applicatie hiervan leidt tot intracellulaire ophoping van de lichtgevoelige stof protoporphyrine IX (PpIX). Vervolgens wordt de huid belicht met licht van de juiste golflengte, gebaseerd op het absorptiespectrum van PpIX. De energie van het licht wordt dan overgedragen op PpIX, waardoor deze in een hoog energetische toestand komt. Dit hoog energetische PpIX kan zijn energie kwijt door fluorescerend licht uit te zenden, of door de energie over te dragen aan zuurstof. In



dit laatste geval ontstaat een reactieve vorm van zuurstof (singlet zuurstof) die schade doet aan zijn directe omgeving en zo cellen kan doden.

WAT IS ER NIET GOED AAN PDT?

PDT wordt onder andere gebruikt om basaalcelcarcinoom en actinische keratose te behandelen. De complete respons ligt zo rond de 80%, hetgeen dus betekent dat 1 op de 5 laesies niet reageert. Een ander probleem is dat met name het behandelen van grotere gebieden met actinische schade door middel van PDT erg pijn kan doen, zoals ook in dit proefschrift wordt aangetoond. Een cruciale vraag die vervolgens rijst is: kunnen we begrijpen waarom individuele patiënten (of laesies) niet goed reageren op PDT? Deze vraag kan alleen goed beantwoord worden als we weten wat er dan precies anders is in het PDT-proces bij deze patiënten/laesies. Als er bijvoorbeeld onvoldoende PpIX,

zuurstof of licht aanwezig is, zal het PDT-proces niet optimaal verlopen. Dus om de vraag te kunnen beantwoorden moeten we eerst metingen verrichten naar de beschikbaarheid van PpIX en zuurstof tijdens PDT zodat we de hoeveelheid licht hierop kunnen aanpassen.

WAT VOOR METINGEN HEBBEN WIJ VERRICHT?

Bloedvaten

In het proefschrift wordt in een aantal muizenstudies onderzocht hoe oppervlakkige bloedvaten reageren op PDT. Deze bloedvaten voeren de benodigde zuurstof aan die verbruikt wordt tijdens PDT. Hoewel altijd werd aangenomen dat porfyrine precursors onvoldoende doordringen in de huid om effect te hebben op de bloedvaten, hadden wij aanwijzingen uit eerdere onderzoeken dat bloedvaten wel degelijk reageren op topicale PDT. Deze reactie van bloedvaten op PDT hebben we op meerdere manieren onderzocht.

Ten eerste zijn we de subcutane arteriolen en venulen gaan bekijken tijdens PDT. Dit is mogelijk in een zogenoemd kamertjesmodel waarbij een huidplooi wordt opgetild, waarna aan één kant de huid en spier worden weggehaald zodat je naar de subcutis van de andere, intacte, kant kijkt. Aan de intacte kant werd PDT verricht terwijl de bloedvaten aan de geprepareerde kant werden gevisualiseerd met behulp van een confocale microscoop. Twee porfyrine precursors (ALA en de hexylester van ALA, HAL) werden met elkaar vergeleken. Het bleek dat zowel bij ALA als bij HAL arteriolen volledig vernauwden tijdens PDT en dat dit effect na twintig minuten vaak nog aanwezig was. Ook bleek dat de mate van vernauwing sterk samenhangt met de hoeveelheid PpIX in de wand van de arteriole.

Ten tweede hebben we de verdeling van PpIX in dermale bloedvaten van muizenhuid onderzocht na

topicale applicatie van ALA, HAL of de methylester MAL. Daartoe werden bloedvaten in huidbiopten zichtbaar gemaakt met CD31 met een fluorescerend label eraan. De overlap tussen PpIX-fluorescentie en de fluorescentie van CD31 werd gemeten met behulp van een confocale microscoop. Het bleek dat bij HAL de concentratie PpIX in de bloedvaten het hoogste was, daarna bij ALA en het minst bij MAL. Ten derde hebben we vaatschade na PDT met ALA, HAL of MAL onderzocht in muizenhuid. De bloedvaten werden weer zichtbaar gemaakt met CD31 met een fluorescerend label eraan. De vaatschade werd gemeten met behulp van vasculaire endotheliale cadherine antistoffen die ook weer gelabeld waren met een fluorescerende stof. Zo kon de overlap tussen CD31 en vasculaire endotheliale cadherine gemeten worden met behulp van confocale microscopie. Het bleek dat de meeste vaatschade optrad bij HAL, daarna bij ALA en het minst bij MAL. Concluderend hebben we kunnen stellen dat er duidelijke vaatreacties optreden bij PDT, bestaande uit zowel vasoconstrictie van arteriolen als vasculaire schade. De mate van vaatreacties is duidelijk gerelateerd aan de hoeveelheid PpIX in de vaatwand en daardoor is dit het meest uitgesproken bij HAL, daarna bij ALA en daarna bij MAL. Of dergelijke vaateffecten een positieve of negatieve invloed hebben op de effectiviteit van PDT is nog niet duidelijk. Een tekort aan zuurstof tijdens PDT zal een negatieve invloed hebben, terwijl vaatschade of langdurige vasoconstrictie na PDT een positief effect kan hebben op het doden van kankercellen die anders zouden overleven.

PpIX-fluorescentie

De hoeveelheid PpIX tijdens PDT is van cruciaal belang voor het uiteindelijke PDT-effect. Fluorescentiemetingen voor en tijdens PDT geven daarom waardevolle informatie over het PDT-proces en dit kan bij iedere PDT-behandeling individueel



Tom Middelburg wordt gefeliciteerd door zijn promotor prof. dr. H.A.M. Neumann.

gemeten worden. Een belangrijk gegeven hierbij is dat PpIX ook afgebroken wordt door singlet zuurstof tijdens PDT. Dit betekent dat de snelheid van afname van PpIX-fluorescentie een indicator is voor de snelheid van singlet-zuurstofformatie, en daarmee van het PDT-proces in zijn geheel. Het correct meten van de hoeveelheid PpIX-fluorescentie in mensenhuid is echter gecompliceerd, zoals straks duidelijk zal worden. De fluorescentiemetingen hebben wij aanvankelijk in muizenhuid gemeten en later ook in mensenhuid.

PpIX-fluorescentie in muizenhuid

In muizenhuid hebben we continue PpIX-fluorescentiemetingen verricht tijdens gefractioneerde PDT. Bij gefractioneerde PDT worden twee belichtingen gegeven op dezelfde dag: een korte belichting (vier uur na ALA-applicatie) en een lange belichting (zes uur na ALA-applicatie). Het was eerder gebleken dat de dosis van met name de eerste belichting van groot belang is voor de uiteindelijke effectiviteit van PDT. Daarom werd nu de dosis van de eerste belichting afgestemd aan de hand van de procentuele afname van de PpIX-fluorescentie. Zo kon voor ieder individu dezelfde *effectieve* lichtdosis worden gegeven (waar dus verschillende hoeveelheden licht voor nodig waren).

Deze nieuwe manier van doseren werd toegepast tijdens laag vermogen ALA-PDT van muizenhuid. Het geven van een lager vermogen licht heeft als klinisch voordeel dat het minder pijn doet. Om de effectiviteit te monitoren werd de huidschade gedurende zeven dagen na PDT gemeten. Verschillende belichtingsschema's met zowel hoog (50 mW cm^{-2}) als met laag (20 mW cm^{-2}) vermogen PDT werden met elkaar vergeleken, waarbij laag vermogen even effectief bleek als hoog vermogen. Dit biedt mogelijkheden met name voor de behandeling van grotere oppervlakten huid, waar pijn tijdens PDT een grote beperking oplevert. Een voorbeeld van (zeer) laag vermogen PDT is daglicht PDT, hetgeen aan populariteit wint, tamelijk effectief is, en geen pijn doet. Het nadeel hiervan is echter dat de lichtdosis niet gecontroleerd kan worden en daarmee is daglicht PDT niet geschikt voor een gepersonaliseerde PDT-behandeling.

PpIX-fluorescentie in mensenhuid

Voor het meten van de hoeveelheid PpIX in de huid is het van cruciaal belang om zich te realiseren dat een dergelijke meting door allerlei andere zaken dan de daadwerkelijke hoeveelheid PpIX wordt beïnvloed. Twee processen die van grote invloed zijn op de gemeten fluorescentie zijn de absorptie en de verstrooiing van licht.

Zowel het licht dat gebruikt wordt voor de excitatie van PpIX, als het fluorescerende licht is onderhevig aan absorptie en verstrooiing door diverse moleculen in de huid (onder andere hemoglobine en melanine). De uiteindelijk gemeten fluorescentie is dus voor een aanzienlijk deel afhankelijk van deze twee processen. Als er bijvoorbeeld meer bloed aanwezig is in de huid, wordt er meer licht geabsorbeerd en

is de gemeten fluorescentie lager terwijl de feitelijke hoeveelheid PpIX constant is.

Dit betekent dat de absorptie en verstrooiing van de huid (epidermis en oppervlakkige dermis) eerst gemeten moet worden voordat het mogelijk is om een betrouwbare fluorescentiemeting te verrichten. Tot voor kort was dit niet mogelijk, maar met een nieuwe spectroscopische techniek, genaamd *multiple diameter single fiber reflectance spectroscopy* (MDSFR) wel. Door MDSFR te combineren met fluorescentiemetingen kan de gemeten fluorescentie worden gecorrigeerd voor de absorptie en verstrooiing. Daardoor wordt het mogelijk om accurate PpIX-fluorescentiemetingen te verrichten. Overigens leveren de absorptie-eigenschappen ook precieze informatie op over de hoeveelheid bloed, de saturatie en de gemiddelde vaatdiameter in de huid. Hierdoor is het dus ook mogelijk om de vasculaire fysiologie te monitoren tijdens PDT.

Deze gecombineerde MDSFR en PpIX-fluorescentiemetingen werden verricht in patiënten die behandeld werden met gefractioneerde ALA-PDT voor actinische keratose. Het bleek dat onze PpIX-metingen goed overeenkomen met waarden die gevonden zijn door middel van chemische extractie van PpIX na topicale applicatie van ALA, hetgeen een indicatie is voor de validiteit van de meting. Ook bleek dat er zeer grote verschillen zijn tussen patiënten wat betreft de hoeveelheid PpIX die gesynthetiseerd werd. Verder bleek dat tijdens PDT in mensen ook duidelijke vaateffecten optraden en dat deze verschillend waren voor individuen.

Er kon worden geconcludeerd dat er voor het eerst accurate metingen verricht kunnen worden in mensenhuid van de hoeveelheid bloed, de saturatie, de gemiddelde vaatdiameter, de mate van verstrooiing, en de PpIX-concentratie. Al deze waarden vertonen grote interindividuele variatie en ook grote variatie tijdens het PDT-proces binnen één individu. Dit onderstreept het belang van het verrichten van dergelijke metingen tijdens PDT teneinde een gepersonaliseerde aanpak van PDT mogelijk te maken.

CONCLUSIES

PDT kan en moet beter vanwege beperkingen in effectiviteit en in pijn. Om individuele verschillen inzichtelijk te maken is het nodig PDT te monitoren. Zowel in muizen als in mensen treden duidelijke vaateffecten op, waarvan het belang voor de effectiviteit nog nader onderzocht dient te worden. De optimale lichtdosis voor iedere individuele patiënt kan worden bepaald aan de hand van PpIX-fluorescentiemetingen. Het is nu mogelijk om deze fluorescentiemetingen accuraat te verrichten, waarbij tevens de vasculaire fysiologie gemonitord kan worden. Door dit te doen tijdens laag vermogen PDT lijkt een pijnloze en effectieve PDT-behandeling nabij.

Het volledige proefschrift is vrij beschikbaar op www.e-pubs.nl/#128

BOEKBESPREKING

ZonWijzer

Meer zicht op zon en licht

A. Glastra

Dermatoloog NP

Correspondentieadres:

Auguste Glastra

E-mail: auguste.glastra@gmail.com

Ik moet iets bekennen: ik vind het heerlijk om buiten te zijn en de zon te aanbidden. Niet dat ik dagen lang op een strand lig te grillen, daar houd ik helemaal niet van, maar me al wandelend of lezend in de zon te koesteren vind ik fijn. Het woord 'koesteren' geeft al een zeker contact aan. De aanraking van de zon is, net als huidcontact, voor velen van ons weldadig. Volgens Han van der Rhee is dat ook zo slecht nog niet en in dit boek, een vervolg op *Zonnen Mag* (2010) legt hij zonneklaar uit hoe de mens verlicht c.q. belicht moet worden.

In vijf hoofdstukken wordt besproken wat de zon met de mens doet en hoe ver de invloed van licht op talloze fysieke en psychische functies gaat. Zowel de goede als slechte effecten op de huid en andere organen worden tegen het licht gehouden. De noodzaak van licht voor het leven blijkt helder uit de beschrijvingen, die overigens gefundeerd naar voren worden gebracht. Een uitgebreide bronvermelding ondersteunt zijn betoog.

Tja, dit pleidooi voor het genieten van de zon zal een gruwel zijn voor vele dermatologen en oncologen. Hoewel zeker voor de laatste groepering de voordelen van de aangehaalde onderzoeken over de gunstige invloeden van vitamine D niet onbelangrijk zijn. De verandering in het menselijk leefpatroon van een buiten- naar een binnenleven lijkt een ongezonde leefstijl te hebben veroorzaakt, die kritisch wordt besproken in dit boek. De oplettende lezer ziet echter wel degelijk dat de nadelen niet onbesproken blijven. Recent is door de Stichting Melanoom in een artikel in de NRC weer gewezen op de enorme risico's van verbranden door te veel zonnen. Hetzelfde advies is in dit boek terug te vinden. Vervolgens geeft de eerste bijlage een praktisch overzicht voor iedereen die precies wil weten hoe lang er in de zon verbleven mag worden. Elk huidtype, gecombineerd met zonkracht en al dan niet gebruik van zonbescherming komt aan bod. Een mogelijk nadeel is dat je wel over een (meer dan) gemiddelde intelligentie moet beschikken om deze



Auteur: Han van der Rhee

Uitgever: Prometheus • Bert Bakker Amsterdam

ISBN: 978 90 351 4188 9

204 pagina's

€ 15,-

bijlage juist te kunnen interpreteren c.q. begrijpen. En dat is niet voor iedereen weggelegd. De tweede bijlage geeft kort en krachtig tips voor de herkenning van huidkanker.

Er is veel geloof, maar dikwijls (nog te) weinig wetenschap omtrent de invloed van zon en licht op de mens. Natuurlijk zou er ook een boek geschreven kunnen worden met volledig tegengestelde opvattingen. Het is maar waar men van uit wil gaan. Dit boek voorziet in een pragmatische visie op omgaan met de zon. Het is geschikt voor de lezende leek, maar ik zou het vooral willen adviseren als discussiestuk voor een dermatologisch team, inclusief huidtherapeuten, schoonheidsspecialisten, kortom allen die bij de huid betrokken zijn. Bespreek het en geef voorlichting, die op één lijn zit. Het is een handige wegwijzer en geeft antwoord op vragen. Tot slot: een nascholing van de NVDV met een pittige discussie over dit onderwerp is zeer aan te raden! Een voor iedereen duidelijk te begrijpen en acceptabel compromis is zeer gewenst.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een man met huidafwijkingen na chemotherapie

E.M. Kuiper¹, R.A. Tupker²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, UMC Groningen, destijds anios Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Ellemiek Kuiper

E-mail: e.m.kuiper@umcg.nl



Figuur 1a. Rechterhandrug (zes weken na start chemotherapie): erythemosquameuze en crusteuze laesies.



Figuur 1b. Detailopname van de rechteronderarm (zes weken na start chemotherapie): crusteuze laesie.

Wij zagen een 69-jarige man met sinds vijf weken bestaande huidafwijkingen op armen en handruggen, die niet gepaard gingen met jeuk of pijn. Op dezelfde plaats van de huidafwijkingen zouden eerst 'ouderdomsplekjes' hebben gezeten. Patiënt is bekend met een gemetastaseerd sigmoidcarcinoom waarvoor zes weken geleden was gestart met palliatieve chemotherapie (bevacizumab/oxaliplatine/capecitabine). Bij onderzoek van de huid werden op armen en handruggen meerdere 5-15-mm grote erythemosquameuze en crusteuze laesies gezien (figuur 1). Histologisch onderzoek toonde het beeld van actinische keratose. Zijn dermatologische voorgeschiedenis vermeldt actinische keratosen in het gelaat (2010) die waren behandeld met Efudixcreme® (5-fluorouracil [5-FU]). Toen wij patiënt drie weken later weer op de poli terug zagen waren de huidafwijkingen verdwenen en was er alleen nog resterytheem zichtbaar ter plaatse van waar de laesies hadden gezeten.

Actinische keratose is een uitrijpingsstoornis ontstaan door DNA-schade in de basale keratinocyt door langdurige blootstelling aan ultraviolet licht, die kan overgaan in een plaveiselcelcarcinoom. Een manier om actinische keratose te behandelen is door middel van Efudixcreme®. Het cytostatisch effect wordt gekenmerkt door het achtereenvolgend optreden van erytheem, erosie, necrose en re-epithe-



Figuur 2. Ná behandeling.

lialisatie. De patiënt in deze casus werd palliatief behandeld met capecitabine, een orale pro-drug van 5-FU, wat als gunstige bijwerking had dat de nieuw ontstane actinische keratosen op zijn armen en handruggen werden mee behandeld en daarmee tijdelijk klinisch beter zichtbaar werden.

DIAGNOSE

Actinische keratosen, die door de chemotherapie met capecitabine werden mee behandeld, en daarmee tijdelijk klinisch beter zichtbaar werden.

SAMENVATTING

Een 69-jarige man met een gemetastaseerd sigmoïd-carcinoom ontwikkelde een week na het starten met capecitabine meerdere 5-15 mm grote erythematous-squameuze en crusteuze laesies op handruggen en onderarmen. In deze casus had de capecitabine, een orale pro-drug van 5-fluorouracil (5-FU), als gunstige bijwerking dat de actinische keratosen op armen en handruggen werden meebehandeld en daarmee tijdelijk klinisch beter zichtbaar werden.

TREFWOORDEN

actinische keratosen – Efudix – 5-fluorouracil – capecitabine

ABSTRACT

A 69-year-old man with metastatic sigmoid carcinoma developed multiple 5-15 mm large erythematous and scaly lesions on the back of his hands and forearms one week after starting treatment with capecitabine. In this case the capecitabine, an oral pro-drug of 5-fluorouracil (5-FU), had the favorable side effect that the actinic keratoses on arms and hands were also treated and became temporarily clinically more visible.

KEYWORDS

actinic keratosis – Efudix – 5-fluorouracil – capecitabine

Het niet herkende aquarium-granuloom

K.J.G. Brouwers¹, B.U.G.A. Meijer², A.Y. Goedkoop²

¹. Anios, afdeling Dermatologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Kathelijn Brouwers

Koekoekslaan 1

3435 CM Nieuwegein

E-mail: k.brouwers@antoniusziekenhuis.nl

Op de spoedeisende hulp (SEH) werd een 55-jarige man gezien in verband met onvoldoende reactie op fluxloxacilline (4 dd 500 mg per os) bij een sinds drie maanden bestaande huidafwijking. Deze was ontstaan nadat de patiënt zich had gestoten aan een voorwerp in de badkamer. De patiënt – met een blanco voorgeschiedenis – had geen klachten van deze huidafwijkingen en tevens geen koorts. Bij het lichamelijk onderzoek werden er ter hoogte van digitus I van de rechterhand enkele erythematuze nodi gezien; over de onder- en bovenarm verlopend volgens een sporotrichoïd patroon. Boven de linkerelleboog werd een tweetal lymfeklieren gepalpeerd. Voor de differentiële diagnose werd er gedacht aan



Figuur 1. Digitus 1 rechterhand.



Figuur 2. Rechterpol en onderarm.

een geïnfecteerd hematoom, panaritium, cellulitis of erysipelas. Op de eerste hulp werd het antibioticabeleid omgezet naar cefalotine (4 dd 1000 mg per os), echter ondanks dit beleid breidden de huidafwijkingen zich verder uit. Na vijf dagen kwam de patiënt terug op de polikliniek. Hier blijkt uit de anamnese dat de patiënt regelmatig het aquarium met tropische vissen op de tennisvereniging schoonmaakt. Voor verdere diagnostiek werden er huidbiopsen en kweken afgenomen. In het huidbiopt werd een uitgebreide oppervlakkige maar ook dieper gelegen chronische actieve ontsteking met microabcessen en coagulatie necrose gevonden, passend bij een zogenaamd aquariumgranuloom. Met behulp van PCR-techniek werden er mycobacteriën aangetoond. In de kweek van het huidbiopt werden zuurvaste staven gevonden, positief voor *Mycobacterium marinum*. Onder de diagnose aquariumgranuloom op basis van *Mycobacterium marinum* werd er gestart met rifampicine in combinatie met claritromycine, 2dd 500mg gedurende drie maanden. Nadien was patiënt klachtenvrij.

Het aquarium granuloom wordt veroorzaakt door een infectie met *Mycobacterium marinum*. Dit organisme leeft in zoet- en zoutwater. Besmetting vindt plaats via contact van de niet-intacte huid met besmet water (aquarium, zwembad, zee). De incubatieperiode is twee tot drie weken, maar kan variëren van één week tot twee maanden. Ter plaatse van de besmetting ontstaat er eerst een erythemateuze nodulus of pustel. Deze kan zich later ontwikkelen tot een ulcus met crusta, een abces of een verruuceuze nodulus. Meerdere laesies kunnen gezien worden en verlopen dan langs de drainerende lymfevaten volgens een sporotrichoïd patroon.^{1,2} Diepere infecties kunnen gecompliceerd worden door tenosynovitis, septische artritis of in zeldzame gevallen osteomyelitis.³ De diagnose wordt bevestigd door een positieve kweek op atypische mycobacteriën en tevens een PCR op mycobacteriën in een huidbiopt met daarbij histopathologische afwijkingen: goed afgrensbare tuberculoïde granulomen met een acuut en chronisch inflammatoir proces.⁴

Het aquariumgranuloom is een onschuldige diagnose, mits op tijd herkend. Een specifieke anamnese waarin het schoonmaken van aquariums nagevraagd wordt, kan wijzen naar de juiste diagnose. Vertraging in het stellen van de juiste diagnose kan leiden tot onjuiste behandelingen en uiteindelijk tot complicaties. Verschillende antibiotica, waaronder minocycline 100 mg, doxycycline 100 mg, trimethoprim/sulfametrol 160/800 mg, rifampicine 600 mg, claritromycine 500 mg en ciprofloxacin worden als monotherapie beschreven bij oppervlakkige huiddefecten. Echter, combinatiebehandeling lijkt waarschijnlijk te leiden tot minder falen van de therapie.⁵ Bij diepere infectie met uitbreiding naar de lymfebanen wordt de combinatiebehandeling ook toegepast. De behandelduur kan dan zelfs gedurende twee jaar noodzakelijk zijn.⁶

LITERATUUR

1. Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, et al. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:214-21.
2. Bartralot R, García-Patos V, Sitjas D, et al. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol* 2005;152:727-34.
3. Streit M, Böhlen LM, Hunziker T, et al. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection with extensive cutaneous eruption and bacteremia in an immunocompromised patient. *Eur J Dermatol* 2006;16:79-83.
4. Bonamonte D, Vito D de, Vestita M, et al. Aquarium-borne *Mycobacterium marinum* skin infection. Report of 15 cases and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2013;23:510-6.
5. Lewis FM, Marsch BJ, Reyn CF von. Fish tank exposure and cutaneous infection due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):390-7.
6. Osorio F, Magina S, Carvalho T, et al. *Mycobacterium marinum* skin infection with tenosynovitis successfully treated with doxycycline. *Dermatol Online J* 2010;16:7.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

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



Figuur 1.

ANAMNESE

Een 61-jarige vrouw heeft sinds enkele weken 'knobbels' op haar hoofd. Desgevraagd vertelt ze al geruime tijd erg moe te zijn, vaak verkouden te zijn en keelpijn te hebben.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij onderzoek ziet u voorop het behaarde hoofd vijf huidkleurige tot iets rode papels en twee rode noduli met een diameter van 6 en 9 millimeter. Bij palpatie voelen ze vast-elastisch aan.

VRAGEN

1. Aan welk soort aandoening denkt u direct?
2. Hoe groot is de kans dat een interne maligne tumor uitzaait naar de huid?
3. Waar is het prototype van een huidmetastase gelokaliseerd? Hoe heet deze tumor?
4. Welke tumoren zaaien bij vrouwen het meest frequent naar de huid uit? En welke bij mannen?
5. Hoe zien metastasen van interne maligniteiten er meestal uit en waar zijn ze gelokaliseerd?
6. Een niet in de huid ontstane maligne tumor kan ook *per continuitatem* de huid bereiken. Kunt u hiervan twee voorbeelden noemen?

De antwoorden vindt u op pagina 479.

ANTWOORDEN

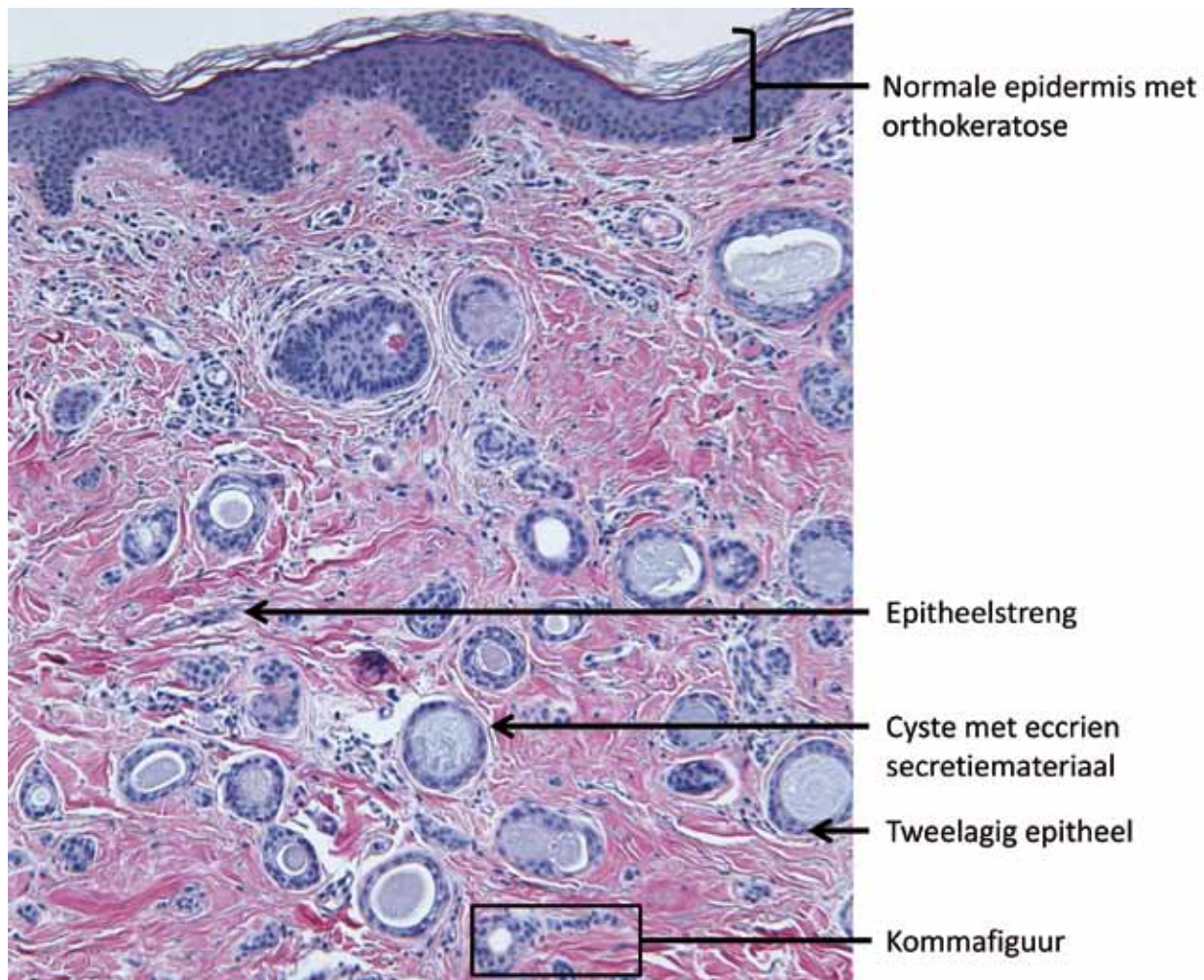
DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

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

Histopathologische beschrijving (figuur 3)

De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping met orthokeratotische hoornlaag. Verspreid in de dermis liggen multipiele scherp afgrensbare epitheelstrengen en kleine cysten (microcysteus). Het epitheel van de cysten bestaat uit twee cellagen en in sommige is een kommavorm te herkennen.



Figuur 3.

Diagnose

Syringoom

Bespreking

Syringomen worden door de WHO ingedeeld bij de benigne adnextumoren met eccriene differentiatie. De histopathologie van syringomen wordt gekenmerkt door een dermale proliferatie van **scherp afgrensbare epitheelstrengen en kleine cysten**. Het epitheel bestaat net als bij eccriene zweetklieren uit **twee cellagen met centraal een glad lumaal oppervlak**. Dit ter onderscheid van apocriene zweetklieren die bekleed zijn met epitheel met een hobbelig lumaal oppervlak door decapitatie ('snouting') van het epitheel. De tumorcellen van syringomen hebben **regelmatige kernen** zonder nucleoli en mitosen worden in principe niet gezien. In het lumen bevindt zich een amorfe, eosinofiele tot grijze substantie dat **eccrien secretiemateriaal** betreft. Een epitheelstreng met daaraan een kleine cyste kan de vorm hebben van een **komma, tennis-racket of kikkervisje**, hetgeen zeer kenmerkend is voor de histopathologie van syringomen.

Histopathologisch kunnen syringomen veel overeenkomsten vertonen met het microcysteus adnexcarcinoom (MAC). Het belangrijkste verschil met deze woekering van ductaal eccrien folliculair gedifferentieerde cellen is de begrenzing en de diepte tot waarin de tumor groeit. Waar syringomen alleen in de dermis voorkomen en goed afgrensbaar zijn, kan het

MAC tot diep in het subcutane vet en zelfs in het skeletspierweefsel en de zenuwbanen infiltreren. Voor correcte diagnostiek is het dan ook van groot belang dat het biopt tot in de subcutis reikt. In tegenstelling tot syringomen vertonen de tumorcellen van het MAC soms enige mate van atypie en kunnen mitosen worden gezien. Een andere adnextumor die histopathologisch overeenkomsten vertoont met syringomen is het desmoplastisch tricho-epitheliom (DTE). Deze tumor bestaat uit folliculair gedifferentieerde cellen en cysten die zijn gevuld met keratine in plaats van eccrien secret. Als reactie op deze keratine is een vreemdlichaamsreuscelreactie een veel voorkomend verschijnsel rondom de groepjes tumorcellen, hetgeen bij syringomen niet voorkomt. Ook de voor syringomen kenmerkende kommafiguren worden vrijwel niet gezien bij het DTE. Een andere belangrijke differentiële diagnose is het sprieterige of micronodulair groeiende basaalcelcarcinoom (BCC). Zowel een DTE als een BCC staat in verbinding met de epidermis, hetgeen niet het geval is bij syringomen. Ook kunnen de tumorcellen van een BCC een grote mate van atypie vertonen en komen mitosen veelvuldig voor. Net als bij syringomen kunnen er in BCC's kleine cysten gevormd worden. Deze zijn veelal echter minder prominent aanwezig, minder regelmatig van vorm en grootte en worden niet bekleed met (tweelagig) epitheel. In tabel 1 is de link tussen de kliniek en de histologie van syringomen beschreven.

Tabel 1. Syringoom, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
multipele kleine papels	proliferatie van eccrien gedifferentieerde cellen
glazige kleur	kleine cysten gevuld met eccrien secretiemateriaal

DERMATOSCOPIE

Casus 7

Oplossing

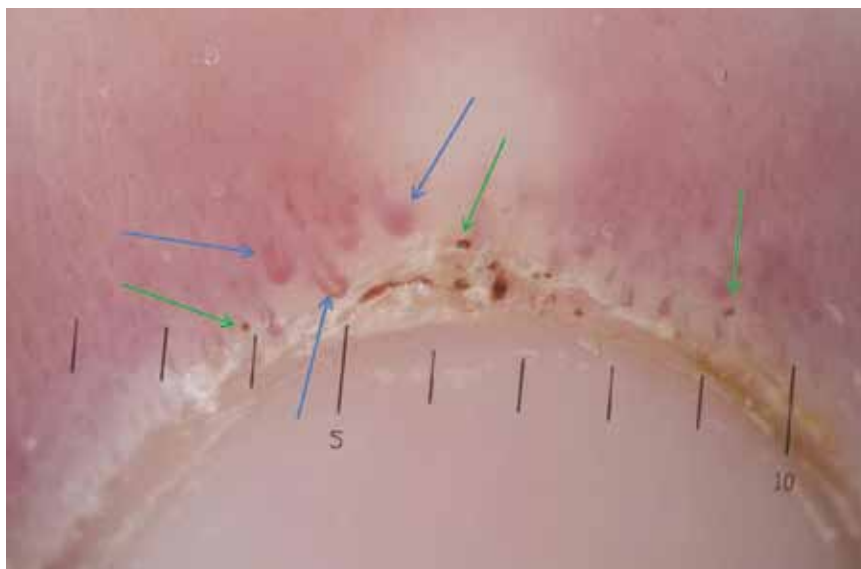
1c, 2d, 3a, 4b

Toelichting quiz

Bij deze casus bleek sprake te zijn van een dermatomyositis sine myositis. Dermatomyositis (DM) valt onder de idiopathische inflammatoire myopathieën. Het gaat meestal gepaard met specifieke huidafwijkingen in combinatie met spierzwakten, maar er bestaan subtypen waarbij cutane manifestaties predomineren en spierzwakte minimaal of afwezig is (DM sine myositis), of die gepaard gaan met systemische afwijkingen, of die deel uitmaken van een overlapsyndroom. Typische huidafwijkingen zijn livide verkleuring rond de ogen (helio-trope rash), op de handen en ellebogen (Gottronse papels) en de romp (shawl- en V-sign). Ook kan er sprake zijn van nagelriemafwijkingen, vergelijkbaar met de nagelriemafwijkingen bij sclerodermie in het spectrum van huidziekten.

Dermatoscopie van de nagelriemen kan een nuttige aanvullende methode zijn om de diagnose te stellen, vasculaire schade vast te stellen en het therapeutisch effect te evalueren. Het sclerodermie patroon dat hier bij dermatoscopie typerend voor is, kenmerkt zich in een vroeg stadium door enkele vergrote capillairen en splinterbloedingen, normale capillaire distributie zonder verlies van capillairen. Een actief stadium, zoals bij deze casus, kenmerkt zich door veel meer vergrote capillairen (blauwe pijltjes) en splinterbloedingen (groene pijltjes), matig verlies van capillairen met avasculaire gebieden, zonder vertakkende capillairen. Een late fase kenmerkt zich door weinig of geen vergrote capillairen, geen splinterbloedingen, sterke afname van capillairen met grote avasculaire gebieden en veel vertakkende capillairen).¹

Dit patroon wordt volgens de literatuur vaker gezien bij patiënten met systemische sclerodermie (70%) dan bij patiënten met dermatomyositis (64%) en patiënten met *mixed connective tissue disease* (50%).² Bij het raynaudfenomeen zie je dit patroon niet, alleen bij hevige Raynaud kun je avasculaire gebieden zien. Bij patiënten met *graft-versus-host disease* (GVHD) zijn deze afwijkingen alleen bij de sclerodermie chronische variant aanwezig.³



Figuur 3.

LITERATUUR

1. Hasegawa M. Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases. *J Dermatol* 2011;38(1):66-70.
2. Ohtsuka T. Dermoscopic detection of nail fold capillary abnormality in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012;39(4):331-5.
3. Akay BN, et al. Nailfold capillary abnormalities are prevalent in sclerodermoid graft-versus-host disease and readily detected with dermatoscopy. *Br J Dermatol* 2010;162(5):1076-82. Bernhard JD. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1079-81.

TEST UW KENNIS

1. U denkt direct aan een maligniteit. Omdat het beeld niet goed past bij een primaire huidtumor, dringt zich de mogelijkheid op van een cutane metastase. Deze patiënte bleek leukemie te hebben met huidmetastasen. LEUCAEMIA CUTIS kan zich presenteren met maculae, papels, plaques, noduli, ecchymosen, palpabele purpura of ulcera (figuur 2). Het ontstaat meestal voordat de leukemie ontdekt is of gelijktijdig ermee.
2. Metastasering naar de huid vanuit kanker in interne organen komt veel minder voor dan naar andere organen zoals de lever, longen en botten; niettemin is een percentage van 1,2 gevonden in een groep van 1281 patiënten met interne maligniteiten en van 10 bij patiënten met een gemetastaseerde maligniteit.
3. Het prototype van een huidmetastase is gelokaliseerd in de navel en heet de Zuster Mary Joseph nodulus, genoemd naar de gelijknamige operatieverpleegkundige in de Mayo Clinic. Zij heeft als eerste herkend dat een nodulus in de navel (die ze opmerkte tijdens het voorbereiden van de operatiepatiënten) doorgaans op een gemetastaseerde tumor in de buikholte duidt.
4. Bij vrouwen is de overgrote meerderheid van de cutane metastasen afkomstig van de mamma (70%) en het melanoom (12%). Bij mannen is de meest frequente tumor het melanoom (32%), gevolgd door het plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx (17%), longkanker (12%) en een maligniteit van colon of rectum (11%). De bekendste – en gemakkelijkst te herkennen – metastasen in de huid zijn afkomstig van een maligniteit van de huid zelf, het melanoom. Rondom de primaire tumor kunnen satellietlaesies aanwezig zijn en door lymfogene versleping ontstaan ‘in-transit’ metastasen in de huid boven de lymfebanen (figuur 3).
5. Cutane metastasen van inwendige maligniteiten zijn gewoonlijk solitaire of multipele niet-pijnlijke stevige of harde dermale erythemateuze papels die uitgroeien tot inflammatoire noduli of plaques, die kunnen ulcereren; de kleur kan ook huidkleurig of blauwbruin zijn. Metastasen afkomstig van de schildklier en de nier hebben vaak een vasculair



Figuur 2. Leucaemia cutis, multi-pele huid-kleurige en rode maculae, papels en noduli.



Figuur 3. Zeer uitgebreide cutane metastasering van een melanoom.



Figuur 4. Erysipelas carcinomatoso.

patroon en kunnen verward worden met heman-
giomen of een granuloma teleangiectaticum.
Huidmetastasen worden dikwijls aangezien voor
cysten of inflammatoire laesies. Incidenteel is de
laesie bij deze patiënten het presenterend symp-
toom.

Metastasering kan overal in de huid optreden,
met een overrepresentatie van het gezicht, de
hals en het behaarde hoofd. Vaak zijn de meta-
stasen gelokaliseerd in de buurt van de primaire
tumor. Mammacarcinoom bijvoorbeeld zaait
meestal uit naar de voorste thoraxwand, waar
het verschillende beelden kan geven. Erysipelas
carcinomatosa (ook wel lymfangitis carcino-
matosa genoemd) wordt gekenmerkt door een
scherpbegrensde, verheven rode – op erysipelas
lijkende – plaque, veroorzaakt door massale
afsluiting van lymfevaten (figuur 4); carcinoma
telangiectoides vertoont rode papels en tele-
angiëctasieën; en carcinoma *en cuirasse* wordt
gekenmerkt door een donker doorschijnende huid met een peau d'orange aspect, dat door de induratie en fibrose op
morfea lijkt. Longkanker zaait vaak uit naar de voorste thoraxwand en coloncarcinoom en prostaatcarcinoom naar de
buikhuid (figuur 5). Andere bekende lokalisaties van cutane metastasen zijn de navel (tumor van de maag, het colon of
de pancreas) en recente operatielittekens (vooral die van de primaire tumor). Deze laatste zijn soms iatrogeen veroor-
zaakt, bijvoorbeeld door een naaldbiopsie of door versleping tijdens een operatie. Metastasen naar het behaarde hoofd
kunnen focale verlittekenende haaruitval veroorzaken (alopecia neoplastica).
Uitzaaiing van tumoren naar de huid ontstaat door lymfogene of hematogene verspreiding van tumorcellen, zodat het
aantal uitzaaiingen (zeer) groot kan zijn, soms in zosteriforme distributie.



Figuur 5. Multipele metastasen van een prostaatcarcinoom op de onderbuik.

6. Het bekendste voorbeeld van ingroei van kankercellen in de huid *per continuitatem* is de M. Paget, een op eczeem
lijkende afwijking op de tepel, die bijna altijd ontstaat door ingroei van maligne cellen uit een onderliggend *in situ* of
invasief groeiend apocrien klierbuiscaarcinoom in de mamma. De extramammaire M. Paget lijkt klinisch en histopatho-
logisch op de M. Paget en is gelokaliseerd in gebieden rijk aan apocriene klieren zoals de vulva, het gebied rond de
anus (vooral bij mannen), scrotum, penis en oksel. Deze aandoening ontstaat in ongeveer een kwart van de gevallen
door doorgroei van een onderliggend adenocarcinoom, vaak een zweetkliercaarcinoom, maar niet zelden vanuit een
caarcinoom op afstand.

LITERATUUR

1. Wong CY, Helm MA, Kalb RE, Helm TN, Zeitouni NC. The presentation, pathology, and current management strategies of cutaneous
metastasis. *N Am J Med Sci* 2013;5:499-504.
2. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses.
J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:27-36.
3. Groot AC de, Toonstra J. Kanker en Huid. *Dermato-oncologie voor de huisarts*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
4. Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de dermatologie – deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:175-8.
5. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:73-98.