

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. T. Rustemeyer

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 DERMATOPATHOLOGIE

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

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Mohs-chirurgie, Mohs' chirurgie of mohschirurgie?	483
Beroepsdeformatie?	485
Een necrotiserende cellulitis van de penis	486
Het antifosfolipidensyndroom	491

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een valse link naar zink	497
Paraneoplastische pemfigus	499

DERMATOPATHOLOGIE

502

DERMATOLOGIE DIGITAAL

Smartphonedermatoscopen	505
-------------------------	-----

REFERAAT

Pigmentair mozaïcisme: teken van neurologische problemen?	507
---	-----

PRAKTIJKVOERING

Mindfulness in de dermatologische praktijk; een beknopte introductie	515
--	-----

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Zilver	520
--------	-----

DERMATOSCOPIE

522

VERENIGING

Een boom die valt, maakt meer lawaai dan een bos dat groeit	524
Carla Bruijnzeel-Koomen benoemd tot erelid NVDV: laudatio en dankwoord	525

DERMATOLOGIE IN BEELD

Van corpus alienum tot herpes zoster	527
Een extreem pijnlijke laesie op de vertex	528

TEST UW KENNIS

530

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Peter Arnold. Model Leander, 2014.
Acryl op zuurvrij papier, 250 gr/m², 29,7 x 42 cm.
Met dank aan Jasper van Deutekom (www.jaspervandeutekom.nl).

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

ARTIKELN

Mohs-chirurgie, Mohs' chirurgie of mohschirurgie?

K.A. Gmelig Meijling¹, A.M. van Rengen², A.M.M. van den Eerenbeemt³, R.E. Genders⁴

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog Mohs klinieken
- ³ Terminoloog, Pinkhof Geneeskundig woordenboek
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. K.A. Gmelig Meijling

E-mail: K.A.Gmelig_Meijling@lumc.nl

De micrografische chirurgie volgens Mohs bestaat al meer dan zestig jaar en is binnen de dermato-oncologie aan een opmars bezig. Wie op Pubmed naar 'mohs micrographic surgery' zoekt, krijgt zo'n drieduizend hits te zien. U weet waarschijnlijk wel wat deze methode inhoudt, maar twijfelt wellicht over de schrijfwijze. Allerlei varianten lijken mogelijk: Mohs chirurgie, Mohs' chirurgie, Mohs-chirurgie, mohs chirurgie, mohschirurgie, mohs-chirurgie en zelfs Moh's chirurgie.

In de buitenlandse vakliteratuur blijkt geen consensus te bestaan. Pubmed vindt *Mohs' AND micrographic AND surgery* 130 maal, *Mohs AND micrographic AND surgery* 1260 maal, *Mohs AND surgery* 1904 maal en *Mohs' AND surgery* 227 maal...

Het draait om de achternaam van Frederic E. Mohs (1910-2002), een Amerikaanse chirurg aan de universiteit van Wisconsin-Madison die in 1953 deze techniek ontwikkelde. Zelf was hij evenmin zeker van de correcte schrijfwijze. In zijn artikelen noemt hij de methode meestal *Mohs surgery*, maar soms ook *Mohs' surgery*.

Om een bezitsvorm aan te duiden zonder voorzetsel 'van', voegt men de genitief-s aan de eigennaam toe. Voor die s komt een apostrof als de eigennaam eindigt op een klinker die als lange klinker wordt uitgesproken of als er uitspraakproblemen ontstaan (het boek van Irene, Irene's boek). Eindigt de eigennaam echter op een s-klank, dan komt er in zowel het Nederlands als het Engels slechts een apostrof achter (de auto van Mies, Mies' auto).

Wie in medische vaktaal verwijst naar de door Mohs ontwikkelde techniek, heeft daarbij echter geen bezitsrelatie in gedachten, maar koppelt de naam van de techniek aan haar ontdekker. Een term die een ontdekker of bedenker vermeldt, noemt men een 'eponiem'. In Nederland werden eponiemen tot 1995 meestal gespeld volgens de regel 'eigenaam *inclusief* beginhoofdletter, streepje, zaaknaam' – dus bijvoorbeeld 'Mohs-chirurgie'. De Spellingcommissie, verantwoordelijk voor de Woordenlijstspelling (vastgelegd in het *Groene Boekje*), besloot echter in 1995 dit te versimpelen tot 'eigenaam, *zonder* beginhoofdletter, *zonder* streepje vast aan zaaknaam' – in ons geval 'mohschirurgie'. De schrijfwijze pakt bij deze achternaam ongelukkig uit doordat de letterreeks 'sch' verwarring over de uitspraak kan scheppen.

De redactie van *Pinkhof Geneeskundig woordenboek* heeft in overleg met de Taalunie en medische redacties als reactie hierop in 2012 de zogeheten vaktaalspelling ingevoerd. Die laat de schrijfwijze van voor 1995 toe: 'Mohs-chirurgie'. Een bijkomend voordeel is dat dit woordbeeld aansluit bij de internationale schrijfwijze. Wie medisch Nederlands schrijft, heeft dus de keuze uit twee spellingsystemen – wel per tekst consequent te hanteren.

Om een lang verhaal kort te maken: 'mohschirurgie' en 'Mohs-chirurgie' zijn allebei toegestaan. Om verwarring te voorkomen, die een nieuwe spelling altijd met zich meebrengt, heeft de redactie van het NTVDV er in 2012 voor gekozen de Woordenlijstspelling te handhaven, die juist in 1995 was versimpeld, en kiest daarom voor 'mohschirurgie'.

LITERATUUR

1. Walvoort HC. Medische spelling. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156:B790.

Beroepsdeformatie?

H.J. Bovenschen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Máxima Medisch Centrum, locatie Eindhoven en Veldhoven

Correspondentieadres:

Dr. H.J. Bovenschen

E-mail: J.Bovenschen@mmc.nl

Exact één week na oplevering van mijn nieuwe houten veranda bemerkte ik een snelgroeïende bolronde houtkleurige nodus met centraal een ronde opening, gelokaliseerd aan het plafond met de opening naar beneden gericht (figuur 1). Deze deed mij denken, gezien de kliniek en de snelle groei, aan een keratoacanthoom. Bij shave-excisie met een bezem bleek er echter een wesp uit te vliegen, hetgeen mijn gedachtegang richting een beginnend wespennest deed veranderen. Close-up van de eerdere foto leerde mij dat er inderdaad een wesp in situ was (figuur 2). De wespenkoningin ontsnapte. Bij doorsnijden van het excisiepreparaat op mijn keukenblad bleek er inderdaad sprake van een papierachtige substantie, een reeds aangelegde honingraatstructuur en reeds ruimte voor zestien wespen (figuur 3). Er trad tot op heden geen recidief op. Wel ontstond er daags na shave-excisie een tweede soortgelijke laesie elders op het plafond van mijn veranda. De succesvolle shave-excisieprocedure werd herhaald en ditmaal werd ook de wespenkoningin met de bezem vakkundig geliquideerd. Drie maanden follow-up met vrijwel dagelijkse plafondinspectie leverde geen recidieven of nieuwe laesies op.

BESCHOUWING

Papierwespen (Vespinae; tabel 1) zijn de bekendste wespensoort vanwege de grootte, de kenmerkende zwarte en gele kleuren en zijn potentiële agressiviteit



Figuur 1. Exofytisch groeiende houtkleurige nodus aan het plafond van de veranda.



Figuur 2. Close-up van figuur 1. Er is een koningin papierwesp in situ.



Figuur 3. Doorsnede van het excisiepreparaat laat hexagonaal aangelegde raten zien.

teit jegens de mens. Toch zijn papierwespen sociale dieren. De onderfamilie dankt haar naam aan de nesten, die van plantenvezels of droge houtvezels worden gemaakt. Omdat de wespen de vezels fijnkauwen, mengen met hun speeksel en in dunne

Tabel 1. Determinatie van de papierwesp.²

Stam	Arthropoda (geleedpotigen)
Klasse	Insecta (insecten)
Orde	Hymenoptera (vliesvleugeligen)
Suborde	Apocrita
Sectie	Aculeata (angeldragers)
Familie	Vespinae (plooiwespen)
Geslacht en soort	Vespula Vulgaris en Vespula Germanica

laagjes aanbrengen, lijkt het nest van papier te zijn gemaakt. De nesten worden gebouwd in de grond, in schuren, muurholten, spouwmuren of onder een dak.¹

In het voorjaar bouwt de jonge koningin een nieuw nest. De tamelijk grote wespen (20 mm) die in het vroege voorjaar te zien zijn, zijn dus altijd de jonge koninginnen. Deze koninginnen voeden zich in het begin met nectar, en stuifmeel en indien aanwezig ook honingdauw. Ze bouwt de eerst vijf tot twintig cellen zelf en legt daar precies een bevrucht eitje in per cel. Het sperma van meerdere mannetjes dat nodig is voor de bevruchting heeft de jonge koningin vanaf de paring meegedragen. Omdat de koningin (zo'n 50.000!) eitjes produceert, is een zogenoemde legboor in de plaats gekomen van de angel. De gifblaas is verworden tot opslagplaats van het sperma. Dit zijn ook de redenen dat een koningin zelf geen mogelijkheid heeft tot steken. Alleen haar werksters kunnen steken. Mannetjes dus ook niet.^{1,3}

Een afgebouwd nest heeft gemiddeld een doorsnede van 20-35 cm en een wanddikte van 2 cm, maar er komen ook veel grotere nesten voor. Vaak zijn er uiteindelijk meerdere nestingen, maar altijd met de ingang aan de onderzijde om bescherming te bieden tegen bedreigende invloeden van buitenaf. De raten worden gemaakt van dezelfde bruine gele hout-

stof. De hexagonale raten zijn altijd omgeven door één of meer ballonvormige omhulsels eveneens bestaande uit hetzelfde papierachtige materiaal.^{1,2} Niet-geverfd vers tuinhout is uitermate geschikt voor de papierwesp om het nest mee op te bouwen. Zo bleek ook in deze casus. Vanaf augustus-september begint het nest te vervallen en worden de werksters lastig voor de mens. Een kolonie bestaat uiteindelijk uit ongeveer 5000 tot wel 12000 wespen.

CONCLUSIE

Op eruptieve keratoacanthomen gelijkende nesten van een papierwesp koningin.

TOT SLOT

Het advies is om grotere nesten te laten verwijderen door een daarvoor gespecialiseerd bedrijf. De auteur verklaart zich niet verantwoordelijk voor eventuele schade opgelopen door toepassing van boven beschreven 'behandeling'.

LITERATUUR

1. nl.wikipedia.org/wiki/Papierwespen
2. <http://www.beesies.nl/wesp.htm>
3. http://www.degroeneluisfel.nl/nieuwsbrief/nieuwsbrief.php?var_nieuwsbrief=79

Een necrotiserende cellulitis van de penis

L.J. de Graaf¹, C.L. Hebeda², E.B.M. Kroft³, E. Eijken⁴, O.L.W.B. van Balen⁵

¹ Anios, afdeling Chirurgie, ZGT, Hengelo, thans anios, afdeling IC, MST, Enschede

² Dermatoloog, ZGT, locatie Hengelo

³ Dermatoloog, ZGT, locatie Almelo

⁴ Patholoog, Laboratorium Pathologie Oost Nederland, Enschede

⁵ Uroloog, ZGT, locatie Hengelo

Correspondentieadres:

Drs. L.J. de Graaf

Afdeling Intensive Care

Medisch spectrum Twente

Postbus 50.000

7513 ER Enschede

E-mail: l.degraaf@mst.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 37-jarige man van Turkse afkomst werd via zijn huisarts verwezen naar de spoedeisende hulp in verband met een sinds drie dagen bestaande pijnlijke rode gezwollen penis. Afgelopen nacht is de huid aan de ventrale zijde opengebarsten met uitvloed van bloederig vocht. Plassen is erg pijnlijk, daarnaast heeft hij koorts en voelt zich moe en ziek. Bij aanvullende anamnese kwam naar voren dat de zwelling progressief was. Hij had geen hematurie gezien, evenmin pusafvloed uit de urethra. Hij heeft de afgelopen jaren geen buitenlandse reizen gemaakt. Hij heeft sinds jaren een vaste vrouwelijke partner die geen klachten heeft. Hij heeft nooit sek-



Figuur 1.

suele contacten met mannen gehad. Hij heeft geen oogklachten, reumatische klachten of ulcera in zijn mond gehad.

Zijn medische voorgeschiedenis meldt een circumcisie (op kinderleeftijd) en een hepatitis B. Omdat hij en zijn partner begonnen zijn aan een ivf-traject in een Turks ziekenhuis, werd bij screening deze hepatitis B opgemerkt. Deze hepatitis B wordt sinds drie weken behandeld met Peg-Interferon (Pegasys®)-injecties. De laatste injectie was één week voor zijn presentatie op de spoedeisende hulp.

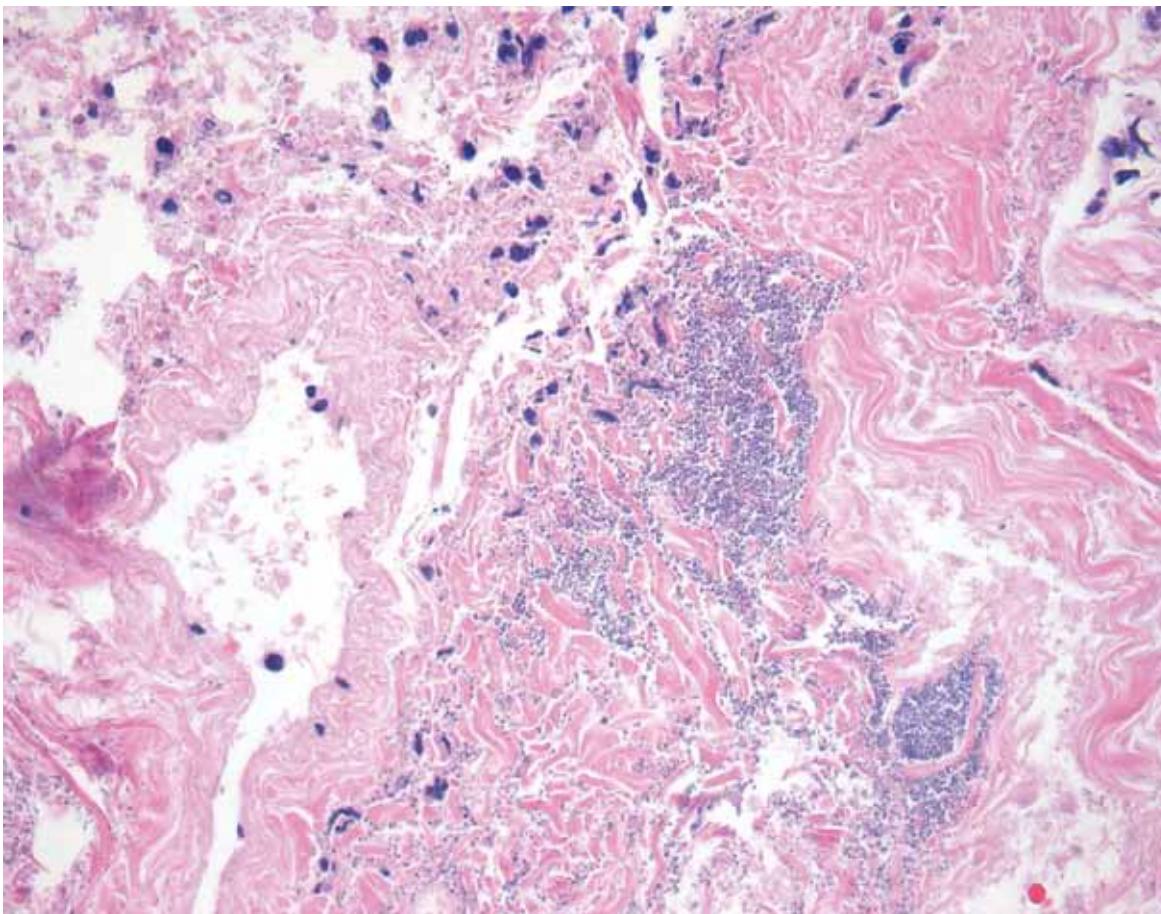
Lichamelijk onderzoek

Bij inspectie werd een matig zieke man gezien met een (oor)temperatuur van 38,60 C. Genitaal werd een niet afwijkende glans penis zonder écoulement gezien. De penisschacht, net achter het circumcisielitteken, was drukpijnlijk met daarbij fors oedeem en erytheem. In de sulcus coronarius bevond zich een bijna circulair verlopend ulcus met geel beslag en rondom een livide verkleuring (figuur 1). Scrotaal, anaal en bij rectaal toucher werden geen afwijkingen gevonden. Vergrote drukpijnlijke lymfenodi waren uitgebreid palpabel in de linkerlies. Pathergietest was negatief. Elders op zijn huid en slijmvliezen geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek liet verhoogde infectieparameters zien: C-reactieve proteïne 151 mg/l (normaalwaarde < 10 mg/l) en een lichte leukocytose van $11,1 \times 10^9/l \text{ mm}^3$ (normaalwaarde < $10,0 \times 10^9/l \text{ mm}^3$). Urinesediment toonde een microcytaire hematurie, zonder leucocyturie.

Soa: lymphogranuloma venereum werd uitgesloten. hiv, *Chlamydia* en gonorroe negatief. Luesserologie; deze kwam later binnen, maar was positief, namelijk VDRL o, treponema blot positief en TPPA serum 1:1640 en 1:320; bij herhaling na 3 maanden opnieuw positieve TPHA en TPPA met VDRL persistierend o, Urine- en bloedkweken: negatief. Viruskweken negatief. Bacteriekweken: strepto-



Figuur 2. Detailopname (HE-kleuring) uit de wat diepere dermis waarin bacteriën en ontstekingsinfiltraat.



Figuur 3. Wond getoond door patiënt na drie maanden: geheel gesloten.

coccus groep A gevonden met normaal gevoeligheidsspectrum.

Ter uitsluiting van een mogelijk onderliggende abces werd een MRI verricht. Er werd een huiddefect met subcutane vochtcollectie gezien met forse reactie rondom. Reactieve klieren in de linkerlies.

Differentiële diagnose

Necrotiserende huidinfectie, pyoderma gangrenosum en lues.

Histopathologisch onderzoek

De huid toont enige parakeratose en uitgebreide spongiose en deels acantholyse van de epidermis. Het onderliggende stroma toont oedeem, een granulerende ontsteking met hiertussen veel bacteriekolonies (figuur 2). Aan de randen necrotisch materiaal. Spirocheten en HSV-kleuring was negatief. Geen aanwijzing voor een bulleuze dermatose.

Diagnose

Een necrotiserende cellulitis.

Beleid

Op basis van de primaire differentiële diagnose werd patiënt behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur 3 dd 1200 mg en lokaal clobetasol crème. De Peg-interferon (IFN)-injecties werden gestaakt. Een snelle verbetering van de kliniek volgde en patiënt kon na vijf dagen in goede conditie worden ontslagen. Poliklinisch werden de necrotische crustae verwijderd. Nadien resteerde een granulerend defect van 5 mm diep. Na drie maanden was de wond per secundam geheel gesloten (figuur 3). Na het staken van de Peg-IFN-injecties ontwikkelden zich geen

nieuwe huidlaesies. De MDL-arts heeft de behandeling hervat met Entecavir; een nucleoside analoog van guanosine met activiteit tegen HBV-polymerase. Gezien de positieve luesserologie, die ook na drie maanden opnieuw een VDRL o liet zien, stelden wij eveneens de diagnose lues latens onbepaalde duur dan wel endemische lues. Zijn partner had een negatieve luesserologie. Na liquorpunctie ter uitsluiting van een eventuele neurolues werd patiënt behandeld met penidural i.m. volgens protocol voor deze diagnose.

BESPREKING

Kijkend naar de differentiële diagnose zijn, zeker in de beginfase, de verschillende ziektebeelden klinisch moeilijk te onderscheiden. Infectieuze oorzaken van genitale ulcera zijn seksueel overdraagbare ziekten, waaronder een herpes genitalis, *Treponema pallidum* en *Chlamydia trachomatis* serotypen L1-3 (de verwekkers van lymphogranuloma venereum).^{1,2} Daarnaast kan een primaire infectie met hiv of CMV en in zeldzame gevallen EBV worden geassocieerd met genitale ulceraties.^{3,4}

Bij (recidiverende) ulcera in het genitale gebied moet eveneens gedacht worden aan de ziekte van Behçet. Deze chronische, auto-immuunvasculitis kenmerkt zich met name door het optreden van orale, maar ook genitale ulcera,⁵ die bij 64-90% van de patiënten optreden.⁶ Een exacte oorzaak is niet bekend. Mogelijk speelt een verstoring van het immuunsysteem een rol. Bij mannen zijn voornamelijk het scrotum en de glans penis aangedaan. De diagnose wordt gesteld aan de hand van de klinische bevindingen. Een pathergische reactie (een overgevoeligheidsreactie van de huid op een gering trauma na bijvoorbeeld het afnemen van een biopsie) maakt de aanwezigheid van de ziekte erg waarschijnlijk.⁶ Gezien de acute presentatie in deze casus werd een neveneffect van de recent gestarte IFN-injecties meer waarschijnlijk geacht. IFN-alfa is een eiwit, bereid via recombinant DNA-technologie, waarbij gebruik is gemaakt van een genetisch gemanipuleerde *E. Coli*-stam. Het werkt na binding aan specifieke receptoren op de celmembraan. Belangrijke effecten zijn dosisafhankelijke activering en differentiatie van T- en B-cellen en een toegenomen HLA-expressie.⁷ Behandeling met alfa-IFN is effectief bij het beëindigen van de actieve virusreproductie bij chronische hepatitis B.⁸ De toevoeging van een polyethyleenglycolmolecuul (PEG) aan het IFN heeft de halfwaardetijd aanzienlijk verlengd. Hierdoor kan door wekelijks subcutane toediening van Peg-IFN-alfa een stabiele serumconcentratie worden verkregen, wat heeft bijgedragen aan de toegenomen effectiviteit van behandeling.⁹ Een vaak voorkomende bijwerking is lokale inflammatie, met incidentele progressie tot huidnecrose met ulceratie. Ook granulocytopenie als bijwerking is beschreven, hetgeen bijdraagt aan verhoogde infectiegevoeligheid.⁷ Necrotische huidreacties treden meestal verlaat op, doorgaans 2-3 maanden na de start van de behandeling.¹⁰

Met het oog op de snel progressieve ulceratie en necrose van de huid werd ook pyoderma gangrenosum (PG) overwogen. Montoto et al. publiceerden in 1998 een eerste geval van PG secundair aan het gebruik van IFN- α 2b.¹¹ Hoewel PG in 25-50% van de gevallen idiopathisch is, is er bij ongeveer 50% een verband met een onderliggende systeem-aandoening. Een pathergische reactie wordt bij 25% van de patiënten gezien.^{12,13} Histologisch onderzoek toont een ontstekingsinfiltraat met vooral neutrofiele granulocyten.¹⁴ De diagnose PG wordt slechts per exclusie gesteld. De gelijkenis met een necrotiserende fasciitis is soms groot, maar van een infectie is geen sprake.¹⁵ Antibiotica hebben dan ook geen effect. Op basis van het PA-beeld met indrukwekkende velden bacteriën en de kweekuitslag werd de diagnose PG verworpen.

De uiteindelijke diagnose luidde een necrotiserende cellulitis, waarbij de immuungecompromitteerde status van patiënt mogelijk de uitlokkende factor is geweest. Cellulitis is een diepe, via de lymfebanen voortschrijdende bacteriële ontsteking van de huid en subcutis, die veelal gepaard gaat met koorts, pijn en algehele malaise. Cellulitis wordt meestal veroorzaakt door een infectie met *S. aureus*, inclusief MRSA, minder vaak door hemolytische streptokokken. Lokale risicofactoren voor het ontstaan zijn: pre-existente verminderde lymfeafvoer, verminderde arteriële en veneuze circulatie, safenectomie, in combinatie met: aandoeningen waarbij de huidbarrière is verstoord die gemakkelijk een porte d'entree vormen voor de aanwezige streptokokken en stafylokokken (zoals eczeem, intertrigo, dermatomycoze, ulceraties en trauma).¹⁶

De differentiële diagnose bij genitale ulcera is breed. Vaak wordt gedacht aan een soa of een andere infectieuze origine. Een PG wordt vaak vergeten. Wees bedacht op bijwerkingen van medicatie, hetgeen in deze casus (indirect) aan de orde was. Patiënt kon uiteindelijk na een behandeling met een breed-spectrumantibioticum spoedig uit het ziekenhuis worden ontslagen. Een klein addertje onder het gras bleek de positieve luesserologie. Er was (onterecht) verondersteld dat er in Turkije, naast hepatitis B, ook gescreend was op lues in het kader van de ivf-procedure.

LITERATUUR

- Schmid GP. Approach to the patient with genital ulcer disease. *Med Clin North Am* 1990;74:1559.
- Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. *Dermatol Clin* 1998;16:673.
- Bruisten SM. Genital ulcers in women. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:288.
- Taylor S, Drake SM, Dedicoat M, Wood MJ. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Sex Transm Infect* 1998;74:296.
- Türsen T. Pathophysiology of the Behçet's Disease. *Pathology Research International* Volume 2012; Article ID 493015.
- Stoelinga B, Oosting BJ, Bellot FE, Kok M, Graaf IM de. De vele uitingen van de ziekte van Behçet. *Klinische les. Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3435.
- Berk L, Gool AR van, Bannink M, Kruit WHJ. Bijwerkingen van interferon alfa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1461-4.
- Janssen HLA, Berk L, Man RA de, Heijntink RA, Schalm SW. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:835-9.
- Arends P, Jansen HLA. Behandel mogelijkheden van chronische hepatitis B. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2011;19:1.
- Walkowiak B, Zaba R, Zaba Z, Miko ajczyk K, Grzybowski G, Samborski W. Necrotizing fasciitis in a patient during interferon-alpha treatment for hepatitis C virus infection: case report. *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 2006;52 Suppl 2:57-63.
- Montoto S, Bosch F, Estrach T, Blade J, Nomdedeu B, Nontserrat E. Pyoderma gangrenosum triggered by alpha2b-interferon in a patient with chronic granulocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;30:199-202.
- Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1008-17.
- Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:561-85.
- Wollina, U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(3):149-58.
- Haenen CCP, Berge RL ten, Posch NAS, Braam MJI. Pyoderma gangrenosum na mammachirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4984.
- Conceptrichtlijn cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie Multidisciplinaire evidence-based richtlijn, versie 16-08-2013.

SAMENVATTING

Een 37-jarige man van Turkse afkomst presenteert zich met koorts en een pijnlijk genitaal ulcus. Drie weken geleden is hij gestart met Peg-Interferon als behandeling voor een hepatitis B. De uiteindelijke diagnose luidde een necrotiserende cellulitis. Zijn immuungecompromitteerde status is mogelijk de uitlokkende factor geweest en de injecties in het subcutane weefsel hebben waarschijnlijk als porte d'entrée gediend. Genitale ulcera hebben een brede differentiële diagnose, wees echter bedacht op medicatie bijwerkingen.

TREFWOORDEN

cellulitis – penis – Interferon

SUMMARY

A 37-year-old man of Turkish origin presents with fever and a painful genital ulcer three weeks after starting Peg-Interferon as a treatment for a hepatitis B. The final diagnosis was a necrotizing cellulitis. His immunocompromised status may have been the trigger and the injections into the subcutaneous tissue probably served as an entry site (porte d'entree). Genital ulcers have a broad differential diagnosis but one must always be aware of possible side effect to medication.

KEYWORDS

cellulitis – penis – Interferon

Het antifosfolipidensyndroom

Twee casereports en een literatuurstudie

S.C.A. Hanssen¹, R.L.P. Lijnen², M.H.W. van de Poel³, J.J. Huitema⁴

¹ Anios allergologie, Allergologie Praktijk Arnhem, Arnhem

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

³ Internist, afdeling Interne Geneeskunde, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

⁴ Internist, afdeling Interne Geneeskunde, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

Correspondentieadres:

Drs. R.L.P. Lijnen

Laurentius Ziekenhuis Roermond

Afdeling Dermatologie

Postbus 920

6040 AX Roermond

E-mail: r.lijnen@lzt.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte A. Een 29-jarige Nederlandse vrouw presenteert zich op de polikliniek Dermatologie met sinds enkele weken bestaande pijnlijke, jeukende teenulcera, zonder voorafgaande traumata, teken- of insectenbeet of -steek. Tevens geeft patiënte klachten aan passend bij een raynaudfenomeen en verspringende arthralgieën; wisselend is sprake van artritis van de enkels, die dan licht gezwollen zijn. In de voorgeschiedenis is sprake van een DVT van het rechterbeen, die patiënte ontwikkelde gedurende

het kraambed. De gynaecologische voorgeschiedenis toont een gravida ≥ 4 . Gedurende één zwangerschap diende een sectio caesarea uitgevoerd te worden in verband met foetale nood bij ernstige dysmaturiteit; het lichaamsgewicht van de baby betrof 585 gram. De status localis toont erytheem en oedeemvorming met pus rondom de nagel van digitus I en in mindere mate digiti II en III van de rechtervoet (figuur 1 en 2). Op diverse tenen is sprake van kleine lenticulair grote iets ingezonken bleke wat atrofische laesies. Er zijn geen aanwijzingen voor veneuze insufficiëntie of splinterbloedingen in de nagels. De perifere pulsaties zijn aanwezig. Het overige algemene interne lichamelijke onderzoek toont geen afwijkingen.

Met verdenking op perifere vaatproblematiek wordt aanvullend een biopsie van een van de ulcera verricht. Deze toont endotheliose in de vaatjes, bij een iets oedemateuze omgeving, met doorgankelijke lumina. De immunofluorescentie is negatief. Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een positieve uitslag voor ANA (anti-nucleaire antistoffen, LAs (lupus anticoagulans), anti- β_2 -glucoproteïne IgG, antilichamencardiolipine IgG en anti-dsDNA (320 IU/mL). Complementfactor C4 is licht verlaagd (118 mg/l). De overige uitslagen zijn negatief (borreliaserologie, ENA-antistoffen (anti-SSA-, anti-SSB-, anti-RNP), aCL IgM en anti- β_2 -glucoproteïne). Bij herhaald laboratoriumonderzoek twaalf weken later zijn aCL IgG, LAs en anti- β_2 -glucoproteïne IgG



Figuur 1. Erytheem en oedeemvorming met pus rondom de nagel van digiti I, II en III van de rechtervoet. Kleine lenticulair grote iets ingezonken wat atrofische laesies op diverse tenen.



Figuur 2. Erytheem en oedeemvorming met pus rondom de nagel van digiti I, II en III van de rechtervoet.

allen opnieuw positief tot sterk positief. Aanvullend onderzoek toont geen aanwijzingen voor cardiopulmonale en renale betrokkenheid. De diagnose antifosfolipidensyndroom (APS) wordt gesteld, waarschijnlijk secundair aan een onderliggende lichte vorm van systemische lupus erythematoses (SLE), met geringe arthralgieën en raynaudfenomeen in combinatie met anti-dsDNA-antistoffen. De voetulcera zijn mogelijk ten gevolge van het APS of van vasculopathie bij SLE. Tevens heeft patiënte een microcytaire ferriprive anaemie ten gevolge van hypermenorroe, waarvoor een mirena IUD werd geplaatst en gestart werd met ijzersuppletie therapie. Patiënte werd ingesteld op anticoagulantia (sintrom). Ter voorkoming van een exacerbatie van de SLE werd gestart met plaquenil. De voetulcera genazen langzaam; patiënte bleef in wisselende mate arthralgieën houden. De anaemie stabiliseerde en normaliseerde op de ingestelde therapie.

Patiënte B. Een 33-jarige Nederlandse vrouw wordt door de internist doorverwezen naar de polikliniek Dermatologie in verband met sinds circa zeven weken bestaande spontaan ontstane cosmetisch ontsierende huidafwijkingen op beide bovenbenen, onderarmen en buik; eenmaal aanwezige laesies verdwijnen niet. Sinds een half jaar ervaart patiënte forse hoofdpijn en de laatste vier weken heeft zij af en toe wegrakingen, waarbij het zwart wordt voor de ogen; cardiologische evaluatie gaf geen oorzaak. Recent is patiënte geanalyseerd door de internist, die een milde trombopenie ($89 \times 10^9/L$; normaalwaarde $145-345 \times 10^9/L$) aantoonde en de waarschijnlijkheidsdiagnose milde idiopathische trombopenie stelde. In de voorgeschiedenis is sprake van een status na operatieve correctie van pulmonalklepstenose; periodieke cardiologische controles toonden geen bijzonderheden. Patiënte onderging een sectio caesarea in verband met een volkomen stuitligging bij een overigens ongecompliceerde zwangerschap. Patiënte heeft geen miskramen gehad. Tevens is sprake van een al sinds enkele jaren bestaande chronische hoofdpijn, die door de neuroloog werd geïdentificeerd als migraine en spierspanningshoofdpijn; CT-cerebrum gaf geen bijzonderheden. De status localis toont een livedo reticularis/racemosa met onderbroken reticulaire lijnen op de bovenbenen, onderarmen en buik (figuur 3). Het overige lichamelijke onderzoek openbaart afgezien van de reeds bekende littekens van een sternotomie en pffannenstielincisie geen overige afwijkingen. Op verdenking van livedo racemosa bij APS wordt een incisiebiopsie en laboratoriumonderzoek verricht. Het biopsie toont in de subcutis enkele kleine arteriële takken met trombotische afsluiting van het lumen, zonder tekenen van ontsteking. Het beeld is passend bij livedo vasculopathie. Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een positieve uitslag voor ANA (anti-nucleaire antistoffen, LAs (lupus anticoagulans), anti- β_2 -glucoproteïne IgG, antilichamen cardiopiline IgG en anti-dsDNA. De overige uitslagen zijn negatief (aCL IgM, ENA-



Figuur 3. Livedo reticularis/racemosa met onderbroken reticulaire lijnen op de bovenbenen.

antistoffen [anti-SSA-, anti-SSB-, anti-RNP], aCL IgM en anti- β_2 -glucoproteïne). Bij herhaald laboratoriumonderzoek na twaalf weken zijn de aCL IgG opnieuw positief.

Een MRI-cerebrum wordt vervaardigd die drie hyperintense laesies laat zien passend bij ischaemie, zonder aanwijzingen voor sinustrombose.

De diagnose primair APS wordt gesteld; vooralsnog zonder een evidente onderliggende auto-immuunziekte (ondanks positieve ANA).

Patiënte wordt ingesteld op antistolling middels marcoumar, waarna de trombocyten zich normaliseren. In verband met hypertensie start de huisarts met aprotel.

Vier maanden na het stellen van de diagnose APS presenteert patiënte zich op de spoedeisende hulp met verdenking op een primair epileptische insult bestaande uit gegeneraliseerde trekkingen en schuim op de mond gedurende enkele minuten. Na de aanval was enige tijd sprake van verwardheid, sterke hoofdpijn en amnesie. CT-cerebrum toont een klein infarct hoog pariëtaal rechts. Een nieuwe MRI toont onveranderd een drietal ischaemische laesies ter hoogte van het centrum ovale. Het EEG (electro-encefalografie) toont een onregelmatig opgebouwd achtergrondpatroon met veel β -activiteit; overwegend rechts temporaal wordt een trage activiteit afgewisseld met piekgolfcomplexen met epileptiform aspect waargenomen. De neuroloog stelt de diagnose epileptische insulten secundair bij APS. Patiënte presenteert zich nog viermaal met gegeneraliseerde epileptische insulten, waarvoor zij door de neuroloog wordt ingesteld op anti-epileptica. Het is bekend dat epileptische insulten frequent voorkomen bij mensen met APS, met name bij SLE.

Twee jaar na het stellen van de diagnose APS ontwikkelt patiënte forse obstipatie (frequentie van defeceren: $< 1 \times \text{week}$). Uitgebreide chirurgische en interne evaluatie toont een forse recto-rectale intussusceptie (darmprolaps) waarvoor een rectopexie wordt verricht. Ondanks operatief ingrijpen blijft patiënte problemen met de stoelgang houden ten gevolge van verminderde darmmotiliteit, mogelijk op basis van het onderliggende APS, danwel ideopathisch.

Patiënte wordt routinematig door de internist gecontroleerd, ter analyse in verband met de verhoogde kans op het ontwikkelen van een eventueel onderliggende SLE of andere auto-immuunziekte.

BESPREKING

Het antifosfolipidesyndroom, ook bekend als het hughessyndroom, is een systemische auto-immuunziekte die gekarakteriseerd wordt door antifosfolipidenantilichamen (*antiphospholipid antibodies* - aPL) in het serum van patiënten met trombotische events en/of terugkerende zwangerschapscomplicaties. Het hughessyndroom werd voor het eerst beschreven door professor Graham Hughes en zijn team uit London in 1983. Het katastrofische antifosfolipidesyndroom (ashersonsyndroom), een variant met multi-organafalen ten gevolge van uitgebreide trombosevorming werd voor het eerst beschreven in 1992 door Ronald Asherson.¹

De exacte prevalentie van het APS is niet precies bekend, maar de frequentie van de aanwezigheid van aPL in het serum in de algemene populatie wordt geschat rond de 2-5%.¹

Een medische voorgeschiedenis van hoofdpijn of migraine is frequent één van de eerste manifestaties van APS. De ziekte start meestal op jonge tot middelbare leeftijd (20-40 jaar), maar kan zich op alle leeftijden presenteren. Klassieke tekenen zijn trombose (meestal DVT van de beenvaten) en obstetrische complicaties (herhaaldelijk embryonaal/foetaal verlies, placenta-insufficiëntie of pre-eclampsie). APS heeft geen typische pathognomische presentatie. Klinische manifestaties kunnen neurologische (transiënte ischemische aanval of cerebrovasculair accident, geheugenverlies, chorea, epilepsie of visuele problemen), cardiovasculaire (coronaire vaatziekten), dermatologische (livedo reticularis of livedo racemosa, huidulceraties, digitale ischaemie of gangreen, splinterbloeding), haematologische (trombocytopenie), renale (microvasculaire trombose, vena renalis trombose, arteria renalis stenose) en gastro-intestinale (abdominale angina, verstoorde darmmotiliteit, budd-chiarisyndroom) aandoeningen betreffen. Herhaaldelijk optreden van tromboses komt frequent voor. Als APS optreedt in het kader van een systemische lupus erythematoses (SLE) is sprake van een secundair antifosfolipidesyndroom. Men spreekt van een primaire APS wanneer geen andere onderliggende auto-immuunziekten aangetoond kunnen worden. Circa 10% van de personen met APS zal uiteindelijk worden gediagnostiseerd met een onderliggende auto-immuunziekte als SLE of een mixed bindweefselziekte.²⁻³

Sinds de eerste beschrijving van het APS in 1983 is een uitgebreide diversiteit van dermatologische manifestaties beschreven; circa 41% van de patiënten met APS heeft één of meerdere dermatologische manifestaties ten tijde van de diagnose. Ondanks dat deze manifestaties niet pathognomisch zijn voor APS, kunnen zij wel zeer hulpzaam zijn in het doen vermoeden van de diagnostische mogelijkheid APS. LR (livedo reticularis) is frequent de enige cutane

manifestatie van APS; de klinische manifestatie is ondanks dat het nonspecifiek is, relatief suggestief voor APS. LR wordt veroorzaakt door stagnatie van bloed in gedilateerde superficiële capillairen en venules. Het is meestal wijdverspreid over het lichaam, niet alleen de ledematen zijn aangedaan, maar ook de romp en billen. In tegenstelling tot vasculitis LR en LR geïnduceerd door multipole cholesterolembolieën is APS livedo niet geïnfiltreerd en niet pijnlijk. De overall prevalentie van LR is 16-25% bij patiënten met APS; de prevalentie van LR bij SLE is 11-36%. APS kan zich eveneens presenteren met ulceraties ten gevolge van circumscribede huidnecrose; dit is het geval in circa 3,5-5%. Er is een grote associatie tussen beenulcera en aCL, zeker in combinatie met SLE; tot maar liefst 87% van de SLE-patiënten heeft een verhoogd aCL in combinatie met beenulcera. Bij 3,3-7,5% van de patiënten met APS is sprake van digitale gangreen. Circa 12% presenteert zich met superficiële veneuze trombose(n).⁴⁻⁶

De exacte etiologie van APS is onbekend, maar waarschijnlijk multifactorieel. Men vermoedt dat personen met een genetische predispositie onder invloed van (bacteriële, virale of parasitaire) infecties aPL ontwikkelen. De omstandigheden die deze personen gevoeliger maken voor het ontwikkelen voor aPLs zijn onbekend; in sommige families lijkt sprake van een sterke genetische component (dragerschap van haplotype HLA-DR4, -DR7, en/of -DRw53). Verondersteld wordt dat personen met aPL een tweede factor behoeven voor sprake is van klinisch relevante ziekteverschijnselen (APS). Factoren die mogelijk een rol spelen zijn roken, immobiliteit, zwangerschap en de post-partumperiode, gebruik van orale anticonceptiva of andere hormonale therapieën, onderliggende maligniteiten, nefrotisch syndroom, hypertensie en hyperlipidemie.⁴ Er wordt verondersteld dat aPL interferen met de functie van adhesieve proteïnes en endotheliale cellen activeren, leidend tot een pro-inflammatoire en procoagulante status in de bloedvaten en een verstoorde fibrinolyse, met als gevolg een grotere kans op het ontwikkelen van trombose. Bovendien geven aPL een verhoogde vasculaire tonus, waarbij de kans op ontwikkeling van atherosclerose, foetaal verlies en neurologische schade nog sterker toeneemt.⁷⁻⁸ De diagnose APS kan gesteld worden aan de hand van klinische en laboratoriumcriteria (sapparocriteria). Voor het stellen van de diagnose APS dient sprake te zijn van één van de onderstaande klinische criteria in combinatie met één positief laboratoriumcriterium; bij herhaling één of meer typen positieve aPL.⁸⁻¹¹

Klinische criteria:

- Eén of meer vasculaire arteriële/veneuze trombose(n)
- Obstetrische morbiditeit in de vorm van
 - Drie of meer onverklaarde spontane abortussen van embryo/foetus voor de tiende week zonder chromosomale of genetische aanlegstoornissen
 - Eén of meer onverklaarde abortussen bij genetisch normale foetussen ouder dan tien weken

- Eén of meer premature geboorten voor de 34e week van de zwangerschap ten gevolge van placenta-insufficiëntie of (pre)-eclampsie

Laboratoriumcriteria:

- Anticardiolipine antilichamen (aCL); IgM/IgG of IgA
- Anti- β_2 -glycoproteïne-I (β_2 -GP-I); IgM/IgG of IgA
- Lupus anticoagulants (LAs)

Bij klinische verdenking op APS dient men IgG en IgM aCL (ELISA) en LAs te testen, eventueel kunnen aanvullend IgG en IgM anti- β_2 -GP-I-antilichamen (ELISA) worden bepaald. De test dient minimaal twaalf weken na de initiële meting te worden geconfirmeerd, aangezien passagier verhoogde IgG- of IgM aCL-spiegels, of een positieve LA-test kunnen optreden bij normaliter gezonde patiënten en in combinatie met (virale, bacteriële en parasitaire) infecties. Indien sprake is van een hoge klinische verdenking, bij een negatieve tweede test, dienen de testen na enkele maanden nogmaals herhaald te worden. In zeldzame gevallen van APS blijkt sprake van verhoogde IgA aCL en/of IgA anti- β_2 -GP-I terwijl de IgG- en IgM-waarden normaal zijn.

Bij livedo reticularis/racemosa en/of ulcera dient een biopsie te worden genomen. In het geval van livedo reticularis/racemosa moet een wigexcisie worden genomen uit het centrum van een erythemateuze laesie, bij ulcera perilesionaal.

Voor de differentiële diagnose dient bij APS altijd gedacht te worden aan andere (onderliggende) auto-immuunziekten (als multiple sclerose, morbus Sjögren, systemische lupus erythematoses en fibromyalgie), schildklierpathologie en andere stollingsziekten (waaronder factor V-Leiden).⁸⁻¹¹

Behandeling heeft als doel trombosen te voorkomen. Levenslang gebruik van anticoagulantia verhoogt wel de kans op het ontwikkelen van grote bloedingen met circa 3%, waarvan ongeveer 1/5 een fataal verloop heeft. Bij elke patiënt dienen daarom de geassocieerde risico's van langetermijnbehandeling met anticoagulantia afgewogen te worden tegen de het risico op een recidief trombotisch event. Medicatie als aspirine, heparine en coumarinederivaten worden het meest frequent voorgeschreven waarbij de antistolling (INR 2-3) wordt nagestreefd; bij recidief trombotische events wordt een sterkere antistolling aanbevolen (INR 3,5-4,5). Coumarinederivaten zijn effectief en veilig en worden als chronische therapie geadviseerd bij patiënten met APS, behalve voor zwangere vrouwen in verband met de mogelijk toxische effecten voor de foetus. APS is de meest voorkomende behandelbare reden voor herhaaldelijke abortus. Zwangere vrouwen (met een historie van herhaaldelijk spontane abortus) kunnen getest worden op aPLs en indien positief, gedurende de zwangerschap behandeld worden met heparinetherapie en *low-dose* aspirine. Deze aanbevolen therapie kan de kans van slagen van de zwangerschap doen toenemen van 15 naar meer dan 90%.¹²⁻¹⁴

Sterk verhoogd risico op terugkerende trombotische episodes maken dat APS-patiënten een levenslange anticoagulantia dienen te krijgen. Er bestaat geen genezing voor APS maar levenslange therapie met antistolling in combinatie met een goede levensstijl (gezonder eten, bewegen, niet roken en vermijden van anticonceptiva) kunnen de kans op het opnieuw optreden van trombose(n) aanzienlijk verlagen. Patiënten met APS dienen levenslang onder controle te blijven bij een internist in verband met een verhoogd risico op het ontwikkelen van (onderliggende) auto-immuunziekten als SLE of lupusachtige ziekten. Tevens geeft APS secundair bij SLE een verhoogde kans op trombotische events. Zonder therapie kan de aandoening levensbedreigend zijn. Een kleine groep patiënten met APS (< 1%) ontwikkelt uitgebreide trombotische ziekte met multi-orgaanfalen, katastrofisch antifosfolipiden-syndroom (ashersonsyndroom) genoemd. Dit treedt het meest frequent op bij vrouwen in hun derde decennium en kan leiden tot enorme veneuze trombo-embolieën samen met respiratoir falen. Katastrofisch APS heeft een mortaliteit van 50% ondanks anticoagulantia en immunosuppressieve therapie, maar is gelukkig zeer zeldzaam.¹³

CONCLUSIE

Ondanks dat het antifosfolipidenyndroom een frequent voorkomende aandoening is, blijft het ziektebeeld vanwege zijn diversiteit en specifieke presentatie een uitdaging voor klinici van verschillende specialismen. Maar liefst ruim 40% van de patiënten presenteert zich ten tijde van de diagnosestelling met één of meerdere dermatologische manifestaties. Dermatologen kunnen hierdoor een grote rol spelen in het herkennen en diagnostiseren van een antifosfolipidenyndroom.

LITERATUUR

1. Hughes syndrome foundation; www.hughes-syndrome.org
2. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis rheum* 2002;46:1019.
3. Wong RCW, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis, and management of the Antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(3):295-304.
4. Rai K, Sekar CS, Kumaresan M. Antiphospholipid syndrome in dermatology; and update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:116-24.
5. Frances C. Dermatological manifestations of Hughes' antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010;19:1071-7.
6. Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa; a literature review. *J Neurol* 2005;252:1155-66.
7. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004;136(3):393.
8. Ruiz-Irastorza G, Crowther MA, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498.

9. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;113(5):985.
10. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb Haemost* 2009;7:1737.
11. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anti-cardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72(2):209.
12. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome; a systematic review. *Jama* 2006;295(9):1050-7.
13. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1177.
14. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):135.

SAMENVATTING

Ruim dertig jaar na de eerste beschrijving van het antifosfolipidensyndroom (APS) blijft de diagnosestelling en therapie van dit ziektebeeld een uitdaging voor klinici uit verschillende specialismen.

De symptomatologie van het APS is zeer divers en aspecifiek; velen van ons ervaren wel één van de symptomen: migraine en/of hoofdpijn, geheugenverlies, slechte circulatie, een vlekkerige/onegale huid, tinnitus en oorpijn en buikkrampen. Ook komen vaak voor: DVT's (diepveneuze trombose), multiële spontane abortus, infertiliteit, vertigo, visuele stoornissen, beenulcera, epileptische aanvallen en zelfs TIAs (transient ischaemic attack) of de diagnose MS (multiële sclerose). Wanneer sprake is van een combinatie van meerdere van deze symptomen, is de kans zeer reëel dat er sprake is van het hughessyndroom; een frequent voorkomende aandoening. De aandoening wordt echter sterk ondergediagnostiseerd, is vaak onbegrepen en kan ernstige gevolgen hebben bij afwezigheid van therapie. Wij beschrijven twee patiënten met een verschillende presentatie van het APS.

TREFWOORDEN

antifosfolipidensyndroom – hughessyndroom – ashersonsyndroom – dermatologische presentatie – livedo racemosa – livedo reticularis

SUMMARY

Although the antiphospholipid syndrome was first described more than 30 years ago, for many medical professionals it still remains a difficult disease to diagnose and treat.

The clinical presentation of the antiphospholipid syndrome can vary and be aspecific. Many of us experience one or more of the symptoms: migraines and/or headaches, memory loss, poor circulation, a spotty/unequal skin, tinnitus or a sore ear, abdominal cramps, DVTs (deep vein thrombosis), multiple spontaneous abortions, infertility, vertigo, visual disturbances, leg ulcers, seizures or even TIA's (transient ischaemic attack) and MS (multiple sclerosis). When a person presents with a combination of these symptoms, there's a possibility that the person has Hughes syndrome; a condition that occurs frequently. The disorder is often underdiagnosed and misunderstood and can have serious consequences in the absence of therapy. We describe 2 patients with a different presentation of the antiphospholipid syndrome.

KEYWORDS

antiphospholipid syndrome – Hughes syndrome – Asherson's syndrome – dermatological presentation – livedo racemosa – livedo reticularis

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een valse link naar zink

F. Van Dyck, E. Vermander, N. Duchateau, A. Bervoets, O. Aerts, J. Lambert

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Correspondentieadres:

Dr. F. Van Dyck

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Afdeling Dermatologie

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem

E-mail: frederic.vandyck@uza.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een vijf maanden oud jongetje van Marokkaanse oorsprong wordt naar onze polikliniek verwezen wegens een hardnekkige uitslag in de luiierregio en peri-oraal. Hij is op dat ogenblik opgenomen wegens een metabole ontregeling met braken, metabole acidose, failure to thrive, hypotonie, tachycardie, hepatomegalie, oedemen en koorts. Deze klachten kaderen in een ontregeling van een reeds

gekende propionzuuracidemie die behandeld wordt met een aangepast aminozuurarm dieet en zink-supplementen.

Bij klinisch onderzoek zien we scherp begrensde, erythematuze, erosieve plaques in de luiierregio. Peri-oraal vertoont hij scherp begrensde, erythematuze, erosieve plaques.

De differentiële diagnose stelt zich tussen acrodermatitis enteropathica, mucocutane candidiase, langerhanscelhistiocytose, een verworven zinkdeficiëntie (ten gevolge van langdurige parenterale voeding), psoriasis, atopische dermatitis en epidermolysis bullosa.

Bacteriële en mycologische kweken blijven herhaaldelijk negatief. De zinkconcentratie in het bloed bedraagt initieel 0,58 mg/L (na substitutie 1,57 mg/L). Het alkalisch fosfatase gehalte is 260 U/L. Behandelingen met topische corticoïden, antimycotica en antiseptica hadden geen effect. Gezien de randnormale zinkwaarden en het uitblijven van verbetering onder behandeling met zinksupplementen, wordt uiteindelijk de diagnose van acrodermatitis enteropathica-like-syndroom in het kader van de gekende propionzuuracidemie gesteld. Het dieet van de jongen werd vervolgens aangepast met een gestage verhoging van de dosis essentiële aminozuren (iso-leucine, L-carnitine met associatie van biotine) in zijn aminozuurarm dieet.

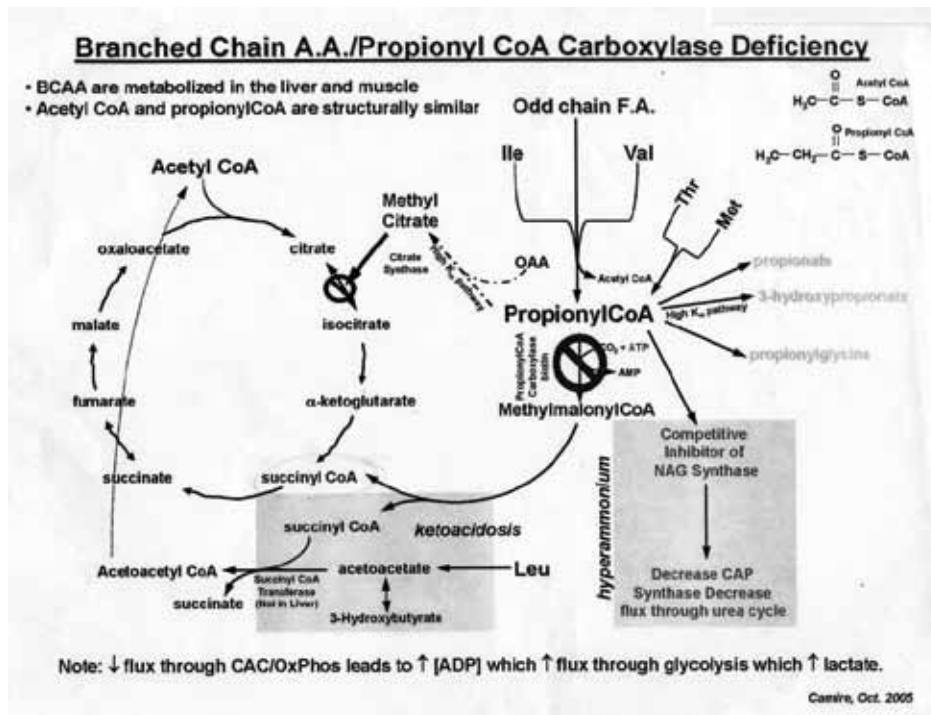
BESPREKING

Initieel werd aan de diagnose van een acrodermatitis enteropathica (syndroom van Danbolt) gedacht. Er was immers een (rand)verlaagde zinkconcentratie in het bloed. Bij acrodermatitis enteropathica is de darmmucosa niet in staat om zink op te nemen ten gevolge van een mutatie in het gen SLC39A4 (autosomaal recessieve overerving). Deze aandoening presenteert zich reeds enkele maanden na de geboorte en bestaat uit de klassieke triade van acrale dermatitis, alopecia en diarree. Men moet ook steeds bedacht zijn op een verworven zinktekort door deficiënties in de voeding, malabsorptiesyndromen, langdurig braken etc.. Een daling van 30% in de serumconcentratie van zink wordt als klinisch relevant beschouwd. De behandeling bestaat uit levenslange zinksupplementen (1-2mg/kg zinkgluconaat of -sulfaat per dag).

Propionzuuracidemie is een autosomaal recessieve aangeboren stoornis van het vertakte keten amino-



Figuur 1 en 2. Scherp begrensde, erythematuze, erosieve plaques in de luiierregio en peri-oraal.



Figuur 3. Schematische voorstelling van de metabolisatie van vrije vetzuren (naar Camire, Oct 2005).

zuurmetabolisme. De prevalentie ervan bedraagt ongeveer 1 op 50.000 tot 1 op 100.000. Een hogere prevalentie is beschreven bij inwoners van Groenland en Saudi-Arabië.

De essentiële aminozuren isoleucine, valine, methionine en threonine worden gemetaboliseerd naar propionyl co-enzym A (coA), dat vervolgens door het enzym propionyl coA carboxylase wordt omgezet tot methylmalonyl coA. Een deficiëntie van dit enzym zal leiden tot een propionzuuracidemie (figuur 3). Dit is een voorbeeld van de zogenoemde ketotische hyperglycemie syndromen en wordt gekenmerkt door een verhoogde concentratie van vrij propionaat in bloed en urine. 1-methylcitraat en 3-hydroxypropionaat zijn de belangrijkste diagnostische urinaire metabolieten.

Deficiënties van propionyl CoA carboxylase worden nu bij de pasgeborenen in routine opgespoord met de hiehprik. Voor de diagnose op latere leeftijd kan men een beroep doen op specifieke biochemische markers. In de urine treft men een verhoogde concentratie 3-hydroxypropionzuur, methylcitraat, tiglyglycine en propionylglycine aan. Bijkomende moleculair genetische testen zijn eveneens beschikbaar. Het klinisch beeld bij bovenvermelde deficiëntie wordt ondergebracht bij de acrodermatitis enteropathica-like-syndromen. Naast een propionzuuracidemie kunnen ook verschillende andere aandoeningen aanleiding geven tot deze klinische entiteit: methylmalonylzuur acidemie, fenylketonurie, ornithine transcarbamylase deficiëntie, enzovoort. Gegeneraliseerde candidiasis komt regelmatig voor als complicatie van een acrodermatitis enteropathica-like-syndroom. Alopecia treedt vaak op aan

het einde van een periode van decompensatie en is reversibel. Een pancytopenie, ten gevolge van beenmergonderdrukking door abnormale organische zuren, is een gevreesde complicatie.

De therapie voor de propionzuuracidemie is de aanvoer van bepaalde aminozuren tot een minimum te herleiden (door middel van speciale aminozuurdiëten). Ook biotine, dat als cofactor van het propionyl coA carboxylase ageert, kan aan de therapie toegevoegd worden. Dit dieet kan echter een depletie van verscheidene essentiële aminozuren veroorzaken (meest belangrijke hierbij is iso-leucine), dat kan leiden tot groeistop en verstoring van de differentiatie van keratinocyten. Zo ontstaat het klinisch beeld van erythemateuze, licht schilferende, plaatselijk erosieve plaques peri-oraal en in de luerregio. De dermatologische manifestaties zijn dus het gevolg van een te strenge restrictie van essentiële aminozuren (voornamelijk isoleucine) in het dieet. De behandeling bestaat uit een substitutie met isoleucine (en L-carnitine).

LITERATUUR

1. Raeve L de, Meirleir L de, Ramet J, Vandenplas Y, Gerlo E. Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr* 1994;124(3):416-20.
2. Tabanlıoglu D, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is Proposed as a Better Term. *Pediatr Dermatol* 2009;26:150-4.
3. Kilic M, Taskesen M, Coskun T, Gürakan F, Tokatli A, Sivri HS, et al. A Zinc Sulphate-Resistant Acrodermatitis Enteropathica Patient with a Novel Mutation in SLC39A4 Gene. *JIMD Rep* 2012;2:25-8.

SAMENVATTING

Het acrodermatitis enteropathica-like-syndroom is een klinische uiting van een tekort aan verschillende essentiële aminozuren. Het klinisch beeld kan optreden bij onder andere een te strikt dieet in het kader van een propionzuuracidemie zoals hier beschreven in onze casus. Naast een propionzuuracidemie kunnen ook verschillende andere aandoeningen aanleiding geven tot deze klinische entiteit. Het klinisch beeld lijkt op het gekende acrodermatitis enteropathica, doch hierbij verwachten men een verlaagd zinkgehalte in het bloed. De behandeling bestaat uit een aangepast dieet met optimalisatie van de essentiële aminozuren, voornamelijk isoleucine en L-carnitine

TREFWOORDEN

acrodermatitis enteropathica-like-syndromen – propionzuur acidemie – zink

SUMMARY

The acrodermatitis enteropathica like syndrome is a clinical manifestation of a depletion of some essential amino-acids. This entity can be the result of a very strict diet for the treatment of propionic acidemia. There are several other diseases which can lead to this clinical entity. The clinical picture resembles acrodermatitis enteropathica due to a zinc deficiency. The treatment is an optimisation of the essential amino-acids iso-leucine and L-carnitine in the diet.

KEYWORDS

acrodermatitis enteropathica like syndrome – propionic acidemia – zinc

GEMELDE FINANCIËLE BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Paraneoplastische pemfigus

H.C. Wisgerhof¹, R. van Doorn², H.H. Pas³, M.H. Vermeer²

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

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Onderzoeker, afdeling Huidziekten, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Correspondentieadres:

Irma Wisgerhof

E-mail: h.c.wisgerhof@lumc.nl

Pemfigus is een auto-immuunblaarziekte, waarbij autoantistoffen gevormd tegen eiwitten in de huid, onder andere desmogleïnes, zorgen voor intra-epidermale splijting.

Wij beschrijven een patiënt met een zeldzame en ernstige variant van pemfigus, de paraneoplastische vorm, die wordt gekenmerkt door multi-orgaanbetrokkenheid en een slechte prognose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen een 54-jarige man in consult, die al twee maanden lag opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde en waarbij twee weken eerder een retroperitoneale inflammatoire myofibroblastaire benigne tumor radicaal was verwijderd. Desondanks was sprake van fors gewichtsverlies en progressieve klachten van dyspnoe. Daarnaast had patiënt sinds ongeveer vier maanden pijnlijke huidafwij-



Figuur 1. Bloederige erosies met enkele crustae en pseudomembraneus beslag van de lippen, het palatum, de tong en de gingiva.

kingen in de mond, waardoor voedselinname werd bemoeilijkt. Sinds enkele weken waren er klachten van pijnlijke ogen en asymptomatische tot licht jeuken de huidafwijkingen op de romp. Al deze huidafwijkingen namen de laatste twee weken snel toe in ernst.

De voorgeschiedenis vermeldt een cholesteatoom van het linkeroor waarvoor patiënt meerdere keren was geopereerd.

Lichamelijk onderzoek

Klinisch zagen wij een hoestende, cachectische man. Op de romp werden symmetrisch gedistribueerde lichtbruine tot erythematuze, lenticulaire

papels en plaques gezien, met oppervlakkige schilfering. De huidafwijkingen waren niet folliculair gebonden en leken vooral epidermaal te liggen (figuur 1). Ter plaatse van de lippen, het palatum, de tong en de gingiva zagen wij bloederige erosies met enkele crustae en pseudomembraneus beslag (figuur 2). Op de glans penis werd een erythematuze erosie met wit beslag gezien.

Aanvullend onderzoek

Een kweek van een uitstrijk van de mond toonde geen pathogene gisten of bacteriën. In de mond kon geen herpes worden aangetoond middels PCR. Bloedonderzoek toonde behoudens anemie geen evidente afwijkingen. Autoantistoffenserologie toonde een negatieve ANF. Indirecte immunofluorescentieonderzoek, waarbij als substraat apenoesofagus en zoutgespleten humane huid werd gebruikt, liet een negatieve basaalmembraan antihuid zien en een sterk positieve intercellulaire antihuid.

Serum op rattenblaas, dat werd opgestuurd naar het UMCG, toonde IgG autoantistoffen. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) toonde IgG tegen desmogleïne 3. IgG tegen periplakine en envoplakine werd aangetoond met immunoblotting (figuur 3). Histologisch onderzoek toonde epidermaal lichte acanthose en spongiose. Suprabasaal werd acantholyse gezien met *clefts* en blaarvorming. In de blaarholte werden apoptotische keratinocyten gezien en rode bloedcellen. Dermaal een min of meer bandvormig ontstekingsinfiltraat, opgebouwd uit lymfocyten, bijgemengd met een grote hoeveelheid plasmacellen. Er was aantasting van het epitheel met verspreid voorkomen van meerdere apoptotische keratinocyten. Immunofluorescentie toonde pericellulaire aankleuring van IgG en C3.

Beleid

De diagnose paraneoplastische pemfigus werd gesteld en behandeling werd gestart met idd 60 mg prednison en idd 50 mg azathioprine, dat in enkele maanden werd opgehoogd naar idd 150 mg. Hierop verbeterden de klachten van de huid, alsmede de mucosale klachten (met uitzondering van de ogen) spoedig. Echter, de klachten van dyspnoe waren vooralsnog langzaam progressief en de conditie van patiënt ging achteruit. Recent werd gestart met methylprednisolon 1000 mg 3 giften, waarvan het effect nog moet worden afgewacht. Behandeling met rituximab wordt overwogen.

BESPREKING

Paraneoplastische pemfigus (PNP) is een zeldzame ernstige pemfigusvariant, die wordt veroorzaakt door een onderliggende neoplasie. Dit betreft veelal een non-hodgkinlymfoom (39%), maar PNP is ook beschreven bij chronische lymfatische leukemie (18%), ziekte van Castelman (benigne B-celproliferatie) (18%), carcinoomen (9%), sarcomen (6%), thymoma (6%) en macroglobulinemie van Waldenström (1%). Bij deze patiënt was de inflammatoire myofibroblastaire tumor hoogstwaarschijnlijk

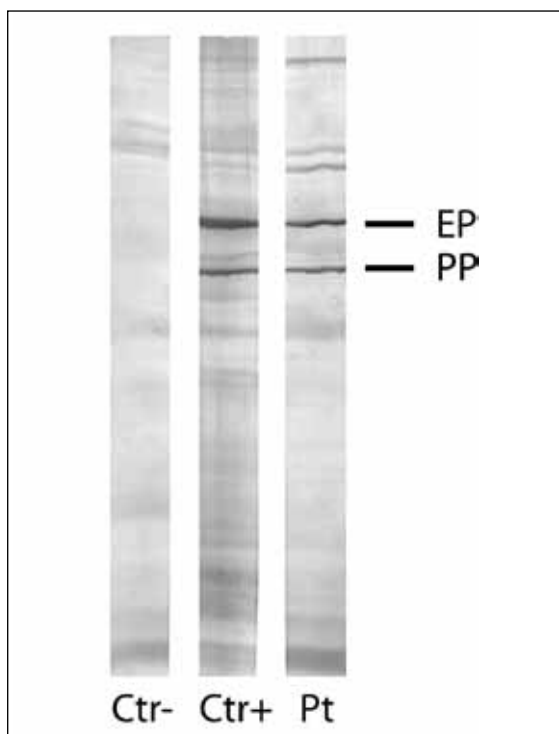


Figuur 2. Symmetrisch gedistribueerde lichtbruine tot erythematuze, lenticulaire papels en plaques met oppervlakkige schilfering romp.

lijk de luxerende factor voor de PNP. Een inflammatoire myofibroblastaire tumor is een zeer zeldzame benigne tumor en is slechts bij vier patiënten eerder beschreven als oorzaak van PNP.¹ Ook in de eerder beschreven patiënten werd ondanks radicale excisie gezien dat de PNP persisteerde.

De incidentie van PNP is onbekend en de ziekte komt vooral voor bij volwassenen tussen de 45 en 70 jaar. Er bestaat geen voorkeur voor sexe, ras en ethniciteit.²

De pathogenese van PNP is nog niet goed begrepen. Waarschijnlijk spelen zowel humorale als cellulaire immuniteit een rol. Gedacht wordt dat tumorspecifieke cytotoxische T-cellen ook antigenen in de huid (en andere organen) herkennen, waarna een cytotoxische respons optreedt en lokale weefselschade ontstaat. Hierbij ontstaat lokaal een inflammatoir



Figuur 3. IgG tegen periplakine en envoplakine aangetoond met immunoblotting.

milieu waarin een secundaire immuunrespons kan ontstaan, waarbij zowel autoreactieve T-cellen als B-cellen geactiveerd kunnen raken.³ Bij pemphigus vulgaris en pemphigus foliaceus zijn twee antigenen belangrijk: desmogleïne 1 (huid) en 3 (mucosa). Bij de paraneoplastische variant is er een immuunrespons tegen meerdere antigenen waarvan periplakine, envoplakine en alpha-2-macroglobulinelike protein 1 het meest specifiek zijn voor PNP. De pathogene rol van vele andere autoantistoffen die bij PNP worden gezien, zoals tegen desmoplakine, BP230 of plectine zijn onzeker.^{4,5} Er is een duidelijk verband tussen de hoeveelheid antidesmogleïne 1 IgG en de ziekteactiviteit van de huid. Voor antidesmogleïne 3-titer en mucosale ziekteactiviteit geldt dit in mindere mate.⁵ Doordat niet alleen de antidesmogleïnes betrokken zijn bij PNP, maar ook vele andere autoantistoffen, kan PNP zich klinisch heel divers uiten met lichenoidale en bulleuze afwijkingen op de romp (met name de bovenste helft), de extremiteiten, palmoplantair en de nagelriemen, maar ook zeer uitgebreide hemorragische, crusteuze afwijkingen op de slijmvliezen (lippen, mond-keelholte, conjunctiva, neusslijmvlies, genitalia, perianaal gebied). Betrokkenheid van blaas, urinewegen, nieren, tractus digestivus, en longen (ernstige respiratoire insufficiëntie door beschadiging bronchusepitheel, ook wel bronchiolitis obliterans genoemd) kan worden waargenomen.^{3,4} De prognose van PNP is sterk afhankelijk van de uitgebreidheid en de onderliggende neoplasie. De respectievelijke een-, drie- en vijfjaarsoverleving van PNP is 49, 41, en 38 procent.⁶ Een prognostisch gunstig kenmerk is de aanwezigheid van een benigne tumor, waarbij na radicale verwijdering van de tumor vaak klinische verbetering wordt gezien. Patiënten met erythema multiformeachtige huidafwijkingen hebben een doorgaans slechtere prognose. Dit geldt ook voor de aanwezigheid van bronchiolitis obliterans, waarbij een vijfjaarsoverleving is beschreven van 10%.⁵

Behandeling is doorgaans moeilijk en bestaat naast behandelen van de onderliggende maligniteit uit diverse immuunsuppressieve medicatie. Het middel van eerst keus is prednisolon 0,5-1,5 mg/kg/d. Vanwege een langdurige behandeling (> 4 maanden) dient het systemisch corticosteroïd gecombineerd te worden met een adjuvans, zoals azathioprine, mycophenolatemofetil, of dapson.⁷ Indien met deze combinatie geen ziektecontrole wordt bereikt dient rituximab (anti-CD20 monoklonaal antilichaam) of intraveneuze immunoglobulines te worden toegepast. Bij patiënten met bronchiolitis obliterans in het kader van PNP kan na falen van de voorafgaande therapieën een longtransplantatie worden overwogen.³

LITERATUUR

1. Kahawita IP, Fernando MS, Sirimanna GM, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Dermatol* 2006;45:1394-6.
2. Heuvel DA van den, Keijsers RG, Es HW van, et al. Invasive inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *J Thorac Oncol* 2009;4:923-6.
3. Lee SE, Kim S. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatologica Sinica* 2010;28:1-14.
4. Poot AM, Diercks GFH, Kramer D, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013;169:1016-24.
5. Diercks GFH. De rol van immunofluorescentie bij de diagnostiek van auto-immuunblaarziekten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23(3):176-9.
6. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148(10):1165.
7. Jonkman MF. Tweede stap in de behandeling van pemphigus en pemfigoïd. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23(3):187-9.

SAMENVATTING

Paraneoplastische pemfigus (PNP) is een zeldzame ernstige pemfigusvariant, die wordt veroorzaakt door een onderliggende neoplasie. Een immuunrespons tegen meerdere antigenen waarvan periplakine, envoplakine en alpha-2-macroglobuline-like protein 1 het meest specifiek zijn, veroorzaakt de (huid)afwijkingen. Klinisch uit de ziekte zich heel divers met lichenoidale, bulleuze, crusteuze en hyperkeratotische huidafwijkingen en veelal mucosale betrokkenheid. Het betreft een multi-organziekte, waarbij met name de aanwezigheid van longbetrokkenheid een prognostisch ongunstige factor is. Behandeling is moeizaam en bestaat uit behandeling van de onderliggende maligniteit, immuunsuppressieve medicatie en in zeldzame gevallen een longtransplantatie.

TREFWOORDEN

pemfigus – paraneoplastisch – auto-immuunblaarziekte

SUMMARY

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a rare severe variant of pemphigus which is caused by an underlying neoplasia. The (skin) abnormalities are caused by an immune response against multiple antigens, among which periplakin, envoplakin and alpha-2-macroglobulin-like protein 1 are most specific. Clinical signs can vary from lichenoid or bullous to crusted and hyperkeratotic skin lesions. Mucosal involvement is common. It is a multi-organ disease, in which lung involvement is an unfavourable prognostic factor. Treatment is difficult and consists of treating the underlying malignancy, immune suppressive medication and in rare cases lung transplantation.

KEYWORDS

pemphigus – paraneoplastic – mucocutaneous autoimmune disease

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, T.A. Middelburg², A.M.R. Schrader³, V. Noordhoek Hegt⁴

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

³ AIOS Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

⁴ Patholoog, afdeling Klinische Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

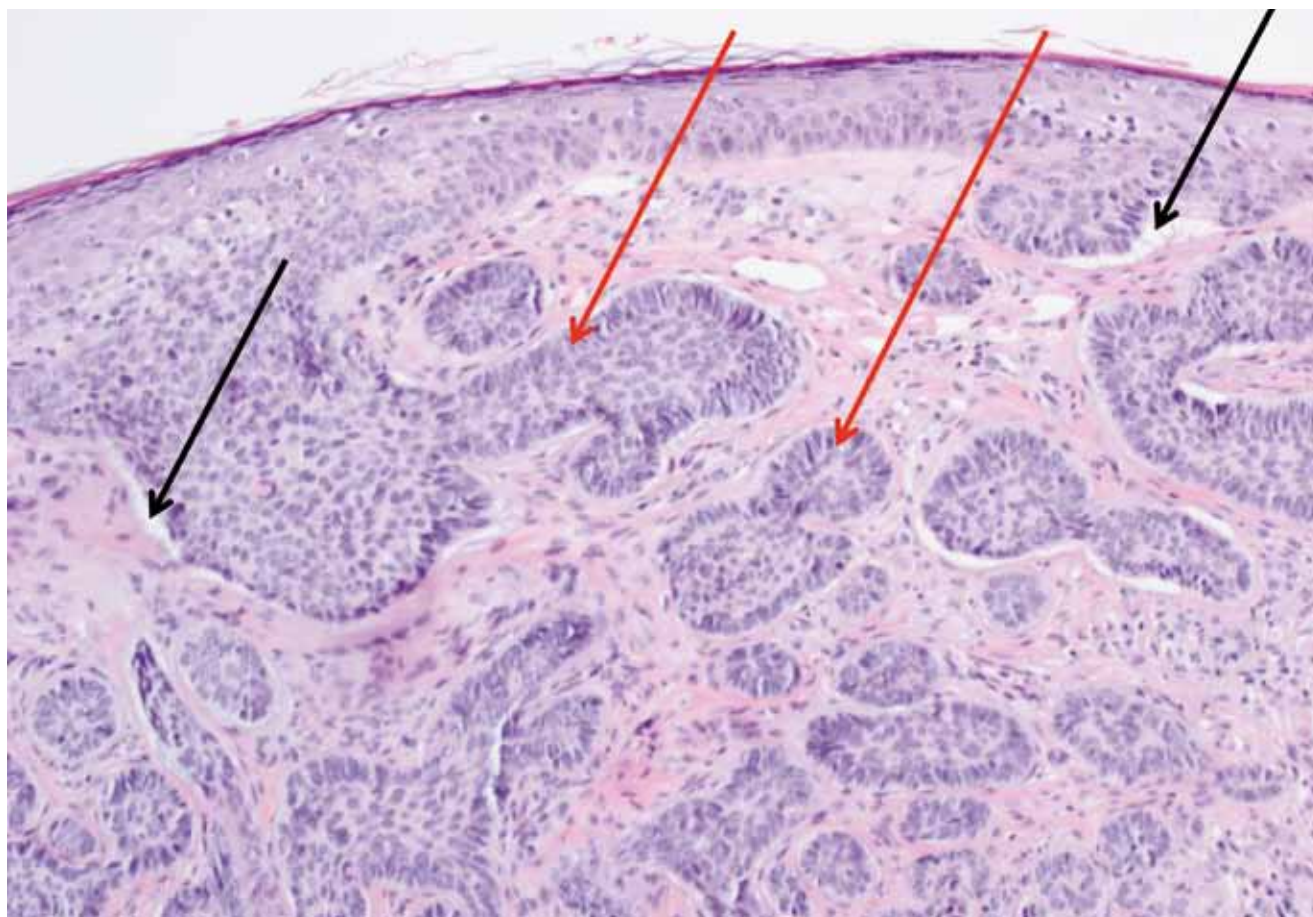
E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

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.

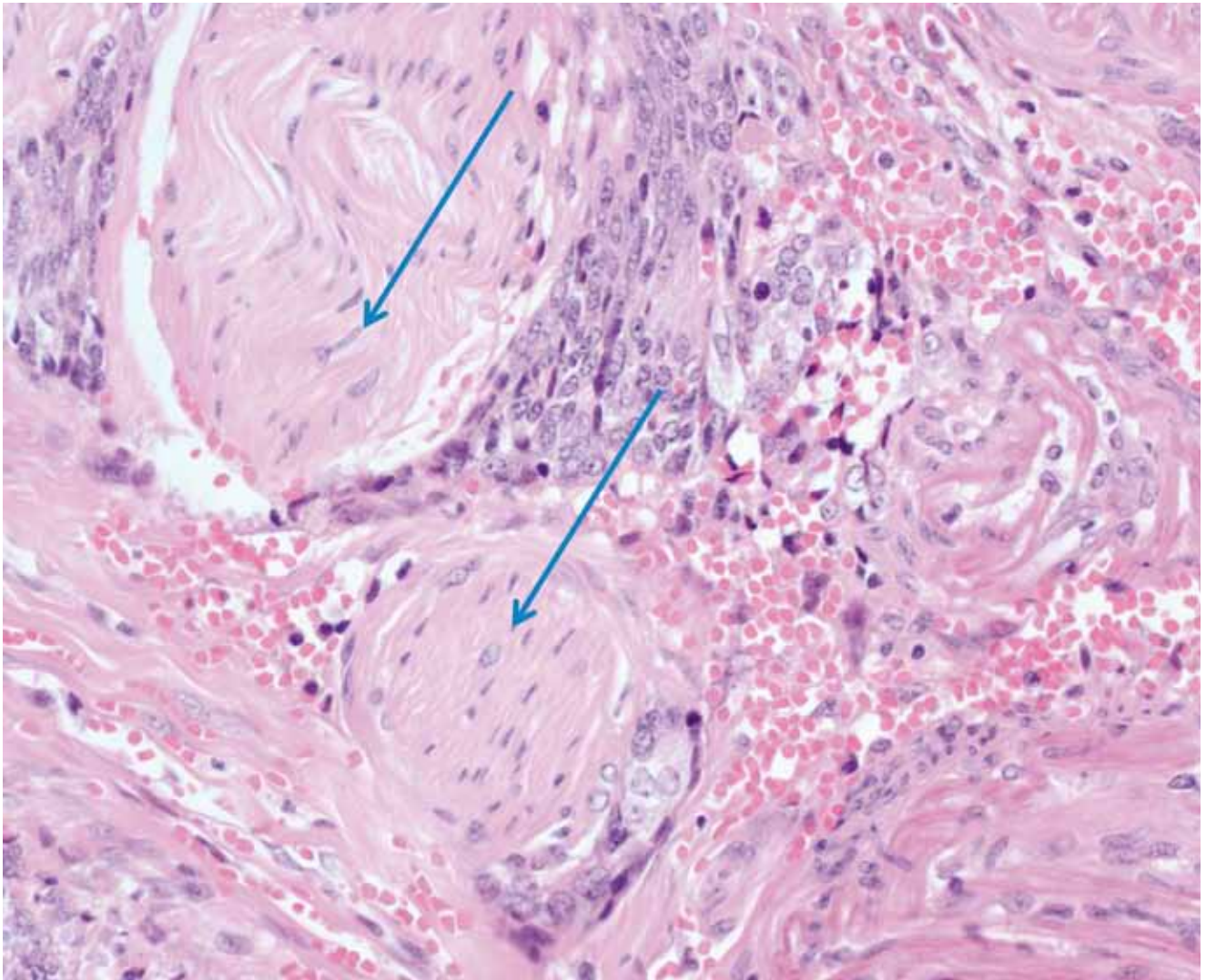
De antwoorden vindt u op pagina 532.

CASUS 17

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



Figuur 1.



Figuur 2.

2. Wat wordt weergegeven met de rode pijlen (figuur 1)?

- a. haarfollikels
- b. nesten melanocyten
- c. nesten atypische keratinocyten
- d. lentigineus verlengde retelijsen

3. Wat wordt weergegeven met de zwarte pijlen (figuur 1)?

- a. basale vacuolisatie
- b. dermaal oedeem
- c. subepidermale blaarvorming
- d. retractiespleet

4. Wat wordt weergegeven met de blauwe pijlen (figuur 2)?

- a. zenuw
- b. spier
- c. hechtdraad
- d. bindweefsel met fibroblasten

5. De histologische bevindingen passen het best bij:

- a. melanoom
- b. samengestelde melanocyttaire naevus
- c. microcysteus adnexcarcinoom
- d. basaalcelcarcinoom
- e. tricho-epithelioom

DERMATOLOGIE DIGITAAL

Smartphonedermatoscopen

K.A. Gmelig Meijling

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

*Correspondentieadres:
Drs. K.A. Gmelig Meijling
E-mail: K.A.Gmelig_Meijling@lumc.nl*

Dermatoscopie is essentieel voor de algemene dermatologische praktijk. Voor het beoordelen van melanocytair laesies en niet-melanocytair maligniteiten, maar ook voor andere huidafwijkingen, zoals we maandelijks in de rubriek Dermatoscopie digitaal van dit tijdschrift kunnen lezen. Alle dermatologen beschikken daarom over dermatoscopen. Maar deze zijn vaak duur, groot, zitten vast aan een snoer of hebben een oplaadstation. Bovendien kan je er geen foto's mee maken, laat staan uploaden naar je computer. Gelukkig zijn er tegenwoordig dermatoscopen verkrijgbaar voor smartphones (ik noem ze voor het gemak smartphonedermatoscopen). Deze zijn relatief goedkoop, klein en men kan er direct foto's mee maken, voor bijvoorbeeld follow-up, intercollegiaal overleg of onderwijs. Maar welke smartphonedermatoscopen zijn er verkrijgbaar, wat kosten ze, wat kunnen ze en hoe gebruiksvriendelijk zijn ze? Kortom is het de investering waard en hoe moet je kiezen? Om u een eind op weg te helpen heb ik alle smartphonedermatoscopen voor u op een rij gezet en vergeleken op het gebied van onder andere kwaliteit, kosten, mogelijkheden en gebruiksvriendelijkheid.

Ik heb in totaal vier smartphonedermatoscopen van drie producenten met elkaar vergeleken. Uit Duitsland komt de Handyscopes, uit de VS komen de DermLite DL1, DL3N en de Canfield VEOS HD2. Alleen de DermLite DL3N heeft een oplaadstation met stekker, de overige dermatoscopen worden direct met een USB-kabel opgeladen via de computer.

De Handyscope is beschikbaar voor de iPhone 4 of 5, die beide bestaan uit een soort omhulsel waar de batterij, licht en lens in zitten en die je alleen met je smartphone kunt gebruiken. Het apparaat ziet er goed uit, voelt stevig aan, maar maakt de iPhone wel twee keer zo dik en zwaar. Middels een druk op de knop kun je van gepolariseerd naar niet-gepolariseerd licht wisselen, waarbij je het contactglaasje moet verwisselen.

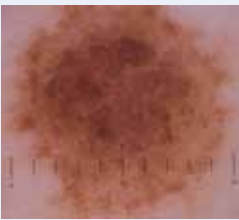
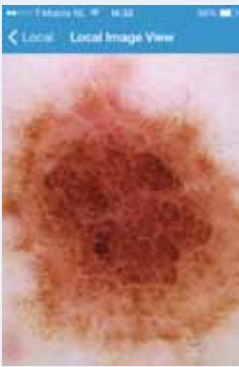
Ook de DermLite DL1 is specifiek voor gebruik met een smartphone ontworpen, maar zou je wel los kunnen gebruiken. Het is eigenlijk een lichtbron met een lensje die je gemakkelijk met een speciale hoes aan de smartphone schuift. Middels het verwisselen van de lenzen kun je switchen tussen gepolariseerd en niet-gepolariseerd licht. De hoes voor de smartphone voelt wat minder stevig aan, waardoor je bang bent het stuk te maken en de connectie niet zo stevig lijkt.

De DermLite DL3N en de Canfield VEOS HD2 zijn beide wat aan de grote kant, maar zijn de enige volwaardige handdermatoscopen en kunnen prima zonder smartphone gebruikt worden. Er zijn allerlei hoezen beschikbaar om ze wel samen met verschillende smartphones te gebruiken, de DermLite zelfs met Samsung toestellen. Het grote voordeel hiervan is dat je niet een heel nieuw (duur) apparaat hoeft aan te schaffen elke keer als je van telefoon wisselt.

De beperkende factor bij al deze smartphonedermatoscopen blijft natuurlijk de camera en software van de smartphone waar u ze samen mee gebruikt. Foto's die gemaakt zijn met een professionele spiegelreflexcamera met dermatoscoop zijn nou eenmaal van betere kwaliteit dan gemaakt met een smartphonedermatoscoop. Voor patroonherkenning van een te beoordelen laesie voldoen ze echter prima, u hoeft de foto's tenslotte niet in te lijsten. Het voert te ver om in deze column een uitspraak te doen over de kwaliteit van verschillende smartphonecamera's, maar vaak geldt hoe duurder en nieuwer de smartphone, des te beter de kwaliteit van de foto's. Ik heb zelf een iPhone 4 en alle foto's (van dezelfde papillomateuze naevus) in dit artikel met deze iPhone gemaakt om ze onderling te kunnen vergelijken. Eventuele verschillen hangen af van de lens, belichting en/of software van desbetreffende smartphonedermatoscoop. Vergeleken met een foto gemaakt met een spiegelreflexcamera met een Heine-dermatoscoop, waren de dermatoscopische opnamen gemaakt met de DermLite DL1 van de beste kwaliteit.

Van alle drie de producenten is een app uit de App Store beschikbaar. Handyscope en DermLite maken beide gebruik van een versie van FotoFinder (gratis), Canfield van eigen VEOS-software (€ 4,49). Met de app van FotoFinder kun je de foto's op je smartphone opslaan, koppelen aan patiëntgege-

Tabel. Overzicht smartphonedermatoscopen.

	Canfield VEOS HD2	DermLite DL1	DermLite DL3N	Handyscope
				
Prijs	± € 860	€ 370 (inclusief hoes voor iPhone 5/5S)	± € 960	€ 495 (iPhone 4) € 550 (iPhone 5)
Switch gepolariseerd/niet-gepolariseerd	Middels knop	Middels losse opzetstukjes	Middels knop	Middels knop
Software	VEOS	FotoFinder	FotoFinder	FotoFinder
Extra's software	Overview foto met nummering	FotoFinder Hub: Second opinion en opslag	FotoFinder Hub: Second opinion en opslag	FotoFinder Hub: Second opinion en opslag
Los te gebruiken zonder smartphone	Ja	Nee	Ja	Nee
Te gebruiken met	iPhone4/4S/5 en iPad 2/3/4/air	iPhone4/4S/5/5S en iPad mini/3/4/air en Samsung S3/4/5	iPhone4/4S/5/5S en iPad mini/3/4/air en Samsung S3/4/5	iPhone 4/4S OF iPhone 5/5S
Batterijduur (fabrieksopgave)	3 uur	1 uur	2 uur	8 uur
Handmatig scherp stellen	Ja	Nee	Ja	Nee
Gewicht	170 gram	40 gram	190 gram	115 gram
Kwaliteit beeld	 Ter vergelijking.*			
Eendoordeel	++	+++	+++	+

* "Gouden standaard": Foto met Nikon D600 digitale spiegelreflex met een Heine Delta 20 met Heine SLR Photo adapter.

vens en aangeven op welke locatie op het lichaam de laesie zich bevindt. FotoFinder biedt bovendien – tegen betaling – FotoFinder Hub. Dit is een online service om foto's extern op te slaan en experts voor een second opinion te consulteren (vier Duitse en Oostenrijkse dermatologen, leden van de *International Dermatoscopy Society*). Uiteraard kleven er juridische bezwaren aan het opslaan en digitaal uitwisselen van patiëntgegevens. De VEOS-app kan hetzelfde als FotoFinder, maar is net wat gebruiksvriendelijker en heeft als groot voordeel dat je een overzichtsfoto van de huid kan maken en hier middels cijfers de dermatoscopische opnamen aan kan koppelen.

Concluderend lijkt de DermLite DL1 de beste foto's te maken en het meest betaalbaar, de Canfield VEOS en de DermLite DL3N ook zonder smartphone te gebruiken en de software van de Canfield VEOS het meest gebruiksvriendelijk. Uiteindelijk zal elke dermatoloog zijn/haar specifieke eisen stellen aan een smartphonedermatoscoop, maar ik hoop u bij het maken van een keuze een beetje te hebben geholpen.

REFERAAT

Pigmentair mozaïcisme: teken van neurologische problemen?

C. Hermans¹, M.-A. Morren², L. Lagae³, M. Garmyn⁴

¹ Aios dermatologie, dienst Dermatologie, UZ Leuven

² Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven

³ Kinderarts, dienst Kindergeneeskunde, UZ Leuven

⁴ Diensthoofd Dermatologie, UZ Leuven

Correspondentieadres:

Marie-Anne Morren, Pediatrisch Dermatoloog
KU Leuven

Dienst Dermatologie, UZ Leuven

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

Telefoon: 016/33.78.70

E-mailadres: marie-anne.morren@uzleuven.be

In 1952¹ beschreef Minor Ito (1884-1982), een Japanse dermatoloog, voor het eerst een jonge vrouw die sinds de leeftijd van 5 jaar een symmetrisch patroon van gedepigmenteerde strepen en wervelingen had op romp en extremiteiten. De huid vertoonde een patroon van kleurverlies vergelijkbaar met de hyperpigmentatie in het derde stadium van incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger, waardoor hij de aandoening incontinentia pigmenti achromians² noemde. Dit was echter eerder een beschrijvende term voor de aandoening dan een echt syndroom, waarbij verschillende klinische verschijnselen per definitie samen voorkomen. Systematische detectie van geassocieerde extracutane afwijkingen bij andere patiënten met deze typische huidafwijkingen leidde tot een uitbreiding van het fenotype. Naar aanleiding hiervan werd de naam hypomelanosis van Ito geopperd (Joseph E. Jelinek)³ om de verwarring met incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger te vermijden. Ook deze term kreeg veel kritiek, omdat Ito depigmentatieletsels beschreven had in zijn originele patiënt en geen hypopigmentatie (Ito 1952; Sybert 1990, 1994; Ruggieri en Pavone 2000). Het is echter goed mogelijk dat deze oorspronkelijke patiënt leed aan incontinentia pigmenti, zoals de auteur ook zelf dacht. Andere termen die gebruikt werden voor zijn pigmentaire dysplasie, mozaïekale dispigmentatie, pigmentair mozaïcisme, pigmentaire mozaïcisme van het type Ito of hypopigmentatie langs de lijnen van Blaschko om de ziektepathogenese te reflecteren en te herinneren aan de cutane patronen (Donnai 1996; Sybert

1990; Redactie 1992; Moss et al. 1993; Sybert 1994; Ruggieri en Pavone 2000; Pascual-Castroviejo en Ruggieri 2007). Ondanks de kritiek en de mogelijke alternatieve benamingen wordt de term hypomelanosis van Ito nog steeds gebruikt.

In 70% van de gevallen verloopt de afwijkingen volgens de lijnen van Blaschko. Dit zijn de migratielijnen van melanocyten van de neurale lijst. Het segmentale verdelingspatroon van de huidletsels is een uiting van een genetisch mozaïcisme ten gevolge van een pigmentatiestoornis in een deel van de embryonale cellen. De huidafwijkingen ontstaan door proliferatie en migratie van de twee verschillende populaties van melanocyten met een verschillende pigmentproductie naar de huid.

Hypopigmentaties in de vorm van een schaakpatroon werden ook beschreven, hoewel beter de algemene term pigmentair mozaïcisme gebruikt kan worden, aangezien het mogelijk toch een ander genetisch ontstaansmechanisme reflecteert.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 8-jarig meisje, gekend met neurologische afwijkingen, werd ons doorverwezen omwille van een gehypopigmenteerde macula links thoracaal met uitbreiding naar de linkerarm en nek (figuur 1), die reeds aanwezig zou zijn sinds de kinderleeftijd. In de medische voorgeschiedenis weerhouden we een partiële occipitale epilepsie met secundaire generalisatie, gediagnosticeerd rond de leeftijd van drie jaar. Zij wordt hiervoor behandeld met oxcarbazepine (Trileptal). Het meisje heeft ook ontwikkelingsproblemen. Taalproblemen en een vertraagde mentale ontwikkeling staan op de voorgrond. Recente psychometrische testen bevestigen een ondergemiddeld IQ van 70. De motorische mijlpalen werden tijdig bereikt. Bij neurologisch onderzoek in 2010 werd alleen een eerstegraadsnystagmus naar links waargenomen. Verder was het klinisch neurologisch onderzoek normaal. In 2009 werd een CT-onderzoek van de hersenen uitgevoerd, waarop duidelijke witte stofafwijkingen en twee kleine calcificaties bilateraal naast de laterale ventrikel zichtbaar waren. Op een MRI van de hersenen in 2010 zag men een uitgesproken leuko-encefalomalacie. De cerebellaire hemisferen vertoonden een

asymmetrische ontwikkeling en bilateraal werden letsels in de grijze kernen vastgesteld. Daarnaast was er een uitgesproken volumeverlies waarneembaar in de nucleus caudatus, het anterior deel van de nucleus lentiformis en de capsula interna met secundair toename van het volume van de linker laterale ventrikel. Metabool onderzoek was negatief, evenals een microarray-onderzoek uitgevoerd in 2013.

Bij navraag blijkt dat ook haar twee jaar oudere zus met een ontwikkelingsachterstand kampt. Op de MRI werden ook bij haar kleine witte stofletsels waargenomen links posterieur, vermoedelijk ten gevolge van hypoxie na een maagscheur gecompliceerd met aritmie en shock op driejarige leeftijd. Ze is niet gekend met epilepsie en heeft ook geen zichtbare hypopigmentatie. Beide ouders zijn gezond. Er zijn geen andere familieleden met epilepsie, koortsstuipen, leerproblemen of huidafwijkingen. Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose van pigmentair mozaïcisme van het type hypomelanosis van Ito gesteld.

BESPREKING

Etiopathogenese

Genetisch mozaïcisme houdt in dat niet alle cellen in het lichaam van een individu hetzelfde genetisch materiaal bevatten. Vanaf de embryogenese tot het overbrengen van melanine van de melanocyten naar de keratinocyten kan elk defect het pigmentatieproces veranderen. Mozaïcisme leidt tot de vorming van twee cellijnen die een verschillend patroon produceren van hypo- en hypergepigmenteerde huid.



Figuur 1. Hypopigmenteerde macula bij 8-jarig meisje met gekende epilepsie en mentale retardatie.

Veel genmutaties worden nu beschreven, maar de functie van het eiwit waarvoor ze coderen en hun betrokkenheid bij de melanogenese is slechts gedeeltelijk begrepen.

Er werden tal van afwijkingen gedetecteerd bij patiënten met hypomelanosis van Ito. In 52%⁴ van de gevallen gaat het om chromosomale anomalieën onder de vorm van autosomale deleties, duplicaties, ringchromosomen en mozaïekafwijkingen (mozaïektriploïdie, -trisomie, -translocaties en -deleties). Andere veelvoorkomende chromosomale afwijkingen zijn X-chromosoomabnormaliteiten, zoals gebalanceerde X/autosoomtranslocaties en supernumeraire X-chromosoomfragmenten. Deze cytogenetische afwijkingen geven aanleiding tot een verstoring van de celmigratie van de neurale lijst tijdens de vroege embryogenese en vervolgens een verstoorde migratie naar de huidregio's. Huidafwijkingen die verlopen volgens de lijnen van Blaschko zijn dus het resultaat van een genetisch mozaïcisme. Het lijkt waarschijnlijk dat de twee huidtypes de twee verschillende genotypen (twee populaties melanocyten met verschillende pigmentproductiecapaciteit) vertegenwoordigen, maar dit is moeilijk te bewijzen, aangezien in de meeste studies een mengsel van celtypen teruggevonden wordt in de huidbiopten van zowel de hypo- als de hyperpigmentatiezones.

Hypomelanosis van Ito ontstaat meestal sporadisch door een de novo postzygotische mutatie, die enkel in mozaïekvorm kan overleven. In enkele gevallen is een genetische overerving beschreven. Het gaat hierbij om een X-gebonden of autosomaal dominante overerving, maar sommige auteurs vermelden ook de mogelijkheid van autosomaal recessieve overerving.

Klinische kenmerken

Meest kenmerkend voor deze aandoening zijn de cutane afwijkingen in associatie met afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel, de ogen en het skelet. De pigmentafwijkingen worden meestal gezien vanaf de geboorte op de flexorzijde van de onderste ledematen en ventraal⁵ of worden geleidelijk aan zichtbaar in het tweede levensjaar. Ze vertonen een typische distributie, omgekeerd aan het huidpatroon in het hyperpigmentatiestadium van incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger. Ze verlopen volgens de lijnen van Blaschko en worden, in tegenstelling tot incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger, niet voorafgegaan door inflammatoire of verruceuze veranderingen. Meestal gaat het om streperige of wervelachtige hypopigmentatielaesies, maar ook een schaakbordpatroon en een meer zosteriforme, dermatomale of plaqueachtige distributie kunnen voorkomen. Onder de veelvoorkomende niet-specifieke huidletsels, die gezien worden bij 20 tot 40% van de patiënten, noemen we de café-au-laitvlekken, zachte fibromen, persisterende blauwe mongolenvlek, pilomatixoma, aplasia cutis, atopische dermatitis, naevi van Ota, naevi marmorati en angiomateuze naevi. 75% van de patiënten vertoont ook extracutane anomalieën, voornamelijk afwijkingen in het centraal zenuwstelsel, het skelet en de ogen. Daarnaast wor-

den frequent afwijkingen gezien aan haren, nagels, zweetklieren, tanden, gastro-intestinaal, urogenitaal en cardiaal. De meest voorkomende geassocieerde afwijkingen zijn epilepsie, ontwikkelingsachterstand, oogaandoeningen, asymmetrie van de onderste ledematen en scoliose. Ito beschreef ook een verminderde zweetproductie in de hypogepigmenteerde gebieden (vastgesteld door zweettesten in een sauna). Onderzoek bij zes patiënten met hypomelanosis van Ito (Steijlen en Happle 1990)⁶, toonde hypohidrosis in vier patiënten en een normale zweetproductie in de overige twee, wat de heterogeniteit van de ziekte bevestigt.

Differentiële diagnose

Tal van aandoeningen kunnen toegevoegd worden aan de differentieel diagnostische lijst. De belangrijkste vier zijn nevus depigmentosus, incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger, lineair en gewervelde nevoide hyperpigmentatie en tubereuze sclerose. Segmentale achromatische nevus⁷ of nevus depigmentosus ontstaat ten gevolge van een somatische mutatie in de late embryogenese, wanneer de lichaamsdelen al ontwikkeld zijn. Aangezien de mutaties in hypomelanosis van Ito vroeger optreden, tasten ze ook verschillende lichaamsdelen aan. Het betreft twee fenotypische expressies van mozaïcisme dat de pigmentaire genen aantast. Vermoedelijk is het onderscheid tussen beide louter semantisch.

Incontinentia pigmenti van Bloch-Sulzberger⁸ is een X-gebonden, autosomaal dominante (Xq28)-aandoening, waarbij een somatisch mozaïcisme aanleiding geeft tot een cutaan patroon.¹⁰ Deze aandoening is lethaal voor aangetaste mannen. De huidafwijkingen verlopen volgens de lijnen van Blaschko en worden gekenmerkt door vier stadia. Het eerste stadium, ook wel erythemaatous stadium genoemd, treedt op vanaf de geboorte of in de eerste levensmaanden. Meest kenmerkend voor dit stadium zijn de lineair gerangschikte vesikeltjes en het erytheem. In het tweede stadium, beginnend tussen de eerste en zesde levensmaand, veranderen de huidafwijkingen en treden wratachtige laesies op. Dit stadium wordt ook wel het verruceuze stadium genoemd. Vanaf de leeftijd van zes maanden vertonen de huidletsels hyperpigmentatie. Aan dit derde stadium ontleent de ziekte zijn naam: incontinentie voor het pigment melanine, dat uit de cel loopt. Het vierde en laatste stadium begint in de adolescentie en wordt gekenmerkt door hypopigmentatie, hypovascularisatie en atrofie van de aangetaste huidregio's. Naast deze huidafwijkingen worden ook frequent afwijkingen waargenomen in ogen, skelet, haar, tanden en het centraal zenuwstelsel.

Lineaire en gewervelde nevoide hyperpigmentatie is een eerder zeldzame en sporadisch ontstane aandoening.⁹ De ziekte kenmerkt zich door de aanwezigheid van congenitale, gehyperpigmenteerde maculae. Histologisch onderzoek toont een toegenomen aantal melanocyten in de epidermis en onregelmatige basale melanosis. Ultrastructureel onderzoek bevestigt een toegenomen aantal normaal

voorkomende melanosomen in de keratinocyten. Tubereuze sclerose, ook wel ziekte van Bourneville genoemd, is het meest voorkomende neurocutane syndroom met een prevalentie van 4,9/100.000 inwoners.¹⁰ Patiënten met tubereuze sclerose zijn vaak de enige in hun familie die gekend zijn met de aandoening, omdat de ziekte meestal ontstaat door een de novo postzygotische mutatie in het TSC1-gen op chromosoom 9 of het TSC2-gen op chromosoom 16. De afwijking wordt autosomaal dominant overgeërfd en kenmerkt zich door de triade van epilepsie, leerproblemen en angiofibromen. Een zeer vroege manifestatie van tubereuze sclerose zijn de lichte vlekken waarin pigment ontbreekt.¹¹ Meestal gaat het om multipale hypomelanotische vlekken met een onregelmatige boord en een *ashleaf*- of essenbladconfiguratie.

Piebaldisme¹² is een erfelijke maar onschuldige aandoening waarbij de huid en een deel van het lichaamshaar geen pigment heeft. Piebaldism is gelinkt aan een mutatie in het c-kit gen op chromosoom 4q12 of SLUG-mutaties op chromosoom 8q11, genen die een rol spelen in het transport en de verdeling van pigment in de embryonale fase. Hierdoor bevat het stratum basale van de epidermis geen melanocyten, wat zich uit in melkwitte vlekken van verschillende grootte en vorm en witte plukken haar. Pityriasis alba¹³ is een veelvoorkomende eczemaatueuze aandoening, die gekenmerkt wordt door droge, licht schilferende witte vlekjes op gelaat (wangen, voorhoofd en kin), nek, bovenarmen en romp.¹⁵

De aandoening komt meestal voor bij kinderen, maar wordt soms ook gezien bij jongvolwassenen. De aandoening is zelflimiterend en kan behandeld worden met een vochtinbrengende crème.

Waardenburgsyndroom type 1¹⁴ is een zeldzame, genetische aandoening die zich uit door doofheid, kleine defecten in de structuren die voortvloeien uit de neurale lijst en pigmentstoornissen.¹⁶ Mutaties in PAX3 werden gedetecteerd in waardenburgsyndroom type 1 en 3 en geven tevens aanleiding tot stoornissen in de spierontwikkeling.

Het griscelli-prunierassyndroom¹⁵ is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening, die gepaard gaat met albinisme (hypopigmentatie) en immuundeficiënties (verstoorde NK-cel activiteit, neutropenie, trombocytopenie). Deze aandoening is meestal lethaal in de vroege kindertijd omwille van pyogene infecties. Lichtmicroscopisch onderzoek van het haar toont grotere en onregelmatige melaninekorrels in de buurt van de medulla. Onder gepolariseerd licht zijn de haren monotoon wit.

Het syndroom van Chediak-Higashi is eveneens een zeldzame autosomale recessieve aandoening, veroorzaakt door een mutatie in een eiwit dat een rol speelt in het transport van lysosomen. Deze mutatie leidt tot een verminderde fagocytose en bijgevolg tot terugkerende pyogene infecties, gedeeltelijk albinisme en perifere neuropathie.

Diagnostische criteria

In 1992¹⁶ kwamen Ruiz-Maldonado et al. met enkele diagnostische criteria (figuur 2) voor hypomelanosis

van Ito. Het sine qua non criterium volgens Ruiz-Maldonado et al. zijn de congenitaal of verworven, niet-erfelijke cutane hypopigmentatie in lineaire strepen of patches in meer dan twee lichaamsdelen. Aanwezigheid van één of meer zenuwstelselanomalieën of één of meer musculoskeletale afwijkingen zijn majeure criteria. Twee of meer congenitale malformaties naast afwijkingen in het zenuwstelsel of musculoskeletaal en chromosomale anomalieën zijn twee mineure criteria.

De definitieve diagnose berust op de aanwezigheid van de typische huidafwijkingen in associatie met minstens één majeur of minstens twee mineure criteria. De diagnose kan vermoed worden in aanwezigheid van enkel huidafwijkingen of huidafwijkingen in associatie met één mineur criterium. Ruiz-Maldonado et al. koppelen de diagnose echter aan de aanwezigheid van systemische, niet-dermatologische afwijkingen, of chromosomale afwijkingen. Deze criteria sluiten bijgevolg patiënten uit die enkel huidafwijkingen vertonen. Patiënten met huidletsels suggestief voor hypomelanos van Ito met en zonder systemische veranderingen zijn beschreven in dezelfde familie, waaruit blijkt dat de systemische betrokkenheid kan variëren. Studies die systemische manifestaties niet includeerden als diagnostisch criterium voor hypomelanos van Ito toonden aan dat ongeveer 30-74% van de patiënten met typische HI-huidletsels geen extracutane afwijkingen vertoonden.

Diagnostisch onderzoek

Klinisch en neurologisch onderzoek

Een volledig huidonderzoek onder de woodlamp wordt aanbevolen voor patiëntjes met een laag fototype. Daarnaast is een uitgebreid klinisch en neurologisch onderzoek noodzakelijk. Het neurologisch onderzoek omvat, naast een klinisch neurologisch onderzoek en een EEG, ook psychometrische testen en een psychologische evaluatie ter opsporing van mentale retardatie en gedragsafwijkingen. Ook

de ouders moeten gescreend worden op huid- en andere afwijkingen.

CT en/of MRI-hersenen¹⁷

Op beeldvorming van de hersenen van patiënten met hypomelanos van Ito worden frequent witte stofafnormaliteiten aangetroffen. Deze afwijkingen zijn gecorreleerd aan een zwakke neurologische outcome. De aanwezigheid van het erotopie, pachygyrie en polymicrogyrie weerspiegelt de gestoorde neuronale migratie. Ook cerebrale atrofie en hemimegalencefalopathie worden vaak gezien. Andere zeldzame anomalieën zijn niet-communiserende hydrocefalie, megacisterna magna, AV-malformatie, cerebellaire hypoplasie (hemisferen en vermis), hersenstamhypoplasie en hersentumoren.

Histopathologie

Histopathologisch onderzoek van de huid bij patiënten met hypomelanos van Ito toont geen specifieke anomalieën, maar is nuttig in de differentiële diagnose met andere pigmentstoornissen. Er wordt aangeraden om vier 3 mm huidbiopsies te nemen: drie uit de aangetaste en een uit de normale huid. Op alle specimens worden routine haematoxyline-eosinekleuringen uitgevoerd. Op de gehypopigmenteerde huid worden ook DOPA-oxidase en fontana-massonkleuringen gedaan.

Fontana-massonkleuringen zijn specifiek voor het aantonen van melanine. Bij een pH van 4 reduceren de melaninekorrels zilvernitraat tot metallisch zilver, een histochemische reactie die ophopingen van zwart materiaal onthult op de plaatsen waar melanine zich bevindt.

De meest specifieke methode voor het aantonen van melanine is de DOPA-oxidasekleuring. Het gebruik van vriescoupes geeft de beste resultaten, maar ook paraffinecoupes van goed gefixeerde weefsels kunnen gebruikt worden. De kleuring toont een duidelijke bruinzwarte pigmentatie op plaatsen waar het enzym DOPA-oxidase inwerkt op het DOPA-substraat in de melanine producerende cellen. Bij DOPA-oxidasekleuringen op coupes afkomstig van gehypopigmenteerde gebieden is er minder bruine pigmentatie zichtbaar (overeenkomstig met de verminderde hoeveelheid aanwezig tyrosinase) en zijn er minder melaninekorrels zichtbaar. Op elektronenmicroscopisch onderzoek¹⁰ worden minder melanocyten, een verminderde pigmentproductie en incomplete melanisatie van melanosomen gedetecteerd. De dendritische uiteinden van de melanocyten zijn korter met frequent neutrale lipideninclusies en autofage vacuolen.

Karyotypering op perifeer bloed en huidfibroblasten

Een karyotype is een weergave van de 23 chromosomenparen, zoals deze tijdens een bepaald stadium van de celdeling, de metafase, te zien zijn onder de microscoop. Er moeten minstens 50 metafasen onderzocht worden. Door dit karyogram te bestuderen, kunnen grotere chromosoomafwijkingen gedetecteerd worden, zoals afwijkingen in het aantal of de vorm van chromosomen.

1) **Sine qua non criterium:**
Congenitaal of verworven, niet-erfelijke cutane hypopigmentatie in lineaire strepen of patches in meer dan twee lichaamsdelen

2) **Majeure criteria**

- 1 of meer zenuwstelselanomalieën
- 1 of meer musculoskeletale afwijkingen

3) **Mineure criteria**

- 2 of meer congenitale malformaties naast neurologische en musculoskeletale anomalieën
- Chromosomale anomalieën

Definitieve diagnose

- Sine qua non criterium + $\geq$ majeure of $\geq$ mineure

Vermoedelijke diagnose

- Sine qua non criterium alleen of met 1 mineur criterium

Figuur 2. Diagnostische criteria voor hypomelanos van Ito (Ruiz-Maldonado et al., 1992).

In patiënten met hypomelanoses van Ito werd een grote verscheidenheid aan karyotypische afwijkingen waargenomen. Om mozaïcisme of chromosomale afwijkingen op te sporen, dient men een karyotypering van fibroblasten⁴ in donkere en lichte huid te onderzoeken. Mozaïcisme is immers enkel terug te vinden in fibroblasten, terwijl cytogenetisch onderzoek op perifere lymfocyten normaal is. De distributie van huidfibroblasten komt echter niet overeen met de grenzen van het pigmentair mozaïcisme, waardoor niet verwacht wordt dat de analyse van de fibroblasten van donkere en lichte huid een dichotomie van karyotypes vertoont.¹⁶ Chromosomaal onderzoek van keratinocyten is een meer sensitieve test. Bij dit onderzoek vertoont donkere huid een ander karyotype dan lichte huid. In geval van systeemafwijkingen kunnen er bij karyotypering van perifere lymfocyten wel afwijkingen teruggevonden worden. Cytogenetisch onderzoek van melanocyten werd nog niet onderzocht in hypomelanoses van Ito.

Bloedgroepbepaling en HLA-onderzoek kan nuttig zijn voor het opsporen van chimerisme.

Orthopedisch onderzoek

Voor het opsporen van skeletabnormaliteiten wordt een radiografie van wervelkolom en handen aangeraden.

Oftalmologisch onderzoek

Grondig oftalmologisch onderzoek is noodzakelijke voor het opsporen van oogafwijkingen. De klemtoon ligt op het nagaan van correcte oogvolgbewegingen, gezichtsscherpte- en fundusonderzoek.

Onderzoek tanden

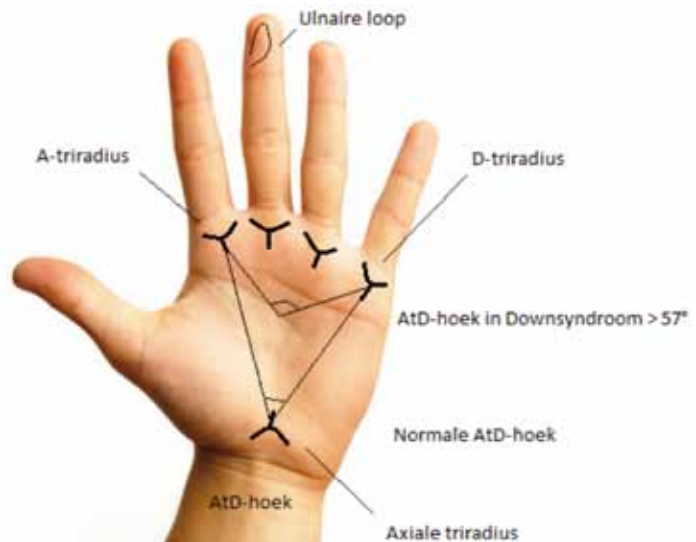
Patiëntjes met hypomelanoses van Ito hebben frequent tandafwijkingen, zoals een gestoorde tandinplanting, conische tanden, hamartomateuze tandheelkundige knobbels, dentale dysplasie, hypoplasie of partiële anodontia en defecten in het glazuur.

Cardiologische evaluatie

Er wordt aanbevolen te screenen naar de meest voorkomende congenitale afwijkingen, zoals tetralogie van Fallot, pulmonale stenose, VSD, ASD, onvolledig RBTB en cardiomegalie van ongekende oorsprong.

Dermatoglyfisch onderzoek

Dermatoglyfisch onderzoek¹⁸ is het onderzoek van de handlijnen, huidlijstpatronen en de vorm van de handen, bij patiënten met hypomelanoses van Ito toonde enkele frequent voorkomende afwijkingen in deze patiëntenpopulatie. Net zoals bij patiënten met de ziekte van Down worden er meer ulnaire loops waargenomen. Daarnaast werd gezien dat het patroon ter hoogte van de duimmuis en de interdigitale regio's II and III frequenter afwezig is in patiënten met HI. Het meest opvallende is echter de afwezigheid van enkele interdigitale triradii, in het bijzonder de d-triradius.



Figuur 3. Dermatoglyfische bevindingen in patiënten met hypomelanoses van Ito.

Een triradius is een groep van richels in de vorm van een Y aan de basis van elke vinger op de handpalm. De d-triradius wordt gevormd tussen de 16e en 17e week van het embryonale leven, op het moment dat sommige ontwikkelingsstoornissen optreden in HI.

Ook is de AtD-hoek, de hoek tussen de a-triradius (onder de wijsvinger), de axiale triradius (bij de pols) en de d-triradius (onder de pink), groter in patiënten met hypomelanoses van Ito. Bij meer dan 80% van de patiëntjes met het downsyndroom bedraagt deze hoek eveneens meer dan 57°, terwijl dit in de doorsnee populatie slechts in 7% van de mensen het geval is. In een aantal andere studies werd aangetoond dat de AtD-hoek een belangrijke aanwijzing geeft over het intelligentieniveau.

BEHANDELING

De hypopigmentatieletsels kunnen met behulp van cosmetica gecamoufleerd worden. Cosmetische camouflage is een techniek die specifiek ontwikkeld is om aangeboren of verworven laesies minder zichtbaar te maken en is een veilige oplossing voor het behandelen van de laesies.

Het gebruik van de 308-nm excimerlaser toonde goede resultaten voor hypopigmentatie bij patiënten met vitiligo. Deze laser produceert een hoogenergetische, monochromatische laserstraal, die precies invalt op de depigmentatiezone. In een pilotstudie van Spencer et al.¹⁹ werden 18 patiënten met 29 vitiligovlekken behandeld met de 308-nm Xenon Chloride excimerlaser. Zij rapporteerden een percentage van 57% repigmentatie in de behandelde laesies, met het aantal behandelingen variërend van 6 tot 12 sessies gedurende 2 tot 4 weken. Hoewel de eerste resultaten in deze studie bemoedigend waren, werden de langetermijnresultaten en complicaties niet afgebakend. Baltas et al.²⁰ en Taneja et al.²¹ toonden ook aan dat deze behandelingsoptie goed verdragen wordt en nuttig is voor patiënten

met gelokaliseerde vitiligo. De excimerlaser zou ook goede resultaten hebben in hypopigmentatielaesies in andere aandoeningen, zoals postresurfacing leukoderma, hypopigmentatie striae en pityriasis alba. De laser werd met wisselend succes toegepast bij enkele patiënten met hypomelanososis van Ito. Transplantatie²² van de epidermis, autologe zuigblisters transplantaat, autologe punchtransplantaties en autologe transplantaties van melanocyten zijn enkele mogelijke chirurgische procedures die enkel bij volwassen en strikt geselecteerde patiënten een optie zijn.

Daarnaast is het belang van vroege interventieprogramma's met fysieke, occupationele en spraaktherapie, en speciale educatie voor patiënten met hypomelanososis van Ito niet te onderschatten. Om de epilepsieaanvallen te kunnen controleren worden meestal anti-epileptica opgestart.

Indien er geen chromosomale afwijkingen aanwezig zijn in het perifeer bloed is het recurrentie risico in de nakomelingen verwaarloosbaar.²³ Counseling en dermatologische evaluatie van naaste vrouwelijke familieleden wordt enkel aanbevolen voor vrouwen met een fenotype van hypomelanososis van Ito en een niet-mozaïekale gebalanceerde X/autosome mutatie, aangezien een nauwkeurige voorspelling van het fenotype van de dochters met een identieke gebalanceerde X/autosome translocatie onmogelijk is.²⁴ Het aantal controles is afhankelijk van de klinische toestand en de uitgebreidheid van de extracutane anomalieën. Klinische guidelines zijn handig voor de follow-up van de huidletsels en de geassocieerde anomalieën.

DISCUSSIE

Bij de hier beschreven casus is er mogelijk een link tussen de huidafwijkingen en de neurologisch ernstige problematiek, hoewel dit onderzoek nog lopende is.

Onder de woodlamp konden de hypopigmentatielaesies beter onderscheiden worden van de normale huid (figuur 4). De hypopigmentatiezone was sterk afgeijnd van de normale huid met een opvallende cut-off op de middellijn. Hoewel pubertas praecox frequent voorkomt bij kinderen met een vorm van pigmentair mozaïcisme, waren er bij ons patiëntje geen aanwijzingen voor een vroegtijdige puberteit. Er werden geen oogafwijkingen vastgesteld bij een oftalmologisch onderzoek in 2011 en ze heeft geen cardiale, urogenitale of tandafwijkingen. We konden geen skeletafwijkingen vaststellen.

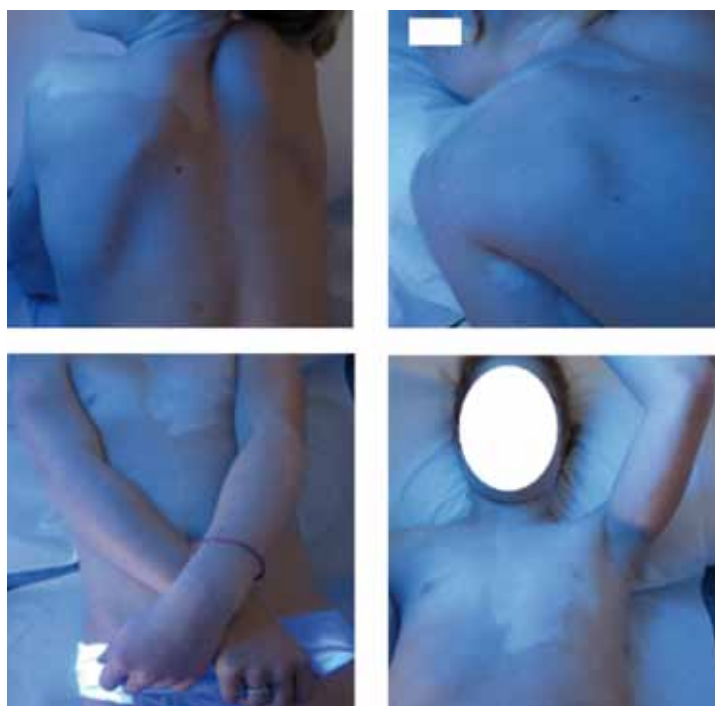
Er werden vier huidbiopsies afgenomen voor verder onderzoek. We namen een 6 mm punchbiopsie uit het gehypopigmenteerde letsel. De helft hiervan werd vers opgestuurd voor een vriescoupe (voor DOPA-oxidase kleuring), de andere helft werd bewaard in formol voor een paraffinecoupe. Een 4 mm punchbiopsie uit gewone huid werd eveneens gefixeerd in formol ter vergelijking. Daarnaast namen we nog twee 4 mm punchbiopten uit de gehypopigmenteerde huid. Eén werd bewaard in

glutaaraldehyde voor elektronenmicroscopisch onderzoek van keratinocyten en melanocyten, het ander werd opgestuurd voor genetisch onderzoek (fibroblastenkweek voor karyotypering van fibroblasten). Haematoxyline-eosinekleuring toonde zoals verwacht geen afwijkingen. DOPA-oxidase en fontana-massonkleuringen bevestigden het tekort aan melanosomen in melanocyten en keratinocyten, in overeenstemming met histopathologisch onderzoek van gewone nevi depigmentosi. Op elektronenmicroscopie werd eveneens een verminderd aantal melanosomen in de melanocyten en keratinocyten vastgesteld.

Aangezien beide ouders perfect gezond zijn en geen pigmentafwijkingen vertonen, zijn de huidletsels meest waarschijnlijk een gevolg van een de novo postzygotische mutatie. De posterieure witte stofletsels bij haar 2 jaar oudere zus zijn vermoedelijk een gevolg van een maagscheur op driejarige leeftijd die gecompliceerd werd met asystolie en hypoxie en dus geen uiting van een genetisch mozaïcisme.

BESLUIT

Pigmentair mozaïcisme is een aandoening die gekenmerkt wordt door typische huidafwijkingen in associatie met systemische bevindingen. Deze aandoening komt vermoedelijk veel frequenter voor dan de literatuur doet vermoeden. Belangrijk is dan ook dat artsen, voornamelijk pediaters, neurologen en dermatologen, hierop bedacht zijn en deze aandoening tijdig herkennen en opnemen in hun differentieële diagnose. Het volgen van voorgaande richtlijnen is van belang om geassocieerde afwijkingen tijdig te herkennen.



Figuur 4. Woodlamponderzoek ter detectie van hypopigmentatielaesies op een blanke huid.

LITERATUUR

1. Ito M. Studies of melanin XI. Incontinentia pigmenti achromians, a singular case of nevus depigmentosus systematicus bilateralis. *Tohoku J Exp Med* 1952;2:55-7.
2. Sybert VP. Hypomelanosis of Ito. *Pediatr Dermatol* 1990;7(1):74-6.
3. Jelinek JE, Bart RS, SGM. Hypomelanosis of Ito (Incontinentia pigmenti achromians): report of three cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1973;107:596-601.
4. Küster W, König A. Hypomelanosis of Ito: no entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999;85(4):346-50.
5. Pergament E, Rozenfeld D. Hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians): A neurocutaneous syndrome. *J Pediatr* 1977;90(2):236-40.
6. Sugathan P, Grabowski A. Hypomelanosis of Ito 2012;8(3):139-44.
7. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):21-6.
8. Fraïtag S, Rimella A, Prost Y de, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J Cutan Pathol* 2009;36(9):966-71.
9. Akiyama M, Aranami A, Sasaki Y, Ebihara T, Sugiura M. Familial linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5):831-3.
10. Passeron T, Mantoux F, Ortonne J-P. Genetic disorders of pigmentation. *Genet Disord Pigment Clin Dermatol* 2005;23(1):56-67.
11. Hurwitz S, Braverman IM. White spots in tuberous sclerosis. *J Pediatr* 1970;77(4):587-94.
12. Giebel LB, Spritz R. Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(19):8696-9.
13. Al-Mutairi N, Hadad A Al. Efficacy of 308-nm xenon chloride excimer laser in pityriasis alba. *Dermatol Surg* 2012;38(4):604-9.
14. Carrascoa MF, Salcines-Caviedes JR. Waardenburg Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013;88(10):e25.
15. Reddy RR, Babu BM, Venkateshwaramma B, Hymavathi C. Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs Griscelli syndrome, with rare associations. *Int J Trichology* 2011;3(2):107-11.

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

SAMENVATTING

Pigmentair mozaïcisme met als typevoorbeeld hypomelanosis van Ito is een aandoening die gekenmerkt wordt door typische huidafwijkingen, die verlopen volgens de lijnen van Blaschko, in associatie met afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel, de ogen en het skelet. Deze aandoening, die vooral bij mensen met een laag fototype frequent gemist wordt, is vermoedelijk het vierde meest voorkomende neurocutane syndroom. Klinische guidelines zijn nuttig in de diagnose en de follow-up van deze huidletsels en de geassocieerde anomalieën.

TREFWOORDEN

pigmentair mozaïcisme – hypomelanosis van Ito – epilepsie – neurocutaan syndroom –diagnose

ABSTRACT

Pigmentary mosaicism is a condition characterized by typical skin lesions that run along the lines of Blaschko in association with abnormalities of the central nervous system, eyes and skeleton. This condition, which is underdiagnosed, especially in people with low phototype, is probably the fourth most common neurocutaneous syndrome. Clinical guidelines are useful in the diagnosis and follow-up of these skin lesions and associated anomalies.

KEYWORDS

pigmentary mosaicism – hypomelanosis of Ito – epilepsy – neurocutaneous syndrome – diagnosis

PRAKTIJKVOERING

Mindfulness in de dermatologische praktijk; een beknopte introductie

C. Kennedy

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek Den Haag

Correspondentieadres:

*C. Kennedy
Mauritskliniek Den Haag
Louis Couperusplein 2
2514 HP Den Haag
E-mail: ckenedy@mauritsklinieken.nl*

In dit artikel wil ik een korte introductie geven van mindfulness en de mogelijkheden die de technieken van de *Mindfulness Based Stress Reduction* (MBSR) bieden voor het omgaan met de stress die inherent is aan het werk in de klinische praktijk.

De motivatie om dit artikel te schrijven is gelegen in het feit dat ik de positieve effecten van de mindfulnessbeoefening zelf heb leren kennen in de dermatologische praktijkvoering. Door gebruik te maken van mindfulness technieken hebben we de mogelijkheid om onze stresshantering te verbeteren en onze stressbestendigheid te verhogen.

Het aanleren van de verschillende mindfulness technieken is relatief eenvoudig waardoor deze na regelmatige beoefening gemakkelijk ingevoerd kunnen worden in het dagelijks leven.

In dit artikel zal ik ingaan op één van de oefeningen en zal ik een beknopt overzicht geven van de achtergrond van mindfulness.

ACHTERGROND

Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)

Uit ervaring heb ik geleerd dat het moeilijk kan zijn om uit te leggen wat mindfulness nu precies is. Daarom eerst een beschrijving van het gebruik van mindfulnessprogramma's om zo te komen tot een beter begrip van wat mindfulness nu eigenlijk betekent.

De termen *Mindfulness Based Stress Reduction*^{1,2} (MBSR) en *Mindfulness Based Cognitive Therapy*³

(MBCT) staan voor programma's waarin op een gestructureerde manier technieken kunnen worden geleerd die gebruikt kunnen worden voor stresshantering.

In Nederland is het met name drs. Johan Tinge (Instituut voor Mindfulness) geweest die de MBSR eind jaren negentig onder de naam 'aandachtstraining' naar Nederland bracht. Het MBSR-programma was in 1979 door Jon Kabat-Zinn aan het University of Massachusetts Medical Center ontwikkeld door gebruik te maken van oefeningen die patiënten konden gebruiken om te leren omgaan met een groot scala aan klachten variërend van pijn, angst en depressie.¹ Het interessante aan de benadering van Jon Kabat-Zinn was, dat hij de patiënten juist leerde om bij de klacht 'aanwezig' te blijven in plaats van de klacht proberen te vergeten, te bagateliseren of 'weg te drukken'. Daartoe gebruikte hij verschillende technieken die al zeer lang bestonden zoals ademhalingsoefeningen, langzame aandachtige lichamelijke oefeningen en informatie uit de volwasseneducatie.¹

Jon Kabat-Zinn ontdekte dat de patiënten in zijn achtweekse programma vaardigheden ontwikkelden om opmerkzaam te worden omtrent de aanwezigheid van stress en de invloed daarvan op hun klachten maar ook dat de grondhouding ten aanzien van hun klachten vriendelijker, milder werd. Door gebruik te maken van de mindfulness technieken, dit wil zeggen door aandachtig aanwezig te zijn bij hun klachten, konden zij de nadelige effecten van de stress verzachten.^{1,2}

In Nederland werd in eerste instantie de term aandachtstraining gebruikt om het aspect van aandachtig aanwezig zijn te benadrukken. Geleidelijk aan (en dan denken we aan de laatste tien jaar) werd het gebruik van de term mindfulness populair. De term mindfulness kan op basis van bovenstaande uitgelegd worden met het ontwikkelen van aandacht bij wat zich op dit moment – in het nu – voordoet; het ontwikkelen van een 'niet-(ver)oordelend gewaarszijn' voor wat zich nu aan je voordoet. Kortom,

mindfulness is een tegenwoordigheid van geest die gekenmerkt wordt door opmerkzaamheid en oplettendheid en waarbij er een bereidwilligheid is om niet-oordelend en met mildheid aanwezig te blijven bij de ervaringen van het huidige moment. Mindfulness vindt plaats wanneer we aandacht kunnen hebben voor onze gedachten, gevoelens en lichamelijke gewaarwordingen, zowel plezierig als onplezierig.

Door deze alertheid van geest te ontwikkelen kunnen wij ons bewust worden van lichamelijke sensaties en gedachten wanneer die een teken van (te veel) stress zijn en leren wij een manier om op een zachtaardige manier met onszelf om te gaan.

Voor velen klinkt het 'erbij blijven' mogelijk 'tegen-natuurlijk' hetgeen ook niet verwonderlijk is omdat ons denkmodel ervan uitgaat dat we 'ervan af moeten komen'. Jon Kabat-Zinn ontdekte weliswaar dat de verandering van onze grondhouding – van het wegduwen van het onplezierige (de klachten) naar 'het blijven bij wat er is' – een grote verandering bij zijn patiënten teweegbracht waardoor zij beter met hun klachten konden omgaan.¹

Mindfulness

Als je mindfulness googlet krijg je bijna 6 miljoen hits en als je op PubMed kijkt dan vind je ruim 2100 artikelen, waarvan er tussen januari 2013 en mei van dit jaar 689 het woord 'mindfulness' bezigen. In het dagelijks leven heeft het woord mindfulness al zijn intrede gedaan. Kijk maar eens in de maandbladen die bij u in de wachtkamer liggen; u weet wel die bladen die we soms aan het eind van een druk spreekuur snel even doorbladeren en waar we eigenlijk geen tijd voor hebben omdat er nog zoveel moet gebeuren zoals brieven dicteren, uitslagen doornemen of een 'echt' blad lezen zoals een willekeurig vakblad.

Mindfulness is het meest bekend geworden door het gebruik ervan bij stresshantering.¹⁻³ Zoals u weet is stress voor iedereen iets persoonlijks, dit wil zeggen hoe je de dingen ervaart en hoe je met de stressoren in je leven omgaat, bepaalt uiteindelijk hoeveel last je ervan zult hebben. Veel van die stressoren laten ons sympathisch systeem 'overuren' draaien en doen ons regelmatig verzeilen in automatische stressreacties die we ons vaak niet meer bewust zijn. Ten gevolge van die stressreactie komt uw lichaam geleidelijk in een chronische stressmodus waarbij er op den duur mogelijk veel narigheid in het verschiep kan liggen. Een voorbeeld daarvan is burn-out waarbij er een chronische disbalans tussen draaglast en draagkracht is ontstaan. Collega Bergman publiceerde in 2005 een interessant overzichtsartikel over dermatologie en burn-out waarin zij kort een referentie aanhaalt waarin 'aandachtig aanwezig zijn' als optie genoemd wordt om burn-out te bestrijden.^{4,5} Een gevoel van onwel bevinden, verminderd werkplezier of eventueel het al hebben van klinische symptomen die vrij divers kunnen zijn (chronische vermoeidheid, frequent hoofdpijn, slecht slapen, snel geprikkeld raken, piekeren) kan u leiden naar

de vraag hoe u op gezondere manier met al die stress kan leren omgaan.

Met dat 'aandachtig aanwezig zijn' bij hetgeen zich voordoet kunt u leren zich bewust te worden van de onwillekeurige stressreacties, van uw eigen *flight and fight*-reacties. U kunt zich bewust worden van uw gedachten, gevoelens, lichamelijke gewaarwordingen en uw eigen (mogelijk gekleurde) interpretatie daarvan. U merkt op dat u verkrampst als u de naam op uw patiëntenlijst leest van die ene lastige patiënt, die vorige keer ook te laat was en ook nog het lef had om onbeschoft te zijn. De lichamelijke spanning in uw nek, de droge mond en de mentale reactie op de naam van die patiënt ('alweer dat vervelende mens' of 'die ontzettende zeurpiet') bent u zich nu bewust en u besluit zich nu eens niet op te winden. U beseft dat u vaardigheden kunt ontwikkelen om met de externe stressoren (bijvoorbeeld die patiënt, de collega, het ziekenhuisbestuur, het DOT-systeem) en interne stressoren (bijvoorbeeld de boosheid, de hopeloosheid) om te gaan.¹

Misschien zult u denken: ja, maar ik wil mij helemaal niet bewust zijn van mijn gevoelens, gedachten, en lichamelijke sensaties en zeker niet als die onplezierig zijn en zeker niet als de ander 'de schuld' is. Die ander is de oorzaak van mijn ellende en moet maar veranderen, het ziekenhuis moet de problemen maar oplossen, de onplezierige collega moet maar veranderen. Ook indien daar problemen zijn dan heeft u helaas daar vaak maar een beperkte invloed op. Waar u wel invloed op kunt uitoefenen is uw eigen reactie en dat kunt u trainen door middel van de mindfulnessstechnieken zoals de ademhalingsoefeningen, de bewegingsoefeningen en de lichamelijke aandachtsoefeningen.

EEN EENVOUDIGE MINDFULNESSTECHNIEK VOOR ALLEDAG: BEWUST, AANDACHTIG ADEMHALEN

Een 'praktijk'voorbeeld met verschillende opties. Stel: u heeft productieafspraken, u heeft 5-7 minuten voor een controlepatiënt (en misschien wel 10 minuten voor een nieuwe!). Uw spreekuur loopt al uit, en u krijgt een nieuwe patiënt die 'moeilijk' is (dat kan zijn diagnostisch moeilijk of een veeleisende patiënt met een uitgebreide internetuitdraai op zak) en u ziet hierdoor uw spreekuur nog verder achter raken. Optie 1: u raakt enigszins geïrriteerd; u zet er eens goed de vaart in en u bent nu bezig om het 'probleem' zo snel mogelijk uw spreekkamer uit te krijgen. De irritatie en vermoeidheid knagen aan u en u beoordeelt de gehele situatie als onplezierig (...). Dat onplezierige, vaak onbewuste gevoel – u voelt zich gespannen en/of u krijgt hoofdpijn – wimpelt u af met 'ach het hoort er allemaal bij' of 'wat een vervelende patiënt was dat zeg' en u gaat de op oude voet verder. 's Avonds bent u vaak moe en kijkt u uit naar dat wijntje dat het onplezierige, vermoeide gevoel kan wegspoelen ... maar ondanks dat wijntje komt u slecht in slaap en ligt u toch nog te piekeren.

Optie 2: u bent zich bewust van dat 'gevoel' of de 'boze gedachte' over die 'moeilijke patiënt' en besluit 'het' niet te onderdrukken en af te doen met 'we slaan ons er wel doorheen'. Dat moment is essentieel want u beseft dat u actief wat aan uw algehele situatie kunt veranderen door actief op het moment van het onplezierige gevoel bewust terug te keren naar uw ademhaling. U gaat bewust in- en uitademen en u neemt een ademruimte²; dit wil zeggen u neemt een minuut of meerdere minuten (voordat u de volgende patiënt ophaalt uit de wachtkamer) om een paar keer bewust in en uit te ademen om zo tot rust te komen en uw gespannenheid onder ogen te zien en zo mogelijk los te laten. U kunt bijvoorbeeld de volgende oefening doen: u gaat rustig zitten. U bent zich bewust van het feit dat u zit en u brengt de aandacht naar uw lichaam. Nadat uw aandacht op uw lichaam gericht is, kunt u nu de aandacht naar de ademhaling brengen en u wordt zich bewust van de in- en de uitademing. U wordt zich bewust van het rijzen van de buik bij de inademing en dalen van de buik bij de uitademing. U kunt uw adem volgen en de inademing benoemen als 'in' en de uitademing benoemen als 'uit'. U hoeft niets te veranderen aan de ademhaling; het enige wat u doet is het opmerkzaam zijn van uw ademhaling. Indien uw gedachten afdwalen en u bent zich daarvan bewust, dan brengt u de aandacht weer terug naar de in- en uitademing. Als u constateert dat u aan iets anders zit te denken (bijvoorbeeld de komende vakantie, dat gezellige etentje gisteren, die 'zeurpiet' van net) dan brengt u met een milde houding uw aandacht terug naar het waarnemen van de ademhaling. U kunt de gedachten, de geluiden in de omgeving of de kriebel aan uw been kort benoemen als: denken, horen, voelen en dan weer terugkeren naar uw anker: de ademhaling. U gaat niet met al die gewaarwordingen aan de slag u laat ze zijn voor wat ze zijn (namelijk voorbijgaand) en begint weer opnieuw bij de ademhaling. U leert dat alle ervaringen vluchtig zijn: gedachten, gevoelens en lichamelijke sensaties komen en gaan. U leert opmerkzaam te zijn en milder naar uzelf te kijken en u leert tijd en ruimte nemen voor de eigen behoeften. Tja en dan? Door het inbouwen van 'even voor mij'-momenten, kunt u uw zelf behoeden voor het meegeleurd worden in de maalstroom van de dagelijkse praktijk en u zult mogelijk meer aandacht hebben voor de eigen behoeften (dat kopje koffie tussen door, even een snack, of die opgehouden plas ...). Misschien denkt u nu wel 'ach wat een flauwekul', deze collega moest eens weten hoe het er bij ons aan toegaat. Het is onmogelijk even bewust te gaan zitten ademen tussen patiënten door want dan loop ik nog verder uit en meer tijd voor de patiënt zit er nu eenmaal niet in. Het zal in het begin zeker onwennig zijn om af en toe een 'adempauze' (ademruimte²) te nemen, maar met enige oefening wordt het al snel een moment waar u even kunt bijtanken. En indien u eens een poging waagt om een paar keer tijdens het spreekuur een minuut rustig op de

ademhaling te letten dan zult u na verloop van tijd kunnen proberen al lopend op weg naar de wachtkamer ook even bewust bij uw ademhaling te blijven om zodoende al lopend even bij te tanken.

EEN STAPJE VERDER: ZELF EEN MINDFULNESSCURSUS DOEN

Het (aan)leren van mindfulness technieken is niet moeilijk maar het is wel een beoefening die tijd en geduld nodig heeft. De technieken die in de MBSR aangeleerd worden, zijn er om mindfulness te ontwikkelen en het onderdeel te laten worden van het dagelijkse leven of de dagelijkse praktijk. Door middel van het beoefenen van de verschillende MBSR-technieken (die op een gestructureerde manier worden aangeboden in een MBSR-training) kunt u als medisch specialist vaardigheden ontwikkelen die behulpzaam kunnen zijn in de dagelijkse klinische praktijk maar kunt u ook leren om uw manier van kijken naar de wereld en uzelf te relativiseren. Deze trainingen worden heden ten dage op veel locaties aangeboden. Voor medisch specialisten zijn er nu trainingen te volgen via de Academie voor Medisch Specialisten (een samenwerkingsverband van de VVAA, de Orde van Medisch Specialisten en het Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit). Het doel van deze training, die zich specifiek richt op de dagelijkse werkelijkheid van de medisch specialist, wordt weergegeven als enerzijds: 'het ontwikkelen van vaardigheden om meer opmerkzaam te worden op de aanwezigheid van stress en het ontwikkelen van vaardigheden om de nadelige effecten van stress te verzachten'. Anderzijds worden als positieve aspecten van de training genoemd: 'het verbeteren van uw veerkracht ten aanzien van tegenslagen en het aanleren van het niet-oordelend aanwezig zijn zodat u een vriendelijke grondhouding ten opzichte van uzelf (en anderen) leert te ontwikkelen'. Het MBSR-programma wordt over het algemeen in groepen gegeven (maar kan soms ook individueel aangeboden worden) en bestaat uit een achtweekse programma. Cliënten komen 2,5 uur per week samen om te oefenen (en de ervaringen hiervan te bespreken) en de rest van de week worden de cliënten verzocht voor zichzelf te oefenen met de belangrijke componenten van de training. Vaak krijgen de cliënten leesmateriaal en een CD van de training mee om aan de hand van de geboden begeleiding zo'n 45 minuten per dag te oefenen. De oefeningen bestaan uit een bodyscan waarbij aan het hele lichaam deel voor deel aandacht gegeven wordt; bewegingsoefeningen die zowel staand als liggend gedaan kunnen worden en ademhalingsoefeningen die zowel zittend, liggend als lopend gedaan kunnen worden. Deelnemers doen deze oefeningen samen bij de wekelijkse sessies en tijdens een terugkomdag waarbij er de gehele dag, deels in stilte, geoefend wordt.^{1,2} In Nederland zijn er nu naast het Instituut voor Mindfulness en het Centrum voor Mindfulness aan de Radboud Universiteit (waar zowel de MBSR als

de MBCT op postacademisch niveau worden gegeven) meerdere opleidingsmogelijkheden tot mindfulnesstrainer. Geaccrediteerde mindfulnesstrainers hebben zich sinds enkele jaren georganiseerd in een Vereniging voor Mindfulness (VVM) en een Vereniging voor Mindfulness Based trainers in Nederland en Vlaanderen (VMBN).

WETENSCHAPPELIJKE ACHTERGROND

Binnen de dermatologie is er helaas nog weinig onderzoek gedaan naar de invloeden van *Mindfulness Based Interventions* (MBI). Er is een publicatie over psoriasispatiënten die lichttherapie kregen en waren gerandomiseerd in een groep 'alleen licht' en een groep 'licht en mindfulnesstechniek'. In deze studie trad klaring van de psoriasislaesies eerder op bij de groep met de mindfulnessinterventie.⁶

Het onderzoek naar het gebruik van MBI is de laatste jaren enorm toegenomen. Er is in de literatuur dan ook een grote verscheidenheid aan klinische onderzoeken te vinden waarbij gebruik is gemaakt van mindfulness. De eerste studies richtten zich voornamelijk op chronische pijnklachten, behandeling van stress, depressie en angststoornissen,^{1,3,7-9} maar de laatste jaren wordt er door steeds meer medische disciplines gekeken naar de invloed van mindfulness en wordt er steeds meer basaalwetenschappelijk onderzoek verricht.

MBI effecten zijn aantoonbaar in het brein, op immunologische parameters en op stresshormonen.¹⁰⁻¹⁶

Om de effecten van MBI te onderzoeken zijn er kwantitatieve *outcome measures* geformuleerd zoals de FFMQ (*Five Facet Mindfulness Questionnaire*), de TMS (*Toronto Mindfulness Scale*) en de MAAS (*Mindfulness Awareness and Attention Scale*).^{17,18} Daarnaast is evaluatie van de effecten van mindfulnessbeoefening ook via kwalitatief onderzoek mogelijk. Hierbij kan bijvoorbeeld door diepte-interviews en ziekteverhalen¹⁹ (*narrative analysis*) onderzocht worden welke problematiek (bijvoorbeeld jeuk en pijnperceptie) door gebruikmaking van mindfulness technieken veranderd is.

CONCLUSIE

Stressreductietechnieken zoals de mindfulness technieken kunnen ons als dermatologen op persoonlijk en professioneel gebied helpen. Zij bieden ons vaardigheden waarmee wij weerbaarder in de praktijk kunnen staan. De beschreven ademhalings techniek is een techniek die u met de geboden instructie in dit artikel al zelf kunt gaan oefenen maar geenszins een vervanging is voor een gedegen cursus. Indien u het hele scala aan technieken zich eigen wil maken dan is het volgen van een MBSR-cursus zeker aan te bevelen. Speciaal voor medisch specialisten biedt de Academie voor Medisch Specialist een mindfulnesscursus. Naast het aanleren voor eigen gebruik is het ook zinvol dat u bewust bent van het feit dat MBSR

waardevol kan zijn voor uw patiënten die psychisch en mogelijk ook fysiek veel last hebben van hun aandoening. Ervaringen in de praktijk leren dat mindfulness technieken kunnen bijdragen aan een verbeterde levenskwaliteit doordat of de klachten minder worden of doordat de perceptie ten aanzien van de klachten veranderd is. Met betrekking tot de wetenschappelijke onderbouwing zijn er verschillende ondersteunende studies maar dient er met name binnen de dermatologie nog veel onderzoek verricht te worden.*

*(Een MBSR-pilotstudie en een MBAT-pilotstudie (*Mindfulness Based Art Therapy*) zijn in de Mauritsklinieken te Den Haag uitgevoerd. Deze pilotstudies werden gefinancierd door Pfizer BV die gelden beschikbaar stelde voor innovatieve patiëntenprojecten).

Dank aan Frits Koster, Johan Tinge en Han de Wit voor het kritisch doorlezen van de tekst.

LITERATUUR

1. Kabat-Zinn J. *Handboek Meditatie Ontspannen. Effectief programma voor het bestrijden van pijn en stress.* Bloemendaal: J.H. Gottmer/H.J.W. Becht BV, 2000.
2. Maex E. *Mindfulness. In de maalstroom van je leven.* Tiel: Uitgeverij Lannoo, 2006.
3. Segal Z. *Mindfulness Based Cognitive Therapy for Depression. A new approach to preventing relapse.* New York: The Guilford Press, 2002.
4. Bergman W. *Dermatologie en burn-out.* Ned Tijds Dermatol Venereol 2005;15:262-66.
5. Brandt TP. *Burnout and the Buddha.* Arch Dermatol 2002;138:587-8.
6. Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T. *Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA).* Psychosom Med 1998;60(5):625-32.
7. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. *The clinical use of mindfulness meditation for the self regulation of chronic pain.* J Behav Med 1985;8(2):163-90.
8. Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J. *Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders.* Am J Psychiatry 1992;149(7):936-43.
9. Hölzel BK, Hoge EA, Greve DN, Gard T, Creswell JD, Brown KW, et al. *Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training.* Neuroimage Clin 2013;2:446-58.
10. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. *Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and immune parameters in breast and prostate cancer out-patients.* Psychosom Med 2003;65(4):571-81.
11. Pickut BA, Hecke W van, Kerckhofs E. *Mindfulness based intervention in Parkinson's disease leads to structural brain changes on MRI.* Clin Neurol Neurosurg 2013;115:2419-25.
12. Hölzel BK, Carmody J, Vangel CM. *Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density.* Psychiatry Res Neuroimaging 2011;191(1):36-43.

13. Creswell DJ, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2009;23(20):184-8.
14. Fang CY, Reibel DK, Lonacre ML, Rosenzweig S, Campbell DE, Douglas SD. Enhanced Psychosocial Well-Being Following Participation in a Mindfulness Based Stress Reduction Program is Associated with Increased Natural Killer Cell Activity. *J Altern Complement Med* 2010;16(5):531-8.
15. Bränström R, Kvilemo P, Akerstedt T. Effects of mindfulness training on cortisol levels in cancer patients. *Psychosomatics* 2013;54(2):158-64.

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

LEESSUGGESTIES

1. Koster F. *Stress: wat kan ik er zelf aan doen?* Rotterdam: Asoka, 2002.
2. Koster F. *Bevrijdend Inzicht*. Nieuwerkerk a/d IJssel: Asoka, 2001.
3. Kabat-Zinn J. *Wherever you go there you are*. New York: Hyperion, 1994.
4. Santorelli S. *Heal Thyself, Lessons on mindfulness in medicine*. Bell Tower, New York, 1999.
5. Borysenko J. *Minding the body, Mending the Mind*. Reading: Addison-Wesley Pub, 1987.
6. Wit HF de. *Het open veld van de ervaring*. Kampen: Uitgeverij ten Have, 2008.
7. Thich Nhat Hanh. *The Miracle of Mindfulness*, 3e ed, Beacon Press, Boston, 1987.
8. Tydeman N. *Zitten, de praktijk van Zen*. Uitgeverij Karnak, 1980.

SAMENVATTING

Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR)-technieken en Mindfulness Based Interventions (MBI) zijn de laatste jaren sterk in opkomst in de zorg. MBSR werd eind jaren zeventig van de vorige eeuw ontwikkeld en primair gebruikt voor de behandeling van pijn en stressklachten maar wordt momenteel op grote schaal gebruikt voor een grote diversiteit aan klachten. Het ontwikkelen van mindfulness kan vertaald worden als 'niet oordelend aanwezig zijn' en gaat gepaard met de ontwikkeling van vaardigheden die in de praktijk gebruikt kunnen worden om op een gezondere manier met stress om te gaan. In dit artikel wordt kort beschreven hoe bijvoorbeeld een ademhalingstechniek uit het MBSR-programma gebruikt kan worden in de dagelijkse dermatologische praktijk en wanneer deze techniek ingezet kan worden.

TREFWOORDEN

Mindfulness Based Stress Reduction – mindfulness – stress – coping

SUMMARY

Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) and other Mindfulness Based Interventions (MBI) have become increasingly popular in health care settings. MBSR was developed in the late seventies and has initially been utilized for the treatment of pain and stress symptoms. The development of mindfulness which can be described as the development of non-judgemental awareness can be helpful in coping with the stress associated with daily clinical practice. This article describes how a simple breathing technique derived from the MBSR program may be utilized in a dermatology health care setting.

KEYWORDS

Mindfulness Based Stress Reduction – mindfulness – stress – coping

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Zilver

W.R. Faber

*Emeritus hoogleraar tropische dermatologie**Correspondentieadres:**Prof. dr. W.R. Faber**E-mail: faber.aalders@hccnet.nl*

GESCHIEDENIS

Zilverpreparaten hebben een lange geschiedenis, met name op het gebied van wondbehandeling. Hippocrates beschreef reeds het gebruik van zilver bij de behandeling van ulcera en ter bevordering van wondgenezing. Zilvernitraat wordt in een Romeinse farmacopee in 69 v.Chr. vermeld. Paracelsus (1520) gebruikte zilvernitraat als caustische behandeling van wonden, en ook als systemische behandeling. Zilvernitraatstiften (ook wel helse steen genoemd) worden – nog steeds – gebruikt om hypergranulatieweefsel mee aan te stippen.

Aan het eind van de negentiende eeuw werden zilveren verbindingen en colloïdale zilvereiwitten gebruikt vanwege hun veronderstelde antimicrobiële, caustische, adstringerende en hemostatische eigenschappen.

Aan het begin van de twintigste eeuw gebruikten chirurgen zilveren hechtingen om de kans op infectie te verminderen. In de Eerste Wereldoorlog waren er miljoenen soldaten met oorlogsverwondingen, en werd zilverblad toegepast bij geïnfecteerde wonden. Ook werd het gebruikt voor behandeling van acute infecties van bijvoorbeeld longen en long- en hersenvliezen, waarbij het zowel intraveneus en intramusculair als intrathecaal en intrapleuraal werd toegepast. Zo ook in geval van puerperale sepsis en peritonitis (*“in some instances the patients have been rescued from apparently inevitable death”*) waarbij de absolute onschadelijkheid van zowel intraveneuze, intramusculaire als intrathecale toediening werd vermeld. Het werd bij gonorroe systemisch gebruikt voor preventie en behandeling, en lokaal voor preventie van ophthalmia neonatorum volgens de methode van Credé, nadat deze in 1881 beschreef dat de incidentie van 7,8 tot 0,17% was afgenomen na applicatie van 2% zilvernitraatoplossing in de ogen van neonaten. De zilvernitraatdruppels werden ook toegepast bij een variëteit van andere oogafdoeningen zoals ulcera van de oogleden, cornea en sclera, zowel geïnfecteerd als niet-geïnfecteerd, conjunctivitis, blefaritis, keratitis en dacryocystitis. Het werd ook toegepast bij de behandeling van infecties

*Zilvernitraat.*

als bubo en epididymitis in de vorm van pijnlijke injecties.

Rond 1940 waren er ruim vijftig zilverbevattende medische producten op de Amerikaanse markt.

EIGENSCHAPPEN

Zilver is niet gedefinieerd als een spore-element en is dus niet essentieel voor de menselijke fysiologie. Er kan daarom geen sprake zijn van een zilverdeficiëntie. Gebaseerd op bacteriostatische eigenschappen wordt het in producten gebruikt waar dit effect gewenst is zoals wondbedekkers, ijskasten, botcement en sokken. Er bestaat substantieel bewijs dat de effecten toegeschreven aan zilverpartikels gemedieerd worden door zilverionen die van het oppervlak loslaten.

De meest bekende dermatologische bijwerking is argyrie als zodanig beschreven door Fuchs in 1840; een blauwgrijze verkleuring van de huid ten gevolge van depositie van oraal toegediend ionisch en nanopartikels zilver. Bij deze gegeneraliseerde argyrie is het zilver systemisch geabsorbeerd en uitgebreid afgezet in huid, ogen, slijmvliezen en nagels. Deze verkleuring treedt bij voorkeur op in de aan de zon blootgestelde huid. De hypothese is dat zonlicht de zilvercomplexen in de huid katalyseert tot elementair zilver dat zich spontaan omzet in onoplosbare nanopartikels. Bovendien stimuleert zilver ook melanineproductie hetgeen bijdraagt aan de verkleuring. Beschreven oorzaken behelzen zilverbevattende neus- of oogdruppels, ingenomen of topicaal zilvernitraat, colloïdale zilvereiwitdrank, ademverfrissers, zilverpillen, zilveragecoate suikerparket, en zelfs fotografische film. Ook is argyrie beschreven bij zelfmedicatie door een zelfbereide

zilveroplossing. Er is zelfs een theorie dat de term 'blauw bloed' komt van de verkleuring van de huid door gebruik van zilveren bestek en borden door de rijke adel. De kleinste hoeveelheid zilver waarvan beschreven is dat het generaliseerde argyrie kan veroorzaken is 4 tot 5 gr. Ook gelokaliseerde argyrie kan optreden, en wel als gevolg van topisch gebruik van zilverbevattende oplossingen. Bij deze vorm van argyrie treedt pigmentatie van huid of slijmvlies op ten gevolge van depositie van zilver en beperkt zich tot de plaats van direct contact, en is meestal het gevolg van opname van zilver door beroepsmatig contact. Het kan ook veroorzaakt worden door oorringen, acupunctuurnaalden en zilverbevattende locale geneesmiddelen. Percutane absorptie door intacte huid is zeer gering maar neemt significant toe door open wonden en brandwonden. Gezien de vele medische toepassingen was dit de meest frequente oorzaak van argyrie in het verleden.

TOEPASSING

Zilver wordt tegenwoordig vaak toegepast in wondbedekkers, crèmes, en dergelijke, en als antibiotische coating op medische instrumenten. Cochrane reviews uit 2010 en 2007 vonden echter onvoldoende bewijs voor de toepassing van zilverbevattende crèmes en wondbedekkers voor de preventie van wondinfectie of de bevordering van wondgenezing, noch voor gebruik bij behandeling van geïnfecteerde of gecontamineerde wonden.

Ondanks het wijdverspreide gebruik van zilverbevattende wondbedekkers en topicale middelen bij de behandeling van diabetische voet ulcera zijn er geen gerandomiseerde trials of gecontroleerde clinical trials die de klinische effectiviteit geëvalueerd hebben; aldus de conclusie van het Cochrane review "Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers".



Zilverblad 'Senecio cineraria'.

Er is nog onvoldoende bewijs dat de met zilver geïmpregneerde verbandmiddelpakken, met als doel een vermindering van de kolonisatie van *Staphylococcus aureus* van de huid, een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van constitutioneel eczeem. Het is wel de ervaring van de leden van de werkgroep Richtlijn Constitutioneel Eczeem dat een deel van de patiënten baat heeft bij zilveragecoate verbanden.

Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw wordt colloïdaal zilver weer in de alternatieve geneeskunde gebruikt. Zo zijn colloïdale zilverproducten in veel landen beschikbaar als voedingssupplementen en homeopathische geneeswijzen. Het wordt uitgebreid op de markt gebracht als voedingssupplement voor ziekten als diabetes, aids, kanker, en verschillende infecties. En er zijn honderden websites die de vermeende voordelen van zilverbindingen uitdragen.

LITERATUUR

1. Alexander WJ. History of the medical use of silver *Surg Inf* 2009;10:289-92.
2. Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
3. Brandt D, Park B, Hoang M, Jacobse HT. Argyria secondary to ingestion of homemade silver solution. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S105-7.
4. Duhamel BG. Electric metallic colloids and their therapeutic applications. *Lancet* 1912;1:89-90.
5. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – A review. *Reg Toxicol Pharmacol* 2014;68:1-7.
6. Kubba A, Kubba R, Batrani M, Pal T. Argyria an unrecognized cause of cutaneous pigmentation in Indian patients: A case series and review of the literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:805-11.
7. Rapport "Verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem" addendum van de CBO-richtlijn Constitutioneel Eczeem 2007.
8. Roe AL. Collosol argentum and its ophthalmic uses. *Br Med J* 1915;1:104.
9. Schneider G. Silver nitrate prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1984;131:193-6.
10. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
11. Vermeulen H, Hattem JM van, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Westerbos SJ. Topical silver for treating infected wounds. 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, L.

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/melanocytair 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 533.

CASUS 8

Man, 73 jaar.

Anamnese: komt regelmatig ter controle op de polikliniek in verband met familiair melanoom.

Vraag 1. Welke dermatoscopische structuur is zichtbaar in de blauwe cirkels?

- a. Prominente kormavaatjes
- b. Splinterbloedingen
- c. Dotted vessels
- d. Glomerulivaatjes

Vraag 2. Welke dermatoscopische structuur is zichtbaar in de groene cirkel?

- a. Prominente kormavaatjes
- b. Splinterbloedingen
- c. Dotted vessels
- d. Glomerulivaatjes

Vraag 3. Wat voor dermatoscopisch vaatstructuren kunnen worden gezien bij melanocytair laesies?

- a. Irregulaire lineaire vaatjes
- b. Dotted vessels
- c. Glomerulivaatjes
- d. Alle bovengenoemde antwoorden

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

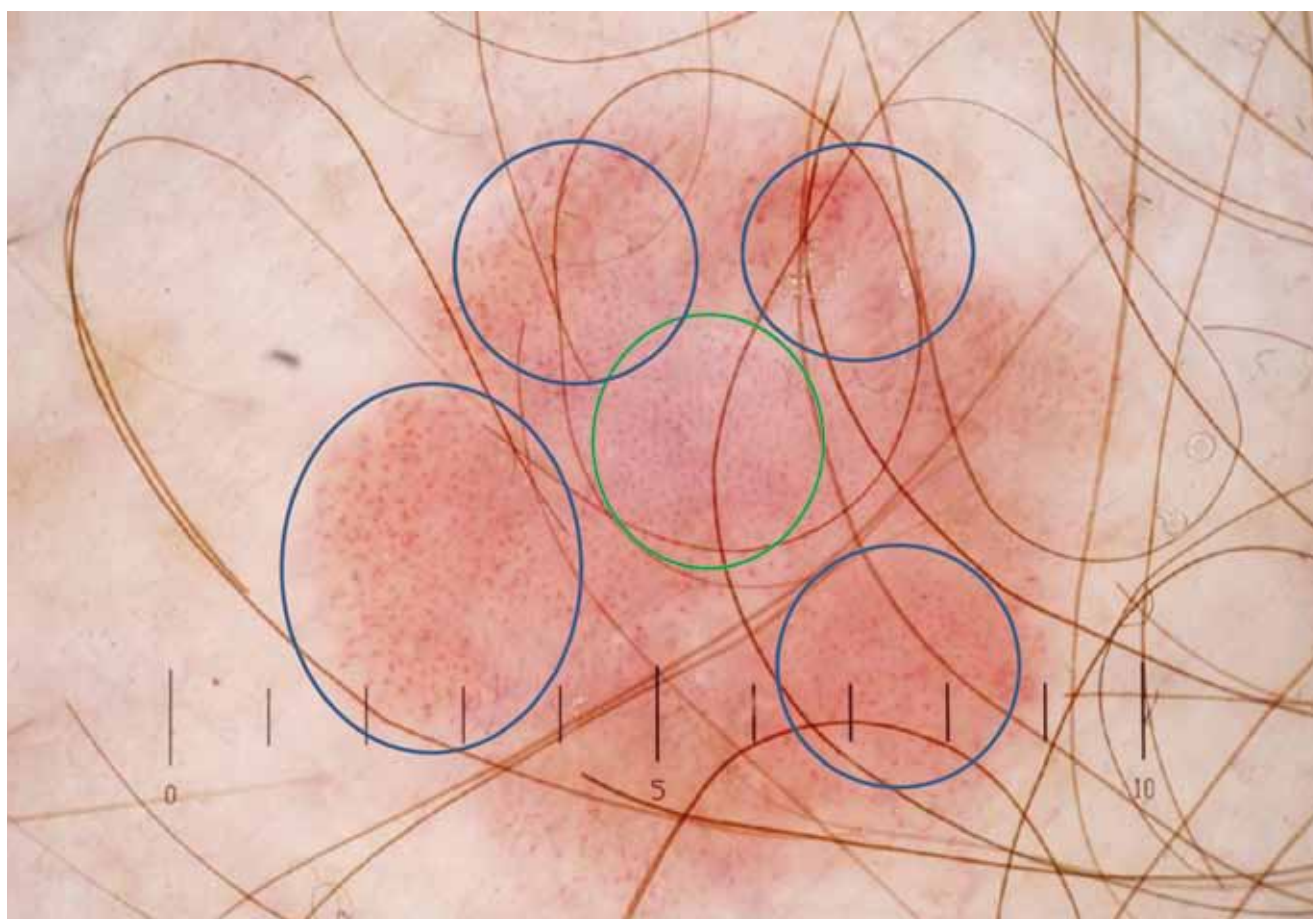
- a. Amelanotisch melanoom
- b. Actinische keratose
- c. Clearcell acanthoom
- d. Morbus Bowen
- e. Basaalcelcarcinoom
- f. Spitz naevus
- g. Psoriasis vulgaris



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.



VERENIGING

BESTUUR

Een boom die valt, maakt meer lawaai dan een bos dat groeit

Yvette Assen

Lid bestuur NVDV

Er 'moet' weer een IFMS worden ingevuld voor een collega. Ga ik deze collega werkelijk evalueren of ga ik hem vooral een mooi rapportcijfer geven? Wat is het meest collegiale antwoord.

De samenleving en de overheid verlangen van ons dat we onze kwalitatief goede gezondheidszorg verder optimaliseren. Hiervoor zijn toetsinstrumenten ontwikkeld zoals de IFMS en de kwaliteitsvisitatie vanuit de wetenschappelijke verenigingen. Maar helpen deze instrumenten nou echt om de kwaliteit te verbeteren? Indien je het alleen invult om een mooi rapportcijfer te halen, werkt het zeker niet. Echt kritisch naar elkaar zijn, is niet makkelijk. Zeker niet als je van elkaar afhankelijk bent. Je hebt al gauw de neiging om dingen mooier te maken dan ze zijn en de minder mooie zaken weg te moffelen. Daarmee is de kans op zelfreflectie verkleind.

Er zijn geen perfecte instrumenten om kwaliteit te meten en te verbeteren maar als je de instrumenten niet op de juiste manier gebruikt, is het zeker tijdsverspilling.

FEEDBACK

Ook in de opleiding tot arts en tot medisch specialist zien we de trend om kwaliteit te willen meten. Van coassistenten werd ooit ook verlangd dat ze een feedbackboekje lieten invullen. Het project is alweer gestopt. Deze coassistenten kregen ongetwijfeld uitgelegd dat de feedback voor henzelf bedoeld was. Desondanks waren er maar weinig coassistenten die dit niet als een beoordeling zagen. Ze moesten namelijk de week erna ook echt een cijfer komen vragen. Ook de aios zijn meer dan dermatologen gewend aan dit soort toetsinstrumenten. Sommige aios dermatologie nemen deel aan intervisiegroepjes. Binnen de opleiding tot psychiater en huisarts is het zelfs verplicht. Wellicht is dit de toekomst voor alle medisch specialistische beroepsbeoefenaren.

Bij de IFMS en de kwaliteitsvisitatie is spiegelinformatie belangrijk, of misschien wel het belangrijkste.

Voor de indicatoren in de D-page geldt hetzelfde. Het moet informatie opleveren over waar je staat, opdat je zelf actie kan ondernemen.

IN ELKAARS VERLENGDE

Functioneren/disfunctioneren van medisch specialisten heeft publieke en politieke aandacht. Dit mede naar aanleiding van enkele ernstige incidenten, denk aan het geval van neuroloog Jansen Steur. Niet alleen medisch inhoudelijk disfunctioneren ligt onder de loep maar ook creatief declareren dan wel frauderen genereert veel media-aandacht. Dit disfunctioneren wordt tot nu toe echter niet meegenomen in de kwaliteitsvisities. Werken aan kwaliteitsverbetering en voorkomen van disfunctioneren liggen in elkaars verlengde. Binnen de Orde trekken de wetenschappelijke verenigingen gezamenlijk op om het functioneren van medisch specialisten continu te verbeteren. De Orde heeft hiertoe een visiedocument geschreven, getiteld *Optimaal functioneren van medisch specialisten* met als ondertitel *Een boom die valt, maakt meer lawaai dan een bos dat groeit*. Eind dit jaar volgt een meer concreet implementatiedocument met daarin de best practices uit de wetenschappelijke verenigingen.

We zullen als NVDV onze verantwoordelijkheid moeten nemen voor de begeleiding bij verbetertrajecten, scholing op basis van alle CanMeds competenties en vragen kunnen beantwoorden over het functioneren van onze leden (bijvoorbeeld vragen vanuit juridische hoek of van de Raad van Bestuur van het ziekenhuis). Dit vraagt scherpere afspraken over de wijze waarop we omgaan met (dis)functionerende leden dan we nu hebben. Parallel hieraan: ook binnen de PR-commissie bekijken we hoe we het geluid van dat groeiende bos kunnen versterken en de schade van een vallende boom kunnen beperken door preventieve kap.

We zullen optrekken met de Orde om deze kwaliteitsverbetering vorm te geven maar het vraagt extra inspanning van de NVDV en dus van de leden om dit samen daadwerkelijk en daadkrachtig voor elkaar te krijgen.

Carla Bruijnzeel-Koomen benoemd tot erelid NVDV: laudatio en dankwoord

B. Oosting¹, C. Bruijnzeel-Koomen²

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Spaarne Ziekenhuis en bestuurslid van de NVDV

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. Bert Oosting

E-mail: aoosting@spaarneziekenhuis.nl

Voorafgaand aan de algemene ledenvergadering van 20 juni nam bestuurssecretaris Bert Oosting het woord. Namens het bestuur benoemde hij Carla Bruijnzeel-Koomen tot erelid van de NVDV. In zijn laudatio stond hij uitvoerig stil bij de verdiensten van Carla als boegbeeld, opleider, netwerker en wetenschapper. Carla was verrast, zo niet overdonderd, en schreef enkele weken later een woord van dank aan het bestuur.

Carla Bruijnzeel is de eerste *woman at the top of Dutch dermatology* sinds zij in 1991 werd geïnstalleerd als eerste vrouwelijke hoogleraar dermatologie in Nederland. Dat werd niet alleen tijd, maar dat hebben we ook geweten! Het startte op 'de toverberg' in Davos waar Carla in een hermetisch afgesloten wereld naar analogie van de roman van Thomas Mann het promotieonderzoek afrondde en daarmee de basis legde voor de uitgroei tot boegbeeld van de dermatologie.

BOEGBEELD

Er zijn diverse onderwerpen, waarop Carla zich duidelijk heeft geprofileerd. Ten eerste zijn dit haar activiteiten voor de vereniging, waarvoor het erelidmaatschap haar ook is toegekend. Maar ook de overige terreinen hadden een directe spin-off naar de dermatologie en de positie van ons vak. In 1995 kwam Carla in het bestuur van de NVDV, als vicevoorzitter. Het bestuur stond aan de vooravond van het eeuwfeest, wat in 1996 met verve is gevierd. Daarnaast waren er veel ontwikkelingen voor medisch specialisten in zijn algemeenheid, waar hard aan gewerkt moest worden. Dit werk – zoals

de volgende besturen hebben gemerkt – zou enkel toenemen.

Een nieuwe mijlpaal was het jaar 1998 toen Carla de tweede vrouwelijke voorzitter van de NVDV werd, een positie die zij met verve invulde. Haar voorzitterschap kenmerkte zich door leiderschap, charisma en een vermogen om de zaken snel en grondig te overzien. Tevens was zij in staat een hecht team te vormen, met vertrouwen in en respect voor elkaar. Zij stond voor innovaties, nieuwe ideeën en reflectie op het functioneren van de vereniging. Van 2006 tot 2008 was zij voorzitter van de Commissie Nascholing, die zij een nieuwe impuls gaf door deze geheel onafhankelijk van de farmaceutische industrie vorm te geven. In die hoedanigheid zat zij ook qualitate qua in de Kwaliteitsraad, waarvan zij in 2008 het voorzitterschap overnam toen haar bestuurlijke nascholingsperiode eindigde. Die functie beëindigde zij in 2012 met het opheffen van de Kwaliteitsraad.

In de jaren daarvoor had zij als hoogleraar-opleider tot 2010 zitting in het Concilium Dermatologicum. Bij de herinrichting van de vereniging ontstonden de domeingroepen en Carla heeft – onvermijdelijk – deelgenomen aan de domeingroep Allergie & Eczeem, van 2008 tot 2012, twee jaar als voorzitter. Bij moeilijke onderwerpen bleef ze altijd *cool*; wie herinnert zich niet haar verdediging van het fenomeen 'indicatoren'?!

OPLEIDER EN WETENSCHAPPER

Carla was jarenlang opleider en onder haar leiding werd gestart met de perifere dermatologiestages. In de bijbehorende discussies en ontstane kinderziektes die gepaard gaan met elk nieuw initiatief, kwam ze altijd op voor 'haar' arts-assistenten in opleiding. Zonder uitzondering.

Wat daarbij van grote waarde was, is het feit dat Carla een *hub* is in het sociale netwerk, een actieve speler in het overvolle sociale verkeer alsmede een makelaar die verschillende groepen met elkaar kan verbinden.

De wetenschap heeft zij altijd op hoog niveau bedreven – dat doet zij overigens nog steeds – en



ze is daarbij altijd op zoek naar verbindingen met andere disciplines. Fundamenteel onderzoek is een speerpunt voor haar. Dit is goed gebleken voor de vereniging, alsook voor de dermatologie. In 2001 kreeg zij de Corrie Hermann Prijs van de VNVA (Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen) voor haar baanbrekende werk op het gebied van constitutioneel eczeem. Die onderscheiding kreeg ze ook voor iets anders, namelijk het vernieuwend invulling geven aan het voorzitterschap van de facultaire emancipatiecommissie in Utrecht! Op dit terrein was Carla altijd zeer gedreven bezig, het stimuleren van vrouwen om hun vak te blijven uitoefenen en topfuncties te vervullen. Zo zette zij zich bij de inrichting van de opleiding tot arts en medisch specialist in voor het werken in deeltijd. De universiteit van Utrecht heeft een rijke traditie in vrouwelijke bestuurders met toppers als Els Borst, destijds directeur van het UMCU, en nu Marjan Oudeman als voorzitter van het College van Bestuur van de Utrechtse universiteit. Zelf heeft Carla ook verder

gekeken dan het UMCU, door te participeren in de Raden van Toezicht van respectievelijk het Deventer Ziekenhuis en het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam. De competentie 'maatschappelijke betrokkenheid' wordt zeer wel door haar ingevuld!

CONTACTPERSOON

De contacten met andere disciplines worden door Carla intensief onderhouden. Zij is lid van het Landelijk netwerk Vrouwelijke Hoogleraren en was coördinator van de eetclub in Utrecht die hieruit voortkwam. Opnieuw, een goed voorbeeld van netwerken!

Benoeming tot erelid is bij Carla geen afsluiting: we hopen immers nog lang en vaak gebruik te mogen maken van haar kennis en ervaring. En niet alleen als jurylid voor *Dancing with the dermatologist*... Erelid zijn betekent noblesse oblige!

Bert Oosting

In grote dankbaarheid

Totaal verrast nam ik op vrijdag 20 juni in Utrecht voorafgaande aan de algemene ledenvergadering het erelidmaatschap in ontvangst van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Ook overrompeld omdat mijn focus op dat moment lag op de prestatie die we als afdeling Dermatologie van het UMCU op die dag moesten leveren. Tijdens de laudatio door Bert Oosting passeerde in chronologische volgorde een groot deel van mijn beroepsmatig leven. Dat maakte bij mij een mix los van herinneringen aan collega's, samenwerken, nieuwe initiatieven, plezier, oplossingen zoeken, positieve verrassingen...

FAMILIE

Luisterend naar Berts woorden realiseerde ik me dat ik de NVDV als een grote familie beschouw waar ik lid van ben; we delen dezelfde bloedgroep. Ik ben begonnen als jongste generatie, langzaam doorgeschoven naar de rijpere en uiteindelijk 'oudere' garde.

Er is, zoals in alle families, van alles gebeurd, emoties lopen soms op, echter vanzelfsprekend blijven we bij elkaar, zijn we verenigd, trots op wie we zijn; onze feesten vieren we, lastige zaken lossen we in beraad op, jonge generaties geven we de ruimte, veranderingen accepteren we, we kijken naar de buitenwereld, doen elkaar daarvan verslag en zorgen ervoor dat onze stamboom zich verbreedt en verjongt en verwelkomen de nieuwe loten.

Ik heb me met vanzelfsprekendheid voor onze NVDV familie ingezet, in de hoop daarmee bij te dragen aan het nieuwe loof. Ik realiseer mij dat ik het geluk heb gehad samen te mogen werken met inspirerende collega's met een groot verantwoordelijkheidsgevoel, wie het wel en wee van onze NVDV aan hun hart gaat. Dat heb ik altijd als zeer stimulerend ervaren.

Familieleden, veel dank voor deze eervolle onderscheiding.

Carla Bruijnzeel-Koomen

DERMATOLOGIE IN BEELD

Van corpus alienum tot herpes zoster

R.I.F. van der Waal¹, A.L.Y. Lecluse², H. Algra³

1. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi, Blaricum & Hilversum
2. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Tergooi, Blaricum & Hilversum
3. Physician assistant i.o., afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Tergooi, Blaricum & Hilversum

Correspondentieadres:
Dr. R.I.F. van der Waal
Afdeling Dermatologie
Tergooi Ziekenhuizen
Blaricum & Hilversum
E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

Onlangs werd een 82-jarige dame naar de KNO-arts verwezen wegens sinds twee dagen bestaande pijnklachten aan het rechteroor onder verdenking van een corpus alienum. Patiënte miste sinds die tijd ook een gedeelte van haar uitwendig gehoorapparaat aan dezelfde zijde.

Bij inspectie met otoscopie bleek geen corpus alienum zichtbaar, maar wel een vesikel in de meatus externus rechts. De KNO-arts merkte op dat ook erytheem van de huidbekleding zichtbaar was. Dit liep door over de rechterwang van patiënte richting de kin (figuur 1 t/m 4). Op de kin waren meerdere vesikels in groepjes zichtbaar. Hierop werd direct de dermatoloog geconsulteerd voor medebeoordeling.



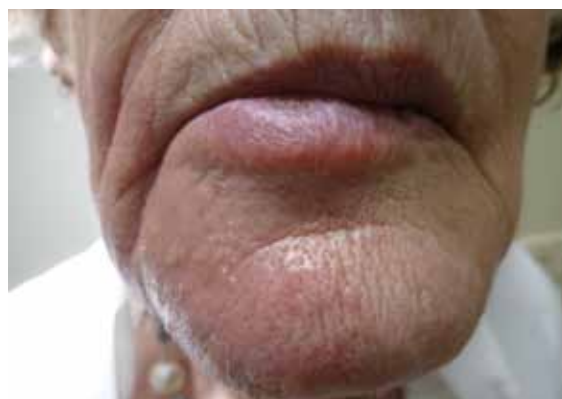
Figuur 1. Erytheem rechteroor.



Figuur 3. Vesikels in groepjes op kin.



Figuur 2. Rechterwang met vesikels en erytheem.



Figuur 4. Erytheem en oedeem onderlip en kin tot de midline.

Patiënte bleek al enkele dagen scherpe pijn te ervaren in het beschreven aangedane gebied. Dit areaal correspondeerde met de mandibulaire tak van de nervus trigeminus rechts. Patiënte had geen visusklachten gekregen, noch was er behoudens haar leeftijd een andere reden voor een suboptimale immuunstatus. Ook intraoraal waren op rechts op de onderlip en de gingiva enkele vesikels en erosies zichtbaar. Opvallend was ook de zwelling van de rechterhelft van patiëntes onderlip en de demarcatie op de *midline* van de kin (figuur 4).

De klinische diagnose herpes zoster van de rechter mandibulaire tak van de nervus trigeminus werd gesteld. Behandeling werd gestart met valaciclovir 500 mg tab 3dd gedurende één week. Hiermee verdwenen klachten van patiënte binnen een week volledig. Patiënte belde na enkele dagen op om te vertellen dat ze het dopje van haar gehoorapparaat thuis op de bank terug had gevonden.

Diagnose

Herpes zoster nervus trigeminus, mandibulaire tak, rechts.

BESPREKING

De meeste Nederlanders maken als kind al waterpokken (varicella) door en worden dan resistent voor het herpeszostervirus. Herpes zoster ontstaat door

lokale reactivering van het varicellazostervirus en komt vooral voor bij ouderen en bij verminderde immuniteit om andere redenen. De incidentie is circa 3 per 1.000 per jaar, oplopend tot 10 per 1.000 per jaar bij 80-jarigen. Circa de helft van 90-jarigen heeft ooit herpes zoster gehad. Het klinische beeld kenmerkt zich door dermatoomgebonden vesikels, vandaar de naam gordelroos. Herpes zoster komt meestal voor op de romp (50%), soms op de armen (20%) en op oudere leeftijd ook regelmatig in het gelaat (15%). In het gelaat betreft de infectie het sensibilisatiegebied van een van de drie takken van de nervus trigeminus. Bij betrokkenheid van de ophthalmicustak is extra alertheid vereist en consult van de oogarts omdat hierbij irreversibele beschadiging van de visus kan optreden. Antivirale therapie is geïndiceerd bij verminderde weerstand, bij herpes zoster in het gelaat (juist ook bij herpes zoster van de ophthalmicus), bij uitgebreide infecties en bij oudere patiënten. Niet alleen om de ernst en de duur van de infectie te beperken maar ook om hiermee de kans op postherpetische neuralgie te verminderen. Therapie van keuze is dan valaciclovir p.o., bij voorkeur gestart binnen 48-72 uur na begin van de vesikels. Versnelde indroging van vesikels kan met bijvoorbeeld zinkolie FNA. Bij langer bestaande herpes zoster is de behandeling veelal beperkt tot pijnstilling en de preventie van secundaire bacteriële infectie.

SAMENVATTING

Een 82-jarige vrouw met een herpeszosterinfectie van de nervus trigeminus (V3).

SUMMARY

A 82-year-old woman with a herpes zoster infection of the mandibular branch of the trigeminal nerve.

Een extreem pijnlijke laesie op de vertex

E.T. Hamers¹, F. Van Rooijen², J.J. Rijzewijk³

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, Elkerliek ziekenhuis, Helmond

Correspondentieadres:

Drs E.T. Hamers

Afdeling Dermatologie

Catharina Ziekenhuis

Postbus 1350

5602 ZA Eindhoven

Op de polikliniek Dermatologie, Elkerliek ziekenhuis Helmond, werd een 64-jarige dame gezien in verband met een plots ontstane, extreem pijnlijke korst op de hoofdhuid. De pijn nam toe bij aanraking en windvlagen en daarnaast had patiënte last van gewichtsverlies en misselijkheid.

Bij onderzoek werd hoog pariëtaal rechts een nummulair grootte crusta gezien met positieve haartrektest (figuur 1). Opvallend hierbij was de zeer gelokaliseerde hypersensibilisatie ter plaatse. Patiënte werd verwezen naar de neuroloog in verband met verdenking op een trigeminusneuralgie vanwege



Figuur 1. Parietaal rechts: crusta op livide gekleurde bodem met positieve haartrektest.

de forse pijn. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan herpes zoster, pityriasis amiantacea, CDLE of capillaire ischemie. Aanvullend MRI-onderzoek via de neuroloog toonde geen afwijkingen en de PCR op herpes was negatief. Tevens werd door de neuroloog een second opinion aangevraagd, waar ook geen aanknopingspunten werden gevonden. Er werd gestart met Lyrica 75 mg 2dd2 en carbamazepine 2dd 300 mg waarbij geen duidelijke verbetering van de pijn optrad.

Wij zagen patiënte ter controle waarbij lineaire uitbreiding van de laesie werd gezien met erythematuze en livide verkleuring rondom. We namen een biopt. Hierin werd een intact epitheel gezien met daarbij reactieve vetweefselnecrose. Op basis van deze histologie maakten wij een differentiële diagnose van een morfea, lupus erythematoses en arteriitis temporalis. Na overleg met de patholoog werden histologisch geen kenmerken gezien van lupus erythematoses of morfea.

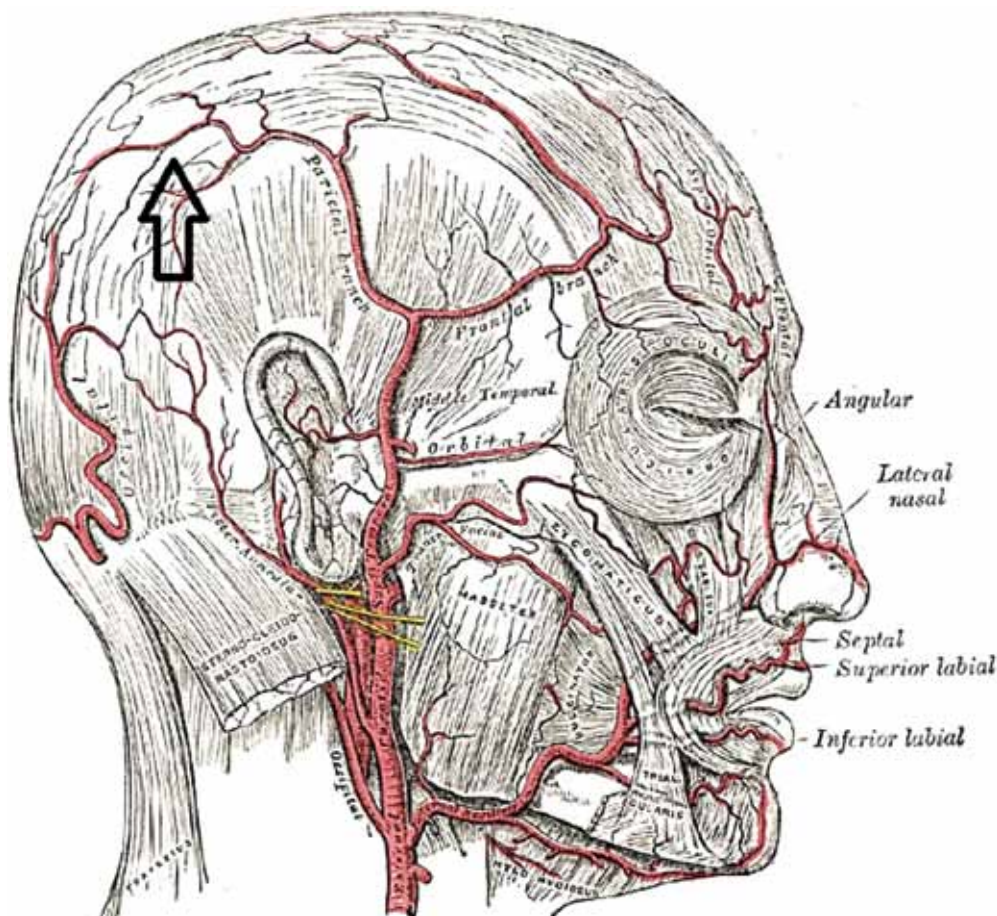
Op verdenking van een arteriitis temporalis lieten wij aanvullend laboratoriumonderzoek verrichten dat een bezinking van 55 toonde en verwezen wij patiënte naar de vaatchirurg voor een biopt van de arterie temporalis superficialis parietalis rechts (figuur 2). Hiermee werd ons vermoeden van een arteriitis temporalis bevestigd. Een bijzondere ontdekking voor een dermatoloog, zeker op deze lokalisatie.

Arteriitis temporalis is een vasculitis van de middelgrote of grote vaten die optreedt boven de leeftijd van 50 jaar. Wanneer hierbij huidnecrose optreedt, is er een verhoogde mortaliteit. Behandeling met corticosteroïd in hoge dosering (40-60 mg) is daarom van groot belang.

Patiënte in onze casus wordt inmiddels via de reumatoloog behandeld met prednison 40 mg per dag, waarop de klachten afnemen.

Diagnose

Arteriitis temporalis.



Figuur 2. Anatomie arterie temporalis superficialis parietalis rechts.



TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

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

ANAMNESE

Een man van 62 jaar is bekend met diabetes mellitus. Hij heeft sinds enkele weken 'pukkeltjes' ontwikkeld op diverse plaatsen van het lichaam, waaronder de achterzijde van de bovenbenen.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet een groot aantal gladde papeltjes, maximaal 4 mm groot, huidkleurig of geel, sommige wat roder. Enkele van deze laesies zijn licht ontstoken.

VRAGEN

1. Welke diagnose stelt u?
2. Hoe ontstaat deze aandoening? Welke risicofactoren kent u?
3. Wat is het karakteristieke histopathologische kenmerk van deze en soortgelijke aandoeningen?
4. Is er een relatie met de diabetes mellitus?
5. Welke andere vormen van deze huidafwijking zijn er en wat zijn hun klinische kenmerken?
6. Bij één specifieke vorm van deze aandoening kan er een associatie zijn met een maligniteit. Om welke aandoening gaat het en om welke mogelijke maligniteiten?

De antwoorden vindt u op pagina 534.



Figuur 1.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Casus 17

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

Histopathologische beschrijving (figuur 3).

Epidermis. Stratum corneum met basketweave orthokeratose. Uitstulpend in de dermis zijn uitlopers zichtbaar, die bestaan uit atypische keratinocyten met vergrote, hyperchromatische kernen en relatief weinig cytoplasma. Er is sprake van perifere palissadering en er zijn retractiespleten.

Dermis. Nesten en sprieten atypische keratinocyten met perifere palissadering, retractiespleten en begeleidend rondkernig infiltraat. In de inzet zijn twee zenuwtakjes te zien die worden omgeven door atypische keratinocyten (perineurale groei) en erythrocyten.

Subcutis. Niet afgebeeld.

Diagnose

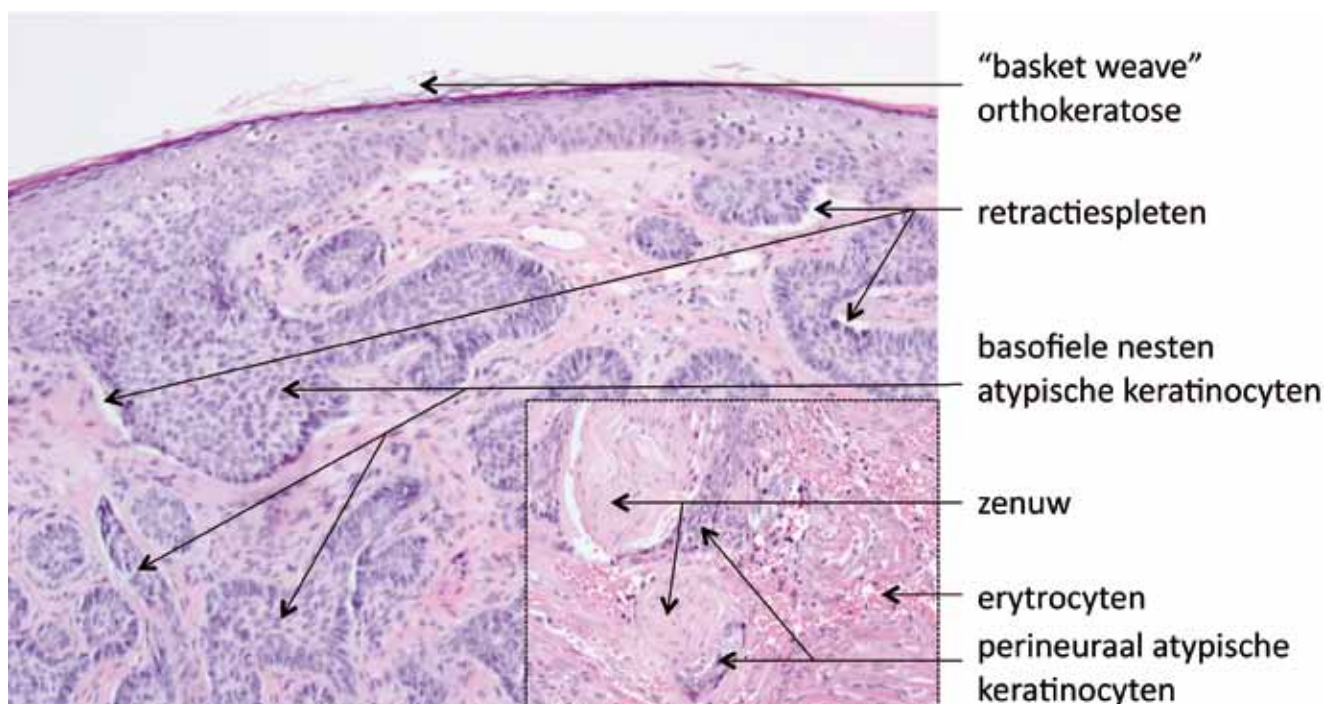
Basaalcelcarcinoom met deels superficiële, micronodulaire en sprieterige groeiwijze met perineurale groei.

Bespreking

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is een maligne epitheliale tumor met primitieve folliculaire differentiatie, waarbij het stroma wezenlijk onderdeel uitmaakt van het tumorproces. Een BCC staat in verbinding met de epidermis en groeit per continuitatum de dermis in. De tumor bestaat uit cellen die gelijkenis vertonen met basale cellen van de epidermis en worden daarom basaloid genoemd. De kleur van de tumor is basofiel (blauw in HE-kleuring), doordat de ronde tot ovale celkernen relatief groot en hyperchromatisch zijn en weinig cytoplasma hebben in vergelijking met normale keratinocyten. De tumorcellen zijn in het algemeen vrij monomorf, maar er worden geregeld mitosefiguren en apoptotische cellen gezien. Er kan in wisselende mate pigment aanwezig zijn.

De histologisch karakteristieke kenmerken van een BCC zijn: (1) **perifere pallisadering**, (2) **retractiespleet** en (3) **stroma-reactie**. Met perifere pallisadering wordt bedoeld dat de buitenste cellen van de tumor in dezelfde richting, loodrecht op het stroma, gerangschikt liggen. Een retractiespleet is de ruimte tussen de tumor en het stroma. Deze ontstaat doordat het BCC mucine produceert, wat tijdens het bewerkingsproces veelal uitgewassen wordt en er een optisch lege ruimte(spleet) achterblijft. Het stroma kan mucineus losmazig of juist fibrotisch veranderd zijn ten opzichte van het normale bindweefsel en kan amyloïdeposities bevatten.

Er zijn veel verschillende groeiwijzen mogelijk voor het BCC, waarbij voor de therapie met name de (micro)nodulaire, superficiële en de sprieterige groeiwijzen van belang zijn. Het nodulaire BCC is histologisch het makkelijkst te herkennen omdat het een goed begrensde tumor is die vaker alle bovengenoemde kenmerken toont. Bij de superficiële variant is de tumor beperkt tot oppervlakkige uitstulpingen onder aan de epidermis of adnexaal, vaak gepaard gaande met een ontstekingsinfiltraat. In een (tweedimensionale) coupe lijkt de tumor multifocaal waarbij normale huid en tumorvelden elkaar



Figuur 3.

afwisselen. Bij een sprieterig BCC zijn er kleine sprieterige uitlopers die zijn omgeven door een dens fibreus stroma. Dit type toont vaker perineurale groei.

Naast de verschillende groeiwijzen kunnen er ook verschillende differentiaties optreden binnen een BCC. Zo kan er squameuze differentiatie optreden al dan niet gepaard gaand met vorming van hoorn cysten (cysteus en basosquameus type). Ook kan er eccrine en talgklierdifferentiatie (zeldzaam) optreden en kan er soms overmatige mucineproductie zijn (adenoïde variant).

Hoewel de diagnose in veel gevallen met behulp van aanvullend histopathologisch onderzoek gemakkelijk te stellen is, kan het BCC soms moeilijk te onderscheiden zijn van met name het trichoblastoom, desmoplastisch tricho-epitheloom, plaveiselcelcarcinoom met basaloïde kenmerken, microcysteus adnexcarcinoom, merkelcelcarcinoom, actinische keratose of wanneer het BCC gepaard gaat met andere tumoren (collision tumor). Met name het mucineuze stroma en de retractiespleet bij het BCC zijn het meest onderscheidend. De belangrijkste verschillen staan vermeld in tabel 1. De link tussen de kliniek en histologie van BCC staat in tabel 2.

Tabel 1. Differentiële diagnose van BCC met histopathologische kenmerken.

Diagnose	Histologisch kenmerken ten opzichte van het BCC
Trichoblastoom/tricho-epitheloom	Celrijker/ compacter stroma, geen mucine, geen atypie, minder mitosefiguren en geen retractiespleet tussen tumor en stroma (soms wel in het stroma rondom de tumor)
Plaveiselcelcarcinoom met basaloïde kenmerken	Geen retractiespleet, meer pleiomorfisme, Berep-4 negatief, meer keratinisatie en hyperparakeratose
Microcysteus adnexcarcinoom met basaloïde kenmerken	Onderscheid met sprieterig BCC: meer keratotische cysten, kleinere cellen met minder atypie, foci van eccrine zweetklieren in tumor
Merkelcelcarcinoom	Geen pallisadering, gespikkeld chromatinepatroon en positief voor CK20
Actinische keratose	Hyperparakeratose, meer transepidermale atypie, geen palissadering, Berep-4 negatief
Samengang met andere tumoren (collision tumor)	Kenmerken van de andere tumor, zoals een verruca seborrhoeica, melanocytair naevus etc.

Tabel 2. Basaalcelcarcinoom, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Tumor	Basaalcelcarcinoom
Arboriserende vaten	Verwijde dermale capillairen
Ulcus	Ulceratie (centraal) in de tumor t.g.v. necrose van tumorcellen
Pijn	Perineurale groei of inflammatie
Pigment	Melanine in melanofagen of tumorcellen

DERMATOSCOPIE

Casus 8

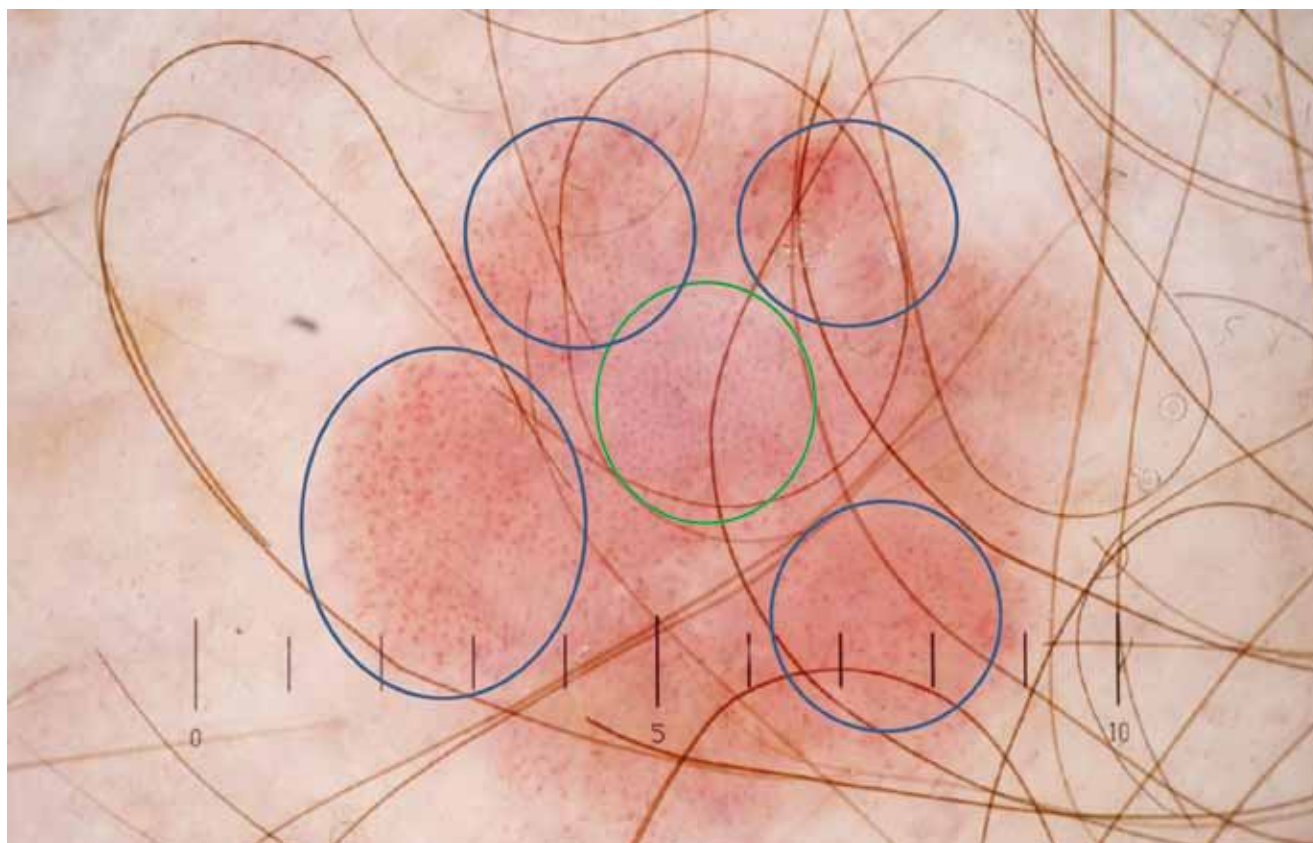
Oplossing

1D, 2C, 3D, 4D

Toelichting quiz

Bij deze casus bleek het te gaan om een morbus Bowen. De diagnose morbus Bowen wordt meestal gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met histologie, maar dermatoscopie kan soms nuttig zijn als non-invasieve methode om deze te onderscheiden van niet-gepigmenteerde huidmaligniteiten of erythematosquameuze huidafwijkingen.

Het typische dermatoscopische patroon van een morbus Bowen zoals getoond bij deze casus zijn de blauw omcirkelde glomerulivaatjes (een variant van dotted vessels die heel kronkelig zijn, zoals glomeruli in nieren), die regelmatig in groepjes geclusterd zijn. De hier groen omcirkelde dotted vessels (puntvaatjes) zijn kleinere rode puntjes en kunnen meer verspreid voorkomen. Gegroepeerde glomerulivaatjes, zoals bij onze casus, worden voornamelijk gezien bij morbus Bowen. Dotted vessels komen behalve bij morbus Bowen ook bij verscheidene andere huidtumoren voor zoals a-/hypo-melanotische melanomen, (atypische) naevi, spitz naevi, verrucae vulgares en clear cell acanthomen.¹



Figuur 4.

Soms kan bij morbus Bowen een witte halo rond de vaatjes gezien worden (een teken van keratinisatie) en oppervlakkige squamae (zoals op de macroscopische foto van onze casus te zien zijn). Als de dotted vessels, glomerulivaatjes en hyperkeratose tegelijk in een laesie geobserveerd worden, gaat het in 98% van de gevallen om een morbus Bowen. Bij 90% van gepigmenteerde morbus Bowen kunnen er bovendien kleine bruine globules gezien worden en bij 80% homogene pigmentatie. De globules zijn meestal kleiner dan in melanocytaire laesies en zijn vaak vlekkelig gedistribueerd door de laesie.²

Dermatoscopie is niet alleen als diagnosticum bruikbaar, maar ook om het therapeutisch effect te vervolgen. Het persisteren van de dermatoscopische vaatpatronen in een morbus Bowen na therapie lijkt geassocieerd te zijn met een residu van de afwijkingen, en verdwijnen van de vaatpatronen met radicaliteit. Bovendien wijzen vaatpatronen die weer terugkeren op een recidief van de Bowen.³

LITERATUUR

1. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, et al. Dermatoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1112-6.
2. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):377-86.
3. Mun J, Park J, Song M, et al. The use of dermoscopy to monitor therapeutic response of Bowen disease: a dermatoscopic pathological study. *Br J Dermatol* 2012;167:1382-85.

TEST UW KENNIS

1. U stelt de diagnose ERUPTIEVE XANTHOMEN. Deze aandoening wordt gekenmerkt door het 'eruptief' optreden van erythmateuze en gele papels met een diameter van 1-4 mm, meestal gelokaliseerd op de strekzijden van de ledematen, billen en handen (figuur 2). In het begin van hun ontwikkeling kunnen individuele laesies een inflammatoire halo hebben, gevoelig zijn en jeuken.
2. Bij eruptieve xanthomen worden lipiden afgezet in de reticulaire dermis, zowel intra- als extracellulair. De stapeling van lipiden is het gevolg van primaire of secundaire hypertriglyceridemie. In de fredericksonclassificatie van hyperlipidemieën komt hypertriglyceridemie voor bij type I (verhoogd chylomicrongehalte), type IV (verhoogde VLDL [*very-low-density lipoproteïne*]) en type V (verhoogd chylomicrongehalte en verhoogde VLDL).

Bepaalde omgevingsfactoren en ziekten kunnen genetische defecten van het triglyceridenmetabolisme versterken, leidend tot verergering van de hypertriglyceridemie en eventueel het ontstaan van eruptieve xanthomen. Hiertoe behoren obesitas, inname van hoogcalorisch voedsel, diabetes mellitus, alcoholabusus, oestrogeensuppletie en behandeling met bepaalde medicijnen, bijvoorbeeld retinoïden zoals acitretine, isotretinoïne en bexarotene of sommige antiretrovirale middelen zoals lopinavir en ritonavir.

3. Het karakteristieke histopathologische kenmerk van alle vormen van xanthomen is de aanwezigheid van schuimcellen (*foam cells*), macrofagen met vet in hun cytoplasma, in de dermis.
4. Er kan zeker een relatie met diabetes mellitus zijn. Bij Frederickson type IV reageert de lever van de patiënt met endogene familiale hypertriglyceridemie door een genetisch defect abnormaal op koolhydraten uit de voeding en op insuline, waardoor er in de lever te veel VLDL (*very low-density lipoproteïne*) wordt aangemaakt. Diabetes mellitus veroorzaakt een secundaire lipoproteïnepase-deficiëntie. Door dit tweede defect erbij kan het lipoproteïnepasesysteem verzadigd raken. Hierdoor worden vetten in de voeding niet meer adequaat verwerkt, waardoor het chylomicrongehalte zal stijgen.
5. Andere vormen van xanthomen zijn xanthomata tuberosa, xanthomata tendinea, xanthomata plana en uiteraard de frequent voorkomende xanthelasmata rond de ogen. *Xanthomata tuberosa* zijn vooral gelokaliseerd op de knieën en ellebogen en kunnen langzaam groeien tot wel 3 cm in diameter (figuur 3). Deze afwijking komt voor bij patiënten met hypercholesterolemie zoals bij familiale hypercholesterolemie (Frederickson type II) en dysbetalipoproteïnemie (Frederickson type III). *Xanthomata tendinea* zijn vastaanvoelende, gladde, nodulaire deposities van lipiden in de schacht van de achillespees of de strekpezen van de handen, knieën of ellebogen. De overliggende huid is normaal (figuur 4). Aan de tendineuze xanthomen kunnen diverse afwijkingen van het lipidenmetabolisme ten grondslag liggen, meest frequent familiale hypercholesterole-



Figuur 2. *Xanthomata eruptiva*: eruptief optredende erythemateuze of gelige papels, 1-4 mm groot.



Figuur 3. *Xanthomata tuberosa* op de elleboog.



Figuur 4. *Xanthomata tendinea*. Door de ligging in de peesschede en doordat de overliggende huid normaal is, ontbreekt de gelige kleur van de andere xanthomen.



mie. *Vlakke xanthomen* (xanthomata plana) zijn gele of oranje maculae of lichtverheven plaques, die overal gelokaliseerd kunnen zijn, onder meer in de plooien (knieholte, tussen de vingers) en in de huidlijnen van de handpalmen (xanthoma striatum palmare). Ze kunnen gelokaliseerd of gegeneraliseerd zijn. Er kunnen diverse vetstofwisselingsstoornissen aan ten grondslag liggen; ook cholestase kan vlakke xanthomen veroorzaken. Bij *xanthelasmata*, vlakke xanthomen van de oogleden, is slechts bij ongeveer de helft van de patiënten een verhoogd vetgehalte in het bloed aantoonbaar.

6. We doelen hier op de gegeneraliseerde vlakke xanthomen, gekenmerkt door grote xanthomateuze plaques op het gezicht, in de hals, op de thorax en in de handpalmen (figuur 5). Veel van deze patiënten (niet de patiënten met 'gewone' vlakke xanthomen) ontwikkelen een monoklonale gammopathie geassocieerd met een myeloom, macroglobulinemie, een lymfoom of leukemie.



Figuur 5. Gegeneraliseerde vlakke xanthomen bij een patiënt met multipel myeloom.

LITERATUUR

1. Oka M, Okamura A, Kawano S, Fukumoto T, Sakaguchi M, Nishigori C. Diffuse plane normolipemic xanthoma associated with chronic myelomonocytic leukemia-1. *Eur J Dermatol* 2014;24:112-3.
2. Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de dermatologie – deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:209-12.