

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

Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd 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 DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

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

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij
de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) >
tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden
verveelvoudigd, 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
geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de infor-
matie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijk-
heid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde
informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aanbevolen
deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op profes-
sionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Hoofd-zaken en Kop-zorgen 539

PROGRAMMA

541

ARTIKELN

Niet-cicatriciële alopecieën 547
Microbioom en huidziekten 553
Behandelingen van actinische keratosen: een overzicht 558
Huidziekten rond het oog 562
Perioculaire zwelling 569
Syndromologie: diagnose op het (ge)zicht 572
Merkelcelcarcinoom 577

DIAKLINIEK

Panniculitis 578
Pyoderma gangrenosumachtige huidafwijkingen bij
een patiënt onder adalimumab 580
Roodneusje en de boze wolf 582
Shiitake dermatitis 584
Een vergeten en ongewenste reisgezel 587
Een merkelcelcarcinoom met een ongewone presentatie
en beloop 590
Incontinentia pigmenti: een onverwacht gezicht 593
Niet-alledaagse bijwerkingen van alledaagse medicamenten 596

ARTIKELN

Werking en bijwerking van fillers 599
Een strategie voor littekens 607
Rosacea, nieuwe inzichten in pathofysiologie 614
Een vlekke(n)loos bestaan 619

VERENIGING

Informatie is als pindakaas 624

AFBEELDING OMSLAG

Foto gemaakt door Ella van der Voort.

Het is een foto van een Himba-vrouw. Dit is een volk dat voor-
namelijk in het noorden van Namibië leeft. Ze smeren hun huid
in met otjize, een mengsel van geitenvet, kruiden en oker. Dit
beschermt de huid tegen de zon en tegen het uitdrogen.

Thema voor 2014: kunstwerken door dermatologen.

Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld
een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?
Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte
beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

TEN GELEIDE

Hoofd-zaken en Kop-zorgen

Het Bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 22ste nascholingscursus op donderdag 6 en vrijdag 7 november 2014 in Brussel.

Wij kondigen u met trots het programma met (inter)nationaal befaamde sprekers aan die u zullen informeren over zaken die u regelmatig in uw dagelijkse praktijk zult tegenkomen.

Het thema 'Hoofd-zaken en Kop-zorgen in de dermatologie' geeft al direct aan waar we ons dit keer op zullen richten. Bekende en minder bekende huidproblemen van het gelaat en de scalp zullen worden besproken. Daarnaast komen klachten van haren en lippen aan bod. Cosmetische ingrepen in het gelaat en complicaties hiervan zullen ook de revue passeren. Ten slotte zullen (pre)maligne afwijkingen en hun behandeling aan bod komen. Voor de grand lecture hebben we professor Jürgen Becker uitgenodigd, die wereldbefaamd is voor zijn onderzoek naar merkelcelcarcinoom en hij zal ons alles vertellen over deze vaak in het gelaat voorkomende agressieve tumor.

Het congres zal plaatsvinden in The square, een geweldige congreslocatie in het hart van Europa en midden in Brussel, goed bereikbaar per trein en auto. Het bevindt zich tegenover het station Brussel Centraal en heeft ruime parkeergelegenheid direct onder het congrescentrum. Voor info zie: <http://www.squarebrussels.com>
Graag nodigen wij u op donderdagavond uit voor het informele avondprogramma met diner en muziek. Wij hopen u allen in groten getale te ontmoeten in de prachtige hoofdstad van België: Brussel!

Namens het bestuur van de SNNDV
Marcel Bekkenk
Voorzitter SNNDV

HOOFDSPONSORS

Abbvie, Galderma, Leo, Pfizer

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.eu

LOCATIE

Square Brussels Meeting Centre
Rue Ravensteinstraat 2
B-1000 Brussel, België
Tel: +32 2 515 1300

BESTUUR

Voorzitter
Dr. Marcel Bekkenk

Secretaris
Prof. dr. Katia Ongenae

Penningmeester
Dr. Daniëlle Kuijpers

Algemene leden

Prof. dr. Petra De Haes
Dr. Stefan Kerre
Dr. Annemie Candries
Dr. Nicole Kelleners
Dr. Remco van Doorn

SECRETARIAAT

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

CONGRESBUREAU

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

PROGRAMMA

DONDERDAG 6 NOVEMBER 2014

10.00 – 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 – 13.00 uur	Workshops
	Tips en tricks bij chirurgie rond het oog <i>Dr. Geert Biesemans</i>
	Flaps en grafts in het gelaat <i>Dr. Leon Wijne</i>
	Dermoscopie zonder punthoofd Interactieve oefeningen en introductie tot de trichoscopie <i>Dr. Katrien Vossaert en Dr. Sven Lanssens</i>
	Cosmetische laserbehandelingen in het gelaat <i>Dr. Bieke Heykants</i>
13.00 – 13.55 uur	Lunch en Inschrijving
13.55 – 14.00 uur	Opening
Voorzitters	<i>Petra De Haes en Nicole Kelleners</i>
14.00 – 14.30 uur	Allergische reacties van de hoofdhuid <i>Prof. dr. An Goossens</i>
14.30 – 15.00 uur	Niet-cicatriciële alopecie <i>Dr. Véronique Meuleman</i>
15.00 – 15.30 uur	Monogene haarziekten <i>Prof. dr. Peter Steijlen</i>
15.30 – 16.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Remco van Doorn en Annemie Candries</i>
16.00 – 16.30 uur	Het microbioom van de huid: de rol in ziekte en gezondheid <i>Dr. Patrick Zeeuwen</i>
16.30 – 17.00 uur	Read my lips <i>Prof. dr. Petra De Haes</i>
17.00 – 17.30 uur	Behandelingen bij actinische keratose <i>Dr. Klara Mosterd</i>
19.00 uur	Avondprogramma in Concert Noble

PROGRAMMA

VRIJDAG 7 NOVEMBER 2014

Voorzitters:	<i>Stefan Kerre en Daniëlle Kuijpers</i>
09.00 - 09.30 uur	Huidziekten rond het oog <i>Prof. dr. Rick Hoekzema</i>
09.30 - 10.00 uur	Perioculaire zwelling <i>Prof. dr. Hilde Lapeere</i>
10.00 - 10.30 uur	Syndromologie: diagnose op het (ge)zicht <i>Prof. dr. Koen Devriendt</i>
10.30 - 11.00 uur	Pauze
11.00 - 11.45 uur	Grand lecture merkelcelcarcinoom <i>Prof. dr. Jürgen Becker</i>
11.45 - 13.00 uur	Lunch
Voorzitters	<i>Marcel Bekkenk en Petra De Haes</i>
13.00 - 14.00 uur	Diakliniek
14.00 - 14.30 uur	Werking en bijwerking van fillers <i>Drs. Jonathan Kadouch</i>
14.30 - 15.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Marcel Bekkenk en Katia Ongenae</i>
15.00 - 15.30 uur	Scar(ry) faces <i>Prof. dr. An Van Laethem</i>
15.30 - 16.00 uur	Rosacea <i>Dr. Mireille van der Linden</i>
16.00 - 16.30 uur	Een vlekke(n)loos bestaan <i>Prof. dr. Nanja van Geel</i>
16.30 - 16.40 uur	Slotbeschouwing en uitreiking stipendium

**SPREKERS EN JURYLEDEN**

Dr. Olivier Aerts

Dermatologie
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: olivier.aerts@gmail.com

Prof. dr. Jürgen Becker

Dept. of Translational oncology & clinic for
Dermatology
University hospital Essen Hufelandstrasse 55
45147 Essen
Duitsland
E-mail: juergen.becker@medunigraz.at

Dr. Geert Biesemans

Dermatologie
UZ leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven
België
E-mail: geert.sigrid@pandora.be

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@uzgent.be

Prof. dr. Koen Devriendt

Centrum Menselijke Erfelijkheid
UZ Leuven
Herestraat 49
B-3000 Leuven
België
E-mail: koenraad.devriendt@uzleuven.be

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven
België
E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

Prof. dr. An Goossens

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven
België
E-mail: an.goossens@uzleuven.be

Dr. Bieke Heykants

Dermatologie
Da Vinci Clinic
Kempenlaan 36
B-2340 Beerse
België
E-mail: info@davinciclinic.be

Prof. dr. Rick Hoekzema

Dermatologie
AMC/VUmc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

Drs. Jonathan Kadouch

Dermatologie
VUmc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: j.kadouch@vumc.nl

Dr. Sven Lanssens

Dermatologie
Praktijk Dermatologie Maldegem
Stationsstraat 92
B-9990 Maldegem
België
E-mail: dermatologie.maldegem@telenet.be

Prof. dr. Hilde Lapeere

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België
E-mail: hilde.lapeere@uzgent.be

Dr. Mireille van der Linden

Dermatologie
AMC
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
E-mail: m.m.vanderlinden@amc.nl

Dr. Véronique Meuleman

Dermatologie
St. Andriesziekenhuis Tiel
Bruggestraat 84
B-8700 Tiel
België
E-mail: Veronique.meuleman@sintandriestiel.be

Dr. Klara Mosterd
Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: k.mosterd@mumc.nl

Prof. dr. Peter Steijlen
Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: peter.steijlen@mumc.nl

Prof. dr. Nanja van geel
Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België
E-mail: Nanja.vangeel@ugent.be

Prof. dr. An Van Laethem
Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven
België
E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be

Prof. dr. Maarten Vermeer
Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Dr. Katrien Vossaert
Dermatologie
Praktijk Dermatologie Maldegem
Stationsstraat 92
B-9990 Maldegem
België
E-mail: dermatologie.maldegem@telenet.be

Dr. Leon Wijne
Dermatologie
Amphia Ziekenhuis
Molengracht 21
4818 CK Breda
Nederland
E-mail: lwijne@amphia.nl

Dr. Patrick Zeeuwen
Dermatologie
Radboudumc
Rene Descartesdreef 1
6525 GL Nijmegen
Nederland
E-mail: p.zeeuwen@derma.umcn.nl

ARTIKELN

Niet-cicatriciele alopecieën

V. Meuleman

*Dermatoloog, dienst Dermatologie,
St Andriesziekenhuis, Tielt*

*Correspondentieadres
Veronique Meuleman
Bruggestraat 84
8700 Tielt
België
E-mail: Veronique.meuleman@sintandriestielt.be*

De opdracht voor deze bijdrage is op een zo praktisch mogelijke wijze de diagnostische aanpak en behandeling van niet-cicatriciele alopecieën te behandelen en dit voor de dagelijkse dermatologische praktijk. Voor diegenen die op zoek zijn naar een uitgebreide beschrijving van alle haarproblemen die niet met een onderliggende inflammatoire dermatose te maken hebben, verwijs ik naar een van de standaard naslagwerken die hierover gepubliceerd zijn. Een van de betere werken is *Hair Growth and Disorders*.¹ Meer specialistische diagnostische middelen in de trichologie zoals *hair weighing*, *unit area trichogram*, *fototrichogram*, *automated PTG* (Trichoscan®), videodermoscopy, mechanische testen voor haarkwaliteit en haarsterkte, worden niet behandeld omdat zij niet bijdragen tot het snel en efficiënt aanpakken van een haarprobleem in de dagelijkse dermatologische praktijk.

HET PATIËNTENCONTACT

De haardos is een belangrijk onderdeel van ons uiterlijk en speelt een grote rol in ons zelfbeeld en in sociale en seksuele interacties. Weinigen onder ons hechten geen belang aan hoe onze haren zitten. Een patiënt met een haarprobleem is hier vaak sterk mee begaan en zoekt begrip en adequate hulp. Onder de patiënten die raadplegen met een haarprobleem kan men twee groepen onderscheiden: patiënten met een objectief haarprobleem en patiënten die een probleem hebben met hun haar. In deze laatste groep zitten vaak mensen met psychische problemen zoals angststoornissen, depressie, dysmorfofobie en obsessief compulsief gedrag. Het haarprobleem heeft een belangrijke impact op de kwaliteit van leven (QoL). Bij vrouwen met androgenetische alopecie (AGA) bijvoorbeeld is de DLQI/score 9,62 +/- 5,92 waarbij een waarde van 10 of meer duidt op een zeer sterke impact, minstens zoveel als bijvoorbeeld bij psoriasis.² Bij

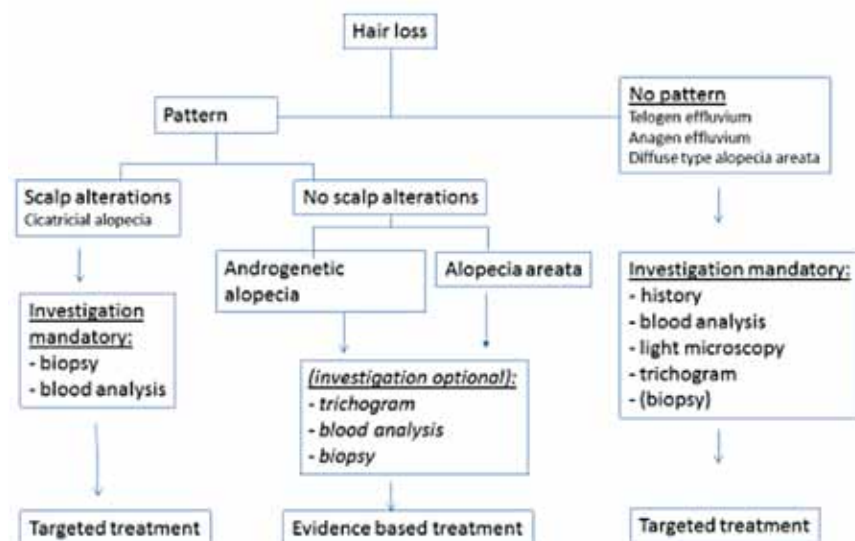
mannen met AGA bedraagt dit cijfer 5,74 +/- 6,14.³ Interessant om waar te nemen is dat de impact op QoL vaak niet recht evenredig is met de ernst van het haarprobleem zelf. Het patiëntencontact is bij de trichologieraadpleging nog veel meer van belang dan bij de algemene dermatologische raadpleging juist vanwege deze psychische geladenheid. Het getuigt van respect naar de haarpatiënten toe om voldoende tijd vrij te maken om naar hun verhaal te luisteren ook al is de casus bij het eerste contact voor de dermatoloog al snel duidelijk. Jammer genoeg laat de organisatie van de gezondheidszorg vaak niet toe hier al te veel tijd aan te besteden. Bovendien zijn de meeste dermatologen onvoldoende geschoold op het vlak van psychodermatologie. Ik kan u het werk *Clinical Management in Psychodermatology* warm aanbevelen.⁴ Het kan behulpzaam zijn om de patiënt voor de eerste raadpleging zijn of haar verhaal te laten opschrijven, bijvoorbeeld in een brief of e-mail. Ook het vooraf laten invullen van een vragenlijst kan nuttig zijn.

ANAMNESE

De anamnese blijft een belangrijk onderdeel van de medische raadpleging. Het ondervragen van de patiënt mag niet te snel gaan. Vaak loont het de moeite bepaalde vragen opnieuw te stellen tot alle elementen verzameld zijn die nodig zijn om tot een juiste diagnose te komen en een aangepaste behandeling voor te stellen. Vergeet niet dat sommige patiënten 'liegen' door vergetelheid bijvoorbeeld, of omdat zij zich schamen of omdat ze de arts willen overtuigen.⁵ De ondervraging van de haarpatiënt moet de volgende elementen omvatten: evolutie van het haarprobleem vanaf het prille begin, doorlopen van onderzoeken en behandelingen en de effecten ervan, persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis, familiale cartografie van eventuele haarproblemen, haarprocedures en haarverzorging, medicatielijst (inclusief 'natuurproducten', contra-receptiemethode), eventuele geassocieerde tekenen zoals acne, overbeharig, huidproblemen, nagelafwijkingen en problemen met het gebit.

HET KLINISCH ONDERZOEK

Neem de tijd om goed te kijken en te voelen ook al denkt u dat u het probleem al van ver herkend hebt. Een banale AGA kan bij nader onderzoek een beginnende *cicatricial alopecia in a pattern distribution* zijn,



Figuur 1. Organigram voor management van haarverlies.

een vorm van lichen planopilaris die zich manifesteert in de zones waar ook AGA zich ontwikkelt. Wat op het eerste gezicht een ernstig telogeën effluvium (TE) lijkt kan een diffuus type alopecia areata (AA) zijn. Waakzaam blijven is de boodschap.

Met een eenvoudig organigram kan de dermatoloog snel een differentiële diagnose stellen en verdere onderzoeken plannen (figuur 1).

Stap 1: bekijk in de eerste plaats de volledige hoofdhuid op zoek naar erytheem, schilfers, pustels, enzovoorts. Kijk na of de folliculaire openingen nog zichtbaar zijn. Op basis hiervan kan al een onderscheid gemaakt worden tussen cicatriciële en niet-cicatriciële alopecie. Bovendien kan inflammatie van de hoofdhuid door eczeem of psoriasis niet-cicatriciële haaruitval verergeren. Ook bij keuze van de behandeling moet met inflammatie van de hoofdhuid rekening gehouden worden. Zo mijdt men best alcoholische lotions en lotions met minoxidil bij een geïnflammeerde hoofdhuid.

Stap 2: evaluatie van de haardensiteit en eventuele kalende zones. Er zijn verschillende klinische schalen die gebruikt kunnen worden: de schaal van Ludwig voor AGA bij de vrouw (hoewel zeer rudimentair), de schaal van Olsen voor AGA bij de vrouw.¹ De schaal van Norwood en Hamilton (en de bestaande modificaties ervan) voor AGA bij de man. De schaal van Olsen/Canfield wordt vooral gebruikt voor evaluatie van haarverlies en teruggroeien van haren bij alopecia areata.⁶

Stap 3: onderzoek de haren zelf: de kleur, de dikte, de textuur. Ga na of de haarschaft breekt bij tractie. Voer een *pull test* of pluktest uit. Hierbij neemt men vijftig tot zestig haren tussen de vingers en voert men een trekbeweging uit. Dit wordt op vier verschillende plaatsen op de hoofdhuid uitgevoerd. Men gaat na hoeveel haren meegekomen zijn. 10% dus vijf of zes haren per pluktest of meer wordt als afwijkend beschouwd. Men dient ook na te gaan over welk type haren het gaat: telogene haren, afgebroken haren of anagene haren. Dit is meestal met het blote oog waarneembaar. Bij twijfel bekijkt men de haren met de lichtmicroscop. Men acht de pluk-

test meest betrouwbaar als de haren twee dagen of langer niet gewassen zijn.^{7,8} De pluktest is een grove maar voor iedereen bruikbare evaluatietechniek.

HAARCOLLECTIES

Het zijn meestal de patiënten die gemotiveerd zijn om verloren haren bij kam- en wasbeurten te verzamelen. Velen gaan zover de haren ook daadwerkelijk te tellen en een dagboek bij te houden. Als dermatoloog is men dan wel erg afhankelijk van de eerlijkheid van de patiënt. Bovendien werkt dit verzamelen vaak de psychische weerslag van het haarprobleem op patiënt in de hand. Ik vraag zelf zelden om haarverzamelingen mee te brengen.

TECHNISCHE ONDERZOEKEN

Fotomateriaal

Patiënt zal zijn of haar verhaal vaak staven door het voorleggen van foto's van een mooie haardos uit vervlogen tijden. Dit is niet zonder nut. Voor de opvolging van AGA zijn foto's van de haarbezetting nuttig maar duidelijke klinische evolutie is vaak slechts na maanden tot jaren zichtbaar. Bovendien beïnvloedt het kapsel de interpretatie.

Bloedanalyse

In geval van AGA bij de man is een bloedanalyse niet nodig tenzij men van plan is medicatie te geven zoals finasteride of dutasteride. Dan is een basisbloedanalyse nuttig. In geval van AGA bij de vrouw moet een bloedanalyse worden uitgevoerd bij geassocieerde klinische tekenen zoals acne en hirsutisme, bij falen van eerstelijns therapie en bij ernstige AGA. Bij voorkeur gebeurt de analyse zonder inname van contraceptiva en in afwezigheid van systemische behandeling van de AGA. Interpretatie van hormonale waarden is het makkelijkst wanneer patiënt in de folliculaire fase van de cyclus is. Zijn er geen cycli, dan speelt het tijdstip van bloedafname geen rol. Bepaald worden: dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEA-S), androsteendion,

seks hormoonbindende globuline (SHBG), testosteron (T), thyroïdstimulerend hormoon (TSH) eventueel met vrij thyroxine en prolactine. Bij vermoeden van polycystische ovaria (PCO) ook bepalen van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH). Bij vermoeden van bijnierproblemen ook bepalen van cortisol (bij voorkeur 's avonds) en 17-OH-progesteron, 11-deoxycortisol, 17-alpha-OH-pregnenolon. Bij klinisch vermoeden insulineresistentie uitsluiten. Deze laatste meer specialistische bloedtesten gebeuren mijns inziens het best in samenwerking met een collega-endocrinoloog.

Bij 84% van de vrouwen met AGA zonder geassocieerde symptomen van hyperandrogenisme, werden geen afwijkingen in het hormonaal bilan gevonden.¹ Bepalen van ferritine, vitamine B12, zink, vitamine D en vitamine A, TSH (eventueel met vrij thyroxine) en ANF is zeker van nut voor TE. Het nut hiervan bij AGA bij de vrouw staat ter discussie.⁹ Verlaagd ferritine is vaak te wijten aan overvloedig menstrueel bloedverlies. Multiple deficiënties komen voor bij afwijkend eetgedrag, na bariatrische heekunde, bij malabsorptiesyndromen.

Bij een patiënt met AA is het nuttig ook antischilddklierantistoffen te laten bepalen naast de schildklierfunctie zelf.

Trichogram

In de handen van een ervaren dermatoloog is het klassieke trichogram een goedkoop, snel en betrouwbaar middel voor diagnose en opvolging van TE en AGA. Voorwaarden voor nut en betrouwbaarheid zijn echter dat de dermatoloog het staal correct kan afnemen en zelf onmiddellijk kan beoordelen. Veel dermatologen hebben de nodige opleiding niet gekregen en evaluatie van een monster door derden is in mijn ervaring niet ideaal. Het monster is vaak niet correct afgenomen en verzonden. Bovendien verliest het trichogram aan

nut als je weken op de analyse moet wachten terwijl de dermatoloog die de analyse zelf uitvoert al na enkele minuten de waardebeoordeling kan voorleggen. Bij voorkeur worden monsters afgenomen op twee plaatsen: in een zone die niet hormonaal gevoelig is (laag occipitaal) en op een plaats die wel hormonaal gevoelig is (vertex, pariëtaal, achter de temporale haarlijn). Het aantal telogene haren moet minder dan 15% bedragen.

Een trichogram is zeker van nut bij diagnose en opvolging van TE. Bij een TE zal men in alle afgenomen monsters een verhoogd aantal telogene haren vinden.

Bij AGA kan het trichogram helpen om een idee te krijgen van de activiteit van het haarverlies. Een normaal trichogram sluit een AGA echter nooit uit omdat er bij AGA ook perioden kunnen zijn dat de patiënt niet te veel haren per tijdseenheid verliest en de AGA vooral evolueert doordat de verloren haren in opeenvolgende cycli door fijnere en kortere haren vervangen worden (proces van miniaturisatie).

De monsters kunnen het best worden afgenomen nadat patiënt de haren twee dagen niet gewassen heeft. Het is evenwel mijn persoonlijke ervaring dat

zelfs na het wassen van de haren de trichogramtest betrouwbaar is in geval van objectief vermeerderd haarverlies.

Dermoscopie en trichoscopie

Dermoscopie en trichoscopie zijn vooral van nut bij de inflammatoire aandoeningen van de scalp en cicatriciële alopecie. Onderzoek met de dermoscoop is een nuttig en niet-invasief onderzoek bij AA en trichotillomanie.¹⁰

Scalpbiopt

Onderzoek van een scalpbiopt zal enkel nodig zijn als er twijfel is of het toch niet om een cicatriciële alopecie zou kunnen gaan of een diffuus type alopecia areata.

BEHANDELING

Behandeling van telogeen effluvium

De behandeling van TE is erop gericht de uitlokkende factor(en) zoveel mogelijk uit te schakelen. Tekorten moeten aangevuld worden, mogelijk verantwoordelijke medicatie moet uitgeschakeld worden. Is dit laatste niet mogelijk dan kan het helpen om de dosis zo laag mogelijk te houden. TE op medicatie is meestal een klasse-effect en het heeft weinig zin om binnen dezelfde klasse van geneesmiddel naar een ander molecuul over te schakelen. Effecten van incidentele triggers zoals narcose, febrile perioden, tijdelijke inname van medicatie, enzovoorts verdwijnen vanzelf. Bij chronische triggers kan gebruik van minoxidil lotion nuttig zijn. Concentratie van minoxidil lotion varieert van 2 tot 5%.

Hoeveelheid per dag is 2 ml, dit kan in één of twee giften. Data tonen aan dat dit voor het therapeutisch effect niets uitmaakt. Ook blijkt eenmaal minoxidil lotion 5% beter te werken dan twee maal per dag 2% minoxidil lotion.¹¹

Behandeling van alopecia areata

Beperkte haarden worden best met een potent tot superpotent steroïd lokaal of intralesioneel (IL) behandeld. Lokaal kiest men voor clobetasolpropionaat 0,05% tot 0,1% of betamethasondipropionaat 0,05% tot 0,1%. Deze steroïden zijn werkzamer in een excipients op creme (cetomacrogolcreme) of gelbasis (carbomeergel) of in een aangepast schuim (Clarelux®). Steroïden in lotion of in short contact therapie zijn minder efficiënt. Als er meer dan vier haarden aanwezig zijn, is het aangewezen de hele hoofdhuid te behandelen om inductie van nieuwe pelade haarden te vermijden. De lokale behandeling gebeurt het best dagelijks. De behandeling van de rest van de scalp kan beperkt worden tot twee- tot driemaal per week. Uitkijken voor neveneffecten als folliculitiden, cutane atrofie en hypertrichose op afstand. Bij kinderen bij chronisch gebruik de bijnierfunctie testen. Indien men kiest voor intralesionele therapie wordt doorgaans gekozen voor triamcinolone acetonide 10 mg/ml in depotpreparaat. Er zijn eveneens depotpreparaten te verkrijgen met

betamethason (pijnlijker bij het inspuiten). Ikzelf hanteer de volgende regel: 0,1 ml vloeistof per cm². intradermaal injecteren

Uitgebreide AA (> 30% aantasting) kan met lokale steroïden behandeld worden. Dan kan men het best onmiddellijk starten met het dagelijks behandelen van de hele scalp en de applicatiefrequentie afbouwen zodra beterschap waargenomen wordt. Alternatief voor de lokale steroïdtherapie is lokale immunotherapie met difenylcyclopropenon (DPCP) of dibutyl squaric acid (DBSA). Deze behandelingen vragen wel meer ervaring van de dermatoloog. Behandelingen met systemische steroïden, cyclosporine A, PUVA-therapie, laser, cignoline, minoxidillotion, biologicals, enzovoorts behoren tot de tweede-lijntherapie en zijn wetenschappelijk minder goed onderbouwd.

Behandeling van androgenetische alopecie zie ook: referentie 12.

Behandeling van AGA bij de man: lokaal

Wat betreft de lokale behandeling van AGA bij de man is men het erover eens dat minoxidil 5% de gouden standaard is. De dosis per dag is 2 ml in één of twee applicaties. De lotion mag op een droge of handdoekdroge hoofdhuid aangebracht worden en wordt licht ingewreven in de huid. Het preparaat moet minstens zes uren kunnen inwerken. Bijwerkingen als contactallergie, bloeddrukverlaging, hoofdpijn, hypertrichose op afstand komen veel minder vaak voor bij mannen dan bij vrouwen. Sommige patiënten merken een vermeerdering van de haaruitval in de eerste twee tot acht weken van gebruik. Dit is een zelf limiterend fenomeen. Patiënt geruststellen en aanmoedigen de behandeling voort te zetten. Naast de klassieke alcoholische lotion met 5% minoxidil en 20 tot 50% propyleenglycol, is minoxidil 5% ook verkrijgbaar in een schuimbasis die stabiel, minder irriterend en gebruiksvriendelijker zou moeten zijn.¹³ Evaluatie van het al dan niet succesvol zijn van de behandeling wat betreft tegenhouden van de haaruitval gebeurt na vier tot zes maanden. Eventuele verbetering van het volume is zichtbaar zes tot twaalf maanden na start van de therapie. Om het effect te behouden dient de behandeling (levenslang) voortgezet te worden.

Behandeling van AGA bij de man: systemisch

Finasteride is als geneesmiddel sinds 1992 geregistreerd in Europa. Voor de indicatie androgenetische alopecie bij de man is finasteride sinds 1993 geregistreerd in de VS en in 1994 in Europa. Let wel: voor de indicatie AGA is finasteride in België nog steeds niet geregistreerd. Dit zal eind 2014 begin 2015 veranderen (communicatie firma Bailleul). Finasteride remt de omzetting van T naar dihydrotestosteron (DHT) door inhibitie van het enzym 5- α -reductase (5 α R). Finasteride remt enkel 5 α R type II. Het zorgt voor een daling van DHT van 65% in serum, prostaat en scalp. Voor behandeling van AGA wordt de dosis van 1 mg per dag voorgeschre-

ven. Finasteride mag om op het even welk tijdstip ingenomen worden, met of zonder voeding. Er is geen interactie met andere medicatie.¹² Donatie van bloed is verboden onder finasteride. Finasteride komt soms wel en dan weer niet voor op dopinglijsten. Bij topsporters dus regelmatig de dopinglijsten nakijken. De S3-richtlijnen stellen dat de dosis finasteride in semen zo laag is dat er geen risico is bij conceptie of zwangerschap en dat onderbreken van de inname dus niet nodig is in geval van kindderwens of zwangerschap.¹² Ikzelf raad echter wel aan de inname te stoppen in geval van kindderwens (vier maanden voor conceptie) en raad aan bij seksuele betrekkingen met een zwangere een condoom te gebruiken. Dit vooral om medicolegale redenen. Finasteride verlaagt de PSA-waarden. Bij mannen vanaf 45 jaar voor de start met finasteride PSA bepalen. Tijdens het gebruik van finasteride dient de PSA-waarde met 2 vermenigvuldigd te worden voor interpretatie. Vermindering van de haaruitval is te verwachten na zes maanden. Eventuele toename in volume kan pas na twaalf maanden duidelijk worden. Om het effect van de behandeling te behouden is verdere (levenslange) therapie nodig. Mijn ervaring is wel dat veel mannen met het ouder worden minder belang hechten aan de haardos en na verloop van tijd met de behandeling stoppen. Studiegegevens die minoxidillotion 5% vergelijken met finasteride 1 mg per dag zijn niet eenduidig.¹² Ik zelf laat patiënt altijd voldoende lang (zes maanden) minoxidil 5% gebruiken eer er besproken wordt om al dan niet met finasteride te starten. Studiegegevens die finasteride 1 mg per dag in monotherapie vergelijken met de combinatie finasteride 1 mg per dag en minoxidillotion 5% zijn evenmin eenduidig maar de meeste zijn de mening toegedaan dat de haardos er beter uitziet na de combinatietherapie. Seksuele bijwerkingen komen voor bij finasteride.¹⁴ 2,1% tot 3,8% van de mannen die 1 mg finasteride nemen zouden seksuele bijwerkingen vertonen waarvan erectiele disfunctie het meest frequent is, gevolgd door ejaculatiestoornissen en verminderd libido. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op en verdwijnen na stopzetten van de inname.¹⁴ Seksuele bijwerkingen komen meer voor en kunnen persisteren na stopzetten van de inname bij mannen die al onderliggende psychische problemen hadden.¹⁴ Het loont dus de moeite het psychologisch profiel van de patiënt te bekijken voor start met finasteride-inname.

Dutasteride is een 5 α R-remmer, zowel van type I als type II. Het is niet geregistreerd voor de indicatie AGA. De kans op algemene en seksuele bijwerkingen is groter dan bij finasteride.

Behandeling van AGA bij de vrouw: lokaal

Minoxidillotion blijft de gouden standaard voor lokale behandeling van AGA ook bij de vrouw. Starten met minoxidil 2% 2 ml per dag en bij uitblijven van gewenst resultaat naar hogere concentraties gaan met een maximum van 5%. Vrouwen vinden gebruik van minoxidil vaak cosmetisch niet

aanvaardbaar. In dit geval kan men kiezen voor een hogere concentratie minoxidil die dan driemaal per week aangebracht wordt in plaats van de 2% lotion elke dag. Bijwerkingen komen meer voor dan bij mannen: hypertrichose op afstand (vooral bij donkere huidtypes), bloeddrukverlaging, palpaties en hoofdpijn. Ook irritatie en contactallergie komen vaker voor bij vrouwen. Alternatieven voor minoxidil zijn aminexil (een afgeleid molecuul van minoxidil dat eigendom is van de L'Oréal groep), oestradiol lotion en progesteronlotion. Bij oestradiol lotion in een hoge dosis (vanaf 0,25%) is er kans op percutane resorptie en systemische effecten.

Behandeling van AGA bij de vrouw: systemisch

Oestrogenen en progestagenen

Oestrogenen verlengen de anagene fase van de haarcyclus. Daarnaast verhogen zij het SHBG waardoor er minder vrije androgenen circuleren in de bloedbaan. Bij premenopauzale vrouwen voorschrijven in combinatie met een neutraal of anti-androgeenwerkend progestageen (diënogest, drospirenon, cyproteroneacetaat). Bij postmenopauzale vrouwen eerst advies inwinnen bij gynaecologie.

Monotherapie of combinatietherapie met een progestageen zijn hier mogelijk. In elk geval voor het opstarten van een hormonale therapie screenen naar risico op borstcarcinoom en cardiovasculair risico.

Antiandrogenen

Er zijn drie anti-androgenen die in monotherapie of gecombineerd met elkaar gebruikt kunnen worden: cyproteronacetaat (CPA), spironolacton (SPL) en flutamide (FL). Bij al deze middelen is strikte contraceptie vereist.

CPA blokkeert de androgeenreceptor (AR) en heeft door zijn sferoïdale structuur progestagene en antgonadotrope eigenschappen.¹ Na de menopauze of in geval van hysterectomie kan CPA in monotherapie gegeven worden. In de andere gevallen wordt CPA enkel in het begin van de cyclus gegeven (Hammerstein systeem of *reversed sequence*). Reden hiervoor is dat CPA zich opstapelt in het vetweefsel. Bij laattijdig stopzetten van de inname zal de ontrekkingsbloeding in de pilvrije week uitblijven. De meeste studies met CPA zijn gebeurd bij patiënten met hyperandrogenisme en studiegegevens over het effect van CPA op AGA alleen zijn niet eenduidig.¹ De meeste studies raden een dosis CPA aan van ofwel 50 mg dagelijks ofwel 100 mg dag 1 t/m 15 van de maand. Dit zijn hoge doseringen die bij veel patiënten tot bijwerkingen leiden: gewichtstoename, mastodynie, gemoedswisselingen, verminderd libido en nausea. Daarom is het verdedigbaar met een lagere dosis te starten en zo nodig op te hogen volgens tolerantie bij de patiënte.

SPL wordt in de VS veel gebruikt omdat CPA daar niet verkrijgbaar is. Opnieuw zijn studies vooral gebeurd bij patiënten met hyperandrogenisme en de resultaten bij AGA niet eenduidig.¹ SPL remt de productie van androgenen in de bijnier en het is een

AR-blokker. Minimale effectieve dosis in monotherapie is 100 tot 200 mg per dag. Deze hoge dosis kan tot bijwerkingen leiden, vooral hyperkaliëmie. Vooral in het begin van de therapie zijn bloedcontroles wenselijk. Ook bloeddrukverlaging, urticaria, mastodynie, gemoedswisselingen en onregelmatige menses behoren tot mogelijke neveneffecten. Daarom kan het wenselijk zijn SPL in een lagere dosis (50 mg) te combineren met een ander middel.

FL is een niet-steroïdaal anti-androgeen. Het blokkeert de AR, beïnvloedt de hypothalamo-hypofysaire as en remt 17.20-desmolase in de bijnier waardoor DHEA en DHEAS dalen. 1. Het grote probleem bij FL is de hepatotoxiciteit die zelfs fataal kan zijn.¹ Het geeft ook vaak aanleiding tot diarree. In monotherapie (dosis 250 mg per dag) is FL om deze redenen niet bruikbaar. Het kan in lagere dosis wel met een ander middel gecombineerd worden. Bij hyperandrogenisme, vooral in geval van insuline-resistentie (IR) wordt het vaak gecombineerd met metformine.

5αR-remmers

Te noteren valt dat 5αR-remmers niet geregistreerd zijn voor behandeling van AGA bij de vrouw al worden zij wel voorgeschreven aan vrouwen. Dit stelt medicolegale problemen. Finasteride werd eind vorige eeuw bestudeerd in een dosis van 1 mg per dag bij postmenopauzale vrouwen en bleek geen effect te hebben. 1. Latere studies bij premenopauzale vrouwen met hogere dosissen (2,5 mg) toonde wel effect en werd gecombineerd met een oraal contraceptivum. 1. Bijwerkingen van finasteride bij vrouwen zijn minder frequent dan met antiandrogenen maar komen wel voor. Vooral gewichtstoename wordt door patiënten gemeld.

Supplementen

Gericht supplementeren bij bewezen tekorten is niet zonder nut. Hiervan is echter minder effect op het haarverlies zelf te verwachten dan bij behandeling van TE.¹⁵ Studies vermelden wel een verbetering van de kwaliteit van de haarvezel na inname van supplementen waaronder zwavelhoudende aminozuren, oligo-elementen, vitamine B, C, E en antioxidanten.^{16,17} Vaak geeft het innemen van een supplement ook psychische ondersteuning aan de patiënt.

TRICHODYNIE

Trichodynie of haarpijn komt voor bij een derde van de patiënten die raadplegen voor haarverlies.¹⁸ Meestal gaat het om vrouwen.¹⁹ 76% van de patiënten met trichodynietklachten vertonen psychiatrische problemen waaronder depressie, obsessieve persoonlijkheidsstoornissen en angststoornissen.¹⁸ Er is geen evenredigheid tussen de ernst van de trichodynie en de ernst van het haarprobleem. Soms is er roodheid waarneembaar en kleine telangiëctasieën.¹⁹ Topica worden vaak niet verdragen. Men kan hier spreken van *the difficult red scalp* naar analogie met

the difficult red face... De last kan zo erg zijn dat medicamenteuze behandeling nodig is: antidepressiva of anxiolytica. Een speciale vorm van trichodynie is trichoknesis of *itchy hair*.²⁰

LITERATUUR

1. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R. *Hair Growth and Disorders*: Springer Verlag. ISBN 978-3-540-46908-7.
2. Xiao-Sheng Zhuang, Yoy-You Zheng, Jia-Jia Xu, et al. Quality of life in women with female pattern hair loss and the impact of topical minoxidil treatment on quality of life in these patients. *Exp Ther Med* 2013;6(2):542-6.
3. Yamazaki M, Miyakura T, Uchiyama M, et al. Oral finasteride improved the quality of life of androgenetic alopecia patients. *J Dermatol* 2011;38:773-7.
4. Harth W, Gieler U, Kusnir D, Tausk FA. *Clinical Management in Psychodermatology*. Springer Verlag. ISBN 978-3-642-07108-9.
5. Hoes G. Valstrikken en fouten in de dermatologie. *Skin* 2014;17(2):28-30.
6. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *National Alopecia Areata Foundation*. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):440-7.
7. Shapiro J, Wiseman H, Lui H. Practical management of hair loss. *Can Fam Physician* 2000;46:1469-77.
8. Guarrera M, Semino MT, Rebora A. Quantitating hair loss in women: a practical approach. *Dermatol* 1997;194(1):12-6.
9. Meuleman V. Diagnose en behandeling van de patiënt met diffuus haarverlies. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2010;20(9):528-33.
10. Jain N, Doshi B, Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology* 2013;5(4):170-8.
11. Guidot F. Aan de opperhuid. *Skin* 2014;17(3):27-9.
12. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidente base (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 Suppl 6:S1-57.
13. Geiger CM, Sorenson B, Whaley PA. Stability of minoxidil in Espumil foam base. *Int J Pharm Compd* 2013;17(2):165-7.
14. Venkataram Mysore. Finasteride and sexual side effects. *Indian Dermatol Online J* 2012;3(1):62-5.
15. Park SY, Na SY, Kim JH, et al. Iron plays a certain role in patterned hair loss. *J Korean Med Sci* 2013;28(6):934-8.

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

SAMENVATTING

In deze bijdrage wordt de aanpak van haarverlies zonder onderliggende dermatose besproken (niet-cicatriciële alopecie). Zowel de diagnostische aanpak als behandelingswijzen worden op een zo praktisch mogelijke manier samengevat.

TREFWOORDEN

haarverlies – niet-cicatriciël – praktische aanpak

SUMMARY

In this review the management of non cicatricial alopecia is discussed. Diagnostic tools and available treatments are discussed in as practical way as possible.

KEYWORDS

hair loss – non cicatricial – practical approach

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Microbioom en huidziekten

P.L.J.M. Zeeuwen, J.Schalkwijk

Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. P.L.J.M. Zeeuwen

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500HB Nijmegen

E-mail: Patrick.Zeeuwen@Radboudumc.nl

MICRO-ORGANISMEN OP DE HUID

De huid is steriel in utero, maar al snel na de geboorte wordt het stratum corneum gekoloniseerd door micro-organismen uit de omgeving, die zich weldra ontwikkelen tot een complex microbieel ecosysteem dat in evenwicht is met zijn gastheer. Deze eerste kolonisten bepalen vanaf het prille begin hoe ons immuunsysteem gaat werken en of het al dan niet goed reageert op gastheereigen (commensalen) en pathogene micro-organismen. De

gehele microbiële gemeenschap die op en in ons lichaam leeft, wordt wel het humane microbiom genoemd. Het huidmicrobiom omvat alle micro-organismen die gevonden zijn op alle afzonderlijke huidoppervlakten bij elkaar.¹ De schatting is dat in totaal een miljoen micro-organismen, bestaande uit meer dan honderd verschillende species, elke vierkante centimeter van onze huid koloniseren.² De diversiteit van het humane microbiom wordt per individu bepaald door verschillende factoren zoals levensstijl, genetische aanleg, overdracht van niet-residente micro-organismen, en demografische- en omgevingskenmerken van de gastheer.³ Tot voor kort werden individuele microbiële species afzonderlijk bestudeerd in vitro. Het is echter maar voor minder dan 1% van alle micro-organismen mogelijk om deze in een laboratorium te kweken. Een ander nadeel is dat sommige bacteriën afkomstig van een complexe microbiële gemeenschap in vitro langzamer groeien en daardoor overgroeid worden door bacteriën die beter aangepast zijn aan de kweekomstandigheden in een laboratorium. Dit leidt dan tot een onderschatting van de diversiteit en een artificiële verschuiving van de relatieve hoeveelheden van bepaalde bacteriële groepen. De enorme vooruitgang in computer- en *high-throughput* sequentietechnologieën heeft het de laatste jaren mogelijk gemaakt om deze miljoenen micro-organismen nu wel te bestuderen, en dan niet elk afzonderlijk, maar simultaan als complexe gemeenschap in zijn geheel en geoogst in hun natuurlijke omgeving.⁴ Deze vorm van DNA-onderzoek wordt metagenomics genoemd.

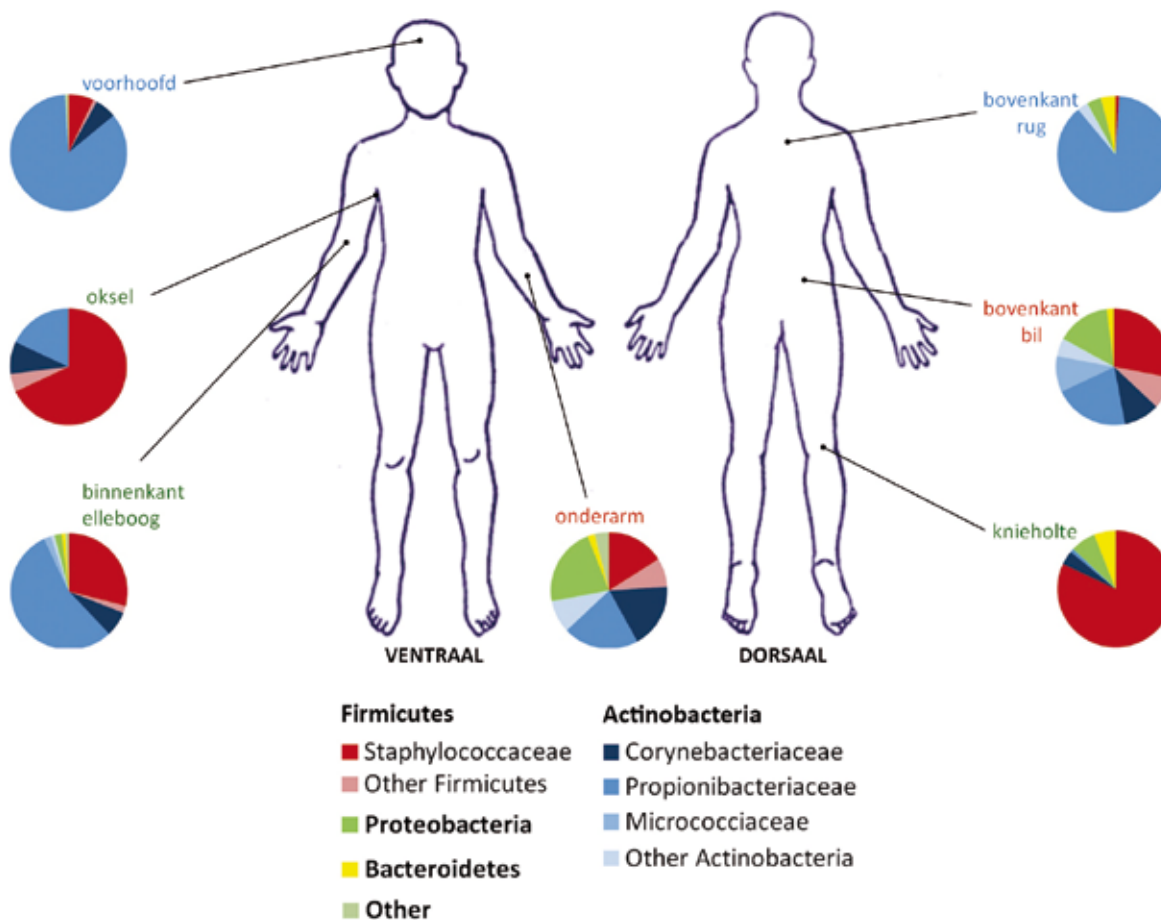
Transiënte en residente micro-organismen vormen het microbiom op onze huid. De transiënte huidmicrobiota bestaat uit micro-organismen afkomstig uit de leefomgeving die zich maar tijdelijk op de huid vestigen, terwijl de residente huidmicrobiota beschouwd wordt als normale commensale microbiota die permanent op onze huid aanwezig is. De diversiteit van deze permanente en tijdelijke huidmicrobiota is afhankelijk van de locaties op het lichaam, die allemaal onderscheidende eigenschappen hebben zoals zuurtegraad, vochtigheid, en zout- en talggehalte. Ook intrinsieke factoren (bijvoorbeeld genetische achtergrond, leeftijd en geslacht) en externe individuaafhankelijke factoren zoals beroep, levensstijl, leefomgeving, en het gebruik van antibiotica en cosmetica, zijn bepalend voor de samenstelling van het huidmicrobiom. De humane commensale huidmicrobiota houdt de kolonisatie van potentiële pathogene micro-organismen onder controle, en het moduleert en onderhoudt tevens het aangeboren immuunsysteem van de huid. Dit alles bij elkaar geeft aan dat een goede huidmicrobiota belangrijk is voor onze gezondheid.⁵ Onder normale omstandigheden, dat wil zeggen bij een gezond persoon, leeft onze huid vredig en in goede harmonie met commensale bacteriën. Verstoring van deze homeostatische relaties tussen de gastheer en zijn microbiom heet dysbiosis. Deze verstoring kan het resultaat zijn van een veranderde samenstelling van de bacteriële compositie, een verstoorde

immuunrespons, of beide, en zou een drijvende factor kunnen zijn in ontstekingsziekten van de huid zoals bij atopisch eczeem en psoriasis.

HUIDMICROBIOOMSTUDIES

Recentelijk hebben de eerste microbiomstudies aangetoond dat er een aanzienlijk grotere diversiteit aan micro-organismen op onze huid aanwezig is dan werd verondersteld op basis van in-vitrokweek-experimenten. In deze studies zijn er bij gezonde vrijwilligers samples genomen van de bovenkant van de opperhuid. Hieruit is duidelijk geworden dat de bacteriële diversiteit hoofdzakelijk afhangt van de locatie op het lichaam, dat ons huidmicrobiom erg varieert tussen personen onderling, en dat de populatie aan organismen redelijk stabiel blijft in de tijd.^{6,7} Het blijkt tevens dat het huidmicrobiom van gezonde vrijwilligers grofweg kan worden onderverdeeld in vier verschillende fyla: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria en Bacteroidetes. Verder werd aangetoond dat specifieke bacteriën geassocieerd zijn met vochtige, droge en talgrijke delen van de huid (figuur 1). Bijvoorbeeld *Staphylococcus*- en *Corynebacterium*-organismen koloniseren graag de vochtige gedeelten van ons lichaam zoals de oksel, de binnenkant van de elleboog en de knieholte, terwijl *Propionibacterium*-organismen in grote hoeveelheden voorkomen op talgrijke huidoppervlakten zoals het voorhoofd, de rug en het stukje huid achter het oor. De droge gebieden van de huid, zoals de onderarm, de onderrug en delen van de hand worden door microbiota met de grootste diversiteit gekoloniseerd, terwijl de absolute aantallen er het laagst zijn.

Het is belangrijk te beseffen dat de meeste studies naar het microbiom van de huid dusver zijn uitgevoerd onder statische omstandigheden op de buitenste superficiële huidlaag van gezonde vrijwilligers. Recentelijk hebben wij een studie gepubliceerd waarin we de dynamiek van rekolonisatie hebben bestudeerd na artificiële verwonding van de huid.⁸ Door middel van het herhaaldelijk opbrengen en aftrekken van stukjes plakband zijn de bovenste huidlagen verwijderd van de bovenkant van de bil, net onder de broekrand, waardoor een schaafwondje ontstaat. Uit onze studie bleek dat micro-organismen niet uniform zijn verdeeld in het stratum corneum. De meeste bacteriën werden, niet verwonderlijk, gevonden in de oppervlaktelaag van het stratum corneum, terwijl in de laag die grenst aan het stratum granulosum minder tot weinig bacteriën werden gedetecteerd. Desondanks zijn er dus ook in de diepere lagen van het stratum corneum bacteriën aanwezig. Het microbiom van de superficiële huid en de diepere lagen van het stratum corneum verschillen echter significant van elkaar. In de diepere lagen van het stratum corneum werd een toename gevonden van relatieve hoeveelheden Firmicutes (vertegenwoordigd door *Staphylococcus*), en een afname van Actinobacteria (*Propionibacterium*). Over het geheel gezien werd zoals verwacht een grote inter-individuele variabiliteit waargenomen. Heel



Figuur 1. Topografische verdeling van bacteriën op bepaalde huidlocaties. Samenstelling van de microbiota is weergegeven op phylum- (stam) en familieniveau. Vochtige locaties zijn weergegeven in het groen, droge in het rood, en talgrijke in het blauw. Data van Zeeuwen et al. behalve die voor de onderarm, knieholte en rug (uit Human Microbiome Project, NIH).

verrassend bleek er een sterk effect van het geslacht op de compositie van het huidmicrobioom te zijn. Over het algemeen lieten de mannen een grotere bacteriële diversiteit zien in vergelijking tot de vrouwen. De dynamiek van rekolonisatie van beschadigde huid liet initieel zien dat het microbioomprofiel van de beschadigde huid substantieel verstoord was tot zelfs na twee weken, vergeleken met onbeschadigde superficiële huid. Het bleek echter dat de samenstelling van de huidmicrobiota op dag 1 na beschadiging heel erg lijkt op onbeschadigde superficiële huid, terwijl het microbioomprofiel van de wond gedurende de twee weken veranderde naar de microbiële compositie zoals die gevonden was in de diepere lagen van het stratum corneum. Gebaseerd op deze bevindingen hebben we een werkingsmodel gemaakt dat laat zien dat er een kortdurende rekolonisatie van de beschadigde huid is met microbiële componenten afkomstig van de omliggende superficiële huidlaag, en dat dit transiënte microbioom daarna wordt vervangen door het microbioom dat de diepere lagen van het stratum corneum bevolkt. Gedurende het rekolonisatieproces stimuleren het microbioom van de gastheer en binnenkomende bacteriën uit de omgeving de huid om antimicrobiële eiwitten en ontstekingsmoleculen tot expressie te brengen. Deze gastheerspecifieke aangeboren immuunrespons helpt de huid om de wond te slui-

ten, wat resulteert in een herstelde functie van de huidbarrière waarin epidermale huidcellen in evenwicht zijn met het lokale microbioom.⁸

MICROBIOTA EN HUIDZIEKTEN

De pathogenese van verschillende huidziekten wordt al lange tijd in verband gebracht met veranderingen in samenstelling van de huidmicrobiota. Hieronder worden de tot nu toe uitgevoerde microbioomstudies van de meest voorkomende huidziekten besproken. Tevens wordt een kort overzicht gegeven van recente gedachten over micro-organismen en hun relatie tot huidziekten van het gelaat en de hoofdhuid.

Psoriasis

De eerste microbioomstudie in patiënten met psoriasis (n=6) liet zien dat de bacteriële compositie van de lesionale huid veel diverser is dan de huid van gezonde vrijwilligers of de niet-lesionale huid van psoriasispatiënten.⁹ Het meest voorkomende en diverse fyllum in lesionale huid was Firmicutes, terwijl het genus *Propionibacterium* significant was ondervertegenwoordigd vergeleken met niet-lesionale psoriasishuid en normale huid van gezonde vrijwilligers. Deze data zijn echter in contrast met een hierop volgende studie, die aantoonde dat de

microbiële diversiteit in lesionale psoriasisishuid (n=5) juist is verminderd, dat Firmicutes het meest voorkomende fyllum is (zowel bij patiënten als controles), maar dat in psoriasislaesies de aantallen Proteobacteria hoger zijn.¹⁰ Een groot verschil tussen beide studies is de manier van sampleafname; in de eerste studie werden swabs van de superficiële huid genomen en in de tweede studie werden biopten afgenomen voor microbioomanalyse. Een overeenkomst tussen beide studies is de ratio *Streptococcus* versus *Propionibacterium*, die in psoriasislaesies significant was verhoogd in vergelijking tot gezonde controles. In een zeer recent artikel (van dezelfde groep als de eerste studie; maar nu een grotere groep van 51 patiënten, sampleafname weer met swabs) werd gemeld dat er nu een trend tot verminderde taxonomische diversiteit bleek te zijn in lesionale psoriasisishuid.¹¹ Tevens rapporteerden ze dat de psoriasismicrobiota verrijkt is met Firmicutes en Actinobacteria, terwijl gezonde huid meer geassocieerd is met Proteobacteria. Alle drie de studies laten echter een slechte sequentiediepte zien, dat wil zeggen lage aantallen (~1000-1500 per sample) geanalyseerde sequenties. Uit onze eigen ervaringen met microbioomsamples van psoriasispatiënten blijkt dat deze ernstig vervuild zijn met eukaryotisch DNA, dat waarschijnlijk te wijten is aan de humane celkernen die meekomen als je een sample neemt van de parakeratotische psoriasisishuid. Geen van de drie bovengenoemde studies vermeldt echter dit probleem.

Atopisch eczeem

De aanwezigheid van *Staphylococcus aureus*, die gevonden wordt op de lesionale huid van meer dan 90% van alle eczeempatiënten, wordt geacht een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van deze huidziekte.¹² In een recent artikel is de microbiotasamenstelling bepaald van gemiddeld tot zeer ernstig aangedane kinderen met atopisch eczeem (n=12).¹³ Hun microbiom is bepaald op baseline, gedurende opvlamming van hun ziekte, en na behandeling met medicijnen. Huidsamples voor microbioomanalyse werden genomen uit de knieholte, de binnenkant van de elleboog en als controle de binnenkant van de onderarm. Over het geheel genomen laten de binnenkant van de elleboog en de knieholte bij de eczeempatiënten een veel lagere microbiotadiversiteit zien dan wanneer deze vergeleken worden met dezelfde lichaamsplekken bij gezonde vrijwilligers. Analyses van de bacteriële classificaties van de samples tonen dat de relatieve hoeveelheid *Staphylococcus aureus*, en verassend ook die van de huidcommensaal *Staphylococcus epidermidis*, is toegenomen gedurende klinische ziekteactiviteit. Dit terwijl species van het genus *Streptococcus*, *Propionibacterium*, en *Corynebacterium* in aantallen toenemen tijdens therapie. Dit suggereert dat het veranderende milieu van de lesionale atopisch eczeemhuid misschien wel een goed micromilieu en substraat is voor specifieke (*Staphylococcal*) soorten. De auteurs komen vervolgens met de volgende hypothese; als onbehan-

delde ziekte een gereduceerde diversiteit laat zien en hoge *Staphylococcus* hoeveelheden (vergeleken met baseline en na behandeling), dan zal een toegenomen hoeveelheid *Staphylococcus* en vermindering van de microbiële diversiteit vooraf gaan aan het verergeren van de ziekteactiviteit bij atopisch eczeem. Om dit te bewijzen zul je echter langdurige microbiomstudies moeten doen waarin patiënten langdurig gevolgd worden, waarna er dan misschien een verband gelegd kan worden tussen de invloed van micro-organismen en ziekte en gezondheid. De betrokkenheid van *Staphylococcus aureus* bij eczeem werd recentelijk geclaimd door de identificatie van een *Staphylococcus aureus* afkomstig deltatoxin als potente inducer van mestceldegranulatie en productie van IgE en IL-4, wat kenmerken zijn van atopisch eczeem.¹⁴ De auteurs suggereren dat dit een mechanistische link is tussen *Staphylococcus aureus*-kolonisatie en allergische huidziekten. In deze muizenstudie hebben de onderzoekers de muizen echter vooraf geschoren en gestript, waardoor hun huidbarrière doorbroken was. Alleen hierdoor kon het toxine dus door de huid komen, wat bij een intacte huid nooit het geval zou zijn geweest. Ons idee hierover is dat de *Staphylococcus aureus*-organismen misschien wel betrokken zijn bij de instandhouding van de eczeemlaesies, maar zeker niet oorzakelijk zijn.^{15,16}

Seborroïsch eczeem en roos

De hoofdhuid is een uniek stukje humane huid vanwege de hoge folliculaire dichtheid en hoge talgproductie. Tevens is de omgeving er relatief warm en donker wat het uitermate geschikt maakt voor superficiële schimmelinfecties die vaak gerelateerd zijn met aandoeningen van de hoofdhuid.¹⁷ De etiologie van roos en seborroïsch eczeem is in verband gebracht met *Malassezia globosa* en *Malassezia restricta*, die zijn geïdentificeerd als de overheersende schimmels op zowel normale hoofdhuid als huid met seborroïsch eczeem of roos.¹⁸ Ook de mate van talgproductie en individuele susceptibiliteit spelen een rol bij deze aandoeningen. Een exact mechanisme hoe *Malassezia* spp., waarschijnlijk gevoed door sebum, deze hoofdhuidaandoeningen veroorzaken, is echter nog niet duidelijk. Een kleine pyrosequencingstudie naar de schimmelmicrobiota (mycobioom) in gezonde hoofdhuid (n=5) en die met roos (n=2!) liet echter zien dat de fyta Ascomycota (*Acremonium* spp.) en Basidiomycota (*Filobasidium* spp.) de overheersende schimmels zijn.¹⁹ Een tweede grotere mycobioomstudie bij gezonde vrijwilligers (n=10, 14 plekken op het lichaam waaronder het achterhoofd) liet echter weer zien dat *Malassezia globosa* en *Malassezia restricta* de meest voorkomende schimmels op het achterhoofd zijn.²⁰

Rosacea

Rosacea is een veel voorkomende chronische inflammatoire huidaandoening van het gelaat die wordt gekenmerkt door blozen, blijvende roodheid, papels en pustels en couperose. De exacte pathogenese van rosacea is echter niet bekend.²¹

Afwijkingen in de haar/talgklierunit, disregulatie van het neurovasculair en immuunsysteem, het spijsverteringsstelsel (dieet), omgevingsfactoren (warmte, blootstelling aan zonlicht, cosmetica), micro-organismen, en een genetische component worden als mogelijke oorzaak genoemd.²² De micro-organismen die geassocieerd zijn met rosacea zijn onder andere *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia pneumoniae*, en de microbiota van *Demodex-folliculorum*-mijten.²³ De meeste studies zijn echter controversieel en overtuigend bewijs voor een rol in de pathogenese van deze aandoening wordt niet geleverd. De enige microbiomstudie tot nu toe betreft de analyse van de microbiota afkomstig van *Demodex*-mijten die geïsoleerd zijn van de huid van rosaceapatiënten.²⁴ Deze preliminaire studie laat zien dat de *Demodex*-microbiota van verschillende subtypen rosacea (onder andere **erythemateuze teleangiectatische rosacea** en **papulopustuleuze rosacea**) van elkaar te onderscheiden zijn. Een reden voor deze gevonden diversiteit zouden gastheersverschillen (aangeboren immuunrespons, nutriëntensamenstelling van huidniches) kunnen zijn, maar dit dient in vervolgstudies te worden onderzocht.

Acne

Acne vulgaris is een veelvoorkomende aandoening van onder andere het gelaat waarbij verondersteld wordt dat *Propionibacterium acnes* een belangrijke pathogene rol speelt²⁵, dit ondanks het feit dat *P. acnes* een in grote getale voorkomende commensale huidbacterie is.⁶⁻⁸ Een relatief grote microbiomstudie, waarin de haar/talgklierunits van de neus zijn gekarakteriseerd, liet inderdaad zien dat *P. acnes* hier het meest dominante micro-organisme is.²⁶ Verrassend was dat bepaalde dominerende *P. acnes*-stammen die erg op elkaar leken geassocieerd bleken met acnepatiënten, terwijl meer diverse en andere stammen gevonden werden bij gezonde individuen. Dus naast gastheerspecifieke kenmerken zoals hormoonniveau, talgproductie en fysische veranderingen in de haar/talgklierunits, zouden specifieke pathogene *P. acnes*-stammen kunnen bijdragen aan het ontstaan van acne vulgaris. In een vervolgstudie werd een vergelijkende genomische analyse uitgevoerd op 82 *P. acnes*-stammen.²⁷ Men vond specifieke genetische elementen die verschillen tussen de *P. acnes*-soorten, die mogelijk een verklaring zou kunnen geven of een *P. acnes*-soort functioneert als een commensaal in een gezond individu of als een pathogeen in ziekte (acne).

CONCLUSIE

Het aantal studies naar het huidmicrobiom in ziekte en gezondheid, en zeker die in relatie tot huidziekten van het gelaat en de hoofdhuid, is tot op heden nog erg beperkt. De literatuur laat tot nu voornamelijk inventariserende en beschrijvende stu-

dies zien. Om de invloed van micro-organismen in ziekte en gezondheid daadwerkelijk goed te onderzoeken zouden er langdurige microbiomstudies moeten worden uitgevoerd. Ook studies die de dynamiek van het microbiom onderzoeken (bijvoorbeeld gedurende behandeling met een medicijn), en de aangeboren immuunrespons van de gastheer op dit veranderende microbiom zullen meer duidelijkheid kunnen verschaffen op de complexe relatie tussen de aanwezige microbiota en de epidermis.

LITERATUUR

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
2. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244-53.
3. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, et al. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol* 2011;11:839-48.
4. Kuczynski J, Lauber CL, Walters WA, et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet* 2012;13:47-58.
5. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011;476:393-4.
6. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694-7.
7. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190-2.
8. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome biology* 2012;13:R101.
9. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE* 2008;3:e2719.
10. Fahlen A, Engstrand L, Baker BS, et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2012;304:15-22.
11. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome* 2013;1:31.
12. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
13. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
14. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus delta-toxin* induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401.
15. Voormolen S. De huid vol bacteriën en schimmels. In: *NRC Handelsblad. Wetenschapshijlage*. 2 November 2013.

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

SAMENVATTING

In 2008 startte het National Institute of Health in Bethesda, VS het *Human Microbiome Project* met als doel de microbiële gemeenschap, ofwel het microbiom, van verschillende plekken van het menselijk lichaam te karakteriseren en de rol van deze micro-organismen in ziekte en gezondheid te analyseren. De verwachting was dat een beter zicht op de microbiële compositie en de functie van die micro-organismen op en in ons lichaam zou kunnen leiden tot een meer effectieve manier om ziekten te diagnosticeren, te behandelen en indien mogelijk te voorkomen. In dit artikel zal een overzicht worden gegeven betreffende het microbiomonderzoek van de huid en de relatie van micro-organismen tot huidziekten.

TREFWOORDEN

microbiom – psoriasis – atopisch en seborroïsch eczeem – rosacea – acne

SUMMARY

The US National Institute of Health-funded Human Microbiome Project Consortium started 6 years ago to characterize the human microbial communities (microbiota) present at specific body sites, and to analyze the role of these microbes in human health and disease. It was expected that more knowledge of our microbiome leads to more effective ways to diagnose, treat and eventually prevent diseases. This paper reviews the skin microbiome research and the relation of microorganisms to skin diseases.

KEYWORDS

microbiome – psoriasis – atopic and seborrhoeic dermatitis – rosacea – acne

Behandelingen van actinische keratosen: een overzicht

J.P.H.M. Kessels¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², K. Mosterd²

¹. *Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), en GROW-School for Oncology and Developmental Biology, MUMC+, Maastricht*

². *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), en GROW-School for Oncology and Developmental Biology, MUMC+, Maastricht*

Correspondentieadres:

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl

Actinische keratose (AK) is een van de meest gestelde diagnosen in de dermatologische praktijk.¹ Het betreft een chronische premaligne huidaandoening die wordt veroorzaakt door een hoge zonexpositie. AK's bevinden zich dan ook voornamelijk op zonblootgestelde lichaamsdelen zoals gelaat en vertex.¹ Het fenotype van de Nederlandse en Belgische populatie met haar lichte huidtype heeft een hoger risico ten opzichte van de donkere huidtypen. Flohil et al. vonden een prevalentie van AK's van 49% bij mannen en 28% bij vrouwen boven de 45 jaar in Nederland.² Het aantal nieuw gediagnosticeerde laesies in Nederland wordt momenteel geschat op 160.000 per jaar. Naar verwachting zal het aantal

patiënten met AK de komende tijd alleen maar toenemen, als gevolg van een al opgelopen zonblootstelling gedurende het leven.³ AK's recidiveren vaak, waardoor een patiënt herhaaldelijk behandeld moet worden. Daarnaast is het van belang zich te realiseren dat niet alle actinische beschadiging zichtbaar is: subklinisch is er vaak een groter gebied met premaligne veranderingen aanwezig, de zogeheten *field cancerization*. Deze aanwezigheid van *field cancerization* wordt door muismodellen ondersteund.⁴ AK's kunnen lange tijd onveranderd blijven, maar ook in regressie gaan of juist transformeren tot een plaveiselcelcarcinoom (PCC).^{5,6} De algemene gedachte is dat behandeling van de AK's het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom kan verkleinen. Of een AK daadwerkelijk in een PCC kan ontaarden en hoe groot het risico daarop is, is echter onduidelijk. De verschillende studies die dit principe onderzochten tonen een enorme range die varieert tussen de 0,025% tot 16% per AK per jaar.^{5,7} In de Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd om alle AK's te behandelen. Bij de behandeling van AK's kan er gekozen worden voor gerichte behandeling van de zichtbare laesies of behandeling van een heel gebied. Het belangrijkste argument voor behandeling van het gehele gebied is het feit dat subklinische laesies ook behandeld worden.⁸ Het in een vroeger stadium

behandelen zou gepaard gaan met minder heftige huidreacties en een beter cosmetisch resultaat. Er is veel keus in behandelingen met verschillende resultaten in effectiviteit, bijwerkingen en cosmetisch resultaat.⁹ Cryotherapie met vloeibare stikstof is wereldwijd de meest toegepaste behandeling voor AK's. Voor solitaire AK's is cryotherapie een effectieve, gemakkelijk uit te voeren en goedkope behandeling.⁹ Echter, voor behandeling van een door *field cancerization* aangedaan gebied is cryotherapie erg pijnlijk en heeft het een te hoog percentage recidieven.¹⁰ Binnen nationale en internationale richtlijnen geniet cryotherapie derhalve niet de voorkeur als veldbehandeling.¹¹⁻¹⁴

Voor een veldbehandeling kunt u op dit moment kiezen uit de volgende mogelijkheden: fotodynamische therapie (PDT), topicaal 5-fluorouracil (5-FU), topicaal imiquimod, topicaal ingenol mebutate (IM), chemische peeling en laserchirurgie. In de praktijk zijn momenteel 5-FU-crème en PDT de twee meest toegepaste behandelingen in Nederland. In de huidige Nederlandse richtlijn voor AK wordt geen voorkeursbehandeling aanbevolen.¹¹ De therapiekeuze hangt daarom vooral samen met de voorkeuren van de arts en patiënt.

In 2012 verscheen een cochrane review over de behandelingen van AK's. Hierin concludeerden Gupta et al. dat er meer directe vergelijkende studies tussen de veel gebruikte veldbehandelingen nodig zijn om tot de beste behandeling bij patiënten met AK te komen.¹⁵ De meest recente poging om de beste therapie te definiëren werd recentelijk door dezelfde groep ondernomen door middel van een netwerk meta-analyse van acht interventies voor AK (cryotherapie, topicaal diclofenac 3%, 5-aminolevulinaat (ALA) PDT, topicaal 5-FU 0,5% of 5%, topicaal imiquimod (IMI) 5%, topicaal ingenol mebutate (IM) 0,015% of 0,05%, methylaminolevulinaat (MAL) PDT en placebo/vehikel.¹⁶ Op basis van deze netwerkmeta-analyse was de volgorde van superioriteit van de interventies als volgt: 5-FU 5% > 5-FU 0,5% > 5-ALA-PDT = IMI 5% = IM = MAL-PDT > cryotherapie > diclofenac 3%. De primaire uitkomstmaat was hierbij *patient complete clearance*, dus de proportie patiënten die geheel laesievrij was na behandeling. Op basis van deze meta-analyse zou 5-FU 5% dus de behandeling van eerste keus moeten zijn voor de AK-patiënt. Een dergelijke meta-analyse kent echter veel beperkingen en deze conclusie is derhalve lastig te implementeren in de kliniek. Een overzicht van de resultaten van de meest

gebruikte behandelingen vindt u in dit artikel. Er worden in de verschillende studies verschillende uitkomstmaten gebruikt. Een verklaring van de meest beschreven uitkomstmaten vindt u in tabel 1.

OVERZICHT LITERATUUR

Cryotherapie

Bij behandeling met cryotherapie wordt met vloeibare stikstof het aangedane weefsel bevroren. De duur van de applicatie wisselt van enkele seconden tot ruim 20 seconden. De behandeling wordt één keer herhaald om tot de zogenoemde vriesdooicyclus te komen. Hoewel cryotherapie vaak gebruikt wordt, zijn er weinig gerandomiseerde studies (RCT's) waarin deze behandeling vergeleken wordt met alternatieven. *Clearance rates* (CR) bij solitaire AK's variëren tussen de 75% en 98%.¹⁷ Het recidiefpercentage van de behandelde laesies wordt geschat tussen de 1,2% en 25% van de AK's na 12 maanden follow-up. Szeimies et al. vergeleken MAL-PDT met cryotherapie bij 193 patiënten met in totaal 699 AK's. De primaire uitkomst was een CR van 100%. Dit werd gezien bij 69% van de AK's in de MAL-PDT-groep versus 75% in de cryochirurgiegroep. Dit verschil was niet statistisch significant. Beide behandelingen waren effectiever bij dunner AK's (Olsen graad I,II), vergeleken met dikkere laesies (Olsen graad III).^{18,19} Een andere studie vond dat de histologische CR (32%) significant lager was dan de initiële klinische CR (68%).²⁰ Dezelfde auteurs vonden ook dat de histologische *clearance* wel hoger was na topicale therapie (imiquimod en 5-FU) voor AK's in het hoofd-halsgebied. Na 1 jaar had slechts 4% van de behandelde patiënten na cryotherapie klinisch geen rest-AK meer. Deze data pleiten tegen het wijdverspreide gebruik van cryotherapie als (veld-)behandeling voor AK's. Cryotherapie is overigens ook geen geschikte behandeling voor multipole of subklinische AK's; behandeling veroorzaakt een tweedegraadsverbranding en kan uitgebreide verlittekening tot gevolg hebben.¹¹⁻¹⁴

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie (PDT) is een behandeling die in het ziekenhuis wordt uitgevoerd met 5-aminolevulinaat (ALA) of methylaminolevulinaat (MAL) als topicale agentia. Voorheen werd ALA door ziekenhuizen zelf geproduceerd. Echter momenteel is er een geprefabriceerde nano-emulsie beschikbaar. Deze BF-200 ALA-gel ondervangt de problematiek

Tabel 1

Patient complete clearance rate (PCCR)	Proportie patiënten met 100% clearance van de laesies
Clearance rate (CR)	Proportie AK's met 100% clearance
Histologische clearance rate (HCR)	Proportie AK's met 100% clearance (histologisch bevestigd)
Partial clearance rate (PCR)	Proportie AK's met >75% laesie reductie t.o.v. baseline
Olsen gradatie	Graad I: licht palpabel Graad II: middelmatig dik en zichtbaar Graad III: erg dik en hyperkeratotisch

De meest beschreven uitkomstmaten kort verklaard.

van ALA-instabiliteit en heeft mogelijk verbeterde huidpenetratie.²¹ Behandeling met zowel ALA als MAL wordt vaak gecombineerd met belichting met een rode, niet-coherente lichtbron. Protocollen variëren echter en behalve de verschillende fotosensitizers, zijn er ook verschillen in lichtbron, fractioneringsschema's, aantal belichtingen en voorbereiding vóór behandeling. Een vergelijkende studie tussen ALA en MAL-PDT in de behandeling van AK's vond dat behandeling met BF-200 ALA resulteerde in een significant superieure *patient complete CR* vergeleken met MAL-PDT (78,2% versus 64,2%; $p < 0,05$). Follow-up van 6 en 12 maanden van de patiënten met *complete clearance* toonde verder dat de langetermijneffecten van BF-200 ALA PDT beter waren dan die van MAL-PDT, hoewel dit verschil niet significant was.²²

Het cosmetisch resultaat na PDT is excellent. Door de belasting die het met zich meebrengt om, vaak oudere, patiënten zelf weken te laten smeren en de daarbij mogelijk verminderde compliance, prefereren veel artsen een behandeling die in het ziekenhuis plaatsvindt. PDT is echter duur en het plaatselijk brandende gevoel ervaren veel patiënten als zeer pijnlijk, met als gevolg dat patiënten soms een volgende behandeling weigeren. In placebogecontroleerde RCT's met MAL-PDT, wordt 100% CR gezien in 69%-91% van de AK's, 3 maanden na behandeling met 1 of 2 behandelingsessies.^{17,18,23,24} In een RCT van Tarstedt et al. werd gekeken naar de effectiviteit van 2 belichtingen versus 1 belichting bij MAL-PDT: alle laesies met onvolledige respons werden een tweede keer behandeld na 3 maanden. Eén belichting bleek vrijwel even effectief te zijn als 2 belichtingen (CR: 81% versus 87%). Hyperkeratotische en niet-reagerende laesies hebben echter wel baat bij een tweede belichting (CR: 70% na 1 en 84% na 2 belichtingen).²⁴ In deze studie werden 37 laesies (19%) een tweede maal behandeld. De follow-up vond plaats 3 maanden na de laatste behandeling. De meeste studies beschrijven resultaten van 2 opeenvolgende belichtingen met een interval van 1 week en herbehandeling na 3 maanden bij onvoldoende respons. Nadelen van PDT zijn de eerder genoemde pijn, de behandelingsduur en de kosten. Het belangrijkste voordeel de compliance. Daglicht-PDT is relatief nieuw in dit veld en wordt in veel Europese landen al als standaardbehandeling toegepast. Wiegell et al. vergeleken de effectiviteit van behandeling met MAL-PDT gevolgd door belichting met daglicht met die van MAL-PDT met LED-belichting en vonden geen significant verschil in behandelingseffect ($p = 0,13$), met een CR van respectievelijk 79% en 71%.²⁵ Het behandelingseffect van daglicht-PDT hing daarbij niet af van de lichtintensiteit en belichting met LED was significant pijnlijker ($p < 0,0001$). Daglicht-PDT is momenteel nog geen standaardbehandeling in Nederland.

5-Fluorouracil

5-FU is een topicaal aan te brengen chemotherapeutische crème. De 5-FU-crème wordt 4 weken lang tweemaal daags door de patiënt zelf aangebracht.²⁶

Twee verschillende doseringen zijn in gebruik: 0,5% en 5%, waarbij enkel de laatste in Nederland en België geregistreerd is.²⁷ In veruit de meeste studies wordt echter de dosering van 0,5% gebruikt.¹⁵ Bij gelokaliseerde AK's worden *patient complete CR's* gezien van 43%-96%.^{15,28-30} Het recidiepercentage na 12-36 maanden varieert van 43%-44%.³¹ Bij behandeling met 5-FU is herhaling van de behandeling na 3 maanden niet gebruikelijk. Een RCT die imiquimod 5% vergelijkt met 5-FU 5% en cryochirurgie toont een initiële CR van respectievelijk 85%, 96% en 68%.²⁰ Na 1 jaar follow-up is slechts 28% van de met cryochirurgie behandelde patiënten recidievrij, vergeleken met 54% in de 5-FU-groep en 73% in de imiquimodgroep ($p < 0,05$). Een vergelijkbare studie die 5-FU 5% vergelijkt met imiquimod 5% toonde echter juist dat 5-FU 5% superieur is als veldbehandeling.²⁹ Er wordt een reductie gezien van het totaal aantal AK's na 24 weken follow-up in 94% na behandeling met 5-FU 5% vergeleken met 66% na behandeling met imiquimod 5% ($p < 0,05$). *Complete clearance* in de individuele patiënt werd bereikt in 84% van de 5-FU-patiënten vs. 24% van de imiquimodgroep ($p < 0,01$).³² Kurwa et al. onderzochten de effectiviteit van een enkele PDT-belichting vergeleken met 5-FU 5% crème tweemaal daags gedurende 3 weken in een gerandomiseerde links-rechtsvergelijking, zonder statistisch significant verschillend effect te vinden.³³ Een systematische review concludeerde dat behandeling van 5-FU 5% resulteerde in een reductie van 79,5% in het gemiddelde aantal laesies.³⁴ Krawtchenko et al. toonden echter weer geen verschil in zowel klinische als histologische *clearance* tussen imiquimod 5% en 5-FU 5% na 3 maanden follow-up.²⁰

Imiquimod

Met imiquimod 5% crème wordt over het algemeen behandeld in geval van gegeneraliseerde laesies. Behandeling bestaat uit dagelijkse applicatie gedurende 3 dagen per week voor 4 opeenvolgende weken. Vervolgens wordt er 4 weken niet gesmeerd. In geval van persisterende AK, kan hetzelfde schema van 4 weken worden herhaald. Verschillende studies onderzochten de effectiviteit van imiquimod, waarvan enkele reeds bij de vorige beschrijvingen werden genoemd. Een studie uit 2005 toonde een hogere *patient complete clearance* na imiquimodbehandeling (70%) vergeleken met 5-FU (52%).³⁵ Echter de 5-FU 0,5% werd hier gebruikt in plaats van zijn sterkere broertje. Krawchenko et al. vonden een vergelijkbare klinische en histologische *clearance* na behandeling met imiquimod en 5-FU 5%, echter het effect van imiquimod persisteerde in een hoger percentage patiënten. Na 12 maanden werd in 73% van de patiënten na imiquimod en 54% na 5-FU 5% een complete CR gezien na 12 maanden.²⁰ Het aantal patiënten in deze studie was echter klein. Alomar et al. onderzochten wel een grote groep van 259 patiënten die werden gerandomiseerd voor behandeling met imiquimod 5% of placebo. Hier werd een CR gezien van 55% in de imiquimodgroep na 4 maanden follow-up.³⁶ In

2004 vonden Lebwohl et al. in 45% van de patiënten *complete clearance*. De gemiddelde laesiereductie na imiquimod 5% bedroeg 83,3%. De follow-up in deze studie was echter slechts 2 maanden.

Ingenol mebutate

Ingenol mebutate (IM) gel is een relatief nieuw product. Het is door de FDA goedgekeurd sinds januari 2012 en door de Nederlandse zorgverzekeraars sinds oktober 2013 in het pakket opgenomen.^{27,37,38} IM induceert celdood en activeert het immuunsysteem. Het is daarmee een effectieve topicale behandeling gebleken.³⁹ IM-gel is geschikt voor veldbehandeling. Het belangrijkste voordeel van deze behandeling is het feit dat de gel slechts 2-3 opeenvolgende dagen door de patiënt zelf aangebracht hoeft te worden. De *downtime* is korter dan na behandeling van 4 weken met 5-FU of imiquimod. Aangezien de lokale huidreactie pas optreedt als de behandeling al klaar is (4-8 dagen na start van de behandeling), heeft dit naar verwachting een positief effect op de compliance. Lebwohl et al. hebben voor het eerst het klinisch effect van topicale IM onderzocht in een RCT. Gepoolde analyse van gelaat en romp toonde dat 42,2% van de patiënten *complete clearance* hadden van hun AK's 8 weken na behandeling, vergeleken met 3,7% in de placebogroep ($p < 0,001$). *Partial clearance* werd gezien in 63,9% van de patiënten behandeld met IM, vergeleken met 7,4% in de placebogroep ($p < 0,001$). Een mediane reductie in aantal AK's behandeld met IM van 83% werd gezien. Langetermijneffecten werden geëvalueerd, waarbij 1 jaar na de behandeling de laesiereductie ten opzichte van baseline nog 87,2% was in het gelaat en op de vertex. Voor de romp en extremiteiten was dit 86,8%.³⁸

Voorbehandeling

De meeste van bovengenoemde behandelingen lijken baat te hebben bij enige voorbehandeling. Milde curettage wordt in de praktijk vaak toegepast evenals, in Nederland, voorbehandeling met salicylzuur. In de literatuur wordt nog voorbehandeling met topicale retinoïden, diclofenac gel, hyaluronzuur of met gefractioneerde CO₂-laserbehandeling beschreven.¹⁵ Echter het bewijs dat dit een gunstig effect heeft op de effectiviteit ontbreekt.

CONCLUSIE

AK is een chronische aandoening met een hoge prevalentie, die naar verwachting de komende jaren nog blijft stijgen. Er zijn verschillende studies naar de beschikbare behandelingen, maar door een grote wisseling in protocollen zijn deze studies moeilijk te vergelijken. Het is derhalve niet duidelijk of er een behandeling superieur is qua effectiviteit. Een gerandomiseerde studie naar meerdere behandelings-

gen zou uitkomst bieden. Gezien de hoge recidiefpercentages is een follow-up van minimaal een jaar dan van belang. Het kostenaspect is een belangrijk maar tot op heden onderbelicht punt van aandacht, aangezien er door de hoge incidentie en chronische behandelduur grote kosten met de behandeling gepaard gaan.

LITERATUUR

1. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol* 2007;48(2):67-74; quiz 75-66.
2. Flohil SC, Leest RJ van der, Dowlatshahi EA, Hofman A, Vries E de, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1971-8.
3. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(4):650-3.
4. Hu B, Castillo E, Harewood L, et al. Multifocal epithelial tumors and field cancerization from loss of mesenchymal CSL signaling. *Cell* 2012;149(6):1207-20.
5. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):4-7.
6. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1(8589):795-7.
7. Gloster HM, Jr., Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996;22(3):217-26.
8. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159(6):1245-66.
9. Goldberg LH, Kaplan B, Vergilis-Kalner I, Landau J. Liquid nitrogen: temperature control in the treatment of actinic keratosis. *Dermatol Surg* 2010;36(12):1956-61.
10. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis* 2012;89(5):241-50.
11. Richtlijn actinische keratose; Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2012.
12. Forum ED. Update guideline on Actinic Keratoses. 2011.
13. Berker D de, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156(2):222-30.
14. Del Rosso JQ. Current regimens and guideline implications for the treatment of actinic keratosis: proceedings of a clinical roundtable at the 2011 Winter Clinical Dermatology Conference. *Cutis* 2011;88(1):suppl 1-8.
15. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD004415.

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

SAMENVATTING

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende premaligne huidziekte in Kaukasiërs. Er zijn circa 1 miljoen AK-patiënten in Nederland en er worden jaarlijks 160.000 nieuwe patiënten gediagnosticeerd. Van alle personen ouder dan 40 jaar heeft 25% AK. Hiermee is dit ziektebeeld de op één na meest voorkomende reden om een dermatoloog te bezoeken. Gedacht wordt dat een AK kan ontaarden in een plaveiselcelcarcinoom (PCC), maar hoe vaak dit gebeurt is niet bekend. In de literatuur wisselt de prevalentie van PCC ontstaan in een eerder gediagnosticeerd AK van 0,25-25%. In Nederland ontwikkelen jaarlijks 15.000 patiënten een cutaan PCC met een geschat aantal van 750 metastasen.

Een AK kan zich solitair presenteren, of er is een gebied met meerdere laesies. Behandeling wordt geadviseerd om het risico op maligne ontaarding te verkleinen. Voor de solitaire laesies is cryotherapie de eerste keus. Het is gemakkelijk uit te voeren en goedkoop. In geval van meerdere laesies is veldbehandeling geïndiceerd. De verschillende beschikbare behandelingen variëren in effectiviteit, kosten en bijwerkingen. De huidige literatuur hierover loopt echter sterk uiteen en in de huidige Nederlandse richtlijn voor AK vindt u dan ook geen duidelijke aanbevelingen voor therapiekeuze. De keuze is vaak sterk afhankelijk van de voorkeur van de voorschrijver. Momenteel zijn 5-FU crème en MAL-PDT de meest toegepaste behandelingen in Nederland. Omdat AK een chronische aandoening is, zullen patiënten vaker behandeld worden. Langetermijneffectiviteit, kosten en de voorkeuren van patiënten zijn dan ook belangrijke aspecten bij het kiezen van een therapie.

TREFWOORDEN

actinische keratose – behandeling – 5-fluorouracil – fotodynamische therapie – imiquimod – cryotherapie

SUMMARY

Actinic keratosis (AK) is the most frequent premalignant skin disease in the Caucasian population. As stated in the Dutch guideline, AK is a major health problem, with approximately 1 million patients suffering from AK and 160.000 new patients diagnosed yearly in the Netherlands. Up to 25% of all persons older than 40 years will develop AK. Hence, it represents the second most frequent reason for patients to visit a dermatologist. It is thought that an AK may develop into squamous cell carcinoma (SCC), but how often this happens is not known. In the literature, the prevalence of PCC developing in a previously diagnosed AK ranges from 0.25 to 25%. In the Netherlands, 15.000 patients develop a SCC each year with an estimated number of 750 metastases.

The presentation of AK ranges from solitary to multiple lesions. For solitary lesions, cryotherapy is the most frequently used therapy. It is effective and cheap. However, in case of multiple lesions, field treatment is advised. There is a number of treatment modalities suitable for field therapy, with variation in effect, costs and side effects. However, the current literature on this subject is diverse and in the current Dutch guideline for AK there are no clear recommendations. Hence, which treatment the patient will receive relies on the preference of the physician. At the moment 5-FU and MAL-PDT are the two most common treatments. Because AK is chronic, patients will often have multiple treatments during life. Therefore, long-term efficacy, costs and patient preferences are important when choosing a therapy.

KEYWORDS

actinic keratosis – treatment – 5-fluorouracil – photodynamic therapy – imiquimod – cryotherapy

Huidziekten rond het oog

R. Hoekzema¹, H.S. Tan²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc & AMC, Amsterdam

² Oogarts, afdeling Oogheelkunde, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

Over de talrijke huidaandoeningen, die zich min of meer preferentieel rond het oog manifesteren en het scala aan huidziekten dat geassocieerd is met oogafwijkingen zijn recente reviews verschenen.^{1,2} Rook's *Textbook of Dermatology* wijdt er een apart lezenswaardig hoofdstuk aan (hoofdstuk 67 in de 8^e

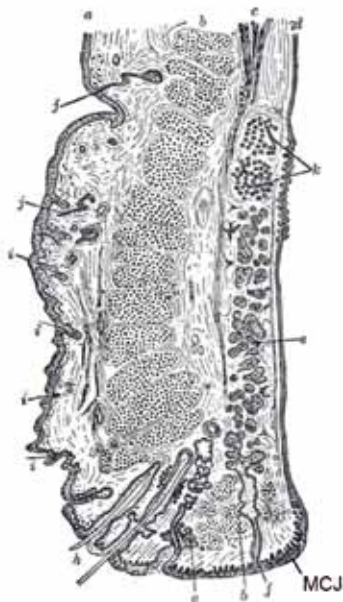
editie: 'The Skin and the Eyes', auteurs: dermatoloog Jonathan Leonard en oogarts John Dart).³ Een overzicht van alle huidaandoeningen met perioculaire betrokkenheid en/of voorkeurslokalisatie, zelfs oppervlakkig besproken, is binnen de gegeven tijd een onmogelijke opdracht en gezien de zeldzaamheid van veel ziektebeelden weinig zinvol voor de praktiserende dermatoloog. In het onderstaande is daarom gekozen voor een *update* over enkele frequent voorkomende inflammatoire aandoeningen aan de anatomische grens tussen dermatologie en oogheelkunde: het ooglid.

De praktijk leert dat huisartsen, die een patiënt met een huidafwijking aan het ooglid willen verwijzen,

soms moeite hebben met de keuze tussen oogarts en dermatoloog. En als dermatologen zien wij van oudsher patiënten die in het kader van hun seborrhoïsch eczeem of rosacea tevens een klacht van de oogleden aan ons presenteren, zoals (chronische) blefaritis, chalazion of hordeolum. Hoewel het merendeel van deze patiënten goed in de eerste lijn kan worden behandeld (en dit gebeurt ook in de praktijk) is het voor dermatologen belangrijk om over voldoende basiskennis te beschikken voor adequate uitleg aan de patiënt en om te kunnen bepalen of doorverwijzing naar de oogarts nodig is. Minder bekend bij dermatologen zijn de inflammatoire aandoeningen van de oogleden, die als bijwerking kunnen optreden bij de behandeling van oncologische patiënten met remmers van de *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR-remmers). Deze middelen worden pas sinds 10 jaar toegepast en de aandacht van dermatologen was tot nu toe vooral gericht op de papulopustuleuze ('acneïforme') eruptie, waar het merendeel van de patiënten last van krijgt. Na een korte beschrijving van de anatomie van het ooglid worden in het onderstaande blefaritis, chalazion, hordeolum en ooglidproblemen geassocieerd met EGFR-remmers besproken.

ANATOMIE VAN HET OOGID

Het ooglid is -op doorsnede van buiten naar binnen- opgebouwd uit epidermis, (losmazige) dermis, m. orbicularis oculi, tarsale plaat (met daarin de klier-tjes van Meibom), conjunctivale stroma en pars palpebralis van de conjunctiva (figuur 1). De vrij abrupte



Figuur 1. Sagittale doorsnede bovenooglid. a: epidermis, b: m. orbicularis oculi (pars palpebralis), c: aponeurosis m. levator palpebrae, d: conjunctiva palpebrae, e: klier-tjes van Meibom in tarsale plaat, f: uitgang klier-tjes van Meibom, g: klier-tjes van Moll, resp. Zeis, h: wimperharen, i: vellushaar-follikels, j: eccriene zweetklieren, k: accessoire traanklieren (Wolfring), MCJ: mucocutane junctie (bron: Wikipedia, oorspronkelijk figuur 893 uit Gray's Anatomy, 1918).

te overgang van epidermis naar niet-verhoornend mucosaal epitheel van de conjunctiva (mucocutane junctie, lijn van Marx) bevindt zich posterieur van de uitvoergangen van de Meibomse klier-tjes. De conjunctiva aan de binnenzijde van het ooglid is via een omslagplooï, de fornix, verbonden met de conjunctiva bulbi, die de sclera van de oogbol bekleedt. Anterieur op de ooglidrand bevinden zich twee parallelle rijen wimperharen, ± 100 aan het bovenooglid en ± 50 aan het onderooglid. De wimperhaar-follikels zijn rijk geïnnerveerd en aanraking leidt tot een reflexmatig sluiten van het oog, ter bescherming tegen corpora aliena. Wimperhaarfollikels hebben geen geassocieerde arrector pili spiertjes, maar wel rudimentaire holocriene talgklier-tjes van Zeis. De nabijgelegen apocriene klier-tjes van Moll monden eveneens uit in de wimperfollikels of direct in de epidermis van de ooglidrand, juist achter de wimpers en vóór de uitvoergangen van de klier-tjes van Meibom. De klier-tjes van Zeis en Moll verzorgen de 'smering' van de wimperharen en voorkomen ophoping van vuil, celresten en micro-organismen. De klier-tjes van Meibom bevinden zich in de tarsale plaat (± 25 in ieder bovenooglid, ± 20 in het onderooglid), monden uit posterieur in de ooglidrand en produceren meibum, een van gewone talg verschillende, olie-achtige substantie. Meibum voorkomt uitdroging van traanvocht en daarmee beschadiging van het oogoppervlak. Aan de conjunctivale binnenzijde van het ooglid liggen respectievelijk de accessoire traanklieren van Wolfring (dichterbij de fornix) en van Krause.

BLEFARITIS

Onder blefaritis (in Engels en Grieks: blepharitis) wordt een ontsteking van de ooglidrand verstaan. Acute blefaritis zal zelden aan de dermatoloog gepresenteerd worden en kan bacterieel zijn (bijvoorbeeld impetigo beperkt tot de ooglidrand, door *Staphylococcus aureus*) of viraal (acute Herpes simplex blefaritis). In verreweg de meeste gevallen van blefaritis in de oogheelkundige- en dermatologische praktijk betreft het chronische blefaritis. De classificatie van chronische blefaritis is controversieel door gebrek aan consensus over de terminologie. Zo onderscheiden sommigen een anterieure- en een posterieure chronische blefaritis, waarbij anterieure blefaritis vooral rond de wimperharen (vóór de Meibomse klier-tjes en uitvoergangen) zou optreden en posterieure blefaritis in en rond de klier-tjes van Meibom ('meibomitis'). Dit is echter klinisch niet relevant en de meeste oogartsen gebruiken deze indeling daarom niet. Desondanks onderscheidt Rook maar liefst vijf subtypen chronische blefaritis: staphylococcale blefaritis, seborrhoïsche blefaritis, meibomitis/oculaire rosacea, meibomian gland dysfunction en meibomian seborrhoea.³ Ook deze indeling is weinig zinvol (en een typisch voorbeeld van dermatologisch 'splitten'), want in de praktijk worden vaak overlapbeelden gezien.^{4,7} Bij stafylokokken blefaritis ziet men ter plaatse van de erythemateuze ooglidranden gelige (fibrineuze) collarette squamae



Figuur 2. Chronische blefaritis squamosa (foto met dank aan dr. J. Toonstra).

(eigenlijk gecombineerde squamae-crustae, *scale-crusts*) aan de basis van de wimperharen (figuur 2) en bij persisterende inflammatie teleangiëctasieën, madarosis (verlies van wimperharen), poliosis (witte wimperharen) en trichiasis (naar binnen gerichte wimperharen) (figuur 3). Ondanks de naamgeving is de pathogenetische rol van *S. aureus* en *S. epidermidis* onzeker en antibiotische therapie zelden curatief. De subjectieve symptomen van chronische blefaritis zijn branderigheid, jeuk, soms tranende ogen, een 'zandkorrelgevoel' of fotofobie. Bij seborrhoïsche blefaritis zouden de klachten doorgaans minder ernstig zijn dan bij stafylokokken blefaritis en zou vaker sprake zijn van overproductie van meibum/meibomian gland dysfunction. Bij rosacea-geassocieerde blefaritis is de vorming van chalazia een bekende complicatie (zie onder). Chronische blefaritis is een bekende oorzaak van droge ogen, een veelvoorkomende en storende aandoening bij mensen boven 60 jaar. Door verhoogde aanwezigheid van commensalen verandert de samenstelling van traanvocht, waardoor deze minder bescherming biedt tegen uitdroging van het oog. Zeldzame complicaties van chronische blefaritis zijn ectropion of entropion, keratitis en ulceratie en/of vascularisatie van de cornea. De wetenschappelijke onderbouwing voor de behandeling van chronische blefaritis is teleurstellend: een cochrane review uit 2012 beoordeelde 34 studies en vond geen bewijs voor curatie



Figuur 3. Chronische blefaritis. Erytheem, oedeem en teleangiëctasieën staan op de voorgrond, enkele wimperharen zijn pigmentloos (poliosis) (foto: Wikimedia commons).

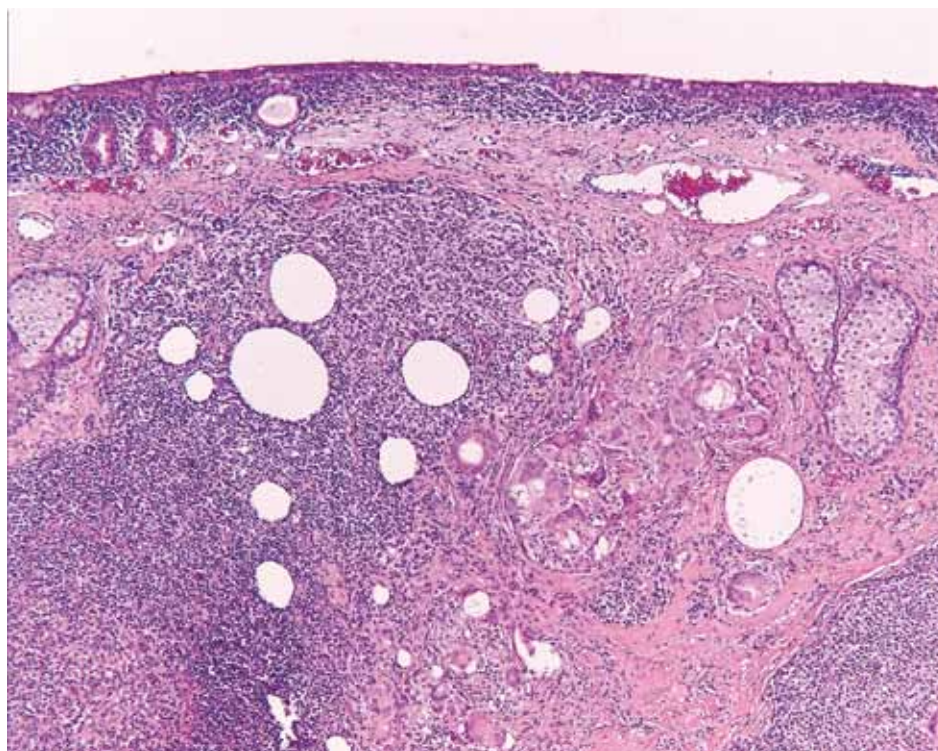
van chronische blefaritis door topische antibiotica, topische corticosteroiden, of regelmatige ooglidhygiëne.⁸ Wel geven deze interventies enige symptomatische verlichting, maar de vraag is natuurlijk of dit komt door de werkzame stoffen, of door specifieke bevochtiging van de ogen. Waarschijnlijk is het beste advies: dagelijkse ooglidhygiëne in de vorm van warme, vochtige gaasjes gedurende 5-10 minuten 1-2 maal daags, gevolgd door voorzichtig poetsen van de ooglidranden en wimpers met een wattenstaafje, gedrenkt in verdunde babyshampoo.⁷



Figuur 4. Chalazion. Tevens collarette squamae en verlies van wimperharen (madarosis), suggestief voor onderliggende blefaritis (foto: eigen archief).

CHALAZION

Een chalazion is een nodulus op het ooglid als gevolg van een lipogranulomateuze ontstekingsreactie op een (geruptureerde) cyste van een geobstrueerd kliertje van Meibom.^{3,9} In de acute fase manifesteert het zich als een lokale ontsteking, maar na verloop van tijd ontstaat ter plekke een vaste, weinig pijnlijke nodulus (figuur 4). Lekkage van de inhoud van de cyste (meibum en afbraakproducten hiervan, zoals vrije vetzuren en bacteriële enzymen) resulteert in een steriele lipogranulomateuze opzuimreactie, in aanwezigheid van lipidenbevattende meerkernige reuscellen, epithelioidcellige histiocyten, lymfocyten, plasmacellen en neutrofiele (soms ook eosinofiele) granulocyten. In histologische coupes ligt dit infiltraat gerangschikt rond optisch lege ruimten, waarin lipiden hebben gelegen die tijdens de bewerking van het biopt zijn opgelost (figuur 5). Chalazia komen vaker voor aan het bovenooglid (het bovenooglid bevat meer en langere Meibomse kliertjes) en zijn geassocieerd met chronische blefaritis, seborrhoëa, seborrhoïsch eczeem en rosacea. Over de rol van *Demodex*-mijten bij het ontstaan van chalazion bestaat geen consensus, maar de meeste oogartsen geloven niet in hun pathogenetische betekenis. Recent toonden Liang et al. aan dat van oogwimpers van patiënten met (recidiverende) chalazia significant meer *Demodex brevis* geoogst kan worden dan van controlepersonen.¹⁰ Overkolonisatie van *D. brevis* bewijst echter nog geen etiologische rol en kan ook een epifenomeen zijn. In feite speelt hier dezelfde discussie als die over de pathogenetische betekenis van *D. folliculorum* bij rosacea. Het



Figuur 5. Chalazion (H&E): onder de conjunctiva ligt een deels granulomateus (met reuscellen), deels lymfohistio-cytair ontstekingsinfiltraat, waarin rond-ovale lege ruimten veroorzaakt door lipiden uit de aangedane Meibomse klier (foto met dank aan prof. dr. W.J. Mooi).

lijkt waarschijnlijker dat obstructie door overmatige keratinizatie in een Meibomse uitvoergang de eerste stap is in de ontwikkeling van een chalazion en dat de ontstekingsreactie in oorsprong dus steriel en niet-infectieus is. In het acute stadium worden warme compressen geadviseerd.^{11,12} De meeste chalazia gaan spontaan in remissie en bij afwezigheid of geringe klachten is een expectatief beleid verantwoord, uiteraard mits er geen aanwijzingen zijn voor een secundaire bacteriële infectie.^{9,11} Soms treedt een chronisch stadium op waarbij een vaste, pijnloze nodulus achterblijft. Verwijdering door incisie en curettage via de binnenzijde van het ooglid hoort thuis bij de oogarts of (ervaren) huisarts.

HORDEOLUM

Het hordeolum externum (in de volksmond 'strontje' of 'stijg', figuur 6) bevindt zich aan de ooglidrand en wordt veroorzaakt door een acute bac-



Figuur 6. Hordeolum externum (foto: eigen archief).

teriële, pustuleuze folliculitis van een haarwimper-follikel en geassocieerde kliertjes van Zeis of Moll, in 95% door *S. aureus*.³ Het hordeolum internum (figuur 7) berust op een abcederende *S. aureus*-infectie van een kliertje van Meibom. De symptomen zijn pijn, erytheem en zwelling/oedeem. Bij het hordeolum internum is de pijn heviger, omdat de ontsteking 'gevangen' ligt in het straffe bindweefsel van de tarsus. Histologisch ziet men een abcesje van neutrofiële granulocyten en necrotisch debris, met resten adnex. Een hordeolum internum kan soms overgaan in een chalazion. Een gelukkig zeldzamere complicatie van het hordeolum is een preseptale (periorbitale) cellulitis ('preseptaal' betekent anterior van het orbitale septum, dat het orbitale periost verbindt met de voorzijde van de tarsale plaat). Hordeola komen vaker voor bij patiënten met chronische blefaritis, *meibomian gland dysfunction* en oculaire rosacea. Bamfort et al. toonden aan dat volwassenen met rosacea als kind significant vaker last hadden van hordeola.¹³ In de meeste gevallen wordt het hordeolum een pustel, die zich spontaan naar de huid van de ooglidrand ontlast en binnen 1-2 weken zonder verdere behandeling geneest. In een recente cochrane review naar effectiviteit (en veiligheid) van niet-chirurgische interventies bij het hordeolum internum konden de auteurs geen van de 23 onderzochte studies includeren, vanwege onduidelijke selectie van patiënten (ook patiënten geïncludeerd met hordeolum externum, blefaritis of chalazion), of vanwege controversiële therapie (aderlaten, acupunctuur).¹⁴ Hun conclusie luidt dat bewijs voor effectieve, niet-chirurgische behandeling van het hordeolum internum ontbreekt. In de praktijk wordt



Figuur 7. Hordeolum internum (foto: Wikipedia).

als behandeling geadviseerd om viermaal daags gedurende 10 minuten warme, vochtige compressen aan te brengen, met als doel het spontaan ontlasten van het abcesje te stimuleren.¹¹ Topische antibiotica (applicatie in de onderste fornix) worden soms voorgeschreven. Bij grote hordeola die niet spontaan ontlasten, maakt de oogarts een kleine incisie. Bij preseptale cellulitis wordt uiteraard met systemisch antibiotisch behandeld.

OOGLIDAFWIJKINGEN DOOR EGFR-REMMERS

Voor de (adjuvante) behandeling van lokaal gevorderde en/of gemetastaseerde maligniteiten is in het afgelopen decennium een nieuwe categorie medicijnen geïntroduceerd: remmers van de *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR/Erb-B1/*human epidermal growth factor receptor 1* [HER1]). Voorbeelden van in Nederland geregistreerde EGFR-remmers voor deze zogenoemde *targeted therapy* zijn de monoclonale antistoffen cetuximab (Erbix[®]) en panitumumab (Vectibix[®]), gericht tegen de EGF-Receptor ErbB1/HER1 zelf en toegepast bij colorectaal carcinoom en tyrosinekinaseremmers (*small molecules*), die intracellulair interfereren met de EGFR-sigtaaltransductie. Voorbeelden van tyrosinekinaseremmers zijn afatinib (Giotrif[®]), erlotinib (Tarceva[®]) en gefitinib (Iressa[®]) bij niet-kleincellig longcarcinoom en lapatinib (Tyverb[®], een duale EGFR-HER2-remmer) bij gemetastaseerd mammacarcinoom. De ratio achter de toepassing van EGFR-remmers is gelegen in het feit dat bij veel solide tumoren overexpressie van EGFR op het celoppervlak en verhoogde intracellulaire EGFR-sigtaaltransductie tumorgroei en metastasering bevorderen. De EGFR is echter ook belangrijk voor de fysiologische celdeling en differentiatie van de epidermis en de normale groei van haren en nagels. Dit verklaart de frequente cutane bijwerkingen van EGFR-remmers, zoals de vroeg optredende papulopustuleuze (acneïforme) folliculaire eruptie (bij 60-80% van alle patiënten), paronychia, xerosis, pruritus en raghaden.¹⁵ Minder bekend bij dermatologen zijn de (peri)oculaire complicaties van EGFR-remmertherapie, waaronder afwijkingen aan de oogleden.^{2,16,17} De meest tot de verbeelding sprekende bijwerking aan de oogleden is trichomegalie, gedefinieerd als te lange en soms te dikke,

gekrulde en/of gehyperpigmenteerde wimperharen (figuur 8). Trichomegalie kan gepaard gaan met trichiasis, waardoor conjunctivitis en corneabeschaadiging optreden, die vervolgens moeizaam genezen omdat de EGFR-remmer ook de wondgenezing verstoort. Borkar et al. analyseerden retrospectief de oogheelkundige bijwerkingen van EGFR-remmers (vooral erlotinib en cetuximab) bij 69 patiënten, die hiervoor naar hun oogheelkundige polikliniek waren verwezen en vonden trichomegalie bij 22 patiënten (32%), gemiddeld na 10,2 maanden behandeling met een EGFR-remmer.¹⁷ De behandeling bestaat uit kort knippen van de wimperharen en epilieren van trichiasisveroorzakende, naar binnen gerichte haren. Na staken van de EGFR-remmer normaliseren de wimpers (en wenkbrauwen, als die zijn aangedaan) binnen weken tot maanden.¹⁶



Figuur 8. Trichomegalie door EGFR-remmer erlotinib (foto met toestemming van jco.ascpubs.org).

Blefaritis werd in de studie van Borkar et al. gezien bij 44 patiënten (64%), varieerde van mild erythmateus tot ernstig crusteus, ontstond gemiddeld 7,2 maanden na starten van de EGFR-remmer en persisteerde bij patiënten die langer dan een jaar EGFR-remmer gebruikten. Patiënten met blefaritis hadden tevens last van *dysfunctional tear syndrome* (DTS), gekenmerkt door droge branderige ogen, zandkorrelgevoel, troebel traanvocht en neiging tot knippen. Gelijktijdige behandeling van DTS door kunsttranen en van blefaritis door ooglidhygiëne was vaak effectief, maar bij 21 van de 44 blefaritispatiënten was voor een goed resultaat tevens een oogzalf (combinatie van lokaal antibioticum en corticosteroïd) nodig. Chalazion werd bij de 69 patiënten, ondanks de vaak ernstige DTS en blefaritis, slechts tweemaal gezien en hordeolum wordt niet beschreven. Tevens viel het de auteurs op dat 42% van hun patiënten geen last had van een papulopustuleuze eruptie. Dit laatste wordt waarschijnlijk verklaard door het gegeven dat de beruchte papulopustuleuze *rash* door EGFR-remmers aanzienlijk vroeger optreedt (binnen weken na starten) dan de (peri)oculaire symptomen en bij continueren van de EGFR-remmer spontaan in remissie kan gaan.

LITERATUUR

1. Horner ME, Abramson AK, Warren RB, Swanson S, Menter MA. The spectrum of oculocutaneous disease. Part I. Infectious, inflammatory and genetic causes of oculocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:795.e1-25.

2. Day A, Abramson AK, Patel M, Warren RB, Menter MA. The spectrum of oculocutaneous disease. Part II. Neoplastic and drug-related causes of oculocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:821.e1-19.
3. Leonard JN, Dart JKG. Chapter 67: The Skin and the Eyes. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
4. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72.
5. Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronische blepharitis. *Der Ophthalmologe* 2007;104:817-26.
6. Bernardes TF, Bonfili AA. Blepharitis. *Sem Ophthalmol* 2010;25:79-83.
7. Turnbull AMJ, Mayfield MP. Blepharitis. *BMJ* 2012;344:e3328.
8. Lindsley K, Matsumura S, Hatef E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012, May 16;5:CD005556.
9. Arbabi EM, Kelly RJ, Carrim ZI. Chalazion. *BMJ* 2010;341:c4044.
10. Liang L, Ding X, Tseng SCG. High prevalence of *Demodex brevis* infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol* 2014;157:342-8.
11. Giesen PHJ. Chalazion en Hordeolum: farmacotherapeutische richtlijn. NHG-FTR 2004.
12. Patiëntenfolder Chalazion NOG 2013 (www.oogheelkunde.org)
13. Bamford JTM, Gessert CE, Renier CM, et al. Childhood stye and adult rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:951-5.
14. Lindsley K, Nicols JJ, Dickersin K. Interventions for acute internal hordeolum (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Apr 30;4:CD007742.
15. Ehmman LM, Ruzicka T, Wollenberg A. Cutaneous side-effects of EGFR inhibitors and their management. *Skin Therapy Lett* 2011;16:1-3.
16. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Trichomegaly and other external eye side effects associated with epidermal growth factor. *Cut Oc Toxicol* 2012;31:195-7.
17. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21:1167-74.

SAMENVATTING

Huisartsen die een patiënt met een ooglidafwijking willen doorverwijzen hebben soms moeite met de keuze tussen dermatoloog en oogarts. Dermatologen zien bovendien regelmatig patiënten met seborrhoisch eczeem of rosacea en ooglidklachten. Het is belangrijk dat dermatologen over voldoende basiskennis beschikken voor adequate uitleg aan patiënten en om te kunnen bepalen of doorverwijzing naar de oogarts nodig is. Over de indeling van blefaritis bestaat geen consensus en het bewijs voor de effectiviteit van de doorgaans toegepaste lokale behandelingen is teleurstellend, waarbij dagelijkse ooglidhygiëne het beste advies lijkt. Het chalazion is een lipogranulomateuze ontstekingsreactie op lipiden uit een verstopt en doorgebroken klierijtje van Meibom en is geassocieerd met blefaritis, seborrhoisch eczeem en rosacea. De rol van *Demodex brevis* is dubieus. Chalazia genezen meestal spontaan, chirurgische verwijdering via de binnenzijde van het ooglid hoort thuis bij de oogarts of (ervaren) huisarts. Een hordeolum is een acute, pustuleuze en abcederende infectie van klierijtjes van Zeis, Moll (hordeolum externum) of Meibom (hordeolum internum) door stafylokokken. Hoewel ook hier bewijs voor effectiviteit van topische therapie ontbreekt, worden meestal warme vochtige kompressen toegepast. Na ontlasten van het abcesje (spontaan of door punctie) volgt binnen 1-2 weken genezing. Ooglidandoeningen als bijwerking van oncologische behandeling met *Epidermal Growth Factor Receptor*-remmers (EGFR-remmers) zijn bij dermatologen minder bekend dan de beruchte papulopustuleuze (acneïforme) folliculaire eruptie. Trichomegalie, blefaritis en *dysfunctional tear syndrome* treden veel later op en persisteren lang. Gecombineerde behandeling met kunsttranen, corticosteroïd(oog)zalf en ooglidhygiëne is vaak nodig.

TREFWOORDEN

blefaritis – chalazion – hordeolum – EGFR-remmer – trichomegalie

SUMMARY

General practitioners wanting to refer a patient with an eyelid disorder sometimes have trouble choosing between dermatologist and ophthalmologist. Dermatologists frequently see patients with seborrheic dermatitis or rosacea and eyelid complaints. It is important for dermatologists to have sufficient basic knowledge for adequate explanation to patients and to determine whether referral to an ophthalmologist is indicated. There is no consensus on the classification of blepharitis and the evidence for effective local therapy is disappointing. Daily eyelid hygiene is probably being the best advice. A chalazion is a lipogranulomatous inflammatory reaction to lipids from an occluded and ruptured Meibomian gland and is associated with blepharitis, seborrheic dermatitis and rosacea. The role of *Demodex brevis* is questionable. Chalazia usually heal spontaneously, surgical excision via the inside of the eyelid is reserved for ophthalmologists or (experienced) general practitioners. A hordeolum is an acute pustular abscess-forming staphylococcal infection of glands of Zeis or Moll (external hordeolum), or Meibom (internal hordeolum). Here as well evidence for effective topical therapy is lacking. Warm moist compresses are usually applied. Following draining of the small abscess (spontaneous or by puncture) healing usually occurs within 1-2 weeks. Eyelid disorders as side effect of oncological treatment with *Epidermal Growth Factor Receptor* inhibitors (EGFR inhibitors) are less known to dermatologists than the notorious papulopustular ('acneiform') follicular rash. Trichomegaly, blepharitis and 'dysfunctional tear syndrome' occur much later and persist longer. Combined treatment with artificial tears, ocular corticosteroid ointment and lid hygiene is often required.

KEYWORDS

blepharitis – chalazion – hordeolum – EGFR inhibitor – trichomegaly

Perioculaire zwelling

H. Lapeere

Dermatoloog, dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Correspondentieadres:

Prof. dr. H. Lapeere

Universitair Ziekenhuis Gent

Dienst Dermatologie

De Pintelaan 185

B-9000 Gent

E-mail: Hilde.lapeere@ugent.be

De oogleden beschermen het oog tegen trauma, spelen een rol in de regulatie van de hoeveelheid licht die het oog bereikt en zorgen voor een egale verdeling van de traanfilm tijdens het knippen. Zwelling rondom het oog vormt daarom niet alleen een esthetisch probleem maar kan ook gevolgen hebben voor het functioneren van het oog.¹

Als de patiënt voor de eerste keer op het spreekuur komt met zwelling rondom de ogen is het belangrijk om uit te maken of het gaat om een natuurlijk proces dan wel een medisch probleem. Bij het verouderen kunnen zogenoemde 'wallen' onder de ogen ontstaan door het uitzakken van de dunne huid en pseudohernië van het orbitale vet. Deze fysiologische veranderingen ontstaan zeer geleidelijk in tegenstelling tot perioculaire oedeem waarbij de zwelling zeer plots ontstaat.²

De oorzaken van perioculaire zwelling zijn zeer divers (tabel 1). Er zijn een aantal evidente oorzaken zoals periorbitaal trauma (bijvoorbeeld orbitafractuur) en chirurgie. Unilaterale zwelling wijst eerder op infectie en ontsteking of een tumoraal proces, bilaterale zwelling is eerder suggestief voor een

medicamenteus probleem of systeemziekte. Vaak zijn een uitgebreide anamnese, nauwkeurig klinisch onderzoek en gerichte onderzoeken nodig (bloedonderzoek, beeldvorming, huidbiopt) om tot een juiste diagnose te komen (tabel 2).³

INFECTIE EN ONTSTEKING

Acute blefaritis of ontsteking van de ooglidrand wordt gekenmerkt door irritatie, jeuk, branderigheid en roodheid van de ooglidrand. Acute blefaritis kan veroorzaakt worden door een infectie (vooral *S. aureus*) maar kan ook seborrheïsch van aard zijn. Hordeolum ontstaat door obstructie en infectie van één of meerdere klieren in het ooglid. Deze vrij courante gelokaliseerde infecties gaan gepaard met pijn, roodheid en zwelling. Chalazion daarentegen is een steriele, focale, chronische ontsteking van het ooglid veroorzaakt door een obstructie van de klier van Meibom. Dacryoadenitis is een ontsteking van de traanklier en is te herkennen als een roodheid en zwelling van het laterale deel van het bovenste ooglid. De acute vorm wordt uitgelokt door virale of bacteriële infecties, de chronische vorm kan geassocieerd zijn aan sarcoïdose, ziekte van Graves, Sjögren en lymfoom.¹

Bij ernstige infecties zoals orbitale erysipelas gaat de forse zwelling rondom het oog niet alleen gepaard met klassieke calor, rubor en dolor maar ook met afwijkingen van het oog zelf (gestoorde visus en oogmotiliteit).³

Herpes zoster ophthalmicus is een herpes zoster in het gebied van de nervus ophthalmicus, de eerste tak van de nervus trigeminus, en komt voor bij 10 tot 15% van alle zosterpresentaties. De huidletsels

Tabel 1. Differentiële diagnose voor perioculaire zwelling.

Lokale infectie	Contactallergisch eczeem	Hemangiomen en lymfangiomen
Acute blefaritis	Angio-oedeem	Tumoren (benigne en maligne)
Chalazion	Allergisch angio-oedeem	plexiforme neurofibroom
Hordeolum	Heriditair angio-oedeem	rhabdomyosarcoom
Dacryoadenitis	Blepharochalasis	nervus opticus glioom
Orbitale erysipelas		lymfoom
Herpes zoster	Systeemlijden	traankliertumoren
Herpes simplex	Hyper/hypothyroïdie	Melkerssohn Rosenthal
Tropische parasitaire aandoeningen	Dermatomyositis	Solid persistent facial edema
Systemische infecties	Lupus	Trauma/Chirurgie
Mononucleosis infectiosa	Vena cava superiorsyndroom	Medicatie
Hepatitis B	Hartfalen, nierfalen	

Tabel 2. Uitwerking van perioculaire zwelling.

Anamnese	Acuut/ chronisch, persisterend/fluctuerend (circadiaan ritme), unilateraal/bilateraal
	Trauma, chirurgie
	Reizen buitenland
	Medicatie
	Gekende aandoeningen, allergieën
Klinisch onderzoek	Unilateraal/bilateraal, onderste, bovenste, beide oogleden
	Huidaandoeningen gelaat
	Totale huidinspectie
Bloedonderzoek	PBO, sedimentatie, CRP, serologie hepatitis B en EBV, nierfunctie, TSH, T4, CK, aldolase, ANF,
Urineonderzoek	Proteïnurie
Beeldvorming (CT-scan of MRI-scan)	
Huidbiopt	

kunnen zich verspreiden over de scalp, voorhoofd, bovenste ooglid, conjunctiva, cornea, neusrug en neuspunt, waarbij de letsels zeer scherp begrensd zijn op de middellijn. Letsels op de neuspunt wijzen op aantasting van de ramus nasociliaris die ook het oog bezenuwt zodat er een hoge kans op aantasting van het oog is. Bij een perioculaire herpes simplex zijn typisch multiële gegroepeerde vesikels te zien. Multidisciplinaire aanpak met de oftalmoloog is wenselijk gezien de frequente corneale aantasting.⁴ Veralgemeende virale infecties kunnen ook periorbitale zwelling uitlokken. Bij mononucleosis infectiosa kan er tijdens de eerste dagen van de ziekte een bilaterale zwelling van de bovenste oogleden ontstaan die spontaan verdwijnt. Dit wordt het teken van Hoagland genoemd.⁵

Tropische parasitaire aandoeningen (oculaire filariasis, myiasis, schistosomiasis, Chagas, amoebiasis) veroorzaken oedeem door hypersensitiviteitsreacties op de eitjes van de parasiet en/of lymfatische obstructie.³

ECZEEM EN ANGIO-OEDEEM

Forse opstoten van periorcailair contactallergisch eczeem zijn te herkennen omdat er naast de zwelling erytheem, vesikels en schilfering vaak ook eczeemletsels op afstand te vinden zijn. In een studie bij 4779 patiënten met periorbitale contactdermatitis vond men dat metalen, fragrances en bewaarmiddelen de meest courante contactallergenen waren. Een aparte groep zijn de patiënten die oftalmologische topica gebruiken. De meest frequente contactallergenen waren hier antibiotica (gentamycine, neomycine) en fenylefrine.⁶ Verschillende vormen van angio-oedeem (bijvoorbeeld in het kader van chronische idiopathische

urticaria, angio-oedeem door inname van ACE-inhibitoren en heriditair angio-oedeem) kunnen zich presenteren rond het oog. Typisch hierbij is dat de zwelling binnen de 24 tot 72 uur volledig verdwijnt. Blefarochalasie is een zeldzame aandoening gekenmerkt door herhaalde opstoten van zwelling. De aandoening begint rond de puberteit en vermindert bij volwassenen. De zwellingen leiden tot atrofie van de periorbitale structuren. De huid wordt dun, rimpelig en sigarettenpapierachtig. Atofie van het vet leidt tot ingevallen aspect, er kan ook ptose zijn. Qua behandeling wordt doxycycline voorgesteld.⁷ *Floppy eye lid syndrome* is een verworven aantasting waardoor (vooral de bovenste oogleden) hun stevigheid verliezen en rubberachtig worden. De oogleden worden gemakkelijk geëverteerd, er ontstaat ptosis, entropion en vaak ook een verdikking en oedeem van het ooglid.²

MEDICATIE

In de literatuur worden verschillende medicijnen genoemd die perioculaire zwelling kunnen veroorzaken. Daarom is het belangrijk om de medicatie van de patiënt goed na te vragen en de bijsluiters te raadplegen om na te gaan of er een verband kan zijn.^{3,5} Calciumantagonisten veroorzaken arteriële dilatatie waardoor de capillaire hydrostatische druk verhoogt en oedeem kan ontstaan in de zones waar de huid het meest los is. Het periorbitale oedeem kan reeds aanwezig zijn voor het typische enkel oedeem ontstaat.

NSAID's veroorzaken angio-oedeem door COX-1-inhibitie. ACE-inhibitoren geven angio-oedeem door inhibitie van de bradykininedegradatie. mTOR-inhibitoren zoals sirolimus kunnen oedeem van de oogleden veroorzaken, uni of bilateraal, meestal vrij laat na start van de behandeling (1-5 maanden), het exacte mechanisme is niet bekend. Er lijkt een synergistisch effect te zijn wanneer mTOR-inhibitoren samen worden ingenomen met ACE-inhibitoren. In een studie van 309 niertransplantatiepatiënten bij wie zowel ACE- als mTOR-inhibitoren werden toegediend, was er een sterke stijging van de incidentie van angio-oedeem (6,6%, n=309) vergeleken met behandeling met ofwel ACE-inhibitoren alleen (2,2%) of mTOR-inhibitoren alleen (1,2%).⁸ Verschillende psychotropica veroorzaken vooral na langdurige toediening in hoge dosering een oedeem dat 's ochtends het meest uitgesproken is. Als onderliggende factoren wordt verminderde lymfatische flux en verminderde veneuze retour vermeld. Bovendien is er een myorelaxerend effect waardoor minder geknippert wordt.⁵

Imatinib is een tyrosinekinase-inhibitor die wordt gegeven bij de behandeling van bepaalde hematologische maligniteiten en gastro-intestinale tumoren. Imatinib inhibeert *platelet derived growth factor* wat zou leiden tot verhoogde capillaire permeabiliteit en extravasatie van vocht. Het oedeem kan regresseren na het stoppen met de medicatie. Echter, de behandeling onderbreken is doorgaans geen optie omdat imatinib levenslang moet worden genomen.⁹

Pemetrexed is een antimetabool, gebruikt bij de behandeling van mesotheliom en niet-kleincellig longcarcinoom. Ooglidooedeem is eerder zelden beschreven. Het mechanisme is nog niet gekend maar men vermoedt dat er een capillair lekkage van proteïnen is. De behandeling met pemetrexed wordt om evidente redenen niet onderbroken. In een case-report leken er goede resultaten met dexamethason per os.¹⁰

SYSTEEMLIJDEN

Periorbitale zwelling kan een teken zijn van zowel hypothyroïdie als hyperthyroïdie. Diagnostisch zijn TSH-, T4- en anti-TPO-bepaling belangrijk. Anti-TPO is vaker positief dan anti-thyreoglobuline. Bij ziekte van Graves is er exoftalmie en ooglidretractie.³ Bij dermatomyositis is er een aantal typische kenmerken zoals de gottronpapels (violet papels op de strekzijde van de interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten), teken van Gottron (paarsrode maculae op de eerder vermelde gewrichten en ook processus olecranon, patella en mediale maleoli), heliotrope rash, periunguale telangiëctasieën, V en *shawl sign* (roodpaarse maculae op borst en schouders). Echter, bij sommige patiënten staat het periorbitale oedeem op de voorgrond.¹¹ Perioculair oedeem kan het eerste en enige symptoom zijn van een chronische cutane lupus, dit werd reeds beschreven bij discoïde lupus erythematosus, lupus panniculitis en lupus profundus. In één studie bij patiënten met systemische lupus bleek periculair oedeem bij 0,1% het eerste symptoom van lupus te zijn met een overall incidentie van 4,8%. Hoewel er klinisch geen andere tekenen van lupus zijn kan er in een huidbiopt van de periculaire zwelling wel histologisch een aantal typische veranderingen zijn.¹² Bij een vena-cava-superiorsyndroom is er door druk op de vena cava superior een sterk verminderde veneuze retour vanuit het hoofd, de nek en bovenste ledematen. De oorzaken hiervan zijn vooral maligniteiten (longkanker, lymfoom, metastasen) maar benigne oorzaken (pacemaker, defibrillator en poortkatheter) komen steeds vaker voor. Klinische kenmerken zijn vooral zwelling van nek en gelaat, meer in het bijzonder periculair, hoest en dyspnoe. Opvallend zijn de gestuwde venen in de hals. De klachten worden erger bij vooroverbuigen.¹³

MELKERSSON-ROSENTHALSYNDROOM

Het melkersson-rosenthalsyndroom is een chronische granulomateuze zwelling die klassiek gekenmerkt wordt door de triade van recidiverende lipzwelling, n. facialis paralyse en scrotale tong. Vaak zijn slechts één of twee van de klassieke kenmerken aanwezig, de volledige triade is slechts bij 25% aanwezig. Typisch is ook dat de zwelling aanvankelijk intermitterend is maar geleidelijk persisteert. De laatste jaren werd de definitie uitgebreid met naast de lipzwelling ook gelokaliseerde zwelling ter hoogte van het volledige gelaat, de mondholte en disfunctie van sensitieve of motorische craniale zenuwen. Voor

de differentiële diagnose dient sarcoidose en ziekte van Crohn uitgesloten te worden. Vooral met Crohn blijkt er een sterke associatie te zijn waarbij het melkersson-rosenthalsyndroom een eerste teken is dat maanden voor de diagnose van Crohn reeds aanwezig is. Door de perivasculaire en intralymfatische granulomata en infiltratie van lymfocyten ontstaat een lymfoedeem. De behandeling is zeer moeilijk, de beste resultaten worden nog bereikt met regelmatige intralesionele injecties met triamcinolone acetonide. Andere behandelingen die sporadisch vermeld worden zijn clofazimine, hydroxychloroquine, dapson, sulfasalazine, thalidomide, danazol en minocycline.^{14,15}

ZIEKTE VAN MORBIHAN OF SOLID PERSISTANT FACIAL EDEMA

Deze aandoening wordt gekenmerkt door persistent erytheem en vast aanvoelend oedeem van het bovenste twee derde van het gelaat (voorhoofd, glabella, oogleden, neus en wangen). Er zijn doorgaans weinig subjectieve symptomen, bij forse zwelling echter zijn er esthetische bezwaren en beperking van het gezichtsveld.

Deze aandoening wordt beschouwd als een laattijdige complicatie van rosacea. Een biopt toont gedilateerde bloedvaten, perifolliculaire fibrose, perivasculaire en perifolliculaire infiltratie met lymfocyten en zelden ook een verhoogd aantal mastcellen. Verder werden ook beschadigde en gedilateerde lymfevaten met epitheloïde granulomen en lymfatische obstructie door infiltratie met histocyten vermeld. Er wordt vermoed dat de herhaalde episoden van vasculaire dilatatie en ontstekingen weefselremodelering veroorzaakt en schade aan bloed- en lymfevaten. De behandeling is vaak moeilijk. In een recente publicatie worden goede resultaten beschreven bij vijf patiënten die langdurig (één tot twee jaar) behandeld werden met hoge doses isotretinoïne (1mg/kg/dag). Verbetering werd pas gezien na zes maanden. In de eerdere literatuur worden lagere doses beschreven met ook beduidend minder goede resultaten.¹⁶ Ook diuretica zouden veelbelovende resultaten kunnen opleveren.¹⁷ Bij lang bestaande, geïnstalleerde gevallen wordt overgegaan tot chirurgische debulking.¹⁶

LITERATUUR

1. Vagefi M, Sullivan JH, Corrêa ZM, Augsburger JJ. Chapter 4. Lids & Lacrimal Apparatus. In: Riordan-Eva P, Cunningham ET, Jr. eds. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
2. Sami MS, Soparkar CN, Patrinely JR, Tower RN. Eyelid edema. *Semin Plast Surg* 2007;21(1):24-31.
3. Sobel RK, Carter KD, Allen RC. Periorbital edema: a puzzle no more? *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(5):405-14.
4. Schmader KE, Oxman MN. Chapter 194. Varicella and Herpes Zoster. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
5. Villee C, Tennstedt D. Les oedèmes de paupières d'origine médicamenteuse. *Nouv Dermatol* 2006;25:621-6.

6. Landeck L, John SM, Geier J. Periorbital dermatitis in 4779 patients - patch test results during a 10-year period. *Contact Dermatitis* 2014;70(4):205-12.
7. Karaconji T, Skippen B, Di Girolamo N, Taylor SF, Francis IC, Coroneo MT. Doxycycline for treatment of blepharochalasis via inhibition of matrix metalloproteinases. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2012;28(3):e76-8.
8. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. 2010;5(4):703-8.
9. McClelland CM, Harocopos GJ, Custer PL. Periorbital edema secondary to imatinib mesylate. *Clin Ophthalmol* 2010;4:427-31.
10. Martins-Filho PR, Kameo SY, Mascarenhas-Oliveira AC, Vieira NF, Azevedo E. Pemetrexed-induced eyelid edema in lung cancer. *J Craniofac Surg* 2013;24(4):e401-3.
11. Sontheimer RD, Hansen CB, Costner MI. Chapter 156. Dermatomyositis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
12. Erras S, Benjilali L, Essaadouni L. Periorbital edema as initial manifestation of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Pan Afr Med J* 2012;12:57.
13. Gucalp R, Dutcher J. Chapter 276. Oncologic Emergencies. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
14. Chen X, Jakobiec FA, Yadav P, Werdich XQ, Fay A. Melkersson-Rosenthal Syndrome with Isolated Unilateral Eyelid Edema: An Immunopathologic Study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014 May 21. [Epub ahead of print]
15. Cocuroccia B, Gubinelli E, Annessi G, Zambruno G, Girolomoni G. Persistent unilateral orbital and eyelid oedema as a manifestation of Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(1):107-11.
16. Smith LA, Cohen DE. Successful Long-term Use of Oral Isotretinoin for the Management of Morbihan Disease: A Case Series Report and Review of the Literature. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1395-8.
17. Messikh R, Try C, Bennani B, Humbert P. Efficacy of diuretics in the treatment of Morbihan's disease: three cases. *Ann Dermatol Venereol* 2012;139(8-9):559-63.

Syndromologie: diagnose op het (ge)zicht

K. Devriendt

*Klinisch geneticus, Centrum Menselijke Erfelijkheid,
UZ Leuven en KU Leuven*

*Correspondentieadres:
Koenraad Devriendt
UZ Leuven en KU Leuven
Centrum Menselijke Erfelijkheid
Herestraat 49
B-3000 Leuven
E-mail: Koenraad.devriendt@uzleuven.be*

Wanneer we in de praktijk met een patiënt geconfronteerd worden die er 'anders uitziet' is het niet eenvoudig om dit met de persoon zelf of met zijn ouders te bespreken. Toch kan dit er 'anders uitzien' een belangrijke aanwijzing zijn voor een ruimere syndromale aandoening. Het stellen van een specifieke syndromale diagnose kan ons helpen om bepaalde symptomen of klachten beter te begrijpen,

zoals de multiple lentigines bij een persoon met het LEOPARD-syndroom. Bovendien kan een exacte syndroomdiagnose bijdragen tot een beter inzicht in de prognose, een adequate genetische counseling van de persoon en familieleden of tot een betere medische begeleiding.

Dysmorfologie is één van de disciplines van de klinische genetica die zich toelegt op aangeboren misvormingen, die gepaard gaan met een afwijkende morfologie of anatomie. Eén van de knelpunten in de dysmorfologie is het schijnbare gebrek aan objectiviteit. Al te vaak lijkt de beslissing of iemand al dan niet dysmorf is zeer subjectief te zijn en weinig toegankelijk voor een buitenstaander. Toch is het mogelijk om dysmorphie op een objectieve en gestandaardiseerde manier te evalueren. Hoewel ervaring of 'ik heb dit al eens gezien' erg belangrijk is in het stellen van een correcte syndroomdiagnose, is er duidelijke onderliggende logica in het diagnostische proces.

DYSMORFIE – EEN OBJECTIEVE EVALUATIE

Dysmorphie is een geheel van variaties in het uiterlijk, die samen resulteren in een apart of bijzonder uitzicht. Het klinisch onderzoek is dan ook de basis van de dysmorphologie. Bij deze evaluatie maakt men het onderscheid tussen majeure en mineure afwijkingen. Majeure afwijkingen, zoals een lipspleet, microcefalie of een aangeboren hartafwijking hebben duidelijke functionele of esthetische gevolgen. Mineure afwijkingen daarentegen zijn varianten van het normale, zonder functionele of esthetische effecten. Enerzijds zijn er kwalitatieve kenmerken (discontinue variabelen) die aan- of afwezig zijn en dus op een objectieve manier geëvalueerd kunnen worden. Voorbeelden zijn onder meer preauriculaire pit of aanhangsel, brushfieldvlek in de iris, epicanthusplooitjes, een extra tepel en dwarse handpalmploui. Anderzijds zijn er de kwantitatieve variabelen of spectrumvariatie, die een continue variatie vertonen in de normale bevolking. Bepaalde kwantitatieve kenmerken zijn meetbaar, en afwijkend kan dan gedefinieerd worden als meer of minder dan twee standaarddeviaties van het gemiddelde bij een normaal verdeeld kenmerk zoals de afstand tussen de ogen. Er zijn curves beschikbaar van zéér veel kenmerken van het lichaam, zoals lengte van hetiltrum, lengte van de oren en lengte van de oogspelen. Hypertelorisme betekent dat de ogen te ver van elkaar staan en dit kan men meten aan de hand van de interpupillaire afstand. Telecanthus betekent een laterale plaatsing van de binnenste ooghoeken, en wordt gemeten als de afstand tussen de twee binnenste ooghoeken of canthi. Dit gaat meestal (maar niet steeds) gepaard met hypertelorisme. Bijvoorbeeld, bij het waardenburgsyndroom (doofheid en hypopigmentatie) is er een telecanthus zonder hypertelorisme. Andere kwantitatieve kenmerken variëren eveneens in de bevolking, maar kunnen niet (of moeilijker) gemeten worden, en zijn dus eerder beschrijvende kenmerken. Voorbeelden zijn een vooruitstekend voorhoofd, de inplanting van de ogen (schuin ingeplant - neerwaarts [downslanting] of opwaarts [upslanting – zoals bij het downsyndroom]), anteversie van de neusgaten, een vlakiltrum en fijne bovenlip (zoals bij het foetalealcoholischyndroom), brede tandkasboog, afstaande oren, een toegenomen ruimte tussen eerste en tweede teen, brede duim en toegenomen cutane webvorming tussen de vingers. Deze kenmerken zijn in de routine van de klinische praktijk niet te meten en hun evaluatie is dan vaak ook subjectief.

Bij de interpretatie van mineure kenmerken moet men rekening houden met een aantal bijkomende factoren.

- Kwantitatieve kenmerken variëren meestal per leeftijd en soms ook per geslacht, en soms zijn ze onderling afhankelijk van elkaar, zoals de afstand tussen de ogen die groter is bij een persoon met macrocefalie.

- De etnische oorsprong van een persoon heeft uiteraard ook een belangrijke invloed op het uiterlijk. Postaxiale polydactylie (een extra pink of kleine teen) is frequent in Africa (+/- 1% van de pasgeborenen), en wijst dus niet noodzakelijk op een ruimere syndromale aandoening, in tegenstelling tot de Kaukasische bevolking, waar dit uitzonderlijk is.¹ Personen met het foetaalcoholischyndroom hebben een vlakiltrum en een dun lippenrood van de bovenste lip, maar dit presenteert zich anders bij personen van Kaukasische of Afrikaanse origine. In de praktijk heeft men hiervoor een visuele score ontwikkeld aangepast aan de etniciteit.²
- Kinderen lijken op hun ouders en mineure kenmerken komen dus vaak ook familiaal voor, onafhankelijk van een onderliggende syndromale aandoening. Bijvoorbeeld, ongeveer 1/175 van de pasgeborenen heeft een preauriculair aanhangsel-tje of putje en dit komt in 25-50% van de gevallen ook bij een van de ouders voor.^{3,4}

Er is de noodzaak om mineure kenmerken op een eenduidige manier te definiëren en te benoemen. Bijvoorbeeld, oren zijn laag ingeplant wanneer de bovenste rand van de oorschelp lager ligt dan de denkbeeldige horizontale lijn door de binnenste ooghoek.² Maar hoe benoem je eenduidig het kenmerk waarbij de cupidoboogvorm van de bovenlip ontbreekt? In een reeks *Elements of Morphology* worden de verschillende mineure kenmerken gedefinieerd en beschreven door een internationale groep experts in de dysmorphologie.⁵ Deze reeks artikelen vormen dus een excellent referentiewerk, ze zijn rijk geïllustreerd en vrij beschikbaar op de website van de het tijdschrift *The American Journal of Medical Genetics A*.

DYSMORF OF NORMAAL?

Het uiterlijk van de mens is zéér wisselend, met uitzondering van een enkele tweelingen zien we er allemaal anders uit. Wanneer is een apart uiterlijk dan dysmorf? Op zich hoeft de aanwezigheid van een mineur kenmerk zoals een vlakiltrum niet te wijzen op een onderliggend syndroom. Dit komt ook voor in de normale populatie en is vaak familiaal. Is er een objectieve manier om 'normaal' van 'dysmorf' te onderscheiden?

Een leidraad is het aantal mineure kenmerken. Mineure kenmerken ontstaan door een gewijzigde embryonale of foetale ontwikkeling. Het hoeft dan ook niet te verwonderen dat er een verband is tussen het aanwezig zijn van mineure en majeure afwijkingen. Verschillende studies toonden aan dat de kans op een majeure afwijking toeneemt met het aantal mineure afwijkingen: vanaf drie mineure afwijkingen is de kans op een majeure afwijking 20 à 30%.^{6,7} Daarom is het aantal mineure kenmerken een goede maat voor dysmorphie. Uit praktisch oogpunt kan men dysmorphie definiëren als de aanwezigheid van drie of meer mineure kenmerken.

Uiteraard betreft het drie onafhankelijke mineure kenmerken. Bijvoorbeeld laaggeplante oren zijn meestal ook dorsaal geroteerd en dit telt dus maar voor één kenmerk. Bovendien moet men ook hier rekening houden met de etniciteit en het familiaal voorkomen van de mineure kenmerken. Ten slotte veronderstelt dit dat men de persoon volledig onderzoekt, en niet alleen het gelaat en de handen.

VAN DYSMORFIE NAAR EEN SYNDROMALE DIAGNOSE

De moeilijkste stap in een dysmorfologisch onderzoek is het integreren of synthetiseren van de verschillende observaties in één diagnose. Hierbij moet men uiteraard ook rekening houden met andere elementen uit het klinisch onderzoek en de persoonlijke of familiale anamnese. Bijvoorbeeld, is de zwangerschap normaal verlopen, is de persoon normaal begaafd, hoe verloopt de groei, is er een macro- of microcefalie, zijn er nog personen in de familie met eenzelfde of soortgelijke aandoening? Dysmorphe kenmerken zijn een belangrijk gegeven want ze laten toe om een aandoening op het (ge) zicht te herkennen. In een onderzoek bij kinderen met onverklaarde verstandelijke beperking was de kans om tot een etiologische diagnose te komen sterk bepaald door de aanwezigheid van dysmorfie.⁶

Er zijn twee wegen om tot een diagnose te komen.

- Frequentie aandoeningen zoals het downsyndroom herkent iedereen op het zicht. Soms zijn de kenmerken wat minder duidelijk, en vermoedt men deze diagnose. Dan kan men gericht de bekende kenmerken van deze aandoening opsporen (brushfieldvlekken, epicanthusplooitjes, vlakker achterhoofd, brede ruimte tussen de eerste en tweede teen, dwarse handpalmplooien, enzovoorts). Dit noemt men een gestaltdiagnose, één blik, één diagnose. De dysmorpholoog heeft ervaring met vele zeldzame aandoeningen, en deze is dan ook in staat om ook zeer zeldzame aandoeningen op het zicht te herkennen.
- Vaak is het nodig om op een systematische en gestandaardiseerde manier de dysmorfie te beschrijven, om op die manier meer gericht te kunnen zoeken naar een mogelijke diagnose. Dit zoeken kan in de literatuur (PubMed), of in gespecialiseerde syndroomdatabanken (zoals de London Dysmorphology database (LDDb) of POSSUM). Dergelijke expertsystemen zijn vaak weinig toegankelijk voor niet-experts, omdat de lijst van mogelijke aandoeningen die passen bij bepaalde kenmerken meestal zeer groot is, zeker wanneer de kenmerken weinig specifiek zijn. Bijvoorbeeld, de termen laaggeplante oren + hypertelorisme + verstandelijke beperking leveren in de LDDb een differentieel diagnostische lijst op van 215 aandoeningen. De combinatie van pre- en postaxiale polydactylie, syndactylie en macrocefalie daarentegen levert slechts vijf mogelijkheden op. Andere kenmerken hebben een hoge diagnostische waarde omdat ze relatief specifiek zijn voor een

bepaald syndroom. Bijvoorbeeld oedeem van de voeten bij een pasgeboren meisje moet doen denken aan het turnersyndroom, café-au-laitvlekjes (meer dan vijf) zijn bijna pathognomonisch voor neurofibromatose, een witte haarlok of iris-heterochromie is kenmerkend voor het waardenburgsyndroom; lichaamsasymmetrie in combinatie met hyper- of depigmentatie van de huid is zéér suggestief voor een somatisch mozaïcisme, een genetische mutatie die slechts in een gedeelte van de cellen aanwezig is.

Eén van de beperkingen van de syndromologie blijft het subjectieve karakter, enerzijds in de klinische evaluatie, anderzijds in de synthese, het komen tot een diagnose. Men verwacht daarom veel van computermodellen die toelaten om aan de hand van foto's een diagnose te stellen of een differentieële diagnose te suggereren. De meest beloftevolle ontwikkeling betreft de studie van driedimensionele faciale morfologie.⁸ Het probleem is echter dat men de beelden van de patiënt moet vergelijken met de beelden van een groot aantal patiënten met alle mogelijke syndromen. Voor zeldzame syndromen is dit uiteraard niet mogelijk, en juist daar ligt het probleem om tot een diagnose te komen. Iedereen met een beetje ervaring herkent het williamssyndroom of het rubinstein-taybisyndroom, maar voor zeldzamere syndromen is al meer ervaring nodig. Interessanter is de toepassing van deze technologie in de research, bijvoorbeeld om de genen of chromosomale regio's betrokken in normale en afwijkende faciale morfologie te bestuderen.^{9,10}

De razendsnelle evolutie van de genomische technologie zal een verschuiving teweegbrengen in de syndromologie. Momenteel wordt in de genetische kliniek exoom sequencerende geïntroduceerd, één test waarbij men de sequentie van alle coderende gedeeltes van de genen krijgt, de exonen. In de komende jaren verwachten we een volledige genoom sequencerende. In plaats van de vraag: "welk syndroom heeft dit kind?" worden we geconfronteerd met de vraag "we hebben een variant gevonden in het MLL2-gen. Heeft dit kind de kenmerken van het kabukisyndroom of is deze variant zonder betekenis?".

MECHANISMES EN SYNDROMOLOGIE

Een andere manier om tot inzicht of een diagnose te komen is het zoeken naar een onderliggend samenhangend mechanisme dat de kenmerken kan veroorzaken.¹¹ De meeste aangeboren afwijkingen zijn malformaties, veroorzaakt door een intrinsieke stoornis in de embryologische ontwikkeling. Voorbeelden zijn lipverhemeltespleet en preauriculaire pits. Soms wijst het beeld eerder op een vervorming of deformatie veroorzaakt door een mechanische kracht die de ontwikkeling verstoort. Oligohydramnios bijvoorbeeld resulteert in te weinig plaats in de uterus, waardoor secundaire vervormingen optreden zoals klompvoeten, retrognathie, vervormde, laag ingeplante oren en longhypoplasie.

Bij een disruptie verloopt de ontwikkeling aanvankelijk normaal, maar treedt er een accidentele beschadiging op met verlies aan weefsel. Voorbeelden zijn gastroschisis door een infarct van de buikwand, of het afsnoeren van vingers door amniosbanden.

Wanneer er meerdere afwijkingen (majeur of mineur) samen voorkomen, kan men een onderliggend verband proberen te achterhalen. Meestal is er sprake van een syndroom, gedefinieerd als een al of niet herkenbaar patroon van afwijkingen die veroorzaakt worden door één enkele onderliggende oorzaak. Voorbeelden zijn foetaalalcoholsyndroom, downsyndroom, waardenburgsyndroom. De term 'associatie' wordt gebruikt om afwijkingen aan te duiden die frequent samen voorkomen, maar waarvan de exacte oorzaak niet bekend is en het ook niet zeker is dat er altijd eenzelfde oorzaak aan de basis ligt. Een voorbeeld is VATER-associatie (vertebra, anus, trachea, esophagus, renaal)). Een sequentie wijst op afwijkingen die het gevolg zijn van één onderliggende afwijking en ontstaan door een opeenvolging van veranderingen. Bijvoorbeeld de robinsequentie: een retrognathie veroorzaakt glossoptose (de tong naar achteren), en hierdoor ook een verhemeltespleet.

In de afgelopen decennia is de kennis van de embryologie en genetika sterk geëvolueerd. Het is nu mogelijk om veel afwijkingen en hun onderlinge verbanden te beschrijven in termen van embryologische mechanismen en genen. Bijvoorbeeld, het waardenburgsyndroom type 1 wordt gekenmerkt door gehoorverlies, pigmentstoornissen, telecanthus (een laterale plaatsing van de binnenste canthus van de ogen), en soms ook de ziekte van Hirschsprung. De embryologische samenhang is een stoornis in de ontwikkeling van de neurale lijst. Een ander voorbeeld betreft verscheidene syndromen die een opmerkelijke overlap in kenmerken vertonen. Bijvoorbeeld, het senior-lokensyndroom is een erfelijke retinale oogziekte geassocieerd aan nierafwijkingen. Bij het bardet-biedlsyndroom vindt men naast nier- en retinale afwijkingen ook obesitas en polydactylie, en bij het joubertsyndroom is er een cerebellaire afwijking, soms geassocieerd aan polydactylie en retinale afwijkingen. Dit zijn maar enkele van de aandoeningen met overlappende kenmerken die veroorzaakt worden door een gestoorde functie van de monocilia, en gegroepeerd worden onder de term ciliopathiën.¹² Het coffin-siris- en nicolaides-baraittersyndroom vertonen sterke gelijkenis, in die mate dat men op klinische basis vaak niet tot een eenduidige diagnose kon komen. Nu de genen die deze aandoeningen veroorzaken bekend

zijn, is het duidelijk waarom: zij behoren tot eenzelfde eiwittencomplex (SWI/SNF) dat in de cel de expressie van genen reguleert.¹³

Hoe kan een afwijkende functie van één gen, dat vaak een brede expressie kent in alle weefsels en organen toch zo'n specifiek herkenbaar beeld veroorzaken? En welke genen zijn betrokken bij de normale variatie van faciale kenmerken, en spelen zij ook een rol in de afwijkende faciale morfologie? Het antwoord op deze vragen zijn uitdagingen voor de toekomst.

LITERATUUR

1. Kromberg JG, Jenkins T. Common birth defects in South African Blacks. *S Afr Med J* 1982;62:599-602.
2. Hunter A, Frias JL, Gillessen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A* 2009;149A:40-60.
3. Kugelman A, Hadad B, Ben-David J, Podoshin L, Borochowitz Z, Bader D. Preauricular tags and pits in the newborn: the role of hearing tests. *Acta Paediatr* 1997;86:170-2.
4. Scheinfeld NS, Silverberg NB, Weinberg JM, Nozad V. The preauricular sinus: a review of its clinical presentation, treatment, and associations. *Pediatr Dermatol* 2004;21:191-6.
5. Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RC. Elements of morphology: introduction. *Am J Med Genet A* 2009;149:2-5.
6. Devriendt K, Holvoet M, Buggenhout G van. Genetisch onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen. In: *Praktijkboek Jeugdgezondheidszorg*, Amsterdam, Elsevier Gezondheidszorg, 2007.
7. Hennekam RC. A newborn with unusual morphology: some practical aspects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:109-13.
8. Hammond P, Suttie M. Large-scale objective phenotyping of 3D facial morphology. *Hum Mutat* 2012;33:817-25.
9. Hannes F, Hammond P, Quarrell O, Fryns JP, Devriendt K, Vermeesch JR. A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158:996-1004.
10. Claes P, Liberton DK, Daniels K et al. Modeling 3D facial shape from DNA. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004224.
11. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, et al. Elements of Morphology Consortium. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2013;161:2726-33.
12. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med* 2009;11:386-402.
13. Koshio T, Okamoto N, Ohashi H, et al. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2013;161:1221-37.

SAMENVATTING

Het stellen van een syndroomdiagnose kan bijdragen tot een betere begeleiding van de patiënt en zijn familie. De aanwezigheid van dysmorphie, een geheel van kenmerken waardoor de persoon er anders uitziet, is een belangrijke aanwijzing voor een ruimere syndromale problematiek. In deze bijdrage wordt besproken hoe we op een objectieve en gestandaardiseerde manier dysmorphie kunnen beschrijven en evalueren, en hoe we tot een diagnose kunnen komen.

TREFWOORDEN

syndroom – klinische genetica – mineure afwijking – dysmorphie

SUMMARY

Making a syndrome diagnosis can contribute to better support for the patient and his family. The presence of dysmorphism, or several features that make a person look different, is an important clue to the presence of a syndrome. In this paper we discuss how we can describe and evaluate dysmorphism in an objective and standardized way, and how we come to a diagnosis.

KEYWORDS

syndrome – clinical genetics – minor anomaly – dysmorphism

Grand lecture Merkelcelcarcinoom

Professor Jürgen Becker

Het merkelcelcarcinoom is een agressieve neuro-endocriene tumor van de huid met een toenemende incidentie. De jaarlijkse incidentie is ongeveer 0,6 per 10.000 personen. Ultraviolette straling is een risicofactor voor het ontstaan van merkelcelcarcinoom. De behandeling van merkelcelcarcinoom bestaat uit chirurgie en radiotherapie. In geval van metastasen op afstand zijn de resultaten van behandeling met cytostatica vaak teleurstellend. In de laatste jaren zijn er belangrijke nieuwe inzichten ontstaan over de pathogenese van deze maligniteit, waaronder een oorzakelijke rol voor het merkelcelpolyomavirus en voor verschillende genetische veranderingen. Deze kennis wordt thans gebruikt om nieuwe aanknopingspunten voor immunotherapie en *targeted* therapie te vinden.

Prof. Jürgen Becker studeerde geneeskunde in Hannover en is vervolgens opgeleid tot dermatoloog aan de Universiteitskliniek Würzburg. Hij werkte bij het Scripps Research Institute in La Jolla, Californië, en promoveerde in de immunologie aan het Danish Cancer Society Research Center in Kopenhagen. Vanaf 2010 is hij werkzaam geweest

als hoofd van de afdeling Dermatologie van de Medische Universiteit van Graz, Oostenrijk. Hij is hoofd van de afdeling Translationele Oncologie van het Universiteitsziekenhuis Essen in Duitsland. Zijn wetenschappelijk werk is gericht op tumorbiologie en tumorimmunologie van verschillende cutane maligniteiten. Prof. Jürgen Becker heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de toegenomen kennis over virale, genetische en immunologische factoren bij de ontwikkeling en progressie van het merkelcelcarcinoom. Sinds 2006 heeft hij 42 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd over het merkelcelcarcinoom.

Hieronder zijn enkele referenties naar reviewartikelen weergegeven voor meer achtergrondinformatie over het merkelcelcarcinoom voor de *grand lecture*.

LITERATUUR

1. Schrama D, Ugurel S, Becker JC. Merkel cell carcinoma: recent insights and new treatment options. *Curr Opin Oncol* 2012;24(2):141-9.
2. Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010 Oct;21 Suppl 7:vii81-5.

DIAKLINIEK

Panniculitis

Meer dan erythema nodosum

E. DeCoster¹, H. Beele², L. Brochez², S. de Schepper²

¹ Assistent in opleiding, Dienst dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

² Kliniekhoofd, Dienst dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Correspondentieadres:

E. DeCoster

Universitair Ziekenhuis Gent

Polikliniek dermatologie 2K4

De Pintelaan 185

B-9000 Gent

E-mail: eveline.decoster@uzgent.be

Een 59-jarige vrouw presenteert zich op de spoedeisende hulp met multiële drukpijnlijke erythematieuze nodules op de onderbenen en onderarmen (figuur 1).

Zes maanden geleden vertoonde patiënte een gelijkaardig beeld, toen beschouwd als erythema nodosum met een onderliggende urineweginfectie.

De patiënte vertoont ook een acute pancreatitis met

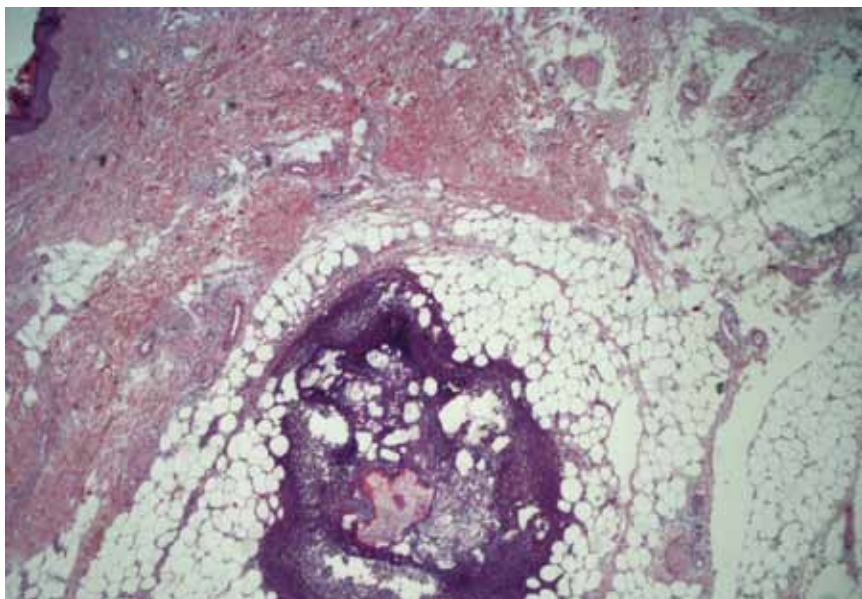
sterk verhoogd lipase en gestoorde levertesten met normaal bilirubine. Anamnestic vinden we geen ethylabusus, noch galkoliek. Echografisch ziet men cholecystolithiasis. Computertomografie toont een sterk oedemateuze pancreas, vergrijzing van het peripancreatische vetweefsel en reactieve lymfeklier-tjes, passend bij acute pancreatitis.

Histopathologisch onderzoek toont een beeld van een lobulaire panniculitis met centraal lobulaire vetnecrose, aanwezigheid van *ghost*-cellen, amorf granulaire débris, begeleidende basofilie en neutrofiële inflammatie diagnostisch voor een pancreatische panniculitis (figuur 2).

De patiënte wordt in het ziekenhuis opgenomen. Na spontane evacuatie van geelbruin vocht uit de meest inflammatoire nodules wordt de wond verzorgd met een antisepticum. De overige nodules evolueerden gunstig na applicatie van een topisch corticoïd. De algemene toestand van de patiënte evolueerde eveneens gunstig. De acute pancreatitis berust wellicht op de reeds bekende cholecystolithiasis. Een cholecystectomie werd gepland.



Figuur 1. Klinische presentatie bij opname. Multiële drukpijnlijke erythematieuze nodules op de onderbenen (en onderarmen).



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek. Lobulaire panniculitis met centrale lobulaire veranderingen met vetnecrose, aanwezigheid van ghost-cellen, amorf granulair debris, begeleidende basofilie (ten gevolge van calcificatie) en een neutrofiele inflammatie.

LITERATUUR

Pancreatiscche panniculitis is een relatief zeldzame aandoening, die 2 à 3% van alle pancreasaandoeningen uitmaakt. De huidaandoening is vooral geassocieerd met acute en chronische pancreatitis, maar kan eveneens voorkomen bij andere pancreasafwijkingen, of zeldzaam bij primaire hiv-infectie en hemofagocytair syndroom, levercarcinooma en adenocarcinooma van ongekende etiologie.¹

De huidmanifestaties kunnen een tot zeven maanden voor de abdominale symptomen van de onderliggende aandoening optreden.²

De exacte pathogenese van de vetnecrose is onduidelijk. Men veronderstelt dat vrijgekomen pancreasenzymen binnentreden in vetlobules en vethydrolyse veroorzaken, met necrose en inflammatie als gevolg. Het niet-systematisch voorkomen van panniculitis bij pancreatitispatiënten suggereert de noodzaak van bijkomende, mogelijks immunologische, factoren.³ Het klinisch beeld toont slecht afgelijnde, pijnlijke, roodbruine nodules, meestal distaal op de onderste ledematen, die spontaan kunnen ulcereren met evacuatie van een steriele olieachtige bruine substantie. Na genezing blijft een atrofisch gehyperpigmenteerd litteken.

Men dient steeds bedacht te zijn op eventuele andere (interne) foci van metastatische vetnecrose.¹

Voor de differentiële diagnose dienen de overige panniculitiden en subcutane metastasen overwogen te worden.¹

Histopathologische bevindingen variëren naar gelang het tijdsstadium. Bij volledig ontwikkelde letsels ziet men het typische lobulaire patroon met coagulatieneecrose van de adipocyten en een neutrofiel infiltraat.¹

Biochemisch bilan toont meestal gestegen amylase, lipase en/of trypsine. Beeldvorming van de pancreas met echo of computertomografie is aan te bevelen.¹ De behandeling is primair ondersteunend en gericht op de onderliggende pancreasaandoening. Toediening van octreotide, een somatostatine-analoog, wordt beschreven, doch met wisselende resultaten. Systemische corticoiden, NSAID en immuносuppressiva hebben meestal weinig effect. Het effect van topische corticoiden is omstreden.¹

LITERATUUR

1. Garcia-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol clinics* 2008;26:465-70, vi.
2. Rongioletti F, Caputo V. Pancreatic panniculitis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2013;148:419-25.
3. Laureano A, Mestre T, Ricardo L, et al. Pancreatic panniculitis - a cutaneous manifestation of acute pancreatitis. *J Dermatol Case Rep* 2014;8: 35-7.

TREFWOORDEN

pancreatiscche panniculitis – acute pancreatitis – vetnecrose

KEYWORDS

pancreatic panniculitis – acute pancreatitis – fat necrosis

Pyoderma gangrenosum-achtige huidafwijkingen bij een patiënt onder adalimumab

C. Hermans¹, E. Vansteenkiste¹, S. Segaert²

¹. Aios dermatologie, dienst Dermatologie, UZ Leuven

². Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven

Correspondentieadres:

Siegfried Segaert

Dienst Dermatologie UZ Leuven

Kapucijnenvoer 33

B-3000 Leuven

E-mailadres: siegfried.segaert@med.kuleuven.be

Een 25-jarige man met de ziekte van Crohn, behandeld met adalimumab in monotherapie, werd ons in januari 2014 verwezen omwille van persisterende ulceratieve huidafwijkingen op de linkerpols. Deze huidletsels ontstonden in april 2013 als een mugenbeetachtige papel. Hij consulteerde hiervoor reeds twee perifere dermatologen, die aan de hand van klinisch en histologisch onderzoek de diagnose van pyoderma gangrenosum stelden en hoge doses corticosteroiden opstartten. Omdat er geen verbetering optrad, werd enkele weken later ciclosporine geassocieerd. Ondanks deze sterke immuunsuppressie verergerden de pyoderma gangrenosumachtige huidletsels.

Op de linkerhandrug zagen we een vochtig, fors granulerend ulcus met een inflammatoire, paarsrode opgeworpen rand ter hoogte van metacarpaal I. Op de linkervoorarm was er ook een pijnlijke harde rode streng palpabel, passend bij een lymfangitis.

Aangezien huidinfecties vaker voorkomen bij patiënten onder anti-TNF- α of andere immuunsuppressieve middelen, werd adalimumab onmiddellijk stop-

gezet. We namen nieuwe biopsies voor histologisch onderzoek, speciale kleuringen en het uitzetten van microbiologische culturen. Daarnaast namen we bloed en urine af en voerden we een IGRA-test uit. Deze laatste was positief. Op Ziehl-Neelsen- en auraminekleuringen werden verschillende zuurvaste staven gezien en een biopsie uit de rand van het ulcus toonde een niet-specifieke, deels granuloma-teuze ontsteking. Daarnaast was ook *Mycobacterium* genus PCR positief en toonde de cultuur groei van *Mycobacterium marinum*. Dit alles bevestigde de diagnose van een atypische mycobacteriële huidinfectie (fish tank granuloma) onder adalimumab. Bij navraag bleek dat onze patiënt in april 2013 gewerkt had in een aquariumwinkel. Alle immuunsuppressieve middelen werden gestaakt en een antimycobacteriële behandeling (met claritromycine en rifampicine) werd opgestart. Hierna verdwenen de huidafwijkingen geleidelijk in enkele maanden.

BESPREKING

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame neutrofiele dermatose, die gekenmerkt wordt door het ontstaan van pijnlijke en snel progressieve zweren, meestal op de onderbenen van patiënten. Een aantal klinische kenmerken zijn suggestief voor pyoderma gangrenosum, zoals een ondermijnende paarse boord, een positieve pathergietest en een geassocieerde ziekte, zoals de ziekte van Crohn, paraproteïnemie en artritis. Toch blijft de diagnose een uitsluitingsdiagnose.¹ Er bestaat namelijk geen eenduidige diagnostische test en de klinische kenmerken zijn vaak niet te onderscheiden van andere oorzaken van pijnlijke huidzweren.

In meer dan 10% van de zogenoemde pyoderma gangrenosumgevallen ligt een andere oorzaak aan de basis van de pijnlijke huidzweren. Zo'n verkeerde diagnose stelt patiënten bloot aan de risico's van een immuunsuppressieve behandeling en kan leiden tot zeer ernstige complicaties. Ulcera ten gevolge van infecties of maligniteiten verergeren immers onder hoge doses corticosteroiden of andere immuunsuppressieve middelen, terwijl andere ziekten dan weer tijdelijk verbeteren, zoals vasculitiden



Figuur 1. Pyoderma gangrenosumachtige huidletsels bij een patiënt met de ziekte van Crohn onder adalimumab.

of een lymfoom, en hierdoor het tijdig stellen van de juiste diagnose in het gedrang brengen.²

Voor de differentiële diagnose zijn er diverse andere oorzaken van pijnlijke huidulcera (tabel 1). Zeker bij onvoldoende respons op een ingestelde immuunsuppressieve behandeling moet de diagnose van pyoderma gangrenosum in twijfel getrokken worden.

Tabel 1. Ulcera die pyoderma gangrenosum nabootsen.²

1. Vasculaire aandoeningen	Antifosfolipidensyndroom Livedoïde vasculopathie Veneuze ulcera Type I Cryoglobulinemie
2. Vasculitiden	Wegener granulomatose Polyarteritis nodosa Gemengde cryoglobulinemie Takayasu arteritis Leukocytoclastische vasculitis
3. Maligniteiten	Lymfoom Leukemia cutis Langerhanscelhistiocytose
4. Infecties	Diepe mycose Herpesvirusinfectie Tuberculose Atypische mycobacteriële infectie Amoebiasis cutis
5. Geneesmiddelen of exogene oorzaken	Artefacten Hydroxyurea Bromoderma Intraveneus druggebruik Spinnenbeet
6. Andere inflammatoire aandoeningen	Cutane ziekte van Crohn Necrobiosis lipoidica

Het diagnosticeren van atypische huidletsels bij IBD-patiënten is vaak een uitdaging. Naast reactieve huidafwijkingen, zoals pyoderma gangrenosum en erythema nodosum, moet immers ook gedacht worden aan dermatosen die uitgelokt kunnen worden door behandeling met anti-TNF- α of andere immuunsuppressieve middelen.

TNF- α speelt ook een rol in de vorming van granulomen. Dit verklaart het optreden van opportunistische granulomateuze infecties, zowel tuberculeuze

als niet-tuberculeuze mycobacteriële infecties, onder behandeling met de krachtige TNF- α -antistoffen zoals adalimumab en infliximab.³ Meestal manifesteren deze mycobacteriële huidinfecties zich als erythemateuze noduli die langzaam groeien en sporotrichoid uitbreiden.⁴ Ulceratie of een pyoderma gangrenosumachtige presentatie komt echter zelden voor.

Het ontstaan van huidletsels onder adalimumab, de verergering onder sterke immuunsuppressieve therapie, het contact met aquariumwater en de lymfogene uitbreiding wezen bij deze patiënt in de richting van een atypische mycobacteriële huidinfectie. Er wordt aangeraden om de behandeling met anti-TNF- α of andere immuunsuppressieve middelen onmiddellijk stop te zetten. Over het al dan niet herstarten van TNF- α -inhibitoren na een succesvolle anti-mycobacteriële behandeling bestaat echter nog geen consensus.

CONCLUSIE

Wanneer huidafwijkingen die lijken op pyoderma gangrenosum niet verbeteren onder sterke immuunsuppressieve therapie, moet steeds gedacht worden aan een alternatieve diagnose en zijn verdere onderzoeken noodzakelijk. Naast een uitgebreid laboratoriumonderzoek, is ook een biopsie noodzakelijk. De nood om dergelijke huidafwijkingen correct te diagnosticeren, en zo het risico dat gepaard gaat met een immuunsuppressieve behandeling te verminderen, is in dit geval immers belangrijker dan het gevaar om de ziekte te verergeren.

LITERATUUR

- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191-211.
- Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP, et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412-8.
- Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.

SAMENVATTING

In meer dan 10% van de gevallen die gediagnosticeerd worden als pyoderma gangrenosum ligt een andere oorzaak aan de basis van de pijnlijke huidzweren. Pyoderma gangrenosum is een exclusiediagnose, waarbij steeds andere oorzaken van pijnlijke ulcera, zoals infecties, uitgesloten moeten worden. Een verkeerde diagnose stelt patiënten immers bloot aan de risico's van een immuunsuppressieve behandeling en kan leiden tot zeer ernstige complicaties.

TREFWOORDEN

pyoderma gangrenosum – mycobacteriële huidinfecties – differentiële diagnose

SUMMARY

In more than 10% of the cases that are diagnosed as pyoderma gangrenosum there's another cause for the painful skin ulcers. Pyoderma gangrenosum is an exclusion diagnosis and other causes of ulceration have to be taken into consideration, since a wrong diagnosis exposes patients to the risks of immunosuppressive treatment and can lead to very serious complications.

KEYWORDS

pyoderma gangrenosum – mycobacterial skin infections – differential diagnosis

Roodneusje en de boze wolf

S. Mertens¹, A. Busschots², A. Van Laethem², P. De Haes²

¹. Aio, dienst Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

². Dermatoloog, dienst Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Correspondentieadres:

Sarien Mertens

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Dienst dermatologie

St. Rafaël, Kapucijnenvoer 33

B-3000 Leuven

E-mail: sarien.mertens@uzleuven.be

Wij beschrijven twee mannelijke patiënten met een verrassende diagnose van een lymfoom.

PATIËNT 1

Een man van 71 jaar heeft een vrij plots ontstane roodheid en zwelling van de neus en de beide oren sinds meer dan zes maanden. Subjectief ondervindt hij hiervan weinig last en algemeen verkeert hij in goede gezondheid. De huidletsels worden door een collega behandeld met metronidazole crème en minocycline, zonder resultaat. Een biopsie van de neus toont het beeld van een rhinophyma in het kader van een rosacea. Behandeling met isotretinoïne 30 mg/d gedurende vijf maanden brengt geen beterschap.

Bij presentatie op onze dienst zien wij een scherp begrensde, licht geïnfiltreerde roodheid op de neus bedekt met fijne teleangiëctasieën. De beide oren zijn roodpaars gezwollen met in de oorlellen enkele kleine papels die bruingeel doorschineren bij diascopie (figuur 1). Er wordt klinisch vooral gedacht aan een sarcoïdose, type lupus perniosis.

Nieuwe biopsies van de neus en het oor tonen echter

een cutaan B-non-hodgkinlymfoom, marginale-zonetype. Verdere onderzoeken, uitgevoerd meer dan zes maanden na het ontstaan van de eerste huidletsels, tonen eveneens bloed- en klieraantasting. Complete remissie wordt bereikt na zes cycli CHOP-Mabthera® en lokale bestraling op de neus en de oren (24 Gy).

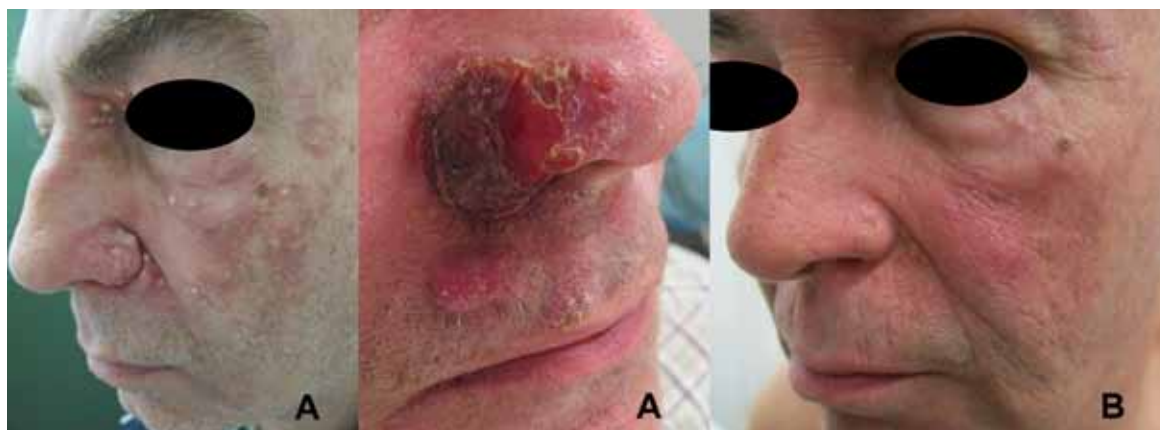
Bespreking

We kunnen bij deze casus niet met zekerheid differentiëren tussen een primair cutaan marginalezonelymfoom (PCMZL) met systemische uitbreiding en een secundair cutaan marginalezonelymfoom (SCMZL).

De cutane letsels van een marginalezonelymfoom, presenteren zich meestal bij patiënten in de zesde decade. Het typische klinisch beeld bestaat uit asymptomatische roodpaarse papels, plaques en noduli. Bij een PCMZL komen de huidletsels meest frequent op de romp en de armen voor, bij een SCMZL is bij 75% van de patiënten het hoofd-halsgebied getroffen.¹ In de literatuur werden enkele patiënten beschreven waarbij een PCMZL zich ook presenteert met roodheid van de oren en neus, zoals bij onze patiënt.^{2,3} Bij een PCMZL is systemische uitbreiding zeldzaam.¹ In geval van louter cutane aantasting, kan bij één of enkele kleine letsels excisie of radiotherapie toegepast worden. Tevens wordt toediening van intraliesioneel interferon-alfa of rituximab (Mabthera®) beschreven. Ook bij uitgebreidere cutane aantasting kan radiotherapie nog overwogen worden. Andere behandelingsmogelijkheden, ook bij systemische aantasting, zijn het gebruik van chlorambucil, CHOP en rituximab IV. Patiënten met een PCMZL hebben globaal een goede prognose met een vijfjaarsoverleving van > 95%, maar cutaan recidief wordt frequent gezien (25-65%).⁴ Patiënten met een SCMZL hebben doorgaans een minder gunstige prognose.¹



Figuur 1. Patiënt 1, voor behandeling. Scherp begrensde, licht geïnfiltreerde roodheid op de neus bedekt met fijne teleangiëctasieën. De beide oren zijn roodpaars gezwollen met in de oorlellen enkele kleine papels.



Figuur 2. Patiënt 2. A: Voor behandeling zien we infiltratie van de beide alae nasi, rechts erosief en links met comedo-like letsels. Tevens zijn er erythemateuze maculae en papels met inliggende witgele cystjes op de wangen, de perioculaire en de perinasale regio. B: Nog minimale letsels na behandeling met achtereenvolgens een carmustine-bereiding en radiotherapie.

PATIËNT 2

Een man van 55 jaar heeft sinds één jaar ontstekingen en cystjes op de wangen, beide neusvleugels en de perioculaire regio. De letsels veroorzaken initieel weinig subjectieve hinder en algemeen verkeert de man in goede gezondheid. De huidletsels worden door een collega behandeld met lymecycline en nadien isotretinoïne, zonder resultaat. Een biopsie van de neus toont benigne afwijkingen met een epidermale inclusiecyste en een chronisch ontstekingsinfiltraat.

Bij presentatie op onze dienst zien wij infiltratie van de beide alae nasi, rechts erosief en links met comedo-like letsels. Tevens zijn er erythemateuze maculae en papels met inliggende wit-gele cystjes op de wangen, de perioculaire en de perinasale regio aanwezig (figuur 2).

Nieuwe biopten tonen verrassend een cutaan T-cellymfoom, type CD4+/CD30+ folliculotrope mycosis fungoides. Verdere onderzoeken tonen geen systeem aantasting. Lokale behandeling met achtereenvolgens een carmustinebereiding en radiotherapie (2 x 8 Gy) resulteert in partiële regressie met nog minimale letsels. Ongeveer een jaar later wordt klinisch recidief gezien in het gelaat en op de rug, waarvoor patiënt tot op heden nog steeds behandeld wordt met subcutaan interferon-alfa. Recent werd lokale therapie met een carmustine-bereiding geassocieerd, wegens onvoldoende beterschap.

Bespreking

Folliculotrope mycosis fungoides is een zeldzaam subtype van mycosis fungoides, een primair cutaan T-non-hodgkinlymfoom. De meest frequent aange-taste lichaamsdelen zijn het hoofd-halsgebied, de bovenste ledematen en de romp. De meest typische huidletsels zijn geïnfiltreerde plaques en noduli, acneiforme (comedo- en milia-like) letsels en folliculaire keratotische papels en plaques. Vaak is er ook alopecie van de lesionele huid. De letsels zijn zelden solitair, meestal multipel. Bij een meerderheid van de patiënten is er sprake van jeuk.⁵

In vergelijking met een klassieke mycosis fungoides, reageert een folliculotrope variant globaal minder goed op huidgerichte behandelingen zoals fotherapie en lokale chemotherapie (bijvoorbeeld carmustine, een stikstofmosterdderivaat). Een van de meest efficiënte behandelingen is radiotherapie. Soms worden topische corticosteroiden en retinoiden geassocieerd.⁵ Vaak dient een huidgerichte behandeling gecombineerd te worden met systemische therapie zoals interferon-alfa of retinoiden (acitretine, isotretinoïne, bexaroteen). Andere opties zijn *targeted therapies* (onder andere brentuximab, in studieverband en alemtuzumab, niet beschikbaar in België). Chemotherapie zoals CHOP komt in principe slechts in aanmerking in geval van systemische aantasting.⁶ De prognose van een folliculotrope variant is doorgaans minder gunstig dan deze van een klassieke mycosis fungoides en cutane recidieven zijn steeds mogelijk.⁶

LITERATUUR

1. Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, et al. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):142-5.
2. Yildirim FE, Karaduman A, Hürmüz P, et al. Symmetrical primary cutaneous marginal zone lymphoma associated with rheumatoid arthritis. *J Cutan Pathol* 2010;37(5):600-4.
3. Rosmaninho A, Alves R, Lima M, et al. Red nose: primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Res* 2010;34(5):682-4.
4. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112(5):1600-9.
5. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):418-26.
6. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223.e1-17.

SAMENVATTING

Wij beschrijven twee mannelijke patiënten met klinische afwijkingen passend bij een rhinophyma in het kader van een rosacea. De eerste bipten tonen bij beide patiënten benigne afwijkingen. Er is bij geen van beiden respons noch op anti-inflammatoire antibiotica, noch op isotretinoïne. Bijkomende bipten worden genomen. Deze tonen bij beide patiënten verrassend een lymfoom aan, respectievelijk een B-non-hodgkinlymfoom, marginale zone type en een primair cutaan T-cellymfoom type folliculotrope mycosis fungoides.

TREFWOORDEN

rhinophyma – rosacea – lymfoom

SUMMARY

We report two male patients with clinical features of rhinophyma due to rosacea. Biopsy specimens obtained from both patients show benign lesions. There is no response to treatment with either anti-inflammatory antibiotics nor isotretinoin. Additional biopsy specimens surprisingly show lymphoma, respectively a B-cell non-Hodgkin lymphoma, marginal zone type and a primary cutaneous T-cell lymphoma type folliculotropic mycosis fungoides.

KEYWORDS

rhinophyma – rosacea – lymphoma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Shiitake dermatitis

M.H. Roozeboom¹, A.M. van Marion², M.V. Heitink³

¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, VieCuri Medisch Centrum, Venlo

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VieCuri Medisch Centrum, Venlo en Venray

Correspondentieadres:

Drs. M.H. Roozeboom

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: mh.roozeboom@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

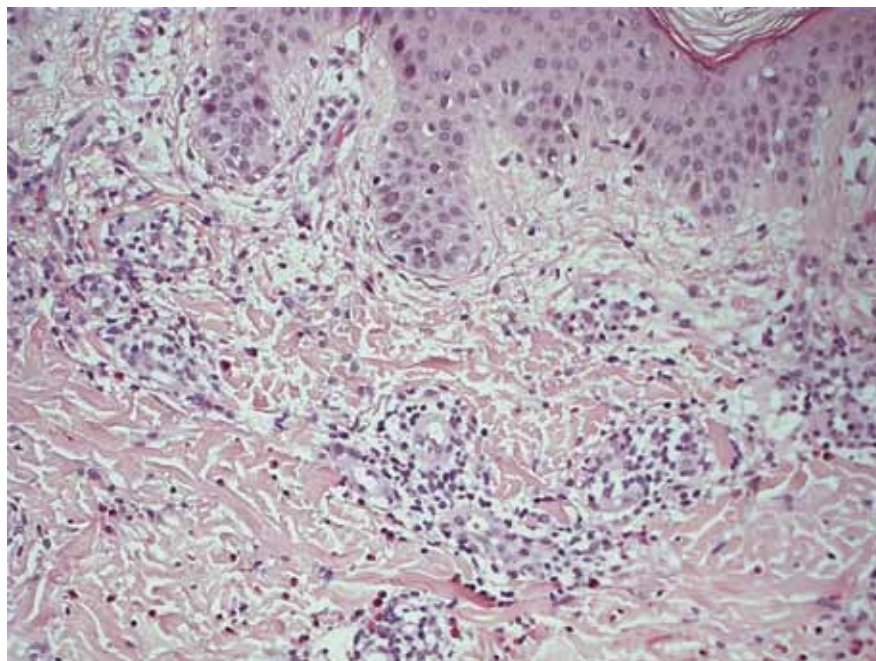
Een 31-jarige man werd door zijn huisarts verwezen in verband met een sinds twee dagen bestaande fors jeukende, streepvormige uitslag op de rug en armen. Patiënt had een blanco voorgeschiedenis, gebruikte geen medicatie en was niet atopisch. Hij gaf aan dat de afwijkingen niet waren ontstaan na krabben. Bij navraag bleek patiënt vijf dagen voorafgaand aan de huiduitslag soep te hebben gegeten met daarin shiitakes.

Dermatologisch onderzoek

Klinisch zagen wij op de onderrug (figuur 1a) en op de bovenarmen (figuur 1b) een twintigtal lineaire,



Figuur 1a en b. Lineaire, erythemateuze urticae op onderrug en armen.



Figuur 2. Huidbiopsie met HE-kleuring: normale epidermis met lokaal spongiose. In de dermis perivascular en tussen de collageenvezels uitgebreide ontsteking met veel eosinofiele granulocyten.

erythemateuze urticae. Dermografisme was negatief en er waren geen afwijkingen aan de mucosa.

Histologisch onderzoek

In het huidbiopsie werd op de HE-kleuring een normale epidermis gezien met lokaal spongiose (figuur 2). De dermis toonde tekenen van vrij uitgebreide ontsteking met perivascular toename van ontstekingscellen, waaronder een aanzienlijke component mononucleaire cellen en eosinofiele granulocyten, die ook verspreid tussen de collageenvezels aanwezig waren.

Deze laatste waren deels gepenetreerd in het folliculaire epitheel. In de PAS-diaastasekleuring werden geen schimmels, gisten of bacteriën aangetroffen. Het totaalbeeld van een eosinofiele dermatitis was suggestief voor een allergische genese. In de juiste klinische context kan het passen in het kader van een shiitake dermatitis.

Diagnose

Shiitake dermatitis.

Therapie

Patiënt kreeg Cutivate creme eenmaal per dag voorgeschreven. Hij heeft dit echter niet gesmeerd omdat de huidafwijkingen snel spontaan minder werden. Na twee weken was de uitslag volledig verdwenen.

BESPREKING

Shiitake dermatitis (synoniemen: toxicodermie, flagellate dermatitis) werd voor het eerst beschreven in Japan door Nakamura in 1977.¹ In Azië worden shiitakes (*Lentinus edodes*) al lange tijd veelvuldig geconsumeerd, maar tegenwoordig worden ze ook door veel Europeanen verbouwd en gegeten. Het

is de tweede meest geconsumeerde paddenstoel wereldwijd. In 2006 werd de eerste casus van shiitake dermatitis in Europa beschreven.² Inmiddels zijn er meer casus in Europa en Amerika bekend.³⁻⁵ De meeste mensen kunnen shiitakes goed verdragen. Toch ontwikkelt een enkeling een toxische reactie met typische huidafwijkingen na het eten van rauwe of halfgare shiitakes.⁶ Dit suggereert dat de huidafwijkingen alleen ontstaan in bepaalde 'gevoelige' personen en dat de veroorzakende stof temperatuurgevoelig is. Er wordt gedacht dat het thermolabiele polysaccharide *lentinan* in de paddenstoelen de oorzaak is.⁶ Dit wordt ondersteund door het feit dat *lentinan* in Japan en China als geneesmiddel wordt gebruikt tegen tumoren, hypertensie en hypercholesterolemie. Tijdens de behandeling ontwikkelt 0,02% van de patiënten als bijwerking jeukende, streepvormige afwijkingen op de huid.⁶ *Lentinan* zou mogelijk interleukine-1-secretie stimuleren waardoor vasodilatatie en erytheem optreedt.⁷

De karakteristieke huidafwijkingen van shiitake dermatitis ontstaan gemiddeld 1-2 dagen na het eten van de rauwe paddenstoelen.^{3,6} Patiënten hebben fors jeukende urticae en erythemateuze papels, soms met vesikels, in een lineair patroon. Het huidbeeld wordt ook wel flagellate dermatitis genoemd, verwijzend naar de huidafwijkingen die ontstaan door zelfkastijding met flagellate (zweepen). Het is onduidelijk waarom er een streepvormig patroon ontstaat. De klinische verschijnselen worden niet opgewekt door krabben. Shiitake dermatitis is voornamelijk gelokaliseerd op de romp en extremiteiten maar het kan ook voorkomen in het hoofd-halsgebied. Dermografisme is negatief. De huidafwijkingen worden in sommige gevallen verergerd door zonlicht, wat erop zou kunnen wijzen dat *lentinan* een fotosensitizer is.^{3,7}

Voor de differentiële diagnose kan worden gedacht aan urticaria factitia, dermatitis artefacta en bleomycinegeïnduceerde flagellate dermatitis. Bleomycine is een cytostaticum dat wordt verkregen uit *Streptomyces verticilles*.^{8,9} Enkele uren tot negen weken na de gift ontstaan zweepvormige huidafwijkingen in ongeveer 20% van de patiënten. Het verschil met shiitake dermatitis is dat de huid geneest met postinflammatoire hyperpigmentatie. Bovendien wordt er bij bleomycinegeïnduceerde flagellate dermatitis vaak een stomatitis gezien. Opmerkelijk is dat bleomycine een sulfurebevattende peptide is en geen polysaccharide zoals lentinan.

Histopathologisch onderzoek van shiitake dermatitis toont een epidermis met milde spongiose.⁶ In de papillaire dermis wordt oedeem gezien met een perivascuair ontstekingsinfiltraat bestaande uit eosinofiële granulocyten en lymfocyten. Dit beeld van een eosinofiële dermatitis is niet specifiek en daarom is het nemen van een biopt in principe niet nodig.

Shiitake dermatitis berust op een toxische reactie na het eten van deze rauwe paddenstoelen. Omdat het geen allergische reactie betreft zijn epicutaan en intracutaan allergologisch onderzoek negatief en niet zinvol.⁶ De diagnose kan worden gesteld op basis van de (voedsel-)anamnese en het klinisch beeld. Toch kunnen shiitakes wel contacturticaria en type I- of IV-allergische reactie geven na aanraking of inhalatie.¹⁰ Er is zelfs een casus beschreven waarin het consumeren van grote hoeveelheden rauwe shiitakes wel kan leiden tot een allergische reactie.¹¹ In deze patiënten kan aanvullend allergologisch onderzoek wel positief zijn.

De huidafwijkingen behoeven geen behandeling aangezien de aandoening spontaan geneest binnen een paar dagen tot drie weken zonder restverschijnselen zoals postinflammatoire hyperpigmentatie.³ Behandeling middels antihistaminica en/of topische corticosteroïden blijken nauwelijks effect te hebben op de jeuk en de huidlaesies.³ Belangrijk is om patiënten te adviseren om in de toekomst shiitakes goed te verhitten. Lentinan wordt instabiel bij temperaturen van 130-145°C.¹²

Omdat shiitakes tegenwoordig wereldwijd worden verbouwd en gegeten, zouden dermatologen alert moeten zijn op dit typische huidbeeld. Als men er aan denkt, is de diagnose makkelijk te stellen middels een simpele voedselanamnese en het streepvormige huidbeeld.

LITERATUUR

1. Nakamura H. Toxicoderma caused by shiitake (*Lentinus edodes*). *Jpn J Clin Dermatol* 1977;31:65-8.
2. Mak RK, Wakelin SH. Shiitake dermatitis: the first case reported from a European country. *Br J Dermatol* 2006;154:800-1.
3. Boels D, Landreau A, Bruneau C, et al. Shiitake dermatitis recorded by French Poison Control Centers - new case series with clinical observations. *Clin Toxicol* 2014;52:625-8.
4. Reefman K, Galvis Martinez JC, Daelmans H. A woman with a linear skin eruption. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5964.
5. Chu EY, Anand D, Dawn A, et al. Shiitake dermatitis: a report of 3 cases and review of the literature. *Cutis* 2013;91:287-90.
6. Nakamura T. Shiitake (*Lentinus edodes*) dermatitis. *Contact dermatitis* 1992;27:65-70.
7. Hanada K, Hashimoto I. Flagellate mushroom (Shiitake) dermatitis and photosensitivity. *Dermatology* 1998;197:255-7.
8. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Case 2. Bleomycin-induced flagellate dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:105-6.
9. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, et al. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy: a clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:68-76.
10. Tarvainen K, Salonen JP, Kanerva L, et al. Allergy and toxicoderma from shiitake mushrooms. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:64-6.
11. Kopp T, Mastan P, Mothes N, et al. Systemic allergic contact dermatitis due to consumption of raw shiitake mushroom. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e910-3.
12. Wang X, Xu X, Zhang L. Thermally induced conformation transition of triple-helical lentinan in NaCl aqueous solution. *J Phys Chem B* 2008;112:10343-51.

SAMENVATTING

Wij presenteren een 31-jarige man met fors jeukende, erythemateuze en lineaire urticae op de rug en extremiteiten, ontstaan vijf dagen na het eten van soep met hierin shiitakes. Patiënt had geen andere klachten. Histologisch onderzoek middels een huidbiopt toonde een eosinofiële dermatitis. Op basis van de anamnese, het klinisch beeld en de histologie werd de diagnose shiitake dermatitis gesteld. Shiitakes (*Lentinus edodes*) zijn eetbare paddenstoelen die in toenemende mate in Europa worden geconsumeerd. Wanneer shiitakes rauw worden gegeten of onvoldoende worden verwarmd tijdens het koken, kan er geen denaturatie van het toxine

lentinan plaatsvinden. Dit kan na gemiddeld één tot twee dagen leiden tot een toxicodermie met een typisch flagellate patroon op de huid die fors jeukt. Behandeling met antihistaminica en topische corticosteroïden kunnen de klachten soms verminderen. Binnen een paar dagen tot drie weken treedt spontane remissie op. Denk bij een flagellate dermatitis niet alleen aan urticaria factitia, dermatitis artefacta of bleomycinegebruik, maar ook aan een shiitake dermatitis.

TREFWOORDEN

shiitake dermatitis – flagellate – paddenstoel – diagnose

SUMMARY

We present a 31-year old man with intense pruritic, erythematous and linear wheals affecting his back and extremities, five days after eating soup containing shiitake mushrooms. He had no other complains. Histology from a punch biopsy revealed an eosinophil dermatitis on histology. Based on the patient's history, clinical appearance and histological examination a diagnosis of 'shiitake dermatitis' was made. Shiitake (*Lentinus edodes*) are edible mushrooms that are nowadays increasingly consumed in Europe. Denaturation of the toxin lentinan cannot take place in raw or half-cooked shiitakes. One to two days after ingestion it can cause a toxicoderma with a

typically intense pruritic flagellate pattern. Treatment with antihistaminics and topical corticosteroids can sometimes reduce symptoms. The skin lesions resolve spontaneously in a few days to three weeks. In case of a flagellate dermatitis, consider about urticaria factitia, dermatitis artefacta or Bleomycine use, but also shiitake dermatitis.

KEYWORDS

shiitake dermatitis – flagellate – mushroom – diagnosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Een vergeten en ongewenste reisgezel

A.M. Rozendaal¹, A. Erceg², D. Kuijpers²

¹ Destijds aios dermatologie, Amphia Ziekenhuis te Breda, nu Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

Correspondentieadres:

Dr. A.M. Rozendaal

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: a.rozendaal@erasmusmc.nl

Een 22-jarige man geboren in Sri Lanka en sinds zijn zevende levensjaar woonachtig in Nederland presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie in verband met niet-genezende wonden op de rechtervoet en -onderbeen. Patiënt was ongeveer een maand geleden teruggekeerd van een maand familiebezoek in Sri Lanka. Een aantal dagen na zijn aankomst in Sri Lanka ontstond na het lopen op blote voeten een pijnlijk wondje op zijn voet. Hij werd hiervoor behandeld met een onbekend antibioticum. Dit leek in eerste instantie goed effect te hebben, totdat enkele dagen voor zijn vertrek naar Nederland spontaan een nieuw wondje ontstond. Daarna zijn er langzaam meer ulcera ontstaan met uitbreiding naar het onderbeen. Gedurende een week had patiënt klachten van koorts en algehele malaise. Bij presentatie waren deze klachten verdwenen en had hij alleen nog last van zijn pijnlijke wonden. In zijn omgeving, zowel bij zijn familie in Sri Lanka als thuis, had

niemand soortgelijke klachten. Hij heeft alleen in de zee gezwommen, niet in stilstaand water. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een huidtype VI volgens Fitzpatrick met op de rechtervoet en het rechteronderbeen, zowel pretibiaal als mediaal, deels gegroepeerde lenticulaire tot nummulaire scherpbegrensde ulcera met een oppervlakkig geelgrijs beslag en een donkere livide rand (figuur 1a, b en c). De distributie vertoonde gelijkenis met een sporotrichoïd verspreidingspatroon. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan infectieuze ulcera op basis van een mycobacterie, sporotrichose, of leishmaniasis. Met de gedachte aan bovenstaande diagnoses werden drie huidbipten uit de randen van de grootste ulcera genomen voor histopathologisch en microbiologisch onderzoek. Histopathologisch onderzoek toonde tekenen van acute ontsteking, zonder verdere ziektespecifieke kenmerken. De PAS-kleuring bleek negatief. Uit de bipten werden naast veel groep C-haemolytische streptokokken (*Streptococcus dysgalactiae* ssp. *Equisimilis*) en meerdere *Staphylococcus aureus*, meerdere *Corynebacterium diphtheriae* geïsoleerd. Door middel van PCR op het toxinegen via het RIVM werd vastgesteld dat het een niet-toxineproducerende stam betrof. Er werden geen mycobacteriën of schimmels geïsoleerd. Aanvankelijk was reeds 'blind' gestart met amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg 3dd gedurende één week. Na het bekend worden van de kweekresultaten werd dit middel gecontinueerd tot in totaal veertien dagen, omdat de gekweekte stammen hiervoor gevoelig bleken. Aangezien difterie behoort tot de meldingsplichtige ziekten werd de GGD



Figuur 1. Multipole uitgeponste ulcera op de rechterschoet (a) en -onderbeen (b) met een geelgrijs beslag (c).

ingeschakeld voor onder andere bronopsporing en contactonderzoek volgens de richtlijn van het RIVM.¹ Uit aanvullende kweken van de nasofarynx (ter uitsluiting dragerschap) en de ulcera (in verband met follow-up) werden geen corynebacteriën of haemolytische streptokokken meer gekweekt. De ulcera waren na ongeveer vier weken genezen. Uit gegevens opgevraagd bij het RIVM bleek dat patiënt na zijn aankomst in Nederland op zevenjarige leeftijd driemaal met het DTP (difterie-tetanus-polio)-vaccin werd gevaccineerd, met tussenpozen van respectievelijk vier weken en zes maanden. Voor zijn reis naar Sri Lanka vond geen revaccinatie plaats.

BESPREKING

Tot na de Tweede Wereldoorlog kregen gemiddeld 3.000 mensen per jaar in Nederland difterie, met een maximum van enkele tienduizenden tijdens de

twee wereldoorlogen. Sinds de opname van het difterievaccin in het Rijksvaccinatieprogramma in 1957 is de ziekte in Nederland vrijwel verdwenen.² Over de laatste twee decennia werden slechts enkele tientallen casus in de westerse wereld gerapporteerd; de meeste hiervan betreffen importgevallen.^{3,7}

Difterie wordt veroorzaakt door de *C. Diphtheriae*, een grampositieve bacterie waarvan zowel toxineproducerende als niet-toxineproducerende stammen bestaan. In het eerste geval is er sprake van infectie van de bacterie met een toxinegendragende bacteriofaag, waardoor de bacterie een krachtig exotoxine kan produceren. De bacterie zelf is vaak niet invasief, maar het toxine dringt het lichaam binnen en kan daardoor systemische klachten veroorzaken. Het toxine is vooral toxigeen voor hart (myocarditis), zenuwstelsel (demyelinisatie) en nieren (tubulusnecrose). Niet-toxigene stammen kunnen wel lokale ziekteverschijnselen veroorzaken, maar geven zeer zelden systemische afwijkingen.^{1,3,7}

Difterie is een acuut ziektebeeld dat vooral de farynx, soms de huid en in zeldzame gevallen andere locaties betreft en wordt overgedragen van mens op mens door nauw fysiek contact (aerogeen, slijmvliescontact of contact met wondexsudaat). Na besmetting volgt een incubatieperiode van meestal 2-5 dagen gevolgd door asymptomatisch dragerschap of infectie die kan variëren van een subklinisch beloop tot een snel fatale afloop (maligne difterie).^{1,7} In het geval van cutane difterie treedt de infectie secundair op als gevolg van een verwonding of insectenbeet, vaak in minder hygiënische omstandigheden; de bacterie kan de intacte huid niet binnendringen. Cutane difterie kenmerkt zich door typische ronde uitgeponste slecht genezende ulcera met een grijsgeel tot grijsbruin adherent beslag, de zogenoemde *ecthyma diphtheriticum*.⁸ In de meeste gevallen wordt de *C. Diphtheriae* echter uit minder specifieke huidafwijkingen zoals eczeem of psoriasis gekweekt.^{1,8} Huiddifterie kan zowel door toxigene als niet-toxigene stammen veroorzaakt worden. Net zoals de andere vormen van difterie, is huiddifterie besmettelijk, ongeveer vanaf zeven dagen voor de eerste ziektedag. De bacterie kan in de omgeving verspreid worden en daar dagen tot weken overleven. Onbehandeld verdwijnen de bacteriën binnen twee weken uit het respiratoire gebied, bij besmetting van de huid is deze periode langer.¹ Chronisch dragerschap van de nasofarynx of de huid komt weinig voor. Bij verdenking van difterie dient men te starten met antibiotische behandeling in de vorm van erytromycine, procaine benzylpenicilline of benzathinepenicilline.^{1,3} Bij huiddifterie is naast een wondkweek tevens een nasofarynxkweek geïndiceerd om dragerschap in de keel uit te sluiten. Hiervoor zijn minder gangbare selectieve kweekmedia nodig.^{1,7} De patiënt dient in druppelisolatie te verblijven totdat keeldragerschap is uitgesloten of tot 48 uur na start van de antimicrobiële therapie. Zonder keeldragerschap kan thuis met antibiotica worden behandeld in contactisolatie (ten aanzien van wondcontact). Behandeling met antitoxine is niet noodzakelijk, tenzij er sprake is van andere klinische toxinegerelateer-

de verschijnselen.¹ Difterie behoort tot de meldingsplichtige ziekten uit groep B1.

Na zijn emigratie uit Sri Lanka werd patiënt in Nederland volledig gevaccineerd.¹ Echter heeft revaccinatie – zoals aanbevolen door het RIVM voor bezoek naar endemische gebieden bij een periode langer dan tien jaar na de laatste vaccinatie – nadien niet plaatsgevonden. Deze revaccinaties zijn vereist om volledige immunisatie te behouden.^{1,7} Ondanks de hoge vaccinatiedekking in de westerse wereld zijn veel adolescenten en volwassenen inadequaat gevaccineerd door het ontbreken van deze revaccinatie.^{5,7} Uit voorgaande publicaties blijkt dat de ziekte echter ook bij volledig geïmmuniseerde patiënten voor kan komen.^{4,5}

De toename van het aantal reizigers naar endemische gebieden, inclusief de toename in niet-westerse immigranten met intensief contact met vrienden en familie in endemische gebieden, kan mogelijk leiden tot een toename in het voorkomen van difterie.^{4,5,7} Omdat difterie in de westerse wereld zeldzaam is geworden, zich weinig specifiek kan presenteren en vaak gepaard gaat met co-infectie met andere pathogenen, wordt de ziekte vaak (te) laat herkend, gediagnosticeerd en behandeld.^{4,7} Daarom dient men bij in de tropen opgelopen ulcera – ongeacht de vaccinatiestatus van de patiënt – cutane difterie in de differentiële diagnose op te nemen.

SAMENVATTING

Een 22-jarige man geboren in Sri Lanka en woonachtig in Nederland ontwikkelde na een familiebezoek in Sri Lanka ulcera op zijn rechtersvoet en -onderbeen. Enkele weken tevoren liep hij in Sri Lanka een kleine verwonding aan zijn voet op. Uit de ulcera werd onder andere de *Corynebacterium diphtheriae* gekweekt; het bleek te gaan om een niet-toxinogene stam. Na behandeling met antibiotica herstelde hij spoedig, en tussentijdse kweken uit de nasofarynx en ulcera bleken negatief. Doordat difterie in de westerse wereld zeldzaam is geworden en vaak gepaard gaat met co-infectie met andere pathogenen, wordt de ziekte vaak (te) laat herkend. Door het toegenomen aantal reizigers naar endemische gebieden is een stijging van het aantal nieuwe gevallen te verwachten. Bij een patiënt met een in de tropen opgelopen ulcus dient – ongeacht de vaccinatiestatus van patiënt – cutane difterie in de differentiële diagnose te worden opgenomen. Pijnlijke niet-genezende uitgeponste ulcera met een grijs beslag zijn karakteristiek voor cutane difterie; zo kan de diagnose in typische gevallen gesteld worden op basis van het klinisch beeld. Er dient dan direct gestart te worden met antibiotica en contactisolatie (ten aanzien van wondcontact, in combinatie met druppelisolatie bij mogelijkheid keeldifterie) dient te worden toegepast. Indien nodig, kan op basis van de toxinetest uitgevoerd door het RIVM gestart worden met een antitoxine. Tevens dient de GGD ingelicht te worden voor eventuele bronopsporing en screening van de omgeving van de patiënt.

TREFWOORDEN

difterie – ulcus – reizen – infectieziekte – vaccinatie

LITERATUUR

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). LCI-richtlijn Difterie. Beschikbaar op: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Difterie.
2. RIVM. Difterie. Beschikbaar op: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Rijksvaccinatieprogramma/De_ziekten/Difterie
3. Werdmuller BF, Brakman M, Vreede RW. Een tropisch ulcus; cutane difterie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(48):2414-6.
4. Benoist AC de, White JM, Efstratiou A, Kelly C, Mann G, Nazareth B, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004;10(3):511-3.
5. Orouji A, Kiewert A, Filser T, Goerd S, Peitsch WK. Cutaneous diphtheria in a German man with travel history. *Acta Derm Venereol* 2012;92(2):179-80.
6. Lindhusen-Lindhé E, Dotevall L, Berglund M. Imported laryngeal and cutaneous diphtheria in tourists returning from western Africa to Sweden. *Euro Surveill*. 2012 Jun 7;17(23).
7. Adler NR, Mahony A, Friedman ND. Diphtheria: forgotten, but not gone. *Intern Med J* 2013;43(2):206-10.
8. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslering VA, Yakovlev AA. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 1:S116-20.

SUMMARY

A 22-year-old man born in Sri Lanka and residing in the Netherlands developed multiple ulcers on his right foot and lower leg during a family visit in Sri Lanka, after he had injured his foot. Cultures showed that the ulceration was caused by *Corynebacterium diphtheriae*. Further analysis by PCR showed a non-toxigenic strain. The patient was treated with antibiotics for two weeks and fully recovered within weeks. Cultures from the nasopharynx and ulcers after a week of antibiotic treatment appeared to be negative. Since cutaneous diphtheria is rarely seen in the developed world and is commonly co-infected with other pathogens, the diagnosis is often missed. Due to increased travel to endemic regions, the number of cases of cutaneous diphtheria may increase in the near future. Therefore, awareness among clinicians and microbiologists should be increased, especially in cases with tropical ulceration, irrespective of their immunisation status. Painful non-healing ulcers with an adherent grey-coloured membrane are characteristic for cutaneous diphtheria. In these cases the diagnosis can be primarily made on clinical features alone and treatment should immediately be started, including antibiotics and contact isolation. If toxin tests indicate a toxigenic strain, antitoxin treatment might be required. Screening of close contacts might be advisable.

KEYWORDS

diphtheria – ulcer – travel – infectious disease – vaccination

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Een merkelcelcarcinoom met een ongewone presentatie en beloop

B.C. Scholten¹, L.L. Kodach², M.W. Bekkenk³

¹ Aios dermatologie, AMC, Amsterdam

² Aios pathologie, AMC, Amsterdam

³ Dermatoloog, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

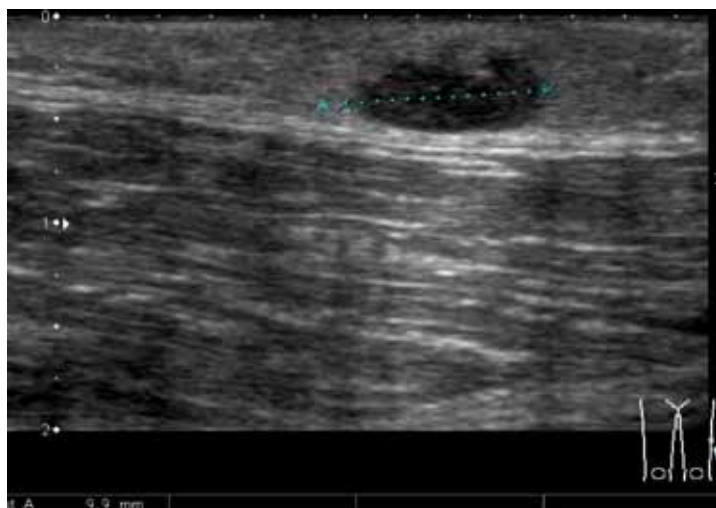
B.C. Scholten

E-mail: B.C.Scholten@amc.uva.nl

Een 71-jarige man werd op de polikliniek Dermatologie gezien met een sinds enkele maanden bestaande zwelling op het linkerbovenbeen. Patiënt had geen klachten van de zwelling. De voorgeschiedenis vermeldt een resectie van een T1G3-blaascarcinoom in 2009 gevolgd door adjuvante blaasspoelingen. Daarnaast is hij bekend met psoriasis en een status na een dotterprocedure van het hart.

De huisarts van patiënt heeft een echo van de zwelling laten maken en een biopsie van de laesie genomen om een metastase van de blaastumor uit te sluiten.

Echografisch onderzoek van de zwelling liet een echoarm gebied zien in het subcutane vetweefsel zonder abnormale vascularisatie. Voor de differentiatie diagnose werd gedacht aan een oud hematoom



Figuur 1. Echografie: echoarm gebied van 1 cm doorsnede.



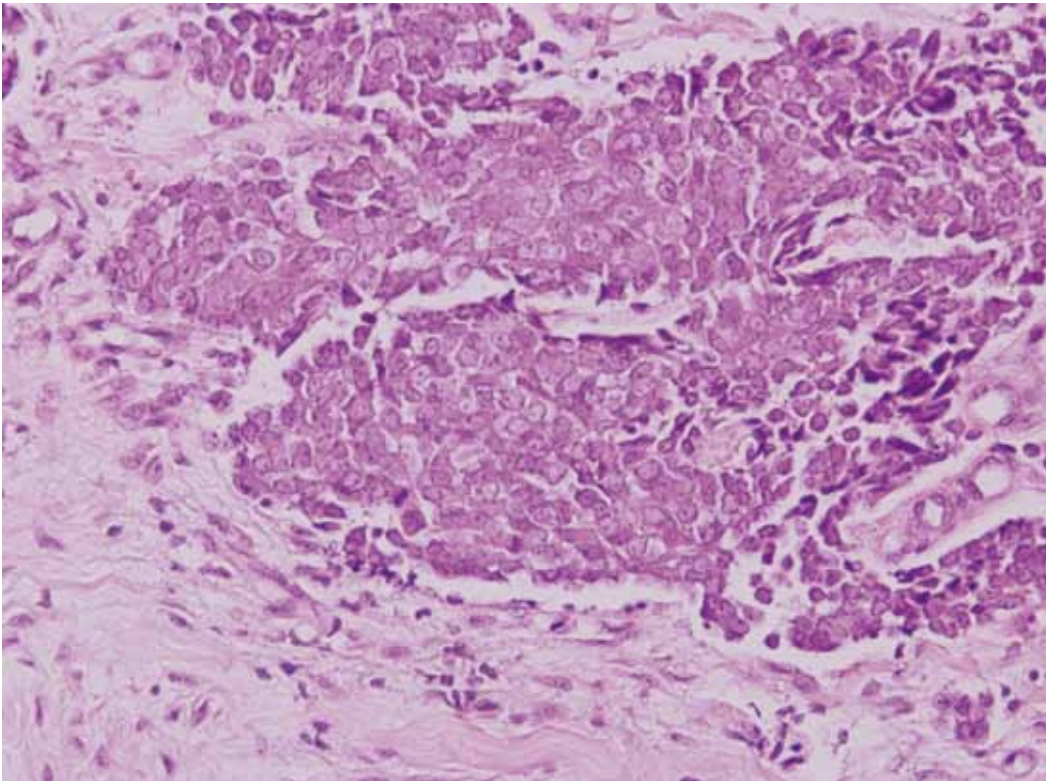
Figuur 2. Linkerbeen: subcutane nodus met litteken en hematoom van eerder biopsie.

of een talgklierzyste zonder aanwijzingen voor maligniteit (figuur 1).

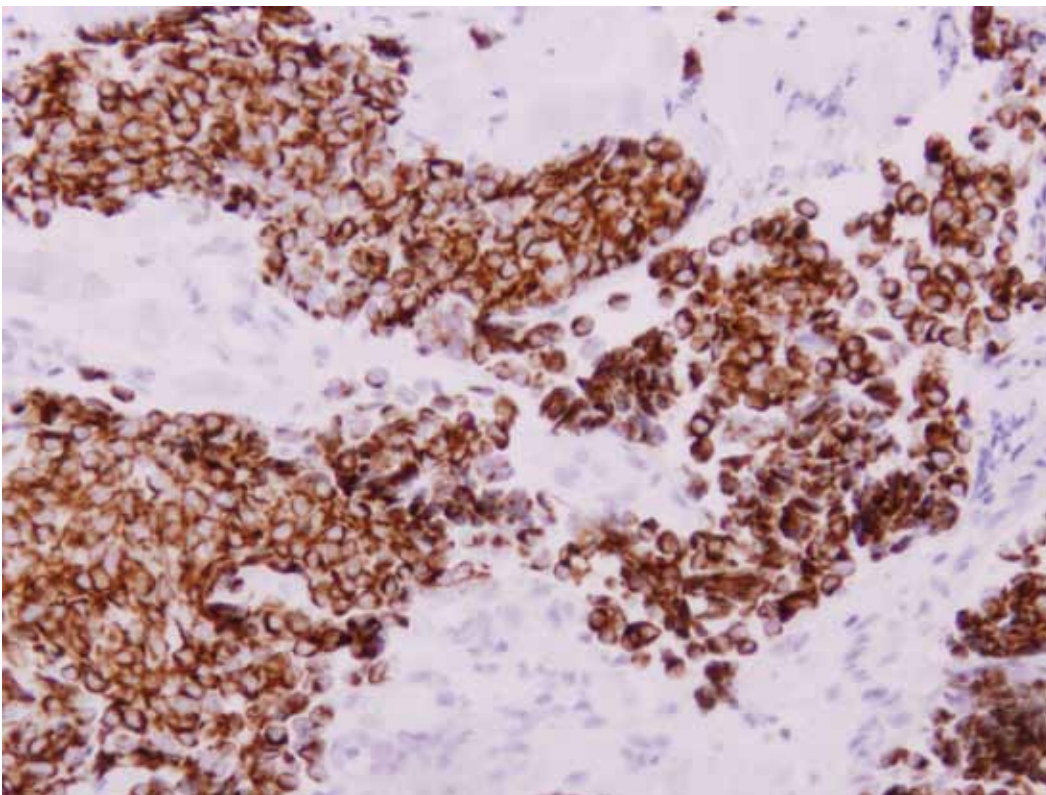
Op basis van histologisch onderzoek werd gedacht aan een urotheelcarcinoom of een merkelcelcarcinoom (MCC) maar de diagnose was niet conclusief. Patiënt werd verwezen voor verder onderzoek en behandeling naar een academisch centrum.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een subcutane nodus van 2 cm met een litteken van een eerder biopsie (figuur 2).

Histologisch onderzoek toonde in de dermis multifocaal celrijke haardjes van atypische kleincellige tumorcellen met weinig cytoplasma en grote polymorfe kernen. Immunohistochemisch onderzoek was positief voor keratine, CD56, synaptofysine, CK20 en chromogranine. De PCR was positief voor merkelcelpolyomavirus (MCPyV). Dit beeld past bij een merkelcelcarcinoom (figuur 3,4).



Figuur 3. Huidbiopt linkerbeen (haematoxyline-eosinekleuring)40X: tumorcellen met weinig cytoplasma en ronde kernen met kleine nucleoli en enkele mitosen.



Figuur 4. Tumorcellen positief voor CK20.

Patiënt werd verwezen naar de chirurg voor ruime excisie tot op de fascie en een schildwachtklierprocedure van de linkerlies. De schildwachtklierprocedure leverde twee lymfeklieren zonder metastasen op, en histologisch

onderzoek van het excisiepreparaat liet tekenen zien van een eerdere ingreep zonder atypische cellen passend bij een MCC. Bij controle zes maanden later was er geen teken van recidief of metastase.

BESPREKING

MCC is een neuro-endocriene tumor voor het eerst beschreven door de Amerikaan Toker in 1972.¹ Het is een zeldzame maligne en agressieve tumor. MCC wordt vaak gezien op zongeëxposeerde huid bij mannen met huidtype 1 en 2 met een gemiddelde leeftijd van boven de 70 jaar. Er is een associatie met het gebruik van immunosuppressiva en een immuuncompromiteerde status.²

MCC presenteert zich meestal met een roodpaarse hemisferische gladde papel die snel uitgroeit tot een tumor. Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan een basaalcelcarcinoom, (amelanotisch) melanoom, dermatofibroom, cutaan B-cellymfoom, kaposi-sarcoom, of een metastase van een interne maligniteit.

De incidentie is in Nederland gestegen van 1,7/1000.000 in de periode 1993-1997 naar 3,5/1000.000 in de periode 2003-2007 en stijgt nog elk jaar.³ Dit komt waarschijnlijk door een ouder wordende populatie, stijgende UV-expositie, het toenemende gebruik van immunosuppressiva, snellere herkenning van de tumor en betere diagnostische technieken.⁴

MCC metastaseert snel naar de lymfeklieren en in mindere mate naar lever, hersenen, longen en botten. De prognose wordt bepaald door de grootte van de tumor, aangedane lymfeklieren en metastasen op afstand.³ De vijfjaarsoverleving is 64% bij een primaire tumor en 18% bij gemetastaseerde ziekte.⁴ MCC komt minder voor dan een melanoom maar heeft een hogere mortaliteit.

De pathogenese is niet geheel duidelijk, waarschijnlijk heeft het (deels) een virale genese. In 2008 werd het merkelcelpolyomavirus (MCPyV) ontdekt en meer dan 80% van de MCC's bevatten dit virus.² Omdat mogelijk het MCPyV onvoldoende verklarend is voor de carcinogenese is het aannemelijk dat andere cellulaire processen en verminderde immuunstatus van de patiënt ook een rol spelen. Vanwege de klinische heterogeniteit is histologie belangrijk om de diagnose te stellen, uitgebreide immunohistochemische kleuringen zijn noodzakelijk om de diagnose definitief te kunnen stellen. MCC is vaak in nestjes gegroepeerd en dermaal gelegen. De epidermis en adnexen zijn niet aangedaan. De tumorcellen hebben weinig cytoplasma en grote polymorfe kernen. Morfologisch kan het beeld passen bij een lokalisatie van een kleincellig (long)carcinoom of een (amelanotisch) melanoom. Uitgebreid immunologisch onderzoek is essentieel, bij een MCC wordt positiviteit voor CK20, CD56, synaptofysine en chromogranine gevonden en negativiteit voor een groot aantal andere markers, zoals TTF-1 en S100.²

Er zijn geen standaard richtlijnen voor de behandeling van MCC, maar over het algemeen wordt gestreefd naar een ruime lokale excisie. De plek van de schildwachtklierprocedure is onduidelijk, maar

vanwege de mogelijke prognostische informatie wordt dit wel geadviseerd.⁴ De plaats van radiotherapie als adjuvans is ook nog niet volledig helder, mogelijk geeft het een lagere lokale recidiefkans.⁵ Bij onmogelijkheid om radicaal te excideren en metastasen kan radiotherapie (palliatief) worden ingezet. Chemotherapeutische behandeling wordt zelden ingezet en dan alleen bij gemetastaseerde ziekte.²

Opvallend aan deze casus is dat er sprake is van een diep gelegen tumor en bovendien is er een volledige spontane remissie opgetreden. Spontane regressie van maligne tumoren is zeldzaam, maar wordt wel beschreven bij bijvoorbeeld basaalcelcarcinomen. De prevalentie van spontane regressie voor alle neoplasma's is ongeveer 1 op 60.000-100.000. Voor MCC is dat hoger 1,7-3,2% (12 / 400-700).⁶ Spontane regressie bij een MCC komt vaker voor bij vrouwen, na een biopsie, bij tumoren kleiner dan 2 cm en bij lokalisatie in het hoofd-halsgebied. Spontane regressie is beschreven bij zowel primaire tumoren als bij gemetastaseerde ziekte.

Als regressie plaatsvindt, is dat meestal snel, namelijk na een tot vijf maanden. Er zijn tot nu toe geen gevallen bekend van een recidief na spontane regressie.⁷

Het mechanisme van spontane regressie is nog niet duidelijk maar waarschijnlijk is het een T-celgemedieerde respons en speelt apoptose een rol. Bekend is verder dat immuuncompetente patiënten een betere prognose hebben en dat een toegenomen hoeveelheid (CD8+)-T-cellen in het infiltraat rond de tumor correleert met een betere prognose.⁸ Het herkennen van MCPyV-antigeen in merkelcellen door immuuncellen kan mogelijk deze apoptose induceren. Vanwege de relatief hoge kans op een spontane remissie en de rol die het immuunsysteem hierin speelt, wordt er op dit moment onderzoek gedaan om stimulatie van de immuunrespons te gebruiken als therapie bij (gemetastaseerd) MCC. Middelen als anti-CTLA4 (bijvoorbeeld ipilimumab) en anti-PD(L)-1 (bijvoorbeeld nivolumab) zijn mogelijk een optie, maar zijn op dit moment nog niet ingezet bij MCC.⁴

CONCLUSIE

In deze casus tonen wij een bijzondere presentatie van het MCC. Wij beschrijven een in dermis gelokaliseerde MCC met een bijzondere klinische presentatie, waar uiteindelijk met immunohistochemisch onderzoek de diagnose pas gesteld kon worden. Bovendien is de tumor spontaan in regressie gegaan. In totaal zijn er nu 25 gevallen gerapporteerd van spontane regressie bij een MCC.⁷

LITERATUUR

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch dermatology* 1972;105:107-10.
2. Schrama D, Becker JC. Merkelcell carcinoma pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J EADV* 2011;25:1121-9.

3. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer* 2011;47:579-85.
4. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, target, and therapy. *Current Dermatol Rep* 2014;3:46-53.
5. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with merkel cell carcinoma. *JAMA dermatol* 2014;July 716-23.
6. Sais G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: a rare immune phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:82-3.
7. Strub B, Moron M, Meuli-Simmen C, Grünert J. Merkel cell carcinoma of the right cheek and spontaneous regression-case report and literature review. *Zentralbl Chir* 2013;138 Suppl 2:113-6.
8. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, et al. Transcriptome-Wide Studies of Merkel Cell Carcinoma and Validation of Intratumoral CD8+ Lymphocyte Invasion As an Independent Predictor of Survival. *J Clin Oncol* 2011;29:1539-46.

SAMENVATTING

Een 71-jarige man heeft sinds enkele maanden een zwelling op het linkerbovenbeen. Histologie laat een merkelcelcarcinoom zien. Na het biopt is de laesie in volledige regressie gegaan. Na zes maanden follow-up zijn er geen tekenen van recidief of metastase.

TREFWOORDEN

merkelcelcarcinoom – spontane regressie

SUMMARY

A 71-year-old man is diagnosed with merkel cell carcinoma (MCC) on his left leg. After biopsy the MCC went in complete spontaneous regression. After six months of follow up no signs of recurrence or metastasis were found.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma – spontaneous regression

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING.

Geen

Incontinentia pigmenti: een onverwacht gezicht

L. De Smet¹, S. De Schepper², K. Ongenaes²

¹ Basisarts/Co-assistent dermatologie, UZ Gent

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, UZ Gent

Correspondentieadres:

Lien De Smet

UZ Gent

Afdeling Dermatologie 2K4

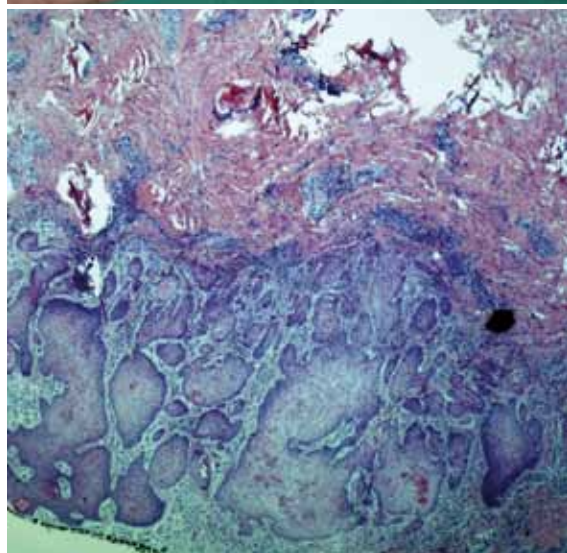
De Pintelaan 185

B-9000 Gent

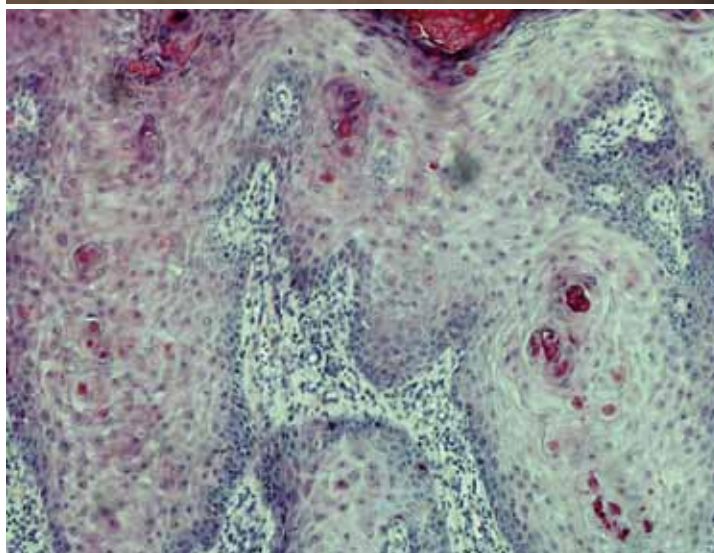
E-mail: LienL.Desmet@UGent.be

Een 17-jarige patiënte presenteert zich met een groeiend letsel op de linkerenkel. De patiënte werd als baby gevolgd op de afdeling Dermatologie met de diagnose van incontinentia pigmenti (IP). Bij klinisch onderzoek is er een geelbruine crusteuze nodule van 1,5 cm met een verheven rode rand te zien. Er is een satellietletsel dorsaal van de nodule (figuur 1). Er zijn geen palpabele lymfeklieren aan-

wezig. Een biopsie wordt verricht. Drie jaar later ontwikkelt de patiënte een verhevenheid ter hoogte van de linkerkuit in een gepigmenteerd restletsel van IP (figuur 2). Het letsel is pijnlijk bij palpatie. Histologie van beide letsels toont een goed gedifferentieerd spinocellulair carcinoom (SCC) met uitgesproken dyskeratose. Beide laesies worden chirurgisch verwijderd. Op de dag van de laatste wegname is er een nieuw hyperkeratotisch letsel te zien op het distale deel van de linkerkuit, eveneens in een gepigmenteerd IP-letsel. Gezien de voorgeschiedenis wordt ook het nieuwe letsel geëxcideerd. Het gaat histologisch om een goedaardig dyskeratotisch verruceus letsel met gestoorde epitheliale maturatie, dat kan beschouwd worden als een voorloper van een SCC. Daarnaast ontwikkelt de patiënte vanaf de leeftijd van 17 jaar meerdere hyperkeratotische en verruceuze papels. De drempel is laag voor biopsie om deze letsels histologisch te typeren. Op histologie van de verschillende benigne letsels wordt



Figuur 1. Spinocellulair carcinoom op de linkerenkel. Histologie toont een goed gedifferentieerd spinocellulair carcinoom met uitgesproken dyskeratotische keratinocyten (HE 2,5x).



Figuur 2. Spinocellulair carcinoom van het keratoacanthoom type op het linkeronderbeen. Histologie toont onregelmatige epidermale hyperplasie, dyskeratose en atypische squameuze cellen met vorming van nucleoli (HE 10x).

niet-specifieke dense superficiële perivasculaire dermatitis met pigmentincontinentie, lichenoïde keratotische veranderingen met onregelmatige epitheelhyperplasie, goedaardige seborrhoïsche hyperplasie en benigne hyperkeratose gezien.

BESPREKING

Incontinentia pigmenti (IP) is een zeldzame X-gebonden dominante erfelijke aandoening, met *male-lethality*. Voornamelijk de huid is aangedaan waarbij afwijkingen van haar, tanden, nagels, ogen, centraal zenuwstelsel of musculoskeletaal systeem kunnen voorkomen. De meest voorkomende vorm is familiale IP waarbij er een mutatie bestaat in het *NEMO*-gen gelegen op Xq28. Het *NEMO*-gen wordt ook *NF-κB essential modulator* genoemd omdat het een belangrijke component is van de *nuclear factor κB signaling pathway*. NF-κB beschermt tegen apoptose geïnduceerd door TNF-α. Dit proces is verstoord in IP-cellen. Dus IP kan worden beschouwd

als een proapoptotische conditie resulterend in celdestructie.

De klinische presentatie is zeer wisselend, variërend van beperkte huidafwijkingen tot ernstige neurologische afwijkingen. De huidlaesies verlopen typisch in vier stadia. Echter, niet alle stadia komen steeds voor en verschillende fasen kunnen in elkaar overlopen. Het eerste stadium wordt het vesiculobulleus of inflammatoir stadium genoemd en ontwikkelt zich binnen de eerste weken na de geboorte. Er zijn typische vesikels en pustels te zien voorafgegaan door erytheem. Het wordt vaak miskend als een neonatale herpessimplexinfectie. Gedurende deze inflammatoire fase is er massieve infiltratie van eosinofielen te zien ter hoogte van de epidermis samen met leukocytose in het bloedbeeld. Het tweede stadium of verruceus stadium ontstaat meestal op de leeftijd tussen twee en zes weken en blijft bestaan tot maximum zes maanden. Tijdens deze fase zijn er verruceuze hyperkeratotische papels en plaques aanwezig, voornamelijk op de distale

delen van de ledematen. Het derde stadium is een fase van hyperpigmentatie. Dit fenomeen komt bijna bij alle patiënten voor en is karakteristiek voor IP. Het gaat om grillige lijnvormige pigmentatie die verloopt volgens de lijnen van Blaschko; lijnen bepaald door de migratie van epidermale cellen tijdens de embryogenese. Het grootste deel van de gepigmenteerde laesies verdwijnen na de puberteit. De atrofische fase kenmerkt zich door gehypopigmenteerde, lineaire, atrofische letsels voornamelijk op de dorsale delen van de benen, bovenarmen en schouders. Deze afwijkingen kunnen permanent zijn maar in de meeste gevallen van IP zijn er geen blijvende manifestaties van de huid op volwassen leeftijd. De huidafwijkingen bij IP vragen geen specifieke behandeling aangezien ze meestal spontaan verdwijnen.

In de literatuur zijn drie soortgelijke gevallen beschreven. Het gaat telkens om keratoacanthomen en (keratoacanthoom-like) spinocellulaire carcinoomen bij jonge vrouwen (van 16 tot 25 jaar) met IP.¹⁻³ Een studie van Van Hogerlinden et al. beschreef de ontwikkeling van SCC in de epidermis van transgene muizen waarbij NF-κB werd geïnhibeerd. Aangezien bij IP de NF-κB *signaling pathway* eveneens defect is, is het niet verwonderlijk dat patiënten met IP SCC kunnen ontwikkelen.⁴ Patiënten met IP hebben meestal geen huidletsels meer na de puberteit. Echter, subunguale tumoren zijn wel beschreven als een late manifestatie van IP. Deze vaak pijnlijke hyperkeratosen komen bij 7% van de patiënten voor. Ze kunnen geassocieerd zijn met botdeformatie van de onderliggende falanx en onycholyse. Histologisch worden de subunguale tumoren gekenmerkt door hyperkeratose, acan-

those, papillomatose en dyskeratose. Ze moeten worden onderscheiden van een subunguaal keratoacanthoom en SCC. Chirurgische excisie en curettage wordt aangeraden. Succesvolle orale behandeling met retinoiden is eveneens beschreven.⁵

Het ontwikkelen van SCC kan net zoals de subunguale tumoren worden beschouwd als een late manifestatie van IP. Onze patiënte ontwikkelde een spectrum van letsels gaande van benigne hyperkeratosen, dyskeratosen tot uiteindelijk SCC. Een strikte follow-up met verhoogde waakzaamheid voor deze potentiële late manifestatie van IP is geadviseerd. Voornamelijk persisterende gepigmenteerde en progressief hyperkeratotische letsels dienen onze aandacht te krijgen in de follow-up van deze patiënten.

LITERATUUR

1. Korstanje M, Bessems P. Incontinentia pigmenti with hyperkeratotic lesions in adulthood and possible squamous cell carcinoma. *Dermatologica* 1991;183:234-6.
2. Sakai H, Minami M, Satoh E, et al. Keratoacanthoma developing on a pigmented patch in incontinentia pigmenti. *Dermatology* 2000;200:258-61.
3. Jamnadas B, Argarwal R, Caddy CM. A rare case of SCC in a young patient with incontinentia pigmenti. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(8):973-4.
4. Hogerlinden M van, Rozell BL, Toftgard R, et al. Characterization of the progressive skin disease and inflammatory cell infiltrate in mice with inhibited NF-kappaB signaling. *J Invest Dermatol* 2004;123:101-8.
5. Young A, Manolson P, Cohen B, et al. Painful subungual dyskeratotic tumors in incontinentia pigmenti. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(4):726-9.

SAMENVATTING

Een 17-jarige patiënte, bekend met incontinentia pigmenti, presenteert zich met een groeiend letsel op de linker- enkel. Een biopsie wordt verricht en histologie toont een goed gedifferentieerd spinocellulair carcinoom. Drie jaar later ontwikkelt ze twee nieuwe (pre)maligne letsels. Histologie bevestigt een nieuw spinocellulair carcinoom en een dyskeratotisch verrucoseus letsel met gestoorde epitheliale maturatie, een mogelijke voorloper van een spinocellulair carcinoom. In de meeste gevallen verdwijnen de huidletsels bij incontinentia pigmenti spontaan na de puberteit. We beschrijven de casus van een jonge vrouw met incontinentia pigmenti die meerdere spinocellulaire carcinoomen ontwikkelt. Verhoogde waakzaamheid en nauwgezette opvolging voor deze eventuele late manifestatie van de ziekte is noodzakelijk.

TREFWOORDEN

incontinentia pigmenti – spinocellulair carcinoom – dyskeratose – late manifestatie

SUMMARY

A 17-year-old woman known to have incontinentia pigmenti (IP) is referred by her general practitioner with a growing lesion on her left ankle. Histopathology shows a well differentiated squamous cell carcinoma. Three years later she develops two new (pre)malignant lesions. Histopathology confirms a new squamous cell carcinoma and a dyskeratotic verrucous lesion with disturbed epidermal maturation, which might be a precursor lesion of a squamous cell carcinoma. Generally, the skin manifestations of IP resolve spontaneously after puberty. We describe a case of several squamous cell carcinoma developing in a young patient with IP. Increased awareness is advised for this possible late manifestation of the disease.

KEYWORDS

incontinentia pigmenti – squamous cell carcinoma – dyskeratosis – late manifestation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTENGELING

Geen

Niet-alledaagse bijwerkingen van alledaagse medicamenten

J. Veramme¹, K. Vossaert², M. Van de Kerckhove², S. Lanssens²

¹ Aios, dienst Dermatologie, UZ Gent en Dermatologie Maldegem

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

Correspondentieadres:

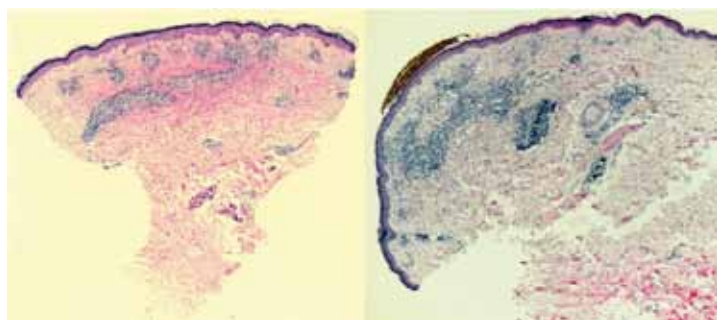
Jolien Veramme

E-mail: Jolien.Veramme@ugent.be

CASUS 1

Een 62-jarige dame kwam voor een tweede advies naar onze consultatie wegens zeer hevig jeukende huidletsels sinds twee maanden. Elders was na een biopsie de diagnose van insectenbeten gesteld, maar herhaalde decontaminatie van haar huis en lokale corticotherapie gaven geen verbetering. Wij zagen verspreid over het bovenlichaam (en beperkt op de benen) verspreide erythemateuze papels van 2-5 mm groot. Dit klinisch beeld paste inderdaad bij de diagnose insectenbeten. Wegens de ondraaglijke jeuk werden algemene corticoïden opgestart, wat resulteerde in snelle verbetering, maar ook snel recidief bij het afbouwen.

Daarom werd een tweede biopsie uitgevoerd, die een dense pseudolymfomateuze, diepreikende perivasculaire dermatitis toonde met vorming van prominente cuffs rond de gezwollen capillairen (figuur 1). Het infiltraat bestond uit lymfocyten, histiocyten en een opvallend hoog aantal eosinofielen. Histologisch kon dit beeld passen bij een tumide, lupoïde reactie of een medicamenteuze eruptie.



Figuur 1. Histologie van de eerste en tweede huidbiopsie. Links: superfiële en diepe perivasculaire dermatitis met prominente lymfocyttaire cuffs. Rechts: superfiële en diepe perivasculaire dermatitis met dens, pseudolymfomateus infiltraat.

Bloedonderzoek toonde als enige bijzonderheid een positieve ANF (2+) met negatieve uitsplitsing. Dit is een frequente bevinding bij postmenopauzale vrouwen en dus van weinig diagnostisch belang. Wat medicatie betrof, nam de patiënte dagelijks lorazepam (Temesta®), venlafaxine (Efexor®) en een combinatiepreparaat met indapamide en perindopril (Coversyl Plus®) in. Indapamide is een thiazidediureticum en in de literatuur zijn zeldzaam lupus tumiduslike reacties beschreven op dit soort antihypertensiva. Na het stoppen van de Coversyl Plus® bij onze patiënte, verdwenen de huidletsels volledig.

In 1995 beschreef Brown twee patiënten die ongeveer een jaar na de start van een thiazidediureticum huidletsels ontwikkelden op het bovenlichaam. Histologisch werd een beeld vergelijkbaar met een chronische cutane LE en een tumide LE gezien. Beide patiënten vertoonden circulerende anti-SSA/Ro-antilichamen. Wanneer een chronische cutane lupus erythematosus in het verleden in de literatuur beschreven werd, was deze meestal geïnduceerd door fluorouracilpreparaten of TNF-antagonisten. Meestal zijn de huidletsels klassieke discoïde letsels, doch aspecten van lupus tumidus kunnen voorkomen. ANA wordt in ongeveer twee derde van de gevallen aangetoond. De duur van inname voor het ontwikkelen van huidletsels bedraagt gemiddeld acht maanden. Antihistonen antilichamen worden meestal niet gevonden. Het stoppen van de verantwoordelijke medicatie is de eerste stap in de behandeling. Topische en/of systemische corticosteroïden of andere immunomodulerende/immunosuppressieve middelen worden alleen gebruikt bij resistente gevallen, dit zijn huidletsels die tot drie maand na het stoppen met de medicatie aanwezig blijven.

CASUS 2

Een 37-jarige dame kwam voor een spoedraadpleging omdat ze sinds die ochtend een rode, oedemateuze zone ontwikkelde op de neus en linkerwang (figuur 2). Bij navraag bleek zij exact één en twee maanden eerder dezelfde reactie te hebben doorgebracht op dezelfde lokalisatie, telkens spontaan genezend. Een fixed drug eruption werd vermoed. Een huidbiopt toonde spongiose, degeneratie van de basale membraan, een voornamelijk lymfocytair perivascuair infiltraat en dermale melanofagen, wat

de vooropgestelde klinische diagnose bevestigde. De patiënte bleek sinds een drietal maanden preventief fluconazole 150 mg in te nemen tijdens de maandstonden. Sinds de inname van deze medicatie werd gestopt heeft zij geen opflakkeringen meer doorgemaakt.

Fixed drug eruption op systemische azolepreparaten is zeldzaam: in de literatuur werden ongeveer zeventien casereports over fixed drug eruption door fluconazole beschreven en één door ketoconazole. Eenmalig werd een casereport gepubliceerd waarbij reactivatie van de fixed drug eruption door zowel fluconazole en itraconazole, beide triazoles, kon uitgelokt worden. Khandpur en Reddy beschreven in 2008 een fixed drug eruption op twee chemisch niet-gerelateerde antischimmelpreparaten, namelijk fluconazole en griseofulvine. Fluconazole werd bij 78% van de patiënten gebruikt voor candidiase. De letsels kwamen voor op verschillende lichaamsdelen en werden meestal behandeld met antihistaminica en topische steroïden, in vier gevallen werd spontaan herstel afgewacht. Een positieve patchtest voor fluconazole werd gezien in twee van de zes cases en een rechallenge door orale inname was positief bij alle zeven patiënten waarbij deze werd uitgevoerd.

CONCLUSIE

Huiderupties zijn de meest voorkomende bijwerkingen van medicatie. Bij gehospitaliseerde patiënten varieert de incidentie van cutane drugreacties tussen 1 en 3%. Dit kan oplopen tot meer dan 10% voor sommige groepen medicijnen zoals bepaalde antibiotica en anti-epileptica. Bij het stellen van de



Figuur 2. Erythemateuze, oedemateuze zone op neus en linkerwang.

differentiële diagnose is een grondige anamnese van chronisch en sporadisch medicatiegebruik dan ook zeer belangrijk, en soms de sleutel tot de uiteindelijke diagnose. Literatuuronderzoek kan de waarschijnlijkheid van een link tussen bepaalde medicatie en een eruptie helpen bepalen.

LITERATUUR

1. Brown CW, Deng JS. Thiazide diuretics induce cutaneous lupus-like adverse reaction. *Clin Toxicol* 1995; 33(6):729-33.
2. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009;18:935-40.
3. Nakai N, Katoh N. Fixed drug eruption caused by fluconazole: a case report and mini-review of the literature. *Allergol Intern* 2013;62:139-41.

SAMENVATTING

Huiderupties zijn de meest voorkomende bijwerkingen van medicatie. Bij sommige groepen medicatie, zoals bepaalde antibiotica en anti-epileptica, kan de incidentie van cutane bijwerkingen oplopen tot meer dan 10%. Bij het bepalen van de differentiële diagnose is een grondige anamnese van chronisch en sporadisch medicatiegebruik dan ook zeer belangrijk, en soms de sleutel tot de uiteindelijke diagnose. Wij stellen twee patiënten voor bij wie wij door anamnese en literatuuronderzoek een verrassende diagnose stelden.

TREFWOORDEN

cutanedrugreacties – (medicamenteuze) lupus tumidus – fixed drug eruption

SUMMARY

Cutaneous drug eruptions are one of the most common types of adverse reaction to drug therapy. Certain drug classes, such as antibiotics and antiepileptics, have drug eruption rates exceeding 10%. The history of chronic and sporadic use of medication is very important and sometimes the clue to forming a (differential) diagnosis. We present 2 cases in which the medical history and review of the literature lead to an interesting diagnosis.

KEYWORDS

drug eruptions – (drug-induced) lupus tumidus – fixed drug eruption

ARTIKELN

Werking en bijwerking van fillers

J.A. Kadouch

Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Jonathan Kadouch

VU medisch centrum

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Kamer PK1Z 138

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

E-mail: j.kadouch@vumc.nl

Het gebruik van injectables is vandaag de dag een algemeen bekende behandeling. De afgelopen twintig jaar zijn cosmetische ingrepen, vooral die met injectables, enorm in populariteit gestegen. Publiciteit rondom behandelde (internationale) persoonlijkheden, televisieseries als *Nip/Tuck* en *Dr. 90210*, en ook de glossy bladen, hebben vermoedelijk aan deze populariteit bijgedragen. Als men het over injectables heeft dan worden hiermee zowel Botox® als wekedelenvullers (kortweg fillers genaamd) bedoeld. Botox® is de merknaam van botulinetoxine A. Dit eiwit schakelt de prikkeloverdracht tussen zenuwuiteinde en spier uit, waardoor tijdelijke spiervlamming optreedt. Hierdoor kan het worden gebruikt voor de behandeling van 'dynamische' rimpels, bijvoorbeeld rondom de ogen en op het voorhoofd. Fillers daarentegen doen wat de naam zegt, dus het fysiek opvullen van rimpels. Fillers worden gedefinieerd als stoffen die in de huid worden aangebracht om 'statische' rimpels, plooiën of (atrofische) littekens op te vullen. Ze kunnen ook gebruikt worden om bepaalde onderdelen van het gelaat te accentueren.¹

Het gebruik van fillers kent een lange geschiedenis. In de literatuur wordt het gebruik van een filler voor de behandeling van aangezichtsdefecten het eerst beschreven door de Duitse arts Franz Neuber in 1893.² Hij gebruikte hiervoor autoloog vetweefsel uit de arm. Enkele jaren daarna beginnen publicaties te verschijnen over het gebruik van vaseline en paraffine als fillers, gevolgd door de introductie van siliconenolie als filler in de jaren vijftig en de ontwikkeling van (boven) collageen als filler aan de Universiteit van Stanford in de jaren zeventig.^{3,7} De toepassing van nieuwe fillermaterialen heeft zich voortgezet. De bijna exponentiële toename in fillerbehandelingen van de afgelopen twintig jaar is gepaard gegaan met de ontwikkeling van veel

verschillende typen fillermaterialen (tabel 1 is vanaf drie weken na publicatie van dit tijdschrift te vinden op www.huidarts.info).⁸⁻¹⁰ Fillers op basis van hyaluronzuur (HA) worden op dit moment het meest gebruikt.¹¹

FILLEREIGENSCHAPPEN

Er bestaat geen universeel geaccepteerde classificatiesysteem voor fillermaterialen.¹² Fillers kunnen gecategoriseerd worden aan de hand van werkingsduur (resorbeerbaar of permanent), fysische eigenschappen, chemische samenstelling, werkingsmechanisme en of het product natuurlijk, synthetisch of lichaamseigen van aard is. De werkingsduur van een fillerproduct is voor zowel behandelaar als cliënt een belangrijk gegeven. In het verleden is vaak een driedeling toegepast qua werkingsduur, namelijk kortdurend (tot 6 maanden), semi-permanent of middellang (6 maanden tot 1-3 jaar) en permanent (niet resorbeerbaar) werkende fillers.^{13,14} Kortdurend werkende fillers worden tegenwoordig niet meer gebruikt omdat patiënten over het algemeen de voorkeur geven aan een middel met een duurzamer effect.^{9,15} Daarnaast zijn de meeste permanente fillers vanwege het optreden van moeilijk behandelbare complicaties eveneens uit de handel gehaald (tabel 1).^{16,17} De duurzaamheid van de hedendaagse populaire semipermanente HA-fillers is verlengd door solide HA-partikels aan de HA-gel toe te voegen, of door de HA op dusdanige wijze te 'cross-linken' dat het afbraakproces langer duurt.¹⁸ Het effect van deze gemodificeerde HA-fillers kan tot ongeveer anderhalf jaar na injectie aanwezig blijven. Qua fysische samenstelling kan een filler bestaan uit een homogene gel of vloeistof, dan wel uit solide partikels opgelost in een vehiculum. Voorbeelden van zo'n vehiculum zijn HA, bovien collageen en (carboxy-) methylcellulose. Deze tweedeling in fysische samenstelling is van belang voor de mogelijke toepassingen van de fillers, type complicaties die kunnen optreden, en voor de diagnostische en therapeutische implicaties bij complicaties die na injectie met deze fillers kunnen ontstaan.^{16,19} Tabel 2 toont de meest gebruikte en bekende fillers ingedeeld naar zowel duurzaamheid als fysische samenstelling.

Een chemische beschrijving van alle fillers uit tabel 1 past niet in het kader van dit artikel. Bovendien mogen stoffen als collageen, HA, L-poly-melkzuur (PLLA) en vloeibare injecteerbare silico-

nen (*liquid injectable silicone*, LIS) als redelijk bekend beschouwd worden. De geïnteresseerde lezer zou meer over deze fillers kunnen lezen in artikelen van bijvoorbeeld Beasley et al, Goldman en Narins et al.^{6,18,20} Calcium hydroxylapatiet (CaHA), hydroxymethylmethacrylaat/ethylmethacrylaat (HEMA/EMA), polyacrylamidegel (PAAG), polyalkylimidegel (PAIG), polymethylmethacrylaat (PMMA) en polycaprolactone (PCL) zullen voor velen wél onbekend zijn. Daarom volgt van deze stoffen nu een korte beschrijving:

- CaHA bestaat uit synthetische microsferen, 25-40 µm groot, die identiek zijn aan het minerale deel van tanden en botten.²¹ Het wordt daarom ook als biocompatibel beschouwd. De carboxymethylcellulosebasis lost in enkele weken op en het effect van de filler is gemiddeld genomen 1-1,5 jaar zichtbaar.
- PCL is een polymeer van ε-caprolactone. Na injectie wordt het door hydrolyse van de esterverbindingen afgebroken tot niet-toxische producten die via de reguliere metabolische routes volledig uitgescheiden worden.²² PCL wordt al veelvuldig gebruikt in de medische en farmaceutische wereld, als onder andere *drug delivery device*, in Monocryl-hechtingen en in wondverbanden. De gebruikte PCL-microsferen in de filler zijn 25-50 µm groot en zijn opgelost in carboxymethylcellulose. De PCL-fillers bestaan in verschillende varianten waarvan de onderlinge duurzaamheid verschilt (variërend van 1 tot 4 jaar).²³
- PAAG, PAIG, HEMA/EMA en PMMA vallen alle onder de familie van de acrylaten.¹⁹ PAAG is een polymeer van acrylamide, een afgeleide van acrylzuur. Als monomeer is acrylamide toxisch vanaf een dosering van 14 µg/dag.²⁴ De concentratie aan acrylamide monomeren in PAAG is slechts 2 µg/ml, waardoor dit niet als contra-indicatie voor het gebruik van deze filler wordt beschouwd. Polyacrylamide wordt onder ander gebruikt bij gel-elektroforese, in zachte lenzen en als verdikkings- en suspensiemiddel. PAAG-fillers worden vandaag de dag nog steeds gebruikt. PAIG ver-

schilt van PAAG door de imide-amidegroepen die in de polyalkylimide ingebouwd zijn.¹⁹ In de praktijk lijken PAIG en PAAG erg op elkaar, zowel qua eigenschappen, gedrag in vivo en de gerelateerde potentiële complicaties.^{16,19}

- HEMA/EMA en PMMA bevatten beide partikels die opgebouwd zijn uit methacrylaten. De basisstof voor beide type fillerpartikels is methacrylamidesulfaat. Uit methanolyse van deze stof verkrijgt men methylmethacrylaat (MMA), de monomeer voor PMMA, ook wel plexiglas genoemd. HEMA en EMA worden via andere chemische processen uit MMA verkregen. MMA zelf is een kleurloze vloeistof. De partikels in HEMA/EMA zijn hoekig van vorm (microscopisch lijkend op *broken glass*),¹⁷ 45-65 µm groot in het geval van DermaLive® (Dermatech, Paris, Frankrijk) en 80-110 µm bij DermaDeep® (Dermatech, Paris, Frankrijk).²⁵ DermaDeep® is, zoals de naam het al aangeeft, bedoeld voor diepere vulling en injectie van grotere volumes. De nieuwste, derde generatie-PMMA-partikels (ArteFill®, Suneva Medical Inc., San Diego, CA, VS) zijn rondvormig en glad, met een grootte van 30-50 µm.²⁶ Waar de HEMA/EMA-partikels opgelost zijn in HA, zijn de PMMA-partikels in bovien collageen opgelost.^{25,26} Methacrylaten kennen vele toepassingen, onder andere in de productie van plastics, kunstvezels, coatings, lenzen en orthopedisch botcement.

Met betrekking tot het werkingsmechanisme kan het vullend effect van fillers direct, of indirect plaatsvinden.²⁷ Een direct vullend effect wordt verkregen door het geïnjecteerde volume van de filler zelf. Naarmate de filler geresorbeerd wordt, wordt het resterende fillervolume kleiner en dus ook het vullend effect. Voorbeelden hiervan zijn HA en collageen. Een indirect vullend effect komt tot stand wanneer een filler aanzet tot vorming van nieuw weefsel op de plaats waar het geïnjecteerd is. Hierbij gaat het met name om neocollagenese. Dit is een langzaam proces en wordt ook wel een biostimuletoir effect van fillers genoemd.²⁷ De werking van PLLA berust puur op een indirect vullend, ofwel

Tabel 2. Overzicht van meest gangbare en bekende fillers ingedeeld naar zowel duurzaamheid als fysische samenstelling.

	Afbreekbaar	Permanent
Homogene gel, olie of vloeistof	• Bovine collageen • Cross-linked HA-gel	• PAAG 2,5-5% gel • PAIG 4% gel • LIS
Partikels opgelost in (snel) afbreekbare basis	• HA-partikels 10²-50⁴ per ml in HA-gel • CaHA 30% in carboxymethylcellulose • PLLA opgelost in steriel H₂O • PCL 30% in carboxymethylcellulose	• PMMA 20% in bovien collageen • HEMA/EMA 40% of 60% in HA-gel

CaHA, calcium hydroxylapatiet; HA, hyaluronzuur; HEMA/EMA, hydroxymethylmethacrylate/ethylmethacrylate; LIS, vloeibare injecteerbare siliconen ('liquid injectable silicone'); PAAG, polyacrylamidegel; PAIG, polyalkylimide gel; PCL, polycaprolactone; PMMA, polymethylmethacrylate microsferen; PLLA, L-polymelkzuur.

HA-fillers bestaan in twee varianten: 1) met solide HA-partikels opgelost in HA-gel. Duurzaamheid en indicaties (injectiediepte, injectieplaatsen, etc.) verschillen op geleide van gebruikte partikelgrootte en de hoeveelheid partikels per ml. 2) HA-gel dat met cross-links versterkt is waardoor de afbraak langer duurt. De mate van cross-linking bepaalt de duurzaamheid en indicaties van het product.

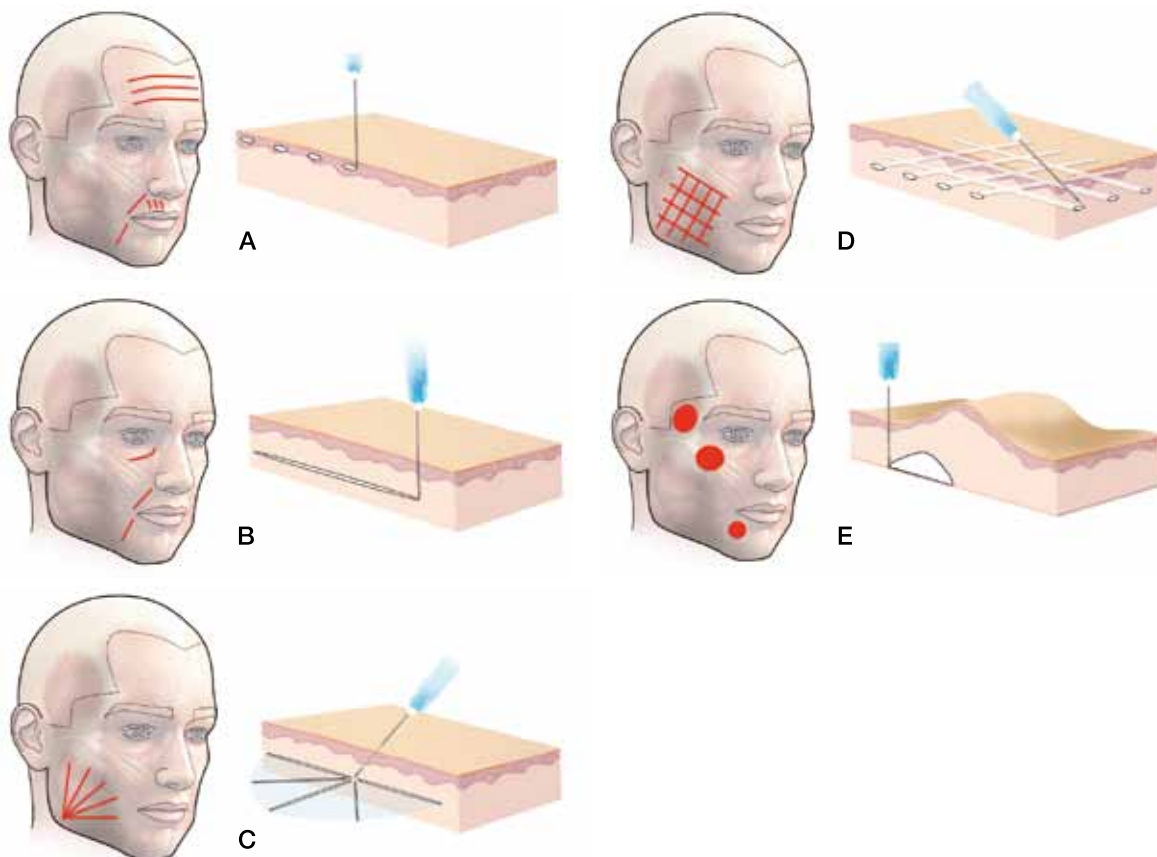
biostimulatoir effect. Na injectie wordt het steriele H_2O snel geresorbeerd en ziet men geen vulling. Pas na enkele maanden en herhaalde injecties wordt het vullend effect van de door PLLA geïnduceerde neocollagenese zichtbaar.²⁸ De CaHA- en PCL-fillers bezitten zowel het direct vullend effect van hun vehiculum (respectievelijk HA en carboxymethylcellulose), als het biostimulatoir effect van de daarin opgeloste partikels.^{21,23}

GEBRUIK VAN FILLERS

De voornaamste reden voor het gebruik van fillers is esthetisch, om tekenen van gezichtsveroudering tegen te gaan. Het proces van gezichtsveroudering is complex en een goed begrip hiervan cruciaal voor de keuze van de juiste ingreep. Nog niet zo lang geleden was een tweedimensionale aanpak van dynamische rimpels en gravitatieplooiën de standaard.²⁹ Inmiddels heeft men begrepen dat, naast het verlies aan elasticiteit en collageen in de dermis, het ouder worden ook gepaard gaat met volumeverlies van botstructuren en subcutaan vetweefsel.³⁰ Dit volumeverlies behoeft dan ook een driedimensionale aanpak. Over het algemeen begint het proces van gezichtsveroudering zichtbaar te worden tegen

het einde van de derde decade wanneer de oogleden zakken en dunne lijntjes zichtbaar worden rond de mond en ogen. Tegen de vijfde en zesde decade nemen rimpels en plooien toe, gaan de kaaklijnen en de neuspunt zakken en wordt het diepe volumeverlies zichtbaar.³¹ Volumerestauratie wordt het meest toegepast bij de glabellalijnen, de nasojugale plooien, de jukbeenderen, de nasolabiaalplooien, de periorale lijnen, de lippen en de kin.^{29,32,33} Er bestaan ook niet-leeftijdsgebonden esthetische indicaties voor het gebruik van fillers. Voorbeelden hiervan zijn een borstvergroting of correctie van de neuscontour als alternatief voor een chirurgische neuscorrectie.^{34,35}

Medische, ofwel therapeutische indicaties voor het gebruik van fillers zijn divers. De belangrijkste niet-esthetische reden voor fillerinjecties is 'combinatie antiretrovirale combinatietherapie' (CART) geïnduceerde lipoatrofie in het gelaat (FLA) bij patiënten met hiv.³⁶⁻³⁹ CART-geïnduceerde FLA wordt gekenmerkt door atrofie van het subcutane vet ter plaatse van de wangen, de nasolabiaalplooien en het temporale gebied, resulterend in stigmatiserende kenmerken en een typisch uiterlijk. Dit heeft een bewezen negatieve psychologische impact op patiënten die hieraan lijden.^{40,41} Andere medische indicaties voor



Figuur 1. Injectietechnieken (adaptatie van figuur 1 uit referentie 28).

Er bestaat geen vast algoritme voor de keuze van een type injectietechniek. De vijf weergegeven injectietechnieken zijn: de intradermale serial puncture-techniek (A), de intra-/subdermale linear threading-techniek (B), de subdermale fanning- (C) & crosshatching- (D) technieken en de supraperiostale vertical depot-techniek (E). In de regel wordt de serial puncture-techniek gebruikt voor de oppervlakkig of dunne lijntjes en rimpels, de linear threading-techniek voor de iets diepere rimpels en plooien, de fanning & crosshatching-technieken voor volumeverlies over een gehele cosmetische unit (zoals bij CART-geïnduceerde FLA) en de vertical depot-techniek voor volumeverlies boven botstructuren.

fillers zijn correctie van verzonken of atrofische littekens secundair aan een operatie of inflammatoire huidaandoeningen (bijvoorbeeld acne vulgaris),⁴² aangeboren of verworven asymmetrie van het gelaat of andere lichaamscontouren,⁴³⁻⁴⁵ urine-incontinentie en patiënten met een stembandsufficiëntie.⁴⁶⁻⁴⁸ In het gelaat kunnen fillers grofweg op drie niveaus geïnjecteerd worden, namelijk diep dermaal, subdermaal en supraperiostaal. Er bestaan vijf injectietechnieken: de intradermale *serial puncture*-techniek, de intra-/subdermale *linear threading*-techniek, de subdermale *fanning & crosshatching*-technieken en de supraperiostale *vertical depot*-techniek (figuur 1).³³⁻⁴⁹ In de huidige literatuur bestaat er geen vast algoritme voor de keuze van een type injectietechniek. De keuze hangt met name af van de ervaringen van de arts, de gebruikte naald, waar geïnjecteerd wordt, de diepte waarop geïnjecteerd wordt en het type filler dat gebruikt wordt (tabel 1). In de regel wordt de *serial puncture*-techniek gebruikt voor de oppervlakkige en dunner lijntjes en rimpels, de *linear threading*-techniek voor de iets diepere rimpels en plooiën, de *fanning & crosshatching*-technieken voor volumeverlies over een gehele cosmetische unit en

de *vertical depot*-techniek voor volumeverlies boven botstructuren. Weinig typen fillers lenen zich voor intradermaal gebruik vanwege het risico op voelbare zwellingen of nodi na injectie.⁵⁰ Van de huidige resorbeerbare fillers zijn alleen PCL en bepaalde HA-fillers geschikt voor dermaal gebruik (tabel 1).²²

COMPLICATIES NA FILLERS

Fillers hebben over het algemeen een goed veiligheidsprofiel, maar complicaties komen wel voor.⁵⁰⁻⁵³ Schattingen over de incidentie van complicaties na injecties met fillers lopen uiteen van 1:80 (1,25%) tot 1:50.000 (0,002%).⁵² Het merendeel is gerelateerd aan inadequate injectietechniek,⁵⁴ maar ook de aard van de gebruikte filler is van invloed op het complicatierisico. Zo zou het gebruik van permanente fillers gepaard gaan met een hoger risico op complicaties.^{55,56} Complicaties van fillers worden meestal gecategoriseerd aan de hand van het moment van ontstaan. In de literatuur worden hiervoor verschillende definities gehanteerd. Een veelvoorkomende indeling is die van Lowe et al.⁵⁵ Zij verdelen complicaties in vroeg optredend, binnen enkele dagen tot

Tabel 3. Overzicht van verschillende soorten complicaties en bijhorende klinische kenmerken, ingedeeld naar moment van ontstaan.^[Lowe NJ 2005]

Vroeg optredende complicaties (binnen enkele dagen na injectie)	Laat optredende complicaties (enkele weken tot jaren na injectie)
Technische fouten: – Niet-inflammatoire nodi – Asymmetrie – Contourirregulariteiten Injection-sitereacties: – Erytheem – Oedeem – Ecchymose – Pruritus – Pijn Infecties: – Erytheem – Oedeem – Pijn – Inflammatoire nodi – Absces Type I-hypersensitiviteitsreacties: – Erytheem – Oedeem/Angioedeem (Granulomateuze) Type IV-hypersensitiviteitsreacties: – Erytheem – Oedeem – Pijn – Inflammatoire nodi – Ulceratie Vasculaire occlusie of embolieën: – Weefselnecrose – Blindheid Verkleuring huid: – Tyndalleffect – Hyperpigmentatie – Erytheem	Infecties (Biofilms): – Erytheem – Oedeem – Pijn – Inflammatoire nodi – Ulceratie (Granulomateuze) Type IV-hypersensitiviteitsreacties: – Erytheem – Oedeem – Pijn – Inflammatoire nodi – Ulceratie Vreemdlichaamgranuloom: – Niet-inflammatoire nodi – Erytheem – Oedeem – Pijn – Inflammatoire nodi – Ulceratie (Pseudo) Absces – Fluctuerende inflammatoire zwelling, infectieus of steriel van aard Migratie (dislocatie) van fillermateriaal: – Niet-inflammatoire noduli/nodi Persisterende verkleuring huid: – Hyperpigmentatie – Erytheem/ teleangiëctasieën

twee weken na injectie, en laat optredend, enkele weken tot jaren na injectie (tabel 3). Vroeg optredende complicaties zijn, op de overgevoelighedsreacties na, meestal niet fillerspecifiek. De laat optredende complicaties van fillers zijn vaker wel typegebonden en gerelateerd aan de eigenschappen van de desbetreffende filler.¹⁶ Hieronder worden de verschillende complicaties en de behandeling ervan besproken. Hyaluronidase, een katalysator van hyaluronzuur-hydrolyse, kan bij meerdere type HA-complicaties uitkomst bieden.⁵⁴⁻⁵⁷

Vroeg optredende complicaties en de behandeling ervan

Technische fouten. Een verkeerde injectietechniek, zoals injectie in het verkeerde vlak (vaak te hoog in de huid) of van te veel materiaal (*overfilling*), kan leiden tot zichtbare of voelbare zwellingen, asymmetrie of contourirregulariteiten. In sommige gevallen kan overfilling door massage nog 'uitgesmeerd' worden. Bij overfilling of misplaatsing na injectie van HA kan behandeling met hyaluronidase overwogen worden.⁵⁸ Bij persisterende klachten of bij andere type fillers zijn aspiratie van 'overtollig' fillermateriaal of excisie nog een mogelijkheid.⁵⁷

Injection-site-reacties. Direct optredende *injection-site*-reacties op fillers zijn vergelijkbaar met ieder ander invasieve ingreep aan de huid, namelijk pijn, roodheid, zwelling en (na-) bloedingen. *Injection-site*-reacties zijn een veelvoorkomend fenomeen.⁵⁷ In een gerandomiseerd, dubbelblind en multicenter onderzoek onder 138 patiënten kwamen *injection-site*-reacties bij > 90% van de geïnjecteerde plekken voor.⁵⁹ *Injection-site*-gerelateerde zwelling kan geminimaliseerd worden door, indien mogelijk, inname van aspirine, NSAID's en bepaalde vitaminesupplementen 7-10 dagen voorafgaand aan de fillerinjecties te mijden.⁵⁷ Voorzichtig koelen na injectie kan eveneens helpen. *Injection-site*-reacties moeten beschouwd worden als een kortstondig en normaal gevolg van de fillerinjectie en behoeven geen behandeling.⁵⁴ Het zijn in principe dan ook geen complicaties.

Infecties. Infecties na fillerinjecties komen zelden voor.⁵² De meest voorkomende infectie in de vroege fase is een herpes simplex infectie.⁵⁸ Bij individuen die last hebben van recurrenthe herpes labialis zou profylactische behandeling met systemische valaciclovir overwogen moeten worden.⁵⁷ Bacteriële infecties kunnen ook voorkomen. Bij vroeg optredende tekenen van inflammatie (calor, dolor, rubor, tumor) of inflammatoire nodi moet men contaminatie van de fillerdepot tijdens de injectieprocedure overwegen.⁵⁴⁻⁵⁷ Dit kan zich ook ontwikkelen tot een erysipelas.⁶⁰ Indien er sprake is van fluctuatie (c.q. een abces), dan is in de regel incisie en drainage nodig en dient op geleide van de kweekuitslag antibiotisch behandeld te worden. Bij inflammatoire nodi in afwezigheid van fluctuatie wordt empirische behandeling met een macrolide of tetracycline antibioticum gedurende 4 tot 6 weken aanbevolen.⁵⁴ Reageert het inflammatoir proces niet op deze aanpak dan is aanvullend histologisch en microbiel

onderzoek geïndiceerd, en moet een ander antibioticum overwogen worden. Voor de differentiële diagnose kan dan ook een (granulomateuze) type IV-hypersensitiviteitsreactie overwogen worden.^{60,61} **Vasculaire occlusie of embolieën.** Een belangrijke acute complicatie is weefselnecrose secundair aan arteriële occlusie door peri-arteriële fillerdepositie of fillerembolisatie. Weefselnecrose kan in of rondom het geïnjecteerde gebied ontstaan, maar ook op afstand (c.q. blindheid) in geval van fillerembolisatie. In een literatuurreview door Ozturk et al. over publicaties tot augustus 2012 werden 39 gevallen van weefselnecrose en 9 casus van dreigende necrose na injecties met fillers in het gelaat gerapporteerd.⁵¹ De injectieplaatsen waaruit deze complicaties ontstonden waren de neus (33,3%), de nasolabiaalploo (31,2%) en de glabella (20,8%). In 12 gevallen was er sprake van blindheid of visusvermindering. Dit kan ontstaan na retrograde fillerembolisatie van de arteria retinalis centralis via communicerende vaten van het oftalmische arterieel systeem met (zijtakken van) de arteria facialis.^{62,63} Deze complicatie lijkt onafhankelijk van het type filler voor te kunnen komen.⁵¹ Een andere review besprak 32 casus van blindheid, waarbij in 15 gevallen deze complicatie ontstond na injectie van autoloog vetweefsel in de neus, de glabella, de wang en op de scalp.⁶⁴ In vrijwel alle gevallen was de blindheid permanent. Complicaties als gevolg van arteriële occlusie of embolisatie zijn gelukkig een zeldzaam fenomeen. De incidentie van ernstige complicaties, waar vasculaire occlusie of embolieën onder vallen, wordt geschat op minder dan 0,001%.⁵¹ Desalniettemin zijn zulke complicaties wel reden om als praktiserend injectable-arts uitermate goed op de hoogte te zijn van de vasculaire anatomie. Vasculaire occlusies en embolieën gaan gepaard met pijn en blanching (ischemie).^{51,63} Bij verdenking van een vasculair probleem moet men direct stoppen met injecteren, het geïnjecteerde gebied masseren en warme kompressen aanbrengen. Daarnaast wordt in de literatuur het gebruik van topische nitroglycerine 2% pasta op de ischemische huid beschreven, en kan men in het aangedane gebied hyaluronidase injecteren indien HA gebruikt is.^{51,63} Gebruik van topische en systemische corticosteroiden, aspirine, prostaglandine i.v. en *low-molecular-weight*-heparine i.v. zijn beschreven voor de ernstige of niet-reagerende gevallen van necrose.^{51,57} Artsen die zich bezighouden met injectables wordt geadviseerd een *emergency-kit* paraat te hebben met de benodigde middelen voor het geval van een dergelijke acute complicatie. Bij verdenking op vasculaire bedreiging van een oog dient de oogarts direct in consult gevraagd te worden.

Hypersensitiviteitsreacties. Zowel type I- als type IV-overgevoelighedsreacties (volgens Gell en Coombs)⁸⁸ kunnen in de vroege fase voorkomen. De meest hiervoor in aanmerking komende stoffen zijn collageen en lidocaïne. Bovien collageen zit in PMMA-fillers. Patiënten die voor het eerste met ArteFill® geïnjecteerd worden, dienen vier weken ervoor allergologisch getest te worden op bovien collageen.²⁶ Lidocaïne is tegenwoordig in meerdere

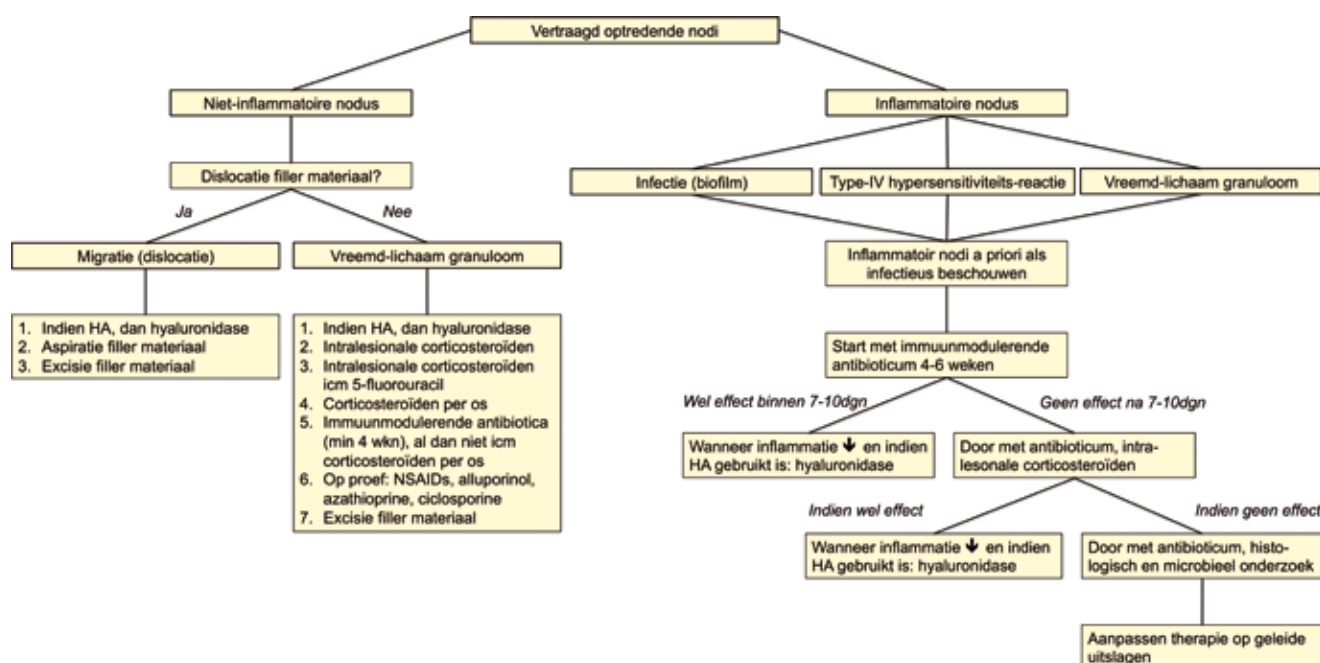
fillers verwerkt om zo de pijn tijdens de injecties te verminderen. Gevallen van type I- of type IV-reacties op hyaluronzuurfillers zijn beschreven in de literatuur.⁶⁴ Echter, slechts in zeldzame gevallen is dit ook daadwerkelijk bevestigd door allergologisch onderzoek.^{64,65} Voor de hoofdbestanddelen van de andere fillers (CaHA, PCL, acrylaten, LIS) lijkt er geen bewijs voor type I- of type IV-allergieën, waarbij overgevoeligheid voor het hoofdbestanddeel van de filler is bevestigd door prik-/kras- of plaktesten, dan wel bewezen door fillerspecifieke IgE- of IgG-antilichamen.^{52,56,66} Overgevoelighedsreacties voor fillers, hetzij type I, hetzij type IV, dienen in principe op dezelfde manier benaderd te worden als hypersensitiviteitsreacties op andere stoffen. Hierbij moet men in geval van type I-reacties denken aan antihistaminica en systemische corticosteroiden. Bij (granulomateuze) type IV-hypersensitiviteitsreacties ziet men inflammatoire zwellingen of nodi, en is het een vereiste dat alle geïnjecteerde plekken aangedaan zijn.^{58,66} Type IV-reacties kunnen binnen twee weken optreden, maar ook daarna. Intralesionale behandeling met corticosteroiden en 5-fluorouracil wordt het meest genoemd voor deze indicatie, maar systemische corticosteroiden zijn ook een optie (figuur 2).^{56,58,60}

Verkleuring van de huid. Een bekend fenomeen van te oppervlakkige injectie van HA is het tyndalleffect. Er ontstaat dan een blauwe waas in de huid boven het HA-depot.⁶⁰ Dit kan behandeld worden met hyaluronidase, aspiratie of excisie van de fil-

ler. Hyperpigmentatie is een bekend fenomeen na injectie met fillers, met name bij individuen met Fitzpatrick huidtype IV-VI.⁶⁷ Dit kan behandeld worden met de bekende topische blekende middelen, chemische peelings, IPL (huidtypes I-IV) en Nd:YAG laser (huidtype IV-VI).⁶⁰ Postinjectieerytheem kan soms langer aanhouden dan de verwachte paar dagen. Vitamine K-gel zou mogelijk effectief zijn voor deze indicatie.^{60,68} Aanhoudend erytheem kan differentiaal diagnostisch ook een aanwijzing zijn voor een overgevoelighedsreactie.

Laat optredende complicaties en de behandeling hiervan

Infecties (Biofilms). Laat optredende infecties kunnen zich presenteren met tekenen van inflammatie, inflammatoire nodi, abscessen en ulceratie.^{16,66} Voor bevestiging van een infectie is een positieve kweek of PCR nodig. In de praktijk zijn deze onderzoeken niet altijd mogelijk, en wanneer ze wel uitgevoerd worden zijn de uitslagen met regelmaat negatief.¹⁶ In een cohort van 85 patiënten met laat optredende complicaties na permanente fillerinjecties in het gelaat werden 24 bacteriële kweken afgenomen; 42% (n=10) van de kweken was negatief. In dezelfde cohort traden de inflammatoire complicaties in 13% van de gevallen op na invasieve tandheelkundige of aangezichtsbehandelingen (blefaroplastiek, tatoeage wenkbrauwen, aanvullende fillerinjecties) in de buurt van de bestaande fillerdepots.¹⁶ Dit fenomeen is ook door anderen beschreven en zou kunnen



Figuur 2. Algoritme voor de benadering van vertraagd optredende nodi na fillerinjecties. Fluctuerende zwellingen (c.q. abscessen) vallen buiten dit algoritme (zie tekst).

Bij niet-inflammatoire nodi moet onderscheid gemaakt worden tussen migratie en een eventueel vreemdlichaamgranuloom, ofwel fillergranuloom. De behandelmogelijkheden voor beide diagnoses zijn oplopend genummerd, beginnend met de voorkeursbehandeling. Bij intralesionale toediening van corticosteroiden kan men kiezen tussen triamcinolon 20-40 mg (bij voorkeur 1:1 met lidocaïne), prednisolon 20-40 mg of betamethason 5-7mg.⁸⁰ 5-Fluorouracil kan alleen of in combinatie met corticosteroiden intralesionaal toegediend worden. Een bekende samenstelling hiervan is 1:3 betamethason 3,5 mg, 1:3 5-fluorouracil 1,6 ml en 1:3 2% lidocaïne.⁸⁰ Successen met macroliden, tetracyclinen, NSAIDs, allopurinol, azathioprine en ciclosporine zijn beschreven, maar deze behandelingen blijven experimenteel.^{16,80}



Figuur 3. Nodus op de bovenlip. Presentatie (A, B) van een 42-jarige vrouw met pijnlijke verhardingen op de bovenlip. De klachten begonnen tien maanden na esthetische injecties van HEMA/EMA. Excisie van de nodus vond plaats. Histologisch onderzoek van het excisiepreparaat (C; haematoxyline-eosine kleuring; 100x vergroting) laat op 'broken glass' gelijkende, hoekige partikels zien die corresponderen met de HEMA/EMA.¹⁷

duiden op bacteriële contaminatie en dus een infectieuze oorzaak van de complicaties.^{13,69,70} In dit kader wordt er ook weleens gesproken over biofilms.^{69,71-73} Biofilms worden gedefinieerd als een gestructureerde gemeenschap van micro-organismen ingekapseld in een zelfontwikkelde matrix en vastgehecht aan een levend of inert oppervlak.⁷³ Analooq aan andere prothesen en implantaten kunnen biofilms zich ook op fillers vormen.^{69,72} Door trauma geactiveerde biofilms zouden zich klinisch presenteren als laat optredende inflammatoire nodi of abscessen.^{50,74} Met name de hydrofiele polymeergels als PAIG en PAAG zouden vanwege hun hoge mate van biocompatibiliteit uitermate geschikt zijn voor bacteriële contaminatie en biofilmvorming.^{19,71,75} De rol van biofilms en de infectieuze aard van late complicaties staat nog ter discussie.⁷⁶ Mede omdat sommige inflammatoire nodi goed reageren op intrasiesionale corticosteroiden, hetgeen men niet verwacht in de aanwezigheid van bacteriële contaminatie en een biofilm. Andere differentiaal diagnostische overwegingen voor laat optredende inflammatoire complicaties zijn type IV-hypersensitiviteitsreacties en vreemdlichaamgranulomen.^{61,66} Daarom vormen laat optredende inflammatoire nodi een diagnostische en therapeutische uitdaging voor de behandelend arts. In figuur 2 is een algoritme voor dit type complicatie opgesteld.

Vreemdlichaamgranuloom. Dit is geen klinische diagnose en zal altijd op basis van histologisch onderzoek gesteld moeten worden. Elke filler kan een granulomateuze vreemdlichaamreactie induceren (figuur 3). De incidentie van fillergeïnduceerde vreemdlichaamgranulomen, ofwel fillergranulomen, varieert per type filler en ligt gemiddeld tussen de 0,02 en 1,25%.⁶⁶ Vreemdlichaamgranulomateuze reacties kunnen zich klinisch zowel als inflammatoire en als niet-inflammatoire zwellingen of nodi presenteren. Granulomateuze reacties op fillers kunnen gebaseerd zijn op een type IV-hypersensitiviteitsreacties, maar dit is zelden het geval.⁶⁶ Net als bij type IV-hypersensitiviteitsreacties treft een authentieke vreemdlichaamgranulomateuze reactie alle geïnjecteerde plaatsen tegelijk. De exacte pathofysiologie van fillergranulomen moet nog worden opgehelderd. Het risico op een vreemdlichaamgranulomateuze reactie lijkt wel geassocieerd met de fysische en chemische eigenschappen van de gebruikte filler.^{19,66} Uit de huidige inzichten

blijkt dat partikels groter dan 5 µm slechts in aanwezigheid van geaggregeerde macrofagen of reuscellen gefagocyteerd kunnen worden.^{77,78} Partikels groter dan 15-20 µm kunnen niet gefagocyteerd worden en zullen omsloten worden door macrofagen en reuscellen, leidend tot granuloomvorming. Maar ook elektrische lading, oppervlakteonregelmatigheden en aanwezigheid van verontreinigingen kunnen het ontstaan van fillergranulomen beïnvloeden.^{19,66} Het gebruik van solide fillers (bestaande uit partikels) in dynamische gebieden (i.e. perioraal, periculair) geeft een groter risico op granuloomvorming.^{54,79} Daarbij lijken solide fillers, ten opzichte van de vloeibare en homogene gelfillers, histologisch vaker het beeld van sarcoïdale granulomen te veroorzaken.¹⁷ Fillergranulomen dienen bij voorkeur met intrasiesionale of systemische corticosteroiden behandeld te worden.⁸⁰ Volgens Lemperle kan met name dexamethason de synthese en afbraak van collageen type I en III serieus beïnvloeden (met risico op atrofie), en hij adviseert daarom het gebruik van triamcinolon, betamethason of methylprednison.⁸⁰ Andere behandelmogelijkheden zijn weergegeven in figuur 2. Fillergranulomen met een klinisch inflammatoir beeld zijn moeilijk te onderscheiden van een infectieuze oorzaak of van een type IV-overgevoelighedsreactie.

(Pseudo) Abces. Fillergerelateerde abscessen, ofwel fillerabscessen, hebben lang niet altijd een infectieuze etiologie.^{16,81} Kweken blijken vaak negatief en daarom spreekt men ook wel van pseudoabscessen. Fillerabscessen ontstaan vrijwel uitsluitend na injectie met hydrogelpolymeren, met name PAIG (figuur 4).^{13,16,82} Abscessen zijn echter ook beschreven na injecties met HA.⁸³ Een fluctuerende inflammatoire zwelling dient altijd als infectieus abces benaderd te worden.

Migratie (dislocatie) van filler materiaal. Bepaalde fillers gaan gepaard met een substantieel risico op migratie.⁸⁴ Migratie is een proces dat tijd in beslag neemt. Meestal ziet men deze complicatie alleen bij permanente fillers. De acrylaatgels PAAG en PAIG staan er bekend om dat ze weinig inflammatie opwekken en omgeven worden door dunne fibreuse kapsels, hetgeen dislocatie mogelijke maakt.¹⁹ Ook LIS is berucht om zijn potentie tot migratie.^{6,85,86} Migratie is vooral een risico indien grote hoeveelheden filler geïnjecteerd zijn, zoals bij mamma-augmentatie met PAAG of wanneer



Figuur 4. Absces op de rechter wang. Preoperatieve presentatie (A) van 47-jarige man met een pijnlijke fluctuerende inflammatoire zwelling op wang rechts. Klachten ontstonden achttien maanden na injecties met PAIG ter behandeling van CART-geïnduceerde FLA. Incisie en drainage van het absces vond plaats, hierbij het beeld direct postoperatief (B). Tot slot het postoperatieve beeld (C) na acht weken.

grote hoeveelheden LIS geïnjecteerd zijn bij man-vrouwtransseksuelen.⁸⁵⁻⁸⁷ Migratie lijkt ook vaker op te treden bij inflammatoire complicaties zoals nodi en abscessen.⁸⁴ Migratie op zich behoeft geen behandeling, vooral als het om kleine hoeveelheden gaat. Behandeling moet wel overwogen worden wanneer grote volumes filler gehoor geven aan de zwaarte-kracht, wanneer de dislocatie van een fillerdepot zichtbaar en cosmetisch storend is voor patiënt, of wanneer de migratie gepaard gaat met inflammatie en/of ulceratie. Excisie van PAAG en PAIG is vaak wel mogelijk. Beeldvormend (MRI- of echo-)onderzoek kan gemigreerde depots in kaart brengen om zo te voorkomen dat er peroperatief fillermateriaal achterblijft.⁸⁴ Bij LIS-migraties is excisie vrijwel nooit uitvoerbaar. Migraties van LIS gaan bovendien vaak gepaard met inflammatie en soms ook ulceratie.^{85,86} De behandeling hiervoor is moeizaam en in grote lijnen gebaseerd op die van vreemdlichaamgranulomen (figuur 2).^{80,85}

Persisterende verkleuring van de huid. In principe is de aanpak van deze complicatie niet anders dan beschreven onder de vroeg optredende verkleuringen van de huid. Echter, in de late fase komen vaker teleangiëctasieën voor. Deze kunnen behandeld worden met lasers.⁶⁰

Een goede registratie van fillercomplicaties bestaat momenteel niet. Daarom is de incidentie van de verschillende fillercomplicaties niet met zekerheid vast te stellen. Een ander probleem is dat in de grote hoeveelheid aan literatuur over dit onderwerp, de terminologie voor complicaties niet consequent en juist gehanteerd wordt. Zo wordt er over type IV-hypersensitiviteitsreacties gesproken terwijl er geen allergologisch onderzoek verricht is,^{64,66} van infecties in afwezigheid van ondersteunend microbieel onderzoek en van vreemdlichaamgranulomen zonder dat er histologisch onderzoek verricht is.^{66,76} Dit maakt het voor de geïnteresseerde lezer moeilijk een interpretatie te geven aan de in de medisch wetenschappelijke literatuur beschreven complicatie-incidenties. Toch lijkt het gebruik van resorbeerbare fillers een redelijk veilige onderneming, mits uitgevoerd door een kundige arts.⁵³ En ook al is het misschien voor veel dermatologen een ver-van-m'n-bedshow, voor veel patiënten in de spreekkamers is dat het niet. Het is dan ook niet ondenkbaar dat je

als dermatoloog vroeg of laat toch te maken krijgt met vragen over fillers of patiënten die zich presenteren met complicaties na fillerinjecties en hiervoor behandeling wensen. Een bepaalde basiskennis over fillers en hun mogelijke complicaties kan dan uitkomst bieden.

LITERATUUR

1. Johl SS. Dermal filler agents: a practical review. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:471-9.
2. Neuber F. Fat Transplantation. *Chir Kongr Verhandl Dtsch Gesellch Chir* 1893(22).
3. Glicenstein J. [The first "fillers", vaseline and paraffin. From miracle to disaster]. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;52(2):157-61.
4. Morestin H. Inconvenients et abus des injections de paraffine. *Bull Soc Chir Paris* 1908(31):268-98.
5. Chasan PE. The history of injectable silicone fluids for soft-tissue augmentation. *Plast reconstr surg* 2007;120(7):2034-40; discussion 41-3.
6. Narins RS, Beer K. Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(3 Suppl):77S-84S.
7. Knapp TR, Kaplan EN, Daniels JR. Injectable collagen for soft tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1977;60(3):398-405.
8. Fagien S, Klein AW. A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(6 Suppl):8S-16S.
9. Glogau RG. Fillers: from the past to the future. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31(2):78-87.
10. Dayan SH, Bassichis BA. Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. *Aesthet Surg J* 2008;28(3):335-47.
11. Bank CSND. Cosmetic surgery National Data Bank: Statistics 2013. <http://www.surgery.org/media/statistics>.: 2014.
12. Rohrich RJ, Nguyen AT, Kenkel JM. Lexicon for soft tissue implants. *Dermatol Surg* 2009;35 Suppl 2:1605-11.
13. Karim RB, Hage JJ, Rozelaar I van, Lange CA, Raaijmakers J. Complications of polyalkylimide 4% injections (Bio-Alcamid): a report of 18 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(12):1409-14.
14. Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(3 Suppl):7S-14S.

15. Hanke CW. Evolution of filler materials in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):858-9.

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

SAMENVATTING

De afgelopen twintig jaar zijn cosmetische ingrepen, vooral die met injectables, enorm in populariteit gestegen. Hiermee is ook het aanbod aan fillers gestegen. De diverse fillers op de markt verschillen onderling in werkingsduur (resorbeerbaar of permanent), fysische eigenschappen, chemische samenstelling, werkingsmechanisme en of het product natuurlijk, synthetisch of lichaamseigen van aard is. Het gebruik van fillers gaat gepaard met complicaties. In dit artikel worden de eigenschappen en gebruikswijze van de meest gangbare fillers besproken. Ook passeren de fillergerelateerde complicaties en bijhorende behandel mogelijkheden de revue.

TREFWOORDEN

wekedenenvullers – fillers – complicaties

SUMMARY

Cosmetic surgeries, especially those with injectables, have increased in popularity over the past 20 years. This has also increased the availability and diversity of fillers on the market. The various fillers on the market differ in duration (resorbable or permanent), physical properties, chemical composition, mechanism of action and whether the product is natural, synthetic or endogenous in nature. The use of fillers is associated with complications. In this article, the characteristics and uses of the most common fillers are discussed. Also the filler-related complications and associated treatment options are reviewed.

KEYWORDS

soft-tissue fillers – fillers – complications

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Een strategie voor littekens

A. Van Laethem

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven

Correspondentieadres:

An Van Laethem

UZ KUL-Sint Rafaël

Dienst Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

B-3000 Leuven

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be

In de dermatologische praktijk worden dagelijks littekens gezien: zowel littekens na trauma en acne, als littekens die door de dermatologisch chirurg zelf gemaakt worden.

Bij beide groepen kan de littekenvorming problematisch zijn. Een hypertroof litteken (HTL) en een keloïd presenteren zich als verheven littekens en zijn het resultaat van abnormale wondheling met excessieve fibrose. Hoewel elk litteken voor de patiënt esthetisch storend en psychosociaal belastend kan zijn, geldt dit nog meer voor een HTL of een keloïd, aangezien deze vaak gepaard gaan met symptomen van pijn, jeuk en functionele hinder.

CLASSIFICATIE VAN HET TYPE LITTEKEN

Normale littekens

Het ideale litteken in het gelaat is fijn, komt goed overeen met de huid errond, is verborgen in de natuurlijke huidlijnen of loopt langs de rand van de cosmetische units van het gelaat. Meestal vertonen mature normale littekens een bleek ietwat ingezonken oppervlak. Gehyperpigmenteerde littekens worden meer gezien bij donkere huidtypes.¹

Hypertroof litteken (HTL) versus keloïd

Hoewel het onderscheid tussen een HTL en keloïd in de beginfase soms moeilijk blijkt, zijn ze zowel klinisch, histologisch als biochemisch verschillend. HTL en keloïd komen evenveel voor bij mannen als vrouwen en op elke leeftijd, maar minder op zeer jonge en zeer oude leeftijd. De geschatte incidentie van een HTL is groter dan die van keloïd, maar deze laatste komt meer voor bij donkere huidtypes. HTL en keloïd kunnen voortkomen uit elk type trauma (heelkundige procedure, laceratie, vaccinatie, insectenbeet, brandwond, piercing) en na inflammatie of infectie (acne, windpokken, enzovoorts).^{2,3} Een HTL ontstaat meestal na vier weken en komt vaker voor op plaatsen van spanning (knie- en elle-

booggewricht) en samen met littekencontracturen. In het gelaat worden HTL's daardoor meer gezien op de kin en de boven- en onderlip, vooral na een door-en-door defect op de lip.¹ Initieel is een HTL eerder erythemateus om in de daaropvolgende jaren roodbruin en bleker te worden. Een HTL wordt zelden dikker dan 4 mm.²

Keloïd kan zowel meteen optreden als pas na jaren, vanuit een ogenschijnlijk matuur litteken. Na enkele maanden vertoont een keloïd meestal een rond, egaal oppervlak dat uitbreidt buiten de grenzen van de originele verwonding, zonder neiging naar spontane regressie. In tegenstelling tot een HTL kan een keloïd uitmonden in grote noduli, waarbij een minor en een major vorm (> 0,5 cm) onderscheiden worden.^{2,3} Keloïd komt meer voor in gebieden met tensie en/of meer sebumproductie (presternaal, schouders, nek) en is zeldzamer in het gelaat met uitzondering van het oor.^{1,3}

Histologisch vertonen zowel keloïd als HTL's toegenomen bindweefsel en vasculatuur ten opzichte van een normaal litteken. Het bindweefsel bestaat uit een dichte opeenstapeling van dikke collageenbundels waardoor de epidermis afgevlakt wordt. Bij een HTL betreft dit vooral collageen type III dat samen met myofibroblasten georganiseerd is in noduli. De overige collageenbundels in HTL's verlopen parallel met het huidoppervlak, volgens de spanningslijnen in de huid. Dit kenmerk onderscheidt hen van een keloïd waarin collageen ad random georiënteerd is en bestaat uit zowel type I als III. Tongachtige uitstulpingen van collageenbundels onder een normale epidermis en papillaire dermis zijn typisch voor een keloïd (tabel 1).^{2,3,4}

PATHOGENESE

Elke traumatische of chirurgische wond zal eenzelfde genezingsproces doorlopen waarbij globaal drie verschillende fasen worden doorlopen: inflammatie, proliferatie en maturatie.

Littekenvrije heling bij een jonge foetus, versus keloïd vormen de twee uitersten van het litteken-spectrum.⁵ Recent ontdekte men bovendien het eerste volwassen zoogdier, de *spiny muis* (*Acomys*), dat in staat is tot littekenvrije weefselregeneratie van volledige huiddefecten.⁶

Inflammatie

De inflammatoire fase begint met bloedklontering, waarbij een provisionele extracellulaire matrix (ECM) wordt gevormd, waarlangs cellen kunnen migreren en interageren. Vervolgens zorgen de degradatie van fibrine in de klont, de activatie van complement en de degranulatie van mastcellen, voor chemotaxis van immuuncellen. Eerst verschijnen neutrofielen, die vooral een antimicrobiële rol spelen. Aansluitend zullen macrofagen de wond overspoelen en via secretie van groeifactoren en cytokinen zoals *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en *transforming growth factor* (TGF) α en β hun invloed uitoefenen op endotheelcellen, fibroblasten en keratinocyten.^{7,8}

Proliferatie

De proliferatiefase start na 1-2 dagen met re-epithelialisatie vanuit de wondranden. Fibroblasten prolifereren tijdens deze fase en vormen een nieuwe ECM die de oorspronkelijke klont vervangt. Een deel van de fibroblasten zal differentiëren naar myofibroblas-

Tabel 1. Kenmerken van een matuur litteken, HTL en keloïd.

		
Litteken na H-plastiek voorhoofd	Hypetroof litteken op de kin na val	Keloïd op de kaakrand na acne
• Initieel erythemateus • Na maturatie (tot > 1 jaar) bleek, ingezonken • Aspect van huidlijn	• Ontstaat 4 weken na trauma • Bij tensie en littekencontracturen • Meestal verbetering met tijd • Beperkt tot wond • Frequent • Geen associatie met donker huidtype	• Kan laatijdig ontstaan • In gebieden van tensie en sebumproductie • Zelden verbetering • Groeit buiten de originele wondranden • Zeldzaam • Predispositie in donker huidtype
• Collageen volgens de spanningslijnen in de huid • Initieel collageen III, nadien vervangen door collageen I	• Fijn collageen, parallel t.o.v. de epidermis • Noduli met myofibroblasten • Collageen III	• Dikke hypocellulaire collageenbundels • Randomoriëntatie • Collageen I en III

ten en deze conversie wordt getriggerd door TGF- β . Myofibroblasten kunnen samentrekken en zo de wonde kleiner maken. TGF- β stimuleert transcriptie van collageen type I en inhibeert de afbraak ervan. TGF- β komt ook voor op andere tijdstippen van de wondheling zoals bij de rekrutering van inflammatoire cellen, stimulatie van keratinocytmigratie, angiogenese en vorming van granulatiweefsel. Er zijn drie humane isovormen. TGF- β 1 en 2 zijn geassocieerd met pro-fibrotische condities en volwassen type littekenvorming. TGF- β 3 zal eerder leiden tot verminderde fibrose en is de dominante isovorm aanwezig tijdens foetale littekenvrije wondheling.^{5,7,8}

Maturatie

Tijdens de maturatiefase wordt de nieuwe matrix constant omgebouwd tot er een evenwicht wordt bereikt. Dit wordt uitgevoerd door drie belangrijke groepen van lytische enzymen: PA-plasmine, matrix-metalloproteinasen en ADAM, een disintegrine en metalloprotease. PA activeert ook collagenase dat op zijn beurt immatuur collageen type III afbreekt, zodat dit vervangen kan worden door sterker collageen I.^{7,8}

Apoptose of geprogrammeerde celdood zorgt voor de graduele eliminatie van de overbodige celpopulaties tijdens de overgang tussen de verschillende wondhelingsfasen. Het resulterende mature litteken is relatief a-cellulair en a-vasculair.⁸

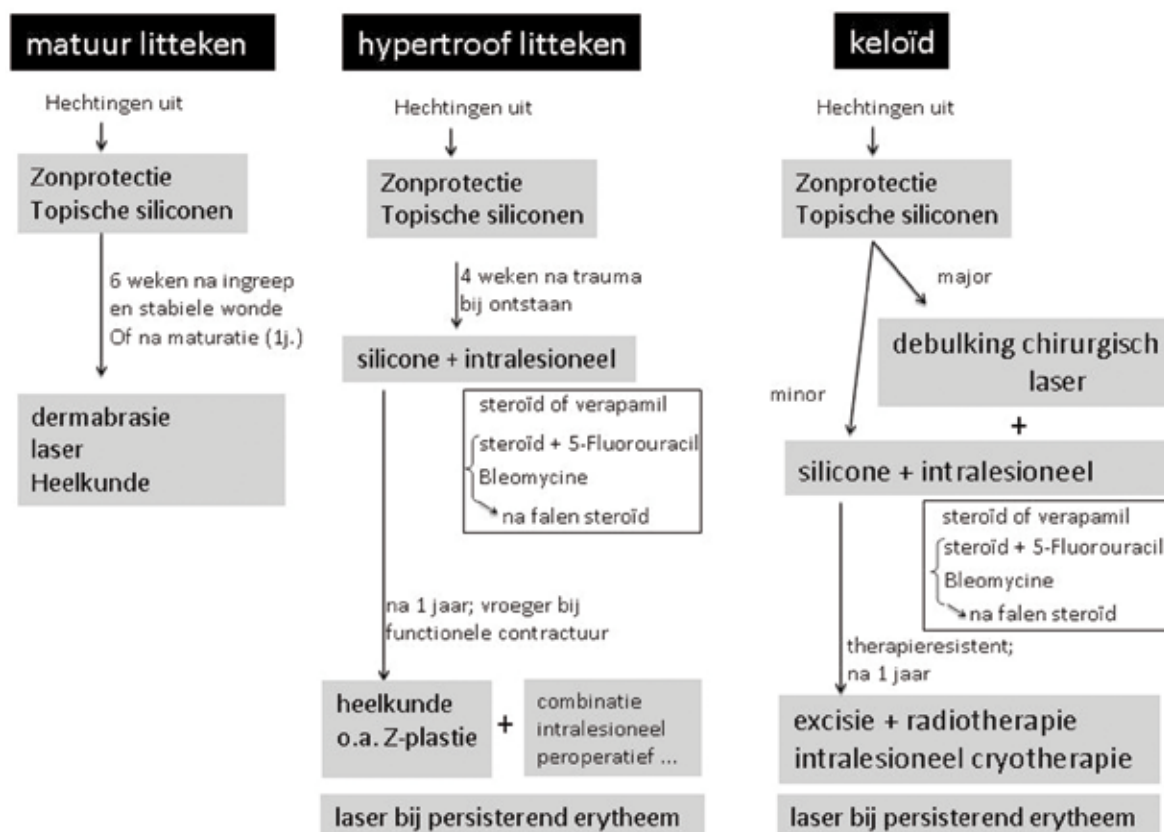
Wat de exacte triggers en/of genetische alteraties zijn in het wondgenezingsprogramma, die bepalen of een litteken normaal, hypertroof of een keloïd zal worden, is niet bekend.

Een HTL en keloïd worden in de eerste plaats beschouwd als eindproducten van een verlengde proliferatiefase met een overproliferatie van (myo) fibroblasten. Het onvoldoende doorvoeren van de maturatiefase door een verminderde afbraak van de ECM zal verder bijdragen aan het pathologische fenotype van deze littekens.

Een HTL vertoont slechts een matige toename van basale collageenproductie ten opzichte van een normaal litteken en beantwoordt nog op een gecontroleerde manier aan groeifactoren en cytokines. Keloïdfibroblasten daarentegen maken drie keer meer collageen aan dan een HTL en zijn zo out of control dat ze de collageensynthese blijven opdrijven, na stimulatie door TGF- β , of als ze onderworpen worden aan mechanische stress.

Keloïd fibroblasten blijken bovendien refractair aan apoptose en ook hierbij komt TGF- β 1 tussen.

TGF- β is een belangrijke mediator, maar het is niet het enige cytokine dat verantwoordelijk is voor de complexe moleculaire cascades die leiden naar een keloïd. Ook de respons op andere groeifactoren (VEGF en PDGF) is toegenomen. Negatieve regulatoren van de collageensynthese, zoals INF- γ , zijn dan weer onderdrukt. Bovendien is de expressie van verschillende lytische enzymen anders in een keloïd, wat de expansie van de ECM tot buiten de wondranden mogelijk maakt.^{2,3,7}



Figuur 1. Schematisch overzicht van de behandelstappen voor littekens.

BEHANDELING

Een systematische aanpak formuleren voor littekens is niet eenvoudig. Er is een tekort aan grote gecontroleerde gerandomiseerde studies en de diverse behandelmodaliteiten worden zelden vergeleken. Bovendien worden de littekens vaak weinig gedefinieerd en is er behoefte aan uniforme objectieve evaluatie. Follow-up van minstens een jaar is noodzakelijk voor vergelijking met de onbehandelde controles aangezien keloïd ook laattijdig kan recidiveren. Een samenvatting van onderstaande praktische maatregelen wordt getoond in figuur 1.

Algemene aanbevelingen

Algemene aanbevelingen zijn in de eerste plaats gericht op het voorkomen van abnormale littekenvorming. Inflammatie en een vertraging van de genezing moet in ieder geval zoveel mogelijk vermeden worden, door de wond snel en zonder spanning te sluiten. Maatregelen als een drukverband en of taping zullen verdere tensie opvangen. Vermijden van zonblootstelling en intens gebruik van SPF 50 wordt aangeraden voor elk immatuur litteken. Groeiend bewijs toont aan dat siliconensheets of -gels een belangrijke plaats innemen in de profylaxe en behandeling van elk type litteken. De werking van siliconen wordt toegeschreven aan zijn occlusief effect waardoor er herstel is van de barrièrefunctie en vochtbalans. Deze behandeling kan toegepast worden zodra de wond dicht is en zolang de maturatiefase duurt (minstens 2 maanden).⁹

Intralesionele therapie

Bij het ontstaan van een HTL of keloïd ondanks bovenstaande maatregelen worden meer invasieve methodes aangeraden. Injectie van het litteken met een corticosteroïd is de eerste en enige intralesionele therapie die voldoende evidencebased ondersteund wordt. Het meest gebruikt wordt triamcinolonacetonide, geïnjecteerd in de papillaire dermis in een concentratie van 10-40 mg/ml elke 2-4 weken. Bijwerkingen zijn pijn bij het inspuiten, huidatrofie, vetatrofie bij inspuiting rondom het litteken, hypopigmentatie en teleangiëctasieën.¹⁰ Deze behandeling wordt ook toegepast in combinatie met excisie en bij jonge kinderen.^{9,11,12}

Alhoewel minder bewijs voorhanden is, worden ook antineoplastische geneesmiddelen intralesioneel of topisch voorgeschreven.

5-fluorouracil (5-FU) en vooral de combinatietherapie met triamcinolonacetonide die efficiënter werkt dan elke component afzonderlijk, wordt met succes ingezet voor zowel HTL als keloïd.¹³ Bovendien werd deze combinatie veilig bevonden in een dosis van 50-150 mg/ml per sessie, in een totaal van 16 wekelijkse sessies, ook bij littekens in het gelaat en bij patiënten vanaf 12 jaar. Bijwerkingen zijn pijn tijdens injectie, transiënte hyperpigmentatie en oppervlakkige ulceratie zonder verdere verlittekening.¹⁴

Bleomycine geeft afvlakking van hypertrofe littekens en keloïd in ongeveer 80% van de patiënten, ook na falen van triamcinolonacetonide.

Hyperpigmentatie, ook van de huid rondom het litteken en dermale atrofie zijn gerapporteerde bijwerkingen. Er werd geen systemische toxiciteit aan de gebruikte doses aangehouden. In meerdere studies gebruikt men de multiple punctuur methode waarbij 2 tot maximum 6 ml van 1,5 U/ml bleomycine op het litteken wordt gedruppeld. Daarna wordt de huid herhaaldelijk doorprikt met een 25 G-naald. Deze behandeling wordt wekelijks tot maandelijks herhaald.¹⁴

Imiquimod 5% crème wordt topisch aangebracht, meteen na excisie van het keloïd. Zowel positieve resultaten als 100% compleet recidief worden beschreven en nopen tot verdere evaluatie van deze behandeling.^{15,16}

Een vergelijkbaar alternatief, maar met minder bijwerkingen dan triamcinolonacetonide is de intralesionele toediening van *verapamil*, een calciumkanaalinhibitor, die de synthese van collageen tegengaat en de afbraak ervan stimuleert. Een studie toonde een vergelijkbare, zij het iets tragere reductie van keloïd door verapamil 2,5 mg/ml (1,5 ml volume-injectie maximaal) elke 3 weken bij patiënten vanaf 15 jaar.¹⁷

Ten slotte is het wachten op meer doelgerichte moleculaire therapie. Conceptuele fase I/II studies toonden reeds een significant betere littekenvorming aan na intradermale toediening van de anti-fibrotische TGF- β 3 agonist avotermine.¹⁸

Laser

Hoewel lasers een gevestigde waarde zijn in het therapeutisch arsenaal van de dermatoloog, ontbreekt het aan goed gecontroleerde studies die hun efficiëntie voor behandeling van littekens kunnen aantonen. In tegenstelling tot de overvloed aan verschillende lasertoestellen zijn er weinig vergelijkende studies. Dit maakt uitspraken betreffende te gebruiken toestel, dosis, of het ideale tijdstip om de behandeling te starten moeilijk.

Voor normale chirurgische littekens en acnelittekens blijft een *conventionele ablatieve laserdermabrasie* tot op de oppervlakkige papillaire dermis, door een CO₂ of een Erbium:YAG laser, een gevestigde methode om de textuur en contour van littekens te verbeteren. Deze behandeling kan het best worden uitgevoerd tijdens de eerste 6-8 weken na de ingreep. Bij acne wordt gewacht tot de inflammatoire fase is uitgedoofd. Nadeel van de laserabrasie is de aanzienlijke postoperatieve herstelperiode. Een onverklaarde uitgestelde depigmentatie of inductie van nieuwe littekens zijn gevreesde bijwerkingen.¹⁹ Oorspronkelijk werden deze lasers ook ingezet voor ablatie van HTL en keloïd, met echter zo goed als 100% recidief als gevolg. Daarom worden ze voornamelijk nog gebruikt voor een intralesionele debulking in combinatietherapie.¹⁰

De recente komst (in 2004) van de *fractionele fotothermolyse* veroorzaakte een nieuwe doorbraak in de aanpak van littekens. Via micro thermale zones, kleiner dan 400 µm wordt aanmaak en ombouw van nieuw collageen gestimuleerd, dat van betere kwaliteit is en opnieuw fibrillair georganiseerd wordt. Op deze wijze zullen herhaalde gefractioneerde behandelingen het resultaat van een klasieke CO₂-ablatie benaderen, maar met een snellere heling en minder pijn. Uitgestelde depigmentatie werd (nog) niet gerapporteerd en inductie van littekenvorming treedt zelden op, tenzij bij behandeling in de halsregio. Er zijn weinig vergelijkende studies, maar er wordt vooropgesteld dat de ablatief gefractioneerde lasers het beter doen wat betreft aanmaak en ombouw van collageen dan hun non-ablatief gefractioneerde tegenhangers.^{19,20}

Voor de behandeling van HTL's bleek uit een recente meta-analyse dat het meeste ondersteunende bewijs voorhanden is voor de *flitslamp gepulste kleurstoflaser* (PDL, 585 en 595 nm). De efficiëntie varieerde van laag (0-33% verbetering) voor de 585 nm tot matig (34-66% verbetering) voor de 595 nm PDL. Deze laser scoort vooral goed op het erytheem en de jeuk die vaak met inflammatoire littekens gepaard gaan. De auteurs geven aan dat de superioriteit van de PDL mogelijk berust op het feit dat deze laser als eerste werd ingezet voor de behandeling van littekens en er daardoor meer data voorhanden zijn dan voor nieuwere lasertechnologie zoals de gefractioneerde lasers.²¹

Heelkunde

Analoog aan de laser kan *dermabrasie* van licht verheven of ingezonken littekens mechanisch uitgevoerd worden. Er bestaan zowel motoraangedreven (diamantfrees) als manuele technieken (*dermasanding*). Microdermabrasie is een meer oppervlakkige variant. In het gelaat wordt dermabrasie vooral met succes toegepast perioraal, op onderlip en kin. Behandeling van periorbitaal, de rug, binnenzijde armen en lagere nek wordt afgeraden. Bijwerkingen zijn infectie, hyper- of hypopigmentatie, milia, verlengd erythema en verlittekening.^{1,22}

Chirurgische excisie van een litteken veroorzaakt uiteraard nieuw litteken en wordt dan ook vooral gedaan om de spanning of contractuur weg te nemen, bijvoorbeeld via een Z-plastiek.¹ Bij functionele hinder zal men sneller tot deze beslissing overgaan, in andere gevallen wordt minstens een jaar gewacht, tot het litteken stabiel is en/of andere intralesionele therapie gefaald heeft.

Ook bij keloïd wordt meestal pas besloten tot meer invasieve therapie na een jaar en na falen van andere therapie. Complete excisie van een keloïd wordt afgeraden als monotherapie: in 50-100% treedt recidief op en is het resulterende keloïd nog groter.⁹ *Combinatie van excisie en radiotherapie* gebeurt zowel met elektronenradiatie als brachytherapie met iridium 192. De totale dosis varieert van 15 tot 20 Gy verdeeld over 5 of 6 sessies. Tot op heden werd na

deze behandeling slechts minimaal risico op inductie van maligniteit aangehouden. Toch wordt deze behandeling afgeraden bij kinderen en boven de borst- en schildklier.^{9,10}

Intralesionele cryotherapie is een andere veelbelovende invasieve techniek. Via een ingebrachte metalen staaf wordt het litteken afgekoeld tot er necrose optreedt. Tot 50% reductie zonder recidief na 18 maanden wordt beschreven. Deze behandeling resulteert echter bijna onvermijdbaar in een potentieel permanente hypopigmentatie.^{9,10,22}

Keloïdvorming komt in het gelaat vaak op de oorlel voor. Excisie in combinatie met een peroperatieve inspuiting met cortisone of 5-FU en een doorgedreven druktherapie met clips, vormen de hoekstenen van de behandeling. Verschillende excisie technieken worden voorgesteld, van een simpele wigexcisie tot extirpatie van het keloïd met gebruik van de overliggende huid om het defect zonder tensie te sluiten. Er wordt aangeraden om alleen cutane aparte hechtingen te gebruiken om langdurige aanwezigheid van een vreemd voorwerp te vermijden. De drukclips worden aangebracht zodra de hechtingen verwijderd zijn en deze worden het best minstens 12 uur per dag gedragen gedurende 3-6 maanden.¹²

LITERATUUR

1. Ardeshipour F, Shaye DA, Hilger PA. Improving posttraumatic facial scars. *Otolaryngol Clin N Am* 2013;46:867-81.
2. Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatol Surg* 2008;34:336-46.
3. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis. *Int J Mol Med* 2009;24:283-93.
4. Lee JY, Yang CC, Chao SC, et al. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol* 2004;26:379-84.
5. Namazi MR, Fallahzadeh MK, Schwartz RA. Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? *International Journal of Dermatology* 2011;50:85-93.
6. Seifert AW, Kiama SG, Seifert MG, Goheen JR, Palmer TM, Maden M. Skin shedding and tissue regeneration in African spiny mice (*Acomys*). *Nature* 2012;489:561-566.
7. Shih B, Garside E, McGrouther DA, Bayat A. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound Repair Regen* 2010;18:139-53.
8. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49:35-43.
9. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, et al. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1017-25.
10. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden. Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:63-97.
11. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical characteristics of facial keloids treated with surgical excision followed by intra-and postoperative intralesional steroid injections. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36:169-73.

12. Hamrick M, Bosewell W, Carney D. Successful treatment of earlobe keloids in the pediatric population. *J Pediatric Surg* 2009;44:286-8.
13. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol* 2007;34:219-23.
14. Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN, Singh NK, Basdag B, Rosson GD. The emerging role of antineoplastic

agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a review. *Ann Plast Surg* 2010;64:355-61.

15. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:209-11.

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

SAMENVATTING

Esthetisch storende en pathologische littekens zijn dagelijkse praktijk bij de dermatoloog en zowel bij de preventie als bij de behandeling kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen. Elk volwassen type litteken heelt met fibrose. Een hypertroof litteken en keloïd zijn het resultaat van een verstoorde balans tussen de aanmaak en afbraak van extracellulaire matrix, wat uitmondt in excessieve fibrose en een verdikt litteken. Er is nog geen enkele hypothese die het ontstaan van een hypertroof litteken of een keloïd volledig kan verklaren, maar een ontregelde TGF- β -signaaltransductie wordt als een belangrijke etiologische factor gezien. Er zijn momenteel gevarieerde technieken voor de preventieve en therapeutische aanpak van onesthetische mature littekens, hypertrofe littekens en keloïd. Preventieve maatregelen impliceren een goede chirurgische techniek en de applicatie van siliconen. Heelkundige excisie, dermabrasie, en laser behoren tot het arsenaal voor behandeling van niet-pathologische littekens. Voor hypertrofe littekens en keloïd zijn er in de eerste plaats diverse intralesionele behandelingen voorhanden. Meer invasieve technieken zoals cryotherapie en combinatietherapie van excisie met radiotherapie worden gereserveerd voor de therapiere-sistente littekens. Verder onderzoek naar het genetisch patroon en het moleculaire mechanisme van pathologische littekenvorming, zal in de toekomst leiden naar een meer optimale therapeutische aanpak, op maat gemaakt voor elk type litteken.

TREFWOORDEN

fibrose – hypertroof – keloïd – combinatietherapie

SUMMARY

Normal and pathological scars are daily practice for the dermatologist and preventive as well as therapeutic management often lies within their hands. Dermal fibrosis is an inevitable event in adult scarring. A hypertrophic scar and keloid both result from an imbalance between the synthesis and breakdown of the extracellular matrix, favoring excessive fibrosis. To date no plausible hypothesis explaining the origin and differential behavior of a hypertrophic scar or keloid exists, but deregulated TGF- β transduced signals are considered to play a key role. A wide variety of different and combined scar management techniques have been advocated both for prevention and treatment of unaesthetic mature scars, hypertrophic scars and keloid. Preventive measures include a meticulous surgical technique and application of silicone gels or sheets. Surgical excision, dermabrasion and laser are established treatment modalities to improve non-pathological scars. Intralesional therapies with corticosteroids or antineoplastic agents are indicated to treat the excessive parts of hypertrophic scars and keloids. Cryosurgery and combination of excision with radiotherapy are considered to be more invasive methods and are therefore reserved for scars resistant to other therapies. Further research into the molecular mechanism and the genetic footprint of pathologic scars will optimize a tailored approach for every different scar type.

KEY WORDS

dermal fibrosis – hypertrophic – keloid – combination therapy

GEMELDE (FINANCËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Rosacea, nieuwe inzichten in pathofysiologie

Ook relevant voor de dagelijkse praktijk

M.M.D. van der Linden

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
M.M.D. van der Linden*

*AMC
Afdeling Dermatologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
E-mail: m.m.vanderlinden@AMC.nl*

Recente studies hebben veel informatie opgeleverd over de pathofysiologie van rosacea. Onderzoek met behulp van geavanceerde technieken, zoals genetische profilering (*gene array analysis*), kwantitatieve *polymerase chain reaction*, immunohistochemische kleuringen, laser Doppler ten behoeve van metingen van cutane bloeddorstrooming en videocapillaroscopie ter evaluatie van cutane vasculatuur, heeft kennis en begrip over de pathogenese van rosacea vergroot.¹⁻⁴

Aangrijpingspunten en werkingsmechanismen van reeds lang bestaande effectief gebleken therapieën worden duidelijker of aannemelijk gemaakt en nieuwe kansen liggen voorhanden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen. Voor de klinisch werkzame dermatoloog echter, zijn studies over pathofysiologie van rosacea vaak ingewikkeld, omdat voor het juiste begrip van de resultaten vaak theoretische kennis vereist is, die ver van de dagelijkse praktijk staat.

Tegelijkertijd kan begrip van de correlaties tussen pathologische processen en de verschillende klinische manifestaties van belang zijn bij het selecteren van een optimale therapie bij een individuele patiënt.^{5,6}

PATHOFYSIOLOGIE

De volgende omschrijving is slechts een beknopte opsomming van pathologische processen die ten grondslag liggen aan rosacea en die door verschillende recente studies zijn aangetoond of als hypothese worden ondersteund. Talrijke componenten en verschillende mechanismen zijn betrokken bij

de pathofysiologie van rosacea. Abnormale *innate immune response* (en in geval van papulopustuleuze rosacea ook *adaptive immune response*), neurovasculaire disregulatie, stratum corneum barrierefunctie en depletie van antioxidantreserve kunnen optreden in de beginfase van de ziekte en ook tijdens opvlammingen.^{4,7-9} Verhoogde expressie van onder andere *toll-like-receptor 2* (TLR2), cathelicidines en serineprotease, met vermeerdering van LL-37, vermeerdering van matrixmetalloproteïnases en disfunctie van stratum corneum permeabiliteit geven aanleiding tot inflammatoire cascades, vasculaire veranderingen en antimicrobiële activiteit.^{4,10} Ondanks een veelheid aan informatie is nog steeds veel niet bekend en onduidelijk. Toekomstig onderzoek is nodig voor verdere opheldering van de pathofysiologie van rosacea.

Een vertaling voor de klinisch werkzame dermatoloog kan als volgt luiden: de huidige veronderstelling is dat bij sommige volwassenen (mogelijk op basis van genetische predispositie) een zekere aanleg tot het ontwikkelen van rosacea bestaat. In de beginfase van de ziekte en tijdens opvlammingen manifesteert deze aanleg zich door een grotere capaciteit tot het *signaleren* van verscheidene factoren, meest exogene stimuli: zogenoemde triggers, en een groter vermogen op deze stimuli te *reageren*.¹¹⁻¹³ Deze triggers geven aanleiding tot een abnormale *innate immune response* en neurovasculaire disregulatie.^{3,11-13} Verschillende exogene stimuli kunnen fungeren als mogelijke trigger: UV-licht, warmte, alcohol, kruiden als capsaïcine, bepaalde medicijnen, *Demodex*, enzovoorts. Rosacea kan derhalve beschouwd worden als een inflammatoire aandoening waarbij door bepaalde triggers specifieke inflammatoire cascades in gang gezet worden.^{3,5,9,11-13}

Hierdoor worden vasculaire veranderingen van zowel bloed als lymfevaten en verdergaande inflammatoire responses geïnduceerd.^{3,9,11-13} Van belang voor het klinisch beeld is dat sommige vasculaire veranderingen na verloop van tijd blijven bestaan. Met name vergroting en vermeerdering van bloed- en lymfevaten persisteert na herhaaldelijk opvlammingen van rosacea.^{1,3-5,8,11,12}

Phymateuze veranderingen, mogelijk voorafgegaan door inflammatie, worden gekenmerkt door proliferatie van fibreus weefsel en talgklieren, waardoor een verdikte huid ontstaat.

KLINISCH BEELD

Rosacea omvat een verscheidenheid aan klachten en verschijnselen die van patiënt tot patiënt en ook binnen eenzelfde individu in verloop van tijd kunnen variëren in soort en ernst. Het klinisch beeld omvat erytheem, teleangiëctasieën, inflammatoire papels en pustels, oedeem, plaques, droog aanzicht van de huid, oculaire manifestaties en phymateuze veranderingen. De huidafwijkingen komen vooral centrofaciaal voor, op wangen, neus, kin en voorhoofd.^{14,15} Op grond van morfologische kenmerken werd in 2002 door het National Rosacea Expert Committee een classificatie van rosacea in vier subtypes vastgesteld: subtype 1: erythematotelangiëctatische rosacea (ETR), subtype 2: papulopustuleuze rosacea (PPR), subtype 3: phymateuze rosacea (PhR) en subtype 4: oculaire rosacea (OR). Kenmerkende klachten en verschijnselen van de verschillende subtypes kunnen bij de individuele patiënt tegelijk, maar ook afwisselend in de tijd voorkomen. Ook kan rosacea van het ene naar het andere subtype overgaan (bijvoorbeeld van subtype 1 naar subtype 2 of van subtype 2 naar subtype 3).^{14,16-18}

Over het geheel genomen komt subtype 1 het meeste voor, gevolgd door subtype 2, terwijl subtype 3 zeldzaam is.¹⁷⁻²⁰ De prevalentie van subtype 4 is moeilijk te bepalen vanwege gebrek aan stricte diagnostische criteria. Wel is bekend dat meer dan 50% van de patiënten met rosacea tevens klachten of verschijnselen van de ogen heeft.²¹

Het rosacea classificatiesysteem biedt veel voordelen ten aanzien van afgrenzing en definiëring van rosacea en diens verschillende uitingsvormen. Daarnaast is bepaling van subtype behulpzaam gebleken in de keuze voor een optimale therapeutische interventie.^{17,22-24}

In de dagelijkse praktijk blijken klachten en verschijnselen van rosacea binnen één patiënt elkaar soms af te wisselen, of, wat vaker optreedt: door succesvolle behandeling van de ene manifestatie (bijvoorbeeld papels en pustels) komt een ander verschijnsel meer op de voorgrond (bijvoorbeeld diffuus *background*-erytheem of teleangiëctasieën). Vanuit klinisch standpunt kan het raadzaam zijn onderscheid te maken tussen de initiële presentatie en follow-uppresentaties om een gerichte behandeling in te kunnen stellen voor manifestaties, in die individuele patiënt, op dat bepaalde tijdstip.^{5,12}

Erytheem is de meest voorkomende klinische manifestatie van rosacea. Vanuit pathofysiologisch standpunt kan onderscheid worden gemaakt tussen diffuus centrofaciaal erytheem en perilesionaal erytheem; oftewel tussen centrofaciaal erytheem *zonder* (A) en centrofaciaal erytheem *met* (B) inflammatoire laesies (figuur). Diffuus centrofaciaal erytheem, ook wel *background*-erytheem genoemd, wordt gezien als



Figuur. A. Centrofaciaal erytheem zonder inflammatoire laesies. B. Centrofaciaal erytheem met inflammatoire laesies.

erytheem, dat los staat van inflammatoire laesies in tegenstelling tot perilesionaal erytheem, dat gereleerd is aan inflammatoire laesies. Het klinische beeld van ETR, subtype 1, komt overeen met centrofaciaal erytheem (al dan niet met teleangiëctasieën) zonder inflammatoire laesies. Tijdens opvlammingen van rosacea kan dit (diffuus) erytheem intensiever worden. De klinische manifestatie van PPR, subtype 2, komt overeen met (diffuus) centrofaciaal erytheem *en* perilesionaal erytheem op basis van papels en pustels. Samen vormen ETR en PPR de meerderheid van de gevallen van cutane rosacea.^{3,5,11,12,17,24,25} Bij ETR, maar met name bij PPR kunnen ook phymateuze veranderingen ontstaan.^{3,5,11,12,17,24,25} Phymateuze veranderingen worden gekenmerkt door proliferatie van fibreus weefsel en talgklieren, waardoor een verdikte huid ontstaat. Hoewel progressie van ETR en PPR naar PhR wordt beschreven, vertonen veel patiënten met phymateuze rosacea geen klinische verschijnselen van inflammatie. Mogelijk dat bij deze patiënten in een zeer vroeg stadium toch inflammatoire processen hebben plaatsgevonden die geleid hebben tot fibrose van de huid.²⁶

CORRELATIE KLINISCH BEELD EN THERAPIE

Omdat triggers beschouwd worden als stimuli die het pathofysiologisch proces van rosacea kunnen induceren, wordt geadviseerd triggers te vermijden.^{7,10,13,25-27} Niet voor iedere patiënt werken dezelfde stimuli als trigger.

Hoewel neurovasculaire disregulatie en versterkte *innate immune response* zowel bij centrofaciaal erytheem *met* inflammatoire laesies als centrofaciaal erytheem *zonder* inflammatoire laesies een rol spelen, correleert centrofaciaal erytheem *zonder* inflammatoire laesies vooral met blijvende dilatatie, vermeerdering en vergroting van vasculatuur in de huid. Deze blijvende vasculaire veranderingen zijn secundair aan herhaaldelijke inflammatoire en angiogenetische stimuli, perivascuair oedeem en inflammatie die optreedt tijdens opvlammingen van de ziekte.^{2,7,10-13,25-27}

Dit verklaart waarom anti-inflammatoire therapie doorgaans weinig verbetering geeft van centrofaciaal erytheem zonder inflammatoire laesies. Ook teleangiëctasieën kunnen beschouwd worden als het (blijvend) resultaat van angiogenese en vaatproliferatie. Verschillende studies vermelden goede resultaten van behandeling van teleangiëctasieën met lasers en flitslamp (Intensed Pulsed Light, IPL).²⁸⁻³¹ Behandeling met laser en flitslamp van diffuus centrofaciaal erytheem zonder inflammatoire laesies (*background-erytheem*), waarbij kleine bloedvaatjes permanent gedilateerd zijn, geeft weliswaar (statistisch) significante, doch beperkte reductie van het erytheem.²⁸ In de wanden van deze bloedvaatjes bevindt zich een gladde spiercellaag die geïnnerveerd wordt door het sympathisch zenuwstelsel. Vasoconstrictie kan bewerkstelligd worden door α -adrenerge agonisten (brimonidine, oxymetazoline) waardoor diffuus erytheem (tijdelijk) vermindert.³² Een topisch brimonidinepreparaat (brimonidine tartraat gel 0,5%) is goedgekeurd door de US Food and Drug Administration (FDA) en ook door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) voor de behandeling van erytheem bij rosacea.^{2,33-34}

Therapeutische studies bij rosacea zijn verreweg het meeste uitgevoerd bij rosaceapatiënten met inflammatoire laesies (PPR). Reductie in aantal inflammatoire laesies en vermindering van erytheem (perilesionaal erytheem) werden als belangrijkste uitgangspunt gehanteerd.

Topische metronidazolproducten en azelaïnezuur 15% creme en gel zijn goedgekeurd door de US FDA en het CBG. Beide middelen hebben een anti-inflammatoire werking. Enige reductie van erytheem is waargenomen, wellicht door vermindering van lesionaal en perilesionaal erytheem. In het algemeen zijn noch topisch metronidazol, noch azelaïnezuur effectief gebleken in de behandeling van diffuus *background-erytheem*. Van zowel metronidazol als azelaïnezuur is in-vitroremming van neutrofiele functies en antioxidanteffect aangetoond. Deze bevindingen correleren goed met hun effectiviteit in de behandeling van PPR en bijbehorend perilesionaal erytheem.^{2,35-38}

Tetracyclines worden al meer dan 50 jaar voorgeschreven voor rosacea, met name vanwege effectieve werking op inflammatoire laesies. De subantimicrobiële dosis van 40 mg doxycycline is goedgekeurd door zowel de US FDA als het CBG. In-vitro- en vivo-studies tonen hun effect op meerdere niveaus in het inflammatoire proces, onder andere via inhibitie van neutrofiele chemotaxis, remming van verschillende matrixmetalloproteïnases, downregulatie van pro-inflammatoire cytokineproductie, verminderde expressie van stikstofoxide en inhibitie van granuloomvorming.^{2,35-42}

Orale isotretinoïne is niet geregistreerd voor de behandeling van rosacea. Verschillende studies rapporteren dat isotretinoïne in lage dosis qua effectiviteit vergelijkbaar is met systemische behandeling met tetracyclines. Lage dosis isotretinoïne zou effectief zijn in de behandeling van PPR, ETR en PhR.⁴²⁻

⁴⁵ De kwaliteit van deze studies moet nog nader beoordeeld worden. (zie toekomstige update van Interventions for Rosacea, Cochrane Database, van Zuuren et al. 2015). De effectiviteit van isotretinoïne wordt toegeschreven aan een remmende werking op de cutane bloedflow en aan de eigenschap aantal en grootte van talgklieren te kunnen reduceren. Voor de behandeling van PhR zijn chirurgische en ablatieve laserbehandelingen doorgaans noodzakelijk om een goed resultaat te bereiken. Alleen indien ontstekingsverschijnselen manifest zijn, valt van een anti-inflammatoire therapieverbetering te verwachten.

De rol van chronische actinische schade in de pathogenese van rosacea is controversieel. UV-expositie als zodanig wordt echter als trigger aangemerkt voor opvlamming van rosacea. UV-expositie kan mogelijk depletie van antioxidant reserve bewerkstelligen.^{5,11,12,32,46} Dagelijkse fotoprotectie wordt aanbevolen om opvlammingen, geïnduceerd door UV-licht te vermijden en om bijkomende (actinische) schade in de vorm van erytheem en teleangiëctasieën te beperken.^{11,12,32,47}

Hoewel geen vergelijkende studies bekend zijn naar het effect van huidverzorgende middelen, wordt door de meeste experts aangeraden de huid in een goede conditie te houden met zeep- en alcoholvrije reinigingsmiddelen en een hydraterende beschermende crème. Bij rosacea is de stratum corneum permeabiliteit beschadigd, waardoor onder andere via activatie van cytokines en transepidermaal vochtverlies, verhoogde sensitiviteit ontstaat en inflammatie wordt bevorderd.^{11,25,32,47-49} Op theoretische gronden valt een gunstig effect te verwachten van beschermende huidverzorging.

SLOTOPMERKING

Het is belangrijk om met patiënten reeds in een vroeg stadium van de behandeling te bespreken dat de exacte oorzaak van rosacea nog niet bekend is en dat behandeling van rosacea symptomatisch is. Klachten en verschijnselen kunnen na een succesvolle behandeling terugkeren. Patiënten hebben vaak het idee dat een behandeling niet goed werkt als de ziekte steeds opvlamt. Het verdient daarom aanbeveling om bij herhaling uit te leggen dat rosacea een chronische aandoening is, die met remissies en exacerbaties verloopt en dat een definitieve behandeling vooralsnog niet bestaat.

LITERATUUR

1. Guzman-Sanchez DA, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):800-5.
2. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Chiericato C, Girolomoni G. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):100-4.

3. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):2-11.
4. Yamasaki K, Di NA, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13(8):975-80.
5. Rosso JQ del, Gallo RL, Tanghe E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013;91(3 Suppl):1-8.
6. Elewski BE, Draeos Z, Dreno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):188-200.
7. Fleischer AB, Jr. Inflammation in rosacea and acne: Implications for patient care. *J Drugs Dermatol* 2011;10(6):614-20.
8. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55(2):77-81.
9. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):12-5.
10. Meyer-Hoffert U, Schroder JM. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):16-23.
11. Rosso JQ del. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(3):16-25.
12. Rosso JQ del. Advances in understanding and managing rosacea: part 2: the central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(3):26-36.
13. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):53-62.
14. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;243(8):793-803.
15. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):584-7.

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

SAMENVATTING

De exacte pathofysiologie van rosacea is zeer complex en deels nog onbekend. Meerdere studies ondersteunen de hypothese dat rosacea het gevolg is van versterkte *innate immune response* en neurovasculaire disregulatie, die door verschillende triggers geïnduceerd kunnen worden. Kennis van pathofysiologie en correlaties met klinisch beeld van rosacea geven meer inzicht in mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling. Onderscheid van erytheem, het belangrijkste verschijnsel van rosacea, in erytheem *met* of *zonder* inflammatie kan behulpzaam zijn in de selectie voor een optimale behandeling. Verschillende topische en systemische medicijnen met anti-inflammatoire werking zijn effectief bij manifestaties van rosacea die gecorreleerd zijn aan inflammatoire activiteit. Blijvende veranderingen als uiting van rosacea, met name blijvende vasculaire dilatatie en proliferatie reageren in geringe mate op anti-inflammatoire geneesmiddelen. α -Adrenerge agonisten zijn via vasoconstrictief effect in staat diffuus *background*-erytheem (tijdelijk) te reduceren. Teleangiëctasieën als uiting van blijvende dilatatie, groei en proliferatie van bloedvaten kunnen effectief behandeld worden met laser en flitslicht. Als algemene maatregelen worden aanbevolen: het vermijden van triggers, zonprotectie en verzorging en bescherming van de huid.

TREFWOORDEN

rosacea – pathofysiologie – klinische manifestaties

ABSTRACT

The pathophysiology of rosacea is very complex and still poorly understood. New insights into rosacea pathophysiology support the hypothesis that rosacea is an inflammatory disorder which is characterized by an enhanced “innate immune response” and neurovascular dysregulation, which both can be induced by a variety of triggers.

Knowledge of the pathophysiology and correlations with common clinical manifestations of rosacea give more insight into possible targets for treatment. Facial erythema is a very common finding among patients with rosacea. From a pathophysiological perspective, it is important to differentiate between erythema *with* or *without* inflammation as this can be helpful in optimal treatment choice. Various topical and systemic medications with anti inflammatory activity, are effective in manifestations of rosacea that are correlated to inflammatory mechanisms. Fixed changes, especially vascular dilation and proliferation that can manifest as erythema, improve slightly on anti inflammatory medicines. α -Adrenerge agonists are able to reduce erythema because of their vasoconstrictive effect. Telangiectasias, as a result of fixed dilated and/or enlarged bloodvessels, can be treated with laser and Light-based therapies. General skin care, daily photoprotection and avoiding triggers are recommended.

KEYWORDS

rosacea – pathophysiology – clinical manifestations

Een vlekke(n)loos bestaan

Pigmentstoornissen ter hoogte van het gezicht

N. van Geel, R. Speeckaert

Dermatoloog, dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Correspondentieadres:

Nanja van Geel

Dienst Dermatologie

Universitair Ziekenhuis Gent

De Pintelaan 185

B-9000 Gent

E-mail: Nanja.vangeel@ugent.be

Pigmentstoornissen in het gezicht kunnen door de patiënt als cosmetisch zeer storend ervaren worden. Ze kunnen een ernstige emotionele impact hebben, vooral gezien de zichtbare lokalisatie, met name bij patiënten met een donker huidtype. Kennis met betrekking tot de etiologie en het therapeutisch beleid van faciale pigmentstoornissen is van belang om mensen met dit probleem te helpen. Bij het stellen van de diagnose wordt allereerst een onderscheid gemaakt in het type pigmentstoornis. Gaat het om een vermindering van pigment (hypopigmentatie), afwezigheid van pigment (depigmentatie) of is er juist sprake van een toename van pigment (hyperpigmentatie). Voor de interpretatie hiervan kan men gebruik maken van de woodlamp (UV-licht). Bij blijvende twijfel kan aanvullend histologisch onderzoek nuttig zijn. Hieronder zal met name worden ingegaan op de differentiële diagnosen van verworven pigmentstoornissen, met bijzondere aandacht voor vitiligo. Een nieuwere aanpak met betrekking tot de 'omgekeerde' behandeling bij vitiligo zal besproken worden.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE HYPO- EN DEPIGMENTATIES IN HET GEZICHT

De meest voorkomende amelanotische huidaandoening in het gezicht is ongetwijfeld vitiligo. Het stellen van de diagnose verloopt meestal vlot en is gewoonlijk louter gebaseerd op het klinisch onderzoek. In onze praktijk merken we echter dat de interpretatie in het gezicht (met of zonder woodlamp) soms moeizamer verloopt, zeker indien er sprake is van een combinatie van verschillende type pigmentstoornissen (hyper-, hypo- en depigmen-

tatie). Bovendien kan een onderliggend erytheem of teleangiëctasieën (couperose) de interpretatie negatief beïnvloeden. De grens tussen enerzijds een accentuatie van pigmentatie (bijvoorbeeld melasma) dan wel een vermindering van pigmentatie (hypo- en depigmentatie) kan soms onduidelijk zijn. Hierbij kan naast een histologisch onderzoek ook een klinische opvolging een eenvoudige manier zijn om tot de juiste diagnose te komen.

Vitiligo

De depigmentaties bij vitiligo situëren zich in het gezicht vaak op klassieke plaatsen: rond de ogen, mond, voorste haargrens en bij mannen in de baardstreek. Ook zien we geregeld een distributie die overeenkomt met de seborrhoïsche regio in het gelaat. Deze typische distributie wordt voornamelijk toegeschreven aan het koebnerfenomeen (KF) waarbij irritatie, frictie en inflammatie kunnen leiden tot de inductie van nieuwe laesies. De gevoeligheid voor dit KF blijkt te verschillen tussen patiënten en wordt momenteel klinisch uitgedrukt in drie klinische subtypes.¹ Koebnerfenomeen type 1 (anamnestisch bepaald), type 2A (vitiligo op frictieplaatsen) en type 2B (vitiligo na huidverwonding). De klinische significantie van dit KF werd door ons reeds eerder onderzocht.² De belangrijkste conclusies waren dat het KF meer voorkomt bij uitgebreidere, actievare en therapieresistente vormen van vitiligo. Patiënten met het KF hebben frequenter depigmentaties aan de polsen en enkels. Indien vitiligo op wrijvingsplaatsen (ellebogen, handen) voorkomt, blijkt de kans op schildklierproblemen verhoogd.³



Figuur 1. Vitiligo minor in het gezicht bij patiënt met huidtype VI.



Figuur 2. Segmentale vitiligo zonder UV-belichting (links) en met UV-belichting (rechts).

Meer recent is er een nieuwe vorm van vitiligo beschreven waarbij de huid gehypopigmenteerd blijft en niet volledig zou depigmenteren. Men noemt dit vitiligo minor (hypochrome vitiligo) en wordt voornamelijk gezien bij mensen met huidtype VI (figuur 1). Bij deze vorm dient men eerst andere dermatosen uit te sluiten zoals post-inflammatoire hypopigmentatie, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis alba en mycosis fungoides.

Bij de segmentale vorm van vitiligo (vitiligo segmentalis) kunnen we een typisch unilateraal, vaak bandvormig patroon herkennen (figuur 2). Deze distributiepatronen zijn niet dermatoomgebonden, zoals eerder foutief gedacht werd.^{4,5} Volgens studies doet een deel van deze patronen denken aan een mengbeeld tussen het type 1B en type 2 mozaïcismepatroon zoals beschreven door Happle et al.⁶ Er is bij segmentale vitiligo vermoedelijk sprake van een uniek, niet eerder beschreven pigmentair mozaïcismepatroon, hetgeen wij recent het segmentale vitiligopatroom hebben genoemd.⁴

Indien er geen duidelijk distributiepatroon te herkennen is (bijvoorbeeld bij minder uitgebreide aantasting), kan deze diagnose van segmentale vitiligo nogal eens gemist worden, en lopen patiënten soms jaren rond met de 'verkeerde' diagnose. Onderscheid tussen de segmentale en niet-segmentale vorm is echter van belang, gezien de prognose evenals het therapeutische beleid sterk verschillen. In tegenstelling tot de niet-segmentale vorm van vitiligo, ontstaat de segmentale vorm vaker op jonge leeftijd, valt kort na het ontstaan ervan meestal stil en blijft het gewoonlijk beperkt tot één lokalisatie. Vaak zijn de haartjes in het gebied ook gedeprimeerd. Mede hierdoor, maar voornamelijk gezien het stabiele karakter, is deze vorm uitermate geschikt voor een chirurgische aanpak (pigmenttransplantatie).^{7,8} De laatste jaren wordt hierbij wereldwijd steeds vaker gebruikgemaakt van de niet-gekweekte epidermale celtransplantatietechniek, waarbij men een epidermale celsuspensie gebruikt als transplantaat.⁹ De belangrijkste voordelen van deze techniek zijn vooral het cosmetische 'natuurlijke' resultaat en de mogelijkheid om in één sessie grotere oppervlakten te behandelen zonder voorafgaande kweek van de cellen.

Bij zeer uitgebreide en therapieresistente gegeneraliseerde vitiligo kan men, eerder uitzonderlijk, ook de omgekeerde methode overwegen. Hierbij wordt getracht het resterende pigment te vernietigen met

vervolgens volledige ontkleuring van de huid. Zeker voor zichtbare delen zoals het gezicht is dit een veel voorkomende vraag. Men kan hierbij gebruikmaken van bleekcrèmes (monobenzylether van hydroquinone), laser (755 nm) en cryotherapie.^{10,11} We hebben recent enkele studies verricht om vooral de laatste twee methoden te evalueren. Deze technieken laten in tegenstelling tot de bleekcrèmes toe om resterend pigment selectief te verwijderen, zonder risico van depigmentaties op afstand. De resultaten van laser en cryotherapie zijn echter wel wisselend, en vaak moet dezelfde regio meerdere malen behandeld worden voordat het gewenste resultaat verkregen wordt. Algemeen genomen bleek uit een van onze recentere studies, dat de effectiviteit van beide methoden vrij gelijkwaardig was, en dat de slaagkans voornamelijk bepaald wordt door individuele persoonsgebonden verschillen zoals de gevoeligheid voor het koebnerfenomeen. In sommige gevallen hadden beide technieken totaal geen effect of trad recidief op kort nadien. We proberen momenteel deze beïnvloedende factoren in kaart te brengen, om zodoende ons behandelingsplan te optimaliseren.

Overige hypo- en depigmentaties

Voor de differentiële diagnose moet men bij hypopigmentaties en depigmentaties in het gezicht nog denken aan tal van andere pigmentstoornissen (tabel 1).¹² Het unilaterale/bandvormige patroon zien we onder andere ook bij morfea (figuur 3) en nae-

Tabel 1. Differentiële diagnose faciale hypo- en depigmentatie.

Vitiligo (non-segmentaal, segmentaal, mixed, vitiligo minor)
Postinflammatoir (postinfectieus, -traumatisch, -inflammatoir); chemische leukoderma
Halo naevi
Naevus depigmentosus (hypomelanosus)
Piebaldisme; waardenburgsyndroom
Lineaire sclerodermie (morfea), systemische sclerose
Pityriasis alba
Naevus anemicus
Poikiloderma van Civatte
Moeilijk te interpreteren hyperpigmentaties (onder andere melasma)



Figuur 3. Morfea zonder UV-belichting (links) en met UV-belichting (rechts).

voide hypopigmentaties (naevus depigmentosus). Bij gelokaliseerde depigmentaties kan er ook sprake zijn van halo naevi, pityriasis alba, postinflammatoire reacties, naevus anemicus, poikiloderma van Civatte en piebaldisme. Bij piebaldisme zijn het congenitale aspect en de witte frontale lok de belangrijkste sleutels tot diagnose. Andere kenmerken zijn de ventrale distributie van de laesies en de donkere pigmenteilandjes rondom de zones van depigmentatie. Meer uitzonderlijk gaat dit fenotype gepaard met bijkomende problemen zoals heterochromia iridis, dystopia canthorum en doofheid, waarbij gedacht moet worden aan het waardenburgsyndroom.

Hyperpigmentaties in het gezicht

Hyperpigmentaties in het gezicht kunnen ook verward worden met faciale hyperpigmentaties. De geaccentueerde huid geeft dan de foutieve subjectieve indruk 'witte plekken' te hebben in de normaal gepigmenteerde huid. De meest bekende vorm faciale hyperpigmentatie is melasma.¹³ Het wordt vooral gezien bij huidtype III of meer en het betreft in de meeste gevallen vrouwen. De exacte etiopathogenese is nog steeds niet bekend, maar het gaat vermoedelijk om biologisch hyperactieve melanocyten in de huid (verhoogde melanineproductie na UV-blootstelling ten opzichte van niet aangedaste huid). Als uitlokkende factoren vermeldt men zwangerschap, hormonale therapie en intensieve zonblootstelling. Melasma wordt geregeld onderverdeeld volgens de lokalisatie van de melanine. Bij het epidermale type zou het pigment overwegend bruin zijn en de randen scherp begrensd, terwijl bij het dermale type de pigmentatie eerder grijsbruin van kleur kan zijn en de randen minder scherp begrensd ogen. Bij een mengbeeld spreekt men van het gemengde type en bij twijfel ondanks adequaat woodlamponderzoek van het onduidelijke type. Melasma kan sterk lijken op riehlmelanosa (melanodermatitis toxica). Hierbij ontstaat er een hyperpigmentatie secundair aan een contactdermatitis. De dermatitis kan veroorzaakt worden door chemisch irriterende stoffen, contactallergenen of fotocontactallergenen aanwezig in onder andere cosmetica en parfum. Cosmetische producten die men gebruikt om de melasma te camoufleren kunnen dus de

riehlmelanosa versterken. Het gelijktijdig voorkomen met melasma is zeker ook mogelijk.¹⁴

Beide vormen van hyperpigmentatie komen typisch voor bij vrouwen van middelbare leeftijd met een donker huidtype. Bovendien ontstaat riehlmelanosa ook vaak zonder voorafgaande symptomen. Om de twee diagnosen van elkaar te onderscheiden is het nuttig om te weten dat melasma vaker centrofaciaal voorkomt (kin, neus, bovenlip, voorhoofd) terwijl riehlmelanosa vaak prominenter aanwezig is lateraal van het gezicht. Bij riehlmelanosa kan na stoppen van het oorzakelijke product een langzame verbetering optreden over een periode van 1 à 2 jaar. Dit proces zou mogelijks versneld kunnen worden door gebruik van producten op basis van onder andere hydroquinone, tretinoïne en glycolzuur (fruitzuur). Indien er naast de hyperpigmentatie ook een erytheem of netwerk van teleangiëctasieën zichtbaar is, kan het gaan om erythromelanos (erythrosis) follicularis faciei et colli of erythrosis interfollicularis colli (poikiloderma van Civatte).¹⁴ Erythrosis follicularis faciei et colli komt voornamelijk voor bij mannen vanaf de puberteit. Het begint vaak preauriculair en breidt dan uit naar de kaak en de nek. Men ziet puntgrote, bleke folliculaire papels omringd door erytheem en roodbruine pigmentatie. Met behulp van diascopie verdwijnt het erytheem, maar niet de hyperpigmentatie. De vellushaartjes zijn gewoonlijk afwezig. Het komt frequenter voor bij patiënten met keratosis pilaris op de armen of schouders. Indien de roodheid juist interfolliculair aanwezig is, kan het gaan om poikiloderma van Civatte. Dit komt voornamelijk lateraal in de hals voor (met eventuele overgang naar gezicht) en soms presternaal/décolleté en kent een typische uitsparing onder de kin. Kenmerkend zijn tevens de atrofische bleke laesies in de aangedane zone die vaker in een later stadium pas optreden. Het ontstaat door solaire schade aan het bindweefsel, inclusief het steunweefsel rond capillairen. Gunstige effecten bij poikiloderma van Civatte zijn beschreven met vaatlasers of Intense Pulsed Light (IPL).¹⁴

De differentiële diagnose (tabel 2) van melasma omvat verder nog postinflammatoire hyperpigmentatie, berloquedermatitis, periorbitale hyperpigmentatie, solaire lentigines, hori naevi, acanthosis nigri-

Tabel 2. Differentiële diagnose faciale hyperpigmentatie.

Melasma
Congenitale hyperpigmentaties (congenitale melanocytaire naevus, CALM, naevus van Ota, enzovoort)
Postinflammatoire hyperpigmentatie
Periorbitale hyperpigmentatie, erythrose peribuccale pigmentaire de Brocq
Solaire lentigines, Hori naevi, dermatosis papulosis nigra
Acanthosis nigricans
Erythrosis follicularis faciei et colli
Riehl melanosis; berloquedermatitis
Poikiloderma van Civate
Medicamenteus (onder andere hormonale substitutie, antimalariamiddelen, chemotherapie en minocycline)
Exogene ochronosis
Lichen planus pigmentosus (LPP), aktinische lichen planus
Erythema dyschromicum perstans (EDP; ashy dermatosis)
Onderliggende aandoeningen: endocriene (onder andere ziekte van Addison), metabole (onder andere hemochromatose, porphyria cutanea tarda), deficiënties (onder andere vitamine B12, foliumzuur), overige (onder andere hiv).

cans, congenitale hyperpigmentaties (congenitale naevi, café-au-laitmacula, naevus van Ota) en andere meer zeldzame pigmentstoornissen zoals exogene ochronosis, lichen planus pigmentosus (LPP), aktinische lichen planus, en erythema dyschromicum perstans (EDP).^{13,14} Actinische lichen planus (lichen planus subtropicus) is een zeldzame variant van lichen planus, die wordt uitgelokt door zonlicht. Klinisch kan het sterk lijken op cutane LE, doch is histologisch hiervan te onderscheiden. Er zijn verschillende klinische varianten beschreven. De annulaire vorm, met hyperpigmentatie komt het meeste voor. Op basis van de distributie op louter UV-blootgestelde regio's kan men het onderscheiden van erythema dyschromicum perstans (*ashy dermatosis*). Bij dit laatste ziet men de hyperpigmentaties juist vaak op niet-UV-blootgestelde plaatsen (hoge thorax en extremiteiten) en minder vaak in het gezicht. Bij oudere laesies kan hierbij een perifere hypopigmentatie ontstaan die de centrale hyperpigmentatie accentueert. Het erythemateuze boord dat kan optreden bij beginnende laesies kan helpen om het onderscheid te maken met lichen planus pigmentosus, waarbij dit niet gezien wordt. Bij LPP kunnen de laesies, behalve op zonblootgestelde plaatsen, ook aanwezig zijn in de plooien. Hierbij is succesvolle behandeling beschreven met topische corticosteroïden en topische tacrolimus.

Hyperpigmentatie in het gezicht kan ook gerelateerd zijn aan inname van medicatie (bijvoorbeeld fenytoïne, antimalariamiddelen, amiodarone, antipsychotica, cytotoxische medicatie, minocycline en zware metalen) of duiden op een deficiënties (bijvoorbeeld vitamine B12, foliumzuur). Het kan ook ontstaan in het kader van een andere onderliggende aandoening (onder andere de ziekte van Addison, hemochromatose en porphyria cutanea tarda). Hierbij is de hyperpigmentatie vaker diffuus aanwezig, en kan meer uitgesproken zijn in zonblootgestelde regio's (gelaat, hals, onderarmen, onderbenen, handruggen), littekens en de genitale regio. Bij de ziekte van Addison is de bruinbronze hyperpigmentatie vaak (20-40%) het eerste klinische symptoom. Indien er naast hyperpigmentatie ook hypertrichose aanwezig is, kan dit duiden op porphyria cutanea tarda.

Samengevat is bij hyperpigmentaties in het gezicht een exacte bepaling van de diagnose van essentieel belang. Meer dan bij hypopigmentaties moet men extra bedacht zijn op een onderliggende systeem-aandoening of externe oorzaak (bijvoorbeeld het gebruik van topische producten of medicatie). Bij beide vormen van pigmentstoornissen (hypo- en hyperpigmentaties) is vaak een langdurige behandeling nodig met slechts wisselende en helaas geregeld beperkte effectiviteit. Dit dient uitgebreid met de patiënt besproken te worden. De behandeling van pigmentstoornissen in het gezicht blijft hoe dan ook een therapeutische uitdaging in de zoektocht naar een vlekke(n)loos bestaan.

LITERATUUR

1. Geel N van, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al. VETF members. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(3):564-73.
2. Geel N van, Speeckaert R, Wolf J de, Bracke S, Chevolet I, Brochez L, et al. Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1017-24.
3. Geel N van, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(6):741-6.
4. Geel N van, Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, Speeckaert M, Schepper S de, et al. The distribution pattern of Segmental Vitiligo: clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol* 2013;168(1):56-64.
5. Geel N van, Mollet I, Brochez L, Dutré M, Schepper S de, Verhaeghe E, et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br J Dermatol* 2012;166(2):240-6.
6. Happle R. Viewpoint 2. *Exp Dermatol* 2006;15:553-7.
7. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013;168(1):5-19.
8. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159(5):1051-76.
9. Geel N van, Wallaey E, Goh BK, Mil M de, Lambert J. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting

- in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1186-93.
10. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:760-9.
 11. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. *Dermatol Surg* 2001;27(11):969-70.
 12. Geel N van, Speeckaert M, Chevolet I, Schepper S de, Lapeere H, Boone B, et al. Hypomelanoses in Children. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6(2):65-72.
 13. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Brit J Dermatol* 2013;169(3):41-56.
 14. Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP (Editors). *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology. Second Edition*; 2006, Blackwell Publishing Ltd.

SAMENVATTING

Pigmentstoornissen worden veelvuldig gezien in het gezicht. Mede door het zichtbare karakter van deze UV-blootgestelde regio is dit een frequente reden voor consultatie binnen onze dienst. De diagnose is meestal klinisch te stellen, doch soms zijn ze onderdeel van een complexe problematiek. Bij twijfel is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen het type pigmentstoornissen (hypopigmentatie, depigmentatie, hyperpigmentatie of combinatie hiervan). Woodlamponderzoek is hierbij onontbeerlijk, hoewel het gezicht een moeilijke lokalisatie kan zijn voor de interpretatie hiervan. Soms ontstaat verwarring en kan het klinisch onduidelijk zijn of er sprake is van een accentuatie (hyperpigmentatie; bijvoorbeeld melasma), of van pigmentafwezigheid (depigmentatie). Bij hyperpigmentaties in het gezicht kan de bepaling van de exacte diagnose van belang zijn. Meer dan bij hypopigmentaties moet men hierbij bedacht zijn op een onderliggende systeemaandoening of externe oorzaak (bijvoorbeeld gebruik van topische producten of medicatie). In geval van een depigmentatie gaat het meestal om vitiligo. Bij de segmentale vorm hiervan kan men vaak een typisch distributiepatroon herkennen, hetgeen men moet onderscheiden van andere gelokaliseerde vormen van hypopigmentatie (bijvoorbeeld morfea, post-inflammatoire reacties, naevus depigmentosus, naevus anemicus, pityriasis alba en chemische leukoderma). Bij zeer uitgebreide, therapieresistente en psychosociaal ernstig belastende vormen van faciale niet-segmentale vitiligo kan men een depigmenterende therapie overwegen. Hierbij maken wij voornamelijk gebruik van laser (755nm) en cryotherapie, gezien hun selectieve toepassingsmogelijkheid vergeleken met bleekcrèmes. De behandeling van pigmentstoornissen in het gezicht blijft hoe dan ook een therapeutische uitdaging, hoewel nieuw onderzoek hoop biedt in de zoektocht naar een vlekke(n)loos bestaan.

TREFWOORDEN

hypopigmentatie – hyperpigmentatie – differentiële diagnose – vitiligo – behandeling – bleekmethoden

SUMMARY

Pigmentary disorders are frequently seen in the face and are, because of the visible nature of this UV-exposed area, a frequent reason for consultation at our department. The diagnosis is usually made clinically, although sometimes the problem can be more complex. When in doubt it is important to differentiate between the pigmentary disorders (e.g. hypopigmentation, depigmentation, hyperpigmentation or a combination). Wood's light investigation is an essential tool although the face can be difficult for adequate interpretation. Sometimes it can be clinically unclear whether one is dealing with an accentuation (hyperpigmentation, e.g. melasma) or an absence of pigment (depigmentation). In case of facial hyperpigmentation, it is important to know the exact cause as it may be sign of an underlying disorder or it can be related to an external factor (e.g. use of topical products, medication). In case of depigmentation, vitiligo is the most common diagnosis. The segmental type of vitiligo is usually characterised by a typical distribution. It should be distinguished from other localised forms of hypopigmentation (e.g. morphea, post inflammatory reactions, nevus depigmentosus, nevus anemicus, pityriasis alba). Depigmentation therapy can be considered in case of extensive, therapy resistant and psychological stressful forms of facial non-segmental vitiligo. For this purpose, we usually use laser therapy (755 nm) and cryotherapy because they can be applied more selectively compared to bleaching creams. Treatment of pigmentary disorders in the face remains a therapeutic challenge, although new research offers hope in the search for a spotless life.

KEYWORDS

hypopigmentation – hyperpigmentation – differential diagnosis – vitiligo – treatment – bleaching

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

Informatie is als pindakaas

Tamar Nijsten

Voorzitter NVDV

Het finishdoek is in zicht. De laatste rechte lijn. De ploegtactiek heeft gewerkt en de sprint is in volle gang. Na bijna 3 jaar voorzitterschap van de NVDV, kijk ik terug. Actief zijn in onze vereniging vraagt tijd, energie en geduld. De motivatie om deze daarin te steken is een mengelmoes gaande van 'een bijdrage willen leveren', 'hart voor de zaak', ego, persoonlijke ontwikkeling, waardering en vriendschap. Het heeft me veel goeds gebracht en naast de persoonlijke en zakelijke contacten leverde het me vooral een informatievoorsprong. De informatie die tot je komt als actief NVDV (bestuurs)lid kun je op voorhand niet op waarde schatten. Het is overonderend veel, multidimensionaal, complex en variërend van maatschappelijke tot zeer praktische aard, maar dat draag je mee. Het is deze informatie en de bijbehorende inzichten die de ware vergoeding zijn voor de geïnvesteerde tijd en energie.

Kijkend naar de samenstelling van het bestuur, de voorzitters van de commissies, werkgroepen en domeingroepen kun je in grote lijnen stellen dat de NVDV jarenlang een bolwerk was van de academici, dat daarna de perifere collegae hun invloed begonnen uit te breiden en dat de laatste jaren de dermatologische ondernemers vooraanstaande posities hebben ingenomen. Dit suggereert dat kennis en invloed de *return of investment* is voor de geleverde inspanning. Alhoewel dit cru klinkt, is het maar goed dat er sprake is van een redelijke vergoeding zodat het aantrekkelijk is voor gemotiveerde dermatologen om zich in te zetten voor het belang van de beroepsgroep.



Mijn allereerste column was getiteld *Vraag niet wat de NVDV voor jou kan doen, maar wat jij voor de NVDV* en die vertrok van de premisse dat intrinsieke motivatie de hoofdreden was om je in te zetten voor de NVDV. Dat klopt nog altijd, maar ik heb onderschat wat je voor waardevolle ervaringen en kennis ervoor terugkrijgt. De kost gaat voor de baat uit, maar is dat niet het geval voor quasi alles wat de moeite waard is in het leven. Dit is dan ook een hernieuwd pleidooi, gericht aan u allen, om de NVDV actief en dynamisch te houden door ons beurtelings in te zetten voor de vele functies binnen de NVDV.

Op het einde van de streep wacht u een welgemeende bos bloemen en een kus van een collega.