

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

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden
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 aangeraden
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

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 28 november 2014 627

PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING 630

ARTIKELN

Sinus pilonidalis interdigitalis	633
Radiatiegeïnduceerde morfea (RIM)	637
Prurigo pigmentosa	641
Gedissemineerd granuloma annulare	644
Psoriasis bij kinderen	647
Nagelpsoriasis, nieuwe ontwikkelingen	648
Behandelingen in de toekomst	651
Pseudo-pseudo-Hutchinson?	653
Yellow-nail syndrome	657
Traumatisch melanoom?	658
Een prematuur geboren kind met een collodion membraan	661
Idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG)	665
Muckle-wellssyndroom	669
Een kind met een progressieve huidafwijking in de lumbosacrale regio	673
Noonansyndroom met multiple lentigines, oftewel het LEOPARD-syndroom	678
Langetermijnveiligheid van propranololbehandeling voor hemangiomen	683
Grote wijnvlekken op de scalp: pluis of niet pluis?	684
Sacraal infantiel hemangioom als signaal voor sluitingsdefect	688
Wat brengen topicale bètablokkers bij hemangiomen?	692
In vivo reflectie confocale microscopie – een nieuwe diagnostische techniek?	696
Huidkankerzorg bij kwetsbare ouderen: waar staan we en waar willen we naartoe?	698
Spontane remissie van multiple plaveiselcelcarcinomen ontstaan onder infliximab en azathioprine	700
Genetische en klinisch-epidemiologische aspecten van melanoom	704
Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-celmyeloom; niet altijd agressief?	705

VERENIGING

Elektronisch voorschrijven (EVS), bron van steun of frustratie? 711

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Hansje-Eva Teulings. Vrouw met parasol,
oktober 2014. Het formaat is 420 x 297 (A3) en het is gemaakt
met acrylverf op papier tijdens de Crea (cultureel studenten
centrum) schildercursus in Amsterdam.

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

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 28 november 2014

Beste collega's,

Met gepaste trots doen wij u toekomen de samenvattingen van de 333e Wetenschappelijke Vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Wij beginnen de dag met enige bijzondere casuïstiek. Zij komt voort uit de algemene dermatologie, waarin we continu uitgedaagd worden door bijzondere presentaties die onverwacht zijn en waarbij vaak de evidence ontbreekt om een standaardoplossing te realiseren. Vervolgens volgen een aantal sessies waarin we vanuit onze bijzondere aandachtsgebieden nieuwe ontwikkelingen zullen toelichten. Wij hopen u deze dag over de breedte van de dermatologie een gevarieerd programma te bieden. Bruggen bouwen aan de Waal is ons programma. We laten ons hierbij inspireren door een vers dat elke Nijmegenaar kent:

*Daar, aan de boorden van de Waal ligt de oude
Keizerstad,
die door de eeuwen heen de taal des Keizers nooit vergat.
Die taal van vechten voor het doel
kregen wij van hen mee, met het juist beleid, de hoofden
koel.*

U bent van harte welkom in het auditorium van het Radboudumc en wij hopen u een informatief en innovatief programma te bieden.

Namens de afdeling Dermatologie

Prof. dr. Peter C.M. van de Kerkhof





1. Dr. M.M. van Rossum
2. Drs. K.A.P. Meeuwis
3. Drs. S.F.K. Lubeek
4. Drs. R.R. Keijsers
5. Dr. M.C. Pasch
6. Dr. M.M.B. Seyger
7. Dr. C.J.M. van der Vleuten
8. Drs. W.J. Huisman

9. Drs. M. Kleinschiphorst
10. Drs. E.F.M. Otters
11. Prof. Dr. P.C.M. van de Kerkhof
12. Drs. H.M. van der Velden
13. Drs. R. de Man
14. Drs. L. Lamboo
15. Drs. M.C.J. van Rijsingen
16. Dr. K.M.G. Klaassen

17. Drs. I. Seubring
18. Dr. M. Kamsteeg
19. Dr. M.J.P. Gerritsen
20. Dr. P.E.J. van Erp
21. Dr. E.M.G.J. de Jong
22. Prof. Dr. J. Schalkwijk
23. Dr. R.J.B. Driessen

Niet aanwezig:

Drs. M.P. Baars
Drs. R.J. Borgonjen
Drs. T.J. Groeneveld
Drs. A.G. Hendriks
Drs. D.J.J. Hermans
Dr. M.E.A. de Jager

Drs. J.H. Kanis
Dr. M.M. Kleinpenning
Drs. H.D. de Koning
Drs. J.A. de Lange
Dr. P.P.M. van Lümic
Dr. J.M. Mommers
Dr. A.M. Oostveen

Drs. D. Romijn
Drs. I. Seubring
Drs. D.E.M. Tiemes
Drs. A.C. de Waal
Drs. E.A.W. Wolberink
Dr. M.C. Zweers



PROGRAMMA 333STE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

BRUGGEN BOUWEN AAN DE WAAL

VRIJDAG 28 NOVEMBER 2014

LOCATIE

Nijmegen
Auditorium

09.00-09.30	Ontvangst
09.30-09.45	Opening: Prof. dr. Paul A.B.M. Smits, decaan vicevoorzitter Radboudumc
09.45-10.25	BIJZONDERE CASUÏSTIEKEN ONDER LEIDING VAN MARIJKE KAMSTEEG
09.45-09.55	Sinus pilonidalis interdigitalis <i>Margit van Rijsingen</i>
09.55-10.05	Radiatiegeïnduceerde morfea (RIM) <i>Michelle de Jager</i>
10.05-10.15	Prurigo pigmentosa <i>Rieke Driessen</i>
10.15-10.25	Gedissemineerd granuloma annulare <i>Diana Romijn</i>
10.25-11.40	PSORIASIS ONDER LEIDING VAN PETER VAN DE KERKHOF
10.25-10.40	Pathogenese van psoriasis <i>Joost Schalkwijk</i>
10.40-10.55	Een decennium patient registry psoriasis <i>Elke de Jong</i>
10.55-11.10	Psoriasis bij kinderen <i>Marieke Seyger, Annet Oostveen</i>
11.10-11.25	Nagelpsoriasis: nieuwe ontwikkelingen <i>Marcel Pasch, Karlijn Klaassen</i>
11.25-11.40	Behandelingen voor psoriasis in de toekomst <i>Peter van de Kerkhof</i>
11.40-12.10	NAGELZIEKTEN ONDER LEIDING VAN MARCEL PASCH
11.40-11.50	Pseudo-pseudo-Hutchinson? <i>Satish Lubeek</i>
11.50-12.00	Yellow-nail syndrome <i>Marleen Baars</i>
12.00-12.10	Traumatisch melanoom? <i>Rogier de Man</i>
12.10-13.10	Huishoudelijke vergadering
13.10-14.00	Lunch

14.00-15.00 KINDER-GENODERMATOLOGIE ONDER LEIDING VAN MARIEKE SEYGER EN MICHELLE ROSSUM

- 14.00-14.10 **Denk aan het sjögren-larssonsyndroom bij prematuur geboren kinderen met een congenitale ichthyosis of collodion membraan**
Elsemieke Otters
- 14.10-14.20 **Idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG)**
Tamara Groeneveld
- 14.20-14.30 **Muckle-wellssyndroom**
Inge Seubring
- 14.30-14.40 **Een kind met een progressieve huidafwijking in de lumbosacrale regio**
Willem Huisman
- 14.40-14.50 **Noonansyndroom met multiële lentigines, oftewel het LEOPARD-syndroom**
Heleen de Koning

14.50-15.30 HECOVAN ONDER LEIDING VAN CARINE VAN DER VLEUTEN

- 14.50-15.00 **Langetermijnveiligheid van propranololbehandeling voor hemangiomen**
Carine van der Vleuten
- 15.00-15.10 **Grote wijnvlekken op de scalp: pluis of niet-pluis?**
Rinke Borgonjen
- 15.10-15.20 **Sacraal infantiel hemangioom als signaal voor sluitingsdefect**
Paula van Lümig
- 15.20-15.30 **Wat brengen topicale bètablokkers bij hemangiomen?**
Jonah de Lange

15.30-16.20 ONCOLOGIE ONDER LEIDING VAN MICHELLE VAN ROSSUM EN RIANNE GERRITSEN

- 15.30-15.40 **In-vivoreflectie confocale microscopie - een nieuwe diagnostische techniek?**
Rianne Gerritsen
- 15.40-15.50 **Huidkankerzorg bij kwetsbare ouderen: waar staan we en waar willen we naartoe?**
Satish Lubeek
- 15.50-16.00 **Spontane remissie van multiële plaveiselcelcarcinomen ontstaan onder infliximab en azathioprine**
Kim Meeuwis
- 16.00-16.10 **Genetische en klinisch-epidemiologische aspecten van melanoom**
Anne de Waal
- 16.10-16.20 **Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom; niet altijd agressief?**
Manon Zweers
- 16.20-16.50 **De Gouden Leeuw Dermatologieprijs met aansluitend borrel**

SPONSORS

MSD, Leo Pharma, Abbvie, Janssen Cilag, Pfizer, GSK, Novartis, Cellgene, Galderma, Eli Lilly, Sandoz

ARTIKELN

Sinus pilonidalis interdigitalis

M.C.J. van Rijsingen¹, J.H. Kanis¹, M. Kamsteeg²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Margit van Rijsingen

Afdeling Dermatologie

Radboudumc

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Margit.vanRijsingen@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

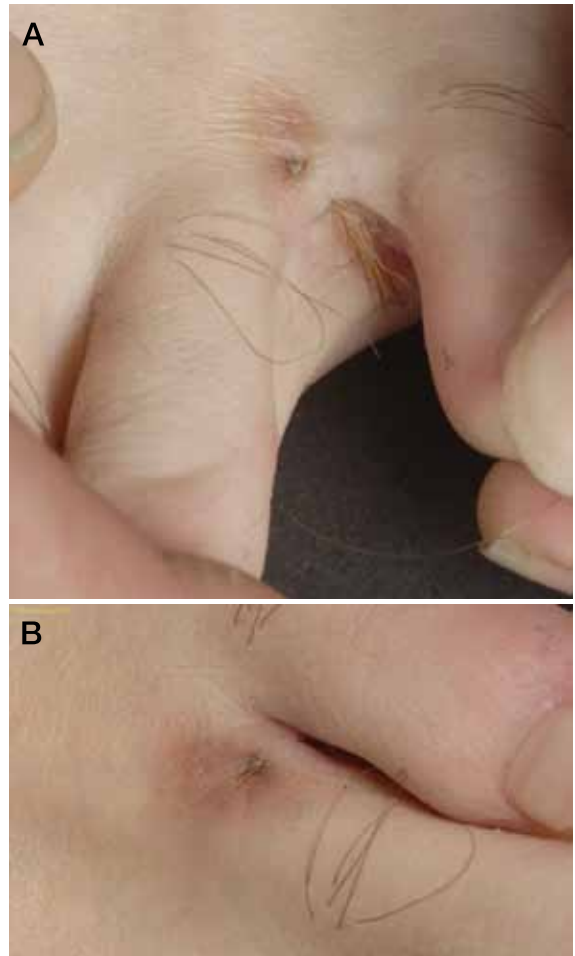
Deze casus betreft een 29 jaar oude man die vertelt sinds drie jaar wisselend een ontsteking tussen de vierde en vijfde teen van de linkervoet te hebben, wat gepaard gaat met jeuk en bloeden. Patiënt heeft bemerkt dat ter plekke nu een bosje haren groeit. Patiënt is van beroep onderhoudsmonteur en heeft een eigen bedrijfje, daarnaast werkt patiënt enkele dagen van de week in een slachthuis. Als huisdier heeft hij een Engelse Bulldog. Patiënt is bekend met hoofdpijnklachten en recidiverende sinusitis. Hij gebruikt levocetirizine in verband met hooikoorts. Patiënt rookt en drinkt alcohol in het weekend.

Dermatologisch onderzoek

Interdigitaal tussen digitus vier en vijf van de linkervoet wordt een fisteltje gezien met ter hoogte van de uitgang tussen de tenen een bosje bruinoranje haartjes (figuur 1A en B).

Aanvullend onderzoek

De fistel werd gesondeerd, opgelegd en geëxci-deerd. Histopathologisch onderzoek van de huid-fragmenten liet plaatselijk een deel van een fistelgang zien met wat bloedingsrest. Tevens haarstruc-turen met hoornmateriaal waarvan de herkomst niet met zekerheid is vast te stellen. De haren uit de fistelgang (figuur 2A en B) werden vergeleken met zowel de haren van zijn hond (figuur 2C en D) als met de preoperatief weggeschoren teenharen van patiënt zelf (figuur 2E en F). Microscopisch onder-zoek liet een overeenkomst zien tussen de haren uit de fistelgang en de hondenharen.



Figuur 1A en B. Interdigitale fistelopening waarin uitstekende haren zichtbaar zijn.

Diagnose

Interdigitale sinus pilonidalis ten gevolge van pene-tratie van exogene hondenharen in de huid.

Beleid en beloop

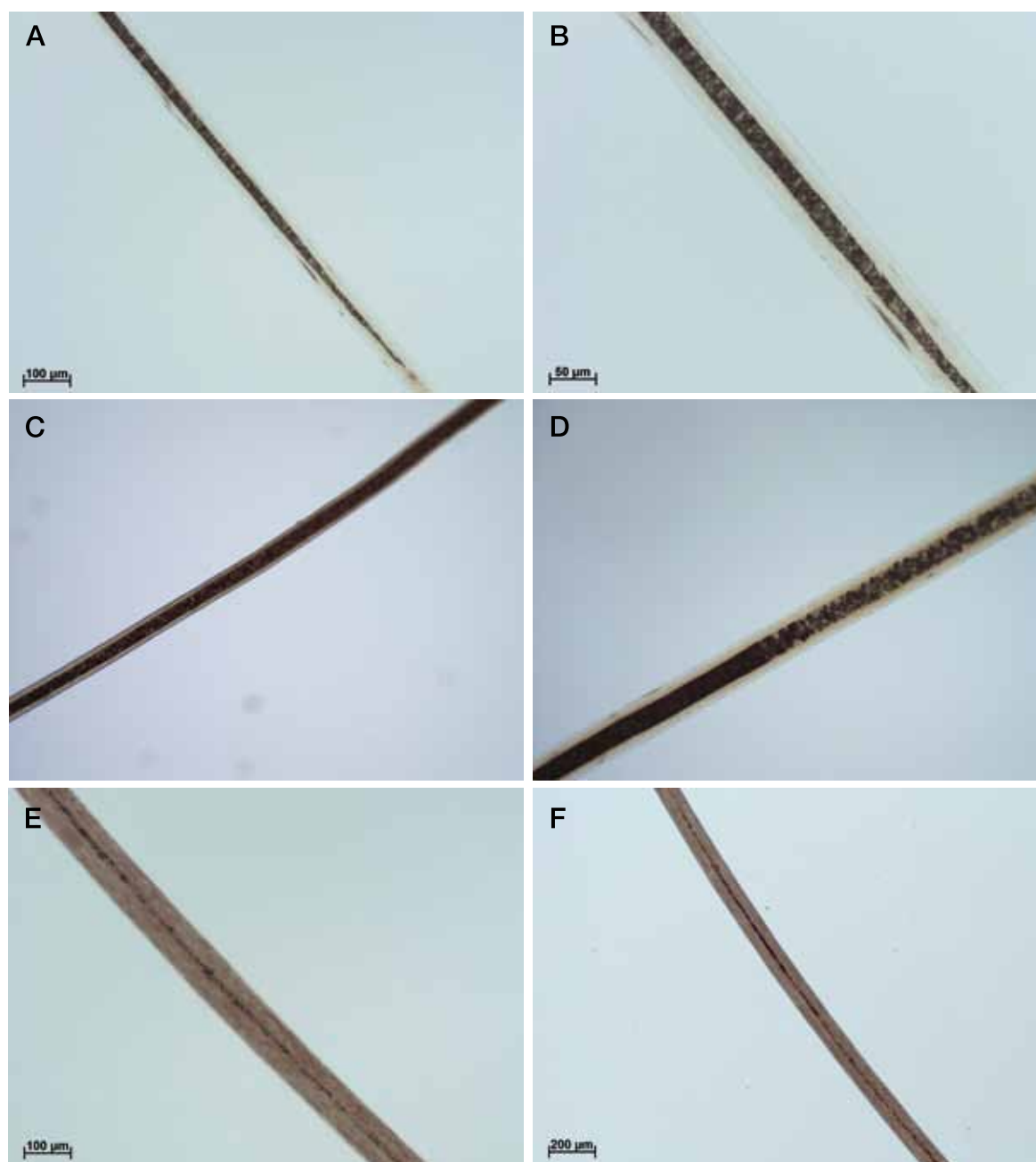
Er vond excisie plaats van de sinus pilonidalis interdigitalis. Er werd hem geadviseerd ook in huis schoeisel te dragen. Patiënt bezocht 1,5 jaar later nogmaals de chirurg in ons ziekenhuis wegens een doorgemaakte erysipelas, deze keer aan de rechter-voet, op basis van wederom ingegroeide haren inter-digitaal.

BESPREKING

Interdigitale sinus pilonidalis werd als eerste beschreven door Patey en Scharff in 1946 bij een kapper aan de handen.¹ De term pilonidalis komt van een samenvoegsel van het Latijnse woord pilus dat 'haar' betekent en nidus dat 'nest' betekent. Sinus pilonidalis is een aandoening die voornamelijk gezien wordt in de sacrale regio, maar daarnaast ook op andere behaarde gebieden van het lichaam zoals de navel, het coeur, de anus, het oor en de scalp.² In de negentiende eeuw werd verondersteld dat het ontstaan van een sinus pilonidalis een congenitale oorspong had. Tegenwoordig is men van mening dat het gaat om een verworven aandoening.³ Er zijn verschillende factoren die een rol spelen bij de penetratie van de haar in de huid, namelijk de

aanwezigheid van een veroorzaker (een losse haar), de druk (waarmee de haar de huid binnendringt) en de kwetsbaarheid van de huid die maakt dat de haar de huid gemakkelijk binnen kan dringen.⁴

Sinus pilonidalis wordt minder frequent gezien op plekken waar geen haar groeit, zoals tussen de vingers, of nog minder frequent tussen de tenen. In het geval van een interdigitale sinus pilonidalis is de verwekker veelal lichaamsvreemd menselijk of dierlijk haar. Deze haren kunnen de epidermis penetreren en op deze manier een ontstekingsreactie met fistel, sinus of cystevorming veroorzaken. Patiënten in de verschillende casus die een interdigitale sinus pilonidalis beschreven, bleken werkzaam als kapper, hondentrimmer of schapenscheerder. Vaak wordt een interdigitale sinus pilonidalis gezien aan de dominante hand.²



Figuur 2. Haren afkomstig uit de interdigitale sinus pilonidalis (A en B), zelfmeegebrachte hondenharen (C en D) en afgeschoren haren afkomstig van de patiënt zelf (E en F).

Currie et al. beschreven het ontstaan van interdigitale sinus pilonidalis bij kappers in een aantal verschillende stappen.⁵ Allereerst verzamelen korte afgeknipte haren zich in de interdigitale ruimte. Deze korte scherpe haartjes kunnen de epidermis binnendringen waarna, op basis van secundaire infectie, kleine 'pits' gevormd worden. In deze 'pits' kunnen zich meerdere haren verzamelen die leiden tot de vorming van een sinus. Uiteindelijk kan er vanuit deze sinus een abces of zelfs een fistel ontstaan, die kan doorlopen tot aan de palmaire of de dorsale zijde van de hand. Daarnaast zijn er ook enkele casus beschreven waarbij haartjes zich subunguaal innestelden en zorgden voor onycholyse. Patiënten bij wie dit beschreven is, waren werkzaam als kapper of als hondentrimmer.^{6,7} In het geval van de hondentrimmer leidde dit zelfs tot een osteomyelitis van de distale falanx.⁶

Er zijn in de literatuur slechts drie casus terug te vinden waarbij patiënten beschreven zijn met een interdigitale sinus pilonidalis bij de tenen.^{2,8,9} In alle gevallen ging het om menselijk haar dat bij kappers tussen de tenen terecht gekomen was tijdens het werk, veelal omdat zij open schoeisel droegen of op blote voeten werkten. Bij een van deze patiënten was het met een pincet verwijderen van de haren uit de sinus voldoende om deze te laten genezen.⁹ Bij de andere twee patiënten vond excisie plaats.^{2,8} Er werd geen recidief van de sinus pilonidalis gemeld. Bij de patiënt die in deze casus beschreven wordt, gaat het om hondenharen die verantwoordelijk waren voor het ontstaan van de sinus pilonidalis. Een oorzaak hiervoor kan zijn dat hondenharen dik en recht van vorm zijn, daarnaast zijn ze weinig buigzaam⁶ waardoor ze net zoals korte en scherpe afgeknipte mensenharen de huid makkelijk kunnen penetreren wanneer zij zich interdigitaal ophopen. Bij patiënten die zich presenteerden met een interdigitale sinus pilonidalis werd de initiële diagnose vaak over het hoofd gezien en in eerste instantie behandeling ingezet met een antibioticum. Het is daarom van belang bij lichamelijk onderzoek goed te letten op aanwezigheid van een sinus interdigi-

taal. Daarnaast kan er sprake zijn van induratie als gevolg van een voorgaande infectie of van abcesvorming in de acute fase.⁸ Over het algemeen presenteren patiënten zich met klachten van een, soms pussende, zwelling interdigitaal. Echter, er zijn ook patiënten bij wie de aandoening asymptomatisch verloopt en er slechts sinussen in de huid te zien zijn.⁸

De behandeling van eerste keus voor een sinus pilonidalis is excisie van de sinus. De kans op recidief is aanwezig wanneer een patiënt weer blootgesteld wordt aan dezelfde verwekker zonder voorzorgsmaatregelen te nemen. Derhalve dient de patiënt op de hoogte te worden gebracht van de te nemen voorzorgsmaatregelen, zoals de patiënt in onze casus werd geadviseerd binnenshuis ook schoeisel te dragen.

LITERATUUR

1. Patey DH, Scarff RW. Pathology of postanal pilonidal sinus; its bearing on treatment. *Lancet* 1946;2:484-6.
2. Rubio C, Feito M, Martin MA, et al. Interdigital pilonidal sinus in the foot. *Clin Exp dermatol* 2008;33:656-7.
3. Chintapatla S, Safarani N, Kumar S, et al. Sacrococcygeal pilonidal sinus: historical review, pathological insight and surgical options. *Tech Coloproctol* 2003;7:3-8.
4. Karydakis GE. New approach to the problem of pilonidal sinus. *Lancet* 1973;2:1414-5.
5. Currie AR, Gibson T, Goodall AL. Interdigital sinuses of barber's hands. *Br J Surg* 1953;41:278-88.
6. Mohanna PN, Al-Sam SZ, Flemming AF. Subungual pilonidal sinus of the hand in a dog groomer. *Br J Plast Surg* 2001;54:176-8.
7. Nagtzaam IF, Velden JJ van der, Kelleners-Smeets NW, et al. Onycholysis associated with subungual manifestation of barber's hair sinus. *Int J Dermatol* 2007;46 Suppl 3: 48-9.
8. O'Neill AC, Purcell EM, Regan PJ. Interdigital pilonidal sinus of the foot. *Foot* 2009;19:227-8.
9. Schroder CM, Merk HF, Frank J. Barber's hair sinus in a female hairdresser: uncommon manifestation of an occupational dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:209-11.

SAMENVATTING

Een sinus pilonidalis wordt veroorzaakt door haren die de huid binnendringen, meestal op behaarde delen van het lichaam. Een sinus pilonidalis kan ook gezien worden op niet-behaarde delen van het lichaam, zoals interdigitaal aan de hand of de voet, waarbij de verwekker vaak een lichaamsvreemde haar is. In de meeste gevallen wordt dit bij kappers aan de handen gezien. Wij presenteren een casus van een patiënt met een interdigitale sinus pilonidalis van de voet veroorzaakt door hondenharen. Beschrijvingen van een interdigitale sinus pilonidalis aan de voet zijn erg zeldzaam en werden altijd veroorzaakt door mensenharen bij kappers.

TREFWOORDEN

sinus pilonidalis – interdigitaal – voet

SUMMARY

Pilonidal sinus is caused by hairs penetrating the skin. They are most common on the hair bearing areas of the skin. A pilonidal sinus could also arise in the non-hair bearing skin, like the interdigital skin on the hand or foot. In these cases the sinus is caused by hairs other than the hairs of the patient. These are mostly seen on the hands of barbers. We present an unusual case of a patient with an interdigital pilonidal sinus of the foot caused by dog hairs. Cases of interdigital pilonidal sinus of the foot are rare and were always seen in barbers and were caused by human hair of their clients.

KEYWORDS

pilonidal sinus – interdigital – foot

Radiatiegeïnduceerde morfea (RIM)

M.E.A. de Jager¹, E.M.G.J. de Jong², M. Kamsteeg²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.E.A. de Jager

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Michelle.deJager@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 65-jarige dame werd door de huisarts naar onze polikliniek verwezen in verband met sinds ongeveer zes maanden bestaande, harde, pijnlijke plekken ter plaatse van de linkermamma. Deze ontstonden enkele maanden na behandeling met radiotherapie van dit gebied die gegeven werd als adjuvante therapie na chirurgische behandeling vanwege een mammacarcinoom links in 2013. Elders werd aan late radiatieschade en een morfea-achtige overreactie gedacht, hiervoor werd een behandeling ingesteld met hyperbare zuurstof. Dit was voor patiënte zeer belastend en had tevens onvoldoende resultaat. De behandeling werd daarop gestaakt. Bij navraag heeft patiënte niet gemerkt dat de huid op andere plaatsen strakker is geworden. De tractusanamnese, gericht op aanwijzingen voor een systemische sclerose, leverde geen bijzonderheden op (met name geen raynaudfenomeen). Wel lijdt een broer van patiënte aan systemische sclerose. Patiënte is naast het mammacarcinoom bekend met psoriasis en surmenageklachten. Als medicatie gebruikt zij paroxetine en een buprenorfinepleister; profylactisch omeprazol en simvastatine.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de linkermamma worden scherp tot matig scherp begrensde, uitgebreide, erythematuze, sclerotische, iets gehyperpigmenteerde plaques gezien (figuur 1 en 2). Elders geen afwijkingen, met name geen raynaudfenomeen, sclerodactylie of digital pitting scars.



Figuur 1 en 2. Dermatologisch onderzoek met scherp tot matig scherp begrensde, uitgebreide, erythematuze sclerotisch verharde plaques ter plaatse van de linkermamma.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van de linkermamma toont een regelmatig opgebouwde epidermis met orthokeratotische verhoorning. Er is geen significante exocytose, spongiose of grensvlakontsteking. De dermis is sterk verbreed en imponeert in zijn geheel toegenomen fibreus. In de Elastic Von Gieson-kleuring in de diepte ook relatief wat minder elastinevezels. Er is oppervlakkig en diep perivasculaire matig dicht infiltraat van kleine lymfoïde cellen en er is diffuus gering infiltraat van lymfoïde cellen met ook enkele plasmacellen. Geen dysplasie of maligniteit. In CK8-18-kleuring geen dermale atypische epitheliale structuren. Beeld kan passen bij morfea.

Laboratoriumonderzoek

ANA: zwak positieve nucleoli; ENA: negatief

Diagnose

Radiatiegeïnduceerde morfea (RIM)

Beleid

Lokale behandeling met betamethason/calcipotriol-gel werd gestart. Er werd patiënte een aanvullende behandeling met UVA-1 voorgesteld. Zij ziet hier voorlopig nog vanaf.

Beloop

Bij een telefonische controle na enkele weken vertelde patiënte dat de huid reeds soepeler was geworden. Het verdere beloop zal worden geëvalueerd.

BESPREKING

Radiotherapie als trigger voor het ontstaan van morfea werd voor het eerst in 1905 beschreven. Hoewel de incidentie van morfea in de algemene populatie ongeveer 2,7/100.000 personen per jaar is, blijkt gelokaliseerde morfea onder borstkankerpatiënten behandeld met radiotherapie een stuk hoger te liggen. Bleasel et al. komen in hun studie, verschenen in 1999, tot een incidentie van 2/1000. Zo zijn wij de afgelopen tijd nog twee patiënten tegengekomen met hetzelfde ziektebeeld. Beide patiënten presenteerden zich met het beeld na radiotherapie in verband met een mammacarcinoom. Ook bij deze twee patiënten waren er geen aanwijzingen voor een systematische sclerose. Het overgrote deel van de gerapporteerde casuïstiek over RIM betreft vrouwen.²⁻²⁸

Er zijn verschillende theorieën over de pathogenese. Radiatie beschadigt fibroblasten en endotheelcellen, waardoor neoantigenen gevormd worden. T- en B-lymfocyten herkennen deze neoantigenen en creëren een lokale ontstekingsreactie met daarbij secretie van cytokines en groeifactoren, waaronder *transforming growth factor beta* (TGF-β). TGF-β induceert fibroblastactivatie, collageensynthese en excessieve fibrose.^{10,14} Een andere theorie is dat de normale balans van de fibroblast verstoord raakt door radiatie en dat hierdoor verhoogde collageenproductie en fibrose ontstaan.¹⁸

De differentiële diagnose van huidafwijkingen in een gebied waar eerder een carcinoom gelokaliseerd was, bestaat onder andere uit een recidief van het carcinoom, een metastase (lymfangitis carcinomatosa), een nieuw primair carcinoom, infectieuze cellulitis, radiatiedermatitis en RIM. Histologisch onderzoek is essentieel voor dit onderscheid. RIM wordt gekarakteriseerd door een dermaal lymfoplasmacytair infiltraat en toename van het dermale collageen en fibrose. In vroege laesies is overwegend inflammatie te zien; in langer bestaande afwijkingen vindt men toename van collageen en fibrose die het subcutane vet kunnen vervangen. In tegenstelling tot RIM, vindt men bij acute radiatiedermatitis dermaal en epidermaal oedeem met vasodilatatie, erythrocytenextravasatie en trombi. Karakteristieke bevindingen

bij een chronische radiodermatitis bestaan uit grote atypische radiatiefibroblasten, collageensclerose en teleangiëctasieën.

Bij het ontstaan van verhardingen in een gebied dat eerder is behandeld middels radiotherapie is het belangrijk onderscheid te maken tussen radiatiegeïnduceerde fibrose en morfea. Een belangrijke parameter is dat fibrose meestal in de eerste drie maanden na behandeling met radiotherapie ontstaat; morfea treedt meestal pas na enkele maanden (tot zelfs jaren) op. Ook treedt bij morfea vaak eerst een periode op met induratie en erytheem in tegenstelling tot radiatiegeïnduceerde fibrose. Histologisch wordt bij fibrose geen dermaal infiltraat gezien en wel bij een morfea.¹⁴

Het ontstaan van RIM is met name beschreven bij mammacarcinomen. Er zijn tevens enkele gevallen bekend die ontstonden na radiotherapie bij cervix- en endometriumcarcinomen^{3,8,16,25}, een lymfoom, een maagcarcinoom, bestraling van een vergrote axillaire lymfeklier bij een onbekende tumor en een abdominaal aneurysma die endovasculair behandeld werd onder doorlichting.¹⁵

Het interval tussen de eerste dosis radiotherapie en het ontstaan van morfea varieert van enkele weken tot wel 32 jaar. Het overgrote deel ontstaat echter tussen de 1 tot 12 maanden na de bestraling. In tegenstelling tot acute en chronische radiodermatitis is RIM niet afhankelijk van de radiatiedosis, dosis per fractie of ernst van acute huidreactie. Tevens kan RIM zich uitstrekken tot buiten het bestralingsgebied. Er zijn ook gevallen beschreven waarbij morfea ontstond in gebieden die grensden aan het bestraalde gebied.^{16,17}

Behandelingsopties voor RIM zijn gelijk aan die van een idiopathische morfea. Natuurlijk beloop en therapierespons zijn niet uitgebreid beschreven in de literatuur. Bij enkele patiënten verbeterde de morfea spontaan zonder interventie, of na gebruik van topicale^{9,14}, intralesionale of orale¹⁸ corticosteroiden. Behandeling met methotrexaat (al dan niet in combinatie met intraveneus methylprednisolon)^{17,30}, PUVA, UVA-1³¹ en excisie zijn ook beschreven. Een van de bij ons bekende patiënten is met UVA-1 behandeld, met goed resultaat.

Ook moet opgemerkt worden dat in verband met de verharding van huid en subcutis het controleren op een recidief (mamma)carcinoom over het algemeen bemoeilijkt wordt.

Concluderend beschrijven wij een patiënte die morfea ontwikkelde na bestraling van haar mammacarcinoom. Radiatiegeïnduceerde morfea moet altijd overwogen worden als complicatie van radiotherapie en moet onderscheiden worden van een recidief maligniteit. Histologisch onderzoek is hiervoor essentieel.

LITERATUUR

1. Crocker HR. *Diseases of the skin: their description, pathology, diagnosis, and treatment, with special reference to the skin eruptions of children and an analysis of fifteen thousand cases of skin disease*. 3rd ed. ed. London: Lewis; 1905.

2. Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J dermatol* 1999;40(2):99-102.
3. Colver GB, Rodger A, Mortimer PS, Savin JA, Neill SM, Hunter JA. Post-irradiation morphoea. *Br J dermatol* 1989;120(6):831-5.
4. Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989;28(1):65-9.
5. Cooper SG, Denham JW. Progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma) and radiotherapy. *Br J Radiol* 1990;63(754):804-5.
6. Robertson JM, Clarke DH, Pevzner MM, Matter RC. Breast conservation therapy. Severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 1991;68(3):502-8.
7. Trattner A, Figer A, David M, Lurie H, Sandbank M. Circumscribed scleroderma induced by postlumpectomy radiation therapy. *Cancer* 1991;68(10):2131-3.
8. Abu-Shakra M, Lee P. Exaggerated fibrosis in patients with systemic sclerosis (scleroderma) following radiation therapy. *J Rheumatol* 1993;20(9):1601-3.
9. Winkelmann RK, Grado GL, Quimby SR, Connolly SM. Pseudosclerodermatous panniculitis after irradiation: an unusual complication of megavoltage treatment of breast carcinoma. *Mayo Clinic proceedings* 1993;68(2):122-7.
10. Davis DA, Cohen PR, McNeese MD, Duvic M. Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supervoltage external beam radiation: radiation port scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(6):923-7.
11. Mayr NA, Riggs CE, Jr., Saag KG, Wen BC, Pennington EC, Hussey DH. Mixed connective tissue disease and radiation toxicity. A case report. *Cancer* 1997;79(3):612-8.
12. Gollob MH, Dekoven JG, Bell MJ, Assaad D, Rao J. Postradiation morphea. *J Rheumatol* 1998;25(11):2267-9.
13. Fischer M, Bormann G, Wohlrab J, Marsch WC. [Radiation-induced morphea]. *Hautarzt* 1999;50(7):507-10.
14. Schaffer JV, Carroll C, Dvoretzky I, Huether MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast presentation of two cases and review of the literature. *Dermatol* 2000;200(1):67-71.
15. McClelland M, VanLoock JS, Patterson JW, Greer KE. Radiation-induced morphea occurring after fluoroscopy. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):962-4.

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

SAMENVATTING

Radiatiegeïnduceerde morfea (RIM) komt relatief vaak voor. De differentiële diagnose bestaat onder andere uit een recidief van het carcinoom, een metastase of lymfangitis carcinomatosa, een nieuw primair carcinoom, infectieuze cellulitis en radiatiedermatitis. RIM ontstaat meestal na enkele maanden tot zelfs jaren. De huidafwijkingen kunnen zich ook uitstrekken buiten het bestralingsgebied. Behandelingsopties voor RIM zijn gelijk aan die van een idiopathische morfea (topicale, intralesionale of orale corticosteroiden, methotrexaat, PUVA, UVA-1 en excisie). Wij beschrijven een patiënte die morfea ontwikkelde na bestraling van haar mammacarcinoom. RIM moet altijd overwogen worden als complicatie van radiotherapie en moet onderscheiden worden van een recidief maligniteit. Histologisch onderzoek is hiervoor essentieel.

TREFWOORDEN

morphea – radiatiedermatitis – bestraling

SUMMARY

Radiation-induced morphea (RIM) is a well-documented, relatively common condition. It is important to distinguish it from recurrent carcinoma, metastatic carcinoma, a second primary carcinoma, infectious cellulitis and radiation dermatitis. RIM usually develops after several months to even years after the radiation. The skin changes can eventually spread beyond the radiation area. Treatment options are similar to those of idiopathic morphea (topical, intralesional or oral corticosteroids, methotrexate, PUVA, UVA-1 and excision). We describe a patient who developed morphea after radiation therapy because of breast cancer. RIM should always be considered as a radiation therapy complication and should be distinguished from a recurrent carcinoma. The diagnosis can only be confirmed by biopsy

KEYWORDS

morphea – radiation dermatitis – radiation therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Prurigo pigmentosa

R.J.B. Driessen¹, J.M. Mommers², W.A.M. Blokk³

- ¹ Dermatoloog i.o. (thans dermatoloog), afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen en St. Anna Ziekenhuis, Geldrop
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. R.J.B. Driessen

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Rieke.Driessen@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 22-jarige man werd verwezen naar onze polikliniek met een jeukend huidbeeld op de romp, dat sinds een half jaar bestond. De klachten waren ontstaan in de zomerperiode, en zouden toenemen door zweten en occlusieve kleding. Het huidbeeld zou verbeteren onder invloed van zonlicht. Aanvankelijk was er sprake geweest van rode papels op de courstreek en de schouders, die zich langzaam hadden uitgebreid tot confluerende plaques, waarbij ook de rug was aangedaan. Door de huisarts

en een collega-dermatoloog was een behandeling met verschillende topicale corticosteroiden tot en met klasse 4 ingesteld met beperkt effect.

De algemene voorgeschiedenis was blanco, behoudens een status na een perianale fistel. Patiënt gebruikte geen medicatie en was niet atopisch. De familieanamnese vermeldt een broer met acne, verder geen andere huidziekten. Patiënt is student. Zijn ouders zijn afkomstig uit Turkije. Het afgelopen jaar is hij (bewust) 23 kilo afgevallen. Het huidbeeld is mogelijk ontstaan na een periode van vasten in het kader van de Ramadan.

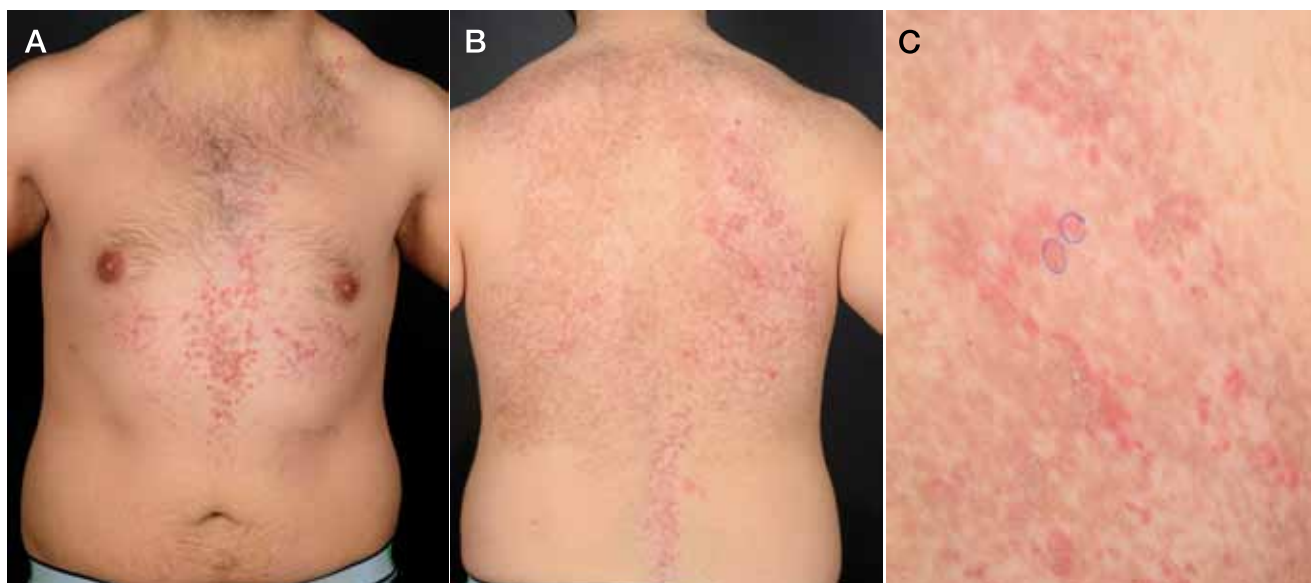
Dermatologisch onderzoek

Presternaal, submammair, boven de linker clavicula en op de bovenrug lenticulaire vurig erythemateuze en enigszins livide papels met geringe schilfering aan het oppervlak, confluerend tot plaques in een opvallend reticulair patroon. Op de bovenrug voornamelijk uitgebreide postinflammatoire hyperpigmentatie, eveneens in reticulair patroon (figuur 1).

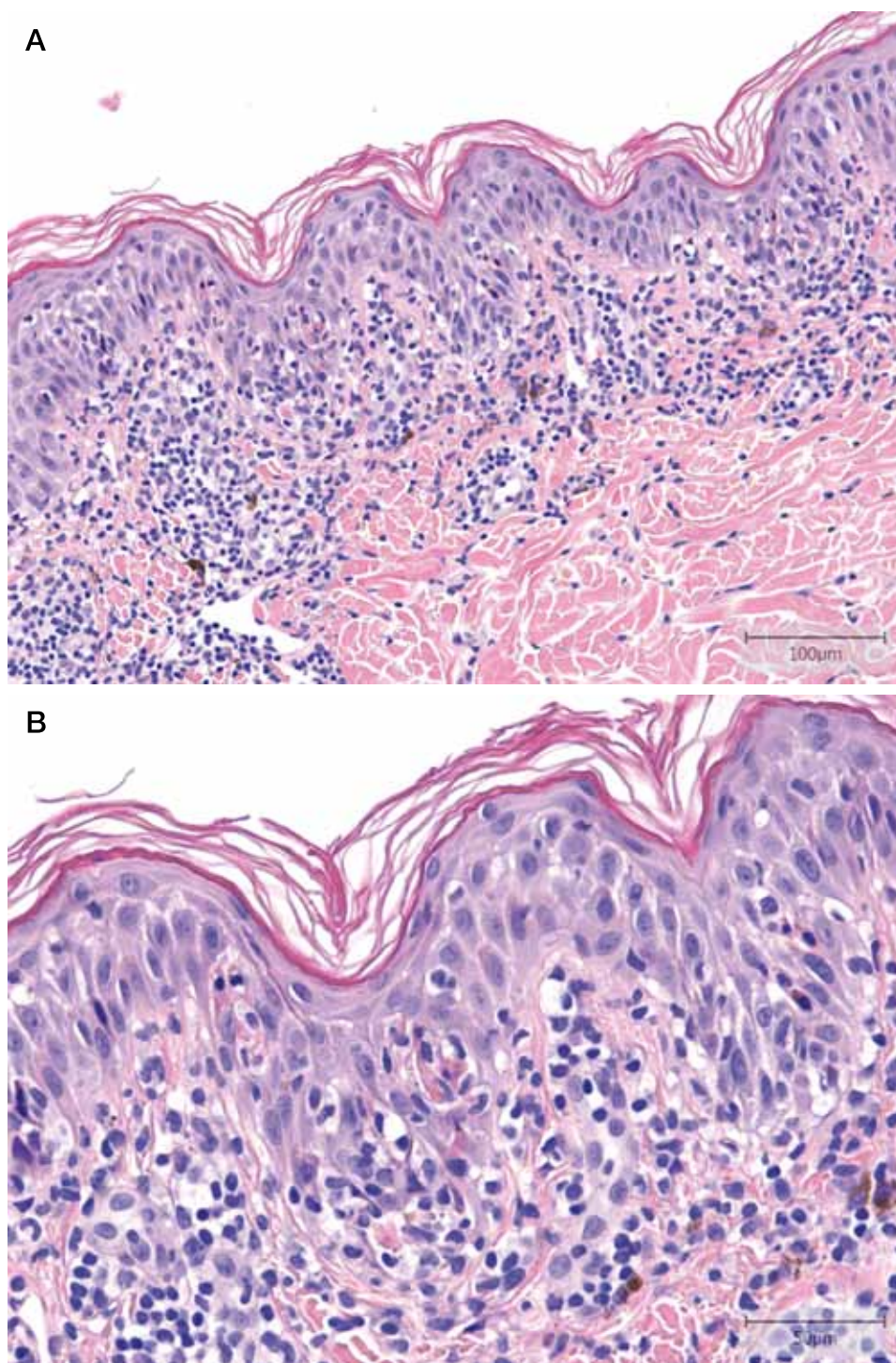
Aanvullend onderzoek

Door een collega-dermatoloog waren al bipten van de schouder afgenomen, waarin mid- en hoogdermaal een dicht scherpbegrensd perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat werd gezien, met negatieve immunofluorescentie. De werkdiagnose morbus Jessner werd gesteld.

Vanwege het atypische klinisch beeld werden door ons nogmaals bipten van de rug afgenomen.



Figuur 1. Confluerende erythemateuze papels presternaal en submammair (A), en op de rug (B,C) met hyperpigmentatie in een reticulair patroon.



Figuur 2. A) Histopathologisch beeld met orthokeratotisch verhoornende epidermis die verspreid necrotische keratinocyten laat zien met daarbij ook spongiose en een wisselende influx van lymfocyten. Hoogdermaal een perivascuair lymfocytair infiltraat met bijmenging van melanofagen (haematoxyline-eosinekleuring, vergroting 200x). B) Soortgelijk beeld waarbij de keratinocyt necrose subepidermale vesiculatie duidelijk zichtbaar zijn (haematoxyline-eosinekleuring, vergroting 400x).

Histopathologisch onderzoek toonde een oppervlakkige lymfocyttaire perivasculaire vaculaire en spongiotische dermatitis met veel keratinocyt necrose en bijmenging van melanofagen, zonder dermaal mucine (figuur 2) en met negatieve immunofluorescentie (met name geen lupusband). De casus werd ingebracht bij een multidisciplinaire bespreking met de patholoog, waar op basis van de clinicopathologische correlatie de diagnose prurigo pigmentosa gesteld kon worden.

Diagnose

Prurigo pigmentosa.

Beleid en beloop

Tijdens de diagnostische fase waren de klachten al spontaan afgenomen. Aanvullend werd gestart met minocycline 2 dd 100 mg gedurende veertien dagen. Na drie weken zagen wij patiënt ter controle. Op dat moment had hij geen jeuk meer, en werd er enkel een reticulair postinflammatoire hyper-

pigmentatie waargenomen. Borreliaserologie werd ingezet en was negatief. Het serum glucose bleek niet verhoogd.

BESPREKING

Prurigo pigmentosa werd voor het eerst beschreven door Nagashima in 1971. Het huidbeeld lijkt voornamelijk voor te komen bij Japanse patiënten (meer dan driehonderd casus beschreven), maar wordt ook steeds vaker gediagnosticeerd in andere delen van Azië en de westerse wereld. Ook onder de Turkse populatie blijkt prurigo pigmentosa relatief vaak te worden gezien.¹

Prurigo pigmentosa kenmerkt zich door een recidiverende jeukende eruptie van erythemateuze maculae en papels die symmetrisch gedistribueerd zijn over de romp, met als voorkeurslokalisaties de bovenrug, de borst, de nek, lumbosacraal, het abdomen en de schouders.² Afwijkingen in het gezicht zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen. De huidafwijkingen worden vaak gezien in de verzonken huidgebieden zoals interscapulair, intermammar en supraclaviculair. Vesiculeuze of bulleuze varianten van prurigo pigmentosa zijn beschreven.^{3,4} Prurigo pigmentosa komt met name voor bij jonge vrouwen (man:vrouw ratio 1:2-3) van gemiddeld rond de 25 jaar. Het huidbeeld kent bij ongeveer de helft van de patiënten een intermitterend karakter, recidiverend binnen maanden tot jaren, en laat een kenmerkende reticulair of vlekkerige hyperpigmentatie achter.^{2,4,5}

De exacte etiologie van prurigo pigmentosa is onbekend. De klachten ontstaan veelal in het voorjaar of de zomer en zouden worden geprovoceerd door zweten of frictie. De aanwezigheid van een vroeg neutrofiel infiltraat en een lymfocytair infiltraat later in het proces suggereert een reactief proces, waarbij trichloorfenol, chroom en nikkel als mogelijke contactallergenen worden genoemd. Epicutaan allergologisch onderzoek levert echter vaak geen positieve bevindingen op. In veel publicaties wordt gesproken over een associatie met ketose door diabetes, dieet, eetstoornissen of zwangerschap. Daarnaast is een associatie beschreven met atopische constitutie, *Helicobacter pylori*, syndroom van Sjögren en adult-onset Still's disease.^{3,5,7} Recent werden door Chao et al. *Borrelia garinii* en *Borrelia afzelii* in huidbiopoten van drie patiënten gedetecteerd.⁸ Tot de klinische differentiële diagnose van prurigo pigmentosa behoren confluërende reticulair papillomatose (syndroom van Gougerot-Carteaud), erythema dyschromicum perstans (*ashy dermatosis*), amyloidosis cutis maculosa, gepigmenteerde contactdermatitis, dermatitis herpetiformis, lineaire IgA-dermatose en acute lupus erythematosus.^{4,5} Hoewel prurigo pigmentosa door de Nederlandse clinicus en patholoog vaak niet wordt herkend, waarschijnlijk door de relatieve zeldzaamheid van de aandoening in Nederland, is de diagnose bij bekendheid met het beeld en een adequate clinicopathologische correlatie goed te stellen. In deze context is de histopathologie vrij typisch, waarbij in verschillende stadia van

de ziekte verschillende histopathologische patronen worden gezien. Vroege laesies, klinisch herkenbaar als gladde erythemateuze maculae of urticariële papels, worden gekenmerkt door een superficiële perivascular neutrofiel infiltraat met oedeem van de papillaire dermis, spongiose, collecties van neutrofielen in de epidermis en enkele necrotische keratinocyten. Volledig ontwikkelde laesies, i.e. crusteuzen rode papels of gladde papulovesikels, vertonen histopathologisch een vlekkelig lichenoid lymfocytair infiltraat met spongiose, intra- en subepidermale vesiculatie en vele necrotische keratinocyten. In de late fase, waarbij de hyperpigmentatie op de voorgrond staat, wordt eveneens een lymfocytair infiltraat gevonden, met milde epidermale hyperplasie, parakeratose, schilfering en crustae en veel tot weinig melanofagen.² Tot de histopathologische differentiële diagnose behoren auto-immuunziekten en toxicodermie. Auto-immuunziekten kunnen uitgesloten worden door de afwezigheid van dermaal mucine en een negatieve immunofluorescentie. Voor de differentiatie met een toxicodermie is een goede clinicopathologische correlatie noodzakelijk. In de literatuur is het meeste bewijs voor behandeling met minocycline 100-200 mg/dag en dapson 25-100 mg/dag. Verondersteld wordt dat deze middelen effectief zijn vanwege de remming van de chemotaxis van neutrofielen, waardoor de inflammatie wordt bestreden en de jeukklachten afnemen. Met een behandeling kunnen recidieven in de toekomst echter niet worden voorkomen. Andere middelen die beschreven zijn als mogelijk effectief zijn kaliumjodide, sulfamethoxazol, antibiotica uit de macroliden groep en isotretinoïne. Topicale of systemische corticosteroiden hebben nauwelijks meerwaarde.^{1,3,4}

CONCLUSIE

Prurigo pigmentosa is een relatief zeldzame huidziekte, waarvan de diagnose bij bekendheid met het beeld en een adequate clinicopathologische correlatie goed te stellen is.

LITERATUUR

1. Baykal C, Buyukbabani N, Akinturk S, Saglik E. Prurigo pigmentosa: not an uncommon disease in the Turkish population. *Int J Dermatol* 2006;45(10):1164-8.
2. Boer A, Misago N, Wolter M, Kiryu H, Wang XD, Ackerman AB. Prurigo pigmentosa: a distinctive inflammatory disease of the skin. *Am J Dermatopathol* 2003;25(2):117-29.
3. Whang T, Kirkorian AY, Krishtul A, Phelps R, Shim-Chang H. Prurigo pigmentosa: report of two cases in the United States and review of the literature. *Dermatol Online J* 2011;17(12):2.
4. Kim JK, Chung WK, Chang SE, et al. Prurigo pigmentosa: clinicopathological study and analysis of 50 cases in Korea. *J Dermatol* 2012;39(11):891-7.
5. Shin JW, Lee SY, Lee JS, Whang KU, Park YL, Lee HK. Prurigo pigmentosa in Korea: clinicopathological study. *Int J Dermatol* 2012;51(2):152-7.

6. Kwon HJ, Kim MY, Kim HO, Park YM. Two cases of prurigo pigmentosa in atopic patients. *J Dermatol* 2006;33(8):579-82.
7. Oh YJ, Lee MH. Prurigo pigmentosa: a clinicopathologic study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26(9):1149-53.
8. Chao LL, Lu CF, Shih CM. Molecular detection and genetic identification of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* from patients presenting with a rare skin manifestation of prurigo pigmentosa in Taiwan. *Int J Infect Dis* 2013;17(12):e1141-7.

SAMENVATTING

Prurigo pigmentosa is een recidiverend jeukend huidbeeld dat voornamelijk voorkomt bij patiënten van Aziatische afkomst. Het wordt gekenmerkt door symmetrisch gerangschikte confluërende erythemateuze maculae en papels op de romp, die een karakteristieke reticulair of vlekkerige hyperpigmentatie achterlaten. Een associatie met zweten, frictie en ketose is beschreven. Prurigo pigmentosa wordt in Nederland door klinici en pathologen door de relatieve zeldzaamheid slecht herkend, maar bij bekendheid met het beeld en een adequate clinicopathologische correlatie is de diagnose goed te stellen. In de juiste context is de pathologie vrij typisch, veelal gekenmerkt door een vacuolaire of lichenoïde ontsteking, neutrofielen in de vroege fase, en later veel lymfocyten met keratinocytnecrose en pigmentincontinentie. Een behandeling met minocycline of dapson is over het algemeen zeer effectief.

TREFWOORDEN

prurigo pigmentosa – histopathologie – ketose – minocycline - dapson

SUMMARY

Prurigo pigmentosa is a recurrent, pruritic skin disease, which is most common in patients of Asian descent. It is characterized by erythematous macules and papules symmetrically distributed on the trunk, merging to leave behind a characteristic reticular or mottled hyperpigmentation. An association with sweating, friction and ketosis has been described. Prurigo pigmentosa is poorly recognized by Dutch clinicians and pathologists due to the relative rarity of the disease in the Netherlands. However, the diagnosis is easier if one is familiar with the disease and with adequate clinicopathological correlation. In the right context, the histopathologic findings are quite specific, characterized by vacuolar or lichenoid inflammation, a neutrophilic infiltrate in the early phase and later a lymphocytic infiltrate with necrotic keratinocytes and incontinence of pigment. Treatment with minocycline or dapsone is generally very effective.

KEYWORDS

prurigo pigmentosa – histopathology – ketosis – minocycline - dapsone

Gedissemineerd granuloma annulare

D. Romijn¹, M.M. Kleinpenning²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen en Dermicis te Doetinchem

Correspondentieadres:

Drs. Diana Romijn

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Diana.Romijn@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 81-jarige man werd verwezen voor een therapeutisch advies bij een histologisch bewezen gedissemineerd granuloma annulare. Sinds twee jaar had patiënt progressieve asymptomatische huidafwijkingen verspreid over het gehele lichaam. Voor de differentiële diagnose werd sarcoïdose overwogen. Hierop werd aanvullend onderzoek verricht, zowel X-thorax als ACE waren niet afwijkend. De therapeutische voorgeschiedenis bestond uit potente lokale corticosteroïden en UVB-TL01 lichttherapie, zonder effect. Kortdurend werd Plaquenil 200 mg 2dd gegeven, waarop patiënt heftige jeuk ontwikkelde. Voorgeschiedenis van patiënt vermeldde hyper-

tensie en benigne prostaathyperplasie waarvoor hij acetosal, tamsulosine en nebivolol gebruikte.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over het hele lichaam worden livide wat glanzende, miliaire papels gezien waarvan enkele annulair gerangschikt zijn (figuur 1). Bij aanvullend histopathologisch onderzoek werd er een epidermis met intacte uitrijping gezien. Hoogdermaal was geringe interstitiële en perivasculaire ontsteking met hoofdzakelijk lymfocytair infiltraat. Dieper dermaal zagen wij geen duidelijke afwijkingen. In diepere doorsnijding werd ook een evidente interstitiële histiocytair ontstekingsreactie zichtbaar. Er was een geringe hoeveelheid interstitieel mucine.

Diagnose

Zowel de kliniek als de histologie passen bij gedissemineerd granuloma annulare.



Figuur 1. Het huidbeeld zoals dat gezien werd bij het eerste bezoek op de poli.

BESPREKING

Granuloma annulare (GA) is een veelvoorkomende huidaandoening die zich in klassieke gevallen presenteert met huidkleurige tot erythemateuze annulair gerangschikte papels zonder epidermale veranderingen en vaak op de handruggen en/of voetruggen is gelokaliseerd. Naast de klassieke variant van GA zijn er nog gegeneraliseerde varianten te onderscheiden, zoals de gegeneraliseerde annulaire variant, de gedissemineerde papulaire variant en de atypische gegeneraliseerde variant. Tevens bestaan er subcutane varianten van GA, vooral rond gewrichten (voor de differentiële diagnose moet gedacht worden aan reumanoduli), perforerende vorm (acrale granulomen, met ulceratie).

De etiologie van GA is nog onbekend. Er zijn meerdere systemische aandoeningen die met GA geassocieerd zijn, zoals diabetes mellitus¹, maligniteiten,² auto-immuun thyroïditis,³ reumatoïde artritis en

hypercholesterolemie.⁴ Infecties zoals hiv, hepatitis B en C, *Borrelia* en herpes zoster spelen mogelijk ook een rol in de pathogenese van GA.⁵⁻⁸ Er zijn casus beschreven van GA na BCG-vaccinatie, insectenbeten en trauma.⁹⁻¹¹ Tot slot is er een belangrijke groep van medicatiegeïnduceerde GA waarbij TNF-alfa-antagonisten zoals infliximab, etanercept en adalimumab de laatste jaren vaak in de literatuur worden genoemd.¹² Ook bij het gebruik van intranasaal calcitonine, amlodipine, allopurinol, NSAID's en systemisch goud wordt GA beschreven.^{13,14,32} De diagnose GA wordt vaak op basis van een combinatie van het klinisch beeld en histopathologisch onderzoek gesteld. De histologie wordt gekenmerkt door aanwezigheid in de dermis van palissaderende granulomen met centrale degeneratie van collageen, aanwezigheid van mucine en een lymfocytair infiltraat.

Ongeveer 50% van de gelokaliseerde vormen van GA verdwijnen vanzelf binnen twee jaar en behandeling is meestal niet nodig,^{15,16} maar het wordt toch vaak om cosmetische redenen gedaan. Er zijn meer dan dertig verschillende behandelingen in de literatuur beschreven voor GA. De beschikbare literatuur over de behandeling van gedissemineerde vormen van GA betreft casereports, kleine caseseries en kleine retrospectieve studies. Echter, de meeste behandelingen zijn alleen casuïstisch beschreven. Tot de behandelingsmogelijkheden behoren lokale potente corticosteroiden, tacrolimus 1% zalf, intralesionale corticosteroiden, interferon-gamma-injectie (niet in Nederland) en cryotherapie.^{17,18} Er is weinig bekend over systemische behandeling van de gegeneraliseerde vorm van GA, maar isotretinoïne behoort tot de mogelijkheden. Isotretinoïne is beschreven in een dosering van 0,5-1mg/kg/dag met wisselende effectiviteit.¹⁹⁻²¹ Sinds de jaren 2000-2001 zijn er veel publicaties verschenen over de effectiviteit van fumaarzuur bij gedissemineerde GA.^{22,23} Er zijn ook casus beschreven over lokale PUVA, PDT met 5-ALA en CO₂-laserbehandelingen met goed effect in beschreven artikelen.²⁴⁻²⁶ Een retrospectieve studie van 33 patiënten behandeld met PUVA (oraal psoraleen) liet verbetering zien bij 66% van de patiënten, maar met een recidief binnen 2 jaar bij de meeste patiënten.²⁷ Er zijn casereports en caseseries beschreven over het gebruik van cyclosporine, methotrexaat, dapson, doxycycline, minocycline, allopurinol en systemische calcitriol met een goed resultaat in desbetreffende artikelen.²⁸⁻³¹

Beleid en beloop

Er zijn verschillende meldingen in PubMed over granulomateuze afwijkingen bij aspirine^{32,33} en granuloma annulare bij NSAID's.³⁴ In overleg met de huisarts van patiënt werd acetosal gestopt en er werd geen behandeling voor granuloma annulare gestart.

Drie maanden later zagen wij patiënt ter controle op onze polikliniek met duidelijke verbetering van zijn huidbeeld (figuur 2). Zes maanden later had patiënt nog enkele plekken op de romp en 80% verbetering van zijn huidlaesies op de ledematen (figuur 3).



Figuur 2. Drie maanden na staken acetosal.



Figuur 3. Zes maanden na staken acetosal.

Conclusie

GA is een veelvoorkomende aandoening met een nog onbekende etiologie. Deze aandoening is meestal goed te herkennen, maar de behandeling van een gedissemineerde vorm van GA vormt een uitdaging, gezien het feit dat er weinig evidencebased literatuur bestaat over de behandeling hiervan. Bij GA met verdenking op onderliggend lijden of gedissemineerde varianten is het verstandig screenend bloedonderzoek of beeldvormend onderzoek te verrichten, vanwege de associatie met systemische aandoeningen. Bovendien is het bij de uitgebreide vorm van GA belangrijk om kritisch naar de medicijnen van patiënten te kijken en zo mogelijk te saneren.

LITERATUUR

1. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2002;146(1):122-4.
2. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, et al. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003;25(2):113-6.
3. Vazquez-Lopez F, Pereiro M, Haces JM, et al. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):517-20.
4. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, et al. Dyslipidemia in granuloma annulare. *Arch Dermatol* 2012;148(10):1131-6.
5. Ziemer M, Grabner T, Eisendle K, et al. Granuloma annulare - a manifestation of infection with *Borrelia*? *J Cutan Pathol* 2008;35(11):1050-7.
6. Ma H, Zhu W, Yue X. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(2):186-9.
7. Granel B, Serratrice J, Rey J, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(5 pt 2):918-9.
8. O'Moore E, Nandawani R, Uthayakumar S, et al. HIV-associated granuloma annulare (HAGA): a report of six cases. *Br J Dermatol* 2000;142(5):1054-6.
9. Kakurai M, Kiyosawa T, Ohtsuki M, et al. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001;40(9):579-81.
10. Bansal M, Pandey SS, Manchanda K. Generalized papular granuloma annulare. *Indian Dermatol Online J* 2012;3(1):74-6.
11. Ohata C, Shirabe H, Takagie K, et al. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *J Dermatol* 2000;27(3):166-9.
12. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):567-70.
13. Goihman-Yahr M. Disseminated granuloma annulare and intranasal calcitonin. *Int J Dermatol* 1993;32(2):150.
14. Lim A, Hart K, Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated with the use of amlodipine. *Australas J Dermatol* 2002;43(1):24-7.
15. Hawryluk E, Izikson L, English J. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(3):171-81.

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

SAMENVATTING

Granuloma annulare (GA) is een verworven, vaak self-limiting, asymptomatische granulomateuze aandoening met een goed te herkennen kliniek en histologie. Vijf klinische vormen worden beschreven waaronder de gelokaliseerde, gegeneraliseerde, subcutane variant, perforerende vorm en plaquevorm. Er bestaat een mogelijk verband met verschillende ziekten zoals diabetes mellitus, schildklier-aandoeningen, maligniteiten, hiv, hepatitis C- en B-virusinfectie. Medicatiegeïnduceerde GA is een zeldzame presentatie van deze aandoening. We presenteren een casus van een 81-jarige blanke man met verspreid over het hele lichaam livide wat glanzende, miliare papels, enkele annulair gerangschikt met histologische kenmerken van GA. Na stoppen met acetosal verdween GA binnen negen maanden zonder aanvullende behandeling.

TREFWOORDEN

granuloma annulare – gedissemineerd granuloma annulare.

SUMMARY

Granuloma annulare (GA) is an acquired, usually self-limiting, asymptomatic granulomatous skin disease with well recognized clinical and histological features. Five clinical types are described- localized, generalized, subcutaneous, perforating, and patch forms. The possible role of immune dysregulation has been postulated in the pathogenesis of GA, as it has been association with several conditions like diabetes mellitus, thyroid diseases, malignancies, human immunodeficiency, herpes zoster and hepatitis C and B virus infection. Drug-induced GA is a rare entity, that can appear similar or identical to idiopathic GA. We present a 81-year-old Caucasian man with a generalized violaceous ring-like firm, papular eruption with histological features of GA, which subsequently resolved within 9 months after discontinuation of acetosal.

KEYWORDS

granuloma annulare – disseminated granuloma annulare.

Psoriasis bij kinderen

A.M. Oostveen¹, M.J. van Geel², M.M.B. Seyger³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Arts-Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. A.M. Oostveen

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Annet.Oostveen@radboudumc.nl

In 2008 is de afdeling Dermatologie van het Radboud universitair medisch centrum te Nijmegen begonnen met het inrichten van een speciaal kinderpsoriasisprekeuur. Inmiddels zijn er twee spreekuren per week, waarin er extra tijd en aandacht is voor deze patiënten. Gegevens als ziekteernst en kwaliteit van leven (KvL) worden prospectief verzameld in de *Child-CAPTURE (Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry)*-database. Op dit moment zijn 280 kinderen in deze database geïnccludeerd. Enkele bevindingen uit deze *daily clinical practice*-database worden hieronder besproken.

CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONDIPROPIONAATZALF

De effectiviteit en veiligheid van deze zalf werd bij 73 kinderen met een milde tot matige psoriasis geëvalueerd.¹ Na 12 weken behandelen werd een reductie in de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 15,4% bereikt. De gemiddelde behandelduur betrof 35 weken en er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden. Deze gegevens weerspiegelen de dagelijkse praktijk van het gebruik van een topische behandeling waarbij de therapietrouw, zeker bij adolescenten, in twijfel getrokken kan worden.

DITRANOL KORTECONTACTTHERAPIE

Veel effectiever is de behandeling met ditranol kortecontacttherapie, die kan worden overwogen indien behandeling met calci(po)triol en topicale corticosteroiden onvoldoende effect heeft of als de psoriasis matig tot ernstig is. In een retrospectieve studie werd reeds een goede effectiviteit en veiligheid beschreven.² Omdat veel kinderen van ver komen, werd recent onderzocht of toevoeging van telezorg (in plaats van een bezoek aan onze dagbehandeling) een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid liet zien.³ Alle 34 onderzochte kinderen lieten een significante verbetering van de PASI zien (gemiddelde PASI-daling van 69,3%), na een gemid-

delde behandelduur van 11,4 (SD $\pm$ 4,3) weken. De effectiviteit, veiligheid en duur van de behandeling was vergelijkbaar in beide groepen. Op dit moment proberen we het aantal bezoeken aan onze dagbehandeling tot een minimum te beperken, en de telezorg steeds verder uit te breiden, om ook kinderen die van ver komen, optimaal te kunnen helpen.

KWALITEIT VAN LEVEN

In 1995 is de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-vragenlijst ontwikkeld om te meten hoe de KvL van kinderen met een huidaandoening wordt beïnvloed. Met de gegevens uit de database werd gevonden dat jeuk en problemen met de behandeling zelf de hoogste impact op de KvL van kinderen met psoriasis hadden.⁴ Verder werd er gezien dat de KvL verbetert als de psoriasis behandeld wordt, en dat de kinderen met name minder jeuk en slaapproblemen hebben. Omdat KvL een belangrijk aandachtspunt is voor kinderen met psoriasis hebben wij het SPECTRUM (Supportief Programma voor Educatie, Coping en TRaining van ouders en kinderen Met psoriasis) ontwikkeld.⁵ Dit is een multidisciplinaire training voor kinderen met psoriasis en hun ouders en gericht op het zo goed mogelijk leren omgaan met de huidaandoening.

Op dit moment wordt de toegevoegde waarde van het SPECTRUM-programma geëvalueerd. De twee kinderpsoriasisprekuren zullen worden gecon-

tinueerd om zo veel mogelijk patiënten te helpen, data te verzamelen en met name meer te kunnen zeggen over de langetermijnbehandeling van deze kwetsbare patiëntengroep.

LITERATUUR

1. Geel MJ van, Mul K, Oostveen AM, et al. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol* 2014;171:363-9.
2. Jager ME de, Kerkhof PC van de, Jong EMGJ de, Seyger MMB. Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology* 2010;220:329-32.
3. Oostveen AM, Beulens CA, Kerkhof PC van de, Jong EMGJ de, Seyger MMB. The effectiveness and safety of short-contact dithranol therapy in paediatric psoriasis: a prospective comparison of regular day care and day care with telemedicine. *Br J Dermatol* 2014;170:454-7.
4. Oostveen AM, Jager ME de, Kerkhof PC van de, et al. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *Br J Dermatol* 2012;167:145-9.
5. Oostveen AM, Spillekom-van Koulil S, Otero ME, et al. Development and design of a multidisciplinary training program for outpatient children and adolescents with psoriasis and their parents. *J Dermatolog Treat* 2013;24:60-3.

Nagelpsoriasis, nieuwe ontwikkelingen

K.M.G. Klaassen¹, M.C. Pasch²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. K.M.G. Klaassen

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Karlijn.Klaassen@radboudumc.nl

NAGELPSORIASIS: KLINISCHE MANIFESTATIES EN SCORINGSSYSTEMEN

Hoewel in het verleden verschillende studies zich gericht hebben op de prevalentie van nagelafwijkingen in psoriasispatiënten blijft de prevalentie onduidelijk; de gerapporteerde prevalentie varieert van 10% tot 80% in de literatuur. Een recent vragenlijstonderzoek heeft aangetoond dat de prevalentie rond de 66% ligt.¹ De NAPS (Nail Psoriasis Severity Index) is het meest frequent toegepaste scoringssysteem om de ernst van nagelpsoriasis te objectiveren. In deze score wordt de aanwezigheid van acht klas-

sieke klinische nagelpsoriasiskenmerken gescoord: onycholyse, subunguale hyperkeratose, *red spots* in de lunula, het olievlekfenomeen, pitting, splinterbloedinkjes, leukonychia en nageldystrofie.² De klinische kenmerken die het meest frequent gezien worden volgens recente onderzoeken zijn pitting (65,4 tot 73,5%) en onycholyse (57,7 tot 93,9%). *Red spots* in de lunula (2,0 tot 6,5%) worden daarentegen infrequent gezien.^{1,3} Opvallend is dat leukonychia, een witte verkleuring van de nagelplaat, significant frequenter gezien wordt in gezonde controles zonder nagelziekten dan bij psoriasispatiënten (respectievelijk 65,3% en 40,8%; $p = 0,015$).³ Een nagelkenmerk dat veelal niet mee wordt genomen in het scoren van nagelpsoriasis zijn *Beau's Lines*. In een recent onderzoek werden deze echter wel frequent gezien (10,2% van de patiënten).³ Wanneer beaulijnen aanwezig zijn, bepalen ze voor een groot deel het klinisch beeld. Gezien de beschreven bevindingen met betrekking tot de klinische kenmerken is er recent een nieuw scoringssysteem ontworpen; de Nijmegen-Nail psoriasis Activity Index tooL (N-NAIL).⁴ Gebaseerd op boven beschreven bevindingen werden leukonychia en *red spots* in de lunula niet meegenomen in de N-NAIL, beaulijnen werden daarentegen toegevoegd aan de score. Ook werd er een andere methode van scoren toegepast. Wanneer we de verschillende bestaande nagelpsoriasis scoringssystemen (7 systemen) en de N-NAIL correleren aan de *Physicians' Global Assessment* (een maat voor de klinische ernst) blijkt de correlatie met de N-NAIL het hoogst ($r = 0,861$; $p < 0,01$). De NAPSII komt op een vierde plaats.⁴

NAGELPSORIASIS EN ARTRITIS PSORIATICA

In de afgelopen jaren is er in verschillende publicaties gespeculeerd over de anatomische link tussen nagelpsoriasis en artritis psoriatica. Gebaseerd op een hypothese van McGonagle et al., die suggereert dat entheses mogelijk een sleutelrol spelen in de link tussen nagelpsoriasis en artritis psoriatica, hebben wij recent deze op anatomie gebaseerde link onderzocht middels driedimensionale echografie van de extensorpees van het distale interfalangeale gewricht in nagelpsoriasispatiënten.⁵ De resultaten

toonden dat patiënten met nagelpsoriasis significant dikkere radiale entheses hadden in vergelijking met beide controlegroepen (gezonde controles en psoriasispatiënten zonder nagelafwijkingen). Er werden echter geen significante verschillen gevonden tussen de dikte van entheses aangrenzend aan aan-gedane nagels en entheses aangrenzend aan nagels zonder afwijkingen binnen de groep nagelpsoriasispatiënten. Ook werd er geen associatie gevonden tussen dikte van de entheses en aanwezigheid van matrixafwijkingen. Deze resultaten maken een op anatomie gebaseerde co-pathogenese van nagel-psoriasis en artritis psoriatica minder waarschijnlijk.

LITERATUUR

1. Klaassen KM, Kerkhof PCM van de, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol* 2013;169:314-9.
2. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-12.
3. Velden HM van der, Klaassen KM, Kerkhof PCM van de, Pasch MC. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:245-52.
4. Klaassen KM, Baran RL, Bastiaens M, Plusjé L, Kerkhof PCM van de, Pasch MC. Scoring Nail Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; Epub ahead of print.
5. Klaassen KM, Ploegmakers M, Kerkhof PCM van de, Klein W, Pasch MC. Nail psoriasis: an early indicator for destructive psoriatic arthritis? Submitted.

TREFWOORDEN

nagelpsoriasis – artritis psoriatica – psoriasis – scoringssystemen

KEYWORDS

nail psoriasis – psoriasis – psoriatic arthritis – scoring systems

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Behandelingen in de toekomst

P.C.M. van de Kerkhof

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Peter.vandeKerkhof@radboudumc.nl

Wat kunnen we aan feitelijke vernieuwingen in de behandeling van psoriasis verwachten in de komende jaren?

BIOSIMILARS

Tussen 2015 en 2018 zullen de patenten van de huidige anti-TNF-behandelingen verlopen en zullen biosimilars geïntroduceerd worden. Biologicals zijn medicamenten die door levende organismen geproduceerd worden. De variatie van batch tot batch voor de oorspronkelijke biologicals en van de toegelaten biosimilars valt binnen een vastgestelde norm van variatie.¹ Een standpunt ten aanzien van de positionering van biosimilars en oorspronkelijke producten in de praktijk zal nader geformuleerd worden. Biosimilars zullen bij benadering 40% goedkoper zijn dan biologicals.

VAN TOEVALSBEVINDING NAAR RATIONELE ONTWIKKELING

De ontdekking van nieuwe geneesmiddelen voor psoriasis is thans voornamelijk gebaseerd op nieuwe inzichten in de pathogenese.² *Targets* voor een vijftal nieuwe behandelingen die we in de praktijk mogen verwachten de komende drie jaar zijn: anti-IL-17, PDE-4-remmers en Janus kinaseremmers (JAK).

ANTI-IL-17

Recent zijn een drietal biologicals ontwikkeld die gericht zijn tegen IL-17. Het indicatiegebied is matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis. De effectiviteit van deze behandelingen is substantieel beter dan met de huidige biologicals. Brodalumab van de firma Amgen (210 mg per injectie subcutaan) is gericht tegen de IL-17-receptor. Uit fase II-onderzoek is gebleken dat bij 75% van de patiënten een verbetering met PASI 90 wordt bereikt binnen 3 maanden met injecties op

week 0, 1, 2, 4, 6, 8 en 10.³ De eerste significante verbetering werd reeds na 2 weken waargenomen. Ixekizumab is een gehumaniseerd IgG4-antilichaam tegen IL-17A. Bij ten minste 71% van de patiënten wordt binnen 3 maanden de PASI 90-reductie bereikt met injecties op week 0, 2, 4, 8, 12 en 16 in fase II-onderzoek.⁴ De eerste significante verbetering werd reeds na 1 week waargenomen. Secukinumab is een volledig humaan G1-kappa-antilichaam tegen IL-17A. In twee fase III-studies werden de effectiviteit en veiligheid van secukinumab bestudeerd: ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*; 738 patiënten) en FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept*; 1306 patiënten).⁵ De patiënten kregen de subcutane injecties eenmaal per week gedurende de eerst 5 weken en vervolgens eens per 4 weken. Op week 12 werd de PASI 90-reductie bereikt bij 54% en 59% van de patiënten die met secukinumab (300 mg per injectie) behandeld waren en bij 20% van de patiënten die met etanercept (2 x 50 mg per week) behandeld waren. Continuering van de behandelingen gedurende 52 weken liet een maximale verbetering na 16 weken zien. Het behandelresultaat op secukinumab kon gedurende het jaar behouden worden. De 50% reductie van de PASI werd met secukinumab reeds bereikt na 3,9 weken en met etanercept na 7 weken behandeling. Bij artritis psoriatica is een bescheiden verbetering vastgesteld van secukinumab ten opzichte van placebo, maar verder onderzoek is nodig.

Anti-IL-17-behandeling blijkt uit fase II-onderzoek beperkt effectief bij artritis psoriatica met tussen 35 en 40% van de patiënten een ACR 20.^{6,7} Meer langetermijnonderzoek is echter nodig voor plaatsbepaling van anti IL-17-behandeling bij artritis psoriatica. Bij de studies met de genoemde anti-IL-17-antilichamen werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Registratie van secukinumab bij EMA wordt verwacht in 2015.

SMALL MOLECULES

De PDE4-remmer apremilast

Apremilast is een specifieke fosfodiesterase E4-remmer, die een intracellulaire verhoging van cyclisch adenosine monofosfaat (c-AMP) realiseert, waardoor het proteïne kinase A (PKA) substraat CREB wordt geactiveerd, resulterend in verhoogde transcriptie van IL-10. Aan de andere kant geeft activatie van PKA een remming van NF- κ B transcriptie,

resultierend in verminderde transcriptie van tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-23, IFN- α , and IFN- γ .⁸

Bij 41 % van de patiënten met een matige tot ernstige chronische plaque psoriasis wordt een PASI 75 reductie bereikt in fase II-onderzoek met apremilast 30 mg twee maal per dag⁹ en bij de fase 3 studies met apremilast in dezelfde dosering bleek dat 33,1% van de patiënten een PASI 75 reductie bereikt op week 16 vergeleken met 5,3% voor de placebo arm.¹⁰ Ook is apremilast effectief gebleken bij artritis psoriatica.¹¹ Na 16 weken werd bij 40% van de patiënten de ACR 20 behaald door behandeling met apremilast 30 mg 2 maal daags. Voor apremilast zijn geen bijwerkingen van betekenis te vermelden. Wel zijn er in het onderzoek adverse events gemeld, ook bij de placebo-groep: incidenteel hadden patiënten last van nausea, bovenste luchtweg infecties, diarree, hoofdpijn, gewrichtspijn, artralgie, gastro-enteritis. Apremilast had geen effect op bloed parameters (klinisch chemisch en hematologisch) en urine-onderzoek.

Apremilast is geregistreerd bij reumatoïde artritis (FDA). Registratie bij EMA wordt verwacht in 2015.

De Janus kinaseremmer tofacitinib

Tofacitinib is een Janus kinaseremmer (JAK-inhibitor), die resulteert in een verminderde fosforylering van STAT. Tofacitinib onderdrukt de gezamenlijke receptor van IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 en IL-21. Door een verminderde binding van STAT worden diverse immuun functies onderdrukt, waaronder activatie van T-helpercellen en cytotoxische T-cellen met als gevolg een verminderde transcriptie.^{12,13} Bij 66,7% van de patiënten met een matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis werd een PASI 75-reductie gevonden (15 mg tweemaal daags) in fase II-onderzoek.¹⁴ Bij een fase III-onderzoek werd tofacitinib (tweemaal daags 10 mg) met etanercept (tweemaal per week 50 mg) vergeleken en bleken beide behandelingen in effectiviteit vergelijkbaar, respectievelijk bij 63% en 58% van de patiënten werd de PASI 75-reductie bereikt na 12 weken.¹⁵ Studies met tofacitinib bij artritis psoriatica zijn lopend.

Als bijwerking van tofacitinib is een toename van zowel *high density* als *low density* lipoproteïne cholesterol te vermelden. Ook werd een geringe daling van hemoglobine en neutrofiële granulocyten gezien. Verder zijn er, behoudens bovensteluchtweginfecties, hoofdpijn en urineweginfecties als gemelde *adverse events*, geen andere bijwerkingen. Er wordt gewerkt aan een robuust dossier voor EMA-registratie.

CONCLUSIE

De komende jaren zullen diverse nieuwe en verbeterde behandelingen beschikbaar komen voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis. De

keuze welke behandeling het beste is in een individuele patiënt, hangt af van de noodzakelijke behandelsterkte met afweging van het bijwerkingenpatroon in relatie tot de comorbiditeiten bij de individuele patiënt.

LITERATUUR

1. Schiestl M, Stangler Th, Torella C, Čepeljnik T, Toll H, Grau H. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology* 2011;29:310-2.
2. Kerkhof PCM van de, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna J, red. *Dermatology*, 3 e ed. New York: Mosby, Elsevier, 2011:135-56.
3. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an Anti-Interleukin-17-Receptor Antibody for Psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1181-9.
4. Leonard C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1190-9.
5. Langley R, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
6. Mease PhJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an Anti-IL17RA Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295-306.
7. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:349-56.
8. Schafer PH, Partona A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 2014;26: 2016-29.
9. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 738-46.
10. Reich K. Oral Apremilast Achieves Statistical Significance for the Primary Endpoint of PASI-75 in the First Phase III Study (ESTEEM 1) in Patients with Psoriasis. Oral presentation at Annual Meeting of American Academy of Dermatology, Miami, 2013.
11. Kavanaugh A, Mease Ph, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase III randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-6.
12. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, et al. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007;44:2497-506.
13. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273-87.
14. Papp KP, Menter A, Strober A, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012;167:668-77.
15. Bachelez H. tofacitinib vs etanercept or placebo in moderate to severe chronic plaque psoriasis, EADV 2014, Amsterdam.

Pseudo-pseudo-Hutchinson?

S.F.K. Lubeek¹, M.C. Pasch²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. S.F.K. Lubeek

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Satish.Lubeek@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 62-jarige patiënte werd via een dermatoloog vanuit een perifeer ziekenhuis verwezen naar onze polikliniek in verband met een longitudinale bruine streep op de nagel van haar rechterduim. Patiënte had deze streep ongeveer vijf jaar geleden opgemerkt en de streep werd langzaam minder homogeen bruin van kleur en bovendien ook breder. Daarnaast heeft zich geleidelijk aan een bruine verkleuring ontwikkeld van de proximale nagelriem en de hieraan grenzende huid. Soms treedt er een pijnlijke zwelling op van de nagelriem en na manipulatie vindt er dan ontlasting plaats van pus en bloed. Er was geen sprake van een trauma of splinter. De voorgeschiedenis en familieanamnese

vermelden geen melanomen of dysplastische naevi. De overige voorgeschiedenis vermeldt familiale hypercholesterolemie en spierspanningshoofdpijn. Patiënte gebruikt simvastatine, indomethacine en esomeprazol als medicamenten.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een inhomogeen gekleurde lineaire melanonychia gezien, die centraal gelegen was in de nagel van de rechterduim (figuur 1). Aan de proximale nagelriem en de aangrenzende huid werd daarnaast een gehyperpigmenteerde macula waargenomen, vooralsnog geduid als een positief teken van Hutchinson.

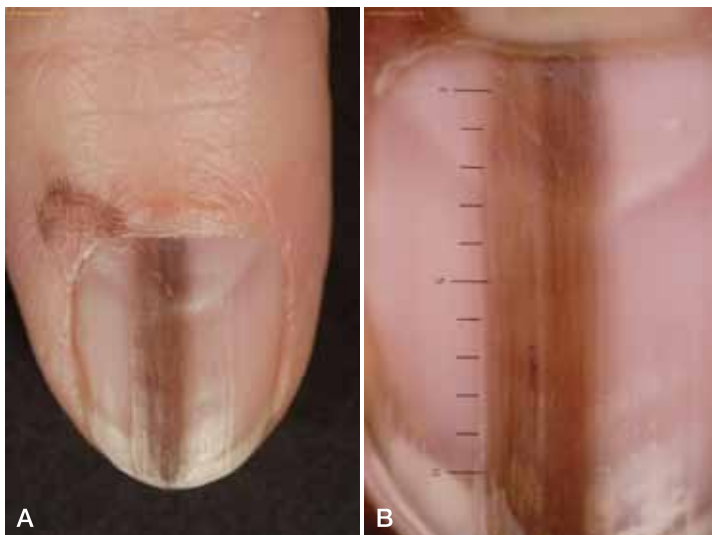
Bij dermatoscopisch onderzoek werd een lineaire melanonychia gezien die opgebouwd was uit wisselend gehyperpigmenteerde lineaire elementen. Dit beeld was passend bij melaninepigment. Tekenen van bloeding ontbraken.

Aanvullend onderzoek

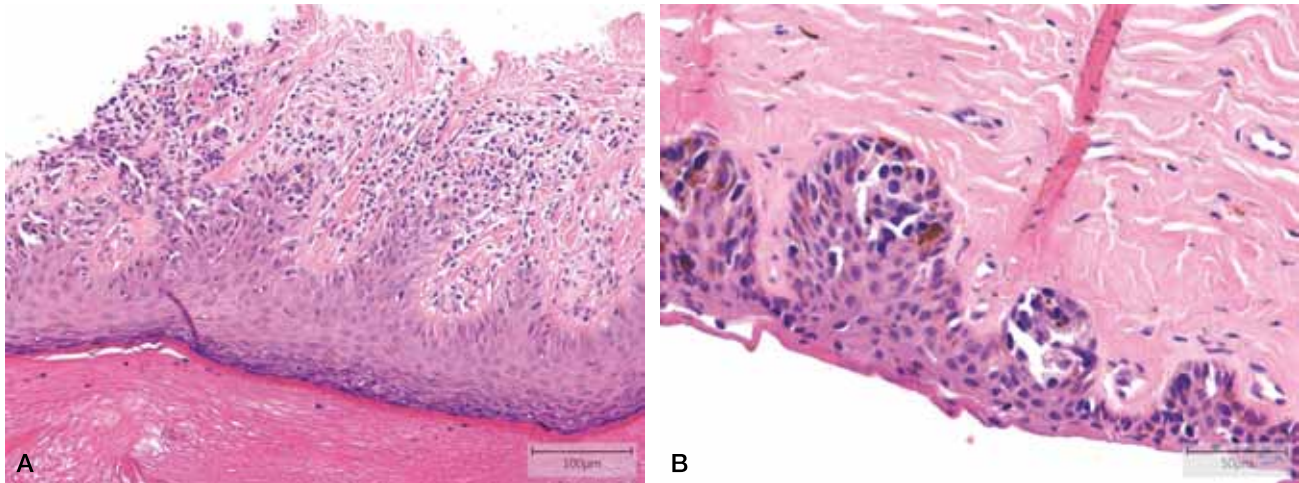
In 2009 werd reeds via de verwijzend dermatoloog histopathologisch onderzoek verricht na een stansbipt van de aangedane nagelmatrix, die een licht acanthotische epidermis met verlengde retenlijsten toonde en daarnaast wat basale hyperpigmentatie met veel verhoorning zoals gezien kan worden in het nagelbed. Er werden geen nesten gezien van melanocyten en geconcludeerd werd dat het een beeld passend bij een lentigo simplex betreft zonder aanwijzingen voor een maligniteit.

Alhier werd er besloten histopathologisch onderzoek te verrichten door middel van een tangenteel bipt van de nagelmatrix en daarnaast een stansbipt van de aangedane huid grenzend aan de proximale nagelriem (figuur 2).

Het tangentiële bipt van de nagelmatrix toonde onverhoornend afgeplat plaveiselepitheel met wat bulbeuze retelijsten waarin een enkel klein nestje, alsmede toename van solitair gelegen melanocyten in de basale laag werden gevonden. In verband met uitdrogingsartefacten was een gedeelte van de melanocyten onvoldoende betrouwbaar te beoordelen, echter de beoordeelbare melanocyten toonden geen overtuigende atypie. Er werd geen dermale component aangetroffen. In de MART-1- en HMB-45-kleuringen werd een toegenomen aantal melanocyten gezien, met enige ascensie en hierin wel enige cytologische atypie, echter niet bewijzend voor een maligniteit. Het stansbipt van de aangedane huid grenzend aan de proximale nagelriem toonde een licht acanthotisch verbreed hyper- en focaal parakeratotisch verhoornend plaveiselepitheel zonder



Figuur 1A en B. Longitudinale melanonychia en periunguale hyperpigmentatie, geduid als een positief teken van Hutchinson (links), dermatoscopische opname (rechts).



Figuur 2A en B. Histopathologisch beeld na een biopt van de nagelrand (links) en nagelmatrix (rechts).

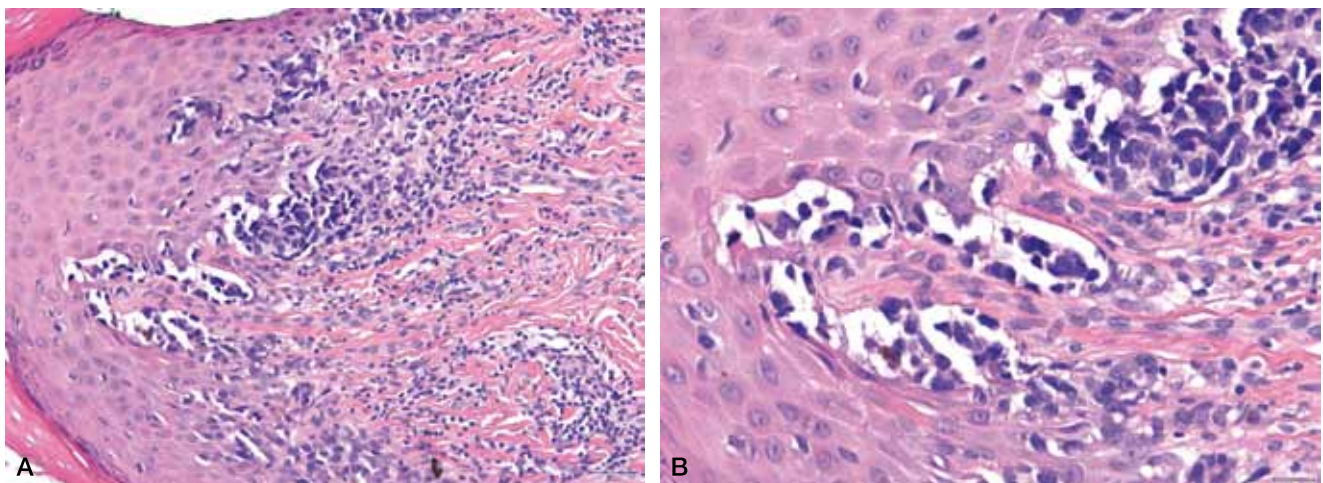
dysplasie. Ook hier in de basale lagen verspreid een kleine hoeveelheid, deels solitaire en deels wat onregelmatig gegroepeerde melanocyten zonder evidente cytologische atypie of ascensie. Subepitheliaal werd een vlekkelig, hooguit geringe chronische ontsteking met exocytose gezien en enkele melanofagen. Er werden geen mitosen en geen dermale component waargenomen. In de MART-1- en HMB-45-kleuringen werd een vrijwel continue grensvlakactiviteit gezien met verspreid geringe ascensie, waarbij de cellen kleiner worden bij het opstijgen. Ook nu geen duidelijke atypie. Geconcludeerd werd dat het beeld het meest waarschijnlijk past bij een junctionele naevus naevocellularis met acrale kenmerken, waarbij wel enige atypie aanwezig lijkt, echter niet bewijzend voor maligniteit.

Beleid en beloop

Er werd de waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld van een subunguale junctionele naevus naevocellularis met een positief pseudoteken van Hutchinson, echter gezien het suspecte klinisch beeld in combinatie met de geringe atypie die histopathologisch is waargenomen, werd in overleg met patiënte besloten tot nauwgezette follow-up. In verband met verdere uitbreiding van de pigmentatie werd een half jaar later alsnog besloten tot hernieuwd aanvullend

onderzoek middels diagnostische excisie van de aangedane huid grenzend aan de proximale nagelriem (figuur 3A en B). Hierbij werd ditmaal een melanocytair laesie gezien opgebouwd uit irregulaire junctionele nesten, maar ook continue lentigineuze proliferatie van atypische melanocytair cellen met hyperchromatische en irregulaire kernen. Daarnaast bleek er nu wel sprake van ascensie van melanocyten tot in het stratum corneum. Dieper in de laesie werden verder enkele mitosefiguren gevonden. De laesie bleek te reiken tot in één van de zijsnijranden. Gezien het bovengenoemde werd de diagnose acrolentigineus melanoom gesteld (stadium T1b bij breslowdikte van 0,45 mm en aanwezigheid van dermale mitosen).¹ In retrospect werden de bevindingen vergeleken met het eerdere histopathologisch materiaal, echter de diagnose melanoom is ook in retrospect niet met zekerheid op het eerdere materiaal te stellen.

Er werd besloten patiënte voor aanvullende behandeling te verwijzen naar een oncologisch centrum in de buurt van haar woonplaats, alwaar een re-excisie met schildwachtklieprocedure werd uitgevoerd. Hierbij bleek de invasieve component van het melanoom geheel verwijderd, maar reikte een in-situgedeelte tot in één van de snijranden. De schildwachtklieprocedure was negatief. Uiteindelijk



Figuur 3. Histopathologisch beeld na uiteindelijke diagnostische excisie.

werd besloten opnieuw te excideren, echter helaas presenteerde patiënte zich kort hierna met lymfogene metastasen links in de hals en mediastinaal. Na stadiëring vond er bespreking plaats in het multidisciplinair overleg. Aangezien de betrokken chirurgen het huidige beeld gezien de lokalisatie en uitgebreidheid als inoperabel beschouwden en de afwezigheid van BRAF-, n-RAS- of c-kitmutaties systemische therapie in de weg stonden, werd besloten patiënte te verwijzen naar de afdeling radiotherapie voor beoordeling en indien mogelijk palliatieve behandeling.

Diagnose

Acrolentigineus/subunguaal melanoom met positief teken van Hutchinson.

BESPREKING

Melanonychia is vaak een diagnostische uitdaging voor dermatologen. De meest ernstige aandoening van het nagelapparaat, het subunguaal melanoom, presenteert zich bij Kaukasiërs in de meeste gevallen met melanonychia.² Een bevinding die de verdenking op een subunguaal melanoom extra groot maakt is het doorlopen van pigmentverkleuring vanuit het nagelbed, de matrix en de nagelplaat naar het perionychium. Deze bevinding werd voor het eerst beschreven door een Engelse chirurg Jonathan Hutchinson in 1886 (figuur 4), vandaar dat deze verkleuring ook wel het teken van Hutchinson wordt genoemd.³

Het teken van Hutchinson is de klinische tegenhanger van de histologisch radiale groeifase van een subunguaal melanoom.⁴ Tijdens deze fase kan de donkere verkleuring door het subunguaal melanoom over de gehele nagelplaat verdeeld raken, alsmede in de cuticula, de proximale en/of laterale nagelriem en op de vingertop uitbreiden. Echter, het teken van Hutchinson kan subtiel of afwezig zijn bij subunguale melanomen en anderzijds is het teken juist ook beschreven bij andere aandoeningen dan het subunguaal melanoom, in welke gevallen veelal wordt gesproken over het "pseudoteken van Hutchinson". In theorie zou het merendeel van de verschillende oorzaken van (lineaire) melanonychia tevens ten grondslag kunnen liggen aan een pseudoteken van Hutchinson.² Echter, de in de literatuur beschreven oorzaken voor dit fenomeen zijn beperkt in aantal en onder te verdelen in primaire melanocyttaire hyperplasie/hyperactiviteit, iatrogeen en/of traumatisch en een restgroep van overige oorzaken (tabel).

Wanneer er sprake is van een (pseudo-)teken van Hutchinson biedt een 3-4 mm stansbiops van het periunguale weefsel veelal onvoldoende weefsel om een junctionele naevus van een subunguaal melanoom te kunnen onderscheiden. In gevallen van een ernstige verdenking op een subunguaal melanoom is histologisch onderzoek van het suspecte deel van het nagelapparaat onontbeerlijk.



Figuur 4. Jonathan Hutchinson (1828-1913).

Diverse andere kenmerken kunnen de verdenking op een subunguaal melanoom vergroten²³, te weten: (1) een leeftijd in de 5e-7e decade, (2) longitudinale melanonychia, die bruinzwart van kleur is, > 3 mm in breedte en/of onregelmatig in begrenzing, (3) verandering in kleur, breedte of aspect van de nagelplaat, (4) betrokkenheid van één enkele nagel en dan met name de duim, wijsvinger of grote teen en (5) een positieve familieanamnese voor melanoom of dysplastische naevus.

Concluderend laat onze casus zien dat het onderscheid tussen een teken van Hutchinson en een pseudoteken van Hutchinson erg moeilijk kan zijn en op klinische gronden veelal onmogelijk is (vandaar onze term 'pseudo-pseudo Hutchinson'). Gezien de verregaande consequenties die gepaard kunnen gaan met dit onderscheid, valt het aan te bevelen in alle gevallen van solitaire lineaire mela-

Tabel. Aandoeningen die gepaard kunnen gaan met een pseudoteken van Hutchinson.

Primaire melanocyttaire hyperplasie/hyperactiviteit:

- (Congenitale) naevus^{5,7}
- Lentigo simplex⁷
- Syndroom van Laugier-Hunziker⁸
- Syndroom van Peutz-Jeghers⁹
- Regressing nevoid melanosis in childhood^{10,11}

Iatrogeen en/of traumatisch:

- Radiotherapie¹²
- Na trauma / biops / manipulatie¹³⁻¹⁵
- Minocycline¹⁶
- Amlodipine¹⁷
- Hydroxycarbamide¹⁸

Overig:

- Etnische afkomst (donker huidtype)¹⁹
- Ondervoeding²⁰
- Aids²¹
- Subunguaal hematoom¹⁹
- Ziekte van Bowen²²

nonychia in combinatie met periunguale hyperpigmentatie, histopathologisch onderzoek te verrichten en dan niet alleen van de gehyperpigmenteerde huid, maar ook van het pigmentvormende laesie in de nagelmatrix. Indien hiermee geen of onvoldoende aanwijzingen worden gevonden voor een melanoom, dan zijn stikte follow-up en laagdrempelig hernieuwd histopathologisch onderzoek noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206. Epub 2009/11/18.
2. Jefferson J, Rich P. Melanonychia. *Dermatol Res Prac* 2012;2012:952186. Epub 2012/07/14.
3. Kopf A. Subtle clues to diagnosis by gross pathology: Hutchinson's sign of subungual malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1981;3(2):201-2.
4. Takematsu H, Obata M, Tomita Y, et al. Subungual melanoma. A clinicopathologic study of 16 Japanese cases. *Cancer*. 1985;55(11):2725-31. Epub 1985/06/01.
5. Asahina A, Chi HI, Otsuka F. Subungual pigmented nevus: evaluation of DNA ploidy in six cases. *J Dermatol* 1993;20(8):466-72. Epub 1993/08/01.
6. Goldminz AM, Wolpowitz D, Gottlieb AB, et al. Congenital subungual melanocytic nevus with a pseudo-Hutchinson sign. *Dermatol Online J* 2013;19(4):8. Epub 2013/09/12.
7. Goettmann-Bonvallet S, Andre J, Belaich S. Longitudinal melanonychia in children: a clinical and histopathologic study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(1):17-22. Epub 1999/07/20.
8. Baran R, Barriere H. Longitudinal melanonychia with spreading pigmentation in Laugier-Hunziker syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol* 1986;115(6):707-10. Epub 1986/12/01.
9. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(6):1165-75. Epub 1989/12/01.
10. Kikuchi I, Inoue S, Sakaguchi E, et al. Regressing nevoid nail melanosis in childhood. *Dermatol* 1993;186(2):88-93. Epub 1993/01/01.
11. Tosti A, Baran R, Morelli R, et al. Progressive fading of longitudinal melanonychia due to a nail matrix melanocytic nevus in a child. *Arch Dermatol* 1994;130(8):1076-7. Epub 1994/08/01.
12. Shelley WB, Rawnsley HM, Pillsbury DM. Postirradiation Melanonychia. *Arch Dermatol* 1964;90:174-6. Epub 1964/08/01.
13. Baran R. Frictional longitudinal melanonychia: a new entity. *Dermatologica* 1987;174(6):280-4. Epub 1987/01/01.
14. Baran R. Nail biting and picking as a possible cause of longitudinal melanonychia. A study of 6 cases. *Dermatologica* 1990;181(2):126-8. Epub 1990/01/01.
15. Kopf AW, Waldo E. Melanonychia striata. *Australas J Dermatol* 1980;21(2):59-70. Epub 1980/08/01.

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

SAMENVATTING

Een 62-jarige vrouw ontwikkelde een lineaire melanonychia met periunguale hyperpigmentatie aan haar rechterduim. Deze afwijkingen werden aanvankelijk op basis van het klinisch beeld en histopathologisch onderzoek na meerdere bipten geduid als passend bij een junctionele naevus naevocellularis, waarbij de periunguale hyperpigmentatie werd geduid als pseudo-Hutchinson teken. Echter, bij intensieve follow-up bleek het hier uiteindelijk toch om een subunguaal melanoom te gaan. De sensibiliteit en specificiteit van een (pseudo-)teken van Hutchinson als voorspeller van een subunguaal melanoom is verre van ideaal en er zijn verschillende andere oorzaken bekend. Strikte follow-up en laagdrempelig hernieuwd histopathologisch onderzoek is dan ook aangewezen bij verdenking op een pseudoteken van Hutchinson.

TREFWOORDEN

(pseudo)-teken van Hutchinson – lineaire melanonychia – subunguaal melanoom

SUMMARY

A 62-year old female developed a linear melanonychia with periungual hyperpigmentation of her right thumb. These findings were initially interpreted as a junctional melanocytic nevus, based on the clinical and histopathological examination of several biopsies. The periungual hyperpigmentation was interpreted as a pseudo-Hutchinson sign. However, after frequent follow-up a subungual melanoma was diagnosed. The sensitivity and specificity of a (pseudo-)Hutchinson sign as an expression of a subungual melanoma is far from ideal. There are various other causes of this sign. Strict follow-up and repeated histopathological examination is indicated in a case of a suspected pseudo-Hutchinson sign.

KEYWORDS

(pseudo)-Hutchinson sign – linear melanonychia – subungual melanoma

Yellow-nail syndrome

M.P. Baars¹, M.C. Pasch²

¹ Dermatoloog i.o., Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Marleen Baars

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Marleen.Baars@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 53-jarige dame heeft sinds twee jaar plotseling veranderingen aan de nagels van de vingers en tenen opgemerkt. Eerst waren de nagels zwart, later geel van kleur en ook waren de nagels verdikt. Bij druk op de nagels ontstond pijn onder en rond het nagelbed. In het recente verleden zijn er meerdere nagelontstekingen geweest. Patiënte heeft regelma-

tig last van vocht in armen en benen zonder bekende oorzaak. Op eerdere behandelingen met lokale en systemische antimycotica bij de werkdiagnose onychomycose heeft zij niet gereageerd. De voorgeschiedenis vermeldt COPD.

Dermatologisch onderzoek

Aan de vingernagels valt een toegenomen transversale curvatuur op, waarbij het aspect van de nagels wat dof is. Het distale deel van de nagelplaat is sterk hyperkeratotisch, het proximale deel heeft een normalere dikte (figuur 1). Aan de teennagels is met name de halluxnagel verdikt. Het teken van Stemmer aan de voeten is positief.

Diagnose

Yellow-nail syndrome.

Beleid en beloop

Patiënte werd behandeld met vitamine E in hoge doseringen, 600 tot 1000 IE per dag gedurende drie maanden. Bij controle na drie maanden waren alle nagels hersteld (figuur 2). Patiënte werd geadviseerd te stoppen met vitamine E en dit bij recidiveren van de klachten opnieuw te starten.

BESPREKING

Het yellow-nail syndrome is een zeldzame aandoening die voor het eerst beschreven werd door Samman en White in 1964. Bij deze aandoening zijn meestal alle twintig nagels aangedaan. Nagelveranderingen bestaan uit een verdikte nagel, trage groei, gele tot geelgroene verkleuring, toegenomen transversale en longitudinale curvatuur, onycholysis en een ontbrekende cuticula en lunula. Ook kan erytheem of oedeem van de nagelriem bestaan, evenals chronische paronychia.¹

Het yellow-nail syndrome wordt geassocieerd met lymfoedeem en chronische longaandoeningen zoals chronische bronchitis, bronchiëctasieën, sinusitis en pleurale effusies.² Een positief teken van Stemmer wordt gezien bij aanwezigheid van lymfoedeem. De klassieke triade van de gele verkleuring van de nagels in combinatie met lymfoedeem en/of een chronische longaandoening is bij slechts een kwart van de patiënten met het yellow-nail syndrome aanwezig.³ De diagnose kan worden gesteld wanneer twee van de drie symptomen aanwezig zijn.⁴ Het yellow-nail syndrome is een klinische diagnose en vaak een diagnose bij exclusie. De pathofysiologie is onbekend.⁴ De gemiddelde leeftijd van ontstaan is 40 jaar, maar varieert sterk.¹ Vanwege de



Figuur 1. Vingernagels bij patiënte met het yellow-nail syndrome.



Figuur 2. Vingernagels na behandeling met vitamine E.

meestal negatieve familieanamnese en het ontstaan op latere leeftijd wordt aangenomen dat het een verworven aandoening is.⁴ Als onderliggende oorzaak wordt gedacht aan een gestoorde lymfedrainage, maar ook wordt het yellow-nail syndrome geassocieerd met bindweefselaandoeningen, maligniteiten, immunodeficiënties, geneesmiddelenreacties, diabetes mellitus of schildklierziekten.⁴ Een andere theorie is dat het veroorzaakt wordt door titanium. Hierbij worden verhoogde titaniumconcentraties gevonden in de nagels. Deze titaniumionen komen in het lichaam door de aanwezigheid van onder andere implantaten en medicijnen. Er vindt een galvanische interactie plaats tussen titanium en andere metalen zoals goud en/of amalgaam uit vulingen, waardoor de nagelafwijkingen en pulmonale klachten verklaard zouden kunnen worden. Het verwijderen van het implantaat en/of metaal zorgt voor een remissie van de klachten.⁵ De overige genoemde behandelingen zijn symptomatisch. Verschillende behandelingen zoals systemische antimycotica,

intralesionale corticosteroiden, zink en vitamine E zijn geprobeerd en de resultaten hiervan lopen zeer uiteen.⁶ Spontane remissie wordt beschreven bij maximaal een derde van de patiënten.¹

LITERATUUR

1. Elmariah SB, Ubriani RR, Kovich O. Yellow nail syndrome. *Dermatol Online J* 2008;14(10):17.
2. Bologna JL, Jorizzo JL. *Dermatol 2nd edition*. 2009.
3. Nanda S, Dorville F. Yellow nail syndrome. *CMAJ* 2009;181:614.
4. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, et al. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134:375-81.
5. Berglund F, Carlmark B. Titanium, Sinusitis, and the Yellow Nail Syndrome. *Biol Trace Elem Res* 2010.
6. Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 2007;156:1230-4.

SAMENVATTING

Het yellow-nail syndrome is een zeldzame aandoening en is geassocieerd met lymfoedeem en chronische longaandoeningen zoals chronische bronchitis, bronchiëctasieën, sinusitis en pleurale effusies. De nagels zijn geel verkleurd, verdikt, groeien traag en er is een transversale en longitudinale curvatuur met ontbreken van de cuticula. Vaak wordt onycholysis gezien. Meestal zijn alle twintig nagels aangedaan. De pathofysiologie is onbekend. De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek of bij exclusie. De behandeling is symptomatisch.

TREFWOORDEN

yellow-nail syndrome – nagelafwijkingen – lymfoedeem – chronische longaandoeningen

SUMMARY

The yellow nail syndrome is a rare disorder and is associated with lymphedema and chronic respiratory conditions like chronic bronchitis, bronchiectasis, sinusitis and pleural effusions. Nails are yellow, thickened, the growth is retarded and they are transversely and longitudinally curved with disappearance of the cuticle. Onycholysis is frequently seen. In most cases all 20 nails are involved. The pathophysiology remains unclear. The diagnosis is based on clinical signs or by exclusion. Treatment is symptomatic.

KEYWORDS

yellow nail syndrome – nail disorders – lymphedema – chronic respiratory manifestations

Traumatisch melanoom?

R. de Man¹, M.C. Pasch²

¹ Dermatoloog i.o., Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. R. de Man

Radboudumc

Afdeling Dermatologie,

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Rogier.deMan@radboudumc.nl

Subunguale melanomen zijn zeldzame tumoren die vaak initieel niet als zodanig herkend worden en moeilijk te onderscheiden zijn van frequenter voorkomende laesies. Bij 1,8% tot 8,1% van alle melanomen ontbreekt pigmentatie, hetgeen het stellen van de diagnose bemoeilijkt.¹ Bij melanomen van het nagelapparaat ligt dit percentage tussen de 15% en 50%.¹⁻³ De diagnose wordt daarnaast bemoeilijkt omdat de anamnese relatief vaak een lokaal trauma in de voorgeschiedenis vermeldt. Het subunguaal amelanotisch melanoom heeft, mede vanwege het vaak laat stellen van de juiste diagnose, een slechte

prognose. In dit artikel presenteren wij twee patiënten met een amelanotisch subunguaal melanoom waarbij de klinische presentatie afweek van een klassiek subunguaal melanoom.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Patiënte, 59 jaar, wordt voor een second opinion verwezen vanwege een vier jaar bestaande makkelijk bloedende en soms pijnlijke afwijking aan de linkerhallux. In het verleden werd deze onder de diagnose granuloma pyogenicum behandeld met 1% zilvernitraat en later vanwege onvoldoende reactie met een pulsed dye laser. Echter ondanks kortdurende verbetering na de laserbehandeling was er snel sprake van een recidief. De voorgeschiedenis vermeldt een nagelextractie veertien jaar geleden vanwege onychorrhix die voorafgegaan zou zijn door een bruine streepvormige verkleuring in de nagel.

Dermatologisch onderzoek

Aan de top van digitus I van de linkervoet is een solitaire bolronde rode 1 cm grote nodus zichtbaar (figuur 1A en B). De nagelplaat van deze hallux is dystrofisch. Mediaal van deze afwijking wordt een 8 mm grote grijsbruin gepigmenteerde macula gezien met bij dermatoscopie aan de rand een pigmentnetwerk en centraal sluiering, geen dots en/of streaks. Er zijn inguïnaal geen lymfomen palpabel.



Figuur 1A en B. Amelanotisch melanoom op de hallux van de linkervoet bij presentatie op de polikliniek.

Aanvullend onderzoek

Een biopsie uit de gehyperpigmenteerde macula toont basaal in de epidermis lentigineuze proliferatie van wisselend atypische melanocyten met plaatselijk nestvorming en mitotische activiteit. Er is opstijging tot in het stratum granulosum. Het betreft op basis van deze biopsie ten minste een acraal melanoma in situ.

Beleid en beloop

Na bespreking in de multidisciplinaire melanoom werkgroep werd, met sterke verdenking op een acraal melanoma in situ en daarnaast een amelanotisch melanoom, besloten tot amputatie van de distale falanx. De definitieve histopathologie toont een maligne melanoom van het acraal lentigineuze type met een breslowdikte van 1,05 mm zonder ulceratie T2aNoMo met daarnaast een melanoma in situ. In overleg met patiënte werd er geen sentinel node procedure verricht. Patiënte is voor de follow-up onder controle bij een dermatoloog in haar woonomgeving. In de één jaar en twee maanden die verstreken zijn sinds de operatie werd noch een recidief gezien, noch waren er aanwijzingen voor metastasen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 64-jarige vrouw presenteerde zich in april 2013 met een reeds drie jaar aanwezige pijnlijke, gemakkelijk bloedende laesie aan de hallux van de rechtervoet. In totaal werd de nagel van deze teen sinds 2010 tot driemaal toe door de huisarts verwijderd in verband met een vermeende onychomycose. Elders werd zij enige tijd na de nagelextractie gezien en is na een middels kweek aangetoonde hemolytische streptococ behandeld met claritromycine per os en lokaal ciclopiroxcrème zonder enig effect. In het verleden waren er nooit problemen bij wondgenezing. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis.

Dermatologisch onderzoek

Aan de mediale helft van de eerste teen van de rechtervoet wordt een solitaire ovale lenticulaire, deels exofytisch groeiende, erosieve, nattende tumor gezien (figuur 2) met hyperkeratotisch aspect van het nagelbed. Aan de laterale zijde is nog een halve nagel aanwezig.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toont een huidfragment met oppervlakkige ulceratie en necrose. In de gehele diepte van het biopsie wordt een beeld gezien van cellen met sterk nucleaire atypie, macronucleoli en atypische mitosefiguren. Immunohistochemische kleuringen: MART: sterk positieve cytoplasmatische aankleuring van tumorcellen. S-100: positieve cytoplasmatische aankleuring van tumorcellen. HBM: positieve granulaire cytoplasmatische aankleuring van tumorcellen. Op basis van het biopsie betreft het een melanoom met een breslowdikte van ten minste 2,5 mm.



Figuur 2. Amelanotisch melanoom op digitus 1 van de rechtervoet.

Beleid en beleid

Patiënte werd multidisciplinair besproken en voor halluxamputatie en sentinel node procedure verwezen naar de oncologisch chirurg. Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat toont een superficiael spreidend melanoom met een breslowdikte van 7 mm. Periost en bot zijn tumorvrij. Er zijn multipale dermale mitosen, focaal regressie en een drietal microsatellieten. De sentinel node uit de rechterlies toont geen maligniteit. Concluderend een subunguaal melanoom T4bN0Mo. Tijdens de follow-upperiode, op dit moment een jaar en vier maanden, zijn er geen aanwijzingen voor recidief. Patiënte werd recent vanwege dagelijks optredende evenwichtsstoornissen gezien door de neuroloog. Cerebrale metastasering werd middels MRI-onderzoek uitgesloten.

BESPREKING

Het subunguaal melanoom (SUM) ontstaat uit melanocyten in de nagelmatrix of het nagelbed en omvat 0,7-3,5% van alle melanomen.⁴ Het aantal melanocyten in de nagelmatrix is lager dan in de normale huid en het aantal neemt toe van proximaal naar distaal. Bij lichte huidtypes produceren de meeste van deze melanocyten geen melaninepigment; deze zijn functioneel inactief. Meer dan 90% van de SUM wordt gezien aan de hallux of de duim wat ten dele verklaard kan worden uit het feit dat deze verhoudingsgewijs het grootste aandeel nagelmatrix hebben.^{2,3} De prevalentie van de amelanotische variant, waarbij de vorming van melaninepigment ontbreekt, is bij SUM hoger dan bij andere cutane melanomen.^{1,3} In tegenstelling tot de cutane

melanomen is er bij SUM geen relatie gevonden met blootstelling aan ultraviolet licht.^{2,3,5}

De combinatie van de atypische presentatie, het ontbreken van pigment en de lage incidentie maakt dat het amelanotisch subunguaal melanoom vaak niet tijdig als zodanig herkend wordt. Patiënten presenteren zich veelal met een gemakkelijk bloeddende laesie en deze wordt niet zelden bemerkt in aansluiting op een trauma ter plaatse, hetgeen een lage verdenking op een maligne proces versterkt. Een vroege diagnose en behandeling is essentieel vanwege de slechte prognose van subunguale melanomen, de vijfjaarsoverleving bedraagt ongeveer 50% versus percentages variërend van 73-91% bij cutane melanomen.^{3,6} De hogere mortaliteit bij SUM is deels terug te voeren op vertraging bij het stellen van de juiste diagnose waardoor er sprake is van een verder gevorderde invasiediepte en ziektestadium.^{6,7} In een artikel van Rigby en Briggs wordt een serie van 24 patiënten met SUM beschreven waarbij de gemiddelde diagnostische vertraging 30 maanden betrof.⁸ De prognose van maligne melanomen is sterk gecorreleerd met de invasiediepte, gemeten volgens Breslow, en de aanwezigheid van ulceratie, de mitotische activiteit en de aanwezigheid van lymfekliermetastasen.^{4,6,9} Bij SUM hebben patiënten bij wie de breslowdikte kleiner dan 2,5 mm is een tweemaal hogere vijfjaarsoverleving dan degenen met een breslowdikte groter dan of gelijk aan 2,5 mm.³

De differentiële diagnose van SUM omvat onder andere granuloma pyogenicum, plaveiselcelcarcinoom, subunguale exostose, nagelbedtrauma, infectieus proces, unguis incarnatus en een corpus alienum.

Indien er direct een verdenking op SUM bestaat of er sprake is van een proces dat niet reageert op een adequaat ingestelde therapie dient laagdrempelig een biopsie uit de laesie genomen te worden. Zodra de diagnose SUM histopathologisch is bevestigd zal chirurgische excisie volgen al dan niet in combinatie met een sentinel node procedure. Voor melanomen gelokaliseerd op vingers of tenen is nogal eens amputatie nodig. Amputatie van een vinger hoeft echter vaak niet volledig te zijn, met name niet bij subunguale melanomen.¹⁰

LITERATUUR

1. Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:731-4.
2. Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, et al. Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1902-12.
3. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RPR. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998;139:276-9.
4. Di Chiacchio N, Hirata SH, Enokihara MY, Michalany NS, Fabbrocini G, Tosti A. Dermatologists' accuracy in early diagnosis of melanoma of the nail matrix. *Arch Dermatol* 2010;146:382-7.

5. Banfield CC, Dawber RPR. Nail melanoma: a review of literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol* 1999;141:628-32.
6. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3618-25.
7. Fortin PT, Freiberg AA, Rees R, Sondak VK, Johnson TM. Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1396-403.
8. Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinicopathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992;45:275-8.
9. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
10. Richtlijn melanoom 2012. www.oncoline.nl/melanoom.

SAMENVATTING

Het subunguaal melanoom is een zeldzame tumor. Vanwege de atypische presentatie is er niet zelden sprake van een diagnostische vertraging hetgeen samengaat met een slechtere prognose. In dit artikel presenteren wij twee casus van patiënten met een subunguaal melanoom. Aangezien amelanotische melanomen zich vaak presenteren als een vasculaire of ulcerende tumor dient deze diagnose bij een dergelijke presentatie overwogen te worden.

TREFWOORDEN

amelanotisch melanoom – subunguaal melanoom

SUMMARY

Subungual melanoma is a rare tumour. Because of its atypical presentation there is often a delay in diagnosis and is therefore associated with a poor prognosis. We report two cases of subungual amelanotic melanoma that were initially misdiagnosed. Since amelanotic melanoma usually presents as a vascular or ulcerating lesion it should be considered in the differential diagnosis of such lesions.

KEYWORDS

amelanotic melanoma – subungual melanoma

Een prematuur geboren kind met een collodion membraan

E.F.M. Otters¹, S.F.K. Lubeek¹, M.A.A.P. Willemsen², M.M.B. Seyger³

- ¹ Dermatoloog i.o., Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- ² Kinderneuroloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- ³ Dermatoloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Elsemieke Otters

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Elsemieke.Otters@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

We werden in consult gevraagd bij een prematuur geboren kind met een zeer dunne perkamentachtige huid. Patiëntje werd geboren bij een zwangerschapsduur van 30 + 3 weken middels een sectio

caesarea in verband met foetale nood bij maternale pre-eclampsie. Ze kwam slap en cyanotisch ter wereld en de ademhaling werd kortdurend mechanisch ondersteund. De apgarscores waren 5, 6 en 8 respectievelijk 1, 5 en 10 minuten postpartum. Het geboortegewicht bedroeg 1133 gram (p50). Vanwege de prematuriteit werd patiëntje opgenomen op de neonatale intensivecare-unit in ons centrum. Tijdens de opname ontwikkelde ze een hersenbloeding en meningitis.

Het betreft het eerste kind van consanguine ouders. In de familie komen geen huidafwijkingen voor. Moeder is bekend met de ziekte van Hashimoto, waarvoor zij levothyroxine gebruikt. Tevens gebruikte zij voor de pre-eclampsie magnesiumsulfaat en nicardipine.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we een collodion membraan dat onder andere werd gekenmerkt door een ectropion en het wit wegtrekken van de vingertoppen bij het strekken van de handen (figuur 1A, B). Rechts axillair, ter plaatse van het

coeur en de elleboogsplooiën, begon het membraan reeds te scheuren. Er was geen sprake van erythrodermie, palmoplantaire hyperkeratose of keratodermie. Er was weinig beharing ter plaatse van de wenkbrauwen en wimpers. De beharing op de scalp en de nagels toonden geen afwijkingen. Er was sprake van hypertelorisme.

Aanvullend onderzoek

Direct na de geboorte werd aanvullend onderzoek ingezet. Haarschachtanalyse toonde normale haarschachten, er was geen sprake van *tiger-tail* anomalie. De klinisch geneticus had reeds een SNP-array ingezet, op basis waarvan aanvankelijk aan het chanarin-dorfmanysyndroom gedacht werd. Een mutatie in het *ABHD*-gen kon echter niet worden aangetoond. Tegelijkertijd werden metabool onderzoek en enzymdiagnostiek ingezet. Er kon geen deficiëntie aangetoond worden van β -glucosidase waarmee de ziekte van Gaucher werd uitgesloten. De vetaldehyde dehydrogenase activiteit in de lymfocyten bleek afwezig te zijn ($< 0,03$; normaalwaarden $0,35$ - $0,78$ nmol/l). Op basis hiervan werd de diagnose sjögren-larssonsyndroom (SLS) gesteld. Verder onderzoek naar een mutatie in het *ALDH3A2* gen staat op dit moment in.

Diagnose

Syndroom van Sjögren-Larsson.

Beleid en beloop

Een MRI van de hersenen en oogheelkundig onderzoek werden verricht, maar lieten nog niet de voor SLS typische afwijkingen zien. Patiëntje zal

vervolgd worden door de kinder-, oog-, KNO- en revalidatie-arts. Begeleiding via een logopediste en fysiotherapeut zullen tevens opgestart worden. Ten aanzien van de huid werd behandeling gestart met emollientia.

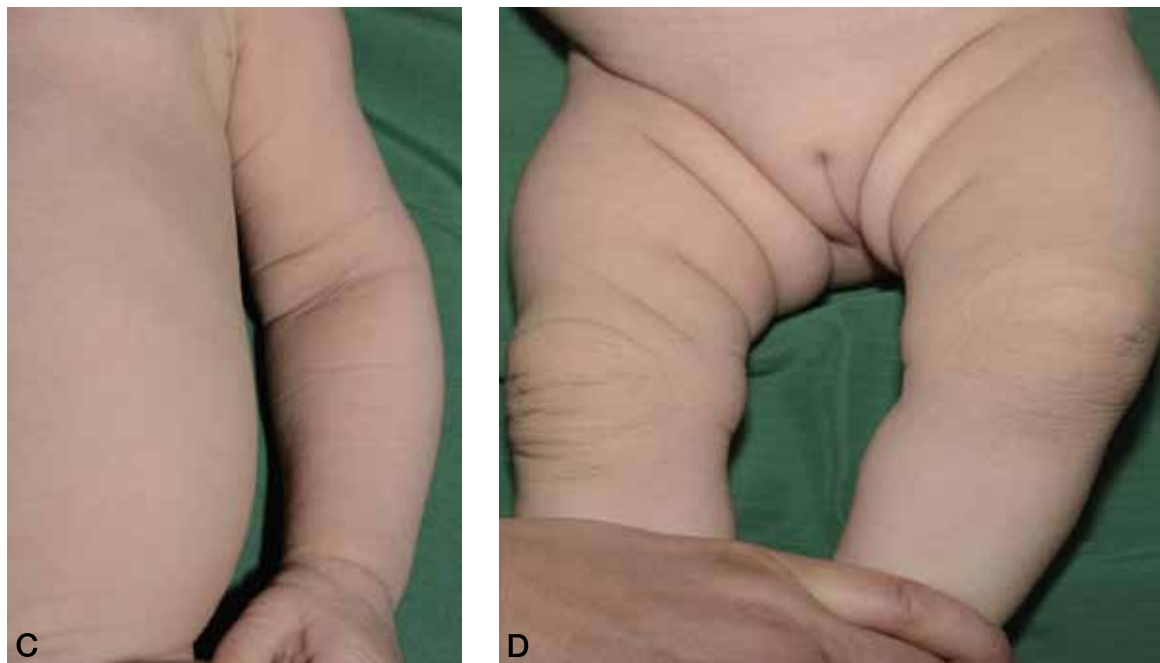
BESPREKING

Het SLS is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening. De Zweedse artsen Sjögren en Larsson beschreven in 1957 een cohort van 28 patiënten die zich presenteerden met de klinische trias van mentale retardatie, spastische diplegie en congenitale ichthyosis.¹ Deze patiënten hadden consanguine ouders. In 1988 werd er door Rizzo et al. een deficiëntie gevonden van het enzym vetaldehyde dehydrogenase (FALDH).² Dit FALDH-enzym katalyseert de oxidatie van langeketenvetaldehyden in kortere vetzuren. Als gevolg van de deficiëntie hopen de vetaldehyden zich op in de weefsels van het lichaam. Deze katalyse is essentieel voor de synthese van epidermale lipiden en voor katabolisatie van fosfolipiden in de hersenen. Zo ontstaat in de huid een lekkende waterbarrière die resulteert in ichthyosis.³ Tevens is FALDH betrokken bij de afbraak van pro-inflammatoire leukotriënen. Een opeenstapeling van leukotriënen kan bijdragen aan de pruritus.²

In 1996 werd de genetische basis van SLS ontrafeld door De Laurenzi et al. Het FALDH-gen, oftewel *ALDH3A2* ligt op chromosoom 17p11.2.⁴ Momenteel zijn er meer dan 70 verschillende mutaties in het *ALDH3A2*-gen gevonden bij SLS-patiënten afkomstig van 121 families.⁵



Figuur 1. A/B Collodion membraan bij geboorte.



Figuur 1. C/D Gegeneraliseerde ichthyosiforme hyperkeratose bij patiëntje na zes maanden.

De diagnose SLS wordt vaak gesteld op basis van de kliniek. Prematuriteit is het eerste kenmerk van SLS.⁶ Een foetus met SLS induceert zijn eigen (vroeg)geboorte door excretie van urine met actieve lipiden zoals leukotriënen in het vruchtwater.

Hierdoor ontstaat een inflammatoire respons waardoor de geboorte in gang wordt gezet.⁶

De ichthyosis ontwikkelt zich bij het merendeel van de patiënten met SLS congenitaal of vroeg na de geboorte. De neonatale huid presenteert zich vaak met een erythroderm aspect, dat zich ontwikkelt tot een gegeneraliseerde ichthyosiforme hyperkeratose gedurende de kinderleeftijd. De ichthyosis is met name zichtbaar in de flexuren, nek en onderbuik. Het gezicht wordt vaak gespaard. De hyperkeratose oogt klinisch als lichenificatie. De huid heeft daarbij een bruingelige verkleuring (figuur 1C, D). Tevens wordt regelmatig palmoplantaire keratodermie gezien.^{6,7} Het collodion membraan dat in deze casus gezien werd, is zeldzaam.⁵ De ichthyosis bij SLS veroorzaakt vaak jeukklachten.³ Verder ervaren patiënten vaak een warmte-intolerantie, mogelijk als gevolg van hypohydrosis.^{6,7}

De neurologische problemen bij SLS bestaan uit bilaterale spastische parese waarbij de onderste extremiteiten meer zijn aangedaan dan de bovenste. De meeste patiënten hebben cognitieve stoornissen en bereiken doorgaans een ontwikkelingsleeftijd van 5-6 jaar.⁶ Tevens hebben bijna alle patiënten met SLS een milde tot matige dysartrie. Patiënten met SLS ontwikkelen op vroege kinderleeftijd maculadystrofie. Bij oftalmoscopie worden op de fundus deposities van kristallen gezien, de zogenaamde 'glinsterende witte stippen'.^{6,8-10}

De diagnose SLS wordt bevestigd door een deficiëntie van het FALDH₃A₂-gen en door een mutatie in het ALDH₃A₂-gen.¹¹

Ten aanzien van de huidafwijkingen wordt geadviseerd dagelijks te smeren met ureumbevattende emollientia of andere keratolytische zalven om schilfering en jeukklachten te verminderen.¹²

Ureum verhoogt de wateropname door het stratum corneum en heeft keratolytische, antimicrobiële en jeukstillende effecten. Vanwege percutane absorptie wordt ureumzalf geadviseerd vanaf een leeftijd van 1 jaar.^{13,14} Naast lokale therapieën, is gebleken dat systemische behandeling met retinoiden effectief kan zijn.⁶ Ten slotte wordt gedacht dat opeenstapeling van leukotriënen bijdraagt aan de pruritusklachten. Onderzoek met zileuton, een leukotriënen B₄-inhibitor gaf in een kleine studie verbetering van de jeukklachten.¹⁵ Echter, over de precieze meerwaarde van dit middel in de dagelijkse praktijk is nog weinig bekend. Het verdere beleid bestaat uit symptomatische behandeling van de spasticiteit en daarmee preventie van ontwikkeling van contracturen. Tevens wordt doorgaans vanaf jonge leeftijd spraak- en taalontwikkeling gestimuleerd.

Bij ons patiëntje werd niet direct aan het SLS gedacht, mede omdat dit beeld zich maar zelden presenteert met een collodion membraan. De combinatie van een collodion membraan en prematuriteit, had ons op het juiste spoor kunnen zetten. De meeste kinderen met een collodion membraan worden namelijk à terme geboren,¹⁶ terwijl kinderen met SLS zich juist kenmerken door vroeggeboorte. Naar aanleiding van deze casus adviseren we dan ook, om juist bij prematuur geboren kinderen met een congenitale ichthyosis of een collodion membraan aan SLS te denken.

LITERATUUR

1. Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders; a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1957;113:1-112.

2. Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome. Impaired fatty alcohol oxidation in cultured fibroblasts due to deficient fatty alcohol: nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase activity. *J Clin Invest* 1988;81:738-44.
3. Rizzo WB. The role of fatty aldehyde dehydrogenase in epidermal structure and function. *Dermatoendocrinol* 2011;3:91-9.
4. Laurenzi V de, Rogers GR, Hamrock DJ, Marekov LN, Steinert PM, Compton JG, et al. Sjögren-Larsson syndrome caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1996;12:52-7.
5. Rizzo WB, Carney G. Sjögren-Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2). *Hum Mutat* 2005;26:1-10.
6. Fuijkschot J, Theelen T, Seyger MM, Graaf M van der, Groot IJ de, Wevers RA, et al. Sjögren-Larsson syndrome in clinical practice. *J Inher Metab Dis* 2012;35:955-62.
7. Gånemo A, Jagell S, Vahlquist A. Sjögren-Larsson syndrome: a study of clinical symptoms and dermatological treatment in 34 Swedish patients. *Acta Derm Venereol* 2009;89:68-73.
8. Bologna JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2 ed. 2008, Mosby, St. Louis, USA.
9. Willemsen MA, Graaf M van der, Knaap MS van der, Heerschap A, Domburg PH van, Gabreëls FJ, et al. MR imaging and proton MR spectroscopic studies in Sjögren-Larsson syndrome: characterization of the leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:649-57.
10. Fuijkschot J, Cruysberg JR, Willemsen MA, Keunen JE, Theelen T. Subclinical changes in the juvenile crystalline macular dystrophy in Sjögren-Larsson syndrome detected by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:870-5.
11. Willemsen MAAP, Ijlst L, Steijlen PM, Rottevel JJ, Jong JGN de, Domburg PHMF van, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Brain*, 2001, 124:7:1426-37.
12. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:351-64.
13. Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer H-J, Groll S, Traupe H. Efficacy of Urea Therapy in Children with Ichthyosis. A Multicenter Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Semilateral Study. *Dermatol* 1998;196:217-22.
14. Beverley DW, Wheeler D: High plasma urea concentrations in collodion babies. *Arch Dis Child* 1986;61:696-8.
15. Willemsen MA, Lutt MA, Steijlen PM, Cruysberg JR, Graaf M van der, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *J Eur J Pediatr* 2001;160:711-7.
16. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: An update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1362-74.

SAMENVATTING

In deze casus presenteren wij een prematuur kind met een collodion membraan. De diagnose sjögren-larsson-syndroom werd gesteld op basis van een deficiëntie van het vetaldehyde dehydrogenase enzym. Het sjögren-larssonsyndroom betreft een zeldzame autosomaal recessieve aandoening van het vetzuurmetabolisme die zich kenmerkt door ichthyosis, spasticiteit en mentale retardatie. Het beleid bestaat voornamelijk uit een symptomatische behandeling.

TREFWOORDEN

sjögren-larssonsyndroom

SUMMARY

We would like to present a case of a premature infant with a collodion membrane. The diagnosis Sjögren-Larsson syndrome was based on a fat aldehyde dehydrogenase deficiency. Sjögren-Larsson syndrome is a rare autosomal recessive disorder of fatty acid metabolism. It is characterized by a triad of clinical findings consisting of ichthyosis, spastic paraplegia and mental retardation. Treatment is mostly symptomatic.

KEYWORDS

Sjögren-Larsson syndrome

Idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG)

T.J. Groeneveld¹, S.W.J. Lardenoije², E.J. Steenbergen³, M.M.B. Seyger⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Radioloog, afdeling Radiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Tamara Groeneveld

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Tamara.Groeneveld@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een achtjarig meisje werd vanuit een perifeer ziekenhuis verwezen met een sinds twee maanden bestaande geleidelijk aan groter wordende asymptomatische blauwe zwelling op haar linkerwang waarvoor nog geen behandeling werd gegeven. Er was geen sprake geweest van een voorafgaand trauma of een insectenbeet. Tevens had zij een asymptomatische laesie op het linkerbovenoglid. Patiënte was niet ziek en had geen koorts. De voorgeschiedenis vermeldde behoudens eczeem geen bijzonderheden.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de linkerwang werd een nummulaire, onscherp begrensde, livide, elastische nodus gezien zonder tekenen van inflammatie. Op het linkerbovenoglid was een lenticulaire, erythemateuze, licht hyperkeratotische papel aanwezig. Er werden geen pustels of comedonen gezien (figuur 1A). Elders op het lichaam waren geen huidafwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Bij echografisch onderzoek werd een cutaan gelocaliseerde, echoarme laesie gezien omgeven door een redelijk scherp afgrensbaar meer echorijke rand. Er was geen sprake van (micro-)verkalkingen of flow in of rond de laesie.

Een biopt van de laesie op de linkerwang toonde een dicht middermaal tot diepdermaal gelegen infiltraat

en een relatief onaangedane oppervlakkige dermis en epidermis (figuur 2). Het infiltraat bestond voornamelijk uit lymfocyten en histiocyten met enkele bijgemengde plasmacellen. Daarnaast werd een niet necrotiserend granuloom met reuscellen gezien. Er werden geen basaloïde cellen, schimmelen of calcificaties gezien. In de APAS- en brown-hoppsskleuringen werden geen micro-organismen aangetoond. Kweken op (anaerobe) bacteriën, mycobacteriën en schimmels waren negatief.

Diagnose

Idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG).

Beleid en beloop

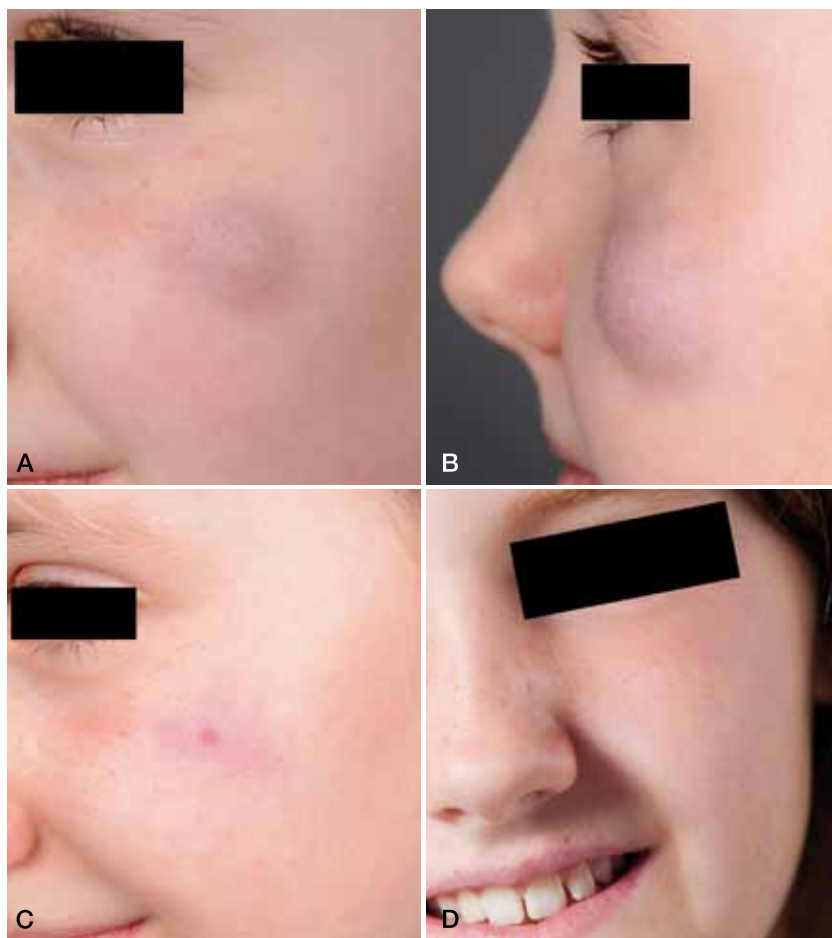
Op basis van de kliniek werd de diagnose IFAG vermoed. Ter uitsluiting van een pilomatricoma en ter geruststelling van de ouders, werd echografisch onderzoek verricht. Hiermee werd een pilomatricoma uitgesloten, maar de diagnose IFAG kon niet met zekerheid worden gesteld. Een expectatief beleid werd afgesproken.

Een maand na het eerste consult meldde patiënte zich opnieuw in verband met een snelle progressieve groei van de laesie op de linkerwang (figuur 1B). Vanwege de snelle groei werd besloten histopathologisch onderzoek te verrichten en kweken af te nemen. Bij afname van het biot werd de laesie ontlast en was er sprake van forse pusuitvloed, waaruit geen verwekkers werden gekweekt. Histopathologisch onderzoek kon passen bij de diagnose IFAG.

Bij follow-up na een half jaar werd een licht erythemateuze macula op de linkerwang gezien en was de laesie op het oog aanzienlijk kleiner geworden (figuur 1C). Een door patiënte opgestuurde foto van anderhalf jaar later laat geen huidafwijkingen meer zien (figuur 1D).

BESPREKING

Het idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG) wordt in de literatuur weinig beschreven, maar is geen zeldzame entiteit.¹ In 1999 werd IFAG als eerst beschreven in de Franse literatuur als *pyodermite froide du visage* omdat de laesie vergelijkbaar zou zijn met een koud abces in het gelaat. In 2001 werd deze benaming door Roul et al. gewijzigd in IFAG.^{1,2}



Figuur 1. (A) Ter plaatse van de linkerwang een livide elastisch aanvoelende nodus en op linkerbovenoglid een erythemateuze hyperkeratotische papel. (B) Follow-up 1 maand na het eerste consult, (C) een 0,5 jaar na het eerste consult, (D) 1,5 jaar na eerste consult.

IFAG is een diagnose die specifiek bij jonge kinderen wordt gesteld in de leeftijd variërend van 2 maanden tot 13 jaar.^{3,5} Het presenteert zich meestal als een verworven, chronische, pijnloze, rode tot lividekleurige nodus met een zachte of elastische consistentie.⁴ Er is meestal sprake van een solitaire nodus die over het algemeen gelokaliseerd is op het middengedeelte van de wang. In enkele gevallen is de laesie gelokaliseerd op een ooglid en moeilijk te differentiëren van een chalazion. Het beloop is chronisch en benigne. Er treedt spontane genezing op binnen enkele maanden tot jaren zonder littekenvorming.³ Er is geen sprake van predisponerende factoren, positieve familieanamnese of geassocieerde klinische kenmerken. Bij lokale incisie is sprake van pusuitvloed waarbij behoudens bij superinfecties, geen verwekkers worden aangetoond.⁵

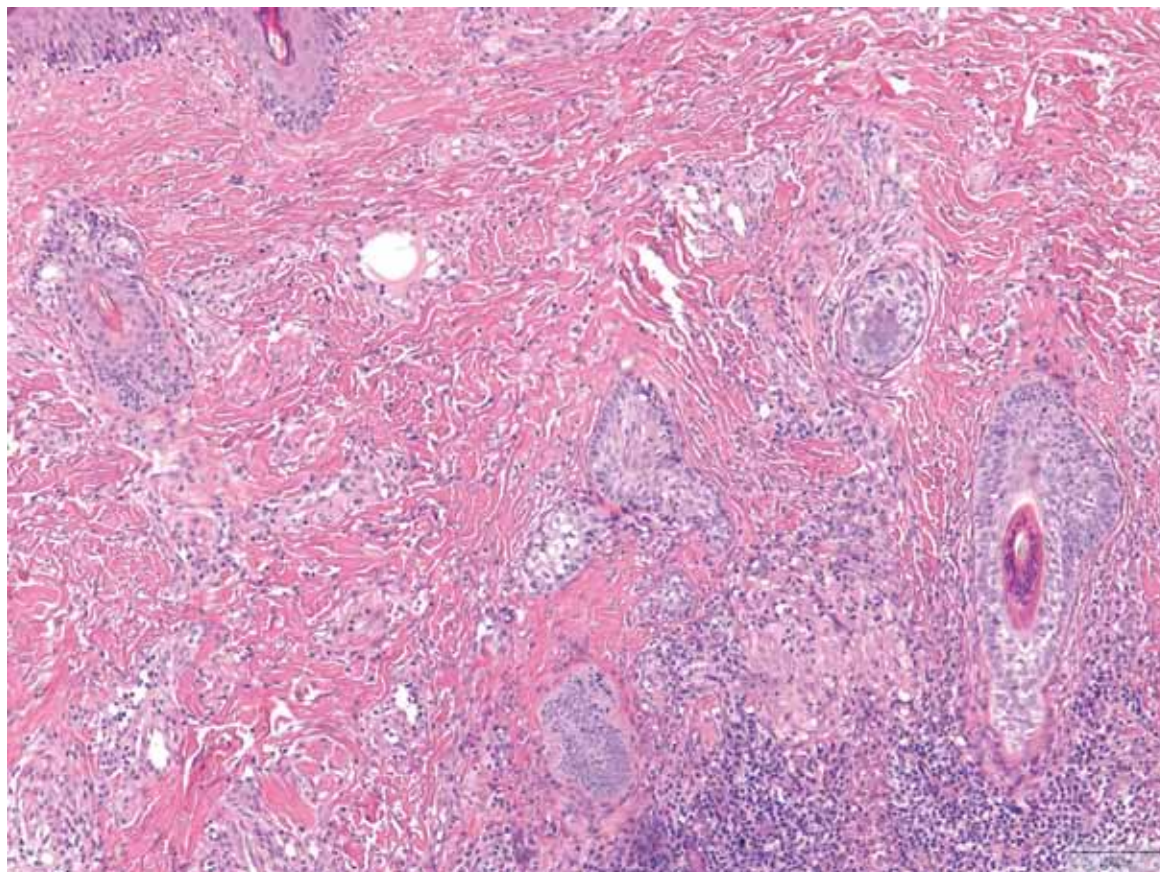
Bij echografie wordt een vrij aspecifiek beeld gezien met een scherp afgrensbare echoarme dermale laesie zonder calciumdeposities of microvercalceringen.^{2,5} Histopathologisch onderzoek toont een inflammatoir granuloom gelokaliseerd in de oppervlakkige en diepe dermis bestaande uit lymfocyten, histiocyten, neutrofielen, eosinofielen en vreemdlichaamreuscellen.^{3,6}

De etiologie van IFAG is onbekend. Een hypothese is dat er sprake is van een vreemdlichaamreactie

tegen een persisterend embryologisch restant in de dermis of tegen een epidermoïd cyste.⁵ Een andere hypothese is dat IFAG een subtype zou zijn van rosacea op de kinderleeftijd.^{3,5} Een recent gepubliceerd multicenter prospectief onderzoek van Prey et al. ondersteunt deze hypothese.⁷

Voor de differentiële diagnose kan met name gedacht worden aan een pilomatrixoma, infectieus abces, acne infantum en gezien de eerder genoemde hypothese, zou ook een rosacea overwogen kunnen worden. Minder waarschijnlijke overwegingen voor de differentiële diagnose zijn (epi-)dermoïdcyste, vasculaire malformatie, spitznaevus of juveniel xanthogranuloom.¹

Pilomatrixoma is bij kinderen een van de meest voorkomende benigne tumoren in het gelaat.⁵ Het is een adnextumor die uitgaat van de haarmatrix. Klinisch is er sprake van een meestal solitaire langzaam groeiende harde nodus waarbij de overliggende huid meestal huidskleurig of wit is met daarbij soms een blauwrode verkleuring. De grootte van de laesie varieert van 0,5 tot 5 cm in diameter.⁸ Maligne ontanding is met name bij kinderen erg zeldzaam. Behandeling bestaat meestal uit excisie omdat de laesie meestal niet spontaan geneest.⁹ Bij histopathologie is sprake van basaloïde cellen, schimcellen en calcificaties.⁹ Echografie van een pilomatrixoma laat een ovaalvormige solide laesie zien met een



Figuur 2. Histologisch beeld met een dicht middenmaal tot diepdermaal gelegen infiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en enkele plasmacellen en daarnaast een niet-necrotiserend granuloom met reuscellen.

echorijk centrum omgeven door een echoarme zone (zogenoemde targetlaesie) op de overgang van cutis naar subcutis. Karakteristiek voor een pilomatrixoma is de centrale calcificatie, goed herkenbaar door een slagschaduw achter de laesie.¹⁰ Door middel van een echo is een pilomatrixoma goed van IFAG te onderscheiden. Een infectieus abces is in tegenstelling tot IFAG niet pijnloos en er is sprake van inflammatie. Acne infantum gaat meestal gepaard met comedonen en erythemateuze papels.⁵ Behandeling van een IFAG is, vanwege de spontane genezing en het benigne beloop, niet geïndiceerd. Follow-up tot remissie wordt wel geadviseerd.² Concluderend is IFAG een verworven, meestal solitaire erythemateuze tot livide nodus met een zachte of elastische consistentie gelokaliseerd op een wang, die specifiek voorkomt bij jonge kinderen. Waarschijnlijk komt deze diagnose vaker voor dan de literatuur doet vermoeden. Het herkennen van dit huidbeeld kan belastende interventies bij een kind voorkomen.

LITERATUUR

1. Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, et al. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermitis froide du visage): a pediatric entity? *Arch Dermatol* 2001;137:1253-5.
2. Hiraldo-Gamero A, Vera-Casas A, Sanz-Trélles A. Idiopathic aseptic facial granuloma. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(7):635-6.
3. Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: a possible link? *Pediatr Dermatol* 2013;30(4):429-32.
4. Neri I, Raone B, Dondi A, Misciali C, Patrizi A. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 2013;30:109-11.
5. Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:705-8.
6. Martinez-Diaz GJ, Kim J, Bruckner AL. A toddler with facial nodules: a case of idiopathic facial aseptic granuloma. *Dermatol Online J* 2010;16:9.
7. Baroni A, Russo T, Faccenda F, Piccolo V. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. *Pediatr Dermatol* 2013;30(3):394-5.
8. Benharroch D, Sacks MI. Pilomatrixoma associated with epidermoid cyst. *J Cutan Pathol* 1989;16(1):40-3.
9. Yencha MW. Head and neck pilomatrixoma in the pediatric age group: a retrospective study and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;57:123-8.
10. Hughes J, Lam A, Rogers M. Use of ultrasonography in the diagnosis of childhood pilomatrixoma. *Pediatr Dermatol* 1999;16:341-4.

SAMENVATTING

Een casus van een achtjarig meisje met de diagnose idiopathisch faciaal aseptisch granuloom (IFAG) wordt beschreven. IFAG komt specifiek bij jonge kinderen voor en presenteert zich meestal als een pijnloze, solitaire, rode tot lividekleurige nodus met een zachte of elastische consistentie, die over het algemeen gelokaliseerd is op het middengedeelte van de wang. De laesie zal spontaan genezen binnen maanden tot een paar jaar, zonder littekenvorming. Hoewel IFAG weinig in de literatuur wordt beschreven, is het geen zeldzame entiteit. De etiologie van IFAG is onbekend. Overwegingen voor de differentiële diagnose zijn pilomatricoma, infectieus abces, acne infantum en rosacea. Een pilomatricoma kan door middel van een echo van een IFAG worden onderscheiden. Het herkennen van IFAG kan belastende interventies bij een kind voorkomen.

TREFWOORDEN

idiopathisch faciaal aseptisch granuloom – IFAG – pyodermite froide du visage

SUMMARY

An eight-year-old girl with an idiopathic facial aseptic granuloma (IFAG) is presented. IFAG occurs in young children, presenting as a painless, solitary, red to purplish nodule with a soft or elastic consistency, which is usually located in the mid cheek area. The lesion heals spontaneously within a few months to a few years without scarring. Though seldom reported in the literature, IFAG is not a rare entity. The etiology of IFAG is unknown. The differential diagnosis includes pilomatricoma, infectious abces, acne infantum and rosacea. A pilomatricoma can be differentiated from IFAG by means of ultrasonography. Early recognition of this skin condition may prevent aggressive interventions in a child.

KEYWORDS

idiopathic facial aseptic granuloma – IFAG – pyodermite froide du visage

Muckle-wellssyndroom

I. Seubring¹, E.P.A.H. Hoppenreijs², P.C.E. Hissink Muller³, M.M.B. Seyger⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Kinderarts, afdeling Reumatologie-Immunologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Kinderarts, afdeling Reumatologie-Immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Inge Seubring

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Inge.Seubring@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 17-jarige Kaukasische jongen werd op onze polikliniek gezien in verband met sinds tien jaar bestaande klachten van niet-jeukende huidafwijkingen op zijn extremiteiten, die na twee tot vijf dagen weer verdwenen. Deze huidafwijkingen traden een keer per maand op en gingen gepaard met hoge koorts (tot 40,8°C), vermoeidheidsklachten, keelpijn, rode ogen, hoofdpijn, buikpijn, myalgieën en artralgieën van



Figuur. 17-jarige jongen met op de bovenbenen symmetrisch verdeelde, scherp begrensde, erythemateuze plaques, met aan de randen een urticair aspect.

knieën en enkels. Er was geen duidelijke relatie met koude, warmte of inspanning en patiënt gebruikte geen medicatie. Behandeling met verschillende antihistaminica in het verleden waren niet effectief.

Onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werden op de bovenbenen symmetrisch verdeelde, scherp begrensde, erythemateuze plaques gezien met aan de randen een urticarieel aspect (figuur).

Histologisch onderzoek liet een beeld zien van een dens perivascular en interstitieel infiltraat, bestaande uit voornamelijk neutrofielen, enkele macrofagen en monocyt en opvallend weinig eosinofielen. Er was sprake van een mild dermaal oedeem.

Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde verhoogde inflammatoire parameters (CRP en BSE), een licht verlaagd hematocriet, een milde neutrofiële leukocytose en verhoogde serumconcentratie-amyloid-A (SAA). De nierfunctie was normaal. ANA, ENA en anti-DsDNA waren negatief. Een X-thorax en urinesediment waren niet afwijkend.

Vanwege de persisterende systemische klachten en het ontbreken van aanwijzingen voor een auto-immuun aandoening, werd onder verdenking van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS), DNA-onderzoek ingezet. Een mutatie in exon-3 van het *NLRP3*-gen werd gevonden, geassocieerd met CAPS.¹

Diagnose

Op basis van de kliniek werd bij deze jongen de diagnose muckle-wellssyndroom (MWS) gesteld. Het klinisch beeld en verloop in de tijd pasten niet bij het Familiële Koude Auto-inflammatoire Syndroom (FCAS) en het Chronisch Infantiel Neurologisch Cutaan Articulaire syndroom (CINCA-syndroom).

Beleid en beloop

Bij verdere analyse door de klinisch geneticus bleken ouders consanguin te zijn en moeder en zus ook de beschreven mutatie te hebben. Moeder heeft

tijdens haar kinderjaren episodes gehad met urticaria die toenamen onder invloed van koude met daarbij enige pijnklachten in de handen. De broer van moeder bleek ook urticaria onder invloed van koude te krijgen.

Aanvankelijk werd een behandeling gestart met naproxen en later Indocid. Omdat dit onvoldoende effectief was, werd gestart met anakinra 100 mg subcutaan, waarna de huidafwijkingen en artralgieën snel verdwenen. Ook de klachten van malaise en koorts verminderden snel. Helaas kreeg patiënt onder anakinra meerdere keren een herpesinfectie, waardoor dit middel tijdelijk gestopt moest worden. Bij herstarten van anakinra bleek de effectiviteit verminderd, waarop canakinumab 150 mg subcutaan iedere acht weken gestart werd. Dit had initieel een goed effect. Echter, de laatste maanden kreeg patiënt twee weken voor de volgende toediening toenemend klachten. Canakinumab wordt momenteel zeswekelijks toegediend. Patiënt krijgt een onderhoudsdosering aciclovir ter preventie van nieuwe herpesinfecties. Regelmatige laboratoriumonderzoeken toonden voornamelijk geen aanwijzingen van inflammatie meer en er werden geen aanwijzingen voor secundaire amyloïdose gevonden. Jaarlijkse controle bij de KNO- en oogarts lieten ook geen afwijkingen zien.

BESPREKING

Chronische urticaria komen, met een prevalentie van 0,5-1,0% in de Europese populatie, zeer veel voor.¹ Indien ze gepaard gaan met een atypische presentatie, niet reageren op antihistaminica en gezien worden in combinatie met andere systemische klachten, moet verder onderzoek verricht worden naar de aanwezigheid van een auto-immuunziekte of een auto-inflammatoire aandoening. Een positieve familieanamnese en afwijkende laboratoriumwaarden (zoals verhoogde ontstekingsparameters) zijn suggestief voor een van beide aandoeningen, terwijl een negatieve ANA en ENA een auto-immuunziekte minder waarschijnlijk maakt.

Tabel 1. Onderscheidende criteria tussen chronische urticaria en een urticarieel huidbeeld in het kader van een auto-inflammatoir syndroom. (Aangepast uit Krause et al., 2012¹ en wordt binnenkort gepubliceerd in 'Praktische Pediatrie').

Kenmerken urticariële rash	Chronische urticaria	Auto-inflammatoir syndroom
Kliniek	Papuleuze kwaddels, zwelling met rode hof	Plattere kwaddels, erythemateuze plaques, meer solide en stabielere laesies. Geen zwelling met rode hof
Locatie	Meestal asymmetrische distributie	Vrij symmetrische verdeling
Duur laesie	Transiënt (minuten-uren)	Uren, tot 24-48 uur
Jeuk	Ernstig	Kan afwezig zijn, meer branderig of pijnlijk
Angio-oedeem	Vaak geassocieerd	Zelden
Start symptomen	Alle leeftijden	Kinderleeftijd (erfelijke syndromen), volwassen leeftijd (verworven complexe stoornissen)
Ziekte duur	Enkele jaren	Voornamelijk levenslang
Reactie op antihistaminica	Matig-goed	Afwezig
Systemische symptomen	Geen	Recidiverende koorts, vermoeidheid, artralgie
Inflammatoire markers	Binnen normaal waarden	(Continu) verhoogd
Familieanamnese	Negatief	Vaak positief

Krause et al. (2012)¹ hebben recent duidelijke criteria opgesteld die kunnen helpen bij het maken van onderscheid tussen chronische urticaria en urticaria in het kader van een auto-inflammatoir syndroom (tabel 1). Urticariële laesies passend bij een auto-inflammatoir syndroom zijn vaak vlakker, meer solide, symmetrischer verdeeld, langer aanwezig en niet-jeukend. Angio-oedeem is vaak afwezig. Ook de histologie kan verschillend zijn.

CAPS zijn een groep van zeldzame auto-inflammatoire aandoeningen met een autosomaal dominant overervingpatroon met variabele penetrantie als gevolg van *gain-of-function*-mutaties in het *NLRP3*/*CIAS1*-gen, gelegen op chromosoom 1q44 dat codeert voor cryopyrine. Cryopyrine is een belangrijk inflammasoom in de regulatie van het innate-immuunsysteem, dat betrokken is bij apoptose en inflammatie. Het activeert pro-interleukine-1- β (pro-IL-1- β) dat tot een vijf keer verhoogde productie van interleukine (IL)-1- β kan leiden.²⁻⁶ Opvallend is dat dezelfde mutatie meerdere fenotypen kan geven. Bij 40-50% van de patiënten met CAPS worden geen mutaties gevonden. Een hypothese is dat er een genetische heterogeniteit (mozaïcisme) bestaat. Daarnaast kunnen mogelijk nog onbekende genen en omgevingsfactoren relevant zijn voor het fenotype.^{2,5}

CAPS kenmerkt zich door recidiverende inflammatoire episoden met koorts in combinatie met een scala aan andere symptomen zoals urticaria, buikpijn en artralgieën. Kenmerkend is dat naast de inflammatoire episoden er ook symptoomvrije perioden zijn.² Er zijn drie fenotypische overlapende vormen; FCAS, MWS en CINCA-syndroom. Deze drie fenotypen overlappen, maar verschillen in ernst (tabel 2). Het verschil tussen deze drie syndromen wordt dan ook vaak gesteld op basis van de ernst van de kliniek. Onderscheid is niet strikt en er

zijn families beschreven met kenmerken van zowel FCAS, MWS als CINCA-syndroom.^{2,3,6}

FCAS, ook wel familiale polymorfe koude eruptie en koude hypersensitiviteit, werd voor het eerst in 1940 beschreven en is de minst ernstige vorm. FCAS wordt gekenmerkt door episoden van koorts, urticaria, conjunctivitis, moeheid en artralgieën na blootstelling aan koude of plotselinge temperatuursverschillen. De symptomen zijn binnen 24 uur weer verdwenen en zelden treedt er progressie op naar amyloïdose.²⁻⁴

Muckle en Wells beschreven in 1962 voor het eerst een familie met klachten van urticaria, progressief perceptief gehoorverlies en amyloïdose in combinatie met een dominant overervingpatroon.⁷ MWS heeft een matig ernstig fenotype en wordt gekenmerkt door recidiverende episoden van koorts en niet-jeukende urticaria, die voornamelijk op bovenlichaam en extremiteiten aanwezig zijn en meestal binnen 24-48 uur verdwijnen. Bijkomende klachten zijn episcleritis, artralgieën of artriden en progressief bilateraal perceptief gehoorverlies, maar ook hoofdpijn, migraine en myalgieën. Bij 25-33% is amyloïdose een complicatie op langere termijn¹, net als hepatosplenomegalie en clubbing van de nagels. In tegenstelling tot het FCAS is er geen duidelijke trigger.^{2,3,5}

Het CINCA-syndroom is het ernstigste fenotype. Daar waar FCAS en MWS hereditair zijn, is het CINCA-syndroom meestal geassocieerd met sporadische mutaties. Het CINCA-syndroom werd in 1981 voor het eerst beschreven en is een congenitale aandoening met recidiverende koorts en niet-jeukende urticaria, die meestal ontstaan in de eerste week na de geboorte en blijvend aanwezig zijn. Veelvoorkomende complicaties zijn de chronische artropathieën ten gevolge van epifysaire overgroei, met daarnaast deformaties van de grote gewrichten

Tabel 2. Kenmerken cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS). (Aangepast uit Krause et al., 2012¹ en wordt binnenkort gepubliceerd in 'Praktische Pediatie').

Kenmerken	FCAS	MWS	CINCA-syndroom
Huidafwijkingen	Urticariële rash	Urticariële rash	Maculopapuleus exantheem > urticariële rash
Gen/ overervingpatroon	<i>NLRP3</i> / autosomaal dominant	<i>NLRP3</i> / autosomaal dominant	<i>NLRP3</i> / sporadisch of autosomaal dominant
Leeftijd tijdens ontstaan	Tijdens 1 ^e 6 maanden na geboorte	Kinderleeftijd tot adolescentie	Neonataal of vroege kinderleeftijd
Belangrijkste kenmerken	Symptomen voornamelijk getriggerd door koude	Sensorineurale gehoorverlies	Aseptische meningitis, artropathie
Urticarieel patroon	Aanwezig tot 24 uur	Aanwezig 24-48 uur, in combinatie met systemische symptomen	Continu, in combinatie met systemische symptomen
Risico op secundaire amyloïdose	Laag	25-33%	Laag
Complicaties		Sensorineurale doofheid in 40%	Chronische meningitis met neurologische schade, ernstige infecties
Behandeling	IL-1-blokker	IL-1-blokker	IL-1-blokker

Afkortingen: CAPS Cryopyrine Geassocieerde Periodieke Syndromen; FCAS Familiale Koude Auto-inflammatoire Syndroom; MWS Muckle-Wells syndroom; CINCA-syndroom Chronisch Infantiel Neurologisch Cutaan Articulair syndroom.

maar ook een zadelneus en micrognathie tot gevolg. Ook chronische meningitis, bilateraal papiloedeem, uveïtis, nervus-opticusatrofie leidend tot blindheid, perceptief gehoorverlies en mentale retardatie zijn hierbij bekend.^{2-4,6}

De zeldzaamheid en de overlap van symptomen met andere syndromen maakt de diagnose vaak moeilijk te stellen met een vertraging als gevolg. Algemeen screenend bloedonderzoek toont meestal verhoogde inflammatoire parameters, maar ook de serumconcentratie-amyloid-A en de waarden van pro-inflammatoire cytokinen kunnen verhoogd zijn. Daarnaast kunnen een licht verlaagd hematocriet en milde neutrofilie gevonden worden. De nierfunctie kan verminderd zijn en in het urinesediment kan proteïnurie gevonden worden.^{2,6}

Een huidbiopt is niet conclusief.¹ Histologie toont vasodilatatie, dermaal oedeem en een perivascular en/of peri-eccrien infiltraat met voornamelijk neutrofielen, monocyt en macrofagen in de reticulair dermis met een verhoogde expressie van bèta-2-integrines.^{5,6} Echter, bovenstaande histologische kenmerken worden ook beschreven bij andere neutrofiele urticariële dermatosen zoals adult-onset Still's disease, schnitzlersyndroom en systemische lupus erythematosus.⁵ In tegenstelling tot gewone urticaria, worden histologisch geen mestcellen gezien.⁶ Vasculitis van de kleine vaatjes passend bij een urticariële cellulitis in geen routine bevinding.⁵ Genetische testen kunnen routinematig tonen in het *NRPL3*-gen.^{1,6} Dit gen bevat negen exonen, waarbij de mutatie voornamelijk bestaat uit een missense mutatie in exon 3. Echter, bij patiënten waarbij geen mutatie in *NLRP3* gevonden wordt, wordt geadviseerd het hele *NRPL3*-gen te sequensen, aangezien er ook missense mutaties in exon 4 en 6 bekend zijn, dan wel sprake kan zijn van mozaïcisme.⁶ De differentiële diagnose bestaat onder andere uit andere auto-inflammatoire aandoeningen als ook koude contact urticaria. Bij deze laatste is de ijsblokjestest positief, terwijl bij CAPS patiënten geen lokale reactie gevonden wordt. Wel kan de ijsblokjestest bij CAPS na enkele uren koorts en een gegeneraliseerde rash uitlokken. In tegenstelling tot systemische Juvenile Idiopathische Arthritis (sJIA)/adult-onset Still's disease ontstaan de symptomen bij CAPS patiënten vaak op jongere leeftijd en vertonen deze een recidiverend beloop. Bij IL-1-receptor antagonist deficiëntie (DIRA) is er sprake van een pustulaire rash, gelijkend op pustulaire psoriasis. Schnitzler's syndroom ontstaat vaak op oudere leeftijd met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar, waarbij patiënten bij aanvullend onderzoek een monoklonale gammopathie hebben.⁶

Secundaire amyloidose is de meest ernstige complicatie als gevolg van overproductie van SAA, gesynthetiseerd door de lever als gevolg van IL-1β-stimulatie. Door constante activatie, zowel klinisch als subklinisch, kan een overschot aan SAA in verschillende organen neerslaan, met onder andere progressieve ernstige proteïnurie, nefrotisch syndroom en nierfalen tot gevolg, maar ook het centrale zenuwstelsel, lever en milt, spieren, hart en gastro-

intestinaal kunnen hierbij betrokken zijn.³

Tot voor kort was er geen goede behandeling voor patiënten met MWS. NSAID's en corticosteroïden gaven in sommige gevallen enige verbetering. Colchicine, methotrexaat, ciclosporine, azathioprine, cyclofosfamide en TNF-blokkers zijn niet effectief gebleken. Tegenwoordig is de behandeling gericht tegen de overproductie van IL-1. Anakinra, een recombinant humaan IL-1-receptorantagonist, remt zowel IL-1α als IL-1β door de competitieve binding met de IL-1-receptor type 1. De dosering is 2-4 mg/kg 1dd subcutaan, met een maximum dosering van 100 mg per dag. De korte halfwaardetijd vereist dagelijkse injecties, die meestal goed verdragen worden. De belangrijkste bijwerkingen zijn pijnlijke zwellingen ter plaatse van de injectie, hoofdpijn en neutropenie. Anakinra werkt snel en effectief; veel patiënten zijn binnen enkele dagen symptoomvrij en laboratoriumuitslagen zijn meestal binnen een week genormaliseerd.^{2,6,8} Anakinra is daarnaast ook effectief bij patiënten zonder de *NLRP3*-mutatie.

Canakinumab, een recombinant humaan anti-IL-1β monoclonaal antilichaam is ook effectief gebleken. Canakinumab reduceert de productie van IL-1β tot fysiologische waarden zoals in gezonde personen. Dosering is 150 mg subcutaan, of bij patiënten tussen de 15-40 kg lichaamsgewicht 2-4mg/kg subcutaan. Gezien de langere halfwaardetijd van 26 dagen, hoeft canakinumab maar een keer per acht weken toegediend te worden. Ook hier zijn de bijwerkingen mild, nasofaryngitis, gastro-enteritis, urineweginfecties en virale infecties, maar ook hoofdpijn, duizeligheid en milde injectieplaatsreacties kunnen voorkomen.⁵

LITERATUUR

1. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67(12):1465-74.
2. Appels CW, Kloppenburg M. [Muckle-Wells syndrome: a rare periodic fever syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(29):1628-31.
3. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013;2013:513782.
4. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S73-83.
5. Mueller SM, Itin P, Hausermann P. Muckle-Wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory? *Dermatol (Basel, Switzerland)*. 2011;223(2):113-8.
6. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma rep* 2011;11(1):12-20.
7. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235-48.
8. Haar N ter, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678-85.

SAMENVATTING

Het muckle-wellssyndroom (MWS) is een zeldzaam autosomaal dominant overervende auto-inflammatoire aandoening, waarin bij 50% van de patiënten een mutatie in het *NLRP3/CIAS1*-gen wordt gevonden. Dit gen codeert voor het eiwit cryopyrine, dat een ondersteunende rol speelt in een eiwitcomplex genaamd inflammasoom betrokken bij de interleukine (IL)-1- β regulatie. Mutaties in het *NLRP3/CIAS1*-gen leiden tot gedysreguleerde inflammatie. Echter, patiënten zonder aantoonbare mutatie zijn wat betreft klinische presentatie en respons op behandeling niet van degenen met een aantoonbare mutatie te onderscheiden.

MWS behoort samen met het Familiaire Koude Auto-inflammatoire Syndroom (FCAS) en het Chronisch Infantiel Neurologisch Cutaan Articulair syndroom (CINCA-syndroom) tot de Cryopyrine-Geassocieerde Periodieke Syndromen (CAPS).

De ziekte wordt gekenmerkt door episodes van koorts met urticaria, artralgieën, progressief perceptief gehoorverlies, papiloedeem, uveïtis of conjunctivitis en secundaire amyloïdose. Behandeling met IL-1-blokkerende medicatie (anakinra en canakinumab) is zeer effectief. Vroege herkenning van dit beeld is van belang om effectieve behandeling toe te passen en om potentieel ernstige langetermijncomplicaties zoals amyloïdosis te voorkomen. Bij kinderen met onbegrepen systemische klachten en atypische urticaria, die niet reageren op antihistaminica, moet worden gedacht aan MWS.

TREFWOORDEN

urticaria – periodieke koortsaanvallen – Muckle-wellssyndroom

SUMMARY

Muckle-Wells syndrome (MWS) is a rare autosomal dominant hereditary autoinflammatory condition, with a mutation found in the *NLRP3/CIAS1* gene in 50% of the patients. This gene codes for cryopyrine, a protein that plays a supporting role in the protein-complex called inflammasome, which is involved in the regulation of interleukin (IL)-1 β . Mutations in the *NLRP3/CIAS1* gene lead to dysregulated inflammation. However, patients without a detectable mutation are indistinguishable from patients with the mutation in clinical presentation and treatment response.

MWS, along with the Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) and Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome (CINCA-syndrome), belongs to the group of Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS).

The disease is characterized by episodes of fever with urticaria, arthralgias, progressive sensorineural hearing loss, papilledema, uveitis or conjunctivitis and secondary amyloidosis. Systemic IL-1 blocking medication (anakinra and canakinumab) is highly effective. Early recognition of the disorder is important in order to initiate effective treatment and to prevent potentially serious long-term complications such as amyloidosis. In children with an atypical presentation of urticaria who do not respond to antihistamines, and with unexplained systemic symptoms, the diagnosis MWS should be considered.

KEYWORDS

urticaria – periodic fever – Muckle-Wells syndrome

Een kind met een progressieve huidafwijking in de lumbosacrale regio

W.J. Huisman¹, M.M. van Rossum², K. Wehmeijer³, N. Koster⁴, W.A.M. Blokk⁵, M.M.B. Seyger²

¹ Dermatoloog i.o., Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Dermatoloog Gelre ziekenhuis, Apeldoorn

⁴ Patholoog i.o., Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁵ Patholoog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

W.J. Huisman

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Willem.Huisman@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een acht maanden oud jongetje werd voor een second opinion op onze polikliniek gezien in verband met een huidafwijking in de rechterflank. Op de leeftijd van drie maanden hadden ouders enkele harde witte plekjes opgemerkt, die toenamen in omvang en samenvloeiden. Het jongetje leek geen klachten te hebben van de huidafwijkingen. Omdat elders gedacht werd aan een gelokaliseerde sclerodermie, werd enkele maanden met clobetasoncrème behandeld zonder effect.

Zijn voorgeschiedenis was behoudens obstipatie blanco en patiënt ontwikkelde zich normaal. Zijn ouders waren niet consanguin en in de familie kwamen geen vergelijkbare afwijkingen voor.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ter plaatse van de rechterbil, doorlopend naar de rechterlies, een ongeveer twee handpalmengroot gebied met matig scherp begrensde huidkleurige tot wat bleke diepliggende vlakke confluerende noduli en nodi. Deze lagen los van de onderliggende structuren en veroorzaakten geen bewegingsbeperking van het rechterbeen. Het teken van Darrier en het pseudoteken van Darrier waren beide negatief. Elders op de huid waren geen afwijkingen zichtbaar, met name geen *ashleaf*-hypopigmentaties, *café au lait*-maculae,

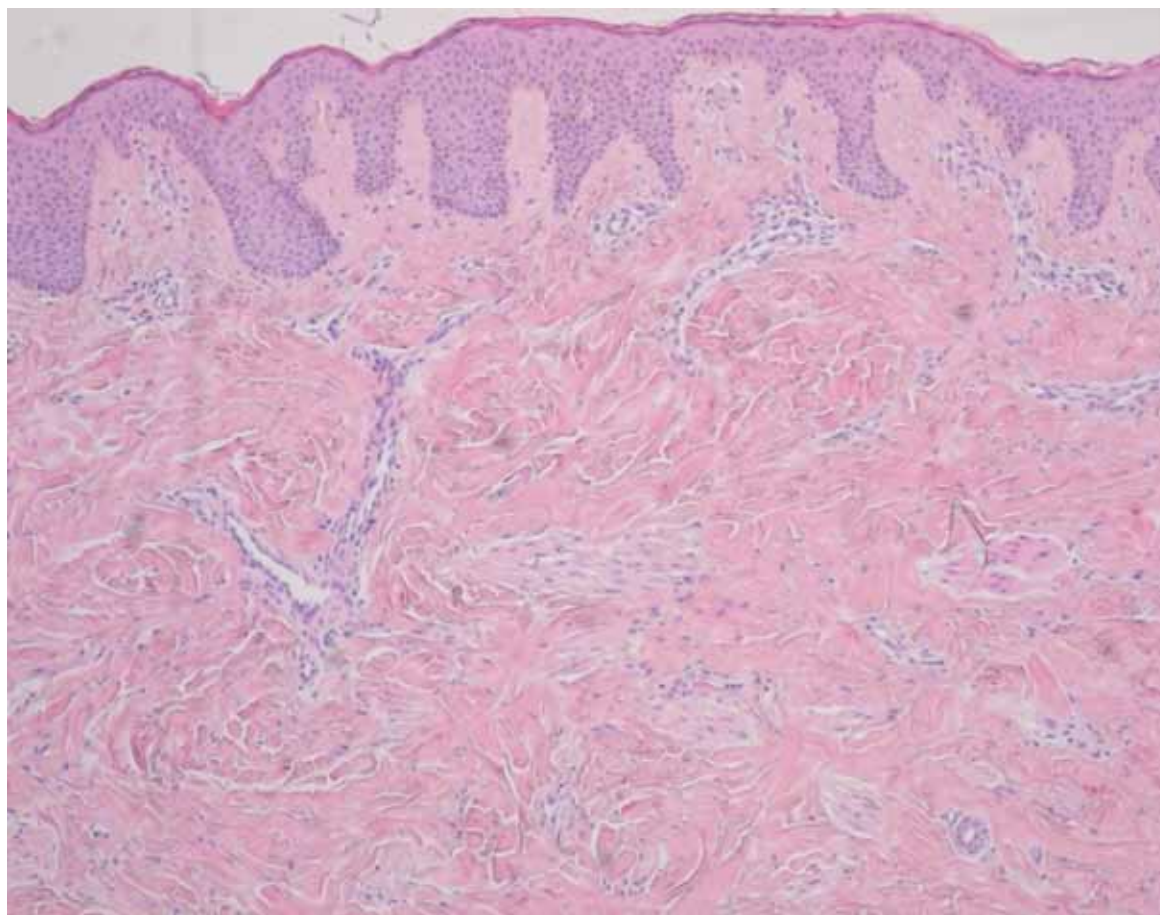
shagreen patch, faciale angiofibromen of periunguale fibromen. Ook aan de haren, tanden en nagels werden geen bijzonderheden gezien.

Aanvullend onderzoek

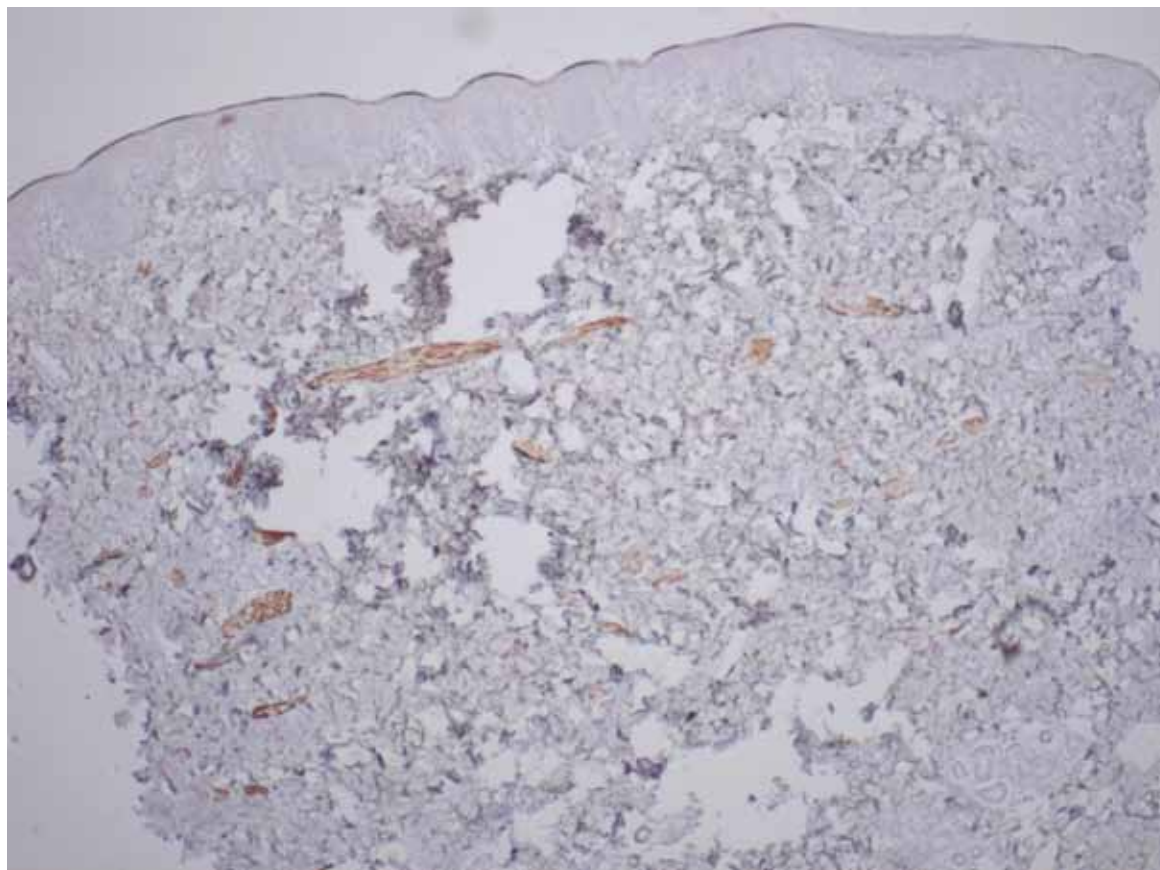
Histopathologisch onderzoek werd verricht bij een differentiële diagnose van bindweefselnaevus (naevus elasticus, collagenoom, naevus mucinosus), een gladspiercelhamartoom of een ander hamartoom. Bij histopathologisch onderzoek toonde de epidermis enige verlenging van de retelijsten met een milde basale hyperpigmentatie. In de dermis wat toename van vaatjes, maar vooral willekeurig verspreid bundeltjes van wat langgerekte eosinofiele cellen met ovaal ronde kernen passend bij gladde spiercellen zonder cytonucleaire atypie en mitotische activiteit. De verspreide ligging van losse spierbundels zonder onderlinge samenhang onderscheidt het gladde spiercelhamartoom van andere leiomyomateuze afwijkingen. Het collageen toonde in de H&E-coupe geen duidelijke afwijkingen (figuur 1). In de desminekleuring werd dit kenmerkende patroon van gladde spiercelbundels bevestigd (figuur 2). In de EvG-kleuring werden geen duidelijke afwijkingen aan het elastine of collageen gezien.

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld en het histopathologisch onderzoek werd de diagnose congenitaal gladspiercelhamartoom gesteld.



Figuur 1. H&E kleuring (50x): enige verlenging van de retelijsten met een milde basale hyperpigmentatie. In de dermis willekeurig verspreide bundeltjes van gladde spiercellen in een horizontale rangschikking.



Figuur 2. Desminekleuring (25x): horizontaal gerangschikte spierbundeltjes.

Beleid en beloop

De ouders van patiënt kregen uitgebreid uitleg over de benigne aard van deze huidafwijking en werden gerust gesteld. Een behandeling vond niet plaats. Patiënt werd na vier maanden eenmalig teruggezien om eventuele aanvullende vragen te kunnen beantwoorden. Er was een milde toename van beharing en enige hyperpigmentatie te zien ten opzichte van het eerdere huidbeeld (figuur 3A en B). Een expectatief beleid werd afgesproken.

BESPREKING

Het gladspiercelhamartoom werd voor het eerst beschreven door Stokes et al. in 1923 en in 1969 beschreef Sourreil het congenitaal gladspiercelhamartoom.^{1,2} Hamartoom stamt af van het Griekse hamartanein wat 'falen' of 'mislukken' betekent. Een hamartoom kan gedefinieerd worden als een meestal congenitale focale benigne proliferatie van cellen die normaal gesproken ook op de aangedane anatomische locatie voorkomen, maar in een afwijkende samenstelling gerangschikt zijn. Het gladspiercelhamartoom is een cutane ontwikkelingsanomalie die meestal ontstaat door een hyperplasie van de bij de haarfollikels gelegen gladde spiercellen, maar die ook uit kan gaan van de gladde spiercellen van de bloedvaten, lymfevaten of muscularis mamillae.³ Op basis van de grootste beschreven case-serie wordt de prevalentie geschat op 1 op 1000 tot 1 op 2700 nieuw geboren met een lichte voorkeur voor het mannelijk geslacht.⁴

Het gladspiercelhamartoom manifesteert zich vaak als een congenitale laesie in de lumbosacrale regio, maar wordt ook beschreven op de extremiteiten, in het gelaat, de borstregio en zelfs onder de voet-zool.⁵ Uitgebreide laesies worden als onderdeel van het *Michelin tire baby*-syndroom gezien.^{6,7} Minder frequent worden verworven gladspiercelhamartomen gezien, waarbij ze veelal op volwassen leeftijd worden gediagnosticeerd.^{8,9} Er zijn enkele zeldzame gevallen gemeld waarbij het gladspiercelhamartoom



Figuur 3A en B. Matig scherp begrensde huidkleurige tot wat bleke diepliggende vlakke confluerende noduli en nodi, met na vier maanden enige hyperpigmentatie en hypertrichose.

Tabel. Classificatie van bindweefselnaevi (overgenomen uit: McCuaig et al. J Am Acad Dermatol 2012)

Overerving	Collageen	Elastine	Proteoglycanen
Verworven	Eruptieve collagenomen Niet familiale (geïsoleerde) collagenomen Proteus syndroom	Niet familiale (geïsoleerde) elastomen	Gelocaliseerde naevus mucinosis
Erfelijk	Familiaire collagenomen AD Buschke-ollendorfsyndroom AD Shagreen patch bij TS AD MEN 1 AD	Familiaire elastomen Buschke-ollendorfsyndroom AD	Familiaire naevus mucinosis

AD: Autosomal dominant, MEN1: multiple endocrine neoplasia type 1, TS: tubereuze sclerose.

bij verschillende leden van dezelfde familie werd gezien, echter een genetisch defect werd vooralsnog niet aangetoond.^{10,11} Klinisch manifesteert het gladspiercelhamartoom zich als asymptomatische, huidskleurige of licht gepigmenteerde (confluerende) vlakke noduli of nodi, soms met vellusbeharing. De mate van pigmentatie en beharing is variabel. Bij sommige patiënten ontstaat er als resultaat van samentrekking van de toegenomen onderliggende gladde spiercellen een kortdurende elevatie, induratie, erytheem of pilo-erectie na wrijven over laesie, ook wel pseudoteken van Darrier genoemd.¹² Dit kan waardevol zijn bij het differentiëren tussen andere overwegingen voor de differentiële diagnose, maar is niet pathognomonisch. Het pseudoteken van Darrier neemt vaak af in de loop van de tijd. Histopathologisch onderzoek van het gladspiercelhamartoom toont een toename van bundelsgewijs gerangschikte gladde spiercellen willekeurig verspreid in de reticulair dermis met soms uitbreiding tot in de subcutis.

Soms is er enige basale hyperpigmentatie, acanthose of papillomatose van de overliggende epidermis. De gladde spiercellen kunnen duidelijker zichtbaar gemaakt worden middels de desmine-, masson-trichroom-, of α -smooth muscle actinekleuring.³ Het beloop van gladspiercelhamartoom kan initieel enige toename in omvang en pigmentatie laten zien, maar uiteindelijk nemen de hypertrichose, induratie en hyperpigmentatie vaak af in de tijd. Maligne ont-aarding werd nooit beschreven. Chirurgische excisie of andere interventies zijn gezien de benigne aard af te raden en alleen in overweging te nemen vanuit cosmetisch oogpunt op verzoek van de patiënt. De differentiële diagnose kan, afhankelijk van de klinische presentatie, bindweefselnaevus, naevus van Becker, epidermale naevus, een congenitale melanocytaire naevus, solitair mastocytroom, café au lait-macula, of een piloleiomyoom omvatten. De belangrijkste differentiaaldiagnostische overweging is de bindweefselnaevus. Bij dit hamartoom is er sprake van een abnormale proliferatie van de componenten van de dermale extracellulaire matrix: het collageen, elastine of de proteoglycanen. Recent werd een bruikbare classificatie van de bindweefselnaevi gepubliceerd (tabel 1).¹³ Het is vooral van belang een bindweefselnaevus in het kader van een syndroom (tubereuze sclerose [TS], buschke-ollendorfsyndroom, of MEN1) uit te sluiten. Een goede (familie)anamnese en lichamelijk onderzoek naar ashleafhypopigmentaties, faciale angiofibromen,

periunguale fibromen en café au lait-maculae is dus van belang. Als aan het buschke-ollendorfsyndroom gedacht wordt, kan men overwegen röntgenfoto's te maken om osteopoikilose aan te tonen.

Met name de naevus van Becker kan lastig te onderscheiden zijn van het gladspiercelhamartoom. Vanwege de overlappende klinische en histopathologische kenmerken worden de beide beelden door veel auteurs gezien als onderdeel van een spectrum, met aan de ene zijde de naevus van Becker en aan de andere zijde van het spectrum het gladspiercelhamartoom, en daartussen worden laesies beschreven met een wisselende mate van gladdespiercelproliferatie, pigmentatie en haargroei.¹⁴ Bepaalde kenmerken maken het echter mogelijk om enig onderscheid te maken tussen beide. De naevus van Becker ontstaat vaak in de puberteit of op jongvolwassen leeftijd in de schouderregio, laat altijd een (toenemende) hyperpigmentatie en hypertrichose zien en histologisch staan met name de epidermale component (basale hyperpigmentatie, acanthose en verlenging van de retelijsten) en hypertrichose op de voorgrond. Een toename van het aantal gladde spiercellen kan aanwezig zijn, maar dit is lang niet altijd het geval. Bij het gladspiercelhamartoom daarentegen staat de toename van gladde spiercellen op de voorgrond, zijn zowel de hyperpigmentatie als de hypertrichose niet altijd aanwezig, of kunnen deze kenmerken in de loop der jaren juist afnemen of zelfs verdwijnen.^{15,16} Vanwege het op de voorgrond staan van de gladdespierceltoename in vergelijking tot de epidermale afwijkingen in combinatie met de jonge leeftijd van patiënt, was er in gepresenteerde casus een voorkeur voor een diagnose gladspiercelhamartoom in plaats van voor een naevus van Becker.

Het stellen van de diagnose gladspiercelhamartoom op basis van het klinisch beeld kan vanwege de vaak subtiele kenmerken en het ontbreken van specifieke diagnostische criteria erg lastig zijn. Histologisch onderzoek zal nodig zijn om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Als echter op basis van de anamnese en het lichamelijk onderzoek een bindweefselnaevus in het kader van een syndroom (met name TS) kan worden uitgesloten, is het nut van aanvullend histologisch onderzoek twijfelachtig, omdat het geen therapeutische consequenties heeft. Vanzelfsprekend kan het verzoek van ouders om de exacte diagnose te willen weten een reden zijn om toch histologisch onderzoek te verrichten. Dit laatste was ook bij onze casus het geval.

LITERATUUR

1. Stokes JH. Naevus pilaris with hyperplasia of the nonstriated muscle. *Arch Dermatol Syph* 1923;7:479-81.
2. Soureil MMP, Beylot MC, Delfour MM. Hamartome par hyperplasie des muscles arrecteurs des poils chez un nourisson d'un mois. *Bull Soc Fr Dermol Syph* 1969;76:602.
3. Kooten EO van, Hage JJ, Meinhardt W, Horenblas S, Mooi WJ. Acquired smooth-muscle hamartoma of the scrotum: a histological simulator? *J Cutan Pathol* 2004;31:388-92.
4. Zvulunov A, Rotem A, Merlob P, et al. Congenital smooth muscle hamartoma: prevalence, clinical findings, and follow up in 15 patients. *Am J Dis Child* 1990;144:782-4.
5. Lee D, Kim SH, Hong SK, Sung HS, Hwang SW. A Case of Acquired Smooth Muscle Hamartoma on the Sole. *Ann Dermatol*. 2009;21(1):78-80.
6. Palit A, Inamadar AC. Circumferential skin folds in a child: A case of Michelin tire baby syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:49-51.
7. Schnur ,et al. Variability in the Michelin tire syndrome: A child with multiple anomalies, smooth muscle hamartoma, and familial paracentric inversion of chromosome 7q. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:364-70.
8. Darling TN, Kamino H, Murray J. Acquired cutaneous smooth muscle hamartoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:844-5.
9. Morales-Callaghan A, Vila JB, Cardenal EA, Bernier MA, Fraile HA, Miranda-Romero A. Acquired cutaneous smooth muscle hamartoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1): 142-3.
10. Guilandri L, Cambiaghi S, Ermacora E, Tadini G, Gianotti R, Caputo R. Multiple familial smooth muscle hamartoma. *Pediatr Dermatol* 2001;18:17-20.
11. García-Gavín J, Pérez-Pérez L, Allegue F, Pérez-Pedrosa A, Ortiz-Rey J, Zulaica A. Multiple congenital familial smooth muscle hamartoma in two siblings. *Dermatology Online Journal* 18(5).
12. Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: Clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:477-94.
13. McCuaig C, Vera C, Marcoux D, Hatami A. Connective tissue nevi in children: Institutional experience and review. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):890-7.
14. Jang HS, Kim MB, Oh CK, Kwon KS, Chung TA. Linear congenital smooth muscle hamartoma with follicular spotted appearance. *Br J Dermatol* 2000;142:138-42.
15. Grau-Massanes M, Raimer S, Colome-Grimmer M, Yen A, Sanchez RL. Congenital smooth muscle hamartoma presenting as linear atrophic plaque: case report and review of literature. *Pediatr Dermatol* 1996;13: 222-5.
16. Haydeh G, Massoud A, Pedram N. Multiple smooth muscle hamartoma: case report and review of the literature. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):68-71.

SAMENVATTING

Het gladspiercelhamartoom is een benigne congenitale of verworven laesie die zich meestal manifesteert in de lumbosacrale regio met confluerende vlakke noduli of nodi en soms een milde hyperpigmentatie en hypertrichose. Een zeer brede variatie in klinische presentatie is mogelijk. De belangrijkste klinische differentiaaldiagnostische overwegingen zijn de bindweefselnaevus en de naevus van Becker. Indien op basis van de anamnese en het lichamelijk onderzoek een bindweefselnaevus in het kader van een syndroom kan worden uitgesloten, is histologisch onderzoek niet strikt noodzakelijk, tenzij men de diagnose met zekerheid wil stellen.

TREFWOORDEN

gladspiercelhamartoom – congenitaal

SUMMARY

Smooth muscle hamartoma is a benign congenital or acquired lesion that usually manifests in the lumbosacral area, with merging flat topped nodules with occasional mild hyperpigmentation and hypertrichosis. A large variation in the clinical presentation is possible. The most important clinical differential diagnosis includes the connective tissue nevus and Becker's nevus. If a connective tissue nevus as a sign of a syndrome can be excluded by the patients history and physical examination, histopathologic examination is not necessary, unless one wants to make sure of the diagnosis.

KEYWORDS

smooth muscle hamartoma – congenital

Noonansyndroom met multipiele lentigines, oftewel het LEOPARD-syndroom

H.D. de Koning¹, M.M.B. Seyger², C.M. Kets³, C.J.A.M. van der Burgt³, M.M. van Rossum²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Klinisch geneticus, afdeling Klinische genetica, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Heleen D. de Koning

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Heleen.deKoning@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 30-jarige man werd wegens verdenking op neurofibromatose naar onze genodermatologiepoli verwezen, aangezien hij honderden lentigines en enkele café au lait-maculae had. Patiënt gaf aan dat de pigmentvlekken sinds zijn kindertijd bestonden en waren toegenomen in aantal, zonder dat er sprake was van overmatige zonexpositie. Zijn voorgeschiedenis vermeldde oorontstekingen beiderzijds, evenwichtsstoornissen, oorsuizen, een hypermetropie en een myoop oog, en een recent gediagnosticeerde lichen planopilaris, die was ontdekt na het afscheren van zijn haar een jaar geleden. De moeder van zijn vader zou eveneens veel pigmentvlekken hebben gehad. De verdere familieanamnese tot in de tweede graad liet geen bijzonderheden zien. Patiënt had speciaal onderwijs gevolgd op jonge leeftijd en was na het voortgezet middelbaar beroepsonderwijs gaan werken in de bouw en als logistiek medewerker.

Dermatologisch onderzoek

Over het gehele lichaam (inclusief behaarde hoofd, liezen, scrotum, billen en palmoplantair) zagen wij honderden diffuus verspreide miliaire tot lenticulaire, ronde, licht- tot donkerbruine maculae, en op zowel de rug als de nates enkele grotere licht-



Figuur 1 en 2. Lentigines en café noir-maculae.

tot donkerbruine grillige maculae (tot 4x1,5 cm) (figuur 1 en 2). Het mondslijmvlies toonde geen afwijkingen. Er was sprake van enig hypertelorisme,

een normale schedelomvang en normale stand en vorm van de oren. Op het behaarde hoofd zagen wij diffuus verspreide lenticulaire tot nummulaire alopetische arealen met perifolliculair erytheem, folliculaire plugging en verlittekening. Op rug en schouders bevonden zich tientallen miliare folliculair gebonden huidkleurige papeltjes met minimale hyperkeratose. Patiënt had een pectus excavatum, een geringe buffalo hump, pedes plani en clinodactylie van digiti IV en V van de voeten. De onderbenen waren dun, met mogelijk verminderd subcutaan vet en verminderde spierrmassa. De pretibiale huid deed beiderzijds atrofisch aan. De genitalia waren niet afwijkend en er waren geen neurofibromen. Samenvattend identificeerden wij de volgende activerende gegevens: 1) honderden lentiginos ook op niet-zonbeschenen huid, palmoplantair en op behaarde hoofd; 2) café-au-lait/café noir-maculae; 3) hypertelorisme; 4) astigmatisme; 5) pectus excavatum; 6) atrofische kuitspieren; 7) clinodactylie; 8) buffalo hump; 9) keratosis pilaris; 10) tinnitus; en 11) lichen planopilaris.

Aanvullend onderzoek

Op basis van de combinatie van honderden lentiginos, café noir-maculae en het hypertelorisme, bestond een sterke verdenking op het LEOPARD-syndroom, dat men sinds kort aanduidt met de term noonansyndroom met multiële lentiginos. Derhalve verrichtten wij mutatieanalyse van *PTPN11*, *RAF1* en *BRAF*. Er werd een c.1403C>T p.(Thr468Met) missense mutatie gevonden in het gen *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11* (*PTPN11*). In verband met een verhoogd risico op hypertrofische cardiomyopathie en pulmonaal klepstenose werd patiënt verwezen naar de cardioloog. Hierbij werden geen afwijkingen geconstateerd. De oogarts bevestigde de aanwezigheid van enig hypertelorisme, maar vond geen aanwijzingen voor het anamnestiche astigmatisme. Patiënt werd voor analyse van het gehoor terugverwezen naar zijn KNO-arts.

Diagnose

LEOPARD-syndroom

BESPREKING

LEOPARD is een acroniem dat staat voor lentiginos, electrocardiogramafwijkingen, oculair hypertelorisme, pulmonale stenose, abnormale genitalia, groeiretardatie en gehoorverlies. Synoniemen voor het LEOPARD-syndroom zijn noonansyndroom met multiële lentiginos, multiële-lentiginosyndroom, progressieve cardiomyopathische lentiginose, en cardiocutaansyndroom. Er zijn wereldwijd ongeveer tweehonderd casus beschreven.¹ De klinische criteria voor het stellen van de diagnose zijn: multiële lentiginos en minimaal twee van de volgende categorieën: huidafwijkingen, hartafwijkingen, genito-urinaire afwijkingen, endocrinologische afwijkingen, neurologische defecten, cefalofaciale

dysmorphieën, groeiretardatie, skeletafwijkingen, en positieve autosomaal dominante familieanamnese. In de afwezigheid van lentiginos dienen naast de positieve familieanamnese drie andere kenmerken aanwezig te zijn.²

Multiple lentiginos kunnen reeds bij de geboorte aanwezig zijn, maar ontstaan meestal in de vroege kindertijd, waarna zij toenemen in aantal. Dit bemoeilijkt het stellen van de diagnose bij zuigelingen, waardoor op deze leeftijd het herkennen van karakteristieke faciale dysmorphieën (hypertelorisme, ptosis, laagstaande of dysmorphe oren) van belang is.³ De distributie van de lentiginos is gegeneraliseerd op zowel zonbeschenen als bedekte huid, inclusief genitaliën, handpalmen en voetzolen. De lentiginos verschillen klinisch van sproeten doordat zij persisteren en op niet-zonbeschenen huid voorkomen en histopathologisch door lokale epidermale acanthose en hyperplasie van melanocyten.⁴ Het risico op maligne ontanding van de lentiginos of het de novo ontstaan van melanomen bij het LEOPARD-syndroom is onbekend. Er zijn twee casus van maligne melanoom beschreven in patiënten met LEOPARD-syndroom; bij een van hen werd tevens een somatische *BRAF*-mutatie gevonden in de tumor.^{5,6} In tegenstelling tot de lentiginos zijn de grotere, grillige café au lait-maculae wel bij 75% van de patiënten tijdens de eerste levensmaanden al aanwezig.³ Door een deel van de auteurs worden deze café au lait-maculae in verband met het opvallend donkere aspect 'café noir-maculae' genoemd. Mogelijk betreft het hier een spectrum van lentiginos tot congenitale naevi naevocellulares, aangezien histopathologisch onderzoek beide entiteiten heeft vastgesteld in deze maculae.⁷

Hoewel de in het acroniem opgenomen kenmerken vaak voorkomen (lentiginos > 90% en hypertelorisme 100%), kunnen vele andere kenmerken voorkomen. Potentieel levensbedreigende hypertrofische cardiomyopathie wordt bij 87% van de patiënten gevonden, milde leerproblemen bij 30%, pterygium colli bij 37%, een kippenborst of trechterborst bij 75%, café noir-maculae bij 70–80%, en verder worden clinodactylie en een verminderd gezichtsvermogen beschreven.⁸ Door de heterogeniteit en onbekendheid van het syndroom wordt de diagnose vaak laat gesteld, wat met name cardiologisch gezien een risico inhoudt.⁹ Bij onze patiënt was slechts sprake van twee van de kenmerken uit het acroniem en vier van de andere kenmerken. Of de overige activerende gegevens (atrofische kuitspieren, keratosis pilaris, lichen planopilaris) deel uitmaken van het klinische spectrum van het LEOPARD-syndroom, is niet duidelijk. Er is een casus beschreven van een patiënte met alopetische arealen op de scalp, maar het is niet duidelijk of het hier ook lichen planopilaris betrof.¹⁰ De genodermatologische differentiaaldiagnose bij multiële lentiginos omvat het carneycomplex, peutz-jegherssyndroom, neurofibromatose type 1 en gegeneraliseerde lentiginose zonder geassocieerde extracutane afwijkingen, waarvan wij de eerste drie kort zullen toelichten.

Componenten van het carneycomplex waren voorheen bekend onder het acroniem NAME-syndroom (naevi, atriale myxomen, myxoïde neurofibromen, epheliden) en LAMB-syndroom (lentigines, atriale myxomen, mucocutane myxomen, blauwe naevi). Het carneycomplex erft autosomaal dominant over en bestaat uit multiple lentigines waarbij nieuwvormingen kunnen voorkomen, waaronder myxomen van huid, hart en borst, melanotische schwannomen, epithelioïde blauwe naevi van huid en mucosa, groeihormoonproducerende hypofyseadenomen en testiculaire sertoliceltumoren. Het peutz-jeghers-syndroom wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het serine/threonine kinase *STK11*-gen dat functioneert als een tumorsuppressorgen. Hierbij zijn lentigines aanwezig op lippen, buccale mucosa, conjunctivae en vingers. Tevens is er sprake van gastro-intestinale poliposis en bestaat een verhoogde kans op tumoren van het maag-darmstelsel, uterus, ovaria, mammae en pulmones.⁴ Neurofibromatose type 1 is een autosomaal dominant overervende aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het *NF1*-gen, dat codeert voor het tumorsuppressoreiwit neurofibromine. De criteria voor de klinische diagnose zijn de aanwezigheid van twee of meer van de volgende kenmerken: 1) minimaal zes café au lait-maculae (> 5 mm prepubertaal, > 15 mm postpubertaal); 2) minimaal twee neurofibromen of één plexiform neurofibroom; 3) axillaire of inguinale lentigines; 4) opticusglioos; 5) minimaal twee lischnoduli in de iris; 6) specifieke botlaesies; 7) eerstegraadsfamilielid met neurofibromatose type 1.⁸ Op basis van het klinische beeld zijn deze ziektebeelden vaak te onderscheiden van het LEOPARD-syndroom, maar er zijn casus beschreven van patiënten die voldeden aan de criteria voor *NF1*, maar LEOPARD-syndroom bleken te hebben.¹¹ De overerving van het LEOPARD-syndroom is autosomaal dominant, met kiembaanmutaties met complete penetrantie en variabele expressie, maar bij meer dan 50% betreft het de novo-mutaties. In 90% van de gevallen wordt een mutatie gevonden in het *PTPN11*-gen, dat deel uitmaakt van de *rat sarcoma-mitogen-activated protein kinase* (RAS-MAPK)-signaaltransductieroute, die betrokken is bij onder andere celdeling, differentiatie, apoptose en organogenese. Bij 10% wordt een mutatie in *RAF1* of *BRAF* gevonden, genen die deel uitmaken van dezelfde signaaltransductieroute.¹ Syndromen die veroorzaakt worden door mutaties in de RAS-MAPK-signaltransductieroute worden ook RASopathieën of neuro-cardio-faciaal-cutane syndromen genoemd. Bij deze syndromen bestaat een fenotypische overlap qua afwijkingen in het gelaat, hart, huid en ogen, alsmede groeiretardatie, wisselende mate van mentale retardatie en een

verhoogd risico op het ontstaan van maligniteiten.⁸ Voorbeelden zijn eerder genoemde neurofibromatose type 1, alsmede het noonansyndroom, waarbij onder andere groeiretardatie, congenitale hartafwijkingen en fertiliteitsproblemen in wisselende mate tot uiting komen. Interessant is dat het noonansyndroom in 50% van de gevallen veroorzaakt wordt door mutaties in *PTPN11*. In het noonansyndroom betreft het activerende mutaties, terwijl het bij het LEOPARD-syndroom inactiverende mutaties zijn. Tot besluit: wees bedacht op het LEOPARD-syndroom indien er sprake is van honderden donkere lentigines die bestaan sinds de kinderleeftijd, zeker indien die samengaan met café noir-maculae en hypertelorisme. Denk bij deze patiënten aan het synoniem cardiocutaansyndroom, aangezien u als dermatoloog een belangrijke rol kunt spelen in vroegtijdige herkenning van het risico op de ontwikkeling van hypertrofische cardiomyopathie.

LITERATUUR

1. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-lentigines-syndrome>.
2. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1976;60:447-56.
3. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genetics Part A* 2006;140:740-6.
4. Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Familial cancer* 2011;10:481-90.
5. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Arakawa C, Yoshida R, Ogata T. Malignant melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: identification of a germline *PTPN11* mutation and a somatic *BRAF* mutation. *Br J Dermatol* 2007;157:1297-9.
6. Cheng YP, Chiu HY, Hsiao TL, Hsiao CH, Lin CC, Liao YH. Scalp melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: possible implication of *PTPN11* signaling in melanoma pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e186-7.
7. Rodriguez-Bujaldon A, Vazquez-Bayo C, Jimenez-Puya R, et al. LEOPARD syndrome: what are café noir spots? *Ped Dermatol* 2008;25:444-8.
8. J.L. Bologna JLJ, J.V. Schaffer. *Dermatol*; 2012 p 776 and 932.
9. Staub J, Behnecke A, Leverkus M. Delayed primary diagnosis of LEOPARD syndrome type 1. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e58-60.
10. Shamsadini S, Abazardi H, Shamsadini F. Leopard syndrome. *Lancet* 1999;354:1530.
11. Carcavilla A, Pinto I, Munoz-Pacheco R, Barrio R, Martin-Frias M, Ezquieta B. LEOPARD syndrome (*PTPN11*, T468M) in three boys fulfilling neurofibromatosis type 1 clinical criteria. *Eur J Ped* 2011;170:1069-74.

SAMENVATTING

Een 30-jarige man werd naar onze genodermatologiepoli verwezen in verband met honderden lentigines en enkele café au lait-maculae. Deze bestonden sinds zijn kindertijd en waren toegenomen in aantal, zonder dat er sprake was van overmatige zonexpositie. Zijn voorgeschiedenis vermeldde oorontstekingen beiderzijds, evenwichtsstoornissen, oorsuizen, een hypermetroop en een myoop oog en lichen planopilaris. De moeder van zijn vader had ook vele pigmentvlekken; verder was de familieanamnese niet bijdragend. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij over het gehele lichaam (inclusief behaarde hoofd, liezen, scrotum, billen en palmoplantair) honderden miliaire tot lenticulaire, ronde, licht- tot donkerbruine maculae, en op zowel de rug als de nates enkele nummulaire licht- tot donkerbruine grillige maculae. Er was sprake van enig hypertelorisme en van pes planus, clinodactylie van digiti IV en V en atrofische kuitspieren beiderzijds.

Op basis van de combinatie van honderden lentigines, café noir-maculae en hypertelorisme verrichtten wij mutatieanalyse van *PTPN11* waarbij een c.1403C>T p.(Thr468Met)-mutatie werd gevonden en de diagnose LEOPARD-syndroom, oftewel noonansyndroom met multiple lentigines, werd bevestigd. *PTPN11* maakt deel uit van de RAS-MAPK signaaltransductieroute die betrokken is bij onder andere celdeling, differentiatie, apoptose en organogenese. Het acroniem LEOPARD staat voor lentigines, elektrocardiogramafwijkingen, oculair hypertelorisme, pulmonale stenose, abnormale genitalia, groeiretardatie en gehoorverlies. Synoniemen zijn noonansyndroom met multiple lentigines, multiple-lentiginessyndroom, progressieve cardiomyopathische lentiginose, en cardiocutaansyndroom. De overerving is autosomaal dominant, met kiembaanmutaties met complete penetrantie en variabele expressie, maar bij meer dan 50% van de patiënten betreft het de novo-mutaties. Gezien het grote risico op ontwikkeling van hypertrofische cardiomyopathie is cardiologische screening geboden.

TREFWOORDEN

LEOPARD-syndroom – noonansyndroom met multiple lentigines – café noir-maculae – lentigines – *PTPN11*

SUMMARY

A 30-year-old man was referred to our genodermatology outpatient clinic due to the presence of hundreds of lentigines and a few café-au-lait macules. These had been present since childhood and their numbers had increased in the absence of excessive sun exposure. His medical history included bilateral otitis, vestibular disturbance, tinnitus, astigmatism, and lichen planopilaris. His father's mother had had many brown skin spots; otherwise the family history was unremarkable. Dermatological examination revealed generalized (including scalp, groins, scrotum, buttocks and palmoplantar) hundreds of miliar to lenticular, round, light to dark brown macules and on both his back and buttocks a few larger light to dark brown irregular patches. There was slight hypertelorism and he had bilateral pes planus, clinodactyly of digits IV and V and atrophic calve muscles.

Based on the combination of hundreds of lentigines, café-noir macules and hypertelorism, we performed genetic testing for mutations in *PTPN11* and found a c.1403C>T p.(Thr468Met) mutation, confirming the diagnosis LEOPARD syndrome, recently renamed Noonan syndrome with multiple lentigines. *PTPN11* is part of the RAS-MAPK pathway that is involved in proliferation, differentiation, apoptosis and organogenesis. The acronym LEOPARD indicates lentigines, electrocardiographic abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary valve stenosis, abnormal genitals, retarded growth, and deafness. Synonyms include multiple lentigines syndrome, progressive cardiomyopathic lentiginosis, and cardiocutaneous syndrome. The inheritance is autosomal dominant with germline mutations with complete penetrance and variable expressivity, but in over 50% of patients, *de novo* mutations are found. Cardiological screening is warranted because of the high risk of development of hypertrophic cardiomyopathy in patients with LEOPARD syndrome.

KEYWORDS

LEOPARD syndrome – Noonan syndrome with multiple lentigines – café-noir macules – lentiginosis – *PTPN11*

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Langetermijnveiligheid van propranololbehandeling voor hemangiomen

C.J.M. van der Vleuten¹, A.V. Moyakine², D.J.J. Hermans³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen en Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch

Correspondentieadres:

Carine van der Vleuten

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Carine.vanderVleuten@radboudumc.nl

Voor de behandeling van hemangiomen zijn bètablokkers sinds 2008 eerstekeusbehandeling. Dit is een revolutionaire toevoeging aan het therapeutisch arsenaal voor hemangiomen.^{1,3}

Inmiddels hebben behandelprotocollen zich ontwikkeld en is er wereldwijd toenemende ervaring aangaande behandelindicaties en effecten.² Bij voorkeur wordt behandeling in de groeifase van het hemangioom gestart. In deze fase wordt de meeste winst bereikt en kunnen (soms levensbedreigende) complicaties worden voorkomen of behandeld. Propranolol is al langer bekend binnen de pediatrie en kindercardiologie en heeft een goede effect/bijwerkingenratio. Ook bij de behandeling van hemangiomen lijkt de balans tussen effect en bijwerkingen gunstig te zijn.

Waar in het verleden alleen levens- of functiebedreigende hemangiomen actief werden behandeld (met hoge doseringen prednison), is sinds 2008 de behandelindicatie inmiddels uitgebreid naar grote, cosmetisch storende, veelal faciale en sociaal beperkende hemangiomen.

Kortetermijnbijwerkingen van propranolol zijn reversibel, dosisafhankelijk en vaak klinisch irrelevant. In het geval van hinderlijke of potentieel levensbedreigende bijwerkingen (als hypoglykemie), kan meestal worden volstaan met een tijdelijke dosisreductie.⁴ De vraag rijst echter of we ons al dan niet zorgen moe-

ten maken over mogelijke langetermijneffecten van bètablokkers? Een deel van de kinderen wordt rustiger door propranolol; slaapt meer of heeft last van nachtelijke onrust.⁴ De vraag of dit effect zou kunnen hebben op hun ontwikkeling is een reële vraag voor de ouders die een beslissing moeten nemen over het al dan niet starten met propranolol; met name als de behandelindicatie niet heel hard is. Bekend is dat bètablokkers effectief kunnen zijn bij de behandeling en/of preventie van posttraumatisch stressstoornis.^{5,6} Randon deze indicatie is bij proef-dieren en volwassen mensen onderzoek gedaan. Recent is op basis van literatuuronderzoek onrust ontstaan over een mogelijk effect van propranolol op 'emotioneel geheugen' en emotionele ontwikkeling.⁷ Bij jonge kinderen die propranolol hebben gehad is nog nooit enig effect geobjectiveerd. Mogelijk betreft het een subtiel effect, dat niet of nauwelijks, of pas op oudere leeftijd, meetbaar is.

Recent retrospectief onderzoek naar de psychomotore ontwikkelingsmijlpalen (zoals vastgesteld op het consultatiebureau) van meer dan honderd kinderen, ouder dan 1,5 jaar, die gedurende meer dan zes maanden met propranolol zijn behandeld voor hun hemangioom, laat geen aanwijzingen zien voor het niet halen van ontwikkelingsmijlpalen. Daaruit blijkt dat we waarschijnlijk geen zorgen hoeven te hebben over de psychomotore ontwikkeling van deze kinderen.⁸ Ook andere studies laten tot nu toe geen zorgen zien op dit gebied.⁹

Recent heeft een review de mogelijke effecten van bètablokkers op jonge kinderen samengevat.¹⁰ Om nog beter zicht te krijgen op de mogelijk subtiel langetermijneffecten van propranolol, zal verder onderzoek moeten worden gedaan. Dit kan pas betrouwbaar worden bepaald bij kinderen die ouder zijn dan 6 jaar en de resultaten zullen dus nog even op zich laten wachten.

Bovenstaande onzekerheid is de reden dat we **terughoudendheid blijven adviseren** ten aanzien van het voorschrijven van een bètablokker aan een jong kind. Alleen bij patiënten met bedreigende hemangiomen (periorificieel, ulcererend, luchtweg) is er vaak weinig keuze en zullen we moeten behandelen.

Voor alle andere indicaties blijft counseling met betrekking tot te verwachten winst en de (onzekere) langetermijneffecten van groot belang.

LITERATUUR

- Hermans DJ, et al. [Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(40).
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128(2):2010-29.
- Hermans DJ, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168(4):837-43.
- Brunet A, et al. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):547-50. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f360.
- Tarsitani L, et al. Treatment with beta-blockers and incidence of post-traumatic stress disorder after cardiac surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26(2):265-9.
- Brad AB. Reconsidering the use of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Angiol* 1 2013 e101:p. doi 10.4172/aoa.1000e101.
- Moyakine AV, Fuijkschot J, Vleuten CJM van der. Propranolol-treated infantile hemangioma patients: No negative effect on psychomotor development, presented at ISSVA workshop Melbourne, april 2014.
- Gonski K, Wargon O. Retrospective follow up of gross motor development in children using propranolol for treatment of infantile haemangioma at Sydney Children's Hospital. *Australas J Dermatol* 2014;13(10):12156.
- Langley A, Pope E. Propranolol and Central Nervous System Function: Potential Implications for Pediatric Patients with Infantile Hemangiomas. *Br J Dermatol* 2014 Sep 1. doi:10.1111/bjd.13379. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Propranolol heeft het therapeutisch arsenaal voor infantiele hemangiomen revolutionair uitgebreid. Ondanks de jarenlange ervaring bij cardiologische indicaties, ook bij kinderen, wordt bij de behandeling van hemangiomen nog steeds terughoudendheid geadviseerd voor de minder harde, cosmetische behandelindicaties vanwege onduidelijkheid over mogelijke langetermijneffecten van deze bètablokker.

TREFWOORDEN

hemangioom – bètablokkers – bijwerkingen – propranolol

SUMMARY

Propranolol has revolutionized the therapy and expanded the therapeutic options for infantile hemangiomas. Despite years of experience in the treatment of cardiology conditions with propranolol, also in children, it is still recommended to reserve treatment for the more serious, not primarily cosmetically disturbing hemangiomas because of uncertainty about possible long-term effects of this beta blocker.

KEYWORDS

hemangioma – beta blockers – side effects – propranolol

Grote wijnvlekken op de scalp: pluis of niet pluis?

R.J. Borgonjen¹, J. Kanis¹, C.J.M. van der Vleuten²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Rinke Borjonjen

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Rinke.Borjonjen@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een meisje van zes maanden presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met sinds de geboorte bestaande, uitbreidende paarsrode plekken over het lichaam.

In eerste instantie zou er enkel een vijf centimeter grote livide plek op de buik rechts zijn geweest, die aanvankelijk bleker werd, maar zich later uitbreidde over de rechterlichaamshelft inclusief de scalp, met daarbij sinds kort ook links enkele vergelijkbare



Figuur 1. Patiënt 1 romp.



Figuur 2. Patiënt 1 scalp en flank.

plekjes. De kleur wordt vuriger rood bij huilen of andere inspanning, zonder dat patiëntje last van de plekken lijkt te hebben. De graviditeit en partus zijn ongecompliceerd verlopen en patiëntje is à terme geboren met een goede start. Het geboortegewicht bedroeg 2812 gram. De psychomotore ontwikkeling is zonder zorgen; slapen, voeding, defecatie en mictie verlopen ongestoord. Geen medicatie.

De familieanamnese vermeldt bij een broer en een oom van vader een hersenbloeding door een intracerebraal aneurysma op respectievelijk 33- en 37-jarige leeftijd. Moeder heeft als kind een hemangioom gehad. In de familie komen geen frequente miskramen, ontwikkelingsachterstand of epilepsie voor.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een vrolijke, heldere en alerte zuigeling gezien. Dermatologisch onderzoek liet aan de rechtervoorzijde van de romp met een duidelijke scheiding in de midline, ter plaatse van de bovenrug, in de hals en nek, ter plaatse van het rechterbovenooglid, op de scalp occipitaal doorlopend naar het gebied boven het rechteroor, op de armen, aan de dorsale zijde van de benen en ter plaatse van de voetzolen lenticulaire tot handpalmgrote grillige deels wegdrukbare erythematuze tot livide teleangiëctatische maculae zien (figuur 1 en 2). Geen afwijkingen op het voorhoofd. De lengte, schedelomtrek en het gewicht zijn niet afwijkend voor de leeftijd. Over hart, longen en abdomen geen afwijkingen. Oriënterend neurologisch onderzoek toonde zowel sensorisch als motorisch geen afwijkingen.

Diagnose

Multifocale capillaire malformatie mogelijk in spectrum van hereditaire hemorrhagische teleangiëctasia (HHT) gezien de cerebrale aneurysmatische bloedingen op jonge leeftijd in de familie. Geen klinische verdenking op een sturge-webersyndroom.

Beleid en beloop

Vanwege de vasculaire accidenten in de familie werd patiëntje verwezen naar de kinderneuroloog en de klinisch geneticus. Aanvullend werd DNA-onderzoek van bloed naar HHT ingezet: de *ENG*-, *ALK2*- en *SMAD 4*-genen. In het *SMAD 4*-gen werden geen afwijking gevonden. Het is nog wachten op de uitslagen van de twee andere genen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Wij zagen een tweejarig meisje met vanaf de geboorte een niet uitbreidende roodheid aan de zijkant en achterzijde van het hoofd, nek, rug, borst en rechterarm. Bij kou zijn de plekken iets meer rood en paars. Patiëntje lijkt er geen last van te hebben. Bij drukverhogende momenten (hoesten en persen) is er sinds enkele maanden sprake van een blauwe verdikking in de hals links die verdwijnt bij ontspannen. Verder is op het consultatiebureau bemerkt dat de hoofdomtrek bovengemiddeld is. Daarnaast is de motoriek wat houderig en blijft de spraak mogelijk wat achter. Geen andere klachten; voeding, defecatie en mictie verlopen ongestoord. Patiënt werd geboren na een normaal verlopen eerste zwangerschap met een partus in het ziekenhuis vanwege een niet vorderende uitdrijving. Geboortegewicht 3535 gram. Apgarscore 9/10. Geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een alert meisje gezien met een lengte van 92 cm (lengte +1 standaarddeviatie), een gewicht van 13,3 kg en een schedelomtrek van 52 cm (+2,5 standaarddeviatie). Daarbij op de zijkant en occipitaal op de scalp een scherp begrensde grillige erythemateuze tot livide macula doorlopend in de hals, rechterthorax en rechterarm (figuur 3). Links in de hals een weke subcutane leegdrukbaar lineaire zwelling met een palpabele thrill. Hoog voorhoofd met milde *frontal bossing*, hypertelorisme en volle wangen. Syndactylie aan tweede en derde teen met hypoplasie van teennagel digitus V beiderzijds. Er was geen sprake van hypertrofie van de ledematen. Bij onderzoek van hart, longen en buik geen bijzonderheden en ook bij oriënterend neurologisch onderzoek geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Vanwege de zwelling in de hals links werd veneus duplexonderzoek verricht. Dit toonde een forse veneuze tak in de hals met een diameter van meer dan tien mm. MRI-onderzoek van hoofd/hals toonde beiderzijds in de halsregio een langgerekte structuur (waarschijnlijk vena jugularis) met cerebraal wijde leptomeningeale vaten.

Door de zorgen over haar ontwikkeling werd een multidisciplinair team ingeschakeld bestaande uit een psycholoog, logopedist, fysiotherapeut en ergotherapeut:

- Psychologie: leeftijdadequaat. Doet goed mee.
- Logopedie: taalbegrip en productie gemiddeld. Verstaanbaarheid is minder.



Figuur 3. Patiënt 2.

- Fysiotherapie: grove motoriek één standaarddeviatie onder gemiddeld. Eerder vertraagde mijlpalen. Houderig in bewegingen. Hyperlaxiteit ellebogen en knieën.
- Ergotherapie: fijne motoriek conform leeftijd.

Diagnose

Uitgebreide capillaire malformatie, randmacrocefalie en milde motorische vaardigheidsstoornissen waarbij in eerste instantie gedacht wordt aan het macrocefalie-capillaire malformatie (M-CM)-syndroom.

Beleid en beloop

Sinds kort is bij het M-CM-syndroom een genafwijking bekend in het *PIK3CA* (*Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha*)-gen. Analyse naar het *PIK3CA*-gen door middel van een huidbiopt toonde echter geen pathogene mutatie aan. De psychomotore ontwikkeling zal worden vervolgd door fysiotherapie, logopedie en revalidatiearts.

BESPREKING

Capillaire malformaties (CM) of wijnvlekken behoren tot de meest voorkomende congenitale en neonatale afwijkingen.¹ Vanwege verschil in beloop, prognose en geassocieerde comorbiditeit is het in de neonatale fase belangrijk om onderscheid te maken tussen vasculaire malformaties zoals CM en vasculaire tumoren zoals hemangiomen. CM kenmerken zich door meer en wijdere capillairen en het feit dat ze net als andere vasculaire malformaties proportioneel met patiënt meegroeien en geen regressie vertonen. Ze presenteren zich meestal als erythemateuze maculae bij de geboorte. Vaak lukt het klinisch al om een capillaire malformatie te onderscheiden van andere vaatmalformaties. In de gevallen waar twijfel bestaat kan duplexonderzoek en/of MRI uitkomst bieden.²

Over het algemeen ligt de grootte van de CM bij de geboorte al vast; een deel van de patiënten heeft echter een uitbreidende CM zoals bij casus 1.

Uitbreidende CM worden in de praktijk vaker gezien, maar in de literatuur is er weinig aandacht voor met een ontbrekende verklaring.³

Wijnvlekken kunnen overal op het lichaam voorkomen maar volgen in het gelaat vaak een segmentale distributie volgens de drie verschillende takken van de nervus trigeminus. Wanneer er een wijnvlek in het gebied van de oftalmische tak (V1) van de nervus trigeminus (voorhoofd en bovenooglid) bestaat, moet men bedacht zijn op het syndroom van Sturge-Weber (aanwezig bij 10-15%).² Verwijzing naar de kinderneuroloog en oogheekundige screening zijn dan obligaat.

In beide casus is een deel van de scalp aangedaan door de CM, echter niet typische de eerste tak van nervus V. In de literatuur is er geen eenduidigheid voor aanvullend onderzoek bij een grotere CM op de scalp buiten de takken van de nervus V. In eerste instantie was er in beide casus dan ook geen reden voor verder onderzoek. Bijkomende, mogelijke gere-

lateerde symptomen, dan wel een positieve familie-anamnese gaven toch een indicatie. In toenemende mate komt ook genetische diagnostiek beschikbaar voor routine patiëntenzorg. In beide casus tot nog toe zonder resultaat. Ondanks de vasculair belaste familieanamnese werd de diagnose HHT tot nu toe niet gesteld bij (de familie van) casus 1. Het blijft dus (gelukkig) bij een uitgebreide CM. De combinatie van symptomen in casus 2 was klinisch meer suspect voor het macrocephalie-capillaire malformatie syndroom; dit syndroom wordt gekarakteriseerd door een vergrote schedelomtrek en reticulair capillaire malformaties in het gelaat en op de romp.⁴ Andere karakteristieken zijn syndactylie of polydactylie, neonatale hypotonie en ontwikkelingsachterstanden.⁵ Op MRI-onderzoek worden vaak witte stofafwijkingen en verwijde ventrikels gezien.⁶ Niettegenstaande het ontbreken van een pathogene mutatie in het *PIK3CA*-gen is de diagnose niet uitgesloten aangezien er sprake kan zijn van een mozaïcisme van een activerende *PIK3CA*-mutatie in het aangedane weefsel.⁷ Tevens zijn alleen exonen 2, 10 en 21 van het *PIK3CA*-gen getest, waardoor er ook elders in het gen een activerende mutatie aanwezig kan zijn. Als conclusie kan worden gesteld dat capillaire malformaties meestal onschuldig van aard zijn en op zichzelf staand. Bij een CM op de scalp buiten de typische eerste, tweede of derde tak van de nervus V zijn geen eenduidige syndromen of work-upprotocollen bekend. Bovenstaande casus tonen echter aan dat verder onderzoek geïndiceerd kan zijn bij grote CM (op de scalp) indien deze gepaard gaan met andere symptomen en/of progressie vertonen. Het is dan ook zaak een gedegen (familie)anamnese

af te nemen en bij activerende gegevens hieruit niet te schuwen andere specialismen te raadplegen. Verwijzing naar een gespecialiseerd centrum met reeds operationele multidisciplinaire teams kan hierbij uitkomst bieden.

LITERATUUR

1. Baer AH, Parmar HA, DiPietro MA, Kasten SJ, Mukherji SK. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: a simplified approach. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21(3):641-58.
2. Bologna JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2 ed. 2008, Mosby, St. Louis, USA.
3. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
4. Papetti L, Tarani L, Nicita F, Ruggieri M, Mattiucci C, Mancini F, et al. Macrocephaly-capillary malformation syndrome: description of a case and review of clinical diagnostic criteria. *Brain Dev* 2012;34(2):143-7.
5. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2010;152A(12):3101-6.
6. Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, Danielpour M, Lee J, Sanchez-Lara PA, et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):2981-3008.
7. Rios JJ, Paria N, Burns DK, Israel BA, Cornelia R, Wise CA, et al. Somatic gain-of-function mutations in *PIK3CA* in patients with macrodactyly. *Hum Mol Genet* 2013;22(3):444-51.

SAMENVATTING

Twee patiënten met grote wijnvlekken op de scalp worden besproken. Een zes maanden oud meisje werd geboren met een uitbreidende multifocale capillaire malformatie. Gezien intracerebrale aneurysmata in de familie wordt hereditaire hemorrhagische telangiëctasieën overwogen. Een tweejarig meisje presenteerde zich met erytheem op de scalp, arm en romp en een blauwe leeg-drukbaar verdikking in de hals links. MRI liet een wijde vena jugularis en leptomeningeale vaten cerebraal zien. In combinatie met milde motore stoornissen, een groot hoofd en syndactylie wordt gedacht aan het macrocephalie-capillaire malformatie (M-CM)-syndroom. De activerende gegevens voor nader onderzoek bij grote capillaire malformaties worden besproken.

TREFWOORDEN

macrocephalie-capillaire malformatiesyndroom – sturge-webersyndroom – wijnvlek – capillaire malformatie – hereditaire hemorrhagische telangiëctasie

SUMMARY

Two patients with a large port-wine stain on the scalp are discussed. A six-month old girl was born with a progressive multifocal capillary malformation. Due to a family history with intracerebral aneurysms, the diagnosis hereditary hemorrhagic telangiectasia was considered. A two-year old girl presented with congenital erythema at the scalp, arm and body combined with a blue palpable swelling in her neck. MRI showed a dilated jugular vein and wide cerebral leptomeningeal vessels. Combined with mild motor impairment, a large head and syndactyly the diagnosis macrocephaly-capillary malformation (M-CM) syndrome was considered. The clinical indications for closer examination of large capillary malformations are discussed.

KEYWORDS

macrocephaly-capillary malformation syndrome – Sturge-Weber syndrome – port-wine stain – hereditary capillary malformation – hemorrhagic telangiectasia

Sacraal infantiel hemangioom als signaal voor sluitingsdefect

P.P.M. van Lümig¹, C.J.M. van der Vleuten²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

Correspondentieadres:

P.P.M. van Lümig

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

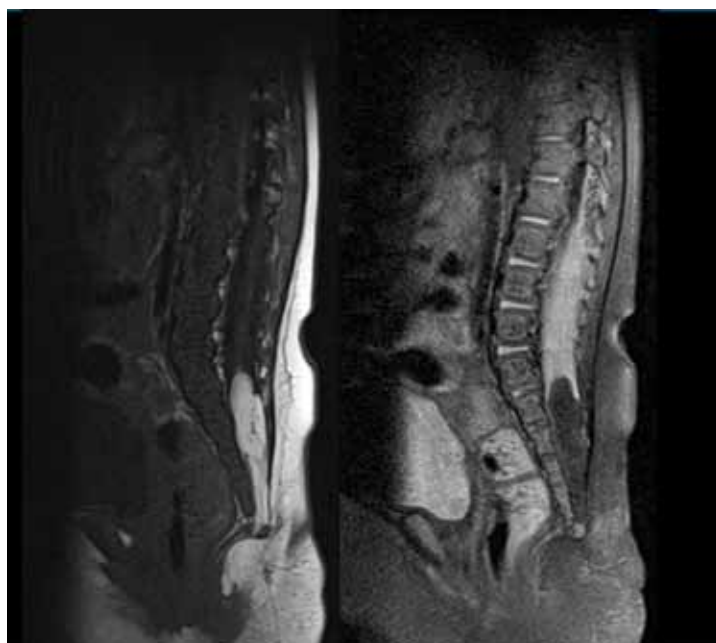
6500 HB Nijmegen

E-mail: Paula.vanLumig@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een acht weken oud meisje, was geboren bij een zwangerschapsduur van 41+1 weken na een ongecompliceerde zwangerschap. Het geboortegewicht was 3434 gram. Bij de geboorte was een blauwe verkleuring ter plaatse van de billen opgevallen, die later rood was geworden. De plek bloedt gemakkelijk, maar patiënte lijkt er geen last van te hebben. De voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden en patiënte gebruikt geen medicatie.



Figuur 2. Patiënt 1 MRI op leeftijd van twee maanden.



Figuur 1. Patiënt 1 met infantiel hemangioom bilnaad.

Dermatologisch onderzoek

In de bilnaad en peri-anaal wordt een kinderhand-palmgrote, vrij scherp begrensde, kersrode plaque gezien met craniaal een driehoekige huidplooi en centraal een kleine erosie (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

Een echo van de wervelkolom liet mogelijk aanwijzingen voor een spina bifida occulta zien met als advies MRI voor confirmatie. Een MRI van de lumbale wervelkolom op de leeftijd van 2,5 maand toonde een sacrale lipomyelomeningocèle met een conus medullaris sacraal en een syringomyelie waarvan de uitbreiding niet te beoordelen was (figuur 2).

Diagnose

Sacraal/perianaal infantiel hemangioom als cutane marker voor spina bifida occulta.

Beleid

Over een aantal maanden zal een MRI van de gehele neuraxis gemaakt worden onder narcose. Een untetheringoperatie zal overwogen worden in het eerste levensjaar, aangezien de kans op de ontwikkeling van een *tethered cord*-syndroom waarschijnlijk

groter is dan 60% en in de toekomst kan leiden tot neurologische, urologische en orthopedische problematiek.

Beloop

Patiënt is nu zes maanden oud en ontwikkelt zich prima. MRI staat gepland.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een drie maanden oud jongetje, was geboren bij een zwangerschapsduur van 41+5 weken na een ongecompliceerde zwangerschap. Het geboortegewicht was 3960 gram. Direct bij de geboorte was een atrofische huidafwijking lumbaal opgevallen (figuur 3) en op de leeftijd van 1 week was er een hemangioom rondom deze huidafwijking ontstaan. In verband met een dermale sinus op de echo was patiënt verwezen naar de neurochirurg met de vraag of er sprake was van onderliggende structurele afwijkingen. Patiënt werd vervolgens naar de dermatoloog verwezen voor behandeling van het hemangioom in verband met de lokalisatie, de plek waar op termijn mogelijk een chirurgische ingreep zou volgen.

Dermatologisch onderzoek

Lumbaal in de midline wordt een kinderhandpalm-grote kersrode plaque gezien met aan de craniale zijde een nummulair groot witgrijs gebied met een atrofisch vliezig aspect (figuur 4).

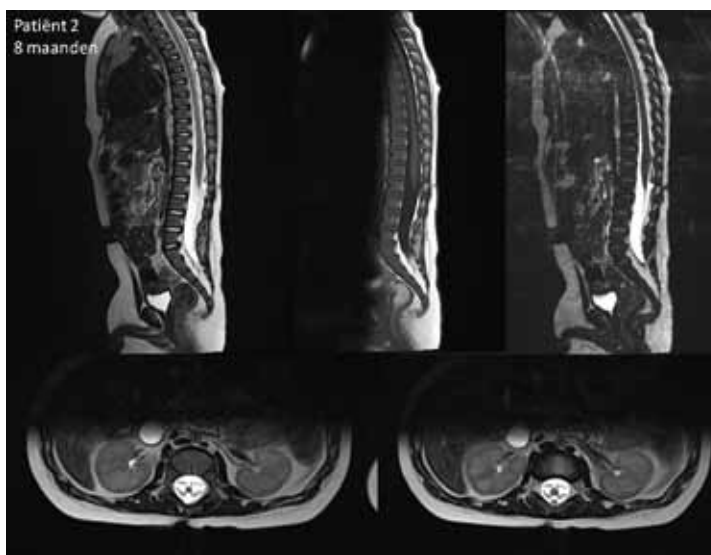
Aanvullend onderzoek

Een MRI op de leeftijd van zes weken toonde een conus medullaris ter hoogte van L1/L2 zonder aanwijzingen voor tethering. Een dermale sinus en fistelgang naar de dura/myelum kon niet met zekerheid aangetoond of uitgesloten worden.

Een herhaling van de MRI op de leeftijd van 8 maanden toonde nu wel een duidelijk beeld van een dorsale dermale sinus op het niveau L1-L2 met een sinustraject vanaf cutaan L1 uitbreidend intrathecaal tot en met ongeveer het niveau Th11-Th12 en een tethered cord (figuur 5).



Figuur 4. Patiënt 2 met lumbaal infantiel hemangioom.



Figuur 5. Patiënt 2 MRI op leeftijd van 8 maanden.



Figuur 3. Patiënt 2 atrofische huidafwijking lumbaal direct na de geboorte.

Diagnose

Lumbaal infantiel hemangioom met spina bifida occulta.

Beleid

Op de leeftijd van 4,5 maand werd gestart met propranololbehandeling om het hemangioom zo goed mogelijk te verkleinen met het oog op de operatie voor de spina bifida die zeer waarschijnlijk zou gaan volgen. Op de leeftijd van 1 jaar vond een succesvolle untetheringoperatie plaats in combinatie met excisie van de dermale sinus.

Beloop

Patiënt is nu twee jaar en ontwikkelt zich probleemloos.

BESPREKING

Vlakke segmentale hemangiomen als stigma van geassocieerd syndroom

Het infantiele hemangioom is de meest voorkomende benigne tumor op de kinderleeftijd. Infantiele hemangiomen worden onderverdeeld in een aantal morfologische subtypes, waarbij het gelokaliseerde hemangioom met een focaal bol aspect het vaakst voorkomt. Ongeveer 13% van de hemangiomen behoort tot het segmentale subtype, gelokaliseerd in een circumschripte huidregio; vaak betreft dit vlakke hemangiomen zonder de typische expansieve, disproportionele groei in de neonatale fase (*minimal growth*).^{1,2}

Het infantiele hemangioom kent meestal een gunstig beloop met spontane involutie. Bij vlakke, segmentale hemangiomen moet men echter bedacht zijn op onderliggende congenitale afwijkingen. Zo zijn vlakke lumbosacrale en perianale hemangiomen geassocieerd met onder andere intraspinale, urogenitale en anorectale afwijkingen.³ Voor deze geassocieerde afwijkingen bestaan verschillende acroniemen, namelijk LUMBAR (*Lower body hemangioma and other cutaneous defects*, *Urogenital anomalies*, *Ulceration*, *Myelopathy*, *Bony deformities*, *Anorectal malformations*, *Arterial anomalies*, and *Renal anomalies*), SACRAL en PELVIS.⁴⁻⁶ Bij vlakke segmentale hemangiomen in het gelaat is het PHACES-syndroom een bekende associatie. PHACES is een acroniem voor *Posterior fossa malformations*, *Hemangioma*, *Arterial anomalies*, *Cardiac anomalies*, *Eye anomalies*, and *Sternum defects*.

Vanwege de overeenkomsten tussen LUMBAR en PHACES (segmentale distributie, hogere incidentie bij meisjes dan bij jongens, regionale correlatie tussen de huidafwijkingen en de onderliggende structurele afwijkingen en de associatie met vasculaire (meestal arteriële) afwijkingen), wordt gedacht dat deze syndromen mogelijk regionale variaties van dezelfde aandoening zijn.⁴ Naast de associatie met structurele afwijkingen hebben segmentale hemangiomen de neiging snel te ulcereren.^{2,7,8} De pathogenese van LUMBAR en PHACES is onbekend.⁴ Een retrospectieve casiserie uit de Verenigde Staten toonde dat slechts zelden het gehele spectrum van LUMBAR of PHACES tot uiting komt, hoewel hier-

bij sprake kan zijn van onderrapportage aangezien bij de meeste patiënten niet het volledige spectrum van geassocieerde afwijkingen onderzocht was. In deze studie was myelopathie de meest voorkomende geassocieerde afwijking bij lumbale hemangiomen.⁴

Spinaal dysrafisme

De term spinaal dysrafisme is een verzamelnaam voor alle congenitale afwijkingen die het gevolg zijn van een gestoorde embryonale ontwikkeling van het ruggenmerg en zijn omhulsels (bot en weke delen). Vaak wordt de term spina bifida gebruikt, met hierbij de toevoeging occulta of aperta. Met deze toevoeging wordt aangegeven of de afwijking wel of niet bedekt is door huid. Deze toevoeging verwijst echter ook naar een ander belangrijk verschil. Spina bifida aperta is een ernstige congenitale afwijking, waarbij behalve ernstige afwijkingen in het spinale segment ook sprake kan zijn van cerebrale afwijkingen (hydrocephalus en arnold-chiarimalfomatie). Een spina bifida aperta is reeds bij de geboorte symptomatisch, waarna een neurochirurgische operatie op jonge leeftijd volgt. Bij een spina bifida occulta blijven de afwijkingen beperkt tot het spinale segment, zijn minder ernstig en worden vaak pas op latere leeftijd symptomatisch. Er bestaan echter ook mengvormen.

In het geval van spina bifida occulta, kunnen patiënten op latere leeftijd symptomen krijgen van een tethered cord- (verankerd ruggenmerg)-syndroom. Deze afwijking ontstaat doordat de normale ascensus van het myelum die optreedt doordat het myelum in lengtegroei achterblijft ten opzichte van de wervelkolom, gehinderd wordt door verkleefing van het myelum aan het wervelkanaal of het subcutane weefsel. Hierdoor bevindt de conus medullaris zich op een lager niveau dan het normale niveau L1/L2. Een tethered cord kan leiden tot neurologische, urologische en orthopedische problematiek. Daarom is het belangrijk dat een spina bifida occulta op jonge leeftijd ontdekt en zo nodig behandeld wordt.

Een spina bifida occulta gaat vaak gepaard met huidafwijkingen in de lumbosacrale regio. Onderzoeken hebben laten zien dat bij 43-95% van de patiënten met spina bifida occulta sprake was van één of meerdere huidafwijkingen in het lumbosacrale gebied.⁹ In het geval van een hemangioom of andere huidafwijkingen in het lumbosacrale gebied moet men dan ook altijd bedacht zijn op spinaal dysrafisme of andere structurele afwijkingen.

Huidmanifestaties van spinaal dysrafisme

De incidentie van spina bifida occulta bij geïsoleerde lumbosacrale hemangiomen wisselt in de literatuur op basis van onderzoeken met kleine aantallen patiënten tussen 0% en 100%.¹⁰ Behalve in het geval van een hemangioom moet men ook bij andere huidafwijkingen in het lumbosacrale gebied denken aan de mogelijkheid van onderliggende structurele afwijkingen. Andere cutane stigmata die meestal gelokaliseerd zijn in de midline in het lumbosacrale gebied zijn bijvoorbeeld lipomen, hypertrichose, een dermale sinus, asymmetrie van de bilnaad, een dimple, rudimentaire huid, gepigmenteerde afwijkin-

gen, aplasia cutis congenita en niet-geclassificeerde hamartomen.^{5,10,11} Bij twee of meer congenitale lumbosacrale huidafwijkingen is het risico op spina bifida occulta groter dan bij één huidafwijking.⁹ Dieper gelegen uitingvormen van spina bifida occulta zijn spinale lipomen, een diep doorlopende dermale sinus, een verdikt, verkort en/of vervet filum terminale, een tethered cord en andere zeldzame uitingvormen.

Advies voor de praktijk

De richtlijn voor de behandeling van hemangiomen vastgesteld door de Werkgroep Hemangiomen, adviseert doorverwijzing naar een gespecialiseerd centrum van kinderen met een segmentaal hemangioom in het lumbosacrale/perianale gebied (of in het gelaat).¹²

Drolet et al. adviseren beeldvormend onderzoek bij lumbosacrale hemangiomen $\geq 2,5$ cm in diameter.^{3,13} Er is in de literatuur echter geen consensus over de diagnostische benadering van kleinere ($< 2,5$ cm) lumbosacrale hemangiomen.³

De gouden standaard voor aanvullend beeldvormend onderzoek is de MRI. Wanneer er geen symptomen zijn, kan de MRI het beste uitgesteld worden tot de leeftijd van 3-6 maanden vanwege de narcose die nodig is. Bij kinderen die jonger zijn dan 3 maanden wordt in eerste instantie echografisch onderzoek van het ruggenmerg, buik en bekken aanbevolen als screening, indien nodig gevolgd door een MRI een aantal maanden later aangezien echografie niet altijd sensitief genoeg is.^{3,4,13}

LITERATUUR

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118(3):882-7.
- Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(11):1245-53.
- Graaf M de, Pasmans SG, Drooge AM van, Nievelstein RA, Gooskens RH, Raphael MF, et al. Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66(1):e26-8.
- Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010;157(5):795-801 e1-7.
- Stockman A, Boralevi F, Taieb A, Leaute-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatol* 2007;214(1):40-5.
- Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142(7):884-8.
- Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet Part A*. 2006;140(9):975-86.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138(12):1567-76.
- Guggisberg D, Hady-Rabia S, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1109-15.
- Tubbs RS, Wellons JC, 3rd, Iskandar BJ, Oakes WJ. Isolated flat capillary midline lumbosacral hemangiomas as indicators of occult spinal dysraphism. *J Neurosurg*. 2004;100(2 Suppl Pediatrics):86-9.
- Karikari IO, Selznick LA, Cummings TJ, George TM. Spinal capillary hemangioma in infants: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2007;43(2):125-9.
- Richtlijn voor de behandeling van hemangiomen. Vastgesteld door de "Werkgroep Hemangiomen" op 1 december 2008; Herziening vastgesteld op 14 januari 2013.
- Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, Adams D, Baselga E, Haggstrom AN, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010;157(5):789-94.

SAMENVATTING

Het infantiele hemangioom is de meest voorkomende benigne tumor op de kinderleeftijd en kent meestal een gunstig beloop met spontane involutie. Bij vlakke, segmentale hemangiomen (dat wil zeggen grote hemangiomen die gelokaliseerd zijn in een circumscriptheid-regio zoals het lumbosacrale of perianale gebied of in het gelaat) moet men echter bedacht zijn op onderliggende congenitale afwijkingen.

Zo zijn lumbosacrale en perianale hemangiomen geassocieerd met spinaal dysrafisme, al dan niet in relatie met het LUMBAR-syndroom (*Lower body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies*). Bij vlakke segmentale hemangiomen in het gelaat is het PHACES-syndroom een bekende associatie.

Bij 43-95% van de patiënten met spina bifida occulta, een milde vorm van spinaal dysrafisme, is er sprake van één of meerdere huidafwijkingen in het lumbosacrale gebied; dit kan zowel een hemangioom maar ook andere huidafwijkingen betreffen. Andere cutane stigmata voor onderliggende structurele afwijkingen zijn bijvoorbeeld: lipomen, hypertrichose, een dermale sinus, asymmetrie van de bilnaad, een dimple, rudimentaire huid, gepigmenteerde afwijkingen en aplasia cutis congenita. In het geval van een spina bifida occulta kunnen patiënten op latere leeftijd symptomen krijgen van een tethered cord-syndroom. Daarom is het belangrijk om cutane stigmata van spina bifida occulta op jonge leeftijd te herkennen en onderkennen ter preventie van complicaties op de lange termijn.

TREFWOORDEN

spinaal dysrafisme – sacraal hemangioom – spina bifida occulta – LUMBAR-syndroom

SUMMARY

Infantile hemangiomas are the most common benign tumors of childhood. Most infantile hemangiomas are characterized by spontaneous involution and do not require further investigation or treatment. However, flat segmental hemangiomas (i.e. large hemangiomas with a circumscribed pattern localized in the lumbosacral or perineal area or in the face) are associated with underlying congenital anomalies.

Lumbosacral and perineal hemangiomas for example, are associated with spinal dysraphism, and can be part of the LUMBAR syndrome ((Lower body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies). PHACES is a well-known syndrome associated with flat segmental hemangiomas in the face.

In 43-95% of patients with spina bifida occulta, a mild form of spinal dysraphism, one or more cutaneous lesions in the lumbosacral area are seen. Besides hemangiomas, other cutaneous lesions in the lumbosacral area should also raise suspicion of underlying structural anomalies. Other cutaneous stigmata are for example: lipomas, hypertrichosis, a dermal sinus, asymmetry of the gluteal furrow, a dimple, rudimentary skin, pigmented lesions and aplasia cutis congenita. Spina bifida occulta can lead to symptoms of a tethered cord syndrome at a later age, which makes early recognition and early treatment, if necessary, very important.

KEYWORDS

spinal dysraphism – sacral infantile hemangioma – spina bifida occulta – LUMBAR syndrome

Wat brengen topicale bèta-blokkers bij hemangiomen?

J.A. de Lange¹, C.J.M. van der Vleuten²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

Correspondentieadres:

J.A. de Lange

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Jonah.deLange@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

Een twee maanden oud patiëntje presenteerde zich op ons spreekuur in verband met een drietal huidafwijkingen gelokaliseerd op de scalp, de handrug links en in het luiergebied. De afwijkingen waren niet zichtbaar bij de geboorte. Enkele weken na de geboorte ontstonden er ter hoogte van de bil, handrug links en scalp erythemateuze afwijkingen, die later ook dikker werden. De afwijking op de bil vertoonde eenmalig ulceratie, maar genas goed na behandeling met een zalf en een pleister. Patiëntje is à term geboren met een geboortegewicht van 3465 gram. De zwangerschap en bevalling verliepen ongecompliceerd.

wicht van 3465 gram. De zwangerschap en bevalling verliepen ongecompliceerd.

Dermatologisch onderzoek

Op de bil rechts werd een relatief vlakke kersrode, iets atrofische plaque gezien ter grootte van ongeveer 1 cm. Ter hoogte van de scalp links was een scherp begrensde, vurige, kersrode plaque van onge-



Figuur 1. Hemangioom linkerhandrug op de leeftijd van twee maanden. Behandeling met timolol oogdruppels 2dd 1-2 druppels werd gestart.

veer 2 cm zichtbaar. Bijna de gehele linkerhandrug werd bedekt met een livide, deels rode, week aanvoelende zwelling die over greep naar digitus III, IV en V (figuur 1).

Diagnose

Het betrof een oppervlakkig infantiel hemangioom op de scalp, een gecombineerd oppervlakkig/diep hemangioom op de rechterbil en een gecombineerd hemangioom op de linkerhandrug.

Beleid

Wij overwogen behandeling met systemische bètablokkers vanwege het risico op bewegingsbeperkingen van de linkerhand en mogelijke re-ulceratie van het hemangioom op de rechterbil. Gezien de jonge leeftijd van patiëntje zagen wij in eerste instantie af van systemische behandeling en startten wij timolol oogdruppels tweemaal daags één tot twee druppels voor de afwijking op de hand.

Beloop

Enkele dagen na starten, werd timolol vanwege vermeende bijwerkingen (nieuw ontstane rode vlekjes in een niet-behandeld gebied) tijdelijk onderbroken en binnen enkele dagen herstart. Na ongeveer drie weken behandelen, was de afwijking op de linkerhandrug gestabiliseerd. Er was geen dreigend recidief ulceratie van het hemangioom op de bil. Daarom was propranolol niet meer geïndiceerd. De behandeling met timolol werd gecontinueerd, waarop de ingezette verbetering zich voortzette. Het hemangioom op de handrug werd dunner en minder rood (figuur 2). Op de leeftijd van negen maanden werd de timolol succesvol afgebouwd van tweemaal daags naar eenmaal daags. Op eenjarige leeftijd resteerden vage erythemateuze maculae op de scalp en de rechter bil. Ter plaatse van de linkerhand was nog een vage erythemateuze macula zichtbaar. Uiteindelijk werd de timolol tot de leeftijd van achttien maanden gecontinueerd (figuur 3). Na staken was er geen toename van roodheid of zwelling.

BESPREKING

Sinds de ontdekking van het gunstige effect van propranolol op hemangiomen in 2008, is de behandeling van hemangiomen veranderd.¹ Levens- en functiebedreigende, ulcererende en potentieel deformerende hemangiomen kunnen nu succesvol worden behandeld met systemische bètablokkers. Het werkingsmechanisme van bètablokkers bij hemangiomen is nog niet geheel opgehelderd. Waarschijnlijk zorgen bètablokkers voor vasoconstrictie van capillairen, afname van proliferatie van endotheelcellen door remming van expressie van vasculaire endotheelcelgroeifactor (VEGF) en fibroblast groeifactor (FGF) en voor inductie van apoptose van capillaire endotheelcellen.¹ Systemische bètablokkers hebben potentiële bijwerkingen zoals bradycardie, bronchospasme, hypoglycemieën en hypotensie waardoor behandeling van niet-bedreigende afwijkingen zorgvuldig moet worden afgewo-



Figuur 2. Linkerhandrug veertien weken na start behandeling



Figuur 3. Linkerhandrug op de leeftijd van achttien maanden. Timolol oogdruppels werden na zestien maanden behandelen succesvol gestaakt.

gen. In 2010 rapporteerden Guo en Ni een positief effect van timolol, een topicale bètablokker, bij een hemangioom op het linkerbovenooglid.² Timolol is een niet-selectieve bètablokker die sinds 1978 wordt gebruikt binnen de oogheelkunde voor behandeling van patiënten met glaucoom. Ook het gebruik van timolol oogdruppels bij kinderen met glaucoom wordt al vele jaren toegepast. In Nederland zijn timolol 0,5% oogdruppels in een dosering van tweemaal daags één druppel per oog geregistreerd voor behandeling van glaucoom bij kinderen van alle leeftijden.

Bij de behandeling van hemangiomen wordt in de medische literatuur gebruikgemaakt van zowel timolol druppels, gel en gelvormende druppels, meestal in een concentratie van 0,5%.^{3,7} Tot op heden zijn er geen doseringsstudies verschenen. De dagelijkse dosering varieert van twee- tot viermaal daags één tot twee druppels.

Het positieve effect van timolol op voornamelijk oppervlakkige en gecombineerde hemangiomen wordt in verschillende caseseries, retrospectieve analyses en prospectieve studies beschreven.^{3,7} Timolol lijkt minder effectief bij gebruik op dieper gelegen

hemangiomen.^{4,8} Inmiddels is het positieve effect van timolol op oppervlakkige hemangiomen door een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bevestigd. Chan et al. behandelden 41 kinderen, voornamelijk in de leeftijd van 9 tot 10 weken, met timolol 0,5% gevormende druppels tweemaal daags één druppel versus placebo.⁹ Na respectievelijk 8 en 16 weken vonden zij een significant verschil in het aantal hemangiomen dat > 5% in grootte was afgenomen en een significante vermindering van proportionele groei tussen de behandelde groep en placebogroep. De hemangiomen in de behandelde groep waren significant minder rood na 24 weken in vergelijking met de placebogroep. Kleinere hemangiomen (< 100 m³, gemiddelde diameter 11,3 mm) reageerden beter op de behandeling dan grotere hemangiomen. Waarschijnlijk schiet de gefixeerde dosering van tweemaal daags één druppel tekort bij grotere hemangiomen.

Tot nu toe is er één retrospectieve studie verricht die timolol vergelijkt met andere behandelmodaliteiten voor hemangiomen. Qiu et al. onderzochten behandeling met imiquimod 5% crème om de dag versus timolol 0,5% druppels driemaal daags bij oppervlakkige hemangiomen bij kinderen jonger dan zes maanden; er werd daarbij gelet op locatie, grootte en kleur.¹⁰ Zij vonden geen verschil in effectiviteit tussen de twee groepen na vier maanden behandeling. Behandeling met imiquimod 5% crème zorgde bij 65% van de kinderen voor lokale roodheid, oedeem en korstvorming. Hoewel restverschijnselen na behandeling met imiquimod 5% crème in de onderzoekspopulatie niet zijn voorgekomen, is het de ervaring van de onderzoekers en in andere studies dat behandeling met imiquimod 5% crème kan zorgen voor oppervlakkige littekens en hyperpigmentatie.^{10,11} In de groep kinderen die met timolol 0,5% druppels zijn behandeld, werden geen bijwerkingen gemeld.

In de medische literatuur zijn tot op heden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd tijdens het gebruik van timolol voor de behandeling van hemangiomen. Eenmalig moest de behandeling worden gestaakt vanwege significante slaapstoornissen.⁵ In een casereport werd het optreden van jeuk gemeld zonder dat de behandeling onderbroken hoefde te worden.¹² In ons cohort veroorzaken timolol oogdruppels soms een irritatief eczeem. In de oogheelkundige literatuur zijn echter wel sporadisch ernstige bijwerkingen (apneu, bradycardie en bronchospasme) opgetreden tijdens het gebruik van timolol druppels voor glaucoom (slijmvlies).¹³ Er is weinig bekend over de systemische opname van topicale bètablokkers wanneer deze op de huid worden aangebracht. Bij gebruik op een intacte huid zijn de opname, en daardoor de verwachte bijwerkingen, waarschijnlijk niet te vergelijken met oogheelkundig gebruik.¹⁴ Op plaatsen waar de huidbarrière verminderd is, bijvoorbeeld bij ulcererende of (peri)mucosale hemangiomen, en op grotere hemangiomen is voorzichtigheid geboden. Ook bij premature kinderen tot een leeftijd van 44 weken (gemeten na de laatste menstruatie van moeder) en

bij kinderen bekend met (anamnestisch) astma, ernstige chronisch obstructieve longaandoeningen en cardiaal lijden is terughoudendheid gewenst.¹³ Op dit moment staat de behandeling van hemangiomen door middel van topicale bètablokkers nog in de kinderschoenen. De komende periode zullen we meer te weten komen over de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van timolol. Behoudens timolol zijn er ook andere topicale bètablokkers die in de belangstelling staan. Positieve effecten van propranolol crèmes en gels worden gerapporteerd.¹⁵⁻¹⁷ Propranolol lijkt een gunstigere topicale bètablokker voor de behandeling van hemangiomen omdat het tot tien keer beter doordringt in huidmodellen dan timolol.¹⁸ Timolol heeft echter een intrinsiek sterkere werking dan propranolol. Naarmate er meer bekend wordt over topicale bètablokkers bij de behandeling van hemangiomen, zal steeds duidelijker worden welke plaats deze innemen in het therapeutisch arsenaal. In onze casus kon door vroegtijdige behandeling met timolol een intensievere behandeling met systemische bètablokkers worden voorkomen. Als definitief blijkt dat topicale bètablokkers veilig zijn in gebruik en op het moment dat er nieuwe speciaal voor de huid ontwikkelde preparaten op de markt komen, betekent dit een significantie aanvulling voor het therapeutisch arsenaal van hemangiomen in de groeifase.

LITERATUUR

1. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Eng J Med* 2008;358(24):2649-51. Epub 2008/06/14.
2. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128(2):255-6. Epub 2010/02/10.
3. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol* 2010;146(5):564-5. Epub 2010/05/19.
4. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatol* 2011;223(4):330-4. Epub 2011/12/20.
5. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012;29(1):28-31. Epub 2011/12/14.
6. Yu L, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, Zhu L, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med* 2013;6(2):388-90. Epub 2013/10/19.
7. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(2):143-6. Epub 2012/06/27.
8. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophth Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):103-6. Epub 2012/03/14.

9. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatr* 2013;131(6):e1739-47. Epub 2013/05/08.
10. Qiu Y, Ma G, Yang J, Hu X, Chen H, Jin Y, et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(8):845-50. Epub 2013/05/01.
11. Jiang C, Hu X, Ma G, Chen D, Jin Y, Chen H, et al. A prospective self-controlled phase II study of imiquimod 5% cream in the treatment of infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2011;28(3):259-66. Epub 2011/05/28.
12. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol* 2011;164(4):886-8. Epub 2010/12/17.
13. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". *Pediatr Dermatol* 2012;29(1):127-30. Epub 2012/01/20.
14. Berk DR, Lehman PA, Franz TJ, Blunt JR, Bayliss SJ. On topical timolol gel-forming solution for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):160-1. Epub 2013/01/16.
15. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1210-3. Epub 2012/04/21.

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

SAMENVATTING

In 2008 is de effectiviteit van bètablokkers voor infantiele hemangiomen ontdekt. Ook topicale bètablokkers, zoals timolol oogdruppels (0,5% tdd 1-2 druppels), blijken gunstige effecten te hebben. Timolol is een niet-selectieve bètablokker die sinds 1978 wordt gebruikt binnen de oogheelkunde voor behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met glaucoom. Bij hemangiomen lijkt timolol voornamelijk effectief bij oppervlakkige hemangiomen. Vooralsnog zijn de gerapporteerde bijwerkingen van timolol bij gebruik op de huid beperkt en mild. Er zal in de toekomst meer bekend worden over de effecten en bijwerkingen van verschillende topicale bètablokkers. Ook zullen er nieuwe, speciaal voor de huid ontwikkelde preparaten beschikbaar komen. Pas dan zal definitief duidelijk worden welke plaats topicale bètablokkers gaan krijgen bij de behandeling van hemangiomen.

TREFWOORDEN

hemangiomen – bètablokkers – topicaal – timolol – propranolol

SUMMARY

In 2008 beta blockers were reported to be successful in the treatment of severe infantile hemangiomas. Topical beta blockers, like timolol eye drops (0.5% twice a day 1-2 drops), have beneficial effects as well. Timolol is a non-selective betablocker used in ophthalmology for the treatment of glaucoma in adults and children since 1978. Timolol appears to be particularly effective in the treatment of superficial hemangiomas. Serious side effects have not been reported yet. In the future we will learn more about the effects and side effects of timolol and other topical beta blockers. Also, new formulations specially developed for topical use, will become available. Only after that, the specific role of topical beta blockers in the treatment of hemangiomas will become clear.

KEYWORDS

hemangiomas – beta blockers – topical – timolol – propranolol

In vivo reflectie confocale microscopie – een nieuwe diagnostische techniek?

M.J.P. Gerritsen¹, M. Peppelman², L. Hoogedoorn³, E.A.W. Wolberink³, P.E.J. van Erp²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

² Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

³ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen.

Correspondentieadres:

Dr. M.J.P. Gerritsen, dermatoloog

Afdeling Dermatologie

Radboudumc

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

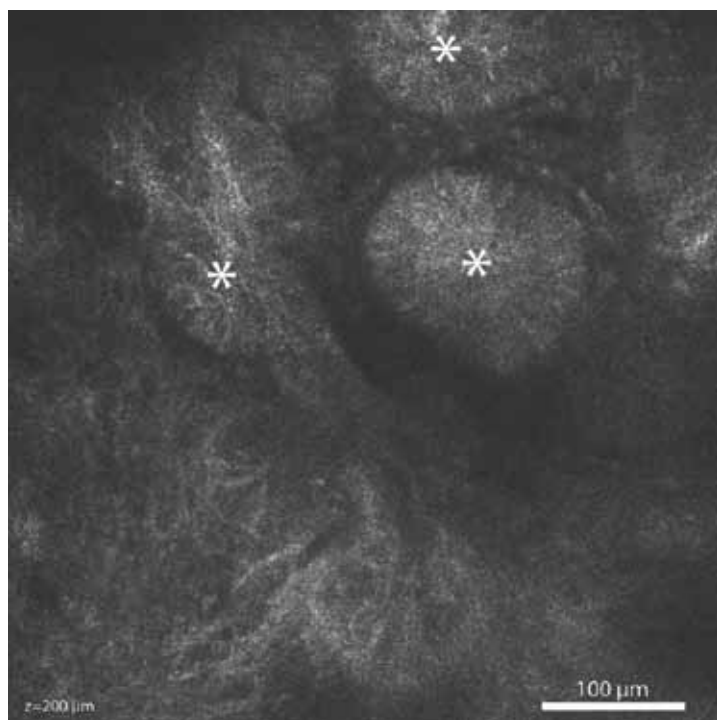
E-mail: Rianne.Gerritsen@radboudumc.nl

Momenteel is pathologisch onderzoek de gouden standaard voor aanvullende diagnostiek bij verdenking op huidkanker. Het is echter invasief en belastend voor de patiënt, er bestaat een kans op een sampling error, bovendien is het duur en kan de uitslag niet direct worden gegeven. In de afgelopen jaren zijn nieuwe diagnostische technieken onderzocht zoals fluorescentiediagnostiek (FDAP), Raman en near-infrared spectroscopie, optische coherentie tomografie en in vivo reflectie confocale microscopie (RCM).

RCM is een methode, waarmee in vivo de micro-morfologie van de huid kan worden onderzocht. Met deze techniek is het mogelijk om non-invasief, real-time, de huid tot in het bovenste gedeelte van de reticulair dermis te bekijken. De beelden worden en face gepresenteerd met een resolutie die vergelijkbaar is met conventionele lichtmicroscopie (resolutie $\sim 0,5\mu\text{m}$).¹ RCM heeft echter voordelen boven conventionele microscopie. Door het non-invasieve karakter, is RCM patiëntvriendelijk. Daarnaast kan de gehele tumor worden gescand, zodat de kans op een sampling error kleiner is. Tevens is de uitslag direct bekend, waardoor de therapie meteen kan worden gestart. Bij niet-chirurgische behandelingen van huidtumoren, waarbij geen pathologische controle plaatsvindt, is RCM ook geschikt voor de follow up.

RCM - TECHNOLOGIE EN PROCEDURE

Bij confocale microscopie komt het focus van het beeld overeen met het focuspunt in het te bestuderen object. De confocale microscoop elimineert de informatie die *out of focus* is door middel van een confocale *pinhole*. Door tijdens de RCM-procedure de diepte (z-as), waarop de lens van het objectief focust, te veranderen, kan tot een diepte van 250 μm elke laag van de huid in beeld worden gebracht. De huid kan zo door middel van een block (horizontaal) en met een stack (verticaal) worden onderzocht.¹



Figuur. Representatief RCM-beeld van een micronodulair basaalcelcarcinoom. De nestjes van basaloïde (*) cellen met randpalissadering zijn omgeven door vascularisatie. De donkere randen rondom de tumornestjes geven de retractiespleten weer.

Het internationale onderzoek op RCM-gebied heeft zich tot nu toe met name gericht op huidtumoren, en dan vooral op melanocytaire afwijkingen. In Nijmegen hebben wij in eerste instantie psoriasis en non-melanoma huidmaligniteiten onderzocht.^{1-4,5,9} Wij zullen onze bevindingen betreffende ons onderzoek bij de non-melanoma huidtumoren hieronder bespreken.

RCM – NON-MELANOMA HUIDTUMOREN

De prognostische waarde van een biopst bij het basaalcelcarcinoom (BCC) is matig omdat deze tumor relatief vaak van het mixed type is, waardoor de kans op een sampling error groot is.⁴ Ons onderzoek toonde aan dat het ook mogelijk is om met RCM het BCC-subtype te bepalen. In ruim 80% van de tumoren zagen wij splijting rondom de tumornesten, conform de retractiespleten die bij pathologisch onderzoek kunnen worden gevonden en altijd als artefacten werden gezien. Met RCM werd dus duidelijk dat er geen sprake is van artefacten, maar dat retractiespleten karakteristiek zijn voor het BCC. Daarnaast werden met RCM ook de typische kenmerken zoals perifere palissadering en tumornesten bestaande uit basaloïde cellen waargenomen. Tevens vonden wij enkele mixed type-BCCs die met RCM een nodulaire en een oppervlakkige component lieten zien. Bij BCCs die zowel nodulaïr als infiltratief waren, was met name het nodulaire deel goed te visualiseren. Dit kan worden verklaard door het feit dat het infiltratieve deel bij pathologisch onderzoek erg diep in de dermis ligt, dus moeilijker bereikbaar voor RCM. Daarnaast heeft dit subtype een complexere groeiwijze, wat het definiëren van klassieke RCM-kenmerken voor infiltratieve BCCs lastig maakt. Uit ervaring is gebleken dat RCM bij BCC een duidelijke meerwaarde heeft vooral bij het diagnosticeren van mixed type-tumoren omdat de gehele tumor kan worden afgescand, waardoor een sampling error kan worden vermeden.⁶ In een vervolgstudie onderzochten wij de mogelijkheid van differentiatie tussen een BCC en een intradermale naevus met RCM. Deze twee tumoren waren goed te onderscheiden en de typische kenmerken waren congruent met het histologisch onderzoek van de biopsten.⁷ Door deze klinisch praktische toepassing kunnen in de toekomst medisch overbodige biopsten en excisies van benigne naevi worden voorkomen. Bij de differentiatie tussen actinische keratose en het plaveiselcelcarcinoom vonden wij met RCM statistisch significante verschillen in enkele epidermale kenmerken.⁸⁻⁹

CONCLUSIE

Het non-invasieve karakter, de zeer geringe kans op een sampling error, de snelheid van diagnostiek en de mogelijkheid van follow-up van huidaandoeningen en therapieën zullen wellicht in de toekomst bepalend zijn voor een duidelijke positiestelling van RCM als diagnostische techniek binnen de dermatologie naast het conventionele pathologisch onderzoek.

LITERATUUR

1. Wolberink EA, Erp PE van, Teussink MM, Kerkhof PC van de, Gerritsen MJ. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80(3):141-9.
2. Wolberink EA, Erp PE van, Boer-van Huizen RT de, Kerkhof PC van de, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167(2):396-403.
3. Wolberink EA, Peppelman M, Kerkhof PC van de, Erp PE van, Gerritsen MJP. Establishing the dynamics of neutrophil accumulation in vivo by reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol* 2014;23(3):184-8. doi: 10.1111/exd.12345. PubMed PMID: 24521061.
4. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, Erp PE van, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jul 3.
5. Peppelman M, Wolberink EAW, Gerritsen MJP, Kerkhof PCM van de, Erp PEJ van. Application of leukotriene B4 and reflectance confocal microscopy as a non-invasive in vivo model to study the dynamics of skin inflammation. In press 2014, *Skin Research and Technology*.
6. Peppelman M, Wolberink EAW, Kerkhof PCM van de, Blokx WAM, Erp PEJ van, Gerritsen MJP. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. In press.
7. Hoogendoorn L, Peppelman M, Blokx WA, Erp PE van, Gerritsen MJ. Prospective differentiation of clinically difficult to distinguish nodular basal cell carcinomas and intradermal nevi by non-invasive Reflectance Confocal Microscopy: a case series study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 May 20. doi: 10.1111/jdv.12548. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24841762.
8. Peppelman M, Wolberink EA, Koopman RJ, Erp PE van, Gerritsen MJ. In vivo Reflectance Confocal Microscopy: A Useful Tool to Select the Location of a Punch Biopsy in a Large, Clinically Indistinctive Lesion. *Case Rep Dermatol* 2013 25;5(1):129-32.
9. Peppelman M, Nguyen KP, Hoogendoorn L, Erp PEJ van, Gerritsen MJP. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. In press 2014, *JEADV*.

SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft de *in-vivoreflectie confocale microscopie* (RCM), een nieuwe en veelbelovende beeldvormende techniek binnen de dermatologie. Met RCM kan de micromorfologie van de huid op non-invasieve wijze in beeld worden gebracht. Onderzoek heeft aangetoond dat de beelden goed correleren met de pathologie. RCM heeft, naast het non-invasieve karakter, het voordeel dat de uitslag direct kan worden gegeven en de kans op een sampling error erg klein is omdat met deze techniek, zonder de patiënt te veel te belasten, een groter gebied kan worden gescand.

TREFWOORDEN

beeldvorming – huidkanker – *in-vivo* reflectie confocale microscopie

SUMMARY

This article describes *in vivo* reflection confocal microscopy (RCM), which is a novel imaging method in dermatology. RCM seems to be a promising tool since this technique makes it possible to non-invasively image the micro-morphology of the skin. Research has shown that RCM images correlate well with histopathology. Moreover, imaging with RCM has advantages, as it is non-invasive, the probability of a sampling error is decreased as it is possible to scan a large area of the skin and there is no delay of the results because an instant *in vivo* diagnosis can be made.

KEYWORDS

imaging – skin cancer – *in vivo* reflection confocal microscopy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Huidkankerzorg bij kwetsbare ouderen: waar staan we en waar willen we naartoe?

S.F.K. Lubeek¹, M.J.P. Gerritsen²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. S.F.K. Lubeek

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Satish.Lubeek@radboudumc.nl

De Nederlandse bevolking is aan het vergrijzen, waarbij ook het aantal mensen met een chronische zorgvraag toeneemt.^{1,2} Ondanks het feit dat getracht wordt ouderen langer in de oorspronkelijke thuis-situatie te laten wonen, is bij een aanzienlijk deel van hen de benodigde zorg dermate complex, dat chronische geïnstitutionaliseerde zorg in een verpleeghuis noodzakelijk is.^{3,4} Bij 80-plussers komt

huidkanker relatief veel voor, wat een aanzienlijke morbiditeit kan veroorzaken.⁵⁻⁸ Daarnaast is de kans om te sterven aan zowel melanoma als non-melanomahuidkanker het hoogst binnen deze populatie ouderen.^{5,9,10} Hoewel het bovengenoemde het belang van vroegtijdige detectie en behandeling benadrukt, worden afwegingen rondom het medisch beleid bij ouderen veelal gecompliceerd door factoren als multimorbiditeit, een beperkte levensverwachting en de beperkte mogelijkheid of onmogelijkheid om een ziekenhuis te bezoeken. Doel van deze studie was het in kaart brengen van de huidige staat van huidkankerzorg bij kwetsbare ouderen binnen verpleeghuizen en het in kaart brengen van mogelijke verbeterpunten.

METHODEN

Een tweetal vragenlijsten werd landelijk verspreid onder alle artsen werkzaam in verpleeghuizen enerzijds en alle dermatologen (in opleiding) anderzijds. Hierbij lag de nadruk op patiënten waarbij het

niet meer mogelijk en/of in het algemeen belang van de patiënt is om een ziekenhuis te bezoeken. De belangrijkste onderwerpen met betrekking tot huidkankerzorg binnen deze genoemde populatie waren: de vraag en het aanbod van huidkankerzorg, diagnostische en behandelpatronen, en mogelijke verbeterpunten.

RESULTATEN

Een respons van 27,5% leverde 493 ingevulde vragenlijsten op. Het merendeel van de artsen werkzaam in verpleeghuizen werd de afgelopen drie maanden met cutane (pre)maligniteiten geconfronteerd en voor dermatologen is dit de meest voorkomende reden om verpleeghuispatiënten te bezoeken. Zelfstandige diagnostiek en behandeling van cutane (pre)maligniteiten wordt slechts door een beperkt deel van de artsen werkzaam in verpleeghuizen verricht. Echter, aangegeven wordt dat de bereidheid hiertoe veel groter is na voldoende scholing. De belangrijkste verbeterpunten met betrekking tot huidkankerzorg bij verpleeghuisbewoners zijn: (1) meer en betere scholing van betrokken artsen, (2) meer en beter gebruik van teledermatologie, (3) meer aandacht voor de algehele (gezondheids) situatie van een patiënt en (4) meer consultatie op locatie door dermatologen.

Ruim twee derde van de dermatologen gaf aan bereid te zijn vaker patiënten op locatie te bezoeken. Onvoldoende tijd en financiële compensatie zijn voor dermatologen de belangrijkste beperkende factoren.

CONCLUSIE

Huidkanker is een veelvoorkomend probleem bij kwetsbare ouderen in verpleeghuizen, waarbij er een grote behoefte bestaat aan meer diagnostische en behandel mogelijkheden op locatie en consultatie van dermatologen. De bereidheid van betrokken artsen om de zorg te verbeteren is aanzienlijk, echter meer mogelijkheden qua scholing, (tele)consultatie en logistiek lijken hiervoor noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Giesbers H, Verweij A, Beer J de. Vergrijzing: wat is de huidige situatie? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Bevolking\ Vergrijzing, 21 maart 2013.
2. Bettio F, Verashchagina A, Mairhuber I, et al. Long-Term Care for the elderly. Provisions and providers in 33 European countries. Roma: European Commission, 2012.
3. Schols JM, Crebolder HF, Weel C van. Nursing home and nursing home physician: the Dutch experience. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(3):207-12.
4. Doekhie KD, Veer AJE de, Rademakers JJDJM, et al. Ouderen van de toekomst - verschillen in wensen en mogelijkheden voor wonen, welzijn en zorg. Utrecht: Nationaal Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL), 2014.



Figuur 1. Een voorbeeld van een melanoom (A) en plaveiselcelcarcinoom (B) bij kwetsbare ouderen, waar een aanzienlijke delay is opgetreden door verschillende complicerende factoren.

5. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res* 2010;20(3):163-70.
6. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Invest Dermatol* 2010;130(5):1323-8.
7. Demers AA, Nugent Z, Mihalciou C, et al. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):320-8.
8. Stang A, Stegmaier C, Jockel KH. Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999. *Br J Cancer* 2003;89(7):1205-8.
9. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 2007;127(10):2323-7.
10. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, et al. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol*. 1991;127(8):1194-7.

TREFWOORDEN

huidkanker – kwetsbare ouderen – geriatrie dermatologie

KEYWORDS

skin cancer – frail elderly – geriatric dermatology

Spontane remissie van multiple plaveiselcelcarcinomen ontstaan onder infliximab en azathioprine

K.A.P. Meeuwis¹, W.A.M. Blokkx², M.J.P. Gerritsen³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. K.A.P. Meeuwis

Radboudumc

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Kim.Meeuwis@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 54-jarige patiënte werd naar onze polikliniek verwezen in verband met een tweetal plaveiselcelcarcinomen in haar gelaat. De tumoren waren in enkele maanden gegroeid en ontstaan onder het gebruik van azathioprine. Dit gebruikte patiënte de afgelopen zes jaar in verband met morbus Crohn. Tevens werd zij tot een jaar geleden behandeld met infliximab, gelijktijdig met azathioprine. Inmiddels was de azathioprine een aantal weken gestopt.

Op het moment dat wij patiënte zagen, gaf zij aan dat de tumoren reeds duidelijk minder groot geworden waren. Tevens had patiënte een fors erythemateus huidbeeld met gele korsten in het gelaat sinds zij koelzalf gebruikte in verband met eczeem. Behoudens de gebruikte immunosuppressiva en huidtype I-II, had zij geen andere risicofactoren voor het ontwikkelen van huidmaligniteiten. Medicatie op het moment dat wij patiënte zagen bestond uit CalciChew, acetylsalicylzuur cardio, hydrocortison, metoprolol, nifedipine en perindopril. Patiënte rookte ongeveer twintig sigaretten/dag en had veertig packyears in de voorgeschiedenis.

Lichamelijk onderzoek

Rechts temporaal zagen wij een 3x1,5 cm grote tumor met opgeworpen rand en centrale crusta en op het voorhoofd rechts een 1 cm grote niet-geïndureerde erythematosquameuze hyperkeratotische nodus met centrale keratose en crusta (figuur 1A). Daarnaast had patiënte op de linkerwang een scherp begrensd ulcus van ongeveer 1x0,5 cm met geel beslag en een licht opgeworpen erythemateuze rand. Tevens waren er bij het eerste poliklinische contact rechts en links langs de haargrens, op de wangen en in de hals matig scherp begrensde erythematosquameuze plaques zichtbaar, met verspreid gele crustae. Na adequate behandeling van dit geïmpetiginiseerd contactallergisch eczeem werd de huid herbeoordeeld, waarbij naast de bekende tumoren meerdere hyperkeratotische nodi en noduli met induratie op de linkerwang en het voorhoofd gezien werden. Lymfeklieren waren niet palpabel.

Aanvullende diagnostiek

Histopathologisch onderzoek toonde (ook na revisie door onze dermatopatholoog)

1. Op het voorhoofd links een matig tot goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom uitbreidend in de subcutis. Invasiediepte ten minste 4,8 mm.
2. Links temporaal een matig tot goed gedifferentieerd verhoornd plaveiselcelcarcinoom met diepe dermale uitbreiding.
3. Op de linkerwang centraal een matig gedifferentieerd, verhoornd plaveiselcelcarcinoom uitbreidend tot in de subcutis, reikend tot in de biopsiebasis. Invasiediepte minstens 4,5 mm.
4. Links pre-auriculair een oppervlakkig infiltrerend goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, invasiediepte 1 mm.
5. Op de linkerwang paranasaal een superficiële spongiotische ontsteking met iets atypie van het epitheel. Mogelijk reactief. Een laaggradige actinische keratose (KIN1-2) kon niet zeker worden uitgesloten. Geen invasieve groei.

Er werd bij geen enkele tumor vaatinvase of perineurale groei gezien.

X-thorax en echografisch onderzoek van lymfklieren in het hoofd-halsgebied en axillair toonden geen metastasen.

Beleid en beloop

Patiënte werd verwezen naar het hoofd-halsteam waar, gezien de uitgebreidheid van de tumoren, een behandeling middels radiotherapie werd afgesproken. Echter, bij de intake door de radiotherapeut bleken de tumoren in het gelaat reeds spontaan te zijn genezen met littekenvorming. Er waren nu nieuwe hyperkeratotische tumoren met centrale hoornplug zichtbaar op de rechterwang en rechterpols die pijnlijk waren. De differentiële diagnose na histopathologisch onderzoek van de twee laesies op de rechterwang bestond uit keratoacanthomen versus goed-gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen. Op basis van het histopathologisch beeld kon geen zeker onderscheid gemaakt worden. De invasiediepte was 1,8 en 2,5 mm; er werd geen vaatinvase of perineurale groei gezien. Er werd besloten tot een expectatief beleid. Binnen enkele weken vertoonden de laesies volledige remissie met littekenvorming (figuur 1B).

De tumor op de rechterpols werd geduid als een matig tot goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom reikend tot diep dermaal met een invasiediepte van 2 mm zonder vaatinvase of perineurale groei. Deze tumor werd geëxideerd.



Figuur 1A. Multipole tumoren rechts temporaal en op het voorhoofd.



Figuur 1B. Spontane remissie binnen enkele weken met littekenvorming.

Ter preventie van de ontwikkeling van nieuwe huidmaligniteiten werd gestart met eenmaal daags 10 mg acitretine. In de eerste drie maanden na de start hiervan ontwikkelde patiënte nog meerdere hyperkeratotische noduli op de neuspunt, periorculair en op het oor. Gezien de spontane involutie van eerdere tumoren werd gekozen voor een expectatief beleid. Twee maanden later waren ook deze tumoren spontaan volledig in regressie gegaan. Er zijn sindsdien, behoudens enkele actinische keratosen, geen nieuwe tumoren ontstaan.

In verband met het opspelen van de morbus Crohn was de gastro-enteroloog genoodzaakt infliximab te herstarten, waarbij patiënte onder strikte controle van de dermatoloog bleef. Acitretine werd gecontinueerd met 10 mg eenmaal daags, vijf dagen per week. Er zijn sindsdien geen nieuwe huidtumoren ontstaan.

BESPREKING

Een verhoogd risico op non-melanoma skin cancer (NMSC) bij immunogecompromitteerde patiënten is een bekend fenomeen. De meeste studies over dit onderwerp zijn in een orgaantransplantatiepopulatie verricht. Patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD; morbus Crohn en colitis ulcerosa) worden ook vaak langdurig behandeld met immunosuppressieve medicatie zoals azathioprine en anti-tumornecrosis-factor (TNF)-antilichamen en behoren hierdoor ook tot een risicogroep voor het ontwikkelen van NMSC.^{1,2}

In 2011 werd een grote prospectieve Franse cohortstudie onder bijna 20.000 patiënten met IBD die

behandeld waren met thiopurines (azathioprine en/of mercaptopurine) gepubliceerd. Deze studie toont aan dat zowel actueel gebruik (gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) 7,06; $p < 0,0001$) als gebruik van thiopurines in het verleden (SIR 5,19; $p = 0,0002$) gepaard gaat met een significant verhoogd risico op NMSC vergeleken met de algemene populatie. IBD-patiënten die nooit behandeld waren met thiopurines lieten een SIR zien vergelijkbaar met de algemene populatie (SIR 0,73 n.s.).² Het beloop van de tumoren werd niet beschreven in deze studie.

De combinatie van infliximab (anti-TNF-antilichaam) en azathioprine wordt vaak gebruikt als langetermijnonderhoudsbehandeling bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen. Het is opmerkelijk dat deze combinatie niet lijkt te leiden tot een extra verhoogd risico op NMSC in vergelijking tot het gebruik van azathioprine alleen.¹ Langdurig gebruik van infliximab laat vooralsnog geen verhoogd risico op het ontstaan van huidmaligniteiten zien.^{3,5} Echter, in 2004 verscheen er een casereport waarin binnen korte tijd na de start van infliximab multiplele plaveicelcarcinomen (PCC) en keratoacanthomen ontstonden bij een patiënt met reumatoïde artritis.⁶ Het beloop van de tumoren en het al dan niet optreden van spontane regressie werd in deze studie niet beschreven. Langere follow-updata zijn dan ook nodig om de werkelijke impact van anti-TNF-antilichamen op het ontstaan van huidmaligniteiten te kunnen inschatten.

Onze casus biedt ruimte voor discussie. Op basis van het klinisch beeld en de histopathologie kan de differentiatie tussen keratoacanthomen (KA's) en klassieke, goed-gedifferentieerde PCC's lastig zijn en vaak ook niet mogelijk, zeker in de setting van immunosuppressie.⁷ Anno 2014 is er nog altijd discussie over de aard en het bestaan van KA's. Enerzijds worden deze tumoren gezien als een snelgroeïende laaggradige variant van een PCC die meestal spontane regressie vertonen. Anderzijds worden KA's ook wel beschouwd als goedaardige proliferaties van plaveiselcellen die maligne kunnen transformeren tot een PCC.⁸

Het gebruik van immunosuppressieve medicatie, huidtraumata, fototherapie en radiotherapie zijn geassocieerd met het ontstaan van multiple KA's.^{6,9-11} Ook in het kader van de zeldzaam voorkomende gonodermatose ferguson-smithsyndroom (MSSE: *multiple self-healing squamous epithelioma*) worden multiple grote KA's en goed gedifferentieerde PCC's op de zonbeschenen huid gezien, die spontaan genezen met littekenvorming.^{12,13} De meerderheid van de patiënten met het ferguson-smithsyndroom zijn van Schotse afkomst. D'Alessandro en collega's toonden echter aan dat ook bij niet-Schotse families het at-risk haplotype voorkomt en dat het syndroom minder zeldzaam is dan eerder gedacht.¹³ Een relatie met immunosuppressieve medicatie is bij dit syndroom niet beschreven. Genetisch onderzoek werd bij de patiënte in onze casus niet verricht, daar patiënte na het staken van

de immunosuppressiva en gebruik van acitretine geen nieuwe PCC's meer ontwikkelde.

Een van de standaardbehandelingen voor PCC's, naast excisie, is radiotherapie. Ook in geval van KA's kan radiotherapie effectief zijn.¹⁴ Echter, een complicatie van radiotherapie is het ontstaan van multiple KA's in het bestralingsveld.¹⁵ Bij een patiënt met het ferguson-smith syndroom ontstonden enkele maanden na radiotherapie in het gelaat multiple KA's en goed gedifferentieerde PCC's in het bestralingsveld.¹⁵ Waarschijnlijk is dit fenomeen het gevolg van de lokale immunosuppressie van radiotherapie. Radiotherapie wordt bij deze patiëntencategorie dan ook afgeraden.

Hoewel NMSC vaak met succes behandeld kan worden, is de morbiditeit van deze tumoren hoog en bij immunogecompromitteerde patiënten is er een verhoogd risico op metastasering. Preventie van deze tumoren is dan ook wenselijk. Chemopreventie kan worden toegepast bij patiënten die at-risk zijn voor het ontwikkelen van multiple NMSC. Orale retinoiden zijn bewezen effectief bij het voorkomen van nieuwe PCC's bij hoog-risicopatiënten.¹⁶ De eerste keuze hierbij is acitretine, in een zo laag mogelijke dosering. Het wordt geadviseerd om te starten met 10 mg acitretine om de dag. Indien bijwerkingen acceptabel en labwaarden ongestoord blijven, kan opgehoogd worden naar een einddosis van gemiddeld 15-25 mg per dag.¹⁶ Ook bij patiënten met multiple KA's en PCC's in het kader van het ferguson-smithsyndroom zijn goede effecten van retinoiden beschreven.^{15,17} Het wordt geadviseerd om acitretine te continueren zolang patiënten at-risk zijn: bij voortijdig stoppen is een reboundeffect beschreven met moeilijk behandelbare laesies.¹⁸ Een aanvullende optie bij hoog-risicopatiënten is het verminderen van de immunosuppressieve medicatie tot de laagst acceptabele dosis waarbij transplantaatfunctie of ziekteactiviteit gereguleerd blijft. Daarbij kan het in sommige gevallen lonen om de gebruikte immunosuppressie te switchen naar de groep mTOR-remmers zoals sirolimus of everolimus. Van deze immunosuppressiva is bekend dat zij een chemopreventieve werking hebben op de ontwikkeling van de novo-maligniteiten, waaronder NMSC.¹⁶

CONCLUSIE

Een patiënte bekend met morbus Crohn ontwikkelde multiple PCC's dan wel keratoacanthomen onder immunosuppressie (azathioprine en infliximab). Spontane complete remissie van alle tumoren trad op na het staken van de immunosuppressie en chemopreventie middels acitretine.

LITERATUUR

1. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoeidemiol Drug Saf* 2014.

2. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-28 e1-5.
3. Biancone L, Orlando A, Kohn A, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55:228-33.
4. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-8.
5. O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, et al. Safety of infliximab in 10 years of clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:603-6.
6. Esser AC, Abril A, Fayne S, et al. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S75-7.
7. Beham A, Regauer S, Soyer HP, et al. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 1998;5:269-80.
8. Misago N, Takai T, Murata Y, et al. Cases with a spontaneous regression of an infiltrating non-crateriform keratoacanthoma and squamous cell carcinoma with a keratoacanthoma-like component. *J Dermatol* 2014;41:430-4.
9. Craddock KJ, Rao J, Lauzon GJ, et al. Multiple keratoacanthomas arising post-UVB therapy. *J Cutan Med Surg* 2004;8:239-43.
10. Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S35-8.
11. Shaw JC, Storrs FJ, Everts E. Multiple keratoacanthomas after megavoltage radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1009-11.
12. Nofal A, Assaf M, Nofal E, et al. Generalized eruptive keratoacanthoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:397-404.
13. D'Alessandro M, Coats SE, Morley SM, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma in different ethnic groups: more than a founder mutation disorder? *J Invest Dermatol* 2007;127:2336-44.
14. Caccialanza M, Sopelana N. Radiation therapy of keratoacanthomas: results in 55 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:475-7.
15. Robertson SJ, Bashir SJ, Pichert G, et al. Severe exacerbation of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease) with radiotherapy, which was successfully treated with acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:e100-2.

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

SAMENVATTING

Langdurige, iatrogene immunosuppressie bij patiënten met inflammatoire darmziekten leidt tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van non-melanoma huidkanker. Dit artikel beschrijft een casus van een 54-jarige patiënte met morbus Crohn die multiële plaveiselcelcarcinomen dan wel keratoacanthomen ontwikkelde onder chronische immunosuppressie met azathioprine en infliximab. Het staken van immunosuppressieve medicatie en chemopreventie middels acitretine leidde tot spontane en complete remissie van alle tumoren.

TREFWOORDEN

morbus Crohn – azathioprine – plaveiselcelcarcinoom – keratoacanthoom

SUMMARY

Chronic, iatrogenic immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease leads to an increased risk for developing non-melanoma skin cancer. In this article, a 54-years old women with Crohn's disease is presented. She developed multiple squamous cell carcinomas and keratoacanthomas during chronic treatment with azathioprin and infliximab. Spontaneous and complete remission of all neoplasms was achieved by discontinuing all immunosuppressive medication and chemoprevention with acitretin.

KEYWORDS

Crohn's disease – azathioprin – squamous cell carcinoma – keratoacanthoma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Genetische en klinisch-epidemiologische aspecten van melanoom

A.C. de Waal^{1,2}, K.K.H. Aben², W.A.M. Blokk³, L.A.L.M. Kiemeny⁴, M.M. van Rossum⁵

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Kankerepidemioloog, afdeling Health Evidence, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen; Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁴ Hoogleraar kankerepidemiologie, afdeling Health Evidence, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Anne C. de Waal

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Anne.deWaal@radboudumc.nl

Het melanoom van de huid is een van de meest agressieve vormen van huidkanker en de incidentie neemt nog altijd toe in de meeste landen.¹ De ontstaanswijze van deze tumor is onvolledig opgehelderd. Waarschijnlijk spelen zowel genetische als omgevingsfactoren zoals ultraviolette (UV)-straling een rol bij het krijgen van een melanoom. In het verleden zijn bij *genome-wide association* (GWAS)-studies, waarbij het DNA van een groot aantal patiënten wordt vergeleken met dat van gezonde controles, enkele polymorfismen geïdentificeerd, die onder andere geassocieerd zijn met pigmentatie, het ontstaan van moedervlekken of DNA-repair.² In 2008 is het Radboudumc gestart met een studie naar de associatie van genetische factoren met het risico op huidmelanomen. In dit project, waarin naast risico ook gekeken wordt naar prognose, wordt gebruikgemaakt van deze GWAS-methode.

De onderzoekspopulatie bestaat uit circa 1300 melanoompatiënten, die uitgebreid gegenotypeerd zijn voor > 300.000 genetische varianten (*single nucleotide polymorphisms* of SNP's). Daarnaast zijn via

vragenlijsten gegevens verzameld over risicofactoren voor melanoom, medische voorgeschiedenis en kanker bij familieleden. Ook zijn gegevens verzameld vanuit klinische dossiers over behandeling, recidivering, progressie en overleving van deze patiënten. De controlegroep wordt gevormd door ruim 1800 deelnemers aan de Nijmegen Biomedische Studie (NBS), waarvan eveneens DNA-materiaal en informatie vanuit vragenlijsten beschikbaar is. Door een patholoog met expertise op het gebied van melanoom is een uitgebreide revisie verricht van de primaire melanomen van deze patiënten. De genetische analyses worden verricht en gerapporteerd in consortiumverband en hieruit is een studie voortgekomen over FTO als genetische risicofactor voor melanoom.³

Met de dataset die hieruit is voortgevloeid hebben wij een aantal aanvullende klinische en epidemiologische studies kunnen verrichten. Zo hebben we de reproduceerbaarheid van vragen over risicofactoren voor melanoom onderzocht⁴ evenals de invloed van de toevoeging van mitotische index aan de nieuwe TNM-stadiering van het melanoom⁵ en de plaats van de beoordeling van reëxcisiepreparaten door de patholoog.⁶ De meest recente studie betreft het risico op tweede primaire melanomen. Ongeveer 5% van alle melanoompatiënten krijgt een tweede primair melanoom. Wij onderzochten in ons cohort van melanoompatiënten welke factoren voorspellend zijn voor het krijgen van een tweede melanoom, waarbij de tijd tot het tweede melanoom is meege-nomen. Het hebben van een groot aantal naevi en langdurig buiten werken kwamen met name naar voren als voorspellers voor een tweede primair melanoom. Deze informatie kan bijvoorbeeld gebruikt worden om de follow-up van patiënten met een hogere kans op het krijgen van een tweede primair melanoom te intensiveren.

LITERATUUR

1. Hollestein LM, Akker SA van den, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Vries E de. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23(2):524-30.

2. Chatzinasiou F, Lill CM, Kypreou K, Stefanaki I, Nicolaou V, Spyrou G, et al. Comprehensive field synopsis and systematic meta-analyses of genetic association studies in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(16):1227-35.
3. Iles MM, Law MH, Stacey SN, Han J, Fang S, Pfeiffer R, et al. A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI. *Nat Genet* 2013;45(4):428-32, 32e1.
4. Waal AC de, Rossum MM van, Kiemeny LALM, Aben KKH. Reproducibility of self-reported melanoma risk factors in melanoma patients. *Melanoma Res* 2014;24:592-601.
5. Waal AC de, Harten-Gerritsen AS van, Aben KK, Kiemeny LA, Rossum MM van, Blokx WA. Impact of mitotic activity on the pathological sub staging of pT1 cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(4):874-7.
6. Waal AC de, Vossen R, Aben KKH, Kiemeny LALM, Rossum MM van, Blokx WAM. Limited role for histopathological examination of re-excision specimens of completely excised melanomas. *Virchows Arch* 2014;465:225-31.

TREFWOORDEN

melanoom – epidemiologie

KEYWORDS

melanoma – epidemiology

GEMELDE FINANCIËLE BELANGEN- VERSTRENGELING

Geen

Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom; niet altijd agressief?

M.C. Zweers¹, W.A.M. Blokx², M.H. Vermeer³, M.M. van Rossum⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

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

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.C. Zweers

Radboud universitair medisch centrum

Afdeling Dermatologie (370)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: Manon.Zweers@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 77-jarige vrouw bezocht de polikliniek in verband met sinds ruim een jaar bestaande pijnlijke plekken op flank, heup en bovenbeen, die niet reageren op behandeling met lokale en systemische antibiotica. Zes jaar eerder heeft zij een soortgelijke

rode huidafwijking met een ulcus op het linker-onderbeen gehad, waarbij de diagnose agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom werd gesteld. Stadiëringsonderzoek toonde destijds geen betrokkenheid van extracutane lokalisaties. Toen patiënte indertijd terugkwam om de uitslagen te vernemen, bleken de huidafwijkingen spontaan verdwenen. De verdere voorgeschiedenis vermeldt onder andere hypertensie, acuut coronair syndroom, COPD gold III en parkinsonisme. Zij gebruikt de volgende medicatie: ipratropium, salmeterol/fluticason, citalopram, metoprolol, simvastatine, acetylsalicylzuur, pantoprazol, zopiclon, paracetamol.

Dermatologisch onderzoek

We zien op de romp een viertal handpalmgrote livide bruine plaques met centrale ulceratie en geel beslag, op het rechterbovenbeen een drielenticulaire erythematueze erosieve papels (figuur 1A en B). Lymfeklieren zijn niet palpabel.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van de romp toont het beeld van een sterk epidermotroop CD8-positief T-cellymfoom, waarbij de atypische cellen positief zijn voor CD3, CD7, CD8



Figuur 1. Agressief epidermotroop CD8+ cutaan T-cellymfoom met ulcererende plaques en tumoren bij eerste presentatie (A,B) en snelle progressie vijf maanden later (C,D).

en TIA1 en negatief voor CD2, CD5, CD30, CD56 en CD1a. In verband met uitbreiding van de huidafwijkingen werden nogmaals bipten afgenomen, waarin eenzelfde beeld gezien werd met clonale her-schikking van T-celreceptor (TCR)-genen.

Oriënterend bloedonderzoek toont anemie (Hb 6,4 mmol/l), een verhoogd aantal leukocyten van $13,1 \times 10^9/l$ en een verhoogde bezinking (BSE 68 mm/u). Het verdere bloedbeeld, lever- en nierfuncties waren ongestoord.

CT-thorax/abdomen toont beiderzijds intrapulmonale kleine vlekkerige consolidaties, mogelijk passend bij lymfoomlokalisatie. Beiderzijds axillair lymfeklie-ren > 1 cm.

Diagnose

Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom.

Beleid en beloop

In verband met het beperkte aantal huidafwijkingen en de spontane involutie in het verleden werd initi-eel gestart met lokale radiotherapie. Er bleek echter snelle progressie van het aantal en de grootte van de plekken (figuur 1C en D) te zijn. Mede gezien de comorbiditeit van patiënte en de slechte prognose van agressieve CD8-positieve epidermotrope cutane T-cellymfomen werd besloten tot palliatieve chemo-therapie met 6-mercaptopurine en methotrexaat. Vijf maanden na start van deze behandeling is ze overleden aan cardiorespiratoir falen.

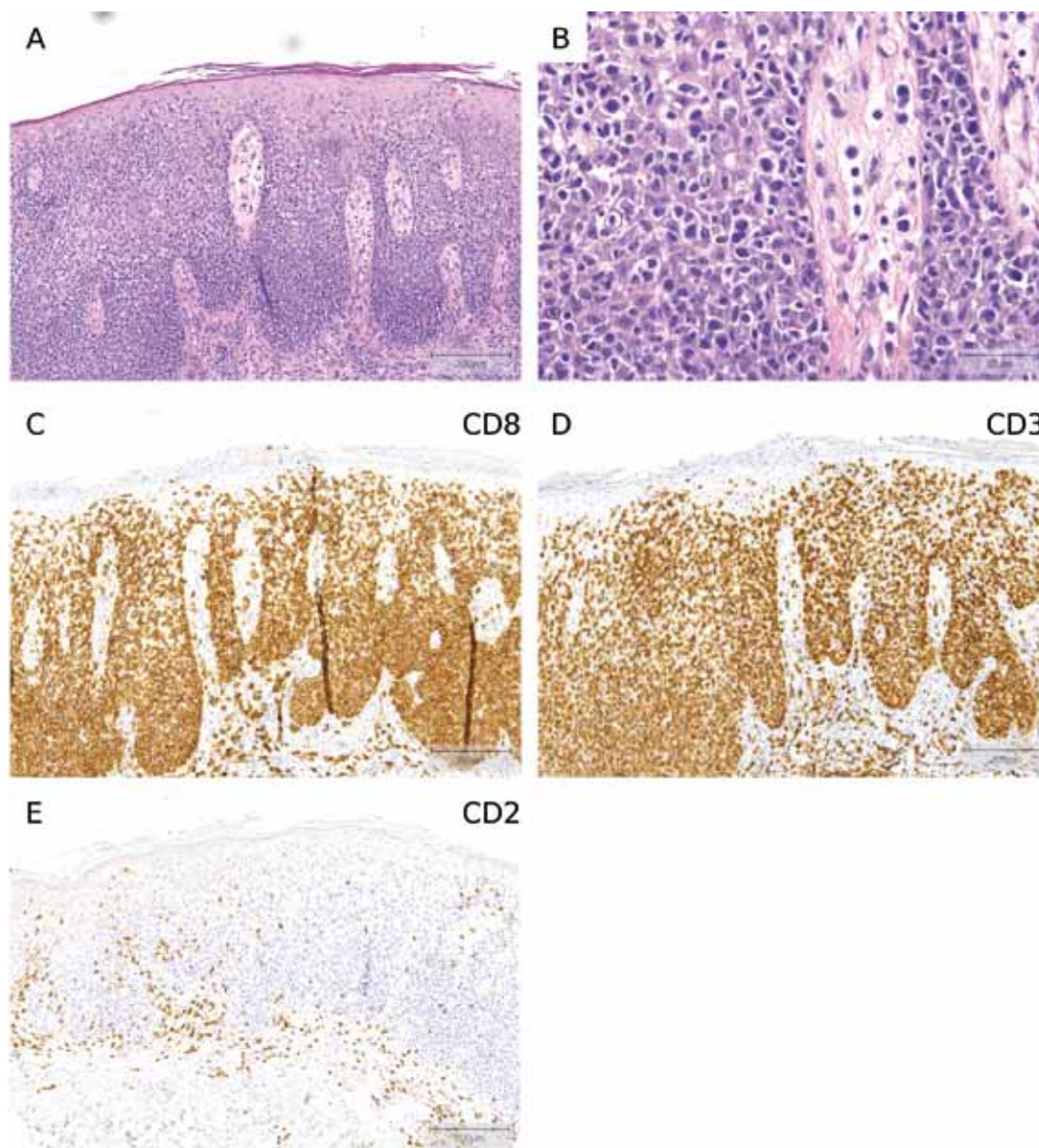
BESPREKING

Primair cutane T-cellymfomen (PCTCL) zijn non-hodgkinlymfomen die zich primair in de huid presenteren en waarbij geen extracutane ziekte bij diagnose (na adequate stadiëring) wordt gevonden. De geschatte jaarlijkse incidentie is 1:100.000. Primair cutane T-cellymfomen hebben een ander klinisch gedrag en prognose dan de histologisch overeenkomstige systemische lyfomen. Derhalve bestaat er een aparte classificatie voor primair cutane lyfomen; de World Health Organisation- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC)-classificatie (tabel 1). Meer dan 90% van de cutane T-cellymfomen bestaat uit mycosis fungoides, Sézarysyndroom en primair cutane CD30-positieve lyfomoproliferatieve aandoeningen. Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom maakt minder dan 1% uit van de cutane T-cellymfomen en werd in 1999 voor het eerst beschreven door Berti et al.¹ Het primair cutaan agressief epidermotroop CD8-positief T-cellymfoom heeft in de WHO-EORTC-classificatie voor cutane lyfomen een provisionele status² maar zal waarschijnlijk als een aparte entiteit opgenomen worden in toekomstige gereviseerde WHO-lyfoomclassificatie.³ Het agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom presenteert zich klinisch meestal als snel progressieve, gelokaliseerde of gedissemineerde papels, nodi en tumoren, vaak met centrale ulceratie, necrose en hemorragie^{2,4}, zoals ook bij patiënte werd gezien (figuur 1). Soms worden superficiële hyperkeratotische patches en plaques gezien. In tegenstelling tot mycosis fungoides is er geen sprake van precursoraesies die de typische progressie van patch en plaque naar tumorstadium vertonen. Het histopathologisch beeld van agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom is variabel, maar toont altijd opvallende epidermotropie, waarbij de tumorcellen met name in de basale laag van de epidermis gelokaliseerd zijn, vaak volgens een lineair of pagetoid patroon. Tevens is er frequent acanthose en spongiose van de epidermis.

Het dermale infiltraat bestaat uit atypische lyfocyten, wisselend in grootte, meestal reikend tot aan het subcutane vet. Microabcessen van Pautrier, zoals vaak gezien worden bij mycosis fungoides, komen zelden voor. Invasieve groei met destructie van adnexen, angiocentriciteit en angio-invasie worden regelmatig gezien. Deze karakteristieken werden ook gezien bij onze patiënte (figuur 2). Het immunofenotype van agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom wordt gekenmerkt door expressie van CD8, vaak in aanwezigheid van CD3 en CD45RA. Gedeeltelijk of geheel verlies van de T-celantigenen CD2, CD5 en CD7 wordt frequent gezien, CD56 is afwezig. Er is een hoge proliferatie-index, waarbij vaak > 50% van de tumorcellen aanleurt voor het Ki67-antigeen. Epstein-barrvirus is doorgaans negatief. Vaak is er clonale herschikking van TCR-genen. Bij patiënte was er sprake van een CD8+, CD56-, CD2-, CD5--immuunfenotype met clonaliteit van TCR-genen (figuur 2). Behandeling van agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom is moeizaam. Conventionele therapieën, zoals topicale corticosteroiden, UVB, PUVA en radiotherapie zijn in de regel niet effectief. Gezien het snel progressieve beloop bij dit type lyfoom bestaat de voorkeursbehandeling op dit moment uit polychemotherapie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison) of andere intensieve chemotherapie regimes. Of de prognose verbeterd kan worden door deze polychemotherapie behandeling te combineren met een allogene of autologe stamceltransplantatie is niet bekend. Door het zeldzame voorkomen en het ontbreken van prospectieve of gerandomiseerde studies, blijft het onduidelijk wat de beste behandeling is.⁵ Het agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom metastaseert snel naar extracutane lokalisaties, zoals longen, testis en centraal zenuwstelsel, waarbij de lyfteklieren meestal gespaard blijven.⁵ De prognose is zeer slecht, met een gemiddelde overleving van 32 maanden^{1,6} en een vijfjaars-overleving rond de 18%.

Tabel 1. WHO-EORTC-classificatie van cutane T-cellymfomen.²

Mycosis fungoides (MF)	
MF varianten en subtypen	Folliculotrope MF
	Pagetoid reticulosis
	Granulomatous slack skin
Sézarysyndroom	
Primair cutaan CD30+ lyfomoproliferatieve ziekten	Primair cutaan anaplastisch grootcellig lyfoom
	Lyfomatoïde papulose
Subcutaan panniculitisachtig T-cellymfoom	
Extranodale NK/T-cellymfoom, nasale type	
Primair cutaan perifere T-cellymfoom, niet gespecificeerd	Primair cutaan agressief epidermotroop CD8+ T-cellymfoom (provisioneel)
	Cutaan γ/δ T-cellymfoom (provisioneel)
	CD4+ klein-/middelgrootcellige pleiomorf T-cellymfoom (provisioneel)



Figuur 2. Haemotoxyline-eosinekleuring toont een atypische lymfocyttaire proliferatie met opvallend epidermotropisme (A,B). Immunohistochemische kleuringen tonen aanwezigheid van CD8 (C), CD3 (D) en verlies van CD2-expressie (E).

De diagnose agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom wordt gesteld op basis van klinische, histologische en immunohistochemische kenmerken en moet onderscheiden worden van indolente vormen van CD8-positieve T-cellymfomen, zoals CD8+ mycosis fungoides. Recent zijn er door de EORTC, op basis van veel casuïstiek, diagnostische criteria voorgesteld (tabel 2).³ De huidige casus voldoet aan deze criteria, echter het indolente beloop en de initiële spontane remissie van de ziekte zijn atypisch. Voor zover ons bekend, zijn er slechts drie patiënten beschreven die een soortgelijk indolent beloop vertoonden. Gomez-Vazquez et al⁷ beschrijven een patiënte, gediagnosticeerd met agressief epidermotroop CD8+ cutaan T-cellymfoom, met een solitaire tumor op het ooglid, genezen na radiotherapie en chemotherapie met meer dan vijf jaar overleving. De tweede casus betreft een patiënt die slechts langzaam progressieve tumoren heeft,

die goed reageren op radiotherapie en bij wie de ziekte na meerdere jaren onder controle is.⁸ Kasuya et al⁹ beschrijven een patiënt met een CD8-positief T-cellymfoom, die initieel een indolent beloop heeft, maar na acht jaar snelle progressie vertoont. Deze transformatie van indolent naar agressief beloop ging gepaard met expressie van de chemokine receptor CCR7: hoewel CCR7 eerst afwezig was, werd CCR7 in het snel progressieve stadium na acht jaar wel gezien.⁹ Andere auteurs suggereren dat het verlies van CD2 en CD5 en expressie van CD7 geassocieerd is met snel progressieve ziekte.^{1,8,10,11} Bij de door ons beschreven patiënte, lijkt er een knik te zijn in het beloop van de ziekte. Immers, na initiële spontane remissie en vijf jaar ontbreken van huidafwijkingen, treedt een recidief op van de huidafwijkingen en volgt disseminatie naar lymfeklieren en de longen. De transformatie naar snelle progressie was geasso-

Tabel 2. Diagnostische criteria voor diagnose van primair cutaan agressief epidermotroop CD8-positief T-cellymfoom, zoals voorgesteld door EORTC cutane lymfomen taskforce werkgroep.³

Klinische kenmerken	Histologie	Immunohistochemie
Plaques en tumoren	Monomorfe atypie	CD8+, CD56-
Geen voorgeschiedenis van patches, tekenen van folliculaire mucinosis of poikiloderma	Pagetoïde reticulosis patroon +/- apoptotische keratinocyten	Minstens 1 van de volgende: CD2-, CD5- of CD45RA+
Stadiëring toont alleen cutane ziekte		Ki-67 > 50%
Geen immunosuppressie		BetaFI+ of TCRδ-
		Epstein-barrvirus

cieerd met verlies van CD2-expressie; hoewel zes jaar eerder nog aanwezig, blijkt expressie van het celadhesiemolecuul CD2 verloren (figuur 2). Echter, wat de rol van CCR7 of CD2 is in progressie van de ziekte blijft onduidelijk.

CONSLUSIE

Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom is een zelden voorkomend cutaan lymfoom, dat meestal een snel progressief beloop heeft. De huidige casus, met een initieel indolent beloop, laat zien dat hierop echter uitzonderingen zijn.

LITERATUUR

- Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155:483-92.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
- Robson A, Assaf C, Bagot M, Burg G, Calonje J, Castillo C, et al. Aggressive Epidermotropic Cutaneous CD8+ Lymphoma: A cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology* 2014.
- Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E, Abdelazim H. Primary cutaneous aggressive epidermotropic

CD8+ T cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Int J Dermatol* 2014;53:76-81.

- Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:748-59.
- Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Muller-Hermelink HK, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003;97:610-27.
- Gomez Vazquez M, Navarra Amayuelas R. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T cell lymphoma with a chronic and indolent course. Is this different from peripheral T cell lymphoma? *Dermatol Online J* 2012;18:11.
- Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:300-7.
- Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: transformation from indolent to aggressive phase in association with CCR7-positive conversion. *Dermatol Online J* 2012;18:5.
- Marzano AV, Ghislanzoni M, Gianelli U, Caputo R, Alessi E, Berti E. Fatal CD8+ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement. *Dermatol* 2005;211:281-5.
- Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:569-77.

SAMENVATTING

We beschrijven een patiënte met multiple snel progressieve ulcererende tumoren op het lichaam, die blijken te berusten op een agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom. Zes jaar eerder heeft zij een vergelijkbare episode met spontane regressie van de tumor. Agressief CD8-positief epidermotroop cutaan T-cellymfoom is een zeldzame vorm van cutaan T-cellymfoom gekarakteriseerd door snel progressieve papels, plaques en tumoren met necrose en ulceratie, agressief beloop met snelle extranodale metastasering en slechte respons op therapie. Deze casus, met een initieel indolent beloop en spontane regressie van de tumor, toont dat hierop uitzonderingen zijn.

TREFWOORDEN

T-cellymfoom – ulcera

SUMMARY

We present a patient with dissiminated rapidly progressive ulcerating tumors. Based on histologic, immunophenotypic and clinical characteristics a diagnosis of aggressive CD8-positive epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma was made. Six years before that the same diagnosis was made for a tumor on the leg, which spontaneously regressed. Aggressive CD8-positive epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma is a very rare cutaneous lymphoma, characterized by rapidly progressive papules, plaques and tumors with necrosis and ulceration, aggressive behavior with rapid extranodal metastasis and a poor response to therapy. This case, with an initial indolent course and spontaneous regression of the tumor, shows that exceptions are possible.

KEYWORDS

T-cell lymphoma – ulcer

VERENIGING

BESTUUR

Elektronisch voorschrijven (EVS), bron van steun of frustratie?

Bert Oosting

Secretaris NVDV

Sinds 1 januari 2014 is de richtlijn elektronisch voorschrijven in werking getreden. De richtlijn valt onder de kwaliteitswet zorginstellingen en de wet BIG en wordt beheerd door de artsenfederatie KNMG. Het voorschrijven van handgeschreven recepten mag alleen onder strikte voorwaarden, namelijk wanneer de voorschrijver werkzaam is op een locatie waar elektronisch voorschrijven niet goed mogelijk is, de voorschrijver uitsluitend een beperkt palet aan geneesmiddelen voorschrijft, de voorschrijver zeer zelden een geneesmiddel voorschrijft of wanneer er sprake is van een onvoorziene situatie.

Binnen het Spaarneziekenhuis werd de dermatologie in januari 2014 benaderd om mee te werken aan de invulling van dit systeem. Aangezien het EVS al vier jaar functioneerde voor de andere specialismen zou dit weinig problemen moeten opleveren en het voor ons ingeplande tijdspad bestond uit drie maanden. In 2013 werd het Amsterdams formulier en de Fagron-lijst al aangeleverd als invulling van dit EVS om een snelle invoering mogelijk te maken.

Daarna trad een tijd van enige discussie op tussen de hoofdrolspelers bestaande uit de dermatoloog, de apotheker en de ICT.

Het EVS bleek niet voorbereid op de specifieke dermatologische receptuur resulterend in een enorm tijdsverlies bij de invulling van alle velden en een verhoogd risico op fouten. Bij het verzoek om aanpassing van deze velden bleek ook dat er onduidelijkheid was over de eindverantwoordelijkheid van de vorm en de invulling van deze velden. De dermatologie vond dat de eindverantwoordelijkheid bij de voorschrijver lag en de apotheker bij de apotheek. Na consultatie van de KNMG bleek dat er sprake was van een gedeelde eindverantwoordelijkheid waarbij de Raad van Bestuur van een ziekenhuis eventueel als scheidsrechter mocht fungeren. De velden werden in onderling overleg aangepast.

Vervolgens bleek bij het gebruik van het EVS dat de tretinoïne crème variërend in de percentages 0,1, 0,05 en 0,02% respectievelijk in 1 mg/g, 5 mcg/g en 2 mcg/g te worden beschreven. Dit bleek ook te gelden voor andere medicaties waarvan het in de dermatologische receptuur gebruikelijk was om de percentages weer te geven. Ons medicatiecontrolezoekbeeld bleek ook ingesteld te zijn op deze percentages, waardoor het continu moeten letten op de gebruikte eenheid gedeeld door een andere eenheid resulterend in een percentage enige frustratie opriep. Het verzoek tot aanpassing werd voorgelegd via de apotheker aan de Gebruikersgroep Medicatie binnen het ziekenhuis.

Binnen de ziekenhuizen zijn gebruikersgroepen aanwezig die via gebruikersraden knelpunten en wensen kunnen aangeven die zij ervaren in de G-standaard. De G-standaard bevat alle producten die door de apotheek worden afgeleverd zoals geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en verbandmiddelen. Het Geneesmiddelen Informatie Centrum is verantwoordelijk voor de farmaceutische en farmacotherapeutische informatie. De Z-index voor de prijzen, wet- en regelgeving en logistiek. Deze gegevens worden maandelijks geactualiseerd. Softwarehuizen integreren deze gegevens in elektronische voorschrijfsystemen van openbare apotheken, voorschrijvers en ziekenhuisapotheken. In de meeste softwaresystemen worden de prescriptiecodes (PRK) getoond en niet de handelsproductcodes (HPK) waarbij in de laatste vaak wel de percentages worden vermeld.

De Gebruikersgroep Medicatie adviseerde om het verzoek in te dienen om de G-standaard aan te passen. Zodat in het PRK-veld de percentages worden opgenomen.

Aangezien dit betekende dat heel voorschrijvend Nederland zich hieraan moest conformeren werd de vraag om bij voorkeur percentages in het EVS te gebruiken voorgelegd aan de Nederlandse werkgroep Dermatotherapie onder leiding van J.G. van der Schroeff. De werkgroep adviseerde om



percentages te tonen in dermatologische voorschriften. Inmiddels is dit verzoek ingediend bij het Geneesmiddelen Informatie Centrum en wordt via de gebruikersraden voorgelegd aan de gebruikersgroepen, een antwoord volgt. Er zijn op dit moment drie gebruikersraden actief namelijk de gebruikersraad Huisartsen, de gebruikersraad Openbare Apotheken en de gebruikersraad Ziekenhuizen. Deze drie raden hebben een adviserende functie ten aanzien van de G-standaard.

Door het afgelopen half jaar betrokken te zijn bij de invoering van het EVS op de dermatologie was het artikel van Charles Nyst, anesthesioloog in het Medisch Centrum Alkmaar, een feest van herkenning. Ook ik had door het 'Las Vegas-effect' en het gebrek aan een alarmhiërarchie last van een *alert fatigue* resulterend in een verhoogd risico op een *inattentional blindness* waardoor ik de gorilla mogelijk zou missen. Met andere woorden door de overvloed aan fel gekleurde allergie en interactie-waarschuwingen en het hoge aantal bedieningshandelingen en denkstappen binnen de huidige EVS was het risico aanwezig om door de bomen het bos niet meer te zien.

Gewapend met deze nieuwe terminologie zitten we nu in de achtste maand, waarbij het EVS inmiddels van een bron van frustratie een ondersteuning in het arbeidsproces is geworden.

LITERATUUR

1. *Systeem voldoet niet aan richtlijn en lokt fouten uit. Meer medicatiefouten door slechte software.* Charles Nyst. Medisch Contact 27 maart 2014.
2. *Richtlijn elektronisch voorschrijven.* KNMG: <http://knmg.artsennet.nl/Publicaties/KNMGpublicatie/136411/Richtlijn-elektronisch-voorschrijven-2013.htm>
3. *G-standaard:* <http://www.knmp.nl/medicijnen-zorgverlening/g-standaard/algemeen>
4. *Medicatieveiligheid Elektronisch voorschrijven:* http://www.igz.nl/onderwerpen/curatieve-gezondheidszorg/medicatieveiligheid/medicatieoverdracht/elektronisch_voorschrijven_evs/
5. *Naamgeving in de G-standaard:* <http://www.knmp.nl/medicijnen-zorgverlening/g-standaard/farmaceutische-gegevens/kenmerken-gpk-prk-en-hpk>
6. *Transparantie document G-standaard* <http://www.knmp.nl/downloads/medicijnen-zorgverlening/g-standaard-1/transparantiedocumenten/transparantiedocument-hpk-prk-gpk.pdf>
7. *Gebruikersraden:* <https://www.z-index.nl/g-standaard/gebruikersraden>