

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. Crijs, dr. J.J.E. van Everdingen

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

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

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Psoriasis – overzicht studieresultaten antilichamen tegen IL-17 627
Praktische aspecten van behandeling van urticaria met omalizumab 630
Expositie verbeeldt grote impact psoriasis 635
De mitose-index in de TNM-classificatie van melanoom 638

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een neonaat met een huiddefect 641
Subcutaan granuloma annulare bij een kind 645
Aplasia cutis congenita op ongewone locatie 647
Een bijzondere luxerende factor van psoriasis vulgaris 650
Pseudoxanthoma elasticum en late onset focal dermal elastosis 652
Atypische lues 656

DERMATOPATHOLOGIE

658

PRAKTIJKVOERING

Doktersassistenten en verpleegkundigen Reinier de Graaf Groep blijven up-to-date 659

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

De praktijk der ontluizing, A.J.J. van Lith, 1922 662

DERMATOSCOPIE

664

VERENIGING

Quo vadis? 667

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een zwarte teen 669
Blauwgrijze vlekkerige maculae op de onderbenen 670
Pijnlijke blauwe plekken op het hoofd 671

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Chantalle van de Pas.
Dit kunstwerk is met acrylverf gemaakt en heeft afmetingen: 80 x 120 cm.

Ik probeerde uit te beelden dat de menselijke huid, meer is dan alleen een zichtbaar omhulsel dat beschermt tegen de buitenwereld. De huid is ook een spiegel van gevoelens, zowel van welbevinden als van verdriet. Het idee komt uit het boekje: *Omtrent de huid* van Joost en Van Everdingen.

ARTIKELN

Psoriasis – overzicht studieresultaten antilichamen tegen IL-17

P.C.M. van de Kerkhof

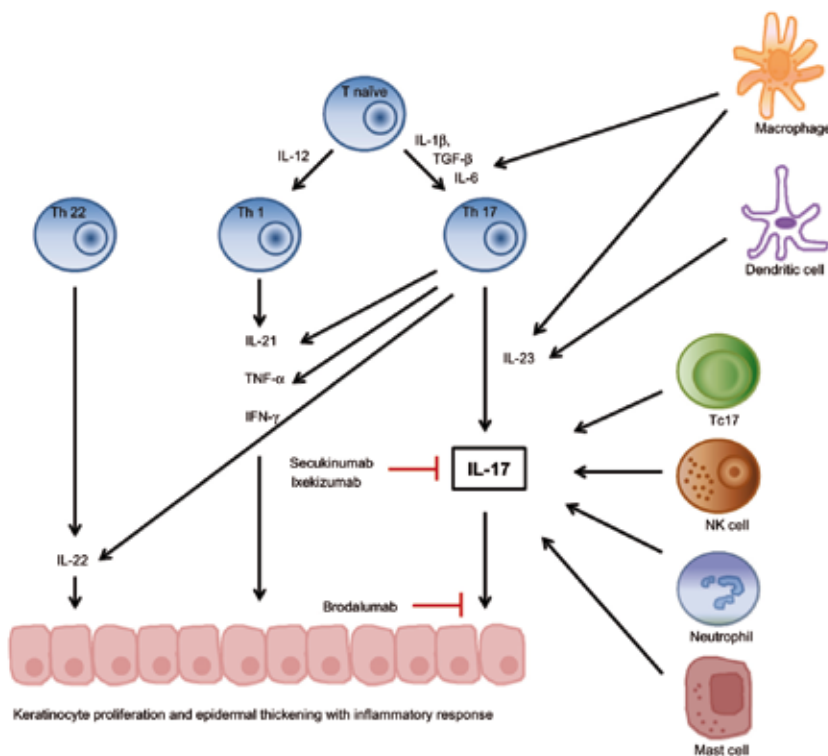
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
Radboud universitair medisch centrum Nijmegen
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: Peter.vandeKerkhof@radboudumc.nl*

Van T-helper-17-cellen is bekend dat ze een belangrijke rol spelen in de pathogenese van psoriasis. Ze scheiden diverse pro-inflammatoire cytokinen uit, waaronder de ‘signature cytokine’ interleukine-17A. Verschillende anti-interleukine-17-antilichamen geven veelbelovende resultaten voor de behandeling van psoriasis. Een van die antilichamen, secu-

kinumab, zal binnenkort als eerste op de markt verschijnen. Hier volgt een overzicht van de stand van zaken van drie tegen IL-17 gerichte biologicals: secukinumab, brodalumab en ixekizumab.

Psoriasis vulgaris, of plaque psoriasis, is de meest voorkomende vorm van psoriasis (90%). Deze chronische inflammatoire huidaandoening heeft een wereldwijde prevalentie van 2-3%. De meeste patiënten lijden aan milde psoriasis, waarvoor topische middelen en fotherapie voldoende zijn. 20-30% van de patiënten heeft een milde tot ernstige mate van de huidaandoening en heeft meestal systemische therapie nodig. Bij een gedeelte van de patiënten werken de huidige behandelmethoden (topische therapieën, fotherapie en systemische middelen, waaronder anti-TNF) niet goed genoeg of gaan gepaard met bijwerkingen. Hierdoor bestaat de behoefte aan nieuwe en effectievere middelen.



Figuur 1. Interleukine IL-17 in de pathogenese van psoriasis en targets voor brodalumab, secukinumab en ixekizumab. Bron: Lønnberg AS, et al. 2014.¹

Vooruitgang in de kennis van de pathogenese van psoriasis heeft de ontwikkeling van een nieuwe klasse biologicals mogelijk gemaakt. Interleukine-17A (IL-17A), lid van de pro-inflammatoire interleukine-17-cytokinefamilie (17A tot 17F) en vaak kortweg aangeduid als interleukine-17 (IL-17), is een veelbelovend target. Patiënten hebben een behandeling nodig die hun kwaliteit van leven verbetert, werkzaamheid, langetermijnrespons, veiligheid, verdraagzaamheid en gemak combineert. Het remmen van IL-17A lijkt veel van deze behoeften van patiënten te kunnen adresseren.

Verschillende klinische studies naar de werkzaamheid en veiligheid van de anti-IL-17-middelen brodalumab, ixekizumab en secukinumab voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis zijn inmiddels ver gevorderd. Fase III-studies naar secukinumab zijn afgerond en het middel is bijna geregistreerd. De andere twee middelen bevinden zich midden in het fase III-programma.

IL-17 EN PATHOGENESE

Hoewel er steeds meer bekend is over de pathogenese van psoriasis, is deze nog niet volledig duidelijk. Zowel genetische, omgevings- en immunologische factoren zijn betrokken bij het ontstaan

en het verloop van psoriasis. Het is een complexe ziekte, waarbij verschillende inflammatoire cellen, zoals T-cellen, B-cellen, neutrofielen en mestcellen, en een verhoogde productie van verschillende pro-inflammatoire cytokinen een rol spelen (figuur 1). T-helpercellen (Th) spelen een rol bij verschillende (huid)ziekten. Zo is al jaren bekend dat Th-1 bij psoriasis betrokken is. De laatste 5 jaar is de betrokkenheid van Th-17 en zijn cytokinen ontdekt. Cytokinen die in verhoogde hoeveelheden worden geproduceerd in psoriasislaesies zijn TNF- α , type I- en type II-interferonen, IL-12, IL-23 en IL-17A. Deze pro-inflammatoire cytokinen leiden tot een abnormale activatie en proliferatie van keratinocyten, die na activatie ook cytokinen produceren, wat op die manier tot een vicieuze cirkel van ontsteking in de huid leidt. Th-17 en IL-17A spelen een cruciale rol in de pathogenese van psoriasis. IL-17A is een centrale cytokine en speelt niet alleen een sleutelrol in de pathogenese van psoriasis, maar is tevens betrokken bij de pathogenese van andere imuungemedieerde chronische inflammatoire aandoeningen, zoals het gerelateerde artritis psoriatica (PsA) – ongeveer 30% van de psoriasispatiënten ontwikkelt PsA – en ankyloserende spondylitis (de ziekte van Bechterew). Gezien de sleutelrol van IL-17A worden anti-IL-17-middelen onderzocht in klinische studies naar onder meer psoriasis.

STUDIES NAAR SECUKINUMAB, BRODALUMAB EN IXEKIZUMAB

Op dit moment zijn zoals gezegd drie anti-IL-17-middelen in ontwikkeling. Secukinumab, is een volledig humaan monoklonaal antilichaam tegen IL-17A, dat subcutaan wordt toegediend. Het bindt specifiek aan IL-17A en neutraliseert het cytokine. In twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde 52-week fase III-studies is secukinumab vergeleken met placebo en TNF-alfaremmers etanercept.² In ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*) en FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*) is de werkzaamheid en veiligheid van secukinumab (150 en 300 mg) bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis onderzocht. Het primaire eindpunt van deze studies was het aantonen van superioriteit van secukinumab, ten opzichte van placebo en etanercept, bij psoriasispatiënten in week 12 van de behandeling. Dit gebeurde aan de hand van de PASI 75-score, die een reductie van 75% aangeeft op de initiële PASI-score (*Psoriasis Area and Severity Index*), en een score van 0 (gave huid) of 1 (bijna gave huid) op *modified investigator's global assessment* (IGA). Daarnaast zijn PASI 90 en PASI 100 als uitkomstmaten genomen. Brodalumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam tegen de IL-17-receptor. Het bindt met grote affiniteit aan receptorsubunit IL-17RA en blokkeert daarmee de activiteit van IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-heterodimeer en IL-17E (IL-25). In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 12-week fase II-studie is het dosis-responsprofiel voor brodalumab (70, 140, 210 mg en 280 mg) vastgesteld en de kortetermijnwerkzaamheid

en veiligheid in patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis onderzocht.³ Het primaire eindpunt was de procentuele verbetering in PASI-score in week 12 ten opzichte van baseline. De werkzaamheid van brodalumab werd geëvalueerd met de PASI-score en procentuele afname daarvan, het door psoriasis aangedane BSA-percentage (Body Surface Area) en de score op de *static physicians' global assessment* (sPGA). Naast de procentuele verbetering in PASI-score werden tevens de percentages patiënten die PASI 50, 75, 90 en 100 bereikten vastgesteld. Op dit moment lopen fase III-studies met brodalumab. Ixekizumab, is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat IL-17A neutraliseert en subcutaan wordt toegediend. In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase II-studie is de veiligheid en werkzaamheid van ixekizumab (10, 25, 75 of 150 mg) voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis geëvalueerd.⁴ Het primaire eindpunt was om te testen of een behandeling met ixekizumab superieur was aan placebo. Dit werd gemeten door het percentage patiënten te bepalen dat PASI 75 behaalde na 12 weken. De werkzaamheid van verschillende doses ixekizumab werd geëvalueerd met de PASI-score en procentuele afname daarvan in elke groep. Naast PASI 75 werden tevens de percentages patiënten die PASI 90 en 100 bereikten vastgesteld en daarnaast de score op sPGA, gewrichtspijn-VAS, NAPSI (*nail psoriasis severity index*), PSSI (*psoriasis scalp severity index*). Op dit moment loopt een open-label fase III-studie met ixekizumab.

In alle hierboven genoemde studies naar de drie middelen werden tevens patiëntgerapporteerde uitkomsten – onder andere DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) – meegenomen en werd de veiligheid geëvalueerd door het beoordelen van (ernstige) bijwerkingen.

RESULTATEN – VAN PASI 75 NAAR PASI 90 EN 100

Ruim 10 jaar terug behaalde 50% van de patiënten een PASI 75 met middelen als etanercept. Met adalimumab en ustekinumab ging dit richting 70%. PASI 90 werd slechts door een beperkt percentage van de psoriasispatiënten gehaald. Met de drie nieuwe IL-17-remmers secukinumab, brodalumab en ixekizumab lijkt een grotere verbetering in PASI-score te kunnen worden gerealiseerd.

In de twee fase III-studies naar secukinumab zijn twee doseringen (150 en 300 mg) vergeleken met placebo en etanercept. Een snelle verbetering van plaque psoriasis werd waargenomen met name bij de hoogste dosering van 300 mg. Een 50% reductie van gemiddelde PASI-score werd al behaald na 3 weken tegenover 7 weken voor etanercept. Met secukinumab (300 mg) werd na 12 weken PASI 75 bereikt door 82%, PASI 90 door 59% en PASI 100 door 29% van de patiënten in de ERASURE-studie. De FIXTURE-studie gaf vergelijkbare resultaten; bij dezelfde dosis werd PASI 75 bereikt door 77%, PASI 90 door 54% en PASI 100 door 24%. Voor beide studies geldt dat de PASI 75-, 90- en 100-percentages na 16 weken verder toe waren genomen; 86,7% van de patiënten behaalde PASI 75, 72,4% PASI 90 en 36,8% PASI 100. Bovendien laat secukinumab ook op lange termijn goede resultaten zien. Na 52 weken behield 80 tot 85% van de patiënten PASI 75 en rond de 70% PASI 90. In de fase II-studie naar brodalumab behaalde bij de optimale dosis (210 mg) 82% van de deelnemende patiënten PASI 75, PASI 90 werd door 75% en PASI 100 door 62% behaald. Met ixekizumab kon een reductie van 75% in de PASI-score behaald worden door 83%. PASI 90 werd met ixekizumab, afhankelijk van de gebruikte dosis, behaald door 50, 60 en 70%. Een PASI 100 kon bereikt worden door bijna 40%

Secukinumab bleek naast de significante PASI-reducties geassocieerd met meer respons op de modified IGA dan placebo op week 12. Continue behandeling was geassocieerd met aanhoudende hoge respons in het merendeel van de patiënten tot en met week 52. De FIXTURE-studie liet superieure werkzaamheid van secukinumab vergeleken met etanercept zien over een periode van 52 weken. De reductie in klinische symptomen werd vergezeld door een reductie in patiëntgerapporteerde jeuk, pijn en schilfering en een verbetering van de kwaliteit van leven. De resultaten tonen dat de hogere secukinumabdosis van 300 mg effectiever is dan de 150 mg-dosis. Voor brodalumab geldt dat het naast de goede PASI-responses geassocieerd is met een verbetering van de mate van aangedane BSA, score op sPGA, DLQI-score en huidbiomarkermetingen. Hoewel alle brodalumabdoserings voor significante verbeteringen zorgden vergeleken met de placebogroep, waren de resultaten over het algemeen beter voor patiënten in de hogere dosisgroepen dan voor de 70 mg-groep, wat suggereert dat er een dosis-response-effect is. De hoogste dosis (280 mg) heeft een lager effect dan de dosis

daaronder (210 mg). De dosisfrequentie voor deze hoogste dosis is anders dan voor de andere doses. Ixekizumab liet na 12 weken, naast significante en dosisafhankelijke toenames in PASI 75, 90 en 100, toename van het percentage patiënten met een sPGA-score van 0 of 1 zien. De reducties hielden aan tot 20 weken. In overeenstemming met deze klinische verbeteringen daalden ook de DLQI-scores en jeukernst met ixekizumab.

VEILIGHEID

Het veiligheidsprofiel van de verschillende anti-IL-17-antilichamen is zeer acceptabel, hoewel de fase II-studies met brodalumab en ixekizumab te klein zijn om hieruit conclusies te trekken. Maar de fase III-resultaten van secukinumab en gepoolde datasets geven een positieve eerste indicatie in een behandelingsperiode van 52 weken. Gedurende de 52 weken van de secukinumab-FIXTURE-studie was het aantal gevallen van bijwerking per 100 patiëntjaren 236-252 voor de secukinumab-groepen, voor placebo 330 en voor etanercept was dit 243. Gedurende de inductieperiode van de secukinumabstudies was het percentage patiënten dat minstens één bijwerking ervoer hoger in de secukinumabgroepen (55-60%) dan in de placebogroep (47-50%); etanercept gaf bij 58% bijwerking(en). Gedurende de 12 weken van de brodalumabstudie had 68-82% van de patiënten uit de brodalumabgroepen en 62% van de placebogroep minstens één bijwerking. Bijwerkingen kwamen voor bij 63% van zowel de placebogroep als de gecombineerde ixekizumabgroep (75%, 70%, 59% en 46% bij respectievelijk 10, 25, 75 en 150 mg). Naar verwachting was het aantal infecties bij de middelen verhoogd, aangezien IL-17A belangrijk is bij de verdediging tegen infecties. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren verkoudheid, luchtweginfectie en injectieplaatsreactie en hoofdpijn. Ernstige bijwerkingen werden in de studies niet waargenomen. Antisecukinumabantilichamen werden gedetecteerd bij 0,4% van patiënten na de start met secukinumabbehandeling in de FIXTURE-studie. In de ERASURE-studie ontwikkelde 0,3% van de met secukinumab behandelde patiënten antilichamen. De aanwezigheid van antilichamen was niet geassocieerd met bijwerkingen of een gereduceerde werkzaamheid. De incidentie van brodalumabbindende antilichamen lag tussen 5% en 9,8% in verschillende groepen, er werden echter geen neutraliserende antilichamen gedetecteerd.

CONCLUSIES

Hoewel nog niet alle vragen rondom IL-17-remmers beantwoord zijn, tonen de hier besproken studies dat IL-17-antilichamen secukinumab, brodalumab en ixekizumab goede resultaten opleveren in de behandeling van psoriasis. De fase III-studies tonen dat secukinumab effectief is in het behandelen van psoriasis gedurende een periode van 52 weken, en valideren daarmee IL-17A als belangrijk therapeu-

tisch target in matige tot ernstige psoriasis. De fase II-studies met betrekking tot brodalumab en ixekizumab onderschrijven dat IL-17A(/RA) een waardevol target is voor de behandeling van psoriasis en de belangrijke rol van IL-17A in de pathogenese van psoriasis. Beide middelen laten net als secukinumab een goede klinische respons zien en snelle werking, tot nu echter alleen in fase II-studies met kortetermijndata en in een kleinere groep patiënten. Het is nu afwachten wat de resultaten van de fase III-studies met beide middelen zijn.

De drie middelen worden allen via subcutane injecties toegediend, secukinumab 1 keer per week gedurende de eerste 4 weken en daarna elke 4 weken. De laagste doseringen brodalumab worden toegediend op dag 1 en weken 2, 4, 6, 8 en 10, de hoogste dosering eens per maand. Ixekizumab wordt toegediend op weken 0, 2, 4, 8, 12. De maandelijks toediening van de hoogste dosering brodalumab levert mindere resultaten dan de lagere 2-wekelijkse injecties, terwijl maandelijks toediening van secukinumab langetermijnresultaten waarborgt. Ook ixekizumab wordt vanaf week 4 maandelijks toegediend, fase III-resultaten moeten aantonen of met deze fre-

quentie het effect op lange termijn behouden wordt. Met de komst van secukinumab, en in een later stadium brodalumab en ixekizumab, wordt een gave huid (PASI 90 tot 100) een realistisch behandeldoel en mogelijk de nieuwe standaard.

Dit artikel is mede mogelijk gemaakt door Novartis Pharma.

LITERATUUR

1. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;7:251-9.
2. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
3. Papp KA, Leonardi C, Menter, A et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1181-9.
4. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1190-9.

1114PSO323325

Praktische aspecten van behandeling van urticaria met omalizumab

M.T. van den Elzen¹, R.C. Schweizer², K.J.G. Sanders³, H. Röckmann³, A.C. Knulst³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Longarts, afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

André Knulst

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie/Allergologie

Huispost G02.124

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Telefoon: 088 755 7388

E-mail: a.c.knulst@umcutrecht.nl

Sinds maart 2014 is omalizumab door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminicum.¹ Op basis van recente studies is omalizumab opgenomen als *add-on*-therapie in de nieuwste internationale richtlijn voor behandeling van chronische urticaria.² Volgens deze richtlijn is de eerste stap in de behandeling het gebruik van tweedegeneratieantihistaminica, eenmaal de standaarddosering per dag. Bij onvoldoende klachtenverbetering volgt ophogen van de dosering antihistaminica tot vier keer de standaarddosering. Mocht dit onvoldoende effectief zijn dan worden als derde stap aan deze behande-

ling omalizumab, ciclosporine of montelukast toegevoegd.^{2,5} Voor de indicatie allergisch astma is omalizumab geregistreerd sinds 2006.⁶ In dit artikel worden de achtergrond- en praktische aspecten bij de behandeling met omalizumab besproken.

WERKINGSMECHANISME

Omalizumab is een monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan IgE. Hierdoor wordt binding van IgE aan FcεRI-receptoren geremd. FcεRI-receptoren komen voor op onder andere mestcellen, basofiele granulocyten en dendritische cellen. Remming van de binding van IgE vermindert het vrijkomen van mediators zoals histamine en de antigeen-presentatie.⁷ Dit leidt tot een downregulatie van de FcεRI-receptoren op deze cellen.^{7,8} Het exacte werkingsmechanisme van omalizumab bij CSU is nog onbekend.

LITERATUUR

Recent zijn enkele studies verschenen die een gunstig effect van omalizumab bij CSU laten zien. Tijdens een fase 3-studie werden wereldwijd 318 CSU-patiënten met matige tot ernstige CSU iedere vier weken behandeld met placebo, 75, 150 of 300 mg omalizumab. De ziekteactiviteit werd gemeten middels de urticaria-activiteitscore (UAS7), zie tabel 1.^{3,9} Na 12 weken bleek dat in de groep die werd behandeld met 300 mg omalizumab 66% een significante klachtenverbetering had. In totaal was 44% van de patiënten volledig klachtenvrij.¹⁰ Tijdens een tweede fase 3-studie werden wereldwijd 335 CSU-patiënten geïncludeerd met matig tot ernstige CSU, die onvoldoende reageerden op (H1) antihistaminica tot maximaal vier keer de standaarddosering per dag, gecombineerd met H2-antihistaminica en/of leukotrieënreceptorantagonisten. Deze patiënten werden 24 weken behandeld met placebo of 300 mg omalizumab iedere vier weken. Na 12 weken had

52% van de patiënten een sterke klachtenreductie van UAS7 ≥ 16 naar UAS7 ≤ 6, en werd 34% volledig klachtenvrij.¹¹ Voor beide studies geldt, dat het positieve effect vaak al gezien werd binnen enkele dagen tot 2 weken na de eerste gift omalizumab. 3 maanden na staken van de behandeling was de ziekteactiviteit weer opgelopen tot het niveau bij aanvang.^{10,11} Het effect kan overigens in sommige gevallen enkele maanden op zich laten wachten.¹²

Song et al. lieten zien bij dertien therapieresistente CSU patiënten die werden behandeld met prednisolon, dat na starten van omalizumab in 54% van de gevallen prednisolon kon worden afgebouwd en gestaakt.¹³ Dit wordt ondersteund door de ervaring die we in ons centrum hebben opgedaan, waarvan een verslag recent in dit tijdschrift is verschenen.¹⁴ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat ook patiënten met anafylaxie e.c.i. succesvol kunnen worden behandeld met omalizumab.¹⁵ Dit wordt ondersteund door onze eigen ervaringen.

PRAKTISCHE ASPECTEN

Vóór de eerste gift omalizumab is een (serologische) screening niet noodzakelijk. Bij patiënten met allergisch astma worden het gewicht en totaal IgE bepaald omdat de dosering en het doseringsinterval hiervan afhankelijk zijn. Bij CSU wordt echter een vast doseringsschema van 300 mg per vier weken voorgesteld, onafhankelijk van het lichaamsgewicht en totaal IgE.¹⁶ Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, daarom zijn bepalingen zoals kreatinine, γ-GT en ALAT te overwegen bij verdenking hierop. In dat geval wordt overigens niet automatisch dosisaanpassing geadviseerd.^{8,16} Bij behandeling met een anti-IgE moet men theoretisch gezien bedacht zijn op verhoogde gevoeligheid voor worm- en parasitaire infecties, zeker bij patiënten die naar endemische gebieden reizen. In de praktijk lijkt dit echter geen probleem.⁸ Wanneer er anamnestic aanwijzingen zijn voor zo'n infectie kan men eosinofiele granulocyten bepalen. Wanneer deze (sterk) verhoogd zijn, kan voor verdere evaluatie fecaal onderzoek op wormeieren en cysten worden ingezet.

Na een eventuele screening kan de eerste gift worden toegediend. Omalizumab wordt gekoeld bewaard en ongeveer twintig minuten voor de gift uit de koelkast gehaald zodat het medicijn op kamertemperatuur kan worden toegediend. Het wordt gegeven per subcutane injectie in de regio deltoidea van de bovenarm. Als er een reden is om in die regio niet te injecteren kunnen als alternatief de injecties worden toegediend in de dij.¹⁶ Omalizumab wordt geleverd in wegwerpspuiten van 75 mg of 150 mg. Bij een dosis van 300 mg worden dus twee injecties gegeven: één in elke bovenarm. De wegwerpspuiten hebben een naaldbeveiliging zodat een prikaccident wordt voorkomen. Vanwege een klein risico op een anafylactische reactie, zie

Tabel 1. Urticaria-activiteitscore.

Score	Aantal galbulten afgelopen 24 uur	Jeuk afgelopen 24 uur
0	Geen	Geen
1	Mild (1-20)	Mild (aanwezig maar niet hinderlijk)
2	Matig (21-50)	Matig (hinderlijk, maar dagelijkse activiteiten en slapen niet belemmerd)
3	Ernstig (> 50 of grote samengevloede gebieden)	Ernstig (slapen en dagelijkse activiteiten worden belemmerd)

Dagelijks wordt retrospectief een cijfer gegeven voor urticae (0-3) en jeuk (0-3) waardoor aan het einde van een week een totaalscore (0-42) ontstaat. Deze score heet de UAS7.

ook het gedeelte over bijwerkingen, volgt na iedere gift bij iedere patiënt (twee uur) observatie in een setting waar ervaring bestaat in het herkennen en behandelen hiervan.¹⁶

Monitoring van het effect kan via de wekelijkse urticaria-activiteitscore (UAS7) waarbij dagelijks wordt gescoord op jeuk en aantal urticae, gedurende zeven opeenvolgende dagen. Hiermee is in een oogopslag te zien hoe hoog de totale ziekteactiviteit de voorafgaande week is geweest. Ook wordt hierdoor duidelijk welk deel van de klachten wordt bepaald door jeuk, respectievelijk urticae en hoe vaak per week er klachten zijn.

Er is geen literatuur over behandeling van CSU met omalizumab langer dan zes maanden. Bij de behandeling van astma is wel ruime ervaring met lange duur, hogere doseringen en kortere intervallen. De maximaal aanbevolen dosis voor astma is 600 mg omalizumab iedere twee weken. Bij CSU kan ophogen van de dosis bij onvoldoende effect van toegevoegde waarde zijn.¹⁷ Het effect van inkorten van het interval bij CSU is onbekend.^{8,16}

ZWANGERSCHAP

Er is slechts één casereport gepubliceerd over omalizumab bij urticaria tijdens de zwangerschap.¹⁸ Vanwege onvoldoende informatie over de teratogenese is het aan te bevelen tijdens gebruik van omalizumab maatregelen te nemen om een zwangerschap te voorkomen, wat in ons centrum wordt aangehouden als voorwaarde om te starten met de behandeling. Op strikte indicatie kan omalizumab worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Het geven van borstvoeding wordt afgeraden omdat onbekend is of omalizumab overgaat in de moedermelk.⁸

BIJWERKINGEN

De meest bekende, maar zeldzame bijwerking van omalizumab is het optreden van anafylactische reacties (0,1–0,2%). Anafylactische reacties ontstaan meestal in de eerste twee uur na de gift, hoewel anafylaxie ook werd gemeld later dan zes uur na de gift. Bij 78% van de astmapatiënten met anafylactische reacties op omalizumab ontstonden deze tijdens de eerste drie giften, maar meldingen van anafylaxie na ruim een jaar behandeling met omalizumab zijn ook gedaan.¹⁵

Bij de eerder genoemde CSU-trials werden geen anafylactische reacties gerapporteerd. Bijwerkingen met een incidentie hoger dan 1% waren hoofdpijn, sinusitis, artralgie en bovensteluchtweginfecties. Daarnaast ontstonden soms reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, erytheem en pruritus. Bij kinderen tot 12 jaar werd daarnaast koorts en pijn in de bovenbuik waargenomen.^{8,10,11,16} Bij patiënten met astma worden vergelijkbare bijwerkingen gemeld.² In ons centrum werd door

CSU-patiënten toename van pre-existente hoofdpijn gemeld, evenals vermoeidheid en een grieperig gevoel in de avond en dag na de gift.

Omalizumab is een goede therapeutische optie als *add-on*-therapie bij patiënten met chronische spontane urticaria, die niet voldoende reageren op behandeling met antihistaminica tot viermaal de standaarddosering per dag. Het bijwerkingenprofiel is relatief gunstig. Daarentegen is de prijs relatief hoog: ongeveer € 800,- per gift van 300 mg. De medicatie dient onder medische supervisie te worden toegediend. De werkzaamheid bij andere vormen van urticaria moet nog worden onderzocht.

LITERATUUR

1. European Medicines Agency (EMA), via: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014.
3. Elzen M van den, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen C, Knulst A. Update van de internationale richtlijnen voor chronische urticaria. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:640-43.
4. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Aug 19.
5. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? A report of the public consensus conference "URTICARIA 2012". *Hautarzt* 2013;64:638-43.
6. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003559.
7. Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:209-19.
8. Farmacotherapeutisch Kompas. Zorginstituut Nederland [Bijgewerkt tot 1 april 2014] via: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
9. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
10. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
11. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
12. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1300-2.
13. Song C, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman G. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:113-7.

14. Elzen, MT van den, Röckmann H, Sanders CJG, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. *Behandeling van chronische urticaria met omalizumab*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:253-6.
15. Shankar T, Petrov AA. *Omalizumab and hypersensitivity reactions*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:19-24.
16. *Summary of Product Characteristics Omalizumab*, via http://www.novartispharma.nl/pdf/ib/Xolair_150.pdf
17. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. *Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis*. *J Dermatol Sci* 2014;73:57-62.
18. Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, Maurer M. *Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria*. *Br J Dermatol* 2014;170:469-71.

SAMENVATTING

Sinds maart 2014 is omalizumab door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassenen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H₁-antihistaminicum. Omalizumab is een monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan IgE, waardoor binding van IgE aan FcεRI-receptoren wordt geremd. Dit leidt tot downregulatie van de FcεRI-receptoren en als gevolg daarvan waarschijnlijk afname van de gevoeligheid van mestcellen en basofiele granulocyten voor externe triggers.

Bij CSU wordt een vast doseringsschema van 300 mg per vier weken voorgesteld, onafhankelijk van het lichaamsgewicht en de totale IgE-titer. Potentiële bijwerkingen zijn hoofdpijn, sinusitis, artralgie en bovensteluchtweginfecties. Daarnaast worden lokale reacties gezien waaronder pijn, zwelling, erytheem en pruritus. Bij CSU werd tot nu toe geen anafylactische shock gerapporteerd, wat wel (zelden) bij patiënten met astma is waargenomen. Omalizumab kan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap vanwege onvoldoende kennis over eventuele teratogene effecten. Voor monitoring van het effect wordt de wekelijkse urticaria activiteitscore geadviseerd. Er is nog geen literatuur over langere-termijnbehandeling met omalizumab bij CSU.

TREFWOORDEN

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

SUMMARY

In March 2014, omalizumab was approved by the European Commission (EC) as add-on therapy for chronic spontaneous urticaria (CSU) in adult and adolescent patients (12 years and above) who respond inadequately to H₁-antihistamines. Omalizumab is a monoclonal antibody targeted towards immunoglobulin E (IgE) and inhibits the binding of IgE to the Fc RI-receptor. This leads to downregulation of Fc RI-receptors and a decreased sensitivity of mast cells and basophils to external triggers. For patients with CSU a fixed dose of 300 mg every four weeks is used, independent of body weight and total IgE levels. Potential side effects are headache, sinusitis, arthralgia and upper airway infections. Furthermore, local reactions such as pain, swelling, erythema and pruritus are sometimes observed. Anaphylactic reactions as reported in allergic asthma patients have not yet been reported in CSU patients receiving omalizumab. Omalizumab cannot be used during pregnancy due to insufficient safety (teratogenic) data. In order to monitor the effect of omalizumab, the UAS7 (urticaria activity score-weekly) is advised. Literature on long term treatment of CSU with omalizumab is lacking.

KEYWORDS

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

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

'Perspectives – Art Inflammation and Me' Expositie verbeeldt grote impact psoriasis

M.B. Crijns¹, E.G. van Laar²

¹ Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum,
NKI-AVL, Amsterdam

² Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie,
Haarlem

Correspondentieadres:

Emma van Laar, MSc

dchg medische communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Tijdens de EADV, die van 8 tot 12 oktober plaatsvond in Amsterdam RAI, kon de expositie *Perspectives – Art Inflammation and Me* bezocht worden. Deze reizende tentoonstelling bestaat uit kunstwerken die kunstenaars gemaakt hebben met patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen. Via deze kunstwerken willen ze de impact van de ziekte inzichtelijk maken.



All Around White, Kroatië. Beeld uit de expositie.



De expositie *Perspectives – Art Inflammation and Me* is ontworpen om een extra dimensie toe te voegen aan het bewustzijn en begrip van inflammatoire immuunziekten zoals psoriasis. Naast het creëren van meer begrip en aandacht voor deze ziektebeelden is het doel van de expositie om te laten zien hoe groot de impact van deze aandoeningen is. De tentoonstelling is een internationaal initiatief van AbbVie in samenwerking met kunstenaars, prestigieuze kunstacademies en Europese patiëntenorganisatie waarbij patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen samen met kunstenaars, schilders en fotografen kunstwerken hebben gemaakt. Op die manier worden de ervaringen van patiënten uit veertig landen met hun ziekte getoond. De kunstwerken bieden nieuwe perspectieven van de vaak onbekende, genegeerde of onderschatte lasten die zijn geassocieerd met deze aandoeningen. Stuk tonen ze de impact van de ziekte en verbeelden ze een veelzeggende ervaring uit het werkende of privéleven van deze mensen, die vaak te maken heeft met afwijzing, schaamte of minderwaardigheidsgevoel. De ziekte betekent veel meer dan een rode of schilferige plek op de huid, de impact op het leven is dan ook groot. Desalniettemin klinken ook dromen, hoop, vechtlust en kracht in de kunst door. Gedurende het EADV-congres werden rond de vijftig kunstwerken van met name patiënten met huidziekten, zoals psoriasis, getoond in een speciaal ingerichte expositieruimte op het terrein van Strand Zuid bij de RAI. *Perspectives* reist sinds begin 2014 langs verschillende kunstgaleries en medische congressen wereldwijd. Eerder dit jaar werd een (andere) selec-

tie van de in totaal ruim tweehonderd kunstwerken getoond bij het ECCO-congres (*European Crohn's and Colitis Organisation*) in Kopenhagen en de EULAR (*European League against Rheumatism*) in Parijs.

OPENING

Donderdagmiddag 9 oktober vond de officiële opening van *Perspectives* in Amsterdam plaats. Michele Manto, General Manager AbbVie Nederland, heette een ieder welkom en vertelde kort over de expositie en de bewustwording die daar mee wordt beoogd. Prof. dr. Tamar Nijsten, Erasmus MC, vindt het een mooi initiatief. "Je vraagt je af 'zijn dit mijn patiënten?'. Er is de laatste jaren meer aandacht voor kwaliteit van leven, dat is een goede zaak. Als dermatologen behandelen we niet alleen de huid maar ook de persoon achter de ziekte. Helaas hebben we in de praktijk maar kort de tijd tijdens een consult. Deze kunstwerken geven ons inzicht in het onderbewustzijn van de patiënt. De kleuren rood en roze, die staan voor inflammatie, komen veelvuldig naar voren, maar daarnaast stralen felle kleuren hoop in de toekomst uit. Ook stigmatisering is terug te vinden in verschillende werken. Deze tentoonstelling is heel erg confronterend. We denken dat we wel weten wat het betekent om een ziekte te hebben. Maar hier zien we dat een ziekte veel verder gaat als patiënten hun verhaal en diepste gevoelens tonen. Het heeft veel meer impact dan wij als artsen denken, maar ook de meeste mensen erg onderschatten", zei Nijsten. Lars Ettarp, president van de IFPA (*International Federation of Psoriasis Associations*), kwam vervolgens aan het woord. Hij is heel blij met de expositie, noemt het een mooi initiatief dat past in de tijd dat het beetje bij beetje lukt om psoriasis op de kaart te zetten. "Dat psoriasis een ernstige ziekte is, is onlangs onderstreept met de aanname van de psoriasisresolutie door de WHO. Nu moeten we met zijn allen blijven werken!", aldus Ettarp. De 'zandtovenaar' Gert van der Vijver beeldde tot slot het indrukwekkende verhaal van een elfjarig meisje met psoriasis uit dat het gevoel heeft zich te moe-



Figuur 1. De tentoonstelling wordt geopend door onder andere Barbra Bohannan, Tamar Nijsten, Lars Ettarp, Michele Manto, Marc Oudenhoven (vlnr).

ten verstoppen omdat ze elke dag wordt gepest en uitgelachen. "Ze denkt in het zwembad eindelijk veilig te zijn, niemand die haar huid onder water ziet. Tot overmaat van ramp wordt ze echter door de badmeester het bad uitgestuurd omdat het wel eens besmettelijk zou kunnen zijn. Dat is natuurlijk vreselijk, maar wel de realiteit voor dit meisje van 11 jaar", vertelde Van der Vijver na afloop. Marc Oudenhoven, voorzitter van de PVN (*Psoriasis Vereniging Nederland*) opende de expositie door samen met Barbra Bohannan (IFPA), Ettarp, Nijsten en Manto met een grote schaar een lint door te knippen.

PSYCHODERMATOLOGIE EN KUNST

Huidziekten gaan dikwijls gepaard met psychosociale problemen of psychiatrische stoornissen (bij ongeveer 30% van de dermatologische patiënten). Huidaandoeningen drukken door hun zichtbaarheid vaak een stempel op het psychisch en sociaal functioneren van dermatologische patiënten. Mensen kunnen zich schamen, somber of depressief worden, zich afzonderen, moeite hebben met intiem



Floriasis I en Floriasis II, Peru. Kunstwerken uit de expositie.



Taboo, Hongarije. Kunstwerk uit de expositie.

contact met hun partner en een negatief zelfbeeld ontwikkelen. De kwaliteit van leven van patiënten met psoriasis is minder dan die van de algemene bevolking, zowel wat het lichamelijk als het geestelijk functioneren betreft.¹ Om een goede indruk te krijgen van een dermatologische patiënt moet de arts niet alleen kijken naar lichamelijke klachten en de behandeling daarvan, maak ook naar de psychische gevolgen. Het begrip kwaliteit van leven wordt dan ook in toenemende mate gebruikt om de ernst van dermatosen vast te stellen.

De vraag is hoe een dermatologische patiënt zich in de huidige maatschappij, ondanks zijn of haar huidziekte, gelukkiger en volwaardiger kan voelen. Om meer begrip te krijgen, zou naast meer aandacht in de medische wereld ook in de media en in de beeldende kunst meer aandacht moeten worden gevestigd op de (psycho)dermatologie. Dermatologische kunst als communicatiemiddel kan de interactie tussen sociale omgeving en het functioneren van patiënten met een huidziekte bevorderen. Als dermatosen worden afgebeeld neemt door de aandacht ook de kennis bij het publiek hierover toe, met als gevolg dat dermatologische patiënten minder gestigmatiseerd worden en minder met (lastige) vragen worden bestookt. Hierdoor zal hun kwaliteit van leven kunnen toenemen.

Huidziekten zijn van oudsher niet echt een bron van inspiratie voor kunstenaars. In de oudheid en de middeleeuwen werd een (huid)ziekte beschouwd als straf van God en in het algemeen werd een huidziekte beschouwd als besmettelijk. Tot op de dag van vandaag is dit laatste helaas nog niet uit de wereld. Huidafwijkingen op schilderijen komen met name voor op realistische kunstwerken, vanaf 1800. Afgebeelde huidziekten op schilderijen komen soms voor bij de kunstenaar zelf en in het werk worden emoties afgebeeld die de kunstenaar over zijn of haar huidziekte ervaart.²

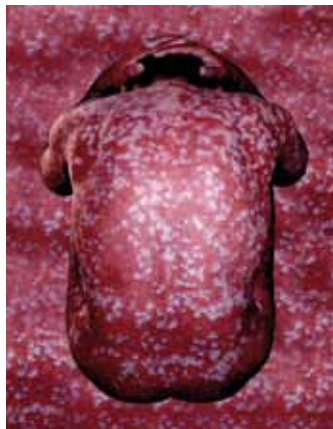
PSYCHODERMATOLOGIE EN KUNST IN NEDERLAND

Dr. Marianne Crijns, Antoni van Leeuwenhoek, is al jaren geïnteresseerd in huidziekten in de beeldende kunst. Ze is bestuurlid van de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie (NVPD). Deze vereniging stelt zich tot doel om kennis en inzichten te bevorderen, verspreiden en toe te passen, alsmede de samenwerking van professionals op het gebied van psychodermatologie te bevorderen. In 1988 begon Crijns met de aanleg van een collectie dia- en documentatiemateriaal van kunstvoorwerpen waarop huidaandoeningen zijn te herkennen. Haar belangstelling voor de (moderne) kunst werd op deze wijze gecombineerd met haar dermatologische vakgebied. Dit heeft onder meer geleid tot het boek *Huidziekten in beeldende kunst* (1992) voor huis- en huidartsen, dat ze samen met kunsthistorica Rieke van Leeuwen heeft gemaakt. Crijns geeft regelmatig presentatie over psychodermatologie en kunst aan geïnteresseerde vakgenoten en huisartsen. Crijns over de expositie: "Het is mooi dat via deze expositie de kunstwerken door dermatologen gezien zijn, maar eigenlijk zouden de werken in musea te zien moeten zijn om op die manier bekendheid voor huidziekten als acne, psoriasis en vitiligo en de acceptatie ervan te vergroten."

Perspectives – Art Inflammation and Me wordt mogelijk gemaakt door een unrestricted grant van AbbVie.

LITERATUUR

1. Korte J de. *Quality of life and Quality of care in Psoriasis*. Proefschrift Universiteit van Amsterdam 2006. ISBN 90-90202-56.
2. Crijns MB. *Psychodermatologie en kunst*. In: Crijns MB et al, red. *GeneesKunst - 50 jaar Boerhaave huisarts-cursussen*. Leiden: Boerhaave Commissie, 2008:75-82.



Werk uit de serie 'Eruption' van Jean-Claude Salgueira (2005). www.salgueira.com



'Eczem' van Annemarie Busschers. Japans papier, potlood, soft pastel, olie pastel 85 x 55 cm, 2003. Collectie Drents Museum, Assen. www.annemariebusschers.com

De mitose-index in de TNM-classificatie van melanoom

W. Bergman¹, W.J. Mooi²

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

² Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

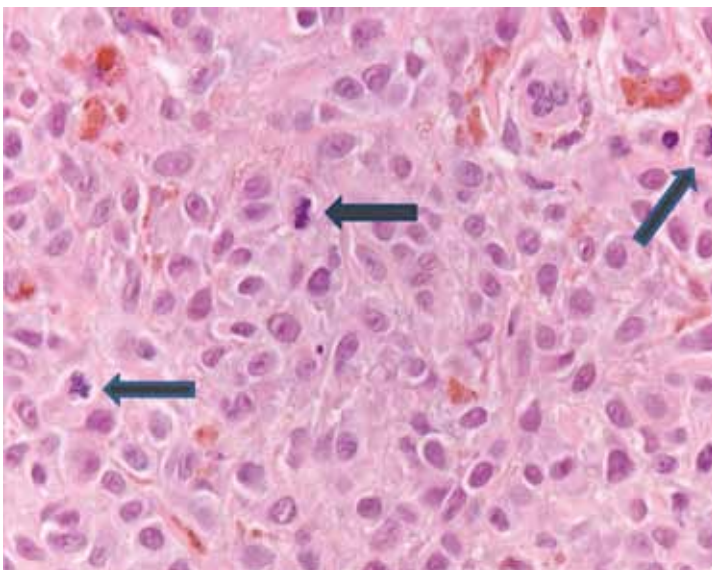
Correspondentieadres:

W. Bergman

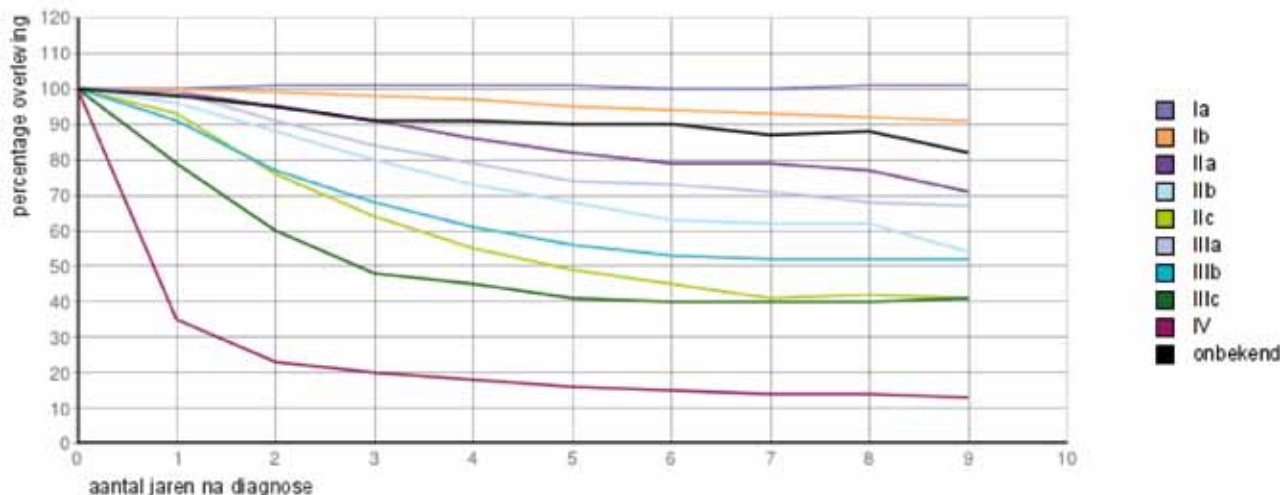
E-mail: wbergman@lumc.nl

In een eerder nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is aandacht besteed aan de consequenties voor dermatologen van de nieuwe AJCC melanoomclassificatie.^{1,2} Deze nieuwe AJCC-classificatie dateert inmiddels uit 2009 en is overgenomen door de WHO en door de richtlijn werkgroep Melanoom. Op één punt uit de Richtlijn Melanoom (2012) blijft onder dermatologen onduidelijkheid bestaan: de betekenis van de mitose-index en de manier waarop deze moet worden vastgesteld. De mitose-index (*mitotic rate*) werd nieuw ingevoerd in de 2009 AJCC-classificatie voor onderverdeling van dunne melanomen: het onderscheid tussen stadium 1a en 1b, waarbij patiënten in stadium 1a een betere prognose hebben dan in stadium 1b.³ Breslowdikte en ulceratie in de primaire tumor waren al langer onderdeel van de AJCC-classificatie.

Al sinds de jaren negentig wordt gepubliceerd over de mitose-index als prognostische parameter waarbij, net als bij de breslowdikte, het een continue variabele betreft met een slechtere prognose bij toenemend aantal mitosen/mm² (zie fig op <http://jco.ascopubs.org/content/29/16/2199.full>). De mitose-index wordt histologisch vastgesteld door een 'hotspot' op te zoeken: dit is een stukje in een coupe waar op het oog een aantal mitosen bij elkaar lijkt te liggen. Vanuit dat punt wordt in 1 mm² (ongeveer vier gezichtsvelden bij 400x) het aantal mitosen geteld. Alleen mitosen in dermaal gelegen atypische melanocyten tellen mee (figuur 1). Als er geen hotspot kan worden gevonden, wordt gezocht naar één mitose en van daaruit één mm² geteld, niet verbazend bleek dan vaak de uitslag 1 mitose/mm². Over de vraag, hoeveel coupes beoordeeld moeten worden en hoe dik/dun deze gesneden dienen te worden, werd nooit overeenstemming verkregen. De mitose-index was echter bij herhaling een sterk prognosticum en daarom werd deze in de grote AJCC-database ingevoerd om te onderzoeken of deze bij logistische regressieanalyse een onafhankelijk effect zou kunnen hebben op de voorspelling van de prognose.⁴ Ook werd onderzocht of er misschien natuurlijke omslagpunten in de continue variabele te vinden waren, om groepen te kunnen vormen. Dit bleek na veel computergereken het geval als er twee groepen werden gekozen: "non-mitogenic" (0 mitosen gevonden) en "mitogenic" (1 of meer mitosen gevonden).^{4,5} Alleen in de groep melanomen met een tumordikte onder de 1 mm bleek de mitose-index extra prognostische informatie te verschaffen. En omdat er bij de mitose-index sprake was van het aantal mitosen per mm² werd dat toegevoegd aan deze groepen. Dit is wat voor de verwarring heeft gezorgd, want de toevoeging per mm² is niet meer relevant voor de AJCC-classificatie. Het is: géén mitose gevonden tegenover ten minste één gevonden. Het is voor de classificatie dus niet relevant of het er 1 of 20 zijn! Uiteraard kunnen vraagtekens gezet worden bij de klinische relevantie van zoveel computerwerk op databestanden, maar daar kunnen we hier in Nederland niets aan doen: de AJCC classificatie is een feit! Het is óf deze volledig accepteren óf met andere landen onvergelykbare mortaliteitscijfers krijgen. Hierover is ook veel discussie geweest in de Richtlijnwerkgroep!



Figuur 1. Drie mitosen (in atypische melanocyten) bij elkaar in een gezichtsveld maken dit een 'hot spot'.



Figuur 2. Overleving. Huid, melanoom; Stadium; TNM 6e editie (2003-2009).

Voor de rest van de classificatie boven stadium 1b draagt de mitose-index niet bij aan een betere prognostiek. De prognose is in beide stadia 1a en 1b overigens gunstig: in de oude classificatie (want nieuwe cijfers hebben even tijd nodig en de nieuwe classificatie in Nederland ging in per 2012) geldt voor Nederland 100%, resp. 94% (melanoom-geassocieerde) tienjaarsoverleving (figuur 2). Amerikaanse cijfers van de nieuwe 2009 classificatie geven de volgende vijfjaarsoverlevingskansen: 96% voor stadium 1a, respectievelijk 92% voor stadium 1b. De Nederlandse overlevingscijfers zijn altijd hoger geweest dan de Amerikaanse, deze lagere Amerikaanse cijfers zijn zeker niet (alleen) een effect van de nieuwe classificatie. De klinische relevantie van deze kleine verschillen voor één individuele patiënt is praktisch nul, want de cijfers zijn afkomstig van grote cohorten en geven geen persoonlijke garanties. Veel meer dan dat de patiënt ‘goede vooruitzichten’ heeft, is niet te zeggen. Omdat de uitgebreidheid van het zoeken naar de éne mitose (hoeveel coupes? hoeveel niveaus?) niet eenduidig is voorgeschreven, en bovendien bij het vinden van één enkele mitose soms onzekerheid bestaat of de mitosefiguur wel een melanoomcel (en niet een fibroblast, endotheelcel of afweercel) betreft, zijn er wel inhoudelijk vraagtekens te plaatsen bij dit deel van de AJCC-classificatie en, in het verlengde daarvan, op de aanzienlijke consequenties die aan het vinden van een geïsoleerde mitose

in een dun melanoom veelal verbonden worden. Want helaas hangt aan de constatering van stadium 1b-melanoom ook de consequentie vast van het aanbieden van de schildwachtprocedure aan een patiënt. Die ene mitose kan dus heel wat veroorzaken aan mogelijke morbiditeit en (zekere!) kosten.

LITERATUUR

1. Vredenburg AD, Bergman W. Consequenties van de nieuwe AJCC-melanoomclassificatie voor dermatologen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2011;21:422-6.
2. Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. *Semin Cut Med Surg* 2010;29:142-7.
3. Balch MC, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma staging and Classification. *J Clin Onc* 2009;27:6199-206.
4. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, et al. Prognostic Significance of Mitotic Rate in Localized Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of Patients in the Multi-Institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *J Clin Oncol*
5. Balch CM, Mihm, MC, Gershenwald JE, Soong SJ. The revised melanoma staging and the impact of mitotic rate. *The Melanoma Letter*, 2010:
6. (<http://www.skincancer.org/publications/the-melanoma-letter/fall-2010-vol-28-no-3/the-revised-melanoma-staging-system-and-the-impact-of-mitotic-rate>)

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een neonat met een huiddefect

E. Zuko¹, M.C.G. van Praag²

¹ Oudste coassistent dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam; thans anios neurologie, Rijnland Ziekenhuis, Alphen aan den Rijn/ Leiderdorp

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag
Sint Franciscus Gasthuis
Afdeling Dermatologie
Kleiweg 500
3045 PM Rotterdam
E-mail: m.vanpraag@sfg.nl

Aplasia cutis congenita (ACC) werd voor het eerst beschreven in 1767 door Cordon. Er zijn slechts vijfhonderd gevallen beschreven tot 2009.¹ De incidentie wordt geschat op 1-3 per 10.000 geboren en omvat ziektebeelden die gekarakteriseerd worden door een congenitale, lokale afwezigheid van de huid, waarbij zowel de epidermis als de dermis zijn betrokken.² In 20% van de gevallen penetreren de laesies tot in het bot, dura of zelfs tot in de meningen. De etiologie is nog niet geheel bekend, maar exogene factoren, zoals loslating van de amnionzak, intra-uterien trauma, virale infecties en teratogenen, lijken een belangrijke rol te spelen, maar ook endogene factoren zoals vaatafwijkingen, geassocieerde foetus papyraceus en genetische factoren kunnen een rol spelen.²⁻⁵ ACC kan geassocieerd zijn met levensbedreigende anomalieën van de interne organen, inclusief het centrale zenuwstelsel en de cardiopulmonale, gastro-intestinale en genito-urinale tractus.⁶ Ongeveer 80% van de laesies is gelokaliseerd op de scalp, deze laesies komen in 70-75% in enkelvoud voor, tweevoud in 20% en drievoud in 8%. Gemiddeld hebben de laesies een afmeting van 1-3 cm in diameter, zijn ze rond of ovaal van vorm, scherp begrensd en haarloos. Laesies op de romp en ledematen zijn vaak groot, irregulair van vorm en symmetrisch in distributie.²

De meest gevreesde complicaties bij ACC zijn sagittale sinus trombose en levensbedreigende bloedingen wanneer de sinus overliggende dura gescheurd

is, of wanneer er lekkage is van cerebrospinaal vocht en meningo-encefalitis.¹ In 1986 stelde Frieden een classificatie op voor ACC, waarbij diverse klinische subtypes werden onderscheiden op basis van de locatie en het patroon van de laesies, de geassocieerde malformaties en syndromen, en genetische transmissie.¹ ACC wordt beschouwd als een major criterium voor de diagnose van het adams-oliver-syndroom. Dit syndroom, voor het eerst beschreven in 1945, heeft als kenmerken congenitale scalp-defecten, terminale transversale ledemaatdefecten en cutis marmorata telangiëctatica congenita en wordt vaak geassocieerd met ACC.⁷ Ook kan ACC geassocieerd worden met andere anomalieën zoals cheilognatopalatoschisis, tracheo-oesofageale fistel, persisterende ductus arteriosus, pylorusstenose, dermale hypoplasie, epidermolysis bullosa en renale abnormaliteiten (tabel 1).¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Bij een aterm neonat werd kort na de geboorte een solitaire laesie occipitaal op het behaarde hoofd geconstateerd. Bij klinisch onderzoek zagen wij een nummulaire, scherp begrensde laesie met een grootte van circa 10 mm, waarbij zowel de dermis als de epidermis ontbraken (figuur 1 en 2). Om uit te sluiten dat er geen uitbreiding van de laesie was tot in het bot, de dura of de meningen, werd er aanvullend onderzoek verricht met een echo en een MRI van de schedel, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Er werd gekozen voor een conservatief beleid met fusidinecrème gedurende 1 week en daarna met een hydrocolloïd wondverband, omdat het defect kleiner was dan 2 cm. Na een week was er sprake van een fraaie re-epithelialisatie en na vier weken was het defect gesloten.

DISCUSSIE

Het natuurlijke beloop van ACC varieert, afhankelijk van de grootte van het defect en betrokkenheid van het onderliggende weefsel. De behandeling van ACC is meestal conservatief, gezien de spontane re-epithelialisatie binnen enkele weken tot maanden. Bij laesies van kleiner dan 2 cm wordt

Tabel 1. Friedenclassificatie van aplasia cutis congenita (ACC).

Groep	Specificatie	Geassocieerde afwijkingen en syndromen	Overerving
1	Scalp-ACC in associatie met geïsoleerde abnormaliteiten, vooral de vertex	<ul style="list-style-type: none"> Cheilo- of palatoschisis Tracheo-oesophageale fistel Dubbele cervix/uterus Persisterende ductus arteriosus Omfalokèle Polycystische nier Mentale retardatie Cutis marmorata telangiectatica congenita 	Sporadisch of autosomaal dominant
2	Scalp-ACC met verkorte ledematen (middellijn van de scalp)	Adams-oliversyndroom	Autosomaal dominant, autosomaal recessief?
3	Scalp-ACC met geassocieerde epidermale en organoïde naevi (middellijn van de scalp)	<ul style="list-style-type: none"> Lineaire naevus sebaceus of epidermale naevus Syndromen (Schimmelpenning, SCALP) 	Sporadisch
4	ACC met embryologische malformaties (scalp en buik)	<ul style="list-style-type: none"> Meningomyelocèle Craniale stenosis Congenitale midellijnporencefalie Leptomeningeale angiomasus Spinaal dysrafisme Omfalokèle Gastroschisis 	Variabel, afhankelijk van onderliggende ziekte
5	ACC met geassocieerde foetus papyraceus of placentale infarcten (multipel, symmetrisch)	Enkelvoudige umbilicale arterie, ontwikkelingsachterstand, spastische paralyse, nageldystrofie, klompvoetjes en handjes, amniotische constrictuur, gastrointestinale atresie	Sporadisch
6	ACC met geassocieerde epidermolysis bullosa (extremiteten en zelden de romp)	Bullae van de huid en slijmvliezen, afwezigheid of gedeformeerde nagels, metatarsus varus, congenitale niergenesis of nierafwijkingen, atresie van de pylorus/duodenum, artrogyposis	Autosomaal dominant of recessief, afhankelijk van type epidermolysis bullosa
7	ACC gelokaliseerd op extremiteten zonder bullae (pretibiaal of hand- en voetruigen)	Geen	Autosomaal dominant of recessief
8	ACC veroorzaakt door specifieke teratogenen (kan overal optreden)	Medicamenten: misoprostol, cocaïne, valproïnezuur, benzodiazepines, heparine Intrauteriene herpes simplex of varicella zoster infectie	Sporadisch
9	ACC geassocieerd met malformatie syndromen (scalp, maar in feite overal)	<ul style="list-style-type: none"> Trisomie 13 (patausyndroom) 4p syndroom (wolf-hirschhornsyndroom) Xp-deletiesyndroom Oculocerebrocutaansyndroom (delleman-oorthuysyndroom) Johanson-blizzardsyndroom Focale dermale hypoplasie Faocal faciale dermale dysplasie Bitemporale ACC-syndroom (setleissyndroom) Oculo-ectodermale syndroom Rodriquessyndroom 	Variabel, afhankelijk van onderliggende ziekte

Aangepaste tabel naar Frieden IJ. *Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification.* *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:646-60 and Kos L, Drolet BA. *Developmental abnormalities.* In: Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Neonatal Dermatology*, 2nd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 113-30.

vrijwel altijd gekozen voor een conservatief beleid waarbij goede observatie, lokale wondbehandeling met antibacteriële crèmes (zilver sulfadiazine of fusidinezuur) en wondbedekkers een belangrijke rol spelen.¹ Ter uitsluiting van ossale, periostale of meningeale defecten is beeldvormende diagnos-

tiek met een echografie en/of MRI essentieel. Bij huiddefecten met afmetingen van meer dan 2 cm is chirurgische interventie geïndiceerd met behulp van huidtransplantaties en bij ossale defecten met bottransplantaties.^{2,4}



Figuur 1. Aplasia cutis occipitaal op het behaarde hoofd.

Geconcludeerd kan worden dat ACC geïsoleerd kan voorkomen zonder associaties met anomalieën of syndromen. Indien er sprake is van associaties met anomalieën of syndromen of als het defect groter is dan 2 cm, is een multidisciplinaire samenwerking met een neonatoloog, kinderarts, radioloog, neurochirurg en plastisch chirurg essentieel voor een goede behandeling van ACC.¹

Genetisch onderzoek is aanbevolen wanneer er aanwijzingen zijn voor een genetische component.³

LITERATUUR

1. Levine SM, Reformat DD, Thorne CH. Cutis aplasia: perioperative management and case report. *Am J Crit Care* 2012;21:212-5.
2. Alan D. Irvine PHH, Albert C. Yan Harper's *Textbook of Pediatric Dermatology*. 3 ed: Wiley-Blackwell; 2011.
3. Shivakumar SK, Dwarakanath S, Swaroop G, Venkataramana NK. Aplasia cutis congenita of the scalp: therapeutic modalities. *Neurol India* 2006;54:312-3.
4. Silva JC, Almeida JP, Serra S, Faquini I, Quinino S, Magalhaes FN, et al. Aplasia cutis congenita of the scalp. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:752-4.
5. Vijayashankar MR. Aplasia cutis congenita: a case report. *Dermatol Online J* 2005;11:28.
6. Seo JK, Kang JH, Lee HJ, Lee D, Sung HS, Hwang SW. A case of adams-oliver syndrome. *Ann Dermatol* 2010;22:96-8.
7. Bilginer B, Onal MB, Bahadir S, Akalan N. Aplasia cutis congenita of the scalp, skull and dura associated with Adams-Oliver syndrome. *Turk Neurosurg* 2008;18:191-3.

SAMENVATTING

Aplasia cutis congenita (ACC) wordt gebruikt voor een heterogene groep van aandoeningen waarbij een solitair gebied of meerdere gebieden van de huid afwezig zijn of al verlittekend bij de geboorte. ACC kan optreden als een geïsoleerde afwijking zonder associaties met andere afwijkingen, maar het kan ook onderdeel uitmaken van een syndroom of geassocieerd zijn met andere anomalieën. Een multidisciplinair team is onmisbaar voor een goede behandeling van ACC. Onze casus beschrijft een pasgeborene met ACC occipitaal op het behaarde hoofd.

TREFWOORDEN

neonaat – scalpdefect

SUMMARY

The diagnosis aplasia cutis congenita (ACC) refers to a heterogeneous group of disorders whereby solitary or multiple areas of the skin are lacking or whereby skin is already scarred at birth. ACC can exist as an isolated disorder without any associated anomalies, but it can be part of a syndrome or be associated with certain anomalies. A multidisciplinary team is advised to ensure the best possible management of ACC. Our case describes a newborn baby with ACC involving the occipital aspect of the scalp.

KEYWORDS

neonate – scalp defect

Subcutaan granuloma annulare bij een kind

N.M. Kruyt¹, N. Kooij², E.F. Weltevreden², S.B.A. van der Valk³, I.T. Merth⁴, R.W.A. Janssens⁵

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

² Patholoog, labPON, Hengelo

³ Fellow MSK radiologie MRON, afdeling Radiologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

⁴ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

Correspondentieadres:

R.W.A. Janssens

Ziekenhuisgroep Twente

Afdeling Dermatologie

Zilvermeeuw 1

7609 PP Almelo

E-mail: r.janssens@zgt.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Medio 2013 werd een 1 jaar oude gezonde peuter naar ons spreekuur verwezen met een zwelling op zijn linkerscheenbeen. In een paar maanden tijd is de zwelling in grootte toegenomen. Hij lijkt hier volgens zijn ouders in toenemende mate last van te hebben wanneer hij kruipt.



Figuur 1. Pretibiaal een zwelling aan het linkerbeen, met aan de huid geen evidente afwijkingen zichtbaar.



Figuur 2. Sagittale T2-gewogen MRI-opname met in het subcutane vetweefsel een onscherp begrenste massa met lage signaalintensiteit ten opzichte van het omliggende weefsel.

Lichamelijk onderzoek

Op het linkerbeen is pretibiaal een mobiele vast-elastische subcutane zwelling van ongeveer 2 cm doorsnede palpabel. Aan de huid zijn geen evidente afwijkingen zichtbaar (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

De echo van het linkeronderbeen toont een hypo-echoïsche laesie van ongeveer 25 mm doorsnede gelegen in de subcutis.

De MRI-scan van het linkeronderbeen laat pretibiaal een onscherp begrenste subcutane massa zien. Deze heeft een lage signaal intensiteit op de T1-gewogen beelden in vergelijking met het spierweefsel, een lage signaalintensiteit op de T2-gewogen beelden en kleurt heterogeen aan na contrasttoediening. Gezien de leeftijd van de patiënt, de lokalisatie van de laesie en de signaalintensiteit wordt primair gedacht aan een subcutaan granuloma annulare (figuur 2).

Histologisch onderzoek

Het ingestuurde weefsel toont normale huid met adnexen. In de dermis is een toename van de interstitiële celrijkdom met in de colloïdaal ijzerkleuring een toename van dermale mucinedeposities te zien. Ook op de overgang naar subcutaan vetweefsel is een toename van de celrijkdom met toename van histiocyten met vorming van granulomen te zien, met centraal verval en ook hier mucine. Dit beeld past goed bij een combinatie van interstitieel en subcutaan granuloma annulare (figuur 3).

Diagnose

Subcutaan granuloma annulare.

Therapie en beloop

Er is gekozen voor een expectatief beleid. Na het nemen van het biopt zijn de afwijkingen spontaan verdwenen. Na enkele maanden ontstond een lokaal recidief. Deze zwelling is volgens zijn moeder nog altijd gevoelig bij aanraken, bij kruipen tilt hij vaak zijn linkerbeentje op. Bij staan en lopen heeft hij er geen last van.

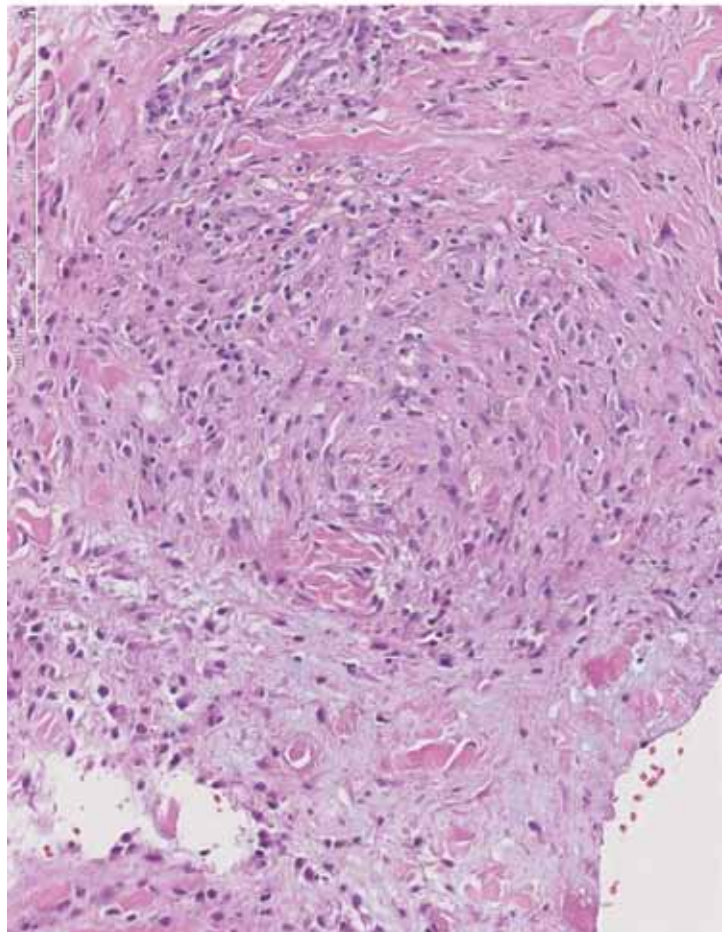
BESPREKING

Klinisch kunnen vier varianten granuloma annulare worden onderscheiden: gelokaliseerd, gegeneraliseerd, perforerend en subcutaan. De precieze pathogenese van (subcutaan) granuloma annulare is onbekend, maar associaties met oorzaken zoals een trauma, insectenbeten, infecties, diabetes mellitus en auto-immuunziekten worden vermoed. Solide bewijs voor een dergelijke associatie van subcutaan granuloma annulare met bindweefsel en auto-immuunziekten bij kinderen ontbreekt.¹ Enkele casereports schetsen echter aanwijzingen voor een relatie tussen (subcutaan) granuloma annulare en diabetes mellitus type 1.^{2,3}

Ongeveer tweederde van de patiënten is jonger dan 30 bij een eerste presentatie van granuloma annulare. De subcutane variant van wordt voornamelijk op de kinderleeftijd gezien en is zeldzaam na het twintigste levensjaar.⁴

Klinisch presenteert het zich meestal als een snel groeiende solitaire asymptomatische vast-elastische nodulus, met aan de bedekkende huid voor het oog nauwelijks zichtbare veranderingen. Soms gaat het om multipale noduli, die meestal niet symmetrisch verdeeld zijn. De voorkeurslocaties voor subcutaan granuloma annulare zijn de voorzijde van de onderbenen, voetruigen, handen, onderarmen en schedel.¹ Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan een grote variatie benigne en maligne (wekedelen)tumoren zoals lipomen, reuma noduli of sarcomen.

De diagnose subcutaan granuloma annulare kan worden ondersteund met behulp van aanvullend beeldvormend onderzoek. Echografisch wordt meestal een hypo-echoïsche massa in het subcutane weefsel beschreven, zonder calcificaties en zonder relatie met spier- of botweefsel. Op een MRI-scan wordt in karakteristieke casus een onscherp



Figuur 3. Huidbiopt met in de diepte granulomen met degeneratie van collageen en slijmdeposities (colloïdaal ijzerkleuring).

begrensde subcutane massa gezien met verminderde signaalintensiteit op T1- en T2-gewogen beelden ten opzichte van omliggende structuren. Met behulp van vetsuppressie kan een lipomateuze aard worden uitgesloten.⁵

Het histologisch beeld lijkt sterk op het beeld dat gezien wordt bij een reuma nodulus. Kleine nuanceverschillen zijn echter beschreven.⁶ Karakteristieke bevindingen voor subcutaan granuloma annulare zijn kleine velden met milde degeneratieve veranderingen van het collageen met mucineus aspect en oedemateuze necrobiose, omringd door palissaderende fibrohistiocytair cellen, gelegen in de reticulair dermis of subcutis. De histologische kenmerken kunnen ook geïsoleerd in de subcutis worden gezien, zonder dermale veranderingen. Subcutaan granuloma annulare is een goedaardige aandoening en *self-limiting*, derhalve kunnen patiënt en/of ouders gerustgesteld worden en kan het spontane beloop worden afgewacht. In de loop van maanden tot enkele jaren treedt over het algemeen spontaan remissie op. Indien subcutaan granuloma annulare symptomatisch is, kan in uitzonderlijke gevallen tot chirurgische interventie worden besloten. Lokale recidieven en recidieven op afstand komen voor, maar behoeven dan meestal geen nadere diagnostiek.¹

SAMENVATTING

Bij een 1 jaar oude peuter werd een groeiende zwelling gediagnosticeerd als subcutaan granuloma annulare. Subcutaan granuloma annulare is een goedaardige aandoening die voornamelijk op de kinderleeftijd wordt gezien. De aandoening is *self-limiting* en spontane remissie treedt op in maanden tot jaren. In uitzonderlijke gevallen kan worden besloten tot chirurgische interventie.

TREFWOORDEN

subcutaan granuloma annulare – reuma nodus – kinderleeftijd

LITERATUUR

1. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics* 2001;107(3):E42.
2. Agrawal AK, Kammen BF, Guo H, Donthineni R. An unusual presentation of subcutaneous granuloma annulare in association with juvenile-onset diabetes: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2012;29(2):202-5.
3. Akyürek N, Atabek ME, Eklioglu BS, Tol H. A rare case of granuloma annulare in a 6-year-old child with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:811-2.
4. Aloe G de, Risulo M, Sbrano P, Nisi MC de, Fimiani M. Subcutaneous granuloma annulare in an adult patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:462-4.
5. Kransdorf MJ, Murphey MD. *Imaging of Soft Tissue Tumors, 2nd edition*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
6. Patterson JW. Rheumatoid nodule and subcutaneous granuloma annulare a comparative histologic study. *Am J Dermatopathol* 1988;10:1-8.

SUMMARY

A progressively growing tumor was diagnosed as a subcutaneous granuloma annulare in a one year old child. Subcutaneous granuloma annulare is a benign soft tissue tumor almost exclusively seen in children. The condition is self-limiting and will spontaneously disappear within months to years. In rare cases surgical intervention may be necessary.

KEYWORDS

subcutaneous granuloma annulare – rheumatoid nodule – childhood

Aplasia cutis congenita op ongewone locatie

M.P. Smit¹, A. Chang², R. van Ommen-Koolmees³

¹ Coassistent, afdeling Kindergeneeskunde, Langeland Ziekenhuis, Zoetermeer
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Langeland Huidkliniek, Zoetermeer
³ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Langeland Ziekenhuis, Zoetermeer

Correspondentieadres:
 M.P. Smit
 E-mail: Maaiquesmit20@outlook.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een één uur oude à terme jongen werd op de spoed-polikliniek van de kinderafdeling gezien wegens littekens en een wond op het abdomen. Moeder vertelde een vlotte ongecompliceerde thuisbevalling te hebben gehad. De voorgeschiedenis vermeldt dat sprake is geweest van een monochoriale diamniotische gemelli zwangerschap. Echter bij een amenor-

roeduur van dertien weken is een foetus niet meer te zien op de echoscopie waarna sprake is van een vanishing twin. Bij de partus zijn mogelijk resten van de overleden foetus waargenomen door de verloskundige. Verder is de zwangerschap ongecompliceerd verlopen. De familieanamnese vermeldt geen bijzonderheden, met name geen syndromen of aangeboren huidafwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Een alerte jongen werd gezien met een intacte huid op de schedel. Aan weerszijden van het abdomen werden lineaire laesies gezien. Aan de rechterzijde zijn twee lineaire, erythemateuze, fibrotische littekens van 2,5 en 8,0 cm lang en gemiddeld 1,0 cm breed. Het huiddefect links is 7,0 cm lang en gemiddeld 1,0 cm breed met distaal een 2,0 cm ronde necrotische ulcus (figuur 1, 2 en 3). Het algemeen lichamelijk onderzoek toonde geen afwijkingen, met name geen dysmorphe kenmerken of andere aanwijzingen voor een syndroom.

Aanvullend onderzoek

Een echo van het abdomen is verricht om sluitingsdefecten van andere organen uit te sluiten. De echo toonde geen bijzonderheden.

Diagnose

Aplasia cutis congenita (ACC) van het abdomen.

Therapie en beloop

Onze patiënt werd conservatief behandeld met Mesitran zalf en vaselinum album. De opname heeft elf dagen geduurd en verliep qua wondgenezing ongecompliceerd. Op de dag van ontslag was het ulcus volledig gesloten.

BESPREKING

De congenitale afwezigheid van een gedeelte van de huid is een zeldzame afwijking en wordt in 85% van de gevallen als een solitaire laesie op de schedel ter plaatse van de grote fontanel gezien. Echter aplasia komt soms op andere delen van het lichaam voor. De huidafwijking kan variëren van enkele millimeters tot meer dan tien centimeter. De diagnose wordt aan de hand van de kliniek gesteld.^{1,2}

In 1986 heeft Frieden een ACC-classificatiemodel (tabel 1) voorgesteld op basis van locatie, patroon van voorkomen, oorzaak en geassocieerde anomalieën. In onze casus is bij een amenorroeduur van dertien weken een foetus overleden waarna een foetus papyraceus gevormd is. Er is geen sprake van blaarvorming of andere geassocieerde anomalieën. Op basis van het classificatiemodel is groep 5 van toepassing op onze patiënt.³

Diverse hypothesen over het ontstaan van ACC zijn beschreven waaronder, een gestoorde embryologische ontwikkeling van de bloedvaten, intra-uterien trauma, infecties en snelle foetale groei.^{1,4}

Indien het defect wordt geconstateerd op het abdomen is er in 70% van de gevallen een associatie met een foetus papyraceus. Geen consensus is bereikt



Figuur 1. Rechterzijde abdomen.



Figuur 2. Detailfoto ulcus, linkerzijde abdomen.



Figuur 3. Vooraanzicht abdomen met blauwe navelklem.

Tabel 1.

Groep 1	Aplasia cutis hoofdhuid zonder multipele anomalieën
Groep 2	Aplasia cutis hoofdhuid met anomalieën extremiteiten
Groep 3	Aplasia cutis congenita met multipele epidermale naevi, oogafwijkingen, en psychomotorische retardatie
Groep 4	Aplasia cutis ter plaatse van embryonale defecten
Groep 5	Aplasia cutis/foetus papyraceus
Groep 6	Aplasia cutis geassocieerd met epidermolysis bullosa hereditaria
Groep 7	Aplasia cutis extremiteiten zonder blaarvorming of geassocieerde anomalieën
Groep 8	Aplasia cutis ten gevolge van teratogenen
Groep 9	Aplasia cutis geassocieerd met congenitale syndromen

Aangepaste versie uit 'Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for Classification' by Frieden IJ, *J Am Acad Dermatol* 1986;14:646-60.

hoe de foetus papyraceus zich verhoudt tot het ontstaan van aplasia. Meest waarschijnlijk ontstaat een shunt naar de overleden foetus waardoor hypovolemische ischemie in de levende foetus ontstaat. Het weefsel meest distaal gelegen is het gevoeligst, met als gevolg dat ischemische schade in de huid ontstaat en zich uit als aplasia.⁵ Indien de ischemische schade vroeg in de zwangerschap ontstaat zal reeds intra-uterien heling plaatsvinden waardoor ACC zich presenteert als een atrofisch litteken.² Echter, volgens het experimentele model *scarless fetal wound healing* zal een kind, waarbij de ACC voor de 24ste zwangerschapsweek plaatsvindt, zelfs zonder zichtbare littekens geboren worden. Het precieze mechanisme dat hier een rol speelt is onbekend.⁶ Indien bij onze patiënt de hypovolemische ischemie in week 13 van de zwangerschap zou hebben plaatsgevonden, zou op basis van *scarless fetal wound healing* geen littekens of wonden verwacht mogen worden. Dit is een aanwijzing dat er nog veel onbekende multifactoriële oorzaken een rol kunnen spelen in het ontstaan van ACC.

Behandeling van ACC bestaat uit operatief sluiten van grote defecten indien er een verhoogde kans is op bloedingen of infecties.¹ In alle andere gevallen kan spontane epithelialisatie worden afgewacht en conservatief behandeld worden met een antibacteriële of een vaselinezalf.⁴ Onze patiënt is multidisciplinair behandeld waarbij dermatoloog, kinderarts, wondverpleegkundige en maatschappelijk werker voor een adequate behandeling en begeleiding hebben gezorgd.

LITERATUUR

1. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde | sneller bij kennis* [Internet]. [cited 2014 May 12]. Available from: <http://www.ntvg.nl/publicatie/aplasia-cutis-congenita-bij-4-zuigelingen/volledig>
2. Mazza JM, Klein JF, Christopher K, Silverberg NB. *Aplasia Cutis Congenita in a Setting of Fetus Papyraceus Associated with Small Fetal Abdominal Circumference and High Alpha-Fetoprotein and Amniotic Acetylcholinesterase.* *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2013 Oct 11 [cited 2014 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118049>
3. Frieden IJ. *Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for classification.* *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier; 1986 Apr 4 [cited 2014 May 12];14(4):646-60. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962286700820/fulltext>
4. Browning JC. *Aplasia cutis congenita: approach to evaluation and management.* *Dermatol Ther* [Internet]. [cited 2014 May 12];26(6):439-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552406>
5. Schaffer J V, Popiolek DA, Orlov SJ. *Symmetric truncal aplasia cutis congenita following multifetal reduction of a sextuplet pregnancy.* *J Pediatr* [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 May 12];153(6):860-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014822>
6. Lo DD, Zimmermann AS, Nauta A, Longaker MT, Lorenz HP. *Scarless fetal skin wound healing update.* *Birth Defects Res C Embryo Today* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 May 29];96(3):237-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109319>

SAMENVATTING

Een pasgeborene werd gezien met huiddefecten, aplasia cutis congenita, op beide zijden van het abdomen. De voorgeschiedenis vermeldt een *vanishing twin* bij een amenorroeduur van dertien weken, waarna meest waarschijnlijk een foetus papyraceus is gevormd. Mogelijk is een shunt naar de overleden foetus ontstaan met een hypovolemische ischemie in de pasgeborene tot gevolg. De congenitale huiddefecten zijn door middel van spontane epithelialisatie gesloten.

TREFWOORDEN

aplasia – cutis – congenitaal – foetus papyraceus

SUMMARY

A newborn with a medical history of a vanishing twin at 13 weeks of amenorrhea was seen with skin defects on both sides of the abdomen. The defects, aplasia cutis congenita, were most likely caused by the formation of a fetus papyraceus with a shunt to the dead fetus, leading to hypovolemic ischemia in the surviving twin. For congenital skin defects spontaneous epithelialization is expected.

KEYWORDS

aplasia – cutis – congenital – fetus papyraceus

Een bijzondere luxerende factor van psoriasis vulgaris

L.C. Logtenberg¹, A.J. Oosting², W. Salemink³, F. Bellot⁴

- ¹ *Semi-arts afdeling Dermatologie/Venerologie/Allergologie, Spaarneziekenhuis, thans anios interne geneeskunde, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum*
² *Dermatoloog afdeling Dermatologie/Venerologie/Allergologie, Spaarneziekenhuis*
³ *Bibliothecaris afdeling Metamedica Spaarneziekenhuis*
⁴ *Patholoog afdeling Pathologie Spaarneziekenhuis*

Correspondentieadres:

L.C. Logtenberg, Semi-arts
 Afdeling Dermatologie/venerologie/allergologie
 Spaarne ziekenhuis
 E-mail: llogtenberg@tergooi.nl

Psoriasis is een chronische, inflammatoire huid-aandoening en komt voor bij 2% van de westerse bevolking. De pathogenese is immuun gemedieerd. Wij presenteren een 34-jarige vrouw met psoriasis vulgaris ontstaan na een contactallergisch eczeem op parafenyleendiamine (PPD).

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 34-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met sinds twee weken bestaande klachten van huiduitslag. De klachten waren begonnen na het verven van het haar met de haarverf van Syoss met het allergeen PPD. Een paar uur na het verven, waren er klachten van hevige jeuk op het hoofd, pijn en vochtige plekken in de nek. Patiënte kreeg de volgende dag eveneens een

opgezwollen voorhoofd en rode vlekken verspreid over het hele lichaam en handen. Deze plekken jeukten erg. Een paar dagen daarna ontstonden er rode plekken met grove schilfering over het bovenlichaam verspreid. De voorgeschiedenis vermeldde psoriasis capitis. Familiair komt er geen psoriasis voor. Patiënte is in eerste instantie door de huisarts behandeld met betamethason/salicylzuur zalf (Diprosalic®). De klachten bleven echter onverminderd aanwezig.

Dermatologisch onderzoek

Gelokaliseerd op het behaarde hoofd, zagen wij diffuus verspreide en scherp begrensde erythemasquameuze plaques. Op de handen erythemasquameuze lenticulaire papels. Gedissemineerd over romp, abdomen en extremiteiten erythemasquameuze plaques van lenticulaire grootte (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

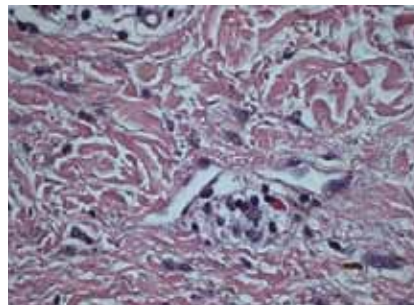
Een lesionaal huidbiopt van de romp, toonde een psoriatische epidermis, met ortho- en focaal parakeratose. De granulaire laag was aanwezig. In de dermis was een superficiael perivasculair gelegen mononucleair ontstekingsinfiltraat aanwezig met sporadisch bijmenging van een enkele eosinofiele granulocyt en discrete melanine incontinentie, passend bij een combinatiebeeld van allergische dermatitis en psoriasis vulgaris (figuur 2 en 3).

Aanvullend onderzoek

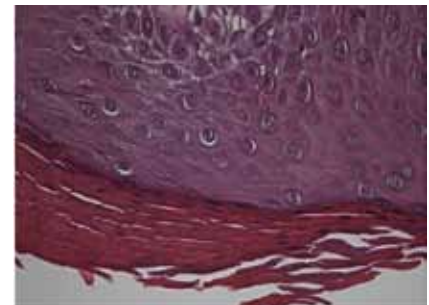
De plakproef met Europese standaardreeks was sterk positief voor nummer 4: PPD 1% en nummer 19: nikkelsulfaat (figuur 3).



Figuur 1. Op de rug zien wij erythemasquameuze plaques.



Figuur 2. Ontstekingsinfiltraat met een eosinofiele granulocyt.



Figuur 3. In de epidermis ortho- en focaal parakeratose met in de dermis spongiotische superficiael dermatitis.

Diagnose

Psoriasis vulgaris geluxeed door een contactallergisch eczeem op basis van PPD overgevoeligheid

Therapie en beloop

De patiënte werd door ons behandeld met eenmaal daags hydroxyzine 10-20 mg, lokale applicatie van betamethason (0,05%) crème eenmaal daags en TLO1-lichttherapie voor minimaal zes weken, twee keer per week, echter zonder aanvullende hoofdhuidbelichtingen.

Bij controle na twaalf dagen bleek er onvoldoende reactie op betamethason en is er besloten om te starten met pulskuur clobetasolpropionaat (0,05%) crème eenmaal daags voor drie weken. Tevens werd er gestart met desoximetason (0,25%) voor de hoofdhuid. Bij controle na vijf weken heeft patiënte dertien keer lichttherapie gehad in combinatie met clobetasolpropionaatcrème. Hiermee is het huidbeeld op het lichaam sterk verbeterd, met uitzondering van het hoofd. De pulskuur clobetasolpropionaat was afgerond en er is geswitcht naar bethametason/salicylzuurzalf (Diprosalic®). De lichttherapie werd gecontinueerd, totdat de huidafwijkingen onder controle waren. Patiënte is uiteindelijk in goede conditie ontslagen.

BESPREKING

Het ontstaan van psoriasis kan onder andere veroorzaakt worden door het koebnerfenomeen. Het koebnerfenomeen dat voor het eerst in 1877 beschreven werd, is het ontstaan van nieuwe psoriatische laesies op de plaats waar de gezonde huid beschadigd is door trauma. Het koebnerfenomeen wordt behalve bij psoriasis ook bij andere aandoeningen beschreven.^{1,2} Het fenomeen kan veroorzaakt worden door trauma, insectenbeten, brandwonden, diverse huidaandoeningen zoals contactallergisch eczeem, medicatie en behandelingen zoals bestraling.^{1,2} Allergisch contacteczeem door PPD komt veel voor, de prevalentie in Europa is ongeveer 4%.³ De immunreactie die plaatsvindt bij hypersensitiviteit voor PPD, is deels nog onbekend.⁴ De klachten kunnen zich presenteren met licht erytheem, acuut eczeem, angio-oedeem of urticaria.³ De diagnose wordt gesteld met behulp van plakproeven. Deze is in 10% van de bevolking en in 50-60% van bepaalde beroepsgroepen positief.⁴

Psoriasis vulgaris en allergisch contacteczeem hebben veel overeenkomsten. De aandoeningen zijn chronisch, er vindt een inflammatoir proces plaats en ze zijn proliferatief. Bij beide aandoeningen kunnen zowel genetische als omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen.⁵ Bij de pathogenese van psoriasis vulgaris is aangetoond dat er zowel in de epidermis als in de dermis een inflammatoir proces optreedt, waarbij T-cellen infiltreren in de dermis. Deze T-cellen stimuleren cytokines, waardoor er een proliferatie en differentiatie van de keratinocyten plaatsvindt. Dit leidt tot het ontstaan van

erythematosquameuze plaques.⁶ Uit onderzoek is gebleken dat psoriasis door Th1- en TH17-cellen wordt gemedieerd.⁵ Th1-cellen produceren de cytokines IFN- γ en TNF- α , de Th17-cellen produceren de cytokines IL17 en IL22. Deze cytokines veroorzaken het inflammatoir proces en zorgen voor een proliferatie van de keratinocyten. De Th17 activeren de keratinocyten, waardoor er door overstimulatie een keratinocyttaire hyperproliferatie ontstaat.⁵

Bij contactallergisch eczeem zijn ook Th17-cellen gedetecteerd, deze veroorzaken eveneens een inflammatoir proces in de huid.⁵ Het aantal TH17-cellen is echter beduidend minder aanwezig dan bij psoriasis. Uit onderzoek van Sieben et al. bleek dat er bij een contact allergisch eczeem op PPD, behalve Th2, Th17 ook een aantal Th1 cytokines aangetroffen werden in T-celklonen.⁴ Het blijkt dus dat er in een late fase van het eczeem een verschuiving ontstaat van overwegend Th2-cellen naar een mix van Th2- en Th1-cellen. Dit mechanisme resulteerde mogelijk in het ontstaan van psoriasis vulgaris bij onze patiënte. Bij deze patiënte werd de combinatie lichttherapie en lokale corticosteroiden gebruikt. In een reviewartikel van collega Arnold werd gesteld dat voor de indicatie psoriasis lichttherapie zonder corticosteroiden een beter effect zou hebben.⁷ Echter gezien het combinatiebeeld van zowel allergisch contacteczeem als psoriasis en omdat de richtlijn psoriasis 2011 op blz. 25 stelt dat deze combinatie therapie kan worden overwogen, besloten we bij deze patiënte dit toe te passen. Achteraf gezien had het eerder afbouwen van de lokale corticosteroiden – toen de type IV-allergische reactie was uitgedoofd – of het geven van extra SUP UVB-hoofdhuidbelichtingen misschien tot een snellere respons geleid.

LITERATUUR

1. Sagi L, Trau H. The koebner phenomenon. *Clin Dermatol* 2011;29:231-6.
2. Weiss G, Shemer A, Trau H. The koebner phenomenon: Review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:241-8.
3. Krasteva M, Bons B, Ryan C, Gerberick GF. Consumer allergy to oxidative hair coloring products: Epidemiologic data in the literature. *Dermatitis* 2009;20:123-41.
4. Sieben S, Kawakubo Y, Al Masaoudi T, Merk HF, Blomeke B. Delayed-type hypersensitivity reaction to para-phenylenediamine is mediated by 2 different pathways of antigen recognition by specific alpha beta human T-cell clones. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1005-11.
5. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S138-49.
6. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: A review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1151-60.
7. Arnold WP. Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen? *NTvDV* 2010;20:363-5.

SAMENVATTING:

Wij beschrijven een 34-jarige vrouw met op het behaarde hoofd diffuus verspreide erythematosquameuze plaques, op de handen erythematosquameuze papels en gedissemineerd over romp, abdomen en extremiteiten lenticulaire erythematosquameuze plaques. Op basis van het klinische beeld en aanvullend onderzoek stellen wij de diagnose psoriasis vulgaris geïnduceerd door een contactallergisch eczeem op PPD. In dit artikel bespreken we het verband tussen het ontstaan van psoriasis vulgaris bij een contactallergisch eczeem.

TREFWOORDEN

psoriasis vulgaris – paraphenyleendiamine

SUMMARY

We present a 34 year old woman, with diffuse erythematosquamous plaques on the head, erythematosquamous papules on her hands and wide spread lenticular erythematosquamous plaques on her abdomen, trunk, and extremities. Based on the clinical presentation and additional investigations, we diagnosed this patient with psoriasis vulgaris induced by an allergic contact dermatitis for PPD. We discuss the association between psoriasis vulgaris and contact allergic dermatitis.

KEYWORDS

psoriasis vulgaris – paraphenylenediamine

Pseudoxanthoma elasticum en late onset focal dermal elastosis

M.H.E. Jansen¹, R.L.P. Lijnen², B.G.P.M. Lohman³

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, Universiteit Maastricht; thans anios, afdeling Dermatologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Laurentius ziekenhuis, Roermond

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Laurentius ziekenhuis, Roermond

Correspondentieadres:

Dr. R. Lijnen

Laurentius Ziekenhuis

Mgr. Driessenstraat 6

6043 CV Roermond

E-mail: r.lijnen2@lzt.nl

CASUS 1

Een 45-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met een cutane laesie in de nek die sinds haar puberteit aanwezig is.

Patiënte is bekend met supraventriculaire tachycardie (SVT) en aberrante supraventriculaire tachycardie. Bij dermatologisch onderzoek werden in de nek twee onregelmatige, niet scherp begrensde handgrote papillomateuze gelige laesies gezien (figuur 1). Op basis van dit klinische beeld werd er voor de differentiële diagnose gedacht aan pseudoxanthoma elasticum (PXE). Er werden huidbiopten afgenomen.

Uit histopathologisch onderzoek bleek dat er, behoudens geringe acanthose, geen afwijkingen

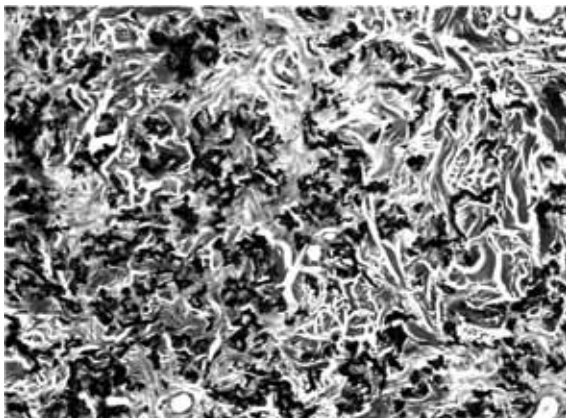


Figuur 1. Een 45-jarige patiënte met twee onscherp begrensde papillomateuze gelige laesies in de nek.

waren aan de epidermis. In de dermis werd enige homogenisatie gezien. De elastica von Gieson (EvG)-kleuring liet fragmentatie, accentuatie en opkrullen van de elastine vezels zien (figuur 2), hetgeen diagnostisch is voor pseudoxanthoma elasticum.

Op basis van de kliniek en het histopathologisch onderzoek werd de diagnose pseudoxanthoma elasticum bij deze patiënte gesteld.

Patiënte werd doorverwezen naar de oogarts en deze constateerde peripapillaire angioïde strepen in beide ogen. Er was geen sprake van neovascularisatie in



Figuur 2. Histopathologie van huidbiopt met elastica von Gieson-kleuring toont opgekrulde elastinevezels in de dermis.

de macula. Ze werd geadviseerd dagelijks monoclulaire zelfevaluatie te doen met een amslerkaart en bij metamorfopsie een consult aan te vragen voor fluorescentieangiografie.

Bovendien werd onze patiënte doorverwezen naar de vaatspecialist, waarbij er geen aanwijzingen waren voor cardiovasculaire complicaties.

Daarnaast werd patiënte doorverwezen naar de klinisch geneticus. Uit genetisch onderzoek bleek dat zij in het ABCC6-gen, verantwoordelijk voor PXE, twee mutaties had; mutatie c.3421C>T (p.Arg 1141X) nonsense heterozygoot en c.3736-1 G>A splice heterozygoot. Hiermee werd de klinische diagnose bevestigd. Haar partner werd ook gecontroleerd in verband met verhoogd risico vanwege verre verwantschap en de voorgenomen sportkeuzes van hun kinderen. Hij bleek geen drager te zijn.

CASUS 2

Een 48-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met een cutane laesie in de nek, die al jaren bestond zonder dat patiënte hiervan klachten ondervond. Ze kwam vanwege cosmetische redenen op onze polikliniek. Bij dermatologisch onderzoek werd achter in de nek een solitaire, wat grillige, licht ontkleurde gelige plaque met papels gezien (figuur 3). Voor de differentiële diagnose werd er gedacht aan pseudoxanthoma elasticum en lichen sclerosus et atrophicans. Om tot een diagnose te komen, werden er bipten genomen van de laesie. Bij histopathologisch onderzoek werd een beeld van forse elastische degeneratie met perivasculaire dermatitis zonder verdere bijzonderheden gezien. Er waren geen argumenten voor PXE of lichen sclerosus et atrophicans. Er werd op dat moment gedacht dat de laesie een gevolg was van lokale degeneratie, die zeer waarschijnlijk voornamelijk actinisch bepaald was. Derhalve werd er geen behandeling ingesteld. Patiënte zou zo nodig teruggezien worden op de polikliniek.

Een jaar later, april 2012, kwam patiënte terug op onze polikliniek in verband met progressie van de laesie in de nek. Zij ervoer nog steeds geen andere klachten, ook niet aan de ogen of cardiaal. Bij

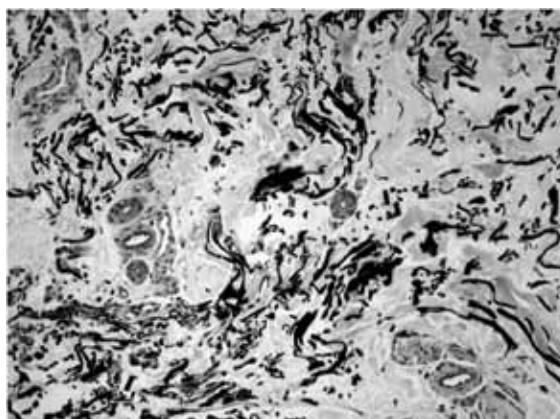


Figuur 3. Een 48-jarige patiënte met in de nek een solitaire, wat grillige, licht ontkleurde gelige plaque met papels.

dermatologisch onderzoek leek de plek ongewijzigd. De coupes van het eerder afgenomen huidbiopt werden door de dermatoloog en patholoog gereviseerd. Hierbij toonde de EvG-kleuring een toename van elastine vezels tot in de subcutis (figuur 4). Onze patiënte werd op klinische en histopathologische gronden gediagnosticeerd met *late-onset focal dermal elastosis*.

BESPREKING

Pseudoxanthoma elasticum (PXE), ook wel grönblad-strandbergsyndroom genaamd, is een zeldzame autosomaal recessief overervende ziekte waarbij



Figuur 4. Histopathologie van huidbiopt met elastica von Gieson-kleuring toont toename elastische vezels zonder opkrullen.

de elastine vezels in de huid, retina en bloedvaten zijn aangedaan door verkalking en fragmentatie, wat uiteindelijk kan leiden tot scheurtjes en breuken in de weefsels. Histopathologisch kan dit in de vroege fase van de ziekte zichtbaar worden met de EvG-kleuring. In een latere fase kunnen de kalkdeposities zichtbaar worden op HE-of von Kossa-kleuring. PXE wordt veroorzaakt door mutaties in het ABCC6-gen, gelegen op chromosoom 16p13.1. Er zijn meer dan 200 mutaties beschreven.¹ De prevalentie van PXE wordt geschat tussen 1 op 25.000 en 1 op 100.000.^{1,2}

Huidverschijnselen zijn karakteristieke gelige xanthoma-achtige papels en verdikkingen, die kunnen confluëren tot plaques. Bij de eerste manifestatie komt het meestal op de laterale zijde van de nek voor, maar ook oksels, elleboogsplooiën, knieholtes, liezen, mondhoeken en periumbilicaal kunnen aangedaan zijn. Daarnaast kunnen door de verminderde elasticiteit overtollige huidplooiën ontstaan.² De eerste cutane symptomen ontstaan rond een gemiddelde leeftijd van 13 jaar.¹ Bovendien komen er verschillende oogafwijkingen voor, namelijk de angioïde strepen. Dit zijn breuken in de membraan van Bruch, die tussen de retina en choroïdea ligt. Deze symptomen worden niet gezien voor het tiende levensjaar en veel patiënten blijven asymptomatisch. De prevalentie van angioïde strepen is 99% 20 jaar na de diagnose PXE.¹ Daarnaast kan er neovascularisatie optreden en is er een verhoogd risico op bloedingen. Hierdoor kan er visusverlies en soms blindheid ontstaan. De oogafwijkingen zijn vaak bilateraal.^{1,2} Het visusverlies treedt meestal op vanaf het veertigste levensjaar. Daarnaast kunnen er cardiovasculaire afwijkingen voorkomen. Zo treedt er calcificatie op van de intima en media van de middelgrote arteriën, waarbij er toegenomen risico is op atherosclerose.^{1,2} De eerste symptomen worden niet voor het dertigste levensjaar gezien.¹ Er wordt een associatie gezien tussen een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties en de R1441X nonsense mutatie van het ABCC6-gen. Dit is de meest voorkomende mutatie bij PXE.³ Ten slotte bestaat er een verhoogde kans op bloedingen, voornamelijk in de tractus digestivus. Dit wordt gerapporteerd in 8-19% van de patiënten.² Het is dus van belang patiënten niet alleen dermatologisch te onderzoeken, maar ook naar de andere specialismen door te verwijzen.

Late-onset focal dermal elastosis is een zeldzame aandoening die bij de ziektes met verhoogd aantal elastine vezels hoort. Het betreft meestal oudere patiënten.⁴ Klinisch wordt het gekarakteriseerd door multipale 2-4 mm grote gele papels die asymptomatisch kunnen voorkomen. De laesies zijn voornamelijk gerangschikt in groepen en kunnen samenvloeien tot plaques met een *cobblestone* patroon. Een eruptie komt meestal symmetrisch voor in de nek, de liezen, oksels en buigzijden van extremiteiten. *Late-onset focal dermal elastosis* wordt niet geassocieerd met systemische symptomen.⁴ Histopathologisch wordt *late-onset focal dermal elastosis* gekenmerkt door een normale epidermis en

papillaire dermis en focale vermeerdering van elastine vezels in de midden en diepe reticulaire dermis. De elastine vezels hebben een normale vorm.^{4,5} De pathogenese is niet geheel helder, maar er zijn meerdere theorieën. Aangezien ook de zonbeschermde gebieden aangedaan zijn en er geen solaire elastose is, wordt er gedacht dat het ontstaat door veroudering. Een verhoging van de synthese van elastine zonder verandering in de degradatie van de elastine vezels is aangetoond.⁴ Hieruit kan geconcludeerd worden dat de aandoening het resultaat is van verhoogde synthese en niet van vermindering van de afbraak van elastine vezels. Ook wordt er gesuggereerd dat blootstelling aan hoge mechanische stress in de nek en buigzijden kunnen bijdragen aan een verhoogde turnover van de elastine vezels in deze gebieden. In sommige van de beschreven casuïstiek wordt er bovendien nog gesproken over genetische factoren die mogelijk van invloed zijn.⁶

Er is een aantal huidbeelden met dermale pathologie die klinisch op elkaar lijken naast bovengenoemde PXE en *late onset focal dermal elastosis*.

PXE-like papillary dermal elastolysis is een verworven ziekte van de elastine vezels, die klinisch veel lijkt op PXE met gele papels. Histopathologisch wordt echter totale of bandachtig verlies van elastische vezels in de papillaire dermis gezien. De pathogenese is niet geheel bekend, maar het ziektebeeld wordt gerelateerd aan ultraviolette straling, veroudering of abnormale elastogenese. Hierbij is er geen systemische betrokkenheid beschreven.^{6,7} *White fibrous papulosis* manifesteert zich met vast aanvoelende witte papels in de nek die niet confluëren en geen *cobblestone*-patroon vertonen en histologisch met gebieden met verdikte collageenbundels in de papillaire en midreticulaire dermis. Er worden geen systemische symptomen bij dit ziektebeeld beschreven. Er is recent een patiënt gediagnosticeerd met *white fibrous papulosis* op de romp en bovenste extremiteiten.^{6,8,9}

Upper dermal elastolyse presenteert zich klinisch met een papuleuze eruptie in de nek, schouders, het bovenste deel van de borstkas en de rug met histologisch selectief verlies van elastine vezels in de bovenste dermis.⁷

Mid-dermal elastolyse (MDE) is een zeldzame huidziekte. Het omvat drie types: type I, waarbij er scherp begrensde fijne rimpeling op romp en proximale extremiteiten is, en type II, waarbij er perifolliculaire papillaire protrusies zijn, komen het meest voor. Het derde type kan soms optreden en omvat reticulair erytheem en rimpeling van de huid. Om te diagnosticeren is er bij histopathologisch onderzoek focaal verlies van elastine vezels in de midreticulaire dermis. Soms wordt hierbij fagocytose van de elastine vezels door macrofagen beschreven.^{7,10}

Lineaire focale elastose (LFE) heeft evenwel vermeerderd aantal elastine vezels in de dermis, maar klinisch manifesteert dit als lineaire gele koorden die meestal laaglumbaal en op de proximale ledematen voorkomen.^{5,11}

Elastoma, ook bekend als naevus elasticus, is een naevus van het bindweefsel met histopathologisch een verhoging van het aantal elastine vezels. Meestal zijn deze naevi congenitaal of presenteren ze zich in de eerste levensjaren. Dit gebeurt als gelokaliseerde of verspreide laesies die bestaan uit gele papels of nodules op het onderste deel van de romp en extremiteiten.⁶

Bij onze patiënte in casus 2 was de diagnose niet direct duidelijk. Uiteindelijk is er op basis van de lokalisatie van de laesie in de nek; het klinisch aspect van de laesie met de gele papels die confluëerden tot een plaque met ‘cobblestone’ patroon, de leeftijd van patiënte en de histopathologie waar de elastine vezels vermeerderd waren, maar een normaal aspect hadden, de diagnose *late onset focal dermal elastosis* gesteld.

Samenvattend wordt hierboven een casus van PXE en *late-onset focal elastosis* beschreven.

Nota bene

Afbeeldingen werden afgedrukt met toestemming van belanghebbenden.

LITERATUUR

1. Hu X, Plomp AS, Soest S van, Wijnholds J, Jong PT de, Bergen AA. *Pseudoxanthoma elasticum: A clinical, histopathological, and molecular update. Surv Ophthalmol* 2003;48:424-38.

2. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, Dijk MR van, Jong PTVM de. *Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1049-58.

3. Köblös G, Andrikovics H, Prohászka Z, Tordai A, Váradi A, Arányi T. *The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease. Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:75-8.

4. Camacho D, Machan S, Pielasinski U, Revelles JM, del Carmen Fariña M, Santonja C, Requena L. *Familial acral localized late-onset focal dermal elastosis. Am J Dermatopathol* 2012;34:310-4.

5. Johnston, Ronald B, Weedon D. *Weedon’s Skin Pathology Essentials. [Edinburgh]: Elsevier Churchill Livingstone, 2012. page 254-6.*

6. Rongioletti F, Izakovic J, Romanelli P, Lanuti E, Miteva M. *Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis: A large case series with clinicopathological correlation. J Am Acad Dermatol* 2012;67:128-35. *Epub* 2011 Oct 22.

7. López V, Revert A, Santonja N, Jordá E. *Pseudoxanthoma elasticum-like dermal elastolysis: a case report. Dermatol Online J* 2011;17:13.

8. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. *Acquired disorders of elastic tissue, part II: decreased elastic tissue. J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85.

9. Mitoma C, Takahara M, Takeshita T, Kiryu H, Moroi Y, Furue M. *White fibrous papulosis on the trunk and upper arms. Int J Dermatol* 2013;52:337-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05695.x.

10. Gambichler T. *Mid-dermal elastolysis revisited. Arch Dermatol Res* 2010;302:85-93.

11. Tamada Y, Yokochi K, Ikeya T, et al. *Linear focal elastosis: a review of three cases in young Japanese men. J Am Acad Dermatol* 1997;36:301-3.

SAMENVATTING

Pseudoxanthoma elasticum is een autosomaal recessieve overervende aandoening waarbij elastine vezels in de huid, retina en bloedvaten zijn aangedaan door mutaties in het ABCC6-gen. Huidverschijnselen zijn karakteristieke gelige papels en verdikkingen, meestal in de nek. Daarnaast kunnen er systemische symptomen voorkomen.

Bij *late-onset focal dermal elastosis* is er focale vermeerdering van elastine vezels. Klinisch zijn het karakteristieke multipele 2-4 mm grote gele papels. De laesies confluëren tot plaques met *cobblestone*-patroon, symmetrisch in nek, liezen, oksels en buigzijden van extremiteiten. Wij bespreken beide ziektebeelden aan de hand van casuïstiek en de differentiële diagnose.

TREFWOORDEN

pseudoxanthoma elasticum – late onset focal dermatosis – elastic tissue disorder

SUMMARY

Pseudoxanthoma elasticum is an autosomal recessive disease affecting the elastic fibers in the skin, retina, and blood vessels caused by mutations in the ABCC6 gene. Clinically it is characterized by yellowish xanthoma-like papules, most commonly seen on the lateral side of the neck.

Late onset focal dermal elastosis is a disorder characterized by focal accumulation of elastic fibers. Multiple 2-4mm yellow papules, which can coalesce to form plaques with a ‘cobblestone’ pattern are seen. It is mostly located on the side of the neck and flexural areas.

We describe 2 cases and discuss the differential diagnosis.

KEYWORDS

pseudoxanthoma elasticum – late onset focal dermatosis – elastic tissue disorder

Atypische lues

C.J. Houtman¹, J.M. Brand², D. Spitaels³, Th.W. van den Akker³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Ziekenhuis, Leiden

² Arts infectieziektebestrijding, GGD, Haaglanden

³ Dermatoloog, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag

Correspondentieadres:

C.J. Houtman

LUMC

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: c.j.houtman@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 25-jarige man werd gezien op het Regionaal soa-centrum Den Haag. Het betrof een MSM (man die seks heeft met mannen) die meerdere onveilige seksuele contacten had gehad de afgelopen zes maanden. Hij was recent gewaarschuwd voor syfilis en kwam om zich te laten testen. Bij navraag bleek hij wat asymptomatische vlekjes op het scrotum te hebben. Hij had geen ulcus opgemerkt. Verder was hij gezond en hij gebruikte geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Op het scrotum werden meerdere annulaire, geïndureerde plaques gezien zonder evidente schilf-

ring. Er was sprake van symmetrische inguinale lymfadenopathie. De overige huid, handpalmen en voetzolen toonden geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Spoed VDRL tijdens consult: 1:64.

TPPA: 1:20480.

FTA IgG: 4+ positief.

Reguliere HIV-test: hiv 1, full blown patroon

Overige soa, gonorrhoe/chlamydia en hepatitis B: alle negatief.

Eerdere soa-screening van enkele maanden geleden: alle negatief.

Diagnose

Annulaire lues, stadium II bij hiv.

Therapie en beloop

Patiënt werd behandeld met 2,4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline (Penidural) eenmalig i.m.

Bij de eerstvolgende controle na zes weken bleken de huidafwijkingen verdwenen.

Serologie na drie maanden: VDRL: 1:2,

TPPA: 1:640, FTA IgG: 4+ positief.

BESPREKING

Lues is een wereldwijd voorkomende infectieziekte veroorzaakt door de spiraalvormige bacterie *Treponema pallidum*. Deze wordt in het merendeel van de gevallen via seksueel contact of transplacentair overgedragen. Het is jaren een enorm gezondheidsprobleem geweest met als grootste probleem de neurolyes. Met de komst van penicilline in 1943 nam de incidentie in Nederland dusdanig af dat men tot het midden van de jaren negentig dacht dat eradicatie mogelijk was. In de tweede helft van de jaren negentig werd echter een sterke stijging waargenomen, met name bij MSM in Amsterdam.¹ Er wordt geopperd dat dit mogelijk komt door een toename van onveilig seksueel gedrag na de komst van effectieve antiretrovirale therapie voor hiv. Lues wordt wel de *great imitator* genoemd omdat de diverse klinische manifestaties van lues overeenkomen met andere ziektebeelden. De ziekte kan worden ingedeeld in een aantal stadia. Stadium I wordt gekenmerkt door een ulcus op de plek van inoculatie.

Stadium II begint ongeveer tussen 6-12 weken na blootstelling en ontwikkelt zich bij 60-90% van de onbehandelde patiënten als gevolg van hematogene verspreiding van de *Treponema*. Meest prominent is een maculopapuleus, niet-jeukend exantheem op



Figuur 1. Meerdere annulaire, geïndureerde plaques op de penis (1a) en op het scrotum (1b).

de romp en extremiteiten, inclusief handpalmen en voetzolen (roseolen).^{2,3} Er zijn diverse atypische presentaties beschreven waaronder annulaire plaques zoals in deze casus. Deze zijn beschreven voornamelijk in het gelaat, maar ook op het scrotum en de penis. Voor de differentiële diagnose kan een granuloma annulare, mycose, lichen planus en een porokeratose worden overwogen.⁴⁻⁶ De annulaire plaques kunnen ook voorkomen bij congenitale lues, maar dit is uitzonderlijk. De incidentie van mucocutane lasies bij congenitale lues varieert van 15-60%. Meestal gaat het dan om papulosquameuze lesies.⁷ Daarnaast kan een annulaire lues zich in zeldzame gevallen presenteren met meerdere concentrische ringen.⁸

Verder zijn beschreven psoriatiforme afwijkingen, syfilis corneae in stadium II (lijkend op een clavus), papuleuze huidafwijkingen ter plaatse van frictiegebieden, nodulaire en pustulaire afwijkingen. Soms verschijnen ook verheven vochtige papels met een verrucose oppervlak in de plooiën van de anus of genitalliën de zogenoemde condylomata lata. Deze bevatten zeer veel spirocheten en zijn uitermate besmettelijk. Alopecia kan voorkomen; klassiek is dit zogenoemd *moth eaten*, maar ook meer diffuse vormen op de scalp, wenkbrauwen of baardregio en cicatricering zijn beschreven. De slijmvliezen zijn frequent aangedaan (43%) en afwijkingen kunnen bestaan uit een diffuus erythemateus enantheem op palatum, uvula, en tonsillen en meer mucosale patches op tong en lippen. Een zeldzame vorm is syfilis maligna waarbij er multipole ulceraties op het lichaam kunnen voorkomen (vaak bij gestoorde afweer, bijvoorbeeld hiv). Verder kunnen er ook systemische verschijnselen aanwezig zijn als malaise, koorts, keel-, hoofd-, en gewrichtspijn. Lymfadenopathie persisteert meestal.^{2,3} Stadium III, of tertiaire lues, treedt 2-4 jaar na besmetting op (soms pas na 30 jaar) met als kenmerk tuberculoïde, nodulaire of ulcererende afwijkingen in huid, slijmvliezen, botten en vrijwel elk inwendig orgaan, de zogenoemde gummata. Verder omvat tertiaire lues onder andere cardiovasculaire lues, neuroloes en orgaanlues.²

Na, in dit geval behandeling met 2,4 miljoen IE intramusculair eenmalig benzathinebenzylpenicilline (Penidural), vindt serologische nacontrole plaats: de serologische follow-up is bij hiv-negatieve patiënten zesmaandelijks, tot viervoudige VDRL-titerdaling wordt vastgesteld en bij een tertiaire lues levenslang. Hiv-positieve patiënten worden frequenter gecontroleerd namelijk het eerste jaar elke drie maanden en het tweede jaar halfjaarlijks. Tevens moet er worden gescreend op overige soa inclusief hiv en dient er partnerwaarschuwing plaats te vinden. Dit laatste moet afhankelijk van het stadium I, II of lues latens recens, tot respectievelijk drie, zes of twaalf maanden terug gedaan worden.¹

CONCLUSIE

De dermatoloog van nu ziet steeds minder soa's op het spreekuur. Lues is echter een nog steeds relatief veelvoorkomende infectieziekte die zich op vele manieren kan presenteren. Het is dan ook goed om altijd bedacht te zijn op deze diagnose en deze in de differentiële diagnose op te nemen.

LITERATUUR

1. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e Lijn
2. Lyubomir A, et al. Syphilis: uncommon presentation in adults. *Cl in dermatol* 2005;23:555-64.
3. Bolognia JL, et al. Second edition. section 12, chapter 81: Sexually transmitted diseases. 1239-50.
4. Narang T, et al. Secondary syphilis presenting as annular lichenoid plaques on the scrotum. *J Cutan Med Surg* 2008;12:114-6.
5. Kim L, et al. Multiple annular plaques on the face of a middle aged woman. *Arch dermatol* 2000;136:925-30.
6. Cameron W, et al. Secondary syphilis presenting as a rash and annular hyperkeratotic lesions. *Int J Inf dis* 2011;15:e220.
7. Agarwal US, et al. Annular lesions in congenital syphilis. *Genitourin Med* 1992;68:195-6.
8. Sarojini, et al. Concentric rings simulating tinea imbricata in secondary syphilis. A case report. *Br J Vener Dis* 1980;56:302-3.

SAMENVATTING

Lues wordt ook wel de *great imitator* genoemd omdat de diverse klinische manifestaties van lues overeenkomen met andere ziektebeelden. Deze casus beschrijft een atypische, annulaire presentatie bij een 25-jarige MSM (man die seks heeft met mannen) die zich presenteerde op het Regionaal soa-centrum Den Haag. Aanvullend serologisch onderzoek bevestigde een luesinfectie. Hij werd behandeld met 2,4 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline eenmalig i.m., waarna de huidafwijkingen verdwenen.

TREFWOORDEN

lues - annulaire lues - soa

SUMMARY

Syphilis is also called 'the great imitator' because of its diverse clinical manifestations that can mimic other skin diseases. This case describes an atypical, annular form seen in a 25-year-old homosexual male at the municipal STD clinic in The Hague. Serological tests confirmed the diagnosis of syphilis. Skin lesions disappeared after treatment with a single dose of 2.4 million units Benzathine penicillin i.m.

KEY WORDS

syphilis - annular syphilis - sexually transmitted disease

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

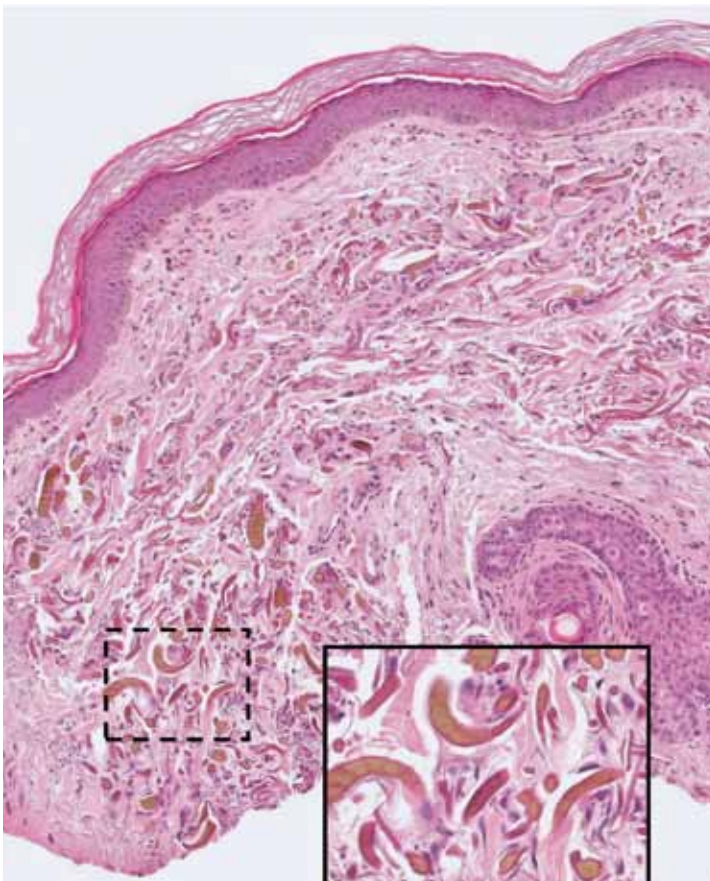
A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala Klinieken, Zwolle
⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Petra Dikrama
 Erasmus Medisch Centrum
 Burgemeester s'Jacobsplein 51
 3015 CA Rotterdam
 E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks zal de nadruk liggen



Figuur 1.

op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

CASUS 18: VRAGEN BIJ FIGUUR 1

- De afwijking is gelokaliseerd in de:
 - epidermis
 - adnexen
 - dermis
 - subcutis
- De epidermis toont:
 - acanthose en hyperkeratose
 - afgevlakte retelijsten en orthokeratose
 - atypie van de basaal gelegen keratinocyten en parakeratose
- Wat wordt aangegeven in het kader?
 - gefragmenteerde elastinevezels
 - kalkdeposities
 - amyloïd
 - verdikte en gepigmenteerde collageenvezels
 - gefagocyteerd melaninepigment
 - lichaamsvreemd materiaal (fillers)
- Waardoor wordt de bruine kleur veroorzaakt?
 - melaninepigment
 - ijzerpigment
 - exogene factor
 - biofilm
- Hoe is de vorm het beste te omschrijven?
 - een banaan
 - een appel
 - een peer
- De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie
 - ochronose
 - calcinosis cutis
 - cutane amyloidose
 - pseudoxanthoma elasticum
 - deposities van lichaamsvreemd materiaal (fillers)

De antwoorden vindt u op pagina 674.

PRAKTIJKVOERING

Doktersassistenten en verpleegkundigen Reinier de Graaf Groep blijven up-to-date

M. Brakman¹, J.C. Bijlmer-Iest¹, M.M. Hulshof¹, S.A.E. Stadhouders¹, M. Brijs², C.M. Uppelschoten³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft
- ² Hoofd polikliniek Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft
- ³ Algemeen directeur /senior opleider, U-Consultancy, Nieuwegein

Correspondentieadres:
 C.M. Uppelschoten
 U-Consultancy
 Postbus 7060
 3430 JB Nieuwegein
 Telefoon: 030-6044170
 E-mail: info@uconsultancy.nl

Tekst: Marijke van Oosten



COMPLEXE TECHNISCHE VAARDIGHEDEN

In 2010 volgden alle medewerkers van de polikliniek en dagbehandeling Dermatologie van de Reinier de Graaf Groep in Delft een incompany training *Complexe Technische Vaardigheden*. Met



deze intensieve vierdaagse training, aangeboden door U-consultancy, werden de theoretische achtergrond en de praktische vaardigheden van de 21 doktersassistenten en vier verpleegkundigen op een zodanig niveau gebracht dat zij sindsdien, mits voldoende beoordeeld, een aantal voorbehouden handelingen binnen de dermatologie kunnen en mogen verrichten. De assistenten en verpleegkundigen die tijdens de beoordeling een voldoende scoorden voor hun vaardigheden kwamen in aanmerking voor het certificaat *Gespecialiseerd Assistent Dermatologie, Complexe Technische Vaardigheden Polikliniek Dermatologie* en ontvingen een speld met de inscriptie: "gespecialiseerd assistent dermatologie".

HERCERTIFICERING

In 2014 waren de medewerkers die destijds hun certificaat ontvingen toe aan herregistratie. Om voor herregistratie in aanmerking te komen, moesten zij aan kunnen tonen nog steeds over de benodigde kennis en vaardigheden te beschikken. Bovendien diende hun kennis up-to-date te zijn van nieuwe ontwikkelingen. De afdeling Dermatologie van de Reinier de Graaf Groep bood hen de mogelijkheid om de daartoe door U-Consultancy ontwikkelde nascholingscursus *Complexe Technische Vaardigheden* te volgen. De specifieke doelstellingen van de Reinier de Graaf Groep dienden als uitgangspunt voor het lesprogramma. Deze doelstellingen zijn: kwaliteit, veiligheid, doelmatigheid en gastvrijheid. Met name kwaliteit en veiligheid worden met hercertificering geborgd, maar ook eenheid van handelen zorgt voor doelmatig werken. Het ziekenhuis koos er, net als in de eerste opleiding, voor om met de hele groep tegelijk de training in te gaan. Miranda Brijs, hoofd polikliniek Dermatologie: "Destijds zijn we ook met de hele groep gecertificeerd. Dat is gewoon efficiënter in te plannen. Bovendien was de praktijkdag op een zaterdag, zodat we de poli beschikbaar hadden om de handelingen uit te voeren." Achttien doktersassistenten van zowel de locatie in Delft als die in Voorburg stonden klaar om hun vaardigheden in voorbehouden en risicovolle handelingen die voorkomen op de polikliniek Dermatologie (zie kader) op te frissen.

DIGITALE LEEROMGEVING

Tijdens de nascholingscursus werd meer zelfwerkzaamheid van de cursisten verwacht in de vorm van thuisstudie. De kennis die in de eerste vierdaagse cursus aan bod was gekomen, dienden de cursisten zelf op te frissen door de lesboeken nog eens door te nemen. De deelnemers kregen daarnaast 24 uur per dag en 7 dagen per week toegang tot een digitale leeromgeving, waarin de laatste ontwikkelingen op het gebied van dermatologische vaardigheden in een geactualiseerd theoretisch kader waren geplaatst. Brijs: "Hoewel het veel werk was om alles te lezen, beviel het thuisstudiegedeelte goed. Je kon aan de slag wanneer het jou uitkwam." Ten opzichte van de voorgaande cursussen was de digitale leeromge-



ving een nieuwe manier om lesstof aan te bieden. Via e-learning konden de assistenten verschillende casus doornemen. Eventueel ontbrekende kennis konden zij door middel van zoekopdrachten vergaren. Ook beschikten zij over demonstratiefilmpjes, waarin het verloop van een handeling nog eens werd gedemonstreerd. Een online toets moest uitmaken welke kennis zij nog hadden over verschillende vaardigheden. Ondanks de thuisstudie ging het groepsaspect niet verloren. Brijs: "Op het werk had iedereen het er met elkaar over, waardoor je de cursus toch samen doet."

PRAKTIJKLESSEN

Na afronden van het onlinegedeelte, volgden de deelnemers een dag lang verschillende praktijklessen. In een skillslabsituatie, waarin de gang van zaken in diverse behandelkamers wordt nagebootst, voerden zij specifieke vaardigheden als zwachtelen, hechten (van een varkenspoot), skin prick test en wondbehandeling uit. Elk onderdeel diende tevens als toets voor de betreffende vaardigheid. Dermatologen

De volgende vaardigheden zijn onderdeel van de hercertificeringstraining Complexe Technische Vaardigheden:

Voorbehouden handelingen

1. Verdoven van de huid
2. Afnemen huidbiopt
3. Hechten van de huid
4. Wondtoilet (verwijderen van necrose)
5. Curretage hyperkeratose
6. Intracutaan, subcutaan en intramusculair injecteren
7. Skin prick test

Risicovolle handelingen

1. Steriel werken
2. Enkel-armindex
3. UV-therapie
4. Fotodynamische therapie
5. Cryotherapie
6. Wondbehandeling
7. Zwachteltechnieken
8. Hechtingen verwijderen

en andere begeleidende deskundigen beoordeelden niet alleen de technische bekwaamheden, maar letten ook op de communicatieve aspecten en beroepshouding van de deelnemers. De assistenten dienen namelijk in de polikliniek Dermatologie zelfstandig voorlichting te kunnen geven aan patiënten. Tijdens de lessen was er bovendien tijd voor reflectie over het eigen werk en de houding ten opzichte van patiënten. Begeleider Jet Bijlmer, dermatoloog: “Het was goed om te zien hoe de verschillende assistentes werkten en hoe de groep functioneerde.” Wendy van de Voorde: “Heel leerzaam en leuk. Zeker doordat je van elkaar ook ideeën opdoet.”

TOETSING

De theoretische toets verliep uitsluitend via het e-learningprogramma. De tijdens de praktijklessen gedemonstreerde vaardigheden werden beoordeeld aan de hand van een handelingscriterialijst. Een dermatoloog tekende deze zogenoemde KKB (Korte Klinische Beoordeling) af.

CERTIFICAAT

Degenen die een voldoende scoorden voor zowel de e-learning als de praktijklessen kwamen in aanmerking voor de nieuwe registratie voorbehouden en risicovolle handelingen. De certificaten zijn ondertekend door dermatologen namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

VERNIEUWING

Het e-learning programma, zoals opgezet door U-Consultancy, biedt een grote flexibiliteit in het aanbieden van lesmateriaal. Leerstof kan naar gelang nieuwe inzichten en eventuele verplichte kennis en vaardigheden, bijvoorbeeld wegens wetsveranderingen, worden aangepast. Bovendien kunnen de cursisten voor de thuisstudieonderdelen zelf bepalen waar en wanneer ze aan de gang gaan. Ook kan de opdrachtgever aangeven welke onderwerpen en handelingen specifiek de revue dienen te passeren. Carla Uppelschoten, algemeen directeur U-Consultancy: “Bij elkaar zorgt dat ervoor dat deze cursus zeker weer te gebruiken is voor komende herregistratierondes.”

LITERATUUR

1. Oosting AJ, Rosweide FG, Barkema LW, Bennen JN, Brakman M, Hulshof MM, Uppelschoten CM. *Doktersassistenten en verpleegkundigen leren complexe technische vaardigheden. Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2011;21:542-3.
2. Diederens PVMM, Oosting AJ, Bakkum RSLA, Harst-Oostveen CJGR van der, Khoe LV, Schornagel IJ et al. *Rijnland Ziekenhuis introduceert nieuwe manier van werken op afdeling Dermatologie. Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:281-3.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

De praktijk der ontluizing, A.J.J. van Lith, 1922

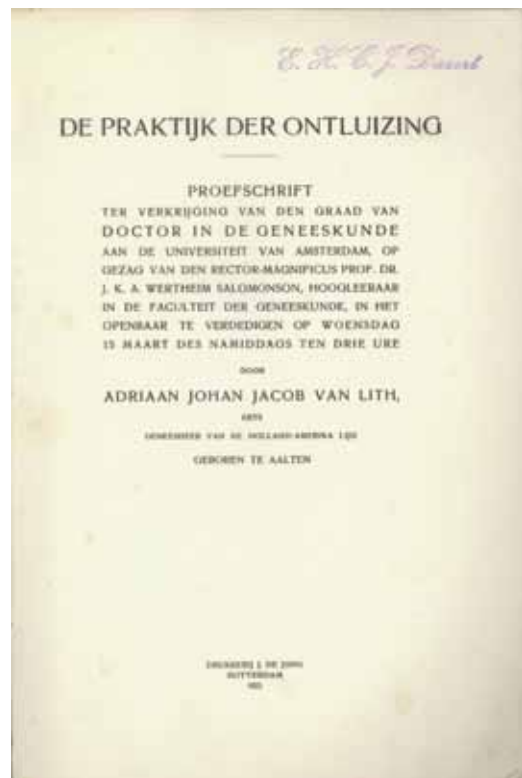
J.J.E. van Everdingen

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:
Jannes van Everdingen
E-mail: j.vaneverdingen@nvdv.nl

“Het mag overbodig schijnen, om, jaren na de oorlog (i.c. eerste wereldoorlog), nog iets te willen schrijven over luizen en ontluizing, gezien de zeer vele publicaties die hierover in de oorlogsjaren zijn verschenen.” Zo begint Van Lith zijn dissertatie die hij op 15 maart 1922 verdedigde aan de Universiteit van Amsterdam onder supervisie van zijn promotor Swellengrebel.¹ In de daarop volgende alinea voert hij argumenten aan om die overbodigheid te weerleggen. Dat doet hij vooral door er op te wijzen dat luizen allerlei ziekten kunnen overbrengen, die in zijn tijd nog niet van het wereldtoneel waren verdwenen en van tijd tot tijd de kop op zullen steken. Van Lith werkt dit verder niet uit. Dat hoeft ook niet, want het is algemeen bekend dat luizen en vlooiën als vectoren van pest- en tyfusbacillen bij oorlogsbewegingen en volksverhuizingen legers hebben gedecimeerd en volkeren hebben uitgedund. Als begeleidend verschijnsel van wat wij beschaving noemen, schiepen conglomeratie, oorlog en hongersnood slechts de voorwaarden voor deze machtige wegbereiders van de menselijke evolutie. Tijdens de Russische revolutie was de uitbarsting van vlektyfus zo hevig dat Lenin verzuchtte “of het socialisme zal de luis verslaan, of de luis zal het socialisme verslaan”.

De tweede reden om de luis niet als een onschuldige parasiet te beschouwen, is dat hij zich niet gemakkelijk laat bestrijden. De luis heeft zich zo aan de homo sapiens aangepast, dat hij zonder de menselijke waard niet kan leven en zich ook niet zomaar laat verjagen. Lijfontluizing leidt dan ook lang niet altijd tot “luisonthuizing”.



Cover proefschrift.

LUIZENLEVENS

Van Lith geeft achtereenvolgens een beschrijving van het biologische gedrag van de hoofdluis, de schaamluis en de kleerluis. De hoofdluis komt alleen op het behaarde hoofd voor. Hij maakt wel zwerftochten, maar gaat al gauw dood als hij niet het hoofd van een ander kan bereiken. De auteur kan zich dan ook goed vinden in de benaming hoofdluis. Schaamluizen zitten niet alleen in de schaamstreek. De schaamluis heeft poten die gebouwd zijn om zich aan relatief dikke haren vast te klampen en kan zich dan handhaven in schaamhaar, okselhaar, snor, baard, wimpers of wenkbrauwen en bij mannen met veel haar ook op borst, buik, rug en benen. Dus eigenlijk overal waar lichaamshaar zit, behalve op het hoofd. Platluis



Hoofdluis.

is volgens Van Lith dan ook een betere naam dan schaamluis. En dan de kleeerluis. Die heeft het wat moeilijker in al die harigheid, maar hij voedt zich in alle plooiën, hoeken en gaten van het lichaam. Hij zou beter lijfluis kunnen heten, aldus Van Lith. De hoofdluis en de schaamluis zijn nog altijd endemisch in Nederland, maar de kleeerluis, van het drietal de gevaarlijkste, omdat die vlektyfus kan overbrengen, komt nog slechts sporadisch voor; eigenlijk alleen bij daklozen in onhygiënische omstandigheden.

VER- EN ONTLUIZING

De promovendus besteedt in zijn proefschrift veel aandacht aan de wijze van ontluizing. En die is dan vooral gericht op bestrijding van de kleeerluis. Hij beschrijft diverse methoden, te weten het toepassen van hete lucht, stoom, blauwzuurgas, cyclon (een ander cyaanpreparaat) of zwaveldioxide. In een gewone praktijk is het niet zo'n bezwaar om iemand die verluisd is enkele dagen achtereen te behandelen, maar wanneer het gaat om migrerende bevolkingsgroepen die in ontluizingsinrichtingen en quarantainestations worden opgevangen, is dat niet mogelijk. In zulke inrichtingen die op volcontinu bedrijf zijn ingericht, en waar de ene groep de andere opvolgt, moet de behandeling kort en afdoende zijn. Men gaat er aan de ene kant in en komt er aan de andere kant luisvrij uit, waarbij noch het lichaam, noch de kleren en bagage kiemkrachtige neten mogen bevatten. De inrichting van de ontluizingsruimte is minstens zo belangrijk als de keuze van de ontluizingsmethode. Zo stelt Van Lith dat een goede inrichting uit ten minste vier delen bestaat: een mannen- en een vrouwenafdeling, ieder verdeeld in een schoon en een vuil gedeelte. De mannen- en vrouwenafdeling moeten volkomen gescheiden zijn, niet door deuren verbonden en niet door halve muurtjes gescheiden. Bij de aanleg moet men er rekening mee houden dat in de scheidingswand geen kijkgaten geboord kunnen worden. In ieder deel is nodig: een uitkleedkamer, een barbierslokaal, een badinrichting, een wachtkamer, een dokterslokaal en een aankleedkamer. In

een slothoofdstuk somt Van Lith alle oorzaken op van slechte resultaten met dergelijke ontluizingen. Hierbij onderscheidt hij de volgende rubrieken: 1. het gebouw, 2. de desinfectieketel, 3. de verluisten zelf, 4. het personeel, 5. de behandeling van de bagage en 6. het gebrek aan reinheid. Enkele voorbeelden: verluiste en ontluisde personen verblijven in dezelfde ruimte (ad 1); patiënten ontsnappen uit de badkamers en verstopten zich in de wc (wat vaak gebeurt!) (ad 3); menstruerende vrouwen worden doorgelaten zonder goede behandeling (ad 4); het personeel is zelf verluisd (komt ook heel vaak voor!), of gaat haastig en slordig te werk, om gauw klaar te zijn (wat op zondag, zaterdag en feestdagen begrijpelijk is!) (ad 4); de bagage in de heteluchtkamer is niet opgehangen, maar ligt op de grond (ad 5). Van Lith's adviezen hebben wellicht tijdens de Tweede Wereldoorlog weerklank gevonden, toen kleeerluizen weer actief waren op het wereldtoneel.^{2,3} En wellicht dat het proefschrift heden ten dage nog steeds van waarde kan zijn bij de inrichting van vluchtelingenkampen, bijvoorbeeld in oorlogsgebieden, want de kleeerluis is nog niet van de aardbol verdwenen.^{4,5}



Kleeerluis.

LITERATUUR

1. Lith AJJ van. *De praktijk der ontluizing*. Academisch proefschrift. Universiteit van Amsterdam, 1922.
2. Sluiter E. *Een noodinrichting voor ontluizing*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943;87:322.
3. Loghem JJ van. *Verluizing in plaats van ontluizing* *Ned Tijdschr Geneesk* 1943; 87:1723.
4. Laan JR van der, Smit RBJ. *Terug van weggeweest: de kleeerluis (Pediculus humanus var. corporis)*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1912-5.
5. Goorhuis A. *Rickettsiosen*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7603.

QUIZ

Dermatoscopie

M.S. van Kester¹, N.A. Kukutsch²

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

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

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

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

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 675.

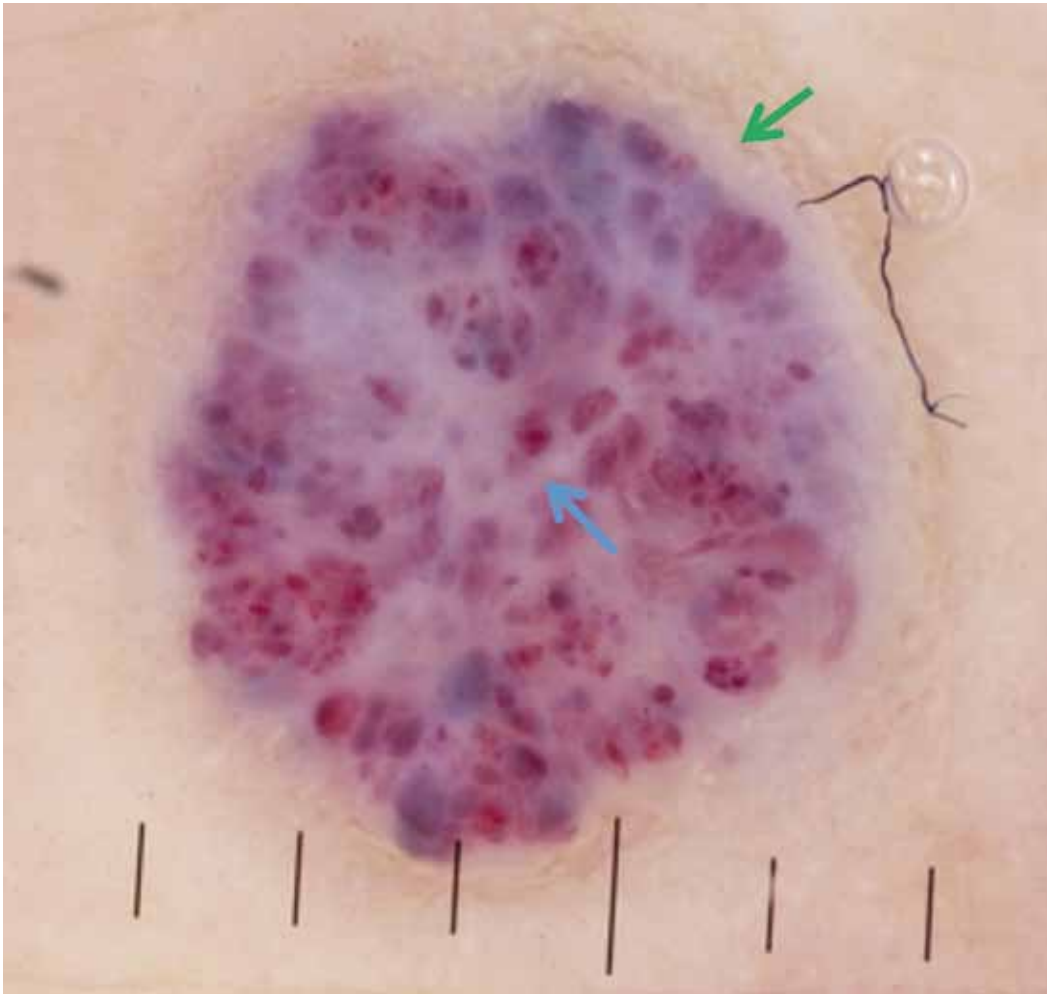
CASUS 9

Vrouw, 50 jaar.

Anamnese: sinds enige tijd jeukende laesie op rechterhandrug, bloed af en toe, vroeger veel zon-expositie, familieanamnese blanco.



Figuur 1 en 2.



Figuur 3.

Vraag 1. Welke structuur herkent u bij de groene pijl?

- a. Witte collarette
- b. *Star burst*-patroon
- c. Pseudopods
- d. Ulceratie

Vraag 2. Welke structuur herkent u bij de blauwe pijl?

- a. Blotch
- b. White rail lines
- c. Ashleaves
- d. Pigmentnetwerk

Vraag 3. Welke vaatstructuren herkent u?

- a. Puntvaatjes
- b. Vaatkluwen
- c. Kommavaatjes
- d. Kurkentrekervaatjes

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- a. (Amelanotisch) melanoom
- b. Spitz naevus
- c. Blue naevus
- d. Plaveiselcelcarcinoom
- e. Basaalcelcarcinoom
- f. Hemangioom
- g. Granuloma teleangiëctaticum
- h. Keratoacanthoom
- i. *Clear cell*-acanthoom
- j. Kaposisarcoom

VERENIGING

BESTUUR

Quo vadis?

Kees-Peter de Roos

Voorzitter NVDV

Quo vadis is de titel van het contactblad voor oud-mariniers. Dat is niet vreemd gelet op de lijfspreuk van dit in 1665 op initiatief van Johan de Witt en Michiel de Ruyter opgerichte elitekorps van zeesoldaten: *Qua patet orbis* oftewel 'zo wijd de wereld strekt'. Tijdens het recente EADV-congres hebben wij ons even op Europa en de rest van de wereld gericht, maar doorgaans beperkt de NVDV zich toch vooral tot het Nederlands grondgebied. Begrijpelijk, want je kunt je in dit tijdsgewricht oprecht afvragen waar het allemaal naartoe gaat met de zorg.

Wanneer je bedenkt dat er de afgelopen tijd jaarlijks zo'n 10 dermatologen met pensioen gingen en er – ook in de nabije toekomst – gemiddeld 28 jonge dermatologen bijkomen, dan stevenen we onherroepelijk af op een overschot aan dermatologen. Het is



Michiel de Ruyter.

een door de overheid bedachte en door het College Geneeskundige Specialismen van de KNMG uitgevoerde strategie om door onderlinge concurrentie meer marktwerking te creëren (Visiedocument van de NZa: *Marktperfecties in de medisch specialistische zorg*). Mede hierdoor zal er druk ontstaan op de individuele beloning van artsen. Het buitenland is daar een goed voorbeeld van. In bijvoorbeeld Duitsland liggen de salarissen van medisch specialisten zo'n 30% lager dan in Nederland (rapport OESO 2009). Maar de totale kosten voor de samenleving komen wel hoger uit, omdat er per 100.000 inwoners, meer dan tweemaal zoveel medisch specialisten zijn. Een geval van goedkoop is duurkoop.

Voeg daarbij de veranderingen op het gebied van de taakherschikking. De introductie van verpleegkundig specialisten (VS) en physician assistants (PA) zorgt voor een nieuwe hulpverleners met wie in de dermatologie nog vrijwel geen ervaring is opgedaan. Hoewel officieel nog een experiment, heeft de NZa recent bekendgemaakt dat deze zorgverleners met ingang van 1 januari 2015 declaratierecht krijgen. Daarmee worden zij ook zorgaanbieders en kunnen zij zonder een vis à vis contact met een dermatoloog een (dermatologisch) DOT-zorgproduct openen. Op zich erg transparant, maar als je bedenkt dat het voor de opbrengst van het DOT ZP niet uitmaakt wie de zorg levert, is de rekensom binnen de prestatiebekostiging snel gemaakt. Met wie zal het ziekenhuis liever afrekenen met de VS/PA of met die dure medisch specialist? Qua patet Euro?

Een derde strategie van de overheid tegen de 'marktperfectie' is de zorg zoveel mogelijk in de eerste lijn te houden dan wel zo snel mogelijk terug te brengen naar de eerste lijn. Dat is nog een hele uitdaging. De diagnoses die de dermatoloog vaak à vue stelt, zijn vooral gebaseerd op specifieke training, ervaring en vooral veel zien. Dat laat zich niet zo maar terugschuiven op het bordje van de huisarts. Er wordt bijvoorbeeld voorgesteld om de huisarts – met aanvullende training – de oncologische controles van de dermatoloog te laten overnemen. Het gaat dan vooral om het ontdekken van nieuwe en dus kleine basaalcelcarcinomen (BCC's) en actinische keratosen. De ervaring leert dat dit lastig is voor niet-dermatologisch geschoolden. Gelet op de soms late verwijzingen van patiënten met primaire



BCC's is het de vraag of we de vroege detectie van nieuwe huidkankers aan de huisarts moeten uitbesteden. Bovendien wordt de huisarts tegenwoordig overladen door verplaatste tweedelijnszorg, waardoor het risico bestaat dat deze die specifieke zorg zal doorschuiven naar praktijkondersteuners. Deze zullen door gebrek aan ervaring waarschijnlijk eerder en vaker biopteren om de diagnose huidkanker niet te missen.

Net als iedere andere beroepsgroep hebben wij een verantwoordelijkheid waar het gaat om doelmatigheid van zorg en inzet van (financiële) middelen, maar dat mag niet ten koste gaan van de kwaliteit van de zorg die wij leveren. Het belangrijkste instrument is onze klinische blik. Een goede vergelijking in dit verband is wellicht het ecg voor de cardioloog. Uit een ogenschijnlijke wirwar van lijnen kan een cardioloog een patiënt in enkele seconden al dan niet geruststellen. Hij kan dat omdat hij jarenlang getraind is in de beoordelen van ecg's. Hetzelfde geldt voor het beoordelen van de huid door de dermatoloog. Sneller de juiste diagnose stellen en daarbij behorende therapie bepalen zal op termijn goedkoper zijn dan het via een omweg behandelen. Daarvoor zullen we onze praktijken anders moeten inrichten, want met alleen een klinische blik kun je je zelf als dermatoloog niet verkopen.

Om te voorkomen dat wij links en rechts worden ingehaald door andere, goedkopere, maar niet noodzakelijkerwijs betere zorgaanbieders zullen wij meer dan ooit moeten laten zien wat onze toegevoegde

waarde is. Die toegevoegde waarde is een dynamisch begrip. Twintig jaar geleden was de toegevoegde waarde van de PTT een koperen verbinding met alle huishoudens in Nederland. Tien jaar geleden was dat zoveel mogelijk beltikken en SMS-en verkopen en tegenwoordig mailen, skypen of whatsappen we en is het bedrijf alweer opgesplitst en van naam veranderd. Een veranderende wereld betekent focus houden en waar nodig verleggen, en specialiseren met een wakend oog op de omgeving.

Of wij dat nu willen of niet: de zorg is een markt. Het medisch ordeningsprincipe in de zorg is vervangen door het economisch ordeningsprincipe. Om die markt te sturen, introduceert de overheid onder andere meer specialisten en taakherschikking (eerste lijn en VS/PA). Volgens de economische logica resulteert die aanpak in kostenreductie en kwaliteitsverbetering. Vanuit de zorglogica is het maar de vraag of de totale kosten lager zullen zijn wanneer minder goed opgeleid personeel dezelfde zorg moet bieden.

Onze beroepsgroep zal alle zeilen moeten bijzetten en zich beter moeten profileren als medische professional. Wij zullen moeten laten zien dat wij een orgaanspecialist zijn die de huid integraal benadert en gepaste effectieve zorg doelmatig inzet ten behoeve van de patiënt. Anders stevenen wij af op een wereld waar de patiënt de hoofdprijs betaalt voor medische zorg die zeesoldaten kregen ten tijde van Michiel de Ruyter.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een zwarte teen

E.T. Hamers¹, H.C.J. Liberton²

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

Correspondentieadres:

Drs. E.T. Hamers

Afdeling Dermatologie

Elkerliek Ziekenhuis Helmond

Postbus 98

5700 AB Helmond

E-mail: hamers.ellen@gmail.com

Een 7-jarige jongen werd met zijn moeder op de polikliniek Dermatologie gezien in verband met een plots ontstane, zwarte verkleuring aan de onderzijde van de linkervoet (figuur 1). Hij had een blanco medische voorgeschiedenis en geen klachten van pijn, jeuk of doorgemaakt trauma. Bij navraag bleek patiënt veel last te hebben van voettranspiratie. Bij dermatologisch onderzoek zagen we op de plantaire zijde van digiti 1 en 2 links en op de bal van de voet zwarte maculae, die niet afveegbaar waren. De diagnose pseudochromhidrosis werd gesteld, met als oorzaak de overmatige transpiratie. Vanwege de jonge leeftijd van patiënt en de lokalisatie van de aandoening is bewust gekozen geen huidbiopt af te nemen. Behandeling werd gestart met clindamycinelotion gecombineerd met antizweetvloei-stof FNA. Dit resulteerde na enkele weken in klinische verbetering.

Pseudochromhidrosis wordt gekenmerkt door verkleuring van de huid, waarbij kleurloos zweet gekleurd wordt wanneer het zich bindt aan chromogene bacteriën zoals corynebacteriën, chemicaliën of kleurstof. De behandeling bestaat uit betere hygiëne en topicale antibacteriële behandeling.

Naast pseudochromhidrosis zijn er enkele case-reports beschreven over excretie van gepigmenteerd zweet vanuit de apocriene zweetklier – axillair, op de



Figuur 1. Zwarte maculae op de plantaire zijde van de linkervoet.

wangen en de areolen –, dat chromhidrosis wordt genoemd. Hierbij is sprake van een hogere concentratie lipofuscine.

DIAGNOSE

Pseudochromhidrosis.

Blauwgrijze vlekkerige maculae op de onderbenen

F.S. van Leersum¹, B.G. Lohman², C.A.C.B. Thissen³

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

² Patholoog, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

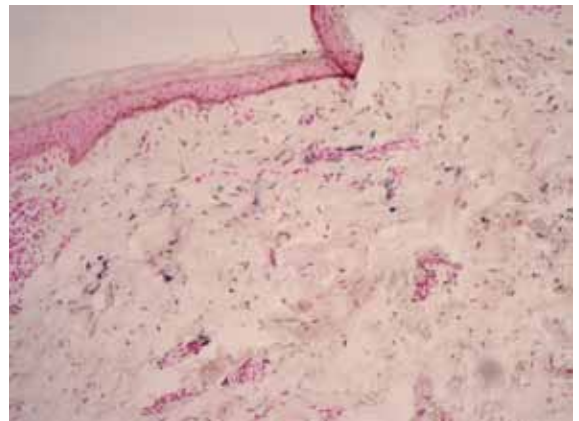
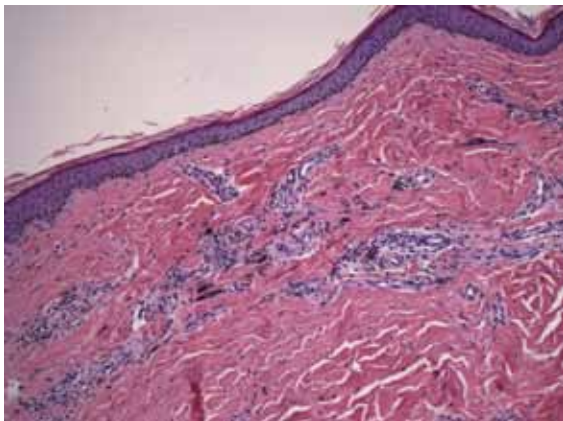
Correspondentieadres:

Frank van Leersum

E-mail: frank.vanleersum@lzt.nl

Een 57-jarige man bezocht het spreekuur in verband met sinds twee jaar bestaande progressieve asymptotische vlekken op de onderbenen. De voorgeschiedenis vermeldt een cerebraal infarct, hypertensie, meningioom en een botinfarct in het rechterbeen. Hierdoor heeft patiënt een verminderde mobiliteit en worden er reeds therapeutisch elastische kousen gedragen in verband met oedeemklachten. De flebologische voorgeschiedenis is negatief voor

tromboflebitis en diepe veneuze trombose. Er heeft nooit flebologische interventie plaatsgevonden. Patiënt gebruikt meerdere medicamenten; onder andere amitriptyline, verapamil, keppra en lyrica. Sinds 2011 is minocycline toegevoegd als chronische medicatie in verband met recidiverende cystitis. Bij lichamelijk onderzoek worden er aan beide onderbenen, met name pretibiaal en op de voetruggen, multipale blauwgrijze vlekkerige maculae gezien. Deze zijn niet wegdrukbaar, er is geen epidermale component aanwezig en er worden aan de benen, behoudens het oedeem en enkele convoluten, verder geen evidente tekenen van chronisch veneuze insufficiëntie gezien. Er werd gekozen voor aanvullend onderzoek door middel van huidstansbiopt waarbij voor de differentiële diagnose werd gedacht aan medicatie (meer specifiek minocycline) geïnduceerde pigmentatie, dan wel erythema dischromicum perstans of hyperpigmentatie ten gevolge van chronisch veneuze insufficiëntie.



Bij histopathologisch onderzoek worden in de superfiële en diepe dermis, maar ook in het subcutane vetweefsel deposities van donker tot zwart pigment gezien. Aanvullend verrichte ijzerkleuring is deels positief in bovenbeschreven pigmentatie. Dit beeld, in combinatie met het klinisch beeld, past in het kader van minocycline geïnduceerde pigmentatie.

Er bestaan drie vormen van minocycline geïnduceerde pigmentatie. De meest voorkomende (type 1), bestaande uit blauwzwarte maculae, wordt gezien bij zowel littekenvorming als ontsteking en is derhalve gerelateerd met acne. Type 2 bestaat uit scherp begrensde blauwgrijze pigmentatie op voorheen normale huid van de onderarmen en scheenbenen. De minst voorkomende variant (type 3) wordt gevormd door diffuse bruine verkleuring op zon beschenen huid. Deze laatste twee varianten zijn geassocieerd met langdurig gebruik en hoge cumulatieve doseringen van minocycline. De hiervoor genoemde pigmentatie kan zowel in de dermis als de subcutis voorkomen, waarbij de

deposities in de subcutis verklaard kunnen worden door het sterk lipofiele karakter van minocycline. De pathogenese is voorsnog onbekend. Hypothesen over de ontstaanswijze zijn onder andere: ijzerdeposities secundair aan microtraumata, pigment bestaande uit onoplosbare ijzerminocycline complexen of reactieve metaboliëten van minocycline die zwart pigment vormen en bijdragen aan de vorming van autoantistoffen (idiosyncrasie). Voor zowel type 1 als type 2 geldt een spontane doch trage regressie van het huidbeeld, variërend van enkele maanden tot een jaar, na staken van het medicament. De laatst beschreven zeldzamere variant kan blijvend persisteren. Het gebruik van verschillende pigmentspecifieke lasers ter verdere cosmetische behandeling zijn effectief gebleken, waaronder de Q-switched ruby, neodmium YAG- en alexandrite lasers.

DIAGNOSE

Minocycline eïnduceerde pigmentatie, type 2.

Pijnlijke blauwe plekken op het hoofd

A.S. Aalfs¹, F. Keukens²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:

A. Susanne Aalfs
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 Afdeling Dermatologie
 Hanzeplein 1
 Postbus 30001
 9700 RB Groningen
 Telefoon: 050 3612520
 E-mail: a.s.aalfs@umcg.nl

Een 95-jarige patiënte klaagde over sinds enkele maanden bestaande pijnlijke, jeukende blauwe plekken op het voorhoofd en de behaarde hoofdhuid. Initieel werd gedacht aan ecchymosen door krabben bij acetylsalicylzuurgebruik. Bestrijding van de jeuk met een lokaal corticosteroïd had echter geen effect

en de pijnklachten bij aanraking kwamen meer op de voorgrond te staan.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op het voorhoofd, frontaal op de scalp en beiderzijds temporaal grillige, livide maculae.

Histologisch onderzoek van het huidbiopt temporaal rechts toonde een onaangetaste epidermis met in het dermale stroma een monomorfe proliferatie van cellen met fijn verdeeld chromatine en één tot meerdere nucleoli. De laesie reikte tot aan het diep gelegen vetweefsel.

Het beeld was verdacht voor een T-cellymfoom, waarop ter typering immunohistochemische kleuring werd verricht. Cellen toonden expressie van CD4, CD31, CD43, CD45, CD56 en CD123.

Hierop werd de diagnose blastair plasmocytoïd dendritischeceltumor (BPDCT) gesteld. Met name CD4, CD56 en CD123 zijn kenmerkend voor dit type T-cellymfoom.

Bij aanvullend laboratorium onderzoek werd in het bloedbeeld een trombocytopenie van 67×10^9 gevonden. Het Hb en leucocytenaantal waren niet afwijk-



Figuur 1. Grillige livide maculae op het voorhoofd en temporaal beiderzijds.

kend (resp: 8,1 mmol/l en $5,6 \times 10^9$ met normale differentiatie). Patiënte zag af van verdere diagnostiek en werd alleen lokaal behandeld met radiotherapie.

DIAGNOSE

Blastair plasmocytoid dendritischeceltumor.

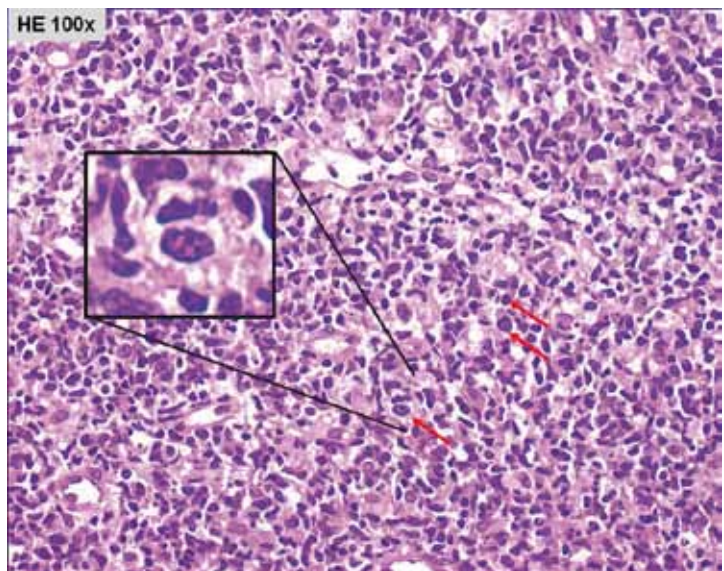
BESPREKING

Blastair plasmocytoid dendritischeceltumor (BPDCT) is een zeldzame, aggresieve variant T-cellymfoom, waarbij in 80% van de gevallen huidafwijkingen de eerste uiting van de ziekte vormen. Ondanks het feit dat initieel alleen de huid lijkt te zijn aangedaan kent deze hematologische maligniteit een agressief klinisch beloop met een gemiddelde overleving van slechts 14-17 maanden.^{1,2} BPDCT vormt ongeveer 0,8% van de primair cutane lymfomen. De ziekte is zeldzaam, en komt vooral op oudere leeftijd voor, met een mediane leeftijd bij presentatie van 67 jaar.²

De huidafwijkingen kunnen variëren, maar zijn grofweg in drie groepen in te delen: bruinpaarse nodi (73% van de gevallen), hematoomachtige livide tot bruine maculae en/of plaques (12%) en gedissemineerde afwijkingen (14%).²⁻⁴

De diagnose wordt gesteld op basis van een huid-biopsie.⁵ Immunofenotypering met behulp van immunohistochemie of flowcytometrie bevestigt de diagnose als expressie van CD4, CD56 en CD123 wordt gevonden.

De optimale behandeling voor BPDCT is onbekend; er zijn weinig gegevens van prospectieve trials die verschillende behandelingen vergeleken hebben. Inductiechemotherapie met intensieve kuren – zoals bij acute myeloïde leukemie worden toegepast – lijkt een substantieel deel van de patiënten in remissie te kunnen brengen. De meeste BPDCT recidiveren echter binnen twee jaar. Allogene stamceltransplantatie na inductiechemotherapie is tot op heden de enige kans op langdurige remissie.^{3,5} Gezien de presentatie op oudere leeftijd komen echter weinig patiënten in aanmerking voor deze intensieve behandelstrategie.



Figuur 2. HE-coupe (x 100) monomorfe proliferatie van cellen met fijn verdeeld chromatine en één tot meerdere nucleoli (rode pijlen).

LITERATUUR

1. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC, Lyon 2008. p.145.
2. Borchiellini D, Ghibaud N, Mounier N, Del Giudice P, Quinsat D, Tichioni M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of four cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1176-81.
3. Aoi J, Ogata A, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, et al. Case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *J Dermatol* 2012;39:1066-7.
4. Roodbergen SL, Hofland J, Lam KH, Dikrama PK, Broyl A, Monkhorst K. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Br J Haematol* 2014;164:757.
5. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:579-86.

ANTWOORDEN

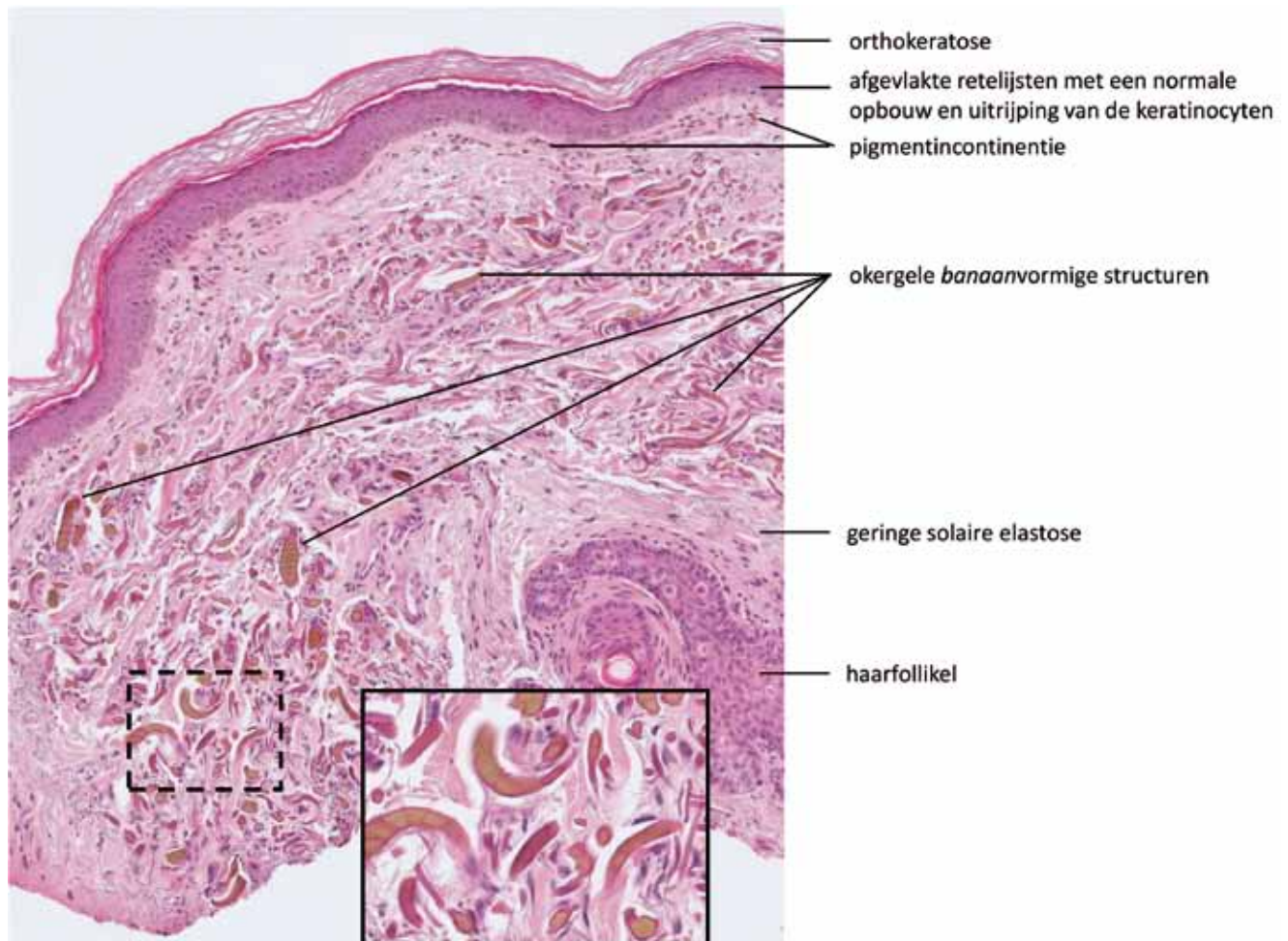
DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden casus 18

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

Histopathologische beschrijving (figuur 2)

De epidermis toont afgevlakte retelijsten, een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten en een orthokeratotische hoornlaag. In de dermis worden tussen het pre-existente collageen geelbruine of okergele banaanvormige structuren aangetroffen. In de achtergrond is er geringe solaire elastose en enige melanofagie.



Figuur 2.

Diagnose

Ochronose.

Bespreking

De term ochronose verwijst histologisch gezien naar okergele pigmentatie in de huid, klinisch zichtbaar als blauwgrijze kleur. Deze pigmentatie ontstaat door de depositie van homogentisinezuur in de dermis. De oorzaak hiervan kan zowel endogeen als exogeen zijn. **Endogene ochronose** komt voor bij patiënten met alkaptonurie, een autosomaal recessieve aandoening waarbij er een defect is van het enzym homogentisinezuuroxidase. Hierdoor kan homogentisinezuur, een bijproduct van het metabolisme van fenylalanine naar tyrosine, niet worden afgebroken. Het grootste gedeelte hiervan verlaat het lichaam via de urine, maar de rest wordt langzaam opgestapeld in collageenrijke weefsels zoals kraakbeen en huid. De aanwezigheid van homogentisinezuur in de urine maakt deze donker van kleur, hetgeen de ziekte zijn naam heeft gegeven. Cutane betrokkenheid treedt meestal pas op na het dertigste levensjaar. Er wordt dan een blauwgrijze pigmentatie gezien van overwegend het gelaat, de nek en de handen, waardoor de suggestie van fotosensitiviteit wordt gewekt. De depositie van homogentisinezuur in kraakbeen, hetgeen kan leiden tot gewrichtsklachten, kan soms worden waargenomen door verkleuring van de oorschelpen. **Exogene ochronose**, ook wel pseudo-ochronose genoemd, leidt tot eenzelfde

pigmentatie van de huid als bij alkalptonurie maar wordt dan veroorzaakt door het chronische gebruik van verscheidene topicale middelen, zoals hydrochinon, resorcinol en fenol, kinine-injecties en systemische antimalariamiddelen. Verreweg de meest voorkomende oorzaak is het gebruik van hydrochinon. In de gebieden op de huid waar de crème is geapliceerd, treedt hyperpigmentatie op met soms in de achtergrond kleine papels.

Het histopathologisch beeld van zowel endogene als exogene ochronose bestaat uit de aanwezigheid van geelbruine (okergele) *banaan*vormige structuren in de dermis, bestaande uit neergeslagen homogentisinezuur op collageenvezels. Het omgevende collageen toont veelal solaire elastose en in wisselende mate fibrose. Soms is er een vreemdlichaamsreuscelreactie en verspreid kunnen colloïd miliumachtige foci ontstaan die bestaan uit ophopingen van gedegeneerd collageen. De klinisch waargenomen blauwgrijze verkleuring komt door de breking van het licht op het diep gelegen pigment in de huid (tyndalleffect). Het pigment kan ook in endotheelcellen van bloedvaten en eccrine zweetklierjes worden aangetroffen of neerslaan op elastinevezels.

De belangrijkste klinische differentiële diagnose van ochronose bestaat uit melasma (mede gezien het fotosensitieve distributiepatroon van beide aandoeningen), postinflammatoire en geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie. Histopathologisch is het onderscheid met deze aandoeningen echter makkelijk te maken. In melasma wordt er een toegenomen hoeveelheid melaninepigment gezien in alle lagen van de epidermis en soms is er pigmentincontinentie. Veelal zijn er zowel kenmerken van melasma als ochronose aanwezig, hetgeen niet geheel toevallig is, aangezien ochronose kan ontstaan door het gebruik van hydrochinon, een blekende crème die veel wordt toegepast in de behandeling van melasma. Solaire elastose wordt zowel bij melasma als ochronose aangetroffen. Het histopathologisch beeld van postinflammatoire hyperpigmentatie bestaat uit pigmentincontinentie, oftewel lekkage van melanine uit de basale laag in de papillaire dermis waar het opgenomen wordt door macrofagen (melanofagen). Soms is er ook een (rest van een) ontstekingsinfiltraat aanwezig. Het histopathologisch beeld van geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie is zeer divers en afhankelijk van het geneesmiddel dat de pigmentatie veroorzaakt. De histopathologische differentiële diagnose van ochronose is zeer beperkt. Andere oorzaken van dermaal gelegen pigment, zoals deposities van ijzer of melanine, kunnen bij twijfel worden uitgesloten door middel van kleuringen. Klinisch is het van belang te achterhalen wat de oorzaak van ochronose is en zo nodig exogene factoren te elimineren. De reeds aanwezige hyperpigmentatie is meestal irreversibel, ook na het staken van de causale agens.

Tabel 1. Ochronose, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
blauwgrijze kleur	okergele homogentisinezuurdeposities in de dermis
papeltjes	colloïd miliumachtige foci van gedegeneerd collageen
toegenomen laxiteit	solaire elastose

DERMATOSCOPIE

Casus 9

Oplossing

1A, 2B, 3B, 4G

Toelichting quiz

Een granuloma teleangiëctaticum is een veelvoorkomende benigne, verworven, vasculaire tumor van de huid of mucosa; het kan ontstaan na een (micro)trauma. Over het algemeen presenteert het zich als een solitaire, snel groeiende papel, die gemakkelijk bloedt na trauma. De voorkeurslokalisaties zijn de vingers, handen, het gelaat, de lippen en de orale mucosa. Een homogeen rood/roodwit gebied, collarette kraag, *white rail lines*, vasculaire structuren en ulceratie zijn kenmerken gezien bij dermatoscopie van een granuloma pyogenicum. Bij deze casus zijn de collarette kraag (groene pil), de *white rail lines* (blauwe pijl) en vaatkluwens (gele pijlen) duidelijk te zien.

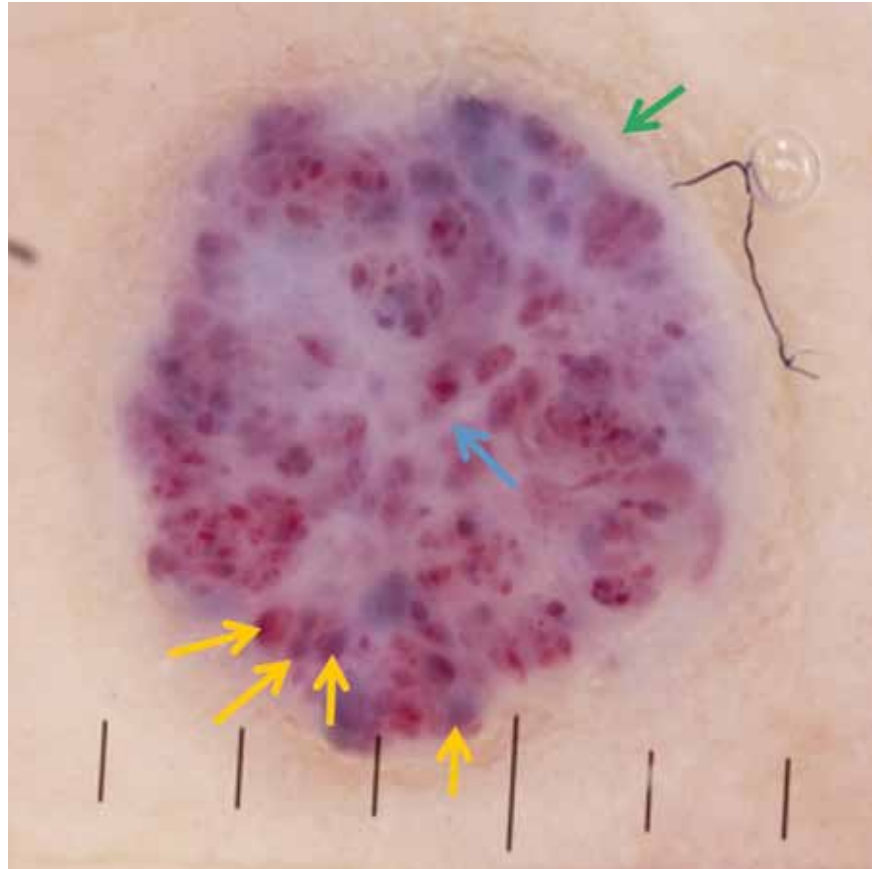
In een uitgebreide casestudie van Zaballos et al. werd de collarettekraag in 74% van de gevallen gezien (sensitiviteit 73,8%, specificiteit van 90,7%). De collarettekraag correspondeert met hyperplastisch adnexepitheel dat de laesie omvat. De *white rail lines*, histopathologisch fibreuse strengen gelegen tussen de vaatkluwens, werden in 45% van de gevallen gezien (sensitiviteit 81,4%, specificiteit van 45,1%). Vasculaire structuren en ulceratie hebben een lage specificiteit en sensitiviteit. Zaballos et al. stelt dat de combinatie van een rood/roodwit homogeen gebied, collarettekraag en *white rail lines* in afwezigheid van vasculaire structuren een specificiteit van 100% heeft.



Hoewel dermatoscopie nuttige aanvullende informatie geeft, is histopathologisch onderzoek altijd aangegeven om een (amelanotisch) melanoom met zekerheid uit te sluiten! Amelanotische nodulaire melanomen met prominente vaatstructuren (roze globules) roodwitte gebieden kunnen sterk op een granuloma pyogenicum lijken, met name als (discrete) melanocytair kenmerken ontbreken.

LITERATUUR

1. Zaballos P, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol* 2010;163:1229-37.



Figuur 4.