

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

Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

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

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

COPYRIGHT

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Huidziekten van de zwangere en de neonat 55

PROGRAMMA

56

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

De huid van de neonat en hierop vaak voorkomende
aandoeningen 58
Neonatale huidinfecties en infectieuze huidziekten met
risico voor zwangere of zwangerschap 61
Neonatale erythrodermie en collodionbaby 70
An update on congenital melanocytic naevi in children 77
Zwangerschapsdermatosen 81
Dermatologische medicatie in de zwangerschap 85
Vaatafwijkingen bij de neonat, hemangiomen en
vasculaire malformaties 90

VERENIGING

Samenvatting Toekomst Academische Dermatologie 95

Nationale Huidkankerdag: doe allemaal mee! 99

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Marieke Peters, zomer 2012.

Dit schilderij is het eerste deel van een tweeluik. Het is gemaakt
met acrylverf op linnen en heeft de afmetingen 2x70x100 cm.

TEN GELEIDE

Huidziekten van de zwangere en de neonat

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op de Themadag "Huidziekten van de zwangere en de neonat" op zaterdag 7 maart in Antwerpen.

Op deze themadag komen de belangrijkste huidziekten tijdens de zwangerschap en de neonatale periode aan de orde. De diagnostiek en de behandeling zullen op een praktische en boeiende wijze benaderd worden door experts in hun vakgebied. Professor Veronica Kinsler (Great Ormond Street Hospital, University College London) zal een voordracht houden over management van congenitale naevi en hyperpigmentaties. We hopen U te mogen ontmoeten op deze interessante dag in het Kinopolis complex in Antwerpen.

Namens het bestuur van de SNNDV

Petra De Haes
Voorzitter

ORGANISATIE

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

LOCATIE

Congrescentrum Kinopolis
Groenendaallaan 394
B-2030 Antwerpen
België
Tel.: +32 3 544 36 11

BESTUUR

Voorzitter
Prof.dr. Petra De Haes

Secretaris
Dr. Nicole Kelleners-Smeets

Penningmeester
Drs. Raf Lijnen

Algemene leden
Dr. Remco van Doorn
Dr. Annemie Candries
Drs. Colette van Hees
Dr. Veronique Meuleman
Prof. dr. Hilde Lapeere

THEMADAGCOMMISSIE:

Dr. Marie-Anne Morren
Prof. dr. Suzanne Pasmans
Dr. Remco van Doorn
Dr. Annemie Candries

SECRETARIAAT

Dr. Nicole Kelleners-Smeets
MUMC
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland
E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

CONGRESBUREAU

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

HOOFDSPONSORS

AbbVie, Galderma, Leo, Pfizer, Janssen, Novartis



PROGRAMMA

ZATERDAG 7 MAART 2015

Voorzitters	Marie-Anne Morren, Annemie Candries
09.00 - 09.25 uur	Ontvangst en inschrijving
09.25 - 09.30 uur	<i>Welkom door de voorzitter</i>
09.30 - 10.00 uur	De huid van de neonat en vaak voorkomende aandoeningen <i>Henk Sillevius Smitt, AMC Amsterdam</i>
10.00 - 10.30 uur	Neonatale infecties en infectieuze huidziekten met impact op zwangerschap <i>Marie-Anne Morren, UZ Leuven</i>
10.30 - 11.00 uur	Neonatale erythrodermie en collodion <i>Edwin Cuperus, Erasmus MC</i>
11.00 - 11.30 uur	Pauze
Voorzitters	Suzanne Pasmans, Remco van Doorn
11.30 - 12.15 uur	Congenitale naevi en neonatale hyperpigmentatie <i>Veronica Kinsler, University College London</i>
12.15 - 13.30 uur	Lunch
13.30 - 14.15 uur	Zwangerschapsdermatosen <i>Jo Lambert, UZ Gent</i>
14.15 - 14.45 uur	Dermatologische medicatie tijdens zwangerschap en lactatie <i>Elsemieke Plasmeijer, UMC Leiden</i>
14.45 - 15.15 uur	Pauze
Voorzitters	Raf Lijnen, Hilde Lapeere
15.15 - 15.45 uur	Neonatale vaatafwijkingen (hemangioom, vasculaire malformatie) <i>Carine van der Vleuten, UMC Nijmegen</i>
15.45 - 16.15 uur	Varia neonatale en zwangerschapsdermatosen <i>Pasmans, van Doorn, Morren, Candries</i>
16.15 uur	Sluiting

SPREKERS

Dr. Annemie Candries

Dermatologie
Dijle 5
B-2800 Mechelen
België
annemie.candries1@pandora.be

Dr. Edwin Cuperus

Dermatologie
Tergooi ziekenhuis
onderzoeker Erasmus MC
Erasmus MC Rotterdam
Dr. Molewaterplein 30
3015 GD Rotterdam
Nederland
e.cuperus@erasmusmc.nl

Prof. dr. Petra De Haes

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

Dr. Remco van Doorn

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
rvandoorn@lumc.nl

Prof. dr. Veronica Kinsler

Dermatology Great Ormond Street
Hospital for Children
University College London
Great Ormond Street
London
WC13JH
United Kingdom
v.kinsler@ucl.ac.uk

Prof. dr. Jo Lambert

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
België
jo.lambert@ugent.be

Dr. Marie-Anne Morren

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven
België
marie-anne.morren@uzleuven.be

Prof. dr. Suzanne Pasmans

Dermatologie
Erasmus MC Rotterdam
Dr. Molewaterplein 30
3015 GD Rotterdam
Nederland
s.pasmans@erasmusmc.nl

Dr. Elsemieke Plasmeijer

Dermatoloog i.o.
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
e.i.plasmeijer@lumc.nl

Dr. Henk Sillevissmitt

Dermatologie
AMC Amsterdam
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
j.h.sillevissmitt@amc.uva.nl

Dr. Carine van der Vleuten

Dermatologie
Radboud UMC Nijmegen
Geert Grooteplein-Zuid 10
6525 GA Nijmegen
Nederland
C.vanderVleuten@derma.umcn.nl



ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

De huid van de neonat en hierop vaak voorkomende aandoeningen

J.H. Sillevs Smitt

Dermatoloog, afdelingen Dermatologie, Academisch Medisch Centrum en VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

J. Henk Sillevs Smitt

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Meibergdreef 9

1105AZ Amsterdam

E-mail: j.h.sillevismitt@amc.uva.nl

Het functioneren van de neonatale huid wordt mede bepaald door de ontwikkeling van de huid in utero. Na de geboorte ontwikkelt de huid nog minstens een jaar door. De huidige kennis over de eigenschappen van de neonatale huid wijkt nogal af van wat tot voor kort op basis van microscopie werd aangenomen. De recente bevindingen berusten op gebruik van nieuwe in-vivotechnieken zoals confocale laser scanning microscopie, en Raman confocale microspectroscopie.¹

DE EMBRYOLOGISCHE ONTWIKKELING VAN DE EPIDERMIS

De huid is embryologisch gezien uit twee bronnen ontstaan, het ectoderm en het mesoderm. Voor de ontwikkeling van de huidbarrière is het ectoderm het belangrijkste, het mesoderm is onder andere van belang vanwege de inductie van het ontstaan van adnexen en het vasculaire netwerk. Al in de vierde week na de conceptie wordt de oorspronkelijke ectoderm laag, later de basale laag van het embryo, bedekt door een enkelvoudige laag, het periderm. Deze laag verdwijnt uiteindelijk weer na de geboorte. Gedurende de ontwikkeling van het embryo is het periderm een bescherm laag en heeft mogelijk een functie bij de uitwisseling van stoffen met de amnionvloeistof. Tussen periderm en ectoderm komt in week zes een tussenlaag waaruit later de hoornlaag zal ontstaan.^{2,3} In deze fase zijn er nog geen klassieke hemidesmosomen die de cellen verbinden met de basaalmembran, wel houden de

cellen elkaar vast door middel van cadherine moleculen.⁴ Het periderm heeft geen cadherine moleculen en verdwijnt na de geboorte geheel als onderdeel van de vernix caseosa.

Na de achtste week begint de huid meerdere lagen te vormen. Daarbij treden ook biochemische veranderingen op waardoor de basale cellen andere keratines gaat maken alsmede de eiwitten van het hemidesmosoom en collageen typen V en VII die later de ankerfibrillen vormen. De verhoorning begint rond week 23, met het maken van keratohyalinekorrels waardoor een stratum granulosum en een beginnende hoornlaag ontstaan. Filaggrine kan in week 15 voor het eerst worden aangetoond. Filaggrine is belangrijk bij de aggregatie van keratines en ook bij de barrièrefunctie van het stratum corneum. Afgebroken filaggrine is namelijk onderdeel van *natural moisturizing factor* (NMF). De keratinocyten worden in eerste instantie door transglutaminase-activiteit aan elkaar gebonden en raken als corneocyten hun organellen kwijt. De eerste haarfollikels ontstaan op de wenkbrauwen en rond de mond door een impuls vanuit de dermis, ongeveer in week 16. Melanocyten zijn tussen week 18 en 24 aantoonbaar.

De intercellulaire substantie van de hoornlaag wordt geproduceerd door het stratum corneum en de talgklieren tezamen. Dit 'cement' bestaat uit een keten vrij vetzuur, een keten ceramide en een cholesterolmolecuul, en vormt samen met de corneocyten in het derde trimester uiteindelijk een moeilijk door-dringbare laag.⁵

DE HUIDBARRIÈRE

Bij prematuren is de huid nog onvoldoende ontwikkeld en daardoor kwetsbaar en doorgankelijk. Ook de samenstelling van het lichaam is anders, met name baby's met een zeer laag geboortegewicht hebben weinig lichaamsvet, veel water en een grote oppervlak-gewicht ratio. De zorg voor deze kinderen wordt bemoeilijkt door veel vochtverlies, en een onrijpe functie van nieren en maag-darmstelsel.



Door hoge verdamping (*trans epidermal water loss* [TEWL]) gaat warmte verloren en is de lichaamstemperatuur moeilijk te regelen. De couveuse met stabiele temperatuur en hoge vochtigheidsgraad vermindert het TEWL aanzienlijk. Alhoewel applicatie van een zalfbasis het vochtverlies kan beperken, blijkt dat de kans op huidinfecties zó toeneemt dat dit wordt afgeraden.⁶ Het is niet mogelijk om bij prematuren de rijping van de huid, net als die van de longen, te versnellen door het geven van twee doses dexamethason in de periode van 24 uur tot minder dan 7 dagen vóór de geboorte.⁷

Huidrijping treedt geleidelijk op. Volgens recente gegevens blijkt bij pasgeborenen een deel van de rijping zich te voltrekken gedurende het eerste levensjaar (zie tabel 1). Zo functioneren talg- en zweetklieren nog niet zoals op latere leeftijd. De huid is direct post partum nog ruw en de hydratatie laag. De huid wordt zachter met de toenemende hydratatie⁸, mogelijk dankzij beter functioneren van

zweetklieren. Het stratum corneum en de suprapapillaire epidermis zijn dunner bij kinderen tussen de 6 en 24 maanden dan bij volwassenen. Ook zijn de cellen van de hoornlaag en het stratum granulosum kleiner, door de snelle celdeling, waardoor lipofiele moleculen makkelijker tussen de cellen doordringen. Pas rond het tweede levensjaar wordt de celgrootte vergelijkbaar met die van een volwassene. De samenstelling van intercellulaire substantie is anders dan die van een volwassene (tabel 1). De dermis bevat minder dichte collageenvezels. Het gevolg van dit alles is een kwetsbare en voor lokale (genees)middelen extra doorgankelijke huid.

NEONATAAL VAAK VOORKOMENDE HUID- VERSCIJNSELEN

Direct bij de geboorte vallen een aantal veel voorkomende huidverschijnselen op. De vernix caseosa (met name bij à terme neonaten⁹) en na enige

Tabel 1. Vergelijking van de huidfysiologie van een baby en een volwassene door middel van in vivo niet invasieve methoden

Parameter	Baby vergeleken met volwassene
Huidstructuur	
Huidoppervlak	dichter reliëf netwerk
Dermatoglyfen	meer verheven, kleiner en minder goed omschreven
Grootte huidcellen	corneocyten kleiner
	keratinocyten stratum granulosum kleiner en dichter op elkaar
Huiddikte	hoornlaag 30% dunner
	epidermis 20% dunner
Dermale structuur	dermale papillen homogener (qua grootte, dichtheid, verdeling), passen één op een op dermatoglyfen
Collageen vezels	geen verschil tussen stratum papillare en reticulare
Huidsamenstelling	
Hoeveelheid water	huid droger bij geboorte, vochtiger bij baby's vanaf een week of twee
	meer onderlinge variatie tussen baby's
	meer vocht in bovenste 26 µm
NMF	lagere concentratie
Oppervlakte lipiden	idem
Melanine	idem
Huidfunctie	
Huidbarrière	slechter, zie ook hieronder
TEWL	lager bij à terme geboorte, vergelijkbaar of hoger bij oudere kinderen
	locatie afhankelijk
	hogere onderlinge variatie tussen baby's
Waterverwerking	lagere capaciteit om water vast te houden
	door neonatale huid penetreert meer vocht
pH	alkalischer
Celdeling	hogere turn-over

TEWL, transepidermaal waterverlies; NMF, natural moisturizing-factor.

Tabel vrij naar ref 1

dagen de droogheid en schilfering van de huid zijn daar voorbeelden van. Veel kinderen hebben een tijdelijke talgklierhyperplasie en ook milia zowel op de huid als in de mond (*Epstein pearls*).¹⁰

Een aantal huidlaesies worden aangeduid als geboortevlek. Eén van de meest bekende is de mongolenvlek, die bij ongeveer 5% van de Kaukasische en wel tot 100% bij de Chinese kinderen voorkomt. Dit laatste getal komt uit een onderzoek in China.¹¹ Kortom de frequentie varieert sterk afhankelijk van de etnische achtergrond. De meeste baby's hebben één vlek sacraal op de rug < 5 cm, met een onregelmatige vorm. Soms is er een aanwezig op de benen. Het komt vaker voor bij jongens en bij prematuriteit. Na een half jaar is 13% verdwenen en bij een jaar ruim 40%. Multiële, extrasacrale, extra donkere en grotere (> 10cm) laesies blijven langer dan een jaar aanwezig.¹² Bij deze kinderen kan sprake zijn van een *inborn error of metabolisme* en is verder onderzoek te overwegen.¹³ Bij combinatie van een mongolenvlek met een vasculaire laesie is sprake van een variant van phakomatosis pigmento-vascularis.

In dit kader wordt niet op andere bekende geboortevlekken ingegaan zoals gepigmenteerde (congenitale naevus, café au lait-macula) en vasculaire (ooievaarsbeet, wijnvlek, haemangioma).

Zo'n 30-40% van de neonaten ontwikkelt binnen 48 uur een vlekkelig erythemateuze soms fijn pustuleuze eruptie, erythema toxicum neonatorum (ETN).¹⁴ Het begint vaak in het gezicht en breidt dan verder uit. De palmoplantaire gebieden blijven vrij. Dit onschuldige beeld verdwijnt na maximaal 2 weken geheel, zonder dat het kind daar verder ziek bij is. Door middel van een uitstrijkje van een pustel kan de diagnose door de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten vaak bevestigd worden (cave vesiculeuze fase incontinentia pigmenti waarbij ook eosinofielen in de vesikels worden gezien). De pathogenese wordt in verband gebracht met de penetratie van een commensale flora in de huid van de neonaat afkomstig uit de steriele omgeving van de vruchtzak.^{15,16} ETN moet onderscheiden worden van andere pustuleuze neonatale erupties zowel steriele (transiënte neonatale pustuleuze melanosis, miliaria [cystallina of rubra], incontinentia pigmenti, acropustulosis of infancy) als infectieuze (superficiële staphylococcen pustulosis, neonatale candidiasis, congenitale candidiasis, benigne cephale pustulosis, herpessimplexinfecties, scabies).^{17,18}

Epidermale naevi worden regelmatig gezien bij neonaten. Ze vormen een groep ectodermale hamartomen met klinische en histopathologische overlap. Afhankelijk van het overheersende celtype spreekt men van naevus sebaceus, epidermale naevus of naevus comedonicus. De laesies kunnen van enkele millimeters tot vele centimeters groot zijn. Een enkele keer zijn ze uiting van een syndroom.¹⁹ Voor

verdere details wordt verwezen naar de literatuur.²⁰

De naevus sebaceus wordt vaak al bij de geboorte gezien en gaat op het behaarde hoofd vaak gepaard met een minder behaarde tot kale plek. De overige typen kunnen ook pas later, meestal in de eerste levensjaren, zichtbaar worden.

Met dank aan dr M.A. Middelkamp Hup voor haar waardevolle commentaar

LITERATUUR

1. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmetic Science* 2011;33:17-24.
2. Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Therapy* 2005;18:87-103.
3. <https://embryology.med.unsw.edu.au/>
4. Furukawa F, Fujii K, Horiguchi Y, et al. Roles of E- and P-Cadherin in the human skin. *Microsc Res Tech* 1997;8:343-52.
5. Norlén L. Current Understanding of skin barrier morphology. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:213-16.
6. Conner JM, Soll R, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001150.
7. Jain A, Rutter N, Carlidge PHT. Influence of antenatal steroids and sex on maturation of the epidermal barrier in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F112-6.
8. Minami-Hori M, Honmaa M, Fujii M, et al. Developmental alterations of physical properties and components of neonatal-infantile stratum corneum of upper thighs and diaper-covered buttocks during the 1st year of life. *J Dermatol Science* 2014;73:67-73.
9. Visscher M, Narendran Y, Pickens WL, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol* 2005;25:440-6.
10. Haveri FT, Inamadar AC. A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn. *ISRN Dermatol*. 2014;20:360590.
11. Chaithirayanon S1, Chunharas A. Thai. A survey of birthmarks and cutaneous skin lesions in newborns. *J Med Assoc Thai* 2013;96:Suppl 1:S49-53.
12. Gupta D, Thappa DM. Mongolian spots—A prospective study. *Pediatr Dermatol* 2013;30:683-8.
13. Ashrafi MR, Shabani R, Mohammadi M, Kavusi S. Extensive Mongolian spots: A clinical sign merits special attention. *Pediatr Neurol* 2006;34:143-5.
14. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012;161:240-5.
15. Marchini G, Lindow S, Brismar H, et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *British J Dermatol* 2002;147:1127-34.



SAMENVATTING

De huidige kennis over de fysiologie van de neonatale huid wijkt dankzij nieuwe researchtechnieken nogal af van wat tot voor kort op basis van met name lichtmicroscopie werd aangenomen. In utero volgen de verschillende stappen van de aanleg van de huid elkaar snel op. Vier weken na de conceptie bestaat de huid uit een periderm en een ectoderm, later de basale laag vormend. Vanaf 8 weken wordt het epitheel meerlagig en ontstaan de eiwitbelangrijk voor keratine, hemidesmosomen en ankerfibrillen. Rond week 23 worden keratohyaline korrels gevormd en begint daardoor de hoornlaag zich te ontwikkelen. De intercellulaire substantie wordt aangevuld dankzij de samenwerking tussen adnexen en keratinocyten. De huidbarrière wordt in de loop van de zwangerschap, maar ook in de eerste twee jaar na de geboorte, steeds meer als die van een volwassene. In deze 2 jaar moet men rekening houden met verhoogde absorptie van op de huid aangebrachte substanties.

Bij de neonaat komen een aantal huidverschijnselen veel voor: vernix caseosa, schilfering, pigmentlaesies, vasculaire laesies en erythematuze tot pustuleuze al of niet infectieuze erupties.

TREFWOORDEN

ectoderm – huidbarrière – hoornlaag – geboortevlekken

SUMMARY

What we know about the physiology of infant skin has greatly changed in recent years thanks to new research techniques. Skin development in utero is followed by ripening of the skin well into the second year of life. In utero the skin consists of ectoderm (the basal layer) and periderm in the 4th week after conception. From 8 weeks the epithelium becomes multi-layered and proteins are formed that are essential for the formation of keratin, hemidesmosomes and anchoring fibrils. Around 23 weeks keratohyalin makes formation of the stratum corneum possible. The intercellular substance results from cooperation between keratinocytes and skin appendages. The skin barrier becomes more and more well developed during pregnancy and the first two years of life. In these two years increased absorption of substances applied to the skin should be expected. In the new-born several skin conditions can commonly occur: vernix caseosa, desquamation, pigmented lesions, vascular lesions and erythematous to pustular infectious- and non-infectious eruptions.

KEYWORDS

ectoderm – skin barrier – corneal layer – birthmarks

Neonatale huidinfecties en infectieuze huidziekten met risico voor zwangere of zwangerschap

M. Morren, K. Creytens

*Dienst Huidziekten, Pediatrische Dermatologie,
Universitair Ziekenhuis Leuven*

Correspondentieadres:

M. Morren

Universitair Ziekenhuis Leuven

Dienst Huidziekten, Pediatrische Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

België

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

INFECTIEUZE HUIDERUPTIES MET EEN RISICO VOOR DE ZWANGERE EN ZWANGERSCHAP (TABEL 1)

Mazelen en rubellavirus

Mazelen is zeer besmettelijk en vooral gevaarlijk voor de zwangere zelf.¹ Het rubellavirus is teratogeen.^{2,3} Mazelen en rubella zijn door de veralgemeende vaccinaties grotendeels verdwenen in de geïndustrialiseerde landen (met een bescherming van 99%). Het zijn momenteel importziekten geworden. Het virus kan zich verspreiden bij bevol-

kingsgroepen die om ideologische redenen geen vaccinatie wensen.¹⁻⁴ Ook gevaccineerden met verlies van immuniteit voor het mazelenvirus kunnen besmet worden.

Varicellazostervirus

Bijna alle zwangeren zijn immuun tegen VZV (Seroprevalentie > 95% bij 16j).^{5,6} Zwangeren die hier niet opgegroeid zijn en afkomstig zijn uit een tropisch of subtropisch gebied hebben een verhoogde kans om seronegatief te zijn.⁶

De zwangere zonder VZV-immuniteit kan waterpokken krijgen na contact met een persoon met varicella of na contact met het blaasjesvocht van zona. Ook *breakthrough* varicella of zelfs het *varicella-like-exantheem* die optreden na vaccinatie zijn besmettelijk. Patiënten zijn besmettelijk vanaf twee dagen voor het uitbreken van de vesikels tot wanneer alle vesikels ingedroogd zijn. Het is gedurende de hele zwangerschap gevaarlijk om varicella te krijgen (risico op congenitale of neonatale varicella bij het kind en risico op dodelijk verlopende maternale pneumonie).^{3,5,7} Vaccinatie van niet-immune vrouwen met zwangerschapswens is aan te bevelen, mits contraceptie gedurende één maand.



Figuur 1. Varicella opgelopen tijdens de zwangerschap kan bij besmetting voor de twintigste week het beeld van een congenitale varicella veroorzaken, bij besmetting in de periode tussen vijf dagen voor tot twee dagen na de partus ontstaat een ernstige varicella wegens ontbreken van beschermende maternale antistoffen. Besmetting van de pasgeborene na de tweede dag geeft een beeld zoals bij oudere kinderen, vaak minder erg. Vooral bij besmetting tijdens de tweede zwangerschapshelft is er een risico voor vroegtijdige zona.

CMV-virus

Het CMV is momenteel de belangrijkste oorzaak van congenitale infecties en van doofheid en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het kind.^{3,4} Primo-infectie tijdens de zwangerschap zou aan de basis liggen bij 1/3. De overige ontstaan door reactivatie van het virus bij een seropositieve moeder. De grote verspreiders van het virus zijn kleuters en peuters die na een eerste, meestal asymptomatische, infectie lange tijd grote hoeveelheden CMV in urine en speeksel uitscheiden. Intens lichamelijk contact is nodig voor overdracht. Ook bij de zwangere verloopt de CMV-infectie meestal subklinisch. Een *mononucleosis-like-syndroom* treedt soms op, zelden

met huidsymptomen die zeer wisselend kunnen zijn: maculopapuleuze rash, purpura, leucocytoclastische vasculitis tot vesiculeuze en bulleuze letsels, vooral bij immuungeprimeerden.

Humaan parvovirus B 19

Ook een parvovirusinfectie verloopt meestal subklinisch maar de foetus kan bij een verticale transmissie intra-uterien sterven al of niet met hydrops, door anemie en/of myocarditis.^{8,9} Meer dan 50% van de volwassenen is immuun. De kans dat de foetus letsels vertoont is klein, zeker als besmetting van de moeder optreedt na de twintigste zwangerschapsweek. Huidafwijkingen die het gevolg zijn van aan een acute parvovirusinfectie zijn het erythema infectiosum (EI) en de HP B19 geassocieerde *purpuric-petechial-eruptions* (PAPPE) waarvan de *papular purpuric gloves and socks-syndroom* het meest bekend is. Een patiënt met PAPPE kan een seronegatieve moeder besmetten via zijn respiratoire secreties. Een kindje met EI alleen in de weken voorafgaand aan het exantheem.

Enterovirussen

Het coxsackievirus B is geassocieerd met spontane abortus, intra-uteriene dood en cardiale afwijkingen bij de neonatus. *Hand-foot-mouth*-ziekte al dan niet gepaard met gastro-enteritis en herpangina zijn typische presentaties op kinderleeftijd of uitzonderlijk later.³

Humaan herpesvirus 6 (HH6)

Zuigelingen die besmet worden met het HH6-virus ontwikkelen exantheema subitum. Bijna alle volwassenen vertonen immuniteit tegen het virus. Congenitale HH6 zou steeds ontstaan door reactivatie met replicatie van HHV6 bij de moeder. Pityriasis rosea is mogelijk een uiting van zulke reactivatie en is mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico voor abortus en vroeggeboorte.¹⁰

HUIDAFWIJINGEN BIJ DE NEONAAT DOOR INFECTIES TIJDENS DE ZWANGERSCHAP (TABEL 2)

TORCH

Met het acroniem TORCH worden verschillende infectieuze pathologieën gegroepeerd die, wanneer een zwangere er door aangetast wordt, bij de foetus een soortgelijk klinisch beeld kunnen veroorzaken. Het gaat om toxoplasma, rubella, cytomegalovirus en herpes.^{2-4,11} Sommigen voegen daaraan nog *others* toe waarmee dan vooral syfilis en parvo B17-virusinfecties worden bedoeld.^{3,4} Meestal wordt de diagnose reeds tijdens de zwangerschap vermoed: omslaan van serologie, al dan niet met een infectieus beeld of bij contact met een besmet persoon.¹¹

Zelfs bij besmetting is het risico voor, en de ernst van, foetale aantasting niet zo groot. Het is afhankelijk van het stadium van de zwangerschap, van de immunestatus van de moeder en de respons op infectie van de foetus. Een rubella tijdens het eerste

trimester van de zwangerschap heeft het hoogste risico (70-90%).¹¹

Het klinisch beeld is soortgelijk: intra-uteriene groeiretardatie, prematuriteit en malformaties (tabel 2). Huidsymptomen zijn mogelijk maar weinig specifiek: purpura door trombocytopenie en trauma uitgelokt of een *blue berry muffin* baby met rode tot violette maculae die eventueel geïnfilteerd zijn en veroorzaakt door dermale hematopoïese.¹²

Herpesinfecties

Congenitale herpes

Een in-uterobesmetting is uitzonderlijk en treedt enkel op bij ruptuur van de membranen of in-utero-infectie (zie Torch).

Congenitale varicella is uitzonderlijk in onze landen omdat 90% van de zwangeren immuniteit voor VZV vertoont.

Het beeld is afhankelijk van het tijdstip van de infectie tijdens de zwangerschap en ontstaat door viremie (dus geen gevaar bij zona of gordelroos van de moeder).^{6,7}

Het hoogste risico loopt een zwangere die varicella doormaakt tussen week 13-20. De meeste neonaten vertonen littekens, vaak in zig-zag vorm, soms hypertrofisch en gepaard met hyperpigmentatie. Ook hemorragische of necrotische blaren en aplasia cutis zijn mogelijk. Oftalmologische, musculoskeletale of neurologische afwijkingen kunnen geassocieerd zijn. De kliniek doet denken aan overblijfselen van gordelroos. Gordelroos kort na de geboorte komt tevens voor bij in-utero-infectie na de 33e zwangerschapsweek.⁶

De diagnostiek is gebaseerd op anamnese en kliniek. PCR voor VZV op huidschraapsel kan de diagnose bevestigen.

Een behandeling met IVIG en/of aciclovir voor moeder en kind dienen overwogen te worden.

Hiv

Hiv-infecties tijdens de zwangerschap zijn een moeilijk probleem, zowel door de aandoening zelf als door de therapie die meer kans op complicaties heeft tijdens de zwangerschap. Vlak voor of tijdens de bevalling wordt aangeraden om zidovudine toe te dienen en dit verder te geven gedurende de eerste zes levensweken.

Een aangetaste neonat heeft meestal huidsymptomen zoals ernstige bacteriële of schimmelinfecties of uitgebreid en langdurig seborroisch eczeem, in uitzonderlijke gevallen kaposi sarcoom.

Congenitale syfilis

Congenitale syfilis is uitzonderlijk. Het komt bijna uitsluitend voor bij niet opgevolgde zwangeren, meestal afkomstig uit Afrika of Oost-Europa.

De huidsymptomatologie kan bestaan uit discrete erythemateuze maculeuze tot papuleuze letsels met een fijne collorlette schilfering; bulleuze letsels meestal op handpalmen en voetsoorten; perineale erosies; perlèche en (hemorragische) fissuren van de lippen.^{11,13}

Andere orgaanaantasting zijn: hemorragische rini-

tis, lever-, bot-, neurologische en oculaire aantasting, hemolyse en trombopenie.^{11,13}

De diagnose wordt gesteld op bloed van de moeder (VDRL, TPHA) en pasgeborene (vals-positieven mogelijk op navelstrengbloed) met FTA-IgM of ELISA-IgM.

Penicillinetherapie van moeder en kind verdienen de voorkeur (zie tabel 2).

Tevens dient de hele familie van de moeder, inclusief partners, gescreend te worden. Hiv-screening van de moeder is ook nodig.

Candida

Een chorioamnionitis door *Candida albicans* is vaak zichtbaar als gelige maculae tot plaques van 0,5 tot 2 mm groot op de placenta maar vooral de navelstreng. IUD of cerclage vormen een risico voor besmetting vroeg tijdens de zwangerschap.¹⁴

De huidruptie ontstaat steeds voor de zesde levensdag. Meest frequent zijn kleine rode maculopapuleuze letsels, vooral in de grote lichaamsplekken, die na enkele dagen afschilferen. Ook typisch zijn melkachtige pustels op de handpalmen en voetsoorten.

Soms is er een paronychium, uitzonderlijk spruw of candida luijdermatitis. Vooral bij prematuren ziet men diffuse erythemateuze maculae soms zelfs een erythrodermie, die uitgebreide erosies veroorzaken met het aspect van brandwonden.¹⁴ Zo'n presentatie voorspelt een ernstiger verloop met respiratoir falen, systeemaantasting, sepsis en encefalitis. De diagnose wordt gesteld door rechtstreeks microscopisch onderzoek van huidschraapsel en kweek.

Bij prematuren en/of systeemaantasting wordt tevens een kweek van vocht van stoelgang, urine, bloed en eventueel cerebrospinaal vocht aangeraden. Bij a terme zuigelingen is de prognose goed. Bij prematuren en vooral als er veralgemeende symptomen zijn, is de prognose slecht met een kans op doodgeboorte of overlijden in de eerste levensweken van 40%.¹⁴

Snelle behandeling met antimycotica bij vermoeden van systeemaantasting (prematuur, respiratoire en andere symptomen) is primordiaal (zie tabel 1).¹⁵



Figuur 2. *Candida*-infectie opgelopen in utero met erythrodermisch beeld met erosies. Bij zo'n beeld is er een grote kans op systemische aantasting.

HUDINFECTIES EN EXANTHEMEN BIJ DE NEONAAT OPGELOPEN TIJDENS OF NA DE BEVALLING

Bacterieel

*Folliculitis*¹¹ meestal door *S aureus*, is zeldzaam bij neonati. Een neonatale cefalische pustulose zou het gevolg zijn van huidkolonisatie door malasseziagisten, en wordt ten onrechte gediagnosticeerd als neonatale acne.

Paronychium is eveneens zeldzaam. Oorzaak zijn meestal *S aureus* of *S pyogenes*. Het dient gedifferentieerd te worden van een paronychium door candida of herpes simplex.

Funisitis (een ontsteking van de navelstreng) en omfalitis (een ontsteking van de navelstomp) zijn meestal het gevolg van *S aureus*, *S pyogenes* of gramnegatieven. Bij *Listeria* of *Candida funisitis* zijn er vaak witgelige maculae van enkele mm die soms verheven zijn. Antibiotica i.v. met ampicilline (eventueel geassocieerd aan gentamycine of metronidazole) zijn nodig om de letsels te verhelpen.

Impetigo localiseert zich bij de neonaat meestal peri-umbilicaal, in de grote plooien (nek, axillae, liezen) en onder de luier. Blaren die snel opengaan zijn karakteristiek. Een bacteriële wisser met antibiogram is aan te raden. *S aureus* en/of *S pyogenes* zijn de verantwoordelijke kiemen. Bij gelokaliseerde letsels kunnen topische antibiotica (fusidinezuur, mupirocine) volstaan, hoewel meestal de letsels snel uitbreiden. Dan dient men snel te starten met antibiotica i.v. (oxacilline, cloxacilline) of bij resistente kiemen met vancomycine, later eventueel aan te passen aan het antibiogram. Het is aan te raden om een screening naar dragerschap voor *S aureus* van de omgeving te verrichten.

Staphylococcal scalded skin-syndroom wordt veroorzaakt door exfoliatieve toxines van *S aureus* (ETA en ETB), verspreid vanuit een infectiefocus¹², bij zuigelingen vaak een omfalitis, maar ook een huid-, oog- of kno-infecties zijn mogelijk. De toxines veroorzaken een diffuus pijnlijk exantheem, dat start in de grote plooien en rond lichaamsopeningen. Mucosa blijft gespaard. Systemische tekens zijn variabel en vooral afhankelijk van de focus. Er ontstaat een oppervlakkige huidloslating die kan worden aangevoeld met een positief nikolskyteken^{11,16}. De diagnose wordt gesteld door bacteriële kweek van de infectiefocus. Neonaten met SSSS dienen gehospitaliseerd te worden. Een behandeling met intraveneus oxacilline, amoxicilline met clavulaanzuur of vancomycine, bestrijden van deshydratatie en elektrolytenstoornissen en controle van de thermoregulatie, zo nodig in een incubator moet worden ingesteld.^{11,16} De omgeving dient gescreend te worden naar dragerschap van *S aureus*.¹⁷

Bij het *Toxic shock*-syndroom is de neonaat, in tegenstelling tot bij SSSS ernstig ziek met hoge koorts, hypotensie en multi-organfalen. Snel treedt een diffuus exantheem op, vaak startend in

de grote plooien dat nadien fijn afschilfert. Het nikolskyteken is negatief. Oorzaak is een infectie met toxineproducerende *S pyogenes* (erytrogene toxine A of B) of *S aureus* (TSST-1 of enterotoxine), opgelopen in utero door amniochorionitis, tijdens passage door de genitale tractus of post partum.^{11,18} Hemocultuur is niet altijd positief. De behandeling van het *Toxic shock*-syndroom bij de neonaat is een urgentie met isolatie op een intensieve neonatale afdeling, ondersteuning en vancomycine i.v. geassocieerd aan een aminoglycoside.

Mastitis en andere abcessen zijn zeldzaam. Er ontstaat een warme, pijnlijke induratie, soms gepaard met koorts. Oorzaak is *S aureus*, zelden gramnegatieven. Een echo is nodig om een fasciitis uit te sluiten. Bij de pasgeborene wordt een behandeling met betalactam i.v. AB of vancomycine, geassocieerd aan aminoglycosiden, aangeraden evenals drainage bij fluctuatie.¹¹

Cellulitis kan een complicatie zijn van een impetigo, mastitis of varicella.

Necrotiserende fasciitis is uiterst zeldzaam maar wel een urgentie. Meestal ontstaat het vanuit een omfalitis, mastitis of andere cutane infectie bijvoorbeeld varicella.¹¹ De eruptie begint vaak met een extreem pijnlijk erytheem, dat zeer snel evolueert naar een



Figuur 3. 'Staphylococcal scalded skin'-syndroom. Men ziet de rash die pijnlijk is en gevolgd wordt door oppervlakkige loslating van de huid. Meestal is de algemene toestand vrij goed, met matige koorts.

De huidletsels zelf tonen meestal geen groei van '*S. aureus*'. Men moet de afname voor de kweek verrichten van de focus (omfalitis, borstabces, neus, enzovoorts).

geïndureerde, paarszwarte plaque eventueel met bullae. In het begin kan koorts ontbreken, maar snel ontstaat een toxisch beeld met tevens verhoogd CRP, leucocytose en trombocytopenie. Bloedkweek zijn slechts één op de twee keer positief. Meestal gaat het om een polymicrobiële infectie met *S aureus*, *S pyogenes*, *Escherichia coli*, *Clostridium of Bacteroides*. De diagnose dient bevestigd te worden door een urgente echo of MRI waarbij een subcutane massa met verdikking van de fascia diagnostisch is.^{11,19} Debridement kan levensreddend zijn.¹⁹

Ecthyma gangrenosum ontstaat als een pijnlijke, rode of purpurische macula waarin centraal pustels en vesikels ontstaan en nadien ulceratie. Er ontstaat dan een purpurisch, centraal diep geïlcereerd letsel, soms met korst. Meestal zijn de letsels het gevolg van sepsis met *Pseudomonas aeruginosa*. Prematuriteit, neutropenie en necrotiserende enterocolitis zijn de voornaamste risicofactoren. Aggressieve intraveneuze therapie is noodzakelijk.

Viraal

Neonatale herpes simplex ontstaat meestal als gevolg van een genitale herpes, uitzonderlijk door een labiale herpes of herpetisch panaritium bij de moeder of andere contactpersonen. De symptomen zijn het ergst bij primo-infectie van de moeder met genitale HSV2 na de 34e zwangerschapsweek, omdat er dan onvoldoende tijd is om beschermende antistoffen aan te maken en HSV2 meer neurotroop is.^{11,20} Koorts, hepatosplenomegalie, eventueel neurologische symptomen ontstaan kort na de geboorte. Herpetiform gegroepeerde vesikels op de inoculatieplaats, maar soms ook de mondmucosa of conjunctiva (zichtbaar als erosies), zijn aanwezig bij 2/3 en vergemakkelijken de diagnostiek. Bevestiging wordt verkregen door PCR op vocht, afkomstig van een blaasje of erosie van mucosa. Als behandeling wordt aciclovir i.v. 60 mg/kg/d in 3 giften gedurende 14 tot 21 dagen aangeraden. De prognose is slecht bij systemische aantasting vooral bij encefalitis. Bij een zwangere met varicella kan vijf dagen voor tot twee dagen na de bevalling de neonat een ernstige vesiculeuze huidruptie met viscerale (longen, lever, enzovoorts) aantasting vertonen met mortaliteit van 20-30%.² Indien de besmetting later optreedt is de eruptie minder erg door beschermende antistoffen van de moeder. Bij mogelijke perinatale besmetting wordt bij voorkeur varicella-zoster immuunglobuline toegediend (aan moeder en/of kind) evenals intraveneus aciclovir.

Een besmetting met *humana papillomavirus* door condylomen bij de moeder, uit zich slechts zeldzaam in de neonatale periode als condylomen of orale papillomatosis omdat de incubatietijd tussen de één tot twintig maanden ligt.

Mycotische infecties

Een infectie van de huid met candida, maar ook met andere opportunistische schimmels kan optreden bij erg premature neonaten. Systemische versprei-

ding en zelfs een sepsis zijn mogelijk.¹⁵ De huidsymptomen zijn zeer aspecifiek zoals een slecht begrensde erytheem lijkend op een eerstegraadsbrandwond, met forse schilfering. Behandeling zijn systemische antimycotica.

Meer klassiek bij de aterm gezonde neonat zijn luierdermatitis en spruw. Deze kunnen lokaal behandeld worden met miconazole crème of orale gel.¹¹

Mijten

Scabies kan reeds van het begin van de eerste levensweek optreden. Een neonat die geïrriteerd is en slecht slaapt kan een teken zijn.^{11,21} Misleidend op deze leeftijd is dat letsels vaak in het gelaat en op de scalp voorkomen.²¹ Meestal gaat het om vesiculopustuleuze letsels en noduli. Gangetjes zijn niet zo vaak te zien. Dermoscopie kan scabiesmijten visualiseren, rechtstreeks microscopische onderzoek bevestigt de diagnose.

Als behandeling wordt permetrine 5% crème aangeraden. Dit is toegestaan vanaf de leeftijd van twee maanden.¹ Bij neonati en zuigelingen dient het hele lichaam inclusief het hoofd te worden behandeld. Benzylbenzooat is een alternatief. Ivermectine is niet toegelaten voor zuigelingen, maar kan wel voor contactpersonen worden gebruikt. Contactpersonen behandelen en hygiënische maatregelen zijn belangrijk.

LITERATUUR

1. Casalegno JS, Huissoud C, Rudigoz R, Massardier J, Gaucherand P, Mekki Y. Measles in pregnancy in Lyon France, 2011. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 126:248-51.
2. Hahne S, Macey J, Binnendijk R van, et al. Rubella outbreak in The Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:795-800.
3. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 2013;146:R151-62.
4. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr* 2011;78:88-95.
5. Mirlesse V, Lebon P. Chickenpox during pregnancy. *Arch Pediatr*. 2003; 10: 1113-8
6. Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management and outcome. *Prenatal diagnosis* 2012; 32: 511-18
7. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al., Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
8. Dijkmans A, Jong E de, Dijkmans A, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:95-101.
9. Torres M, Moayedi S. Gynecologic and other infections in pregnancy. *Emerg med North Am* 2012;30:869-84.
10. Drago F, Broccolo F, Javor S, et al. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in miscarrying women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:198-9.
11. Neonatal dermatology handbook. Chapter 12 (bacterial infections), chapter 13 (viral infections) and 14 (fungal infections, infestations and parasitic infections in neonates) Eds Eichenfield LCF, Frieden I, Esterly NB. Saunders Elsevier,

- 2012;173- 227.
12. Groark SP, Jampel RM. Violaceous papules and macules in a newborn. Dermal erythropoiesis associated with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 1989;125:114, 116.
 13. Hercogova H, Anousova DV. Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatological therapy* 2008;21:205-9.
 14. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics* 2000;105:438-44.
 15. Kara N, Smolinska, c, Samir S. Shahb, Paul J. Honigc, Yanc AC. Neonatal cutaneous fungal infections *Curr Opin Pediatr* 2005;17:486-93.

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

Tabel 1. Zwangere zonder of met onbekende immuniteit + risicocontact met besmettelijk exantheem.

Risico's volgens tijdstip zwangerschap	Interventies
Mazelen 0-40 weken: matернаal risico ernstige pneumonie 10-60% fataal verlopende pneumonie 3-7% zeldzaam: spontane abortus/vroeggeboorte	IgG-bepaling Profylaxe binnen 5 dagen: humaan gammaglobuline als IgG – of resultaat nog niet bekend Maternale mazelen infectie (diagnose: kliniek-PCR orale of keelwab-IgM): symptomatische ondersteuning - isolatie
Rubella 0-20 weken: risico foetus intra-uteriene dood congenitaal rubella syndroom (CRS) (doofheid-afwijkingen hart, ogen, CZS, blueberry muffin) < 11 weken: 90% CRS 11-16 weken: 20% CRS 16-20 weken: klein risico doofheid	IgM-IgG- IgG aviditeit rubella virus Als seronegatief: 10 dagen na risicocontact PCR bloed, speeksel of keelwab Als bewezen maternale rubella < 17 weken zwangerschap: counseling zwangerschapsonderbreking soms vooraf foetale infectie opsporen: PCR virusweek amniosvocht, foetaal IgM op navelstrengbloed (na 20 weken amenorree en > 7 weken na begin rubella infectie moeder)
Varicella 0-40 weken materneel risico ernstige/fataal verlopende varicella pneumonie 0-20 weken risico foetus: congenitaal varicella syndroom (0,4-2%) (Huiddefecten, oogafwijkingen, hypoplastische ledematen, urogenitale anomalieën, afwijkingen CZS) 5 dagen vóór tot 2 dagen na partus: neonatale varicella 20%	Profylaxe VZV IgG binnen 96 uren na contact als IgG negatief of resultaat nog onbekend Maternale varicella (diagnose: kliniek-PCR cutaan letsel- retrospectief IgG IgM) varicella eerste 20 weken zwangerschap Echografische monitoring minimum 5 weken na begin exantheem Eventueel + MRI Vanaf 17 weken PCR amniosvocht- PCR foetaal bloed varicella 5 dagen voor tot 2 dagen na partus Pasgeborene VZV Ig profylactisch Pasgeborene met varicella: antivirale therapie
CMV 0-20 weken: symptomatisch CMV infectie pasgeborene 12% (TORCH – aantasting CZS- oogafwijkingen..) asymptomatische CMV infectie neonatus 10-15% risico later doofheid- mentale – motorische retardatie	IgM IgG IgG aviditeit moeilijke interpretatie Als seropositief: counseling zwangerschapsonderbreking eerste trimester echografische follow-up (lage sensitiviteit) eventueel MRI PCR/virusweek amniosvocht (pas na 20 weken amenorree + vanaf 6 weken na maternale infectie) neonatus urinekweek of PCR binnen 3 weken na geboorte



Parvovirus B19 0-20 weken: spontane abortus of hydrops foetalis 9%	IgM, IgG moeilijke interpretatie Als seronegatief: herhalen na 3 weken. Bij twijfel (IgG + IgM -) PCR bloed Als bewezen maternale infectie < 20 weken wekelijks echografische monitoring (inclusief meten stroomsnelheid A. Cerebri media) voor opsporen foetale hydrops en ernst foetale anemie. Zo nodig intra-uteriene bloedtransfusie
--	--

Tabel 2: Huidafwijkingen bij neonaat door een in-utero-infectie.

Infectieus agens	Cutane aantasting	Diagnose	Behandeling
Toxoplasma	Purpura, icterus, blueberry muffin baby	Serologie (IgM, IgG) Echo hersenen	symptomatisch
Rubella	Idem	Serologie (IgM, IgG) Virale wisser keel Echo hersenen Na geboorte: antistofiters bij neonaat volgen: maternale AS zijn verdwenen op 6 m	symptomatisch
CMV	Idem	Serologie (IgM, IgG) Kweek CMV urine Echo hersenen	symptomatisch
Herpes simplex	Idem + vesikels, intraorale ulcera, conjunctivitis	Serologie (IgM, IgG) Echo hersenen	Aciclovir 30 mg/kg/d in 3 IV dosissen (bij encephalitis 60mg) gedurende 5 dagen of langer
Syfilis	erythemateuze maculeuze tot papuleuze letsels met een fijne collorlette schilfering bulleuze letsels meestal op handpalmen en voetzolen perineale erosies fissuren van de lippen en perlèche	VDRL TPHA Volgen zwangerschap met echo	Penicilline V 150 000 U/kg/d i.v. gedurende 10-14 dagen zo diagnose bij geboorte,
Candida	Papulovesiculeuze tot bulleuze eruptie voorafgegaan door geeneraliseerde of vlekkerige roodheid; laesies in verschillende ontwikkelingsstadium Uitzonderlijk: aspect van te graads brandwonde Luijdermatitis Paronychium	Microscopisch onderzoek en cultuur van huidschraapsel Kultuur bloed, urine en CSV zo prematuur/tekens systemische infectie Inspectie evt biopt met PAS kleuring placenta en navelstreng: (gelige maculae)	Geen Topische antimycotica Bij systemische infectie of prematuur: Amphotericine B (liposomenformule 3-6 mg/kg/d IV) 5-flucytosine 75mg/kg/d IV Fluconazole 6 mg/kg/d IV of Itraconazole (cave resistentie!)/ Bij resistentie Voriconazole 200mg BID (Caspofungin)

Tabel 3. Huidinfecties en exanthemen bij de neonaat opgelopen tijdens of na de bevalling.

Infectieus agens	Cutane symptomen	Extra-cutane symptomen	diagnose	behandeling
Bacterieel				
Folliculitis	Folliculaire papulopustels	-	Kweek Rechtstreeks microscopisch onderzoek (DD Malassezia)	Topisch antisepticum (chloorhexidine) of antibioticum Bij uitgebreide letsels: oxacilline (50mg/kg/d x 10 d)
Paronychium	Pijnlijke ontsteking nagelwal	-	Kweek	Incisie en drainage Ontsmettende vingerbadjes Amoxycilline+ clavulaanzuur 50mg/kg/d x 10d
Funisitis/omfalitis	Gele maculae, soms plaques 0,5 tot 2 mm groot, gegroepeerd	Septische embolen	Kweek	Ampicilline i.v. 50mg/kg/d (+ gentamycine) of IV clindamycine 20-40 mg/kg/d tot genezing evt + Metronidazole
Impetigo	Oppervlakkige blaren die snel opengaan, vaak peri-umbilicaal of onder luier	-	Kweek	Oxacilline i.v. 25-50 mg/kg/d TID x7-10d Clindamycine i.v. 20-40 mg/kg/d
SSSS-syndroom	Pijnlijk erytheem met loslatende huid en positief Nicolsky teken	Koorts (meestal niet hoog)	Kweek focus	Oxacilline i.v. 25-50 mg/kg/d TID x7-10d 1 week of tot genezing Clindamycine i.v. 20-40 mg/kg/d Vancomycine 10mg/kg om de 6 uur
Toxic shock-syndroom	Pijnlijk erytheem op plaats infectie, geeneraliseerd scarlatini-form exantheem	Shock, ernstige algemene symptomen	Kweek: S aureus of S pyogenes Alle mogelijke foci (niet enkel huid)	Neonatale Intensieve zorgen voor shockbehandeling Breed spectrum AB eerst nadien evt clindamycine volgens antibiogram
Borstabces	Pijnlijke, rode warme zwelling borst Later fluctuatie	Meestal afwezig bij S aureus	Kweek (meestal S aureus)	Oxacilline i.v. 25-50 mg/kg/d TID x10-14d 1 week Of Cefotaxim 30-100 mg/kg/d TID of aminoglycoside zo gram – of systemische symptomen
Cellulitis	Vaak uitbreiding van borstabces of omphalitis	Soms koorts	kweek	Oxacilline i.v. 25-50 mg/kg/d TID x10-14d 1 week Of Cefotaxim 30-100 mg/kg/d TID
Necrotiserende faciitis	Begint met locale rode zwelling, later blauwpaars met vorming blaren en necrose huid	Ernstige algemene symptomen vroegtijdig	Kweek, meestal polymicrobieel Echo: verdikking fascia	Neonatale intensieve zorgen Chirurgisch debridement is levensreddend IV combinatie amoxy, genta metronidazole aan te passen aan antibiogram



Infectieus agens	Cutane symptomen	Extra-cutane symptomen	diagnose	behandeling
Ecthyma gangraen- osum	Rode vlek, waarin cen- traal vesikels en pus- tels ontstaan met snel ulceratie en necrose. Boord wordt purpu- risch.	In kader van sepsis (meestal P aeruginosa)	Kweek van basis ulcus (in kader sepsis P aeruginosa , anders S pyogenes of andere) Biopsie	Brede antibiotherapie i.v. Ondersteunende maatregelen
Viraal				
Herpes simplex	Vesikels op de huid en mucosa, vaak in clus- ters, later crustae	Oogaantasting Encephalitis DIC Sepsis met muti- orgaanfalen	Tzanck uitstrijkje Kweek PCR (maar slechts sensitiviteit van 70% bij neonaat)	Intensieve neonatale zorgen Aciclovir 15-30 mg/kg/d TID
Varicella Moeder -d5 tot +d2	Ernstige varicella	Vaak met long en hersenaan- tasting		Bij start voor 10 e levensdag (anders volgens ernst evt peroraal): VZIG (preventief bij expositie) Aciclovir 20mg/kg/d in 3 giften gedurende 10 d
Moeder > d3	Gewoon verloop varicella			
HPV (genitale wratten)	Condylomen	Laryngeale papil- lomatosis	biopsie	Stikstof laser
Schimmelinfecties				
Candida albicans	Spruw luijdermatitis	-	Rechtstreeks micro- scopisch onderzoek van huidschilfers kweek	Topisch antimycotisch middel zoals miconazole 2% orale gel of crème
Opportunistische schimmels	Slecht afgelijnd ery- theem, soms erosief, lijkend op eerste- graadsbrandwond	Prematuren met onderliggend lijden, evt im- muundeficiëntie	kweek	IV amphotericine B of ander antimycoticum volgens kiem
Mijten				
Scabies	Papuleuze eruptie over het ganse lichaam inclusief hoofd Gangetjes aan handen vaak afwezig Noduli vaak aanwezig Geen krabletsels	Irritabele zuige- ling	Rechtstreeks micro- scopisch onderzoek Dermatoscopie	Permetrine 5% crème ganse lichaam inclusief gelaat en scalp gedurende 8-12 uur te herhalen na 1 week Tegelijk behandelen omge- ving. Hygiënische maatregelen: lakens en kledij vervangen en wassen op meer dan 60° of in plastic zak gedurende 1 week 10% Benzoylbenzoaat in crème 2 opeenvolgende dagen, te herhalen na 1 week

SAMENVATTING

Pasgeborenen en zwangeren zijn meer vatbaar voor complicaties bij infecties. Huidinfecties die bij overdracht op de moeder gevaar kunnen opleveren voor de gezondheid van de moeder zijn vooral mazelen en varicella. Infecties die kunnen leiden tot spontane abortus of met risico voor ernstige afwijkingen bij de foetus zijn vooral rubella, parvovirus B17 en syfilis. Intra-uteriene infecties met TORCH-pathogenen kunnen zich bij de dermatoloog presenteren met purpura of als blue berry muffin-baby, en kunnen gepaard gaan met een mogelijke systemische aantasting. Varicella tijdens de zwangerschap geeft afwijkingen die doen denken aan overblijfselen van gordelroos. Candida-albicansinfectie vroeg tijdens de zwangerschap ontstaat vaak bij vrouwen met een IUD. Spontane abortus, prematuriteit en een verminderde kans tot overleven is vaak het gevolg. Vooral wanneer bij de geboorte huidafwijkingen lijkend op eerstegraadsbrandwonden aanwezig zijn bij de baby, gaat dit gepaard met een risico voor systeemaantasting.

Infecties opgelopen tijdens de geboorte of net erna kunnen ernstig verlopen aangezien er geen beschermende antistoffen van de moeder aanwezig zijn. Bijvoorbeeld herpes (simplex en zoster). Ook bacteriële infecties kunnen ernstig verlopen bij neonati: SSSS-syndroom, streptococcen of staphylococcen toxic shock-syndroom, mastitis met risico voor fasciitis.

TREFWOORDEN

neonaat – huidinfecties – TORCH – zwangerschap – SSSS

SUMMARY

Neonates and pregnant women are more susceptible to complications from infections. Skin infections that can pose a threat to the health of the mother are especially measles and varicella. A threat to the outcome of the pregnancy or risk of serious abnormalities in the fetus are, among others, rubella, parvovirus B17 and syphilis. Intrauterine infection with TORCH pathogens can present to the dermatologist with purpura or as a blue berry muffin baby, and may be associated with systemic manifestations. Varicella during pregnancy can lead to skin, eye and neurological lesions reminiscent of shingles. Candida albicans infections in early pregnancy are more frequent in women with IUD. They can lead to abortion or prematurity and a higher mortality rate. Especially when the newborn presents with skin lesions similar to 1st degree burns there is a high risk of systemic complications.

Infections acquired during or just after birth can be serious, since protective antibodies from the mother are absent. Herpes (both simplex and zoster) are typical examples. Bacterial infections can also be serious in neonates. Examples are SSSS syndrome, streptococcal or staphylococcal septic shock syndrome, mastitis with a risk for fasciitis.

KEYWORDS

neonate – skin infections – TORCH – pregnancy – SSSS

Neonatale erythrodermie en collodionbaby

E. Cuperus¹, J.M. van Montfrans², P.M. van Hasselt³, J.J. van der Smagt⁴, V. Sigurdsson⁵, M.R. van Dijk⁶, M.E. van Gijn⁴, S.G.M.A. Pasmans⁷

¹ Dermatoloog-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Kinderarts-immunoloog, afdeling kindergeneeskunde-immunologie, WKZ, Utrecht

³ Kinderarts-metabole ziekten, afdeling kindergeneeskunde, WKZ, Utrecht

⁴ Klinisch Geneticus, afdeling Genetica, UMC Utrecht, Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling dermatologie, UMC Utrecht, Utrecht

⁶ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht, Utrecht

⁷ Kinderdermatoloog-immunoloog, afdeling

Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum en Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:
Drs. E. (Edwin) Cuperus
Erasmus MC
Afdeling dermatologie
Burg. s'Jacobsplein 51
3015 CA Rotterdam
E-mail: e.cuperus@erasmusmc.nl



INTRODUCTIE

Erythrodermie bij pasgeborenen is zeldzaam en de incidentie onbekend, zoals eerder in 2005 in dit tijdschrift werd gepubliceerd.¹ In tegenstelling tot volwassenen, is een exacerbatie van primaire dermatosen, zoals constitutioneel eczeem en psoriasis, slechts zelden een oorzaak van congenitale (bij geboorte aanwezig) en neonatale (ontstaan in eerste vier weken post partum) erythrodermie.² Ichthyosis, primaire immuundeficiënties (PID), het syndroom van Netherton (NS), infecties en metabole stoornissen zijn de meest voorkomende oorzaken van de rode pasgeborene, waarbij de eerste twee de voornaamste oorzaak zijn van congenitale erythrodermie.³ De differentiële diagnose is verder zeer breed en de diagnostiek is moeizaam gezien de lage sensitiviteit/specifiteit van histologisch onderzoek (tabel 1).^{3,4} Het doktersdelay is soms wel elf maanden.³ Een snelle diagnose stellen is nodig omdat bij immuundeficiënties en metabole stoornissen nog geen systemische symptomen (diarree, koorts, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en/of *failure to thrive*) zichtbaar hoeven te zijn en het kind niet ziek oogt, maar het beloop snel om kan slaan met fatale gevolgen.

De belangrijkste etiologie van congenitale en neonatale erythrodermie, inclusief de collodionbaby wordt besproken, alsmede kort de therapie. Tevens worden enkele cutane en extracutane kenmerken bij congenitale en neonatale erythrodermie besproken. Ten slotte wordt een protocol voor de aanpak van een erythroderme neonaat geïntroduceerd. Dit protocol is reeds besproken en goedgekeurd door de Domengroep Kinderdermatologie (NVDV) en de Werkgroep Kinderimmunologie (NVK) en te vinden op de website van het huidhuis: www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie onder het kopje *work-up protocol*.

INCIDENTIE

Incidentiecijfers voor congenitale en neonatale erythrodermie apart ontbreken. Studies uit India naar erythrodermie onder respectievelijk 16.000 en 19.000 kinderen tussen 1993 en 1999 beschrijven een incidentie van 0,11% voor congenitale, neonatale en infantiele erythrodermie gezamenlijk.^{5,6} Verder werden in de studie van Pruszkowski in Parijs in 5,5 jaar tijd 51 patiënten (tot 1 jaar oud) met erythrodermie gevonden, waarvan 16 congenitaal waren en in de studie van Al-Dahlimi in Irak in 8 jaar tijd (1989-2006) 42 patiënten met neonatale of infantiele erythrodermie (tot 1 jaar oud), waarvan 13 congenitaal waren.^{3,7} In beide studies werd congenitale erythrodermie geassocieerd met ichthyosis (n = 21), NS (n = 6) en PID (n = 2).^{3,7}

ETIOLOGIE

Ichthyosis

Ichthyosis is de meest voorkomende oorzaak van congenitale en neonatale erythrodermie en in

Tabel 1. Differentiële diagnose van congenitale en neonatale erythrodermie.

Geïsoleerde ichthyosis ^a • ARCI*/keratinopathische ichthyosis* • Ichthyosis prematurity syndroom	Immuundeficiënties ^d • Omenns syndroom • GVHD • Sjögren-larssonsyndroom • SAM-syndroom^{3,2}
Syndromale ichthyosis ^b • CHILD/ CHIME/KID/IFAP/AEC/CHH/SLS/ Chanarin-Dorfman • Trichothiodystrofie • Syndroom van Netherton	
Metabole stoornissen ^c • Holocarboxylasedeficiëntie • Acrodermatitis enteropathica	Infecties • SSSS • CCC
Geneesmiddelen • SJS/TEN • Red man-syndroom	Zeer zeldzaam • CE, seborrhoïsch eczeem, pityriasis rubra pilaris, psoriasis • Gegeneraliseerde cutane mastocytose • Cutaan T-cellymfroom

*ARCI: Harlequin ichthyosis. Keratinopathische ichthyosis (incl. ichthyosis bullosa van Siemens en ichthyosis hystrix van Curth-Macklin)

^a overig: self-healing collodion baby, recessieve X-linked ichthyosis en bathing suit ichthyosis

^b overig: ichthyosis prematurity syndroom en peeling skin syndroom

^c overig: propionic academia, maple syrup urine disease, carbamoyl fosfatase synthetase I deficiëntie en Menkes disease

^d overig: chondrodysplasia punctata, DiGeorge syndroom, selectieve IgA deficiëntie, agammaglobulinemie, Gaucher syndroom type 2 en CVID2

80-90% van de congenitale ichthyosis is er sprake van een collodion baby.^{3,8,9} Meestal gaat het om de autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI) (lamellaire ichthyosis (LI), congenitale ichthyosiforme erythrodermie (CIE) en harlekijnbaby) waarvan de lamellaire ichthyosis (LI) de meest voorkomende (60%) is. In 80% van de ARCI zijn een van zes genen betrokken.¹⁰⁻¹³ De twee andere groepen zijn een X-gebonden ichthyosis en een keratinopathische ichthyosis (eerder epidermolytische hyperkeratose of bulleuze ichthyosiforme erythrodermie).¹³ Bij de laatste ontstaat ook een palmoplantaire hyperkeratose en staan andere blaarziekten van de neonatale periode in de differentiële diagnose, zoals hereditaire epidermolysis bullosa, staphylococcal scalded skin syndroom (SSSS) en toxisch epidermale necrolyse (TEN).

Ichthyosiforme erythrodermie wordt gezien in het kader van de volgende syndromen: het syndroom van Netherton, ichthyosis-follicularis-alopecia-fotofobie (IFAP)-syndroom, het keratitis-ichthyosis-dooftheid (KID)-syndroom, chanarin-dorfman-syndroom, conradi-hünemann-happlesyndroom, coloboom-congenitale hartziekte-ichthyosiforme dermatose-mentale retardatie-ooranomaliënsyndroom (CHIME) en congenitale-hemidysplasie with-ichthyosiform naevus en limb-defects (CHILD) syn-

droom. Deze syndromen tonen veelal extracutane symptomen op neurologisch, oculair of cardiovasculair gebied waarvan enkele karakteristieken staan vermeld onder *extracutane manifestaties*.

Nethertonsyndroom

Het nethertonsyndroom valt onder zowel de immuundeficiëntie als de ichthyosis en heeft een mutatie in het SPINK 5-gen (codeert voor LEKTI-eiwit). De congenitale erythrodermie is specifiek. De karakteristieke ichthyosis linearis circumflexa kan pas in de loop van maanden zichtbaar worden. De typische haarafwijkingen (trichorrhexis invaginata, 'bamboehaar') worden vaak pas na 7-10 maanden gevonden^{3,7}. Op latere leeftijd ontstaat vaak een ernstige atopie met verhoogd IgE. Extracutane symptomen zoals *failure to thrive*, psychomotorische retardatie en recidiverende infecties zijn niet zelden waargenomen.

Immuundeficiënties

Immuundeficiënties vormen een belangrijke, niet te missen, oorzaak van congenitale en neonatale erythrodermie. Klassiek is het optreden van lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, koorts, diarree en *failure to thrive*. Bij het ontbreken van deze alarmsymptomen kan een immuundeficiëntie echter wel aanwezig zijn! Alopecia komt veel voor bij erythrodermie, maar bij alopecia van wimpers en wenkbrauwen is er een hoge verdenking op een immuundeficiëntie.³ Het omennsyndroom, de meest voorkomende immuundeficiëntie van erythrodermie, presenteert zich vaak als congenitale erythrodermie en gaat klassiek gepaard met een lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, verhoogd IgE en eosinofilie.¹⁴ Het klinisch beeld is echter zeer wisselend.¹⁵ Behandeling met beenmergtransplantatie of stamcellen uit navelstrengbloed kan levensreddend zijn (41%, haplo-identieke tot 75% HLA-identieke donor).^{16,17} Minder voorkomende immuundeficiënties zijn maternale-foetale graft-versus-host disease (GVHD), digeorgesyndroom en wiskott-aldrichsyndroom.

Geneesmiddelen

Geneesmiddelen die direct (seconden tot minuten) na de geboorte worden gegeven aan de pasgeborene kunnen een *red man-syndroom* veroorzaken. Met name vancomycine is berucht, maar ook ceftriaxon en ciprofloxacin zijn beschreven. Anamnestic zal dit snel duidelijk worden. De erythrodermie is in deze gevallen transiënt. Sporadisch worden in de neonatale periode TEN en stevens-johnson-syndroom (SJS) gezien.

Infecties

Direct post partum kan een candidale chorioamnionitis (vaker na cerclage en intra-uterine pessarium) leiden tot een congenitale cutane candidiasis (CCC) bij de baby. Dit uit zich door witte maculae op de navelstreng en placenta, terwijl zich op het lichaam erythemateuze maculae ontwikkelen, overgaand in een erythrodermie (*white spots on the umbilical cord, red spots on the baby*). De mondholte en het

luiergebied zijn niet aangedaan, in tegenstelling tot een neonatale candida. Behandeling met fluconazol volstaat. Omdat met name prematuren (< 27 weken en/of geboortegewicht < 1000 g) kans hebben op een systemische candida-infectie met hoge mortaliteit (< 40%) is aanvullend onderzoek (urine, liquor en bloed) geïndiceerd.¹⁴

Een erythrodermie post partum met (niet zelden) tekenen van sepsis kan een voorteken zijn van een SSSS veroorzaakt door de groep 2-stafylokok (endotoxinen A en B), gevolgd door subcorneale blaarvorming (in tegenstelling tot subepidermaal bij een TEN). Prodromen zijn een conjunctivitis of omfalitis, erytheem in gelaat of plooien.

Metabole stoornissen

Metabole stoornissen komen vaak pas na de neonatale periode aan het licht. Bij recidiverende infecties moet naast immuundeficiënties ook gedacht worden aan metabole stoornissen. De enige metabole stoornissen die beschreven zijn bij een neonatale erythrodermie zijn het sjögren-larssonsyndroom (SLS, valt ook onder de ichthyosis), holocarboxylasedeficiëntie, *methylmalonic acidemia maple syrup disease* en citrillunemie.¹⁴

Bij SLS leidt een mutatie in het ALDH3A2-gen (coderend voor het enzym FALDH) tot accumulatie van lipiden in celmembranen van keratinocyten, oligodendrocyten en retinacellen, resulterend in de triade ichthyosis, psychomotorische retardatie en spastische diplegie. De ichthyosiforme erythrodermie is in de neonatale periode zichtbaar, hoewel de rest zich pas op kinderleeftijd openbaart. De enzymactiviteit kan bepaald worden in fibroblasten (biopt), en een verhoogd leukotrieneB₄ is aan te tonen in de urine.¹⁴

Bij holocarboxylasedeficiëntie (multiple carboxylasedeficiëntie), veroorzaakt door een defect in het biotine metabolisme, staan ernstige neurologische kenmerken op de voorgrond met ketoacidose, met daarbij een uitgebreid eczemaatous beeld, met name perioraal, en alopecia.¹⁴ De andere variant in deze groep, biotinidasedeficiëntie, presenteert zich pas vanaf drie maanden post partum.¹⁸ Behoudens de *methylmalonic acidemia* worden bovengenoemde metabole stoornissen ook opgepikt bij de neonatale screening in Nederland bij de hielprik.¹⁹

Overig

De klassieke diagnosen van erythrodermie als constitutioneel eczeem, PRP, seborrhoïsch eczeem en psoriasis worden slechts een enkele keer beschreven als oorzaak van neonatale erythrodermie. Meestal komen deze tot uiting in de eerste levensmaanden.³ Zeer zeldzame oorzaken voor congenitale dan wel neonatale erythrodermie zijn ectodermale dysplasie en het ankyloblepharon-ectodermale dysplasieclefing (AEC)-syndroom. Bij de laatste kunnen meerdere erosies en gedepigmenteerde patches zichtbaar zijn naast palmoplantaire keratoderma, partiële anhidrosis, nageldystrofie, *patchy* alopecia en hypodontia.¹⁵

Andere zeldzame oorzaken voor neonatale erythrodermie zijn gegeneraliseerde pustulaire psoriasis en gegeneraliseerde cutane mastocytose.

DERMATOLOGISCHE MANIFESTATIES BIJ CONGENITALE/NEONATALE ERYTHRODERMIE

Erythrodermie

Congenitale gegeneraliseerde erythrodermie past het beste bij immuundeficiënties en ichthyosis. Fijne squamæ passen meer bij een CIE of NS, wat grover bij een LI. Een zich ontwikkelende erythrodermie startend in de plooiën en het luiergebied past meer bij seborrhoïsch eczeem, en, perioraal bij holocarboxylasedeficiëntie. Bij CHILD-syndroom is het beeld unilateraal (gelaat niet aangedaan).

Collodionmembraan

Autosomaal recessieve congenitale ichthyosis presenteert zich in 90% met een collodionmembraan en ca. 90% van de collodionbabies heeft ichthyosis (tabel 2).^{8,20,21} Het membraan wordt in de neonatale periode afgescheiden, waarna een erythroderma met fijne squamæ overblijft. Zestig procent ontwikkelt een LI dan wel een ichthyosiforme erythroderma.^{13,21} Systemische symptomen zijn meestal afwezig, maar andere symptomen kunnen aanwezig zijn zoals: ectropion, eclabium, palmo-plantaire keratosen, alopecia of onychodystrofie.

Nagelafwijkingen

Paronychia wordt gezien bij CCC en onychodystrofie bij zowel ectodermale dysplasie, IFAP, ichthyosis, congenitale cutane candidiasis, keratinopathische ichthyosis, als het omennsyndroom en uit zich vaak pas op de jonge kinderleeftijd.

Haarafwijkingen

Trichorrhexis invaginata (bamboeharen) is typisch voor NS maar is soms pas na tien maanden aanwezig. *Brittle hairs (tiger tails)* past bij trichothiodystrofie.

Alopecia

Wordt vaak secundair als complicatie van erythrodermie gezien en is in 46% beschreven bij SCID en het omennsyndroom.³ Alopecia wordt ook gezien bij NS en metabole stoornissen, zoals holocarboxylasedeficiëntie en citrullinemie.³ Alopecia van hoofd-huid, wimpers en wenkbrauwen past meer bij SCID en omennsyndroom.

Blaren en slijmvliesafwijkingen

Slappe blaren bij een ziek kind past bij SSSS. Voor de differentiële diagnose moet bij blaren gedacht worden aan een keratinopathische ichthyosis, cutane mastocytose of epidermolysis bullosa. Denk bij slijmvliesafwijkingen ook aan een TEN of SJS.

EXTRACUTANE SYMPTOMEN

Deze zijn met name aanwezig in het kader van syndromale ichthyosis, PID, NS en metabole stoornissen.

Failure to thrive

- Is in 69% van de neonatale erythrodermieën beschreven, met name bij NS en PID. Het kan in milde mate aanwezig zijn bij ichthyosis maar is afwezig bij CE.³

Lymfadenopathie en hepatosplenomegalie

- Kunnen signaal zijn voor infecties, echter in combinatie met diarree en/of een *failure to thrive* moet dit suggestief zijn voor een PID (omennsyndroom of severe combined immunodeficiency [SCID]).^{3,22} Deze symptomen kunnen pas in de loop der weken ontstaan.

Oogheelkundige manifestaties

- Keratitis (KID), onder andere cataracts (chanarin-dorfman- en conradi-hünemann-happlesyndroom)⁹, fotofobie (IFAP) en maculadegeneratie (SLS).

Neurologische

- Spastische diplegie en psychomotore retardatie (SLS) (pas op latere leeftijd).
- Psychomotore retardatie (digeorgesyndroom, CHIME en IFAP).
- Ketoacidose (holocarboxylasedeficiëntie), lethargie, hypotonie en insulteren (biotinidasedeficiëntie)

Cardiovasculair

- Tetralogie van Fallot, ventrikelseptumdefect (digeorgesyndroom en CHIME) en truncus arteriosus (DiGeorge)

Kno

- Doofheid (KID), gehoorverlies (IFAP).

Syndroomaal?

- *Epifyseal stippling* (conradi-hünemann-happlesyndroom).⁹

Tabel 2. Differentiële diagnose van collodionbaby.

Ichthyosis	Immuundeficiënties	Overig
Syndroom van Netherton	SLS	Trichothiodystrofie
Harlequin ichthyosis	Chanarin-Dorfman	
Self healing collodion (10%)	Gaucher disease type 2	
Lamellaire ichthyosis (60%)	Hay-wellssyndroom	

- Fenotypische kenmerken (onder andere DiGeorge, CHILD, CHIME en trichothiodystrofie).

DIAGNOSTIEK ONDERZOEKSPROTOCOL

Een erythroderme neonaat zou in het eerste consult door een kinderarts/neonatoloog én dermatoloog gezien moeten worden (figuur 1). Het eerste consult dient in elk geval door kinderarts/neonatoloog én dermatoloog verricht te worden. Een anamnese en lichamelijk onderzoek behoren tot de eerste aanpak (uitsluiting SSSS, CCC, TEN, geneesmiddelengebruik). Eventueel kunnen aanvullende bacteriële kweken worden afgenomen. Alopecia komt veel voor, maar alopecia van wenkbrauwen en wimpers is verdacht voor een immuundeficiëntie.³

Een basaal bloedonderzoek bestaat uit algemeen bloedbeeld inclusief een leukocytdifferentiatie, natrium, kalium, infectieparameters (CRP, BSE, leukocyten), albumine, totaal eiwit, lever- en nierfunctie (ASAT, ALAT, AF, TG, kreatinine en ureum) en immunoglobulinen (IgA, IgG, IgM en IgE). Een verhoogd IgE wordt bij meerdere aandoeningen gezien veelal immuundeficiënties (Omenn 0-45000) en syndroom van Netherton (982-15302 [gemiddeld 4751]) en CE (0-1000).^{23,24} Hypereosinofilie vooral bij NS en PIDS.

Aanvullend bloedonderzoek (2 x 3 ml serum bij voorkeur) voor aanvullend genetisch onderzoek (WKZ/UMC Utrecht, afdeling Klinische Genetica), dient bij eerste presentatie ook te worden ingezet ter uitsluiting van een primaire immuundeficiëntie of metabole stoornis. De reden van het genetisch onderzoek in deze vroege fase van presentatie heeft als doel vroegtijdig primaire immuundeficiënties te detecteren alvorens secundaire complicaties, zoals *failure to thrive*, infecties en eventueel overlijden, zich voordoen. In totaal worden nu 51 genen (respectievelijk voor 42 diagnoses) getest volgens de methode *Next Generation Sequencing* (tabel 3). Het specifieke aanvraagformulier is eveneens op de website van het huidhuis te downloaden. Immunoglobulinen kunnen in de eerste 3-6 maanden verhoogd zijn, omdat de natuurlijke productie ervan nog niet op gang is gekomen.

Histologisch onderzoek met een biopsie is in slechts 35-50% van de gevallen specifiek.^{3,7,25} Er kan echter wel een goed onderscheid gemaakt worden tussen bulleuze en niet-bulleuze dermatosen en tussen PID en NS.⁴ Een biopsie afnemen in de eerste zes weken is bij het omennsyndroom en ichthyosis de eerste zes weken vaak niet specifiek en moet daarom eventueel herhaald worden.²⁶ In ons protocol wordt geadviseerd twee biopsies af te nemen, waarbij één door een (dermato)patholoog beoordeeld wordt. Het tweede zal door een klinisch geneticus gebruikt worden ter uitsluiting van metabole stoornissen. Haaronderzoek naar de trichorrhexis invaginata. Geadviseerd wordt dit onderzoek zo nodig elke zes weken te herhalen.

Indien bij lichamelijk onderzoek aan dysmorfologie, gehoor- of oogproblemen wordt gedacht, dient men een neuroloog, oogarts of kno-arts te consulteren om syndromen op het spoor te komen.

Indien er geen sprake is van infecties, geneesmiddelengebruik of verdenking op syndromen, dient het kind direct gezien te worden door een kinderarts-immunoloog en kinderarts-metabole ziekten. Deze zullen op indicatie aanvullend onderzoek inzetten ter uitsluiting van een primaire immuundeficiëntie of metabole ziekten.^{8,23,24} Is hier geen verdenking op, dan moet gedacht worden aan het syndroom van Netherton.

Pas na (voorlopige) uitsluiting van een SCID of syndroom van Netherton, kan gedacht worden aan ichthyosis of de meer chronische en tevens meer zeldzamere oorzaken van congenitale en neonatale erythrodermie: constitutioneel eczeem, seborrhoïsch eczeem en psoriasis. Deze diagnoses manifesteren zich meestal pas op zijn vroegst in de tweede levensmaand en zijn voor de neonatale periode extreem zeldzaam.

Neonatale erythrodermie vereist, ongeacht de oorzaak, een multidisciplinaire behandeling in een academisch centrum met kinderziekenhuis/nicu.

PROGNOSE

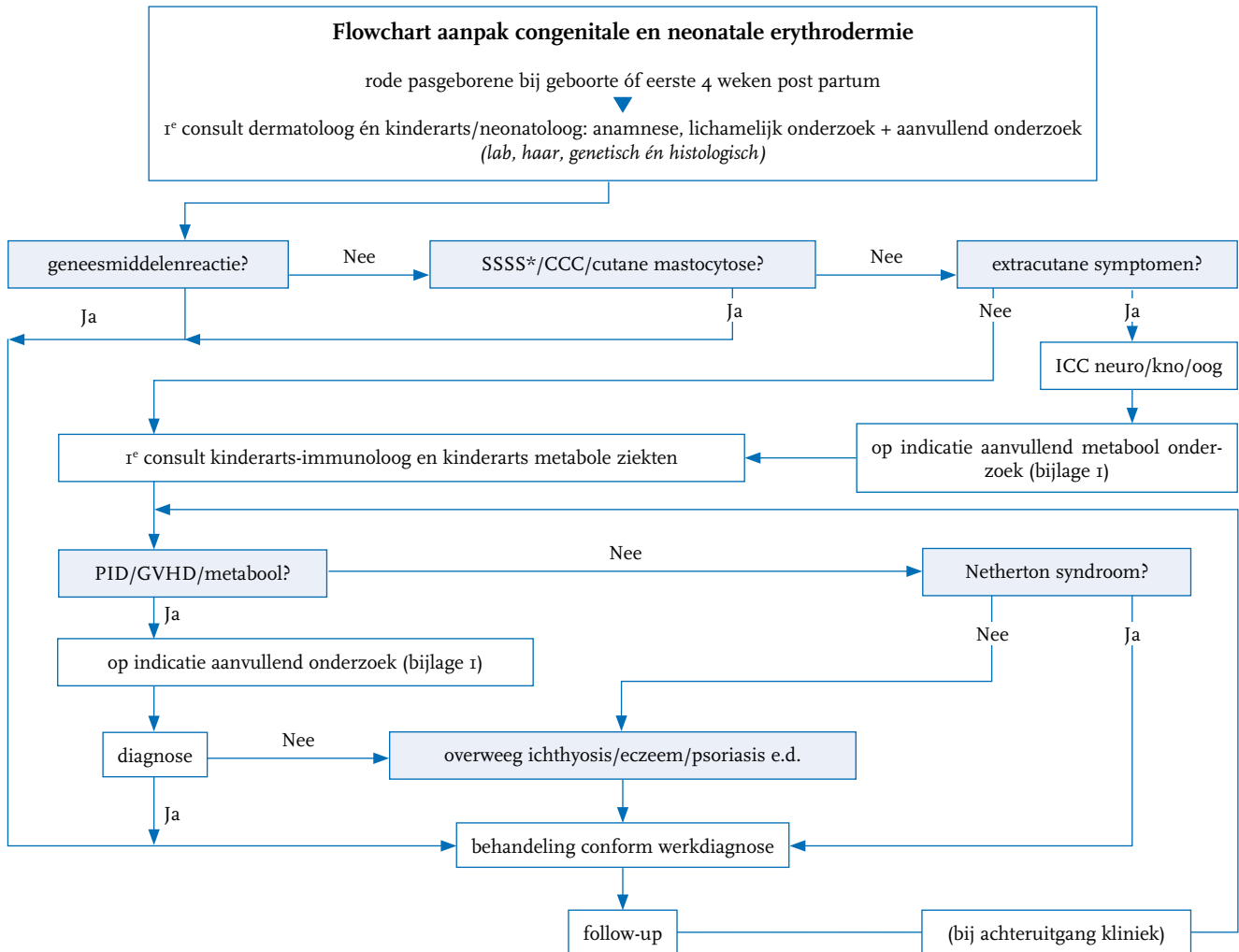
Prognose is afhankelijk van het onderliggend lijden, het snel inzetten van de behandeling en het eventueel voorkomen van complicaties.

BEHANDELING

Gezien de structuur van de neonatale huid en de aanwezige erythrodermie is er, ongeacht de onderliggende oorzaak, een verhoogde kans op complicaties zoals hypothermie, hypernatriëmie, dehydratie en hypoproteïnemie. Zorg op de *neonatale intensive care unit* (nicu) wordt geadviseerd met goede monitoring van neurologische functies, elektrolyten, bloedgas, gewicht en lichaamstemperatuur. Verscheidene reviews en boeken geven adviezen over de praktische eerste aanpak van congenitale en neonatale erythrodermie^{8,22,27,28}, vooral gericht op ichthyosis²⁹, collodion³⁰ en blaarziekten.³¹ Wij verwijzen ook graag naar deze mooie reviews.

Toekomst

Vanuit het Erasmus MC/Sophia kinderziekenhuis, is in 2014 een tweejarige nationale prospectieve studie opgezet, waarbij het bovenstaande protocol getoetst gaat worden naar bruikbaarheid en effectiviteit. Daarnaast zal de multidisciplinaire benadering en de genetische diagnostiek tegen elkaar worden afgezet. Nieuwe en belangrijke inzichten over het voorkomen van de erythrodermie en het voorkomen van onnodige complicaties zullen bekend gaan worden. De studie is reeds door de METC van het Erasmus MC goedgekeurd en wordt gesubsidieerd door NuthsOhra en Stichting Coolsingel. Gezien



Figuur 1. Flowchart congenitale en neonatale erythrodermie.

Deze flowchart (incl. bijlagen) is te vinden op www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie

*CAVE een PID of bulleuze ichthyosis

PID: primaire immuundeficiëntie, GVHD: graft-versus-host disease, UMC: universitair medisch centrum, SSSS: staphylococcal scalded skin syndrome, CCC: chronisch cutane candidiasis, ICC: intercollegiaal consult, kno: keel-neus-oor.

Tabel 3. Genpanel 'next generation sequencing' neonatale erythrodermie.

ABCA12	BTD	DSG1	IL36RN	PCCA
ABHD5	BTK	EBP	KIT	PCCB
ADAM17	CARD14	ELOVL4	KRT1	RAG1
ALDH3A2	CDSN	ERCC2	KRT10	RAG2
ALOX12B	CLDN1	ERCC3	KRT2	SLC25A13
ALOXE3	CPS1	GBA	MBTPS2	SLC30A2
ASS1	CYP4F22	GJB2	MPLKIP	SLC39A4
ATP7A	DBT	GJB6	MUT	SPINK5
BCKDHA	DCLRE1C	GTF2H5	NIPAL4	TBX1
BCKDHB	DLD	HLCS	NSDHL	TGM1

de zeldzaamheid van de aandoening is de medewerking van dé Nederlandse medisch specialist onmisbaar. Een officiële mail via de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie zal nog volgen, waarbij u attent wordt gemaakt op dit onderzoek en waarbij het insturen van patiënten door u zeer wordt gewaardeerd.

LITERATUUR

1. Nijboer P, Collen A, Vermeer MH. Neonatale erythrodermie. *Ned Tijdschr dermatol Venereol* 2005;15:322-5.
2. Sigurdsson V. Proefschrift: Erythroderma, an on-going enigma. 2000.
3. Pruzkowsky A, Bodemer C, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. A retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:875-80.
4. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2010;37:249-55.
5. Sarkar S. Neonatal and Infantile erythrodermas. *Arch Dermatol* 2001;137:822-3.
6. Sarkar R, Sharma RC, Koranne RV, Sardana K. Erythroderma in children: a clinico-etiological study. *J Dermatol* 1999;26:507-11.
7. Al-Dahlimi, MAA. Neonatal and infantile erythroderma: a clinical and follow-up study of 42 cases. *J Dermatol* 2007;34:302-7.
8. Ott H, Hütten M, Baron JM, Merk HF, Folster-Holst R. Neonatal and infantile erythrodermas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:1070-85.
9. Judge M, Harper J. The Ichthyosis. In: Harper J, editor. *Inherited skin diseases. The genodermatoses*. Oxford: Butterworth, 1996:69-96.
10. Lefèvre C, Bouadjar B, Karaduman A, et al. Mutations in ichtylin, a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet* 2004;13:2473-82.
11. Lefèvre C, Bouadjar B, Ferrand V, et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet* 2006;15:767-76.
12. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1319-21.
13. Oji V, Tadani G, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis: result of the first ichthyosis consensus conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
14. Ott H, Hoeger PH. Differential diagnosis of neonatal erythroderma. Chapter 11 pp.11.1-11.13. In: Irvine AD, Hoeger PG, Yan AC. *Harper's textbook of pediatric dermatology*, 2011 third edition.
15. Aleman K, Noordzij JG, et al. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr* 2001;160:718-25.

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

SAMENVATTING

Erythrodermie bij pasgeborenen is zeldzaam en kan fataal verlopen. Ichthyosis, immuundeficiënties, infecties en metabole stoornissen zijn de voornaamste oorzaken. Er wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende oorzaken van congenitale (bij geboorte aanwezig) en neonatale (in de eerste vier weken post partum ontstaan) erythrodermie, inclusief de collodionbaby. Met name een immuundeficiëntie of metabole stoornis kan snel over het hoofd worden gezien bij het ontbreken van signalen als lymfadenopathie, koorts en failure to thrive. Een rode pasgeborene hoeft niet ziek te ogen. Gemiddeld duurt het elf maanden tot de definitieve diagnose gesteld wordt. Om complicaties en sterfte te voorkomen is snelle en gerichte diagnostiek nodig. Anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend histologisch onderzoek is helaas niet altijd bewijzend en immunologisch en genetisch onderzoek is nodig. Wij introduceren een landelijk protocol voor de diagnostiek van de rode pasgeborene. Deze is te vinden op: www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie. Het protocol wordt op dit moment getest in een prospectieve studie vanuit het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. Artsen die een erythroderme neonat treffen, wordt geadviseerd dit protocol te volgen.

TREFWOORDEN

neonatale erythrodermie – primaire immuundeficiënties – omennsyndroom – ichthyosis – collodion – diagnostiek

SUMMARY

Erythroderma in the newborn is rare and can be fatal. Ichthyosis, immunodeficiencies, infections and metabolic disorders are among the most common causes. An overview will be given of the most common causes of congenital (present at birth) and neonatal (developed within 4 weeks postpartum) erythroderma, including the collodion baby. Especially an immunodeficiency or metabolic disorder can be missed, as signs as lymphadenopathy, fever and 'failure to thrive' are absent. An erythrodermic newborn does not have to appear ill. It takes up to 11 months until a definitive diagnosis is made. To prevent complications and death, early and specific are needed. Unfortunately, history, physical examination and histological investigations are not always diagnostic and immunological and genetic research is needed. We have made a national protocol on how to approach the erythrodermic newborn. This is to be found using the following website: www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie. The protocol is being tested in a prospective study at moment at the Erasmus MC. Doctors who are confronted by an erythrodermic neonate, are advised to follow this protocol.

KEYWORDS

neonatal erythroderma – primary immunodeficiencies – Omenn syndrome – ichthyosis – collodion – diagnostics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Onderzoek is gesponsord door NuthsOhra en stichting Coolsingel. Sprekersfee ontvangen.



An update on congenital melanocytic naevi in children

V.A. Kinsler

*Academic Lead Clinician and Consultant Paediatric Dermatologist, Paediatric Dermatology department, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London
Wellcome Trust Fellow, Genetics and Genomic Medicine, UCL Institute of Child Health, London*

Correspondence:

Veronica A. Kinsler MA MB BChir MRCPCH PhD
E-mail: v.kinsler@ucl.ac.uk

CLASSIFICATION OF CMN

The classification of CMN has recently been unified with that of other congenital naevi (epidermal, connective tissue).¹ This is based on clinical phenotype, histology (undifferentiable currently for CMN) and genotype:

Clinical phenotype:

1. Cutaneous only – single, or multiple (more than one lesion at birth)
2. With extracutaneous features – then termed CMN syndrome

Genotype:

1. *NRAS* mutation positive
2. Other causative mutation (would need to be shown in more than one lesion from the same patient, no other causative mutations yet published)

To further refine the clinical phenotypic groups the most recent classification proposed to define the severity of the cutaneous phenotype is as follows:²

CMN projected adult size categories: small (<1.5 cm); medium (M1: 1.5-10 cm, M2: >10-20 cm); large (L1: >20-30 cm, L2: >30-40 cm); and giant (G1: >40-60 cm, G2: >60 cm)

Total number of naevi in the first year of life: 0, 1 to 20, 21 to 50, 51 or more

Additional descriptors of CMN: localization, colour heterogeneity, surface rugosity, hypertrichosis (all none, moderate, marked), presence of nodules (none, scattered, extensive)

In the author's own practice however the terms relating to size are not used (only measurement),

and in particular 'giant' is avoided as it is often disliked by families, and nor is the term 'satellite' naevi as these are true congenital naevi in their own right, not an offshoot of the largest lesion.³ Also in the author's practice the total number of naevi is categorized as 0-10, 11-20, 21-50, 51-100, 101-200, and >200, because many severely affected children are seen. Lastly the author also registers whether the lesions are clinically stable or not (ie producing new nodules), and whether the patient is developing new naevi.

GENETICS OF CMN

In 1987 Happle predicted that CMN syndrome (under the term neurocutaneous melanosis) would be one of various dermatological conditions caused by a lethal mutation surviving by mosaicism.⁴ The first contributions to the molecular genetics of CMN were descriptions of mutations in single CMN, or in single lesions from any one patient. These studies described mutations in *BRAF*⁵⁻¹¹, *NRAS*^{5,10,12-14}, *MC1R*^{5,15}, *TP53*⁵ and *GNAQ*.¹³ As with all single lesions and indeed with the study of genetics of tumours the difficult lies in assigning their order in the pathogenesis of that lesion. As a result a study was performed to look at more than one lesion from the skin, and from neurological tissue from the same patients. This found that in 80% of cases tested there was conservation of codon 61 mutations in *NRAS* in different lesions from the same patient, which implies that this mutation is causative.¹⁶ The mutations were absent from blood, proving Happle's original theory. This condition is therefore a mosaic RASopathy in at least 80% of cases.

SINGLE CMN

A distinction is made between single CMN of any size and multiple CMN (more than one at birth) because extracutaneous abnormalities have not so far been shown in any patient with a single lesion, independent of size or site. While this could still be reported, the risk of extracutaneous problems is clearly low. There is also a good genetic correlate for this observation, as a single CMN suggests a mutation in the embryo affecting only one area of skin, and therefore presumably at a time where the naevus cell lineage was already fate restricted to that one area.

Single CMN are still on the basis of pathogenesis likely to carry an increased risk of melanoma compared to normal skin, but this appears to be very low.¹⁷⁻²¹ These lesions are therefore not routinely excised for reasons of malignancy risk in the author's practice.²¹ They can however be excised for cosmetic lesions if wished by the patient and if technically feasible.

Management of single CMN in the author's practice therefore is detailed examination of the patient to check there are no other CMN no matter how small, full physical examination and neurodevelopmental assessment, photography of the lesion, contact made with the patient support group, contact with the plastic surgery team if wished, and then discharge from the Dermatology clinic unless the single lesion is of more than 20cm projected adult size (rare). If the clinical assessment was normal no routine MRI of the CNS is performed independent of the size or site of the lesion. The patient knows they can be referred back to our clinic at short notice if they have any concerns.

The one caveat to this is in the case where the single CMN is associated with other types of pigmentary lesion, or with other physical problems. CMN are sometimes the presenting feature of other conditions, most commonly in the author's practice neurofibromatosis type 1. These patients should therefore be kept under review until the situation becomes clearer.

MULTIPLE CMN (MORE THAN ONE LESION AT BIRTH)

Individuals with multiple CMN carry a risk of extracutaneous abnormalities. In 2008 we published guidelines suggesting that all children more than one CMN at birth should have a routine screening MRI in the first 6 months of life, but single lesions even large or overlying the CNS should not. These guidelines have recently been reviewed and we have found that although the percentage of scans performed has dropped significantly, the percentage of abnormalities detected has not (remains around 20%).²² Therefore we can assume that these guidelines have not led us to miss any or certainly not a large number of abnormalities. On the basis of clinical phenotype however we are not currently able to refine these guidelines further. Although there is a general association between the severity of the cutaneous phenotype and the chance of neurological abnormalities^{17-19,23,24}, this is far from perfect, and individuals with two CMN can still be found to have important lesions on scan.^{19,22}

CMN SYNDROME

This term describes the association of CMN and extracutaneous features. These include neurological abnormalities, characteristic facial features, and more recently discovered rarely a hypophosphataemic.

The latter is more usually found in other mosaic RASopathies (*HRAS* mosaicism, which encompasses Schimmelpenninck syndrome and Phakomatosis pigmentokeratotic), but has recently been described in one published case of CMN syndrome.²⁵ Other bony abnormalities have been described in CMN patients, particularly scoliosis, however it is not clear yet if these are also due to bony involvement by the mosaic mutation.

CONGENITAL NEUROLOGICAL ABNORMALITIES – WHY DO AN MRI SCAN?

This area has been a contentious one, primarily because there is confusion over neurological findings and outcomes. This has stemmed from three problems: firstly this is a rare disease and until recently no group has had sufficient data to produce statistically relevant guidelines, secondly there are two conditions which can afflict the CNS – congenital neurological abnormalities, and primary melanoma of the CNS, and thirdly there has been significant publishing bias towards adverse outcome cases, particularly seen in small studies.¹⁷ These problems are largely now overcome by the publication of larger prospective studies.

Importantly to note before beginning any discussion on neurological investigation, any child with CMN independent of phenotype with a change in neurological or neurodevelopmental status at any stage should have an MRI of the CNS to look for CNS melanoma. This is different from screening MRI for congenital neurological abnormalities.

For screening for congenital neurological abnormalities, the reasons for performing an MRI in individuals with two or more CMN at birth are now known to be the following:

1. Melanin has a characteristic signal on MRI, and certain areas are well-described to show prediction for lesions in CMN patients^{26,27}
2. MRI is a better predictor of clinical neurological outcome than clinical phenotype²⁴
3. Clinical management is altered based on the radiological findings

Clinical management in the author's practice based on radiological findings:²²

1. **Normal scan**, in 80% of patients with two or more CMN – no repeat MRI required at any stage, no special neurodevelopmental follow up
2. **Intraparenchymal melanosis alone**, in approximately 10% – this is the most characteristic radiological finding, most commonly in the amygdala, and can be diagnosed confidently by expert neuroradiologists. These lesions do not require neurosurgery. The children are at increased risk of neurodevelopmental abnormalities and seizures, and therefore require annual neurodevelopmental assessment up to school age.

The scan does not need to be repeated routinely, and these lesions are not malignant so do not lead of themselves to a fatal outcome even if symptomatic.

3. **All other findings** on MRI have to be treated on an individual basis – approximately 10%. These findings include benign brain tumours, congenital malformations such as Dandy-Walker, leptomeningeal disease either focal or diffuse, and mostly these are also associated with intraparenchymal melanosis as described above. This group as a whole have a much more guarded prognosis, as many require neurosurgery, many lesions are unique to that patient, and many (but not all) children are neurologically abnormal. These patients require referral to the paediatric neurology and neurosurgery teams, for assessment and follow up, and repeat scanning is the norm until the behaviour of individual lesions is clear. Diffuse leptomeningeal disease requires a particular mention as this frequently behaves as melanoma, and repeat scans are required at short intervals (weeks or months) until stability is established or malignancy is diagnosed.

CHARACTERISTIC FACIAL FEATURES IN ASSOCIATION WITH CMN

Children with CMN have been found in one cohort to have characteristic facial features. Their faces are not strikingly dysmorphic, however they do have a common face shared with other children with the same condition. The facial phenotype does not so far appear to be connected to the severity of the cutaneous phenotype, or to the presence of the neurological phenotype, but larger studies are underway to examine these questions. At least three characteristic facial features were seen in 70% of the children studied, and the possible facial features are as follows: a wide or prominent forehead, hypertelorism, eyebrow variants, periorbital fullness, small/short nose, narrow nasal bridge, anteverted nares, broad nasal tip, broad or round face, full cheeks, prominent pre-maxilla, open mouth appearance, prominent everted lower lip, and prominent or long philtrum.²⁸ Characteristic facial features are seen in a variety of genetic disorders where the underlying abnormality is mosaic, for example Pallister-Killian syndrome, and mosaic Cornelia de Lange syndrome.²⁹ The RAS pathway germline conditions all also have characteristic facial features, and genes on this pathway (including *NRAS*) are therefore known to influence facial development.

MELANOMA IN CMN PATIENTS

For single CMN and melanoma see above. Individuals with CMN have a risk of developing melanoma, which is thought to peak in childhood¹⁷, and although it is not inconceivable that this is due to publishing bias, the author's impression is that

there is a peak in childhood due to the complex neurological phenotypes carrying a significant risk of malignant transformation.²² For individuals with multiple CMN or CMN syndrome the risk of melanoma is a genetic risk to that individual, and there is no evidence thus far that UV exposure has anything to do with the risk of melanoma development. Sensible UV protection precautions are therefore a good idea as for all children, but over-zealous UV protection is not advised.

Melanoma arising in the skin of children with CMN, particularly those with severe cutaneous phenotypes, is difficult to detect. This is partly because CMN are often highly heterogeneous making detection physically difficult, and partly because of the confounding problem of benign proliferative nodules. Proliferative nodules are common in severe phenotypes, and come in many phenotypic guises. As a general rule, the author deals with new nodules by having open access to clinics at short notice for a new lump in a CMN (patient usually seen within two weeks of reporting the issue), a photograph is taken with a scale, the patient is examined thoroughly, and if everything else is normal the nodule is reviewed within four weeks. If the nodule has grown or changed markedly within that time it will be resected. The vast majority however do not change, but stabilize. This avoids continuous resections in patients who produce many nodules, but judgement obviously has to be exerted for individual cases.

At least half the cases of melanoma in children with CMN arise as a primary in the CNS^{17,19}, and in the author's experience it is much more common in the CNS than in the skin. Melanoma in the CNS usually presents with hydrocephalus before the fontanelles have closed, or raised intracranial pressure if afterwards. It can either appear as a solid intraparenchymal tumour, sometimes but not necessarily connected to the leptomeninges, or as leptomeningeal disease. While the solid intraparenchymal tumour will look different from congenital neurological disease in this condition, with malignant radiological features, the leptomeningeal disease does not necessarily look different initially. Indeed, often very early in the process no leptomeningeal disease is detectable on MRI, due to the limits of resolution of scanning, and only becomes apparent after some weeks. In the situation of acute onset of hydrocephalus or raised intracranial pressure with no other apparent cause therefore it is reasonable to assume that leptomeningeal disease is leading to obstruction of circulation of cerebrospinal fluid. The treatment for this in the short-term is ventriculo-peritoneal shunting, which improves the situation symptomatically. However, follow up scanning within a month is advocated to look for radiological progression, as this is an important sign of malignant disease. If progression is shown a leptomeningeal biopsy (or biopsy of a solid tumour) is the next step.

Biopsy of CNS tissue for melanoma is fraught with the same problems as cutaneous melanoma in CMN tissue. Histology is notoriously difficult, and should be reviewed by at least two individuals with experience in the field. More recently, published and unpublished data from our lab on *NRAS* mutation testing has been shown to be useful, in that loss of the normal allele of *NRAS* (ie a progression from heterozygous *NRAS* mutation to homozygous mutation) can occur in melanoma.¹⁶ The reverse however is not true, as melanoma can be present with only a heterozygous *NRAS* mutation, although other mutations are usually seen. Groundbreaking research on the utility of array comparative genomic hybridization in differentiating melanoma in CMN from benign proliferative nodules³⁰ has been confirmed in our laboratory in CNS malignancy as well as in the skin (unpublished data). Our current practice therefore is to do *NRAS* sequencing and array CGH on any tissue suspected of malignant transformation. In the author's opinion there is no place for lumbar puncture and histology of melanocytic cells in the cerebrospinal fluid, as these results are very difficult to interpret, and cells will be present in anyone with leptomeningeal disease, benign or malignant.

Melanoma can also rarely arise within other tissues¹⁸, and other non-melanoma tumours (in particular rhabdomyosarcoma) have also been rarely described in individuals with CMN.³¹⁻³³ Any unusual mass lesion in children with CMN should therefore be taken seriously and investigated thoroughly.

As a general principal, although rare, where melanoma does arise in CMN patients it is extremely difficult or impossible to treat, with almost every proven case being fatal within 6-12 months from diagnosis. This is almost certainly due to the genetic drivers involved in this disease, but will also be confounded by difficulty of detection. New trials of new drug therapies are being trialled in the author's institution for melanoma in these patients. Prophylactic surgical resection of large areas of multiple CMN has not been shown to reduce the malignancy risk in this condition, probably for the genetic reasons given above, and because the majority of cases arise in the CNS. This does not preclude the judicious use of surgery for cosmetic reasons where deemed appropriate by the family and clinicians.²¹

REFERENCES

1. Kinsler VA, Seibire SN. *Rook's Textbook of Dermatology: Wiley-Blackwell*; 2015.
2. Krenkel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:441-51. Epub 2012/09/18.
3. Kinsler V. Satellite lesions in congenital melanocytic nevi--time for a change of name. *Pediatr Dermatol* 2011;28:212-3. Epub 2011/03/23.
4. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:899-906.
5. Papp T, Pemsel H, Zimmermann R, Bastrop R, Weiss DG, Schiffmann D. Mutational analysis of the N-ras, p53, p16INK4a, CDK4, and MC1R genes in human congenital melanocytic naevi. *J Med Genet* 1999;36:610-4.
6. Papp T, Schipper H, Kumar K, Schiffmann D, Zimmermann R. Mutational analysis of the BRAF gene in human congenital and dysplastic melanocytic naevi. *Melanoma Res* 2005;15:401-7.
7. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
8. Kumar R, Angelini S, Snellman E, Hemminki K. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2004;122:342-8.
9. Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, et al. High frequency of BRAFV600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol* 2006;126:2111-8.
10. Dessars B, De Raeve LE, El HH, Debouck CJ, Sidon PJ, Morandini R, et al. Chromosomal translocations as a mechanism of BRAF activation in two cases of large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2007;127:1468-70.
11. Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, Morris C, Wilson D, Molina JR, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139-46.
12. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol* 2007;127:179-82.
13. Phadke PA, Rakheja D, Le LP, Selim MA, Kapur P, Davis A, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35:656-69.
14. Wu D, Wang M, Wang X, Yin N, Song T, Li H, et al. Lack of BRAF(V600E) mutations in giant congenital melanocytic nevi in a Chinese population. *Am J Dermatopathol* 2011;33:341-4.
15. Kinsler VA, Abu-Amro S, Budd P, Jackson IJ, Ring SM, Northstone K, et al. Germline Melanocortin-1-Receptor Genotype Is Associated with Severity of Cutaneous Phenotype in Congenital Melanocytic Nevi: A Role for MC1R in Human Fetal Development. *J Invest Dermatol* 2012. Epub 2012/05/11.

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



SUMMARY

The classification of congenital melanocytic naevi (CMN) mirrors that of other congenital naevi. Hence CMN can be single or multiple, defined as two or more lesions at birth, whereas CMN syndrome is the association of CMN with extracutaneous features. Extracutaneous features described are characteristic facies, congenital neurological abnormalities, and very rarely abnormal bony metabolism. The term CMN syndrome has replaced the term neurocutaneous melanosis, due to the broad spectrum of neurological features described.

A screening MRI scan of the CNS in the first year of life (ideally under 6 months), looking for congenital neurological abnormalities, has been shown to be the best predictor of clinical outcome in infants born with multiple CMN, independent of size or site. These results therefore dictate clinical management. This should be differentia-

ted from MRI in any CMN patient with new neurological symptoms, to look for primary CNS melanoma, at least as common as cutaneous melanoma. Overall rates of malignancy are low (approximately 2%), however the most severely affected children have a substantial risk (approximately 10% in those with CMN greater than 40cm projected adult size).

The genetic basis of multiple CMN and CMN syndrome has been established in the majority of cases (approximately 80%). This condition is a mosaic RASopathy, due to post-zygotic mutations in the gene *NRAS*. *NRAS* controls many important inter-cellular signalling pathways, and is already known to be involved in the pathogenesis of melanoma in the normal population. This explains the predisposition to melanoma in individuals with CMN, however further mutations are required to progress from the naevus to malignancy.

Zwangerschapsdermatosen

J.L.W. Lambert

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Correspondentieadres:

J.L.W. Lambert

UZ Gent, gebouw 2K4

Dienst Dermatologie

De Pintelaan 185

9000 Gent

E-mail: jo.lambert@uzgent.be

Tijdens een zwangerschap kunnen zich talrijke huidmanifestaties voordoen. Het is belangrijk deze frequente problematiek goed te herkennen. We moeten goed het onderscheid kunnen maken tussen deze die een strikte opvolging en behandeling vergen, en deze die eerder gewoon een geruststelling van de moeder vereisen.

De cutane manifestaties van de zwangere vrouw worden gewoonlijk in vijf groepen onderverdeeld:¹

1. Fysiologische veranderingen van de huid, door de hormonale veranderingen, het grotere intravasculaire volume en door de compressie uitgaand van de zwangere uterus
2. Specifieke dermatosen van de zwangerschap, waarop we verder zullen ingaan
3. Huidinfecties die de maternofetale prognose kunnen verslechteren
4. Uiteenlopende huidziekten die kunnen verergeren tijdens een zwangerschap en/of de gezondheid van de foetus kunnen aantasten

5. Bijwerkingen van lokale behandelingen van de huid, en het risico voor de foetus van sommige moleculen

De reden waarom huidziekten relatief vaak voorkomen bij zwangerschap, is te zoeken bij een shift van een predominant T-helper 1-lymfocyt fenotype naar een T-helper 2-fenotype.² Deze transitie maakt dat er geen rejectie is van de foetus, omdat de placenta een ander cytokineprofiel produceert. De hoeveelheden interleukine-12 en interferon- γ dalen, en de hoeveelheden interleukine-4 en interleukine-10 nemen toe. Dit maakt dat de vrouw meer vatbaar is voor auto-immuunaandoeningen, en vatbaarder voor infecties omdat de celgemedieerde immuniteit afneemt.

De ervaring leert dat ongeveer 50% van de vrouwen een exacerbatie van een frequent voorkomende inflammatoire huidziekte (psoriasis, eczeem, acne, rosacea) of een huidinfectie vertonen.³ Ongeveer 30-50% presenteert zich met één van de drie specifieke dermatosen van de zwangerschap: pemphigus gestationis, polymorfe eruptie van de zwangerschap, of de atopische eruptie van de zwangerschap.

Impetigo herpetiformis is een andere zeldzame dermatose die in de zwangerschap voorkomt, maar soms ook erbuiten.⁴ Daarom wordt ze niet bij de specifieke zwangerschapsdermatosen geklasseerd, hoewel ze het meest voorkomt in het laatste trimester, met snel herstel in de post-partumperiode. De benaming is misleidend, want er is geen enkele oorza-

lijke link naar een bacteriële of herpetische infectie. Er is nog debat over de vraag of deze aandoening nu een verergering van pustuleuze psoriasis tijdens de zwangerschap is, dan wel een aparte entiteit. Slechts een derde van de vrouwen heeft immers een persoonlijke voorgeschiedenis met psoriasis. Klinisch wordt het gekarakteriseerd door het voorkomen van wijdverspreide, maar in de plooiën beginnende, oppervlakkige kleine pustels in een herpetiform patroon op erythematosquameuze plaques. De ziekte kan geassocieerd zijn met veralgemeende symptomen zoals koorts, rillingen, nausea en braken, en diarree. Maternale complicaties zijn vandaag zeldzaam, maar kunnen zijn: delirium, convulsies en tetanie door het voorkomen van hypocalcemie. Een hypoalbuminemie met secundaire hypocalcemie, evenals een hypovitaminose D moeten dus worden opgespoord in het serum. Foetale complicaties zijn doodgeboorte, of abnormaliteiten door placentaire insufficiëntie. Daarom zijn een vroegdiagnose en prompte behandeling noodzakelijk.

De intrahepatische cholestase (IHC) van de zwangerschap is geen primaire dermatose, maar is één van de oorzaken van jeuk tijdens de zwangerschap.^{5,6} De jeuk treft vaak handpalmen en voetzolen. Het treedt op in het derde trimester bij genetisch voorbeschikte personen (ABCB4-genmutatie), en gaat gepaard met stijgingen van galzouten en transaminasen in het serum, niet zonder gevaar voor de foetus. Serum autotaxineactiviteit zou een gevoelige en specifieke diagnostische marker zijn. Er zijn geen primaire huidletsels te zien, maar secundair worden vaak wel krabletsels en excoriaties gaand tot prurigopapels waargenomen. Icterus komt bij 10% van de gevallen voor door een extrahepatische cholestase. De patiënten lopen het risico op steatorrhea, met malabsorptie van vetoplosbare vitamines, zoals vitamine K met gevaar op bloedingen. IHC gaat gepaard met een verhoogd risico op prematuriteit (19-60%), intrapartum foetale belasting (22-33%) en doodgeboorten (1-2%), te correleren aan de hogere waarden van galzouten, zeker indien deze 40 $\mu\text{mol/l}$ overschrijden. Daarom kunnen ook wij als dermatologen, bij het symptoom ernstige jeuk, meehelpen een snelle diagnose te stellen. Ursodeoxycholzuur (10-20 mg/kg/dag) is tot op heden de enige behandeling die niet alleen de

maternale pruritus verbetert, maar ook het foetale risico helpt inperken.

Jeuk is dus een frequent probleem tijdens zwangerschap. Het algoritme in figuur 1 helpt het symptoom jeuk tijdens de zwangerschap te klasseren.

DE SPECIFIEKE DERMATOSEN VAN DE ZWANGERSCHAP

Pemphigoid gestationis (PG)

PG is een zeldzame zelflimiterende auto-immune blaarziekte die gewoonlijk, maar niet obligaat later in de zwangerschap optreedt.^{1,3} De incidentie varieert van 1 op 2.000 tot 1 op 50.000-60.000 zwangerschappen en is vaak gelieerd aan de prevalentie van HLADR3 en DR4. Er doen zich circulerende IgG-antilichamen tegen bulleus pemphigoid antigen 2 of BP180, gelegen in de hemidesmosomen van de basale membraanzone van de huid, voor. Dit leidt tot weefselschade en blaarvorming. Deze antilichamen kunnen in 30% van de gevallen gevonden worden in het serum, via een indirecte immunofluorescentietechniek of een ELISA. Uiteraard worden deze ook gezien met directe immunofluorescentie op een vriesbiopt. De ziekte presenteert zich met intense jeuk, gevolgd door urticariële papels en plaques, die typisch op het abdomen, rond de navel beginnen (figuur 2a). De blaren kunnen wel uitbreiden tot het gehele lichaam. Een verbetering wordt vaak gezien naar het einde van de zwangerschap, met soms (in 75% van de gevallen) een post-partumopbloei. De ziekte geeft aanleiding, in relatie tot haar ernst, tot meer prematuriteit en *small for date*-baby's. Door passieve transfer van antistoffen van de moeder naar de foetus, ontwikkelt ongeveer 10% van de neonaten een milde, voorbijgaande blaarvorming. Terugval is mogelijk.

Polymorfe eruptie van de zwangerschap (PEZ)

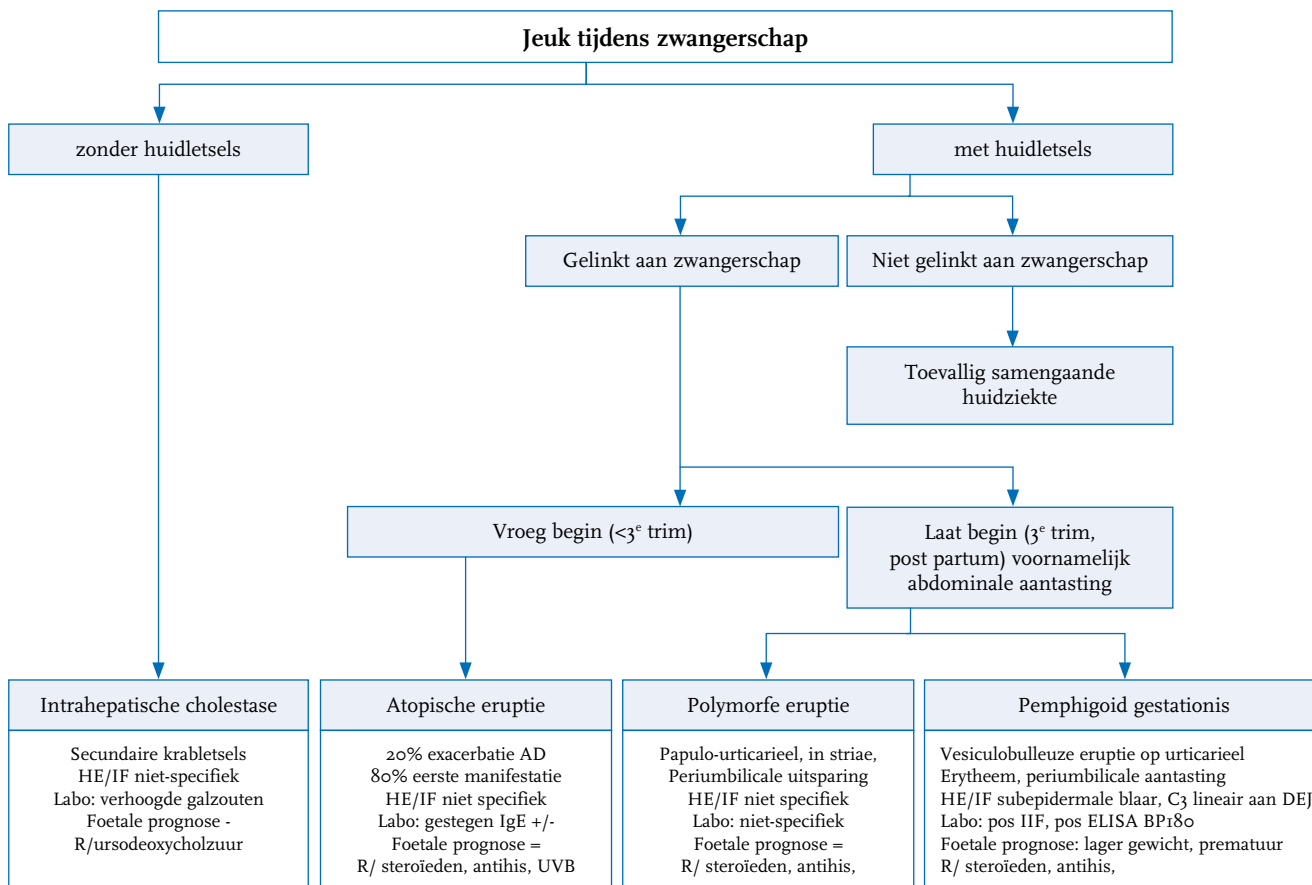
Deze aandoening treft vooral primigravidae (1 op 200 zwangerschappen), in de laatste weken van de zwangerschap of onmiddellijk post partum.³ Het is gelinkt aan overmatig maternaal gewicht en meerlingenzwangerschappen. De pathogenese blijft onduidelijk, alhoewel abdominale distensie en hormonale/immunologische factoren een rol worden toebedeeld. Polymorfe eruptie van de zwangerschap



Figuur 2a. Klinisch beeld van pemphigus gestationis.



Figuur 2b. Klinisch beeld van polymorfe eruptie van de zwangerschap.



Figuur 1. Algoritme als hulpmiddel voor diagnostiek van de jeukende dermatosen van de zwangerschap. Afkortingen: HE= hematoxyline eosine; IF = immunofluorescentie; IIF = indirecte immunofluorescentie; antihis = antihistaminica. Figuur gebaseerd op ref. 3 en 5.

start in de striae distensae op de buik, met erg jeukende urticariële papels die vervloeien tot plaques die de glutei en de proximale dijen innemen, zoals weergegeven in figuur 2b. In sommige gevallen is er zelfs een veralgemeende eruptie. In tegenstelling tot in PG wordt de peri-umbilicale zone vaak gespaard. De letsels worden vervolgens meer polymorf, met soms kleine vesikels, verspreid erythem, doelwitlaesies en eczemateuze letsels. De maternale en foetale, noch neonatale prognose wordt aangetast. De letsels zijn zelflimiterend, en terugval is ongewoon, behalve in meerlingzwangerschappen.

Atopische eruptie van de zwangerschap (AEZ)

AEZ is de meest voorkomende specifieke zwangerschapsdermatose.⁷ Het is een benigne huidaandoening bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopie en/of verhoogde IgE-waarden. De term AEZ stelt een nieuw concept voor waarin verscheidene entiteiten zoals eczeem van de zwangerschap, prurigo van de zwangerschap en pruriginieuze folliculitis van de zwangerschap ondergebracht mogen worden. Hoewel de etiologie nog niet is opgehelderd, leggen sommige auteurs een mogelijke oorzakelijke link naar de zwangerschapsspecifieke switch naar een dominante Th2-immuunrespons. De aandoening start gewoonlijk voor het derde trimester van de zwangerschap. Twee derde van de patiënten presenteert zich met breed

verspreide eczemateuze letsels (E-type) terwijl de rest eerder papuleuze letsels heeft (P-type). E-type AEZ vertoont eczemateuze letsels op de typische atopische plaatsen zoals gelaat, nek, of decolleté. Het P-type vertoont eerder kleine verspreide erythemateuze papeltjes, met of zonder histopathologische kenmerken van folliculitis of prurigo nodules. Laboratoriumtesten geven in 20-70% van de gevallen gestegen totaal IgE en eosinofielen weer. Immunopathologische tests (DIF/IIF) zijn negatief. De maternale en foetale prognose is goed. Terugval is mogelijk bij latere zwangerschappen.

BASISASPECTEN VAN BEHANDELING BIJ ZWANGERSCHAPSDERMATOSEN

Topisch

Basisverzorging met emollientia is essentieel, en mag ureum (3-10%) bevatten. Gebruik van zachte non-alkalische synthetische detergenten en oliën helpen verdere uitdroging te voorkomen. Antipruriginieuze stoffen zoals menthol en polidocanol kunnen toegevoegd worden want ze worden beschouwd veilig te zijn tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap mogen milde (gelaat, huidplooien) of matig sterke (rest lichaam) topische corticosteroiden gebruikt worden, bij voorkeur de nieuwere gesubstitueerde producten die methylprednisolone aceponaat of mometason furoaat

bevatten. Sterke corticosteroïden en ongecontroleerd langetermijgebruik moeten worden vermeden.

Systemisch

Indien systemische corticosteroïdbehandeling noodzakelijk is, moeten ook non-gehalogeneerde corticosteroïden toegediend worden. In de placenta worden cortisol, prednison en prednisolon, maar niet betamethason en dexamethason, enzymatisch geïnactiveerd (moeder:kind = 10:1). Daarom is prednisolon de beste keuze tijdens een zwangerschap. De gebruikelijke initiële dosis is 0,5 à 2 mg/kg/dag afgaand op het verloop en de ernst van de ziekte. Een onderhoudsdosis mag in het eerste trimester niet 10-15 mg/dag overschrijden, gezien er een licht verhoogd risico voor gespleten lip/gehemelte kan zijn. Voor de behandeling van de specifieke zwangerschapsdermatosen worden corticosteroïden gebruikt, echter vaak slechts voor korte tijd (<4 weken) zodat bijwerkingen beperkt blijven. In de zeldzame gevallen met een hoog gedoseerde behandeling gedurende meerdere weken moet de foetale groei gemonitord worden via echografie. Wanneer deze behandeling moet worden gegeven tot aan de bevalling, dan moet men aandachtig zijn voor een mogelijks bijnierinsufficiëntie van de neonaat. Wanneer systemische antihistaminica nodig zijn gedurende een zwangerschap, dan gaat de voorkeur uit naar de oudere moleculen (dimethindeenmaleaat of Fenistil®, clemastine of Tavegil®), omwille van het feit dat er meer ervaring mee is. Dit is vooral zo voor het eerste trimester. Indien een niet-sederend antihistaminicum de voorkeur draagt, dan kunnen loratadine en cetirizine in het tweede en derde trimester voorgeschreven worden.

Hoe worden de specifieke zwangerschapsdermatosen behandeld?

De behandeling van de specifieke zwangerschapsdermatosen hangt af van het stadium en de ernst van de ziekte, en heeft als doel de jeuk en de huidletsels in te perken. In geval van een milde PG kunnen topische corticosteroïden, met of zonder antihistaminica volstaan. De meer uitgesproken gevallen vergen gewoonlijk systemische corticosteroïden (vergelijk supra). Zodra het beter gaat, kan worden afgebouwd. Er moet echter weer verhoogd worden om een vaak geziene verergering rond de bevalling te voorkomen. De recalcitrante gevallen kunnen methylprednisolon pulsen, of intraveneuze immuunglobulines vergen. Na de bevalling, kan, indien nodig, het gehele gamma aan immunosuppressiva toegediend worden.

Voor een PEZ volstaan vaak symptomatische behandeling met topische steroïden met of zonder antihistaminica. Eventueel kan een korte kuur systemische corticosteroïden (bijvoorbeeld prednisolon 40-60 mg/dag) gegeven worden voor enkele dagen in een afbouwschema. Dit geldt ook voor de AEZ. Hier moet ook soms een bacteriële of virale surinfectie behandeld worden, respectievelijk met penicillines, of cefalosporines, en systemische aciclovir. Ultraviolet B-behandeling is ook een veilige behandeling.

LITERATUUR

1. Soutou B, Aractingi S. *Dermatoses de la grossesse*. Rev Med Interne 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.011>
2. Mor G, Cardenas I. *The immune system in pregnancy: a unique complexity*. Am J Reprod Immunol 2010;63:425-33.
3. Vaughan JS, Ambros RC, Nelson PC. *Skin disease in pregnancy*. BMJ 2014;348:g3489 doi: 10.1136/bmj.g3489.
4. Roth MM, Feier V, Cristodor P, Moguelet P. *Impetigo herpetiformis with postpartum flare-up: a case report*. Acta Dermatoven APA 2009;18:77-82.
5. Ambros-Rudolph C. *Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy*. Ann Dermatol 2011;23:265-75.
6. Bolier AR, Jebbink JM, Post JAM van der, Oude Elferink RPJ, Beuers U. *Intrahepatische zwangerschapscholestase riskante jeuk*. Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:A7713:1-5
7. Roth MM. *Atopic eruption of pregnancy: a new disease concept*. JEADV 2009;23:1466-7.

SAMENVATTING

Huidproblemen komen vaak voor tijdens een zwangerschap. Vrouwen kunnen zich presenteren met een exacerbatie van een vaak voorkomende inflammatoire huidziekte (psoriasis, acné, rosacea, lupus) of een infectie. Sommige vrouwen (ongeveer 30-50%) presenteren zich met één van de specifieke dermatosen van de zwangerschap (pemphigus gestationis, atopische eruptie van de zwangerschap, polymorfe eruptie van de zwangerschap). Sommigen zijn eerder bezorgd over bepaalde normale fysiologische veranderingen van de huid. Huidproblemen in de zwangerschap vergen een specifieke therapeutische benadering, met inzicht in welke behandelingen veilig in gebruik zijn. Jeuk komt voor bij tot 20% van de zwangere vrouwen, op fysiologische basis, maar ook vaak als majeur symptoom van meerdere van de specifieke zwangerschapsdermatosen.

TREFWOORDEN

zwangerschap – specifieke zwangerschapsdermatosen – jeuk

SUMMARY

Skin problems are common during pregnancy. Women can present with an exacerbation of a common inflammatory disease (psoriasis, acne, rosacea, lupus) or infection. Some women (approximately 30-50%) present with one of the specific dermatoses of pregnancy (pemphigoid gestationis, atopic eruption of pregnancy, polymorphic eruption of pregnancy). Some are just worried about a normal physiologic change to the skin. Pregnancy related skin problems require a specific therapeutic approach and an insight into which treatments are safe in use. Physiological itching occurs in up to 20% of pregnant women, but is also often a major symptom of many of the pregnancy related dermatoses.

Dermatologische medicatie in de zwangerschap

E.I. Plasmeijer

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

Correspondentieadres:

Dr. E. I. Plasmeijer

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Huidziekten, postzone B1-Q

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: e.i.plasmeijer@lumc.nl

In de dermatologische praktijk worden regelmatig zwangeren en vrouwen met een kinderwens gezien. Wanneer dan een geneesmiddel wordt voorgeschreven dient altijd te worden afgewogen of er een risico is voor de embryonale ontwikkeling en de zwangerschap. In Nederland gebruikt ongeveer 79% van de zwangeren wel eens een geneesmiddel.¹ Ook kan het voorkomen dat een vrouw bij gebruik van een (bekend) teratogeen geneesmiddel zwanger wordt. Dan is het van belang te weten wat de risico's zijn op aangeboren afwijkingen en dient een zwangere (en haar partner) gecounseld te worden door de gynaecoloog.²

Een stof die een structurele afwijking aan het embryo veroorzaakt, wordt teratogeen genoemd, hiervan zijn binnen de dermatologie de retinoiden de meest bekende. In welke mate een geneesmiddel teratogeen is, hangt af van verschillende factoren: het tijdstip van toedienen van een geneesmiddel in de zwangerschap (in welke periode van de organogenese of daarna), de dosis van het geneesmiddel en de duur van de behandeling, de eigenschappen en toedieningsvorm van het geneesmiddel, alsmede de individuele gevoeligheid voor het geneesmiddel. Onderzoek naar de farmacologische effecten van geneesmiddelen in de zwangerschap is gecompliceerd. Niet alleen zijn zwangeren meestal uitgesloten van deelname aan grote onderzoeken en raden farmaceutische bedrijven derhalve gebruik van hun geneesmiddel af op basis van een gebrek aan informatie. Ook zijn gegevens uit dierproeven slechts voor een klein gedeelte toepasbaar op mensen. Hierdoor is veel informatie gebaseerd op observati-
onele studies, caseries en individuele meldingen, waarbij tevens een risico op *recall bias* is.³

Onafhankelijk van medicatiegebruik eindigt ongeveer 10% van de zwangerschappen in een spontane abortus.⁴ Daarnaast is in Nederland het basisrisico

op het krijgen van een baby met aangeboren afwijking tussen de 2-4% (3,75% in 2009), waarbij dit percentage op 5-jarige leeftijd 8% is, vanwege niet direct tot uiting komende afwijkingen.⁵

Bij gebruik van medicatie in de zwangerschap kunnen twee soorten negatieve effecten zich voordoen. Allereerst in de uitkomst van een zwangerschap, zoals vroeggeboorte, een laag geboortegewicht, groeivertraging of onttrekkingsverschijnselen bij de neonat. Daarnaast kan het leiden tot structurele of functionele aangeboren afwijkingen zoals een spina bifida of hartafwijking.

Er zijn diverse systemen waarin het potentiële gevaar van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en lactatie worden gerangschikt. De internationaal meest gebruikte zijn het Zweedse, Amerikaanse en Australische systeem, waarbij de coderingen A t/m D (en X) worden gebruikt.⁶ In de praktijk blijkt deze indeling niet altijd duidelijk. Daarnaast is niet altijd duidelijk welke praktische consequenties er aan de verschillende codes verbonden zouden moeten worden. In Europa wordt om die reden meestal gebruikgemaakt van een korte omschrijving van het risico per medicijn. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de categorieën zoals omschreven in tabel 1.⁷ Informatie met betrekking tot de veiligheid van geneesmiddelen kan in Nederland verkregen worden uit het *Farmacotherapeutisch Kompas* (FK), Pubmed en via de apotheker. Daarnaast kan de Teratologie Informatie Service (TIS) geraadpleegd worden, een onderdeel van het LAREB. In tegenstelling tot de informatie in het FK, die afkomstig is van de farmaceutische producent en elke vijf jaar wordt herzien, doet het TIS een wekelijkse search en baseren zij hun informatie op diverse internationale databanken, waaronder Reprotox (www.reprotox.org). Daarnaast worden individuele meldingen van artsen en zwangeren geregistreerd en kan op basis van het aantal meldingen een inschatting gemaakt worden van het risico. Naast de informatie op de site (www.lareb.nl/Teratologie) is er een telefonische service waarbij hulpverleners specifieke vragen met betrekking tot medicatie kunnen voorleggen (<http://www.lareb.nl/Teratologie/Telefoonservice-voor-zorgverleners>).⁷

Bij deze voordracht wordt getracht op overzichtelijke wijze een opsomming te geven van medicatie voor een aantal veelvoorkomende dermatologische aandoeningen en adviezen met betrekking tot het voor-

schrijven ervan in en rond de zwangerschap. Er is weinig literatuur over het gebruik van systemische medicatie voor dermatologische aandoeningen. Het merendeel van de kennis over gebruik van deze medicatie is gebaseerd op vrouwen met aandoeningen waarbij men niet altijd zonder medicatie kan (zoals morbus Crohn, orgaantransplantatiepatiënten). Belangrijk is om dan in ogenschouw te nemen dat ook de aandoening waarvoor een geneesmiddel gegeven wordt een risico voor de zwangerschap kan inhouden.

SYSTEMISCHE GENEESMIDDELEN

Acitretine

Bewezen teratogeen geneesmiddel, met het grootste risico op meningocele, faciale afwijkingen (lage implant oren), malformatie heup, enkel, onderarm, syndactylie en cardiovasculaire malformaties. Acitretine wordt omgezet in het eveneens teratogene etretinaat, dat wordt opgeslagen in vetweefsel. Derhalve dient adequate anticonceptie gebruikt te worden tot twee jaar na staken van acitretine.

Antihistaminica

Hoewel bij dierproefonderzoek gebleken is dat antihistaminica teratogeen zijn in hoge doseringen zijn daar bij mensen geen aanwijzingen voor. Met de eerstegeneratieantihistaminica (waaronder clemastine en hydroxyzine) is veel ervaring opgedaan en deze zijn veilig te gebruiken. Omdat deze een sederend effect kunnen hebben op de foetus wordt afgeraden deze na de 36ste week te gebruiken. Indien het gebruikt wordt tot vlak voor de partus dient de neonat enige tijd geobserveerd te worden. Van de tweedegeneratieantihistaminica is de meeste ervaring opgedaan met cetirizine en loratadine, deze kunnen in de normale dosering gebruikt worden. Er is geen ervaring met gebruik in hogere doseringen. Met de nieuwere tweedegeneratieantihistaminica is nog te weinig ervaring opgedaan om te kunnen stellen dat zij veilig zijn.^{6,8-10}

Antimycotica

Gebruik gedurende het eerste trimester van systemisch fluconazol, ketoconazol (niet meer verkrijgbaar in Europa in verband met hepatotoxiciteit) en itraconazol geeft een verhoogde kans op cardiovasculaire, skeletale, craniofaciale en neurologische afwijkingen. Er is voldoende ervaring met een eenmalige dosis van 150 mg fluconazol om te stellen dat dat geen verhoogd risico geeft en derhalve veilig is in de zwangerschap. Met systemisch terbinafine is te weinig ervaring om een adequate risico-inschatting te kunnen maken.¹¹

Azathioprine

Ruime ervaring bij patiënten met een orgaantransplantatie, reumatoïde artritis of inflammatoire darmziekten laat geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen. Wel wordt neonatale immunosuppressie, leukopenie en pancytopenie beschreven, alsmede een laag geboortegewicht en

verhoogde kans op prematuriteit. Aangeraden wordt in het derde trimester het bloedbeeld van de moeder te controleren en zo nodig de dosis te verlagen. Binnen de dermatologie is de ervaring zeer beperkt en dient gebruik te worden beperkt tot uitzonderlijke ziektegevallen.¹²⁻¹⁴

Biologicals

Met ustekinumab is zeer weinig ervaring in de zwangerschap en gebruik hiervan wordt ontraden. Data tonen geen aanwijzingen voor foetale toxiciteit, wel zijn spontane abortussen beschreven.¹⁵ Bij gebruik van adalimumab, etanercept en infliximab tonen beperkte data geen aanwijzingen voor teratogeniteit. In een studie is het voorkomen van het VACTERL-syndroom (*vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac defects, tracheoesophageal, renal, and limb abnormalities*) beschreven.¹⁶ Hoewel dit op basis van dierproeven zou kunnen ontstaan bij gebruik van een TNF- α -remmer is dit in andere studies niet gevonden en is de studie van matige kwaliteit. De antilichamen passeren de placenta en hebben een halfwaardetijd van maanden. Dit kan leiden tot immunosuppressie in de neonat. Zeer recent is beschreven dat bij 4 zuigelingen een neutropenie optrad met daarbij infecties nadat de moeder infliximab had gebruikt tot in week 27 van de zwangerschap.¹⁷ Indien bovengenoemde middelen worden gebruikt, wordt aangeraden om te stoppen in geval van een zwangerschap en zeker voor de 30ste week. Een neonat mag dan het eerste levensjaar geen levende vaccins toegediend krijgen.¹⁸ Gebruik van TNF- α -remmers door mannen in de vruchtbare leeftijd lijkt geen risico voor de foetus te vormen.^{14,19}

Ciclosporine

Ruime ervaring bij orgaantransplantatiepatiënten laat geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen. Wel wordt een laag geboortegewicht en verhoogde kans op prematuriteit beschreven. Binnen de dermatologie is zeer weinig ervaring en dient gebruik te worden beperkt tot uitzonderlijke ziektegevallen.^{20,21}

Corticosteroiden

Prednison passeert de placenta nauwelijks en is daarom eerste keus indien systemische corticosteroiden geïndiceerd zijn. In dierproeven en in kleine studies met mensen is een verhoogd risico op schisis vastgesteld, maar dit is niet waargenomen in grotere cohortstudies. Het absolute risico is in ieder geval klein. Wel is bij doses boven de 10 mg/dag intra-uteriene groeivertraging beschreven, alsmede neonatale bijniersuppressie, diabetes gravidarum, prematuur breken van de vliezen en hypertensie. Aangeraden wordt zo kort en zo laag gedoseerd mogelijk voor te schrijven en onder de 20 mg/dag te blijven.^{6,12}

Dimethylfumaraat

Is in Nederland niet geregistreerd voor psoriasis en derhalve is er weinig informatie beschikbaar via het TIS. Uit recent onderzoek in verband met de



Tabel 1. Classificatie geneesmiddelen bij zwangerschap

Categorie	Uitleg
Ruime ervaring; kan gebruikt worden	Geneesmiddelen die in onderzoek of in de praktijk zijn gebruikt zonder dat er een verhoogde prevalentie van aangeboren afwijkingen dan wel andere directe of indirecte nadelige effecten op het embryo, de foetus of de pasgeborene zijn waargenomen. Geneesmiddel kan gebruikt worden .
Farmacologisch effect; controle bij gebruik	Bekende of vermoedelijke farmacologische effecten bij het embryo, de foetus of de pasgeborene kunnen veroorzaken. Gebruik van geneesmiddel afwegen ; bij gebruik controleren op nadelige effecten.
Farmacologisch effect; (tijdelijk) niet gebruiken	Bekende of vermoedelijke farmacologische effecten. Geneesmiddel tijdens risicovolle periode niet gebruiken ; een ander geneesmiddel kiezen.
Teratogeen effect; controle bij gebruik	Bekend of vermoeden van verhoogde prevalentie van aangeboren afwijkingen of andere blijvende schade veroorzaken. Deze geneesmiddelen kunnen tevens nadelige farmacologische effecten op het embryo, de foetus of de pasgeborene hebben. Gebruik van geneesmiddel afwegen ; bij gebruik controleren op ongewenste effecten.
Teratogeen effect; (tijdelijk) niet gebruiken	Bekend of vermoeden van verhoogde prevalentie van aangeboren afwijkingen of andere blijvende schade veroorzaken. Deze geneesmiddelen kunnen tevens nadelige farmacologische effecten op het embryo, de foetus of de pasgeborene hebben. Geneesmiddel (tijdelijk) niet gebruiken , in ieder geval tijdens risicovolle periode; ander geneesmiddel kiezen.
Onvoldoende ervaring; risico onbekend	Onvoldoende bekende gegevens zijn over het effect bij de mens om de risico's voor de zwangerschap en het ongeboren kind vast te stellen. Gebruik van geneesmiddel afwegen ; bij voorkeur kiezen voor een geneesmiddel waarvan meer bekend is over de risico's.

Indeling van de mate van (on)veiligheid van gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap.⁷

registratie van dimethylfumaraat voor multipale sclerose blijkt er in dierproeven sprake te zijn van spontane abortus, groeiachterstand en verminderde neurocognitieve ontwikkeling.²² Bij mensen zijn in totaal gegevens bekend van 38 zwangerschappen. Dit heeft geleid tot 22 baby's, 3 nog voortdurende zwangerschappen, 3 maal een spontane abortus, 9 maal een electieve abortus en van 1 zwangerschap is de uitkomst onbekend.²³ Vanwege het ontbreken van data wordt afgeraden dimethylfumaraat in de zwangerschap te gebruiken voor psoriasis. Het lijkt niet nodig om lang voor de conceptie te stoppen.

Doxycycline

Tetracyclinederivaten kunnen bij de foetus vanaf het tweede trimester zorgen voor een vertraagde osteogenese, leidend tot broze botten en een verstoorde tandontwikkeling, die kan leiden tot irreversibele verkleuring en emailhypoplasie. Derhalve is doxycycline gecontra-indiceerd voor gebruik in de zwangerschap.^{24,25}

Flucloxacilline

Penicillines (waaronder ook feneticilline) kunnen veilig gebruikt worden in de zwangerschap.

Ook claritromycine en clindamycine kunnen in de zwangerschap gebruikt worden (als alternatief voor flucloxacilline of feneticilline). Vanwege het risico op pseudomembraneuze colitis bij de vrouw is clindamycine echter geen eerste keus en dient het enkel gebruikt te worden bij falen van de andere middelen.⁶

Isotretinoïne

Bekend teratogeen geneesmiddel, wat bij 6-30% van de gebruikers leidt tot aangeboren afwijkingen. De kritische periode voor de foetus is twee tot vijf weken na de conceptie, waarbij er met name een verhoogde kans is op het optreden van een hydrocefalie, microtie/antotie, afwijkingen aan de aorta- en afwijkingen aan de thymus. Indien een vrouw zwanger raakt tijdens gebruik van isotretinoïne dient er individuele counseling plaats te vinden, daar de kans op afwijkingen sterk gerelateerd is aan de duur van de zwangerschap in relatie tot het isotretinoïnegebruik. Isotretinoïne is opgenomen in het zwangerschapspreventieplan, anticonceptie dient gebruikt te worden tot een maand na staken van het middel.²⁶⁻³²

Methotrexaat

Zowel teratogeen als mutageen geneesmiddel, met een verhoogde kans op spontane abortus, neuralebuisdefecten en het aminopterinesyndroom: prenatale groeideficiëntie en dysmorphieën. Methotrexaat dient ten minste drie maanden voor de conceptie gestaakt te worden.^{19,20,33} Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van methotrexaat bij mannen leidt tot een verhoogde kans op afwijkingen aan de foetus.³⁴

TOPICALE GENEESMIDDELEN

Antimycotica

Van miconazol crème, clotrimazol crème, nystatine suspensie zijn geen nadelige effecten waargenomen en er is voldoende ervaring om deze middelen veilig te gebruiken in de zwangerschap. Van terbinafine, ciclopirox en ketoconazol zijn onvoldoende data beschikbaar om te kunnen stellen dat het veilig is, hoewel de resorptie door de huid (zeer) gering is.¹¹

Calci(po)triolzalf

In dierstudies zijn bij gebruik van het vitamine D-analoog calcipotriol skeletafwijkingen opgetreden bij de foetus. De absorptie via de huid van calcitriol is ongeveer 10%, dit leidt niet tot een plasmastijging. Omdat er onvoldoende ervaring is met het gebruik van calci(po)triol in de zwangerschap wordt gebruik ontraden. Indien er geen alternatieven zijn, kan gebruik op kleine oppervlakten overwogen worden.^{6,19,35}

Corticosteroiden

Er is veel ervaring opgedaan met gebruik van klasse 1- en 2-corticosteroiden op kleine oppervlakten en dit laat geen verhoogde kans op afwijkingen zien. Bij gebruik op grotere oppervlakten en van klasse 3 of 4 is systemische opname niet uitgesloten en is er een kans op intra-uteriene groeiretardatie. Veilig te gebruiken op kleine oppervlakten zijn: hydrocortison, triamcinolon, clobetason, flumetason. Betamethason, clobetasol, desoximetason, fluticason en mometason hebben een potentieel farmacologisch effect en dienen alleen op strikte indicatie gebruikt te worden.^{12,36,37}

Fusidinezuur

Langdurige klinische ervaring met gebruik van fusidinezuur in de zwangerschap laat geen verhoogd risico op nadelige effecten zien. Er zijn echter geen systematische studies verricht.⁷

Metronidazol crème/gel

Is in dierproeven carcinogeen gebleken. Er is een minimale resorptie vanuit de huid. In 50 jaar ervaring met topische metronidazol zijn geen nadelige effecten op de zwangerschapsuitkomst beschreven.²⁵

Salicylzuurzalf

Bij gebruik van oraal acetylsalicylzuur is geen teratogeniteit beschreven. Ruime ervaring met salicylzuurzalf laat geen problemen zien, het kan derhalve veilig op kleine oppervlakten worden gebruikt.¹⁹

Tacrolimuszalf

Gebruik van orale tacrolimus tijdens de zwangerschap bij transplantatiepatiënten kan leiden tot prematuriteit en een laag geboortegewicht. Topische tacrolimus wordt nauwelijks geabsorbeerd door de intacte huid. Omdat er onvoldoende ervaring is met het gebruik van tacrolimuszalf in de zwangerschap wordt gebruik ontraden. Indien er geen alternatieven zijn, kan gebruik op kleine oppervlakten overwogen worden.^{6,12,19}

GENEESMIDDELEN PER ZIEKTEBEELD

In tabel 2 is voor een aantal frequent in de vruchtbare leeftijd voorkomende dermatologische ziekten weergegeven welke geneesmiddelen veilig gebruikt kunnen worden. In de voorgaande tekst staat de uitgebreide informatie. Indien een geneesmiddel tussen haakjes staat is het waarschijnlijk (on)veilig, maar is hierover nog te weinig informatie beschikbaar en moet toediening individueel afgewogen worden.

Wanneer in de zwangerschap medicijnen voorgeschreven dienen te worden is dit vrijwel altijd mogelijk. De beslissing om in de zwangerschap een medicijn voor te schrijven dient altijd in overleg met de patiënte gemaakt te worden. Hierbij dient patiënte voorgelicht te worden over het basisrisico op aangeboren afwijkingen en dient er vanzelfsprekend een afweging gemaakt te worden tussen de klachten van de patiënte en het risico voor de embryonale ontwikkeling. Raadpleeg voor het voorschrijven van geneesmiddelen waar weinig informatie over beschikbaar is altijd de recente literatuur voor nieuwe inzichten.

LITERATUUR

1. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Berg PB van den, Walle HEK de, Jong-van den Berg LTW de. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113:559-68.
2. Oepkes D. Geef nooit een negatief zwangerschapsadvies. *Ned Tijdschr voor Geneesk* 2013;157:1-2.
3. Gelder MM van, Rooij IA van, Walle HE de, Roeleveld N, Bakker MK. Maternal recall of prescription medication use during pregnancy using a paper-based questionnaire: a validation study in the Netherlands. *Drug Saf* 2013;36:43-54.
4. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997;315:32-4.
5. Mohangoo AD, Gamera HBM van, Schönbeck Y, Buitendijk SE, Pal-de Bruin KM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1997-2009: Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. 2011;TNO/CH 2011.042.
6. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:401.e1-14.
7. Eimermann Y, Colijn C. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding, 6e ed, 2014.
8. So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A. Safety of antihista-



Tabel 2. Overzicht van veel voorkomende dermatologische aandoening en in de zwangerschap veilig te gebruiken medicatie (voor uitleg zie tekst). *alleen in uitzonderlijke gevallen, risico's goed afwegen.

Ziekte	Veilig in zwangerschap	Niet veilig in zwangerschap
Acne vulgaris	Benzoylperoxide 5-10% Erytromicine cutaan	Isotretinoïne Adapaleen gel Doxycycline Azeleïnezuur
Bacteriële huidinfecties	Fusidinezuur Flucloxacilline Feneticilline Clarithromycine (Clindamycine)	
Eczeem	Klasse 2-corticosteroïden UVA- en UVB-lichttherapie (cave melasma) Prednison tot max 20 mg/dag Clemastine -> tot 36 wk Hydroxizine -> tot 36 wk ciclosporine* Azathioprine*	Methotrexaat Mycophenolaat mofetil
Mycose/(candidiasis)	Miconazol crème Clotrimazol crème Nystatine Fluconazol (150 mg eenmalig)	Terbinafine tabletten Terbinafine crème Loprox creme Itraconazol Fluconazol (overige doseringen) Ketaconazol crème
Psoriasis	Emollientia Klasse 2-corticosteroïden UVB-lichttherapie (cave melasma) Salicylzuurzalf -> klein oppervlak Ciclosporine*	Neotigason Methotrexaat PUVA Calci(po)triolzalf TNF- α -remmers
Rosacea	Metronidazol crème	Doxycycline
Urticaria	Loratadine Cetirizine Clemastine -> tot 36wk Hydroxizine -> tot 36 wk	(Acrivastine) (Desloratadine) (Ebastine) (Fexofenadine) (Ketotifen) (Levocetirizine) (Mizolastine) (Oxatomide) (Rupatadine)

- mines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician* 2010;56:427-9.
- Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:105-8.
 - Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
 - Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:475-83.
 - Braunstein I, Werth V. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;26:354-63.
 - Sheibani S, Mahadevan U Editorial: Are thiopurines and anti-TNF α agents safe to use in pregnant patients with inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108:441-3.
 - Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
 - Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:105-7.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

**SAMENVATTING**

Bijna 80% van de zwangeren gebruikt wel eens een geneesmiddel en regelmatig wordt aan zwangeren medicatie voorgeschreven voor een dermatologische aandoening. Het is dan van belang om vooraf te beoordelen of het medicijn risico's kan opleveren voor de zwangerschap of de embryonale ontwikkeling. In dit artikel wordt besproken welke classificeringssystemen er wereldwijd zijn en wordt van een aantal binnen de dermatologie frequent gebruikte geneesmiddelen besproken of en wanneer gebruik veilig is in de zwangerschap.

TREFWOORDEN

zwangerschap – medicatie – teratogeniteit

SUMMARY

Almost 80% of women use medication at any moment during the pregnancy. Often medication is prescribed in pregnant women because of a dermatological condition. It is important to always check if a medication influences the pregnancy or increases the risk of congenital deformities. In this article the dermatological medications that are safe to use during pregnancy are listed.

KEYWORDS

pregnancy – medication – teratogenicity

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Vaatafwijkingen bij de neonat, hemangiomen en vasculaire malformaties

C.J.M. van der Vleuten¹, B.H. Verhoeven²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Kinderchirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:
Dr. C.J.M. van der Vleuten
Radboudumc
Hecovan-werkgroep
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: Carine.vandervleuten@radboudumc.nl

Vaatafwijkingen bij de neonat kunnen bestaan uit malformaties en tumoren. In de eerste levensweken is het onderscheid tussen vaatmalformaties en -tumoren soms lastig. Toch is het van belang het verschil goed te maken omdat deze aandoeningen verschillende comorbiditeiten, associaties, complicaties en een verschillende prognose kennen. In zijn algemeenheid kan worden gesteld dat vaattumoren, waarvan hemangiomen de bekendste zijn, bestaan uit een tumoreus endotheel met typische groei- en involutiekarakteristieken en specifieke (immuno) histologische kenmerken. Vaatanomalieën hebben

een normaal endotheel en zullen proportioneel met de patiënt meegroeien.¹

In 2014 is een nieuwe classificatie voor aangeboren vaatafwijkingen vastgesteld door The International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA.²

HEMANGIOMEN

Van de vaattumoren zijn hemangiomen het meest voorkomend met een prevalentie van 4-10% van alle zuigelingen.³ Bij de geboorte is daarvan soms nog niets te zien. Een deel van de hemangiomen wordt echter voorafgegaan door een precursorlaesie, een bleke, livide of teleangiëctatische macula die niet altijd als zodanig wordt herkend. Typisch is dat deze precursor vaak al in de kraamtijd, of in ieder geval voor de leeftijd van twee maanden, verandert in een rode macula, plaque en later een echte tumor. Het hemangioom kan (zeer) snel groeien, een fase die voor de jonge ouders veel onzekerheid met zich meebrengt.

Het grootste deel van de hemangiomen is echter onschuldig, stopt met groeien rond de leeftijd van een half jaar en zal in de jaren daarna in regressie

gaan. Precieze getallen ontbreken maar geschat wordt dat tot zo'n 10% van de hemangioompatiënten in de tweede (en derde) lijn belandt en daarvan weer 10% een actieve behandeling (met bètablokkers) vereist.

Het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van infantiele hemangiomen is de afgelopen jaren revolutionair uitgebreid. Waar eerder slechts een enkeling werd behandeld met intralesionale of hoge dosis systemische corticosteroiden met wisselend effect en veel bijwerkingen, wordt er heden ten dagen toch sneller tot behandeling met bètablokkers overgegaan, met een gunstige verhouding tussen effect en bijwerkingen.⁴

Deze behandeling is geïndiceerd bij hemangiomen met (dreigende) complicaties, peri-orificiële hemangiomen, luchtweghemangiomen, hemangiomen in het luiergebied en ulcererende hemangiomen. Van belang is deze (dreigende) complicaties te herkennen en deze door snelle opstart van propranololbehandeling zo mogelijk te voorkomen. Voor de praktijk betekent dit bijvoorbeeld dat hemangiomen met of in diepere huidplooien (kin, lies) gemakkelijk smetplekjes vertonen waarbij dan snel ulceratie optreedt (figuur 1). Goede inspectie en bescherming van de huid door een zinkoxidebevattend smeersel kan dit mogelijk voorkomen. Repeterende 'traumata' zoals ook bij hemangiomen centraal op de lippen (figuur 2) zijn een belangrijke risicofactor voor ulceratie en een reden voor snelle behandeling/verwijzing naar een centrum voor behandeling. Ook grotere hemangiomen met vroege witverkleuring⁵ (figuur 3) en hemangiomen in het luiergebied zijn gevoelig voor ulceratie die overigens gemiddeld rond de leeftijd van vier maanden optreedt.⁶ Vlakke segmentale hemangiomen, hemangiomen zonder de typische uitgroei tot een aardbei-achtige tumor vormen een bijzondere groep. Enerzijds omdat deze groter zijn en gemakkelijker ulcereren, anderzijds omdat ze een signaal zijn voor bijkomende problematiek, zoals in het PHACES-syndroom bij een vlak hemangioom in het gelaat⁷ of het LUMBAR-syndroom bij een vlak hemangioom in de sacrale regio.⁸

Hemangiomen in het baardgebied kunnen een belangrijk signaal zijn voor luchtwegbetrokkenheid van het hemangioom, een associatie die bij een stridoreus kind niet altijd wordt herkend maar wel snelle behandeling met propranolol vereist.⁹

De toepassing van propranolol heeft de behandeling van hemangiomen revolutionair veranderd en minder ingrijpend gemaakt. Behandeling van een hemangioom wordt steeds laagdrempeliger ingezet, enerzijds ter voorkoming en behandeling van complicaties door een snel groeiend hemangioom, maar anderzijds ook bij cosmetische zorgen. Bij grote, sociaal stigmatiserende hemangiomen in het gelaat is dat zeker een overweging maar terughoudendheid blijft een advies omdat enerzijds de spontane regressie van het hemangioom ook een goed effect zal hebben maar anderzijds een deel van de hemangiomen voor de lange termijn, met of zonder propa-

nolol toch niet helemaal restloos zal verdwijnen (figuur 4).¹⁰ Ook is in 6-15% hergroei beschreven na stop van de adequate propranololbehandeling waardoor het (cosmetisch) resultaat uiteindelijk nog tegenvalt.¹¹



Figuur 1. Ulcererend hemangioom in halsplooi bij jongetje van twee maanden.



Figuur 2. Meisje van twee maanden met ulcererend hemangioom op de lip.



Figuur 3. Groot hemangioom met vroege witte verkleuring (meisje twee maanden) als teken van dreigende, ernstige ulceratie ('white hemangioma').



Figuur 4. Restafwijkingen van hemangioom (na ulceratie) bij jongetje van vier jaar; zelfde patiënt als in figuur 1.

Voor wat betreft veiligheid van propranolol zijn de bijwerkingen bekend, mild, vaak dosisafhankelijk en reversibel. Meest voorkomende bijwerkingen zijn respiratoire klachten, slaapstoornissen en gastro-intestinale klachten.¹² Met propranolol is al meer dan veertig jaar ervaring vanuit de kindercardiologie en in deze patiëntengroep zijn ook geen bijwerkingen voor de lange termijn beschreven. Propranolol is echter een lipofiele bètablokker die de bloeds-hersensbarrière penetreert en daarmee mogelijk wel effecten kan hebben op het brein (in ontwikkeling). In het bijzonder is de communicatie tussen amygdala en hippocampus bèta-adrenerg gereguleerd; hierdoor zouden lipofiele bètablokkers mogelijk invloed op de ontwikkeling van het emotionele geheugen kunnen hebben. En ondanks dat dit nooit gevonden is in met propranolol behandelde hemangioompatiënten geeft dit aan dat we terughoudend moeten blijven met het voorschrijven van deze medicatie aan jonge kinderen. Bij een goede behandelindicatie lijkt de balans tussen effect en mogelijk bijwerkingen ruim voldoende gunstig te zijn.¹³

ANDERE VASCULAIRE TUMOREN

Congenitale hemangiomen

Naast de infantiele hemangiomen bestaat er ook een groep benigne vasculaire tumoren van de neonatale leeftijd die bij de geboorte al helemaal volgroeid is (figuur 5). Een deel van deze tumoren gaat na de geboorte snel in regressie (8-14 maanden) en wordt om die reden *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma* (RICH) genoemd, een entiteit die specifieke en andere immunohistochemische eigenschappen heeft dan infantiele hemangiomen en gezien zou kunnen worden als een soort van mis-sing link tussen vaat tumoren en vaat malformaties. Na regressie van het RICH blijven er vaak wel zichtbare restafwijkingen over die in het spectrum van NICH (*Non-Involuting Congenital Hemangioma*) zouden kunnen worden gezien, een entiteit die soms ook al congenitaal gezien wordt.¹⁴

Granuloma pyogenicum

Granuloma pyogenicum is een benigne vasculaire tumor, vaak niet groter dan een erwte. In de spoedverwijzingen wordt deze nogal eens aangekondigd als een klein bloedend hemangioom. Het bloeden

en de ulceratie zorgen ervoor dat vlotte chirurgische behandeling vaak onafwendbaar is. Spontane regressie is ook beschreven maar dit kan bij een kind met een bloedende tumor vaak niet worden afgewacht. Recidieven na behandeling komen regelmatig voor.



Figuur 5. Neonaat met RICH.

Kaposiform-hemangio-endothelioma/tufted angioma

Het kasabach-merrittsyndroom (KMS) is een gevreesde complicatie van vasculaire tumoren en wordt ook regelmatig bij zuigelingen gezien. Het betreft de combinatie van levensbedreigende trombocytopenie bij een (grote) vasculaire tumor. Vroeger werd gedacht dat dit een complicatie van grote infantiele hemangiomen was en nog steeds worden om die reden door sommigen de stollingsfactoren bepaald bij hemangioompatiënten. Door Enjolras et al.¹⁵ is echter beschreven dat het KMS een complicatie is van andere vasculaire tumoren namelijk het kaposiform hemangio-endothelioma (KHE) en tufted angioma (TA), die in een spectrum gezien zouden kunnen worden. Veelal betreft dit progressieve, livide, rode plaques met progressieve geïndureerde zwelling, al dan niet met petechiën, zonder het typische beloop van een infantiel hemangioom. De verdenking van een aandoening in dit spectrum kan op basis van het klinisch beeld in combinatie met bloedonderzoek (trombocytopenie) worden gesteld. Prognose van een KHE/TA gecompliceerd door KMS is slecht, met een mortaliteit van 20-30%. Dit is reden waarom behandeling in een gespecialiseerd centrum moet plaatsvinden met mogelijkheden voor medicamenteuze behandeling (vincristine) en embolisatie.¹⁶

VAATANOMALIEËN

Naast vasculaire tumoren kunnen in de neonatale fase ook vaatanomalieën voorkomen.

Met een prevalentie van 1:1000 neonaten betreft dit veel zeldzamere aandoeningen. Congenitale capillaire malformaties (CM; wijnvlekken) zijn de meest voorkomende vaatanomalieën, vaak betreft het onschuldige afwijkingen maar CM's kunnen ook een aanwijzing zijn voor onderliggend lijden afhankelijk van locatie en bijkomende verschijnselen.

Een CM in het gelaat, in het verloop van de eerste tak van de nervus trigeminus kan geassocieerd zijn met een epilepsie en glaucoom in het kader van het sturge-webersyndroom (SWS).

Een grote CM op een lidmaat kan in associatie met hypertrofie/veneuze malformatie/venectasiën in het spectrum van klippel-trenaunaysyndroom (KTS) worden gezien.

SWS en KTS zijn eponiemen die voor de ouders van patiënten naast een schok ook een bevestiging en verduidelijking geven van de aandoening van hun kind. Ook kan het de mogelijke risico's die met een aandoening gepaard gaan beter definiëren en zo mogelijk voorkomen, zoals de verhoogde DVT-kans bij KTS-patiënten. Nadeel is dat de eponiemen een spectrum van afwijkingen omvatten dat kan variëren van mild tot zeer ernstig, iets waar een eponiem geen recht aan doet. Dit maakt dat hier in toeneemende mate (en zo mogelijk helemaal) afscheid van genomen zal worden. Recent nieuw gedefinieerde en onderscheiden ziektebeelden maken vaak gebruik van meer beschrijvende terminologie; denk aan het macrocefalie-capillaire-malformatie-syndroom (M-CM). En door het steeds duidelijker worden van de genetische basis van bovengenoemde syndromen zal in de toekomst steeds vaker worden geclassificeerd op basis van gevonden mutaties.^{17,18}

Lang bestond de hypothese dat syndromen als SWS en KTS als basis een somatisch mozaïcisme hebben: het naast elkaar bestaan van gezonde cellen en door een mutatie veranderde cellen in één individu. De wijnvlek op de huid representeert dit mozaïek; soms is alleen de huid betrokken bij dit mozaïek, soms zijn ook dieper gelegen organen geïnvolveerd. Recent is bovengenoemde hypothese bevestigd; voor SWS maar ook in gewone CM's is een somatische mutatie in het GNAQ-gen gevonden¹⁹ En ook voor KTS is een mutatie gevonden die waarschijnlijk een deel van de KTS-fenotypen verklaart: een somatische mutatie in het PIK3CA-gen. Bijzonder is dat er inmiddels bij meer overgroeisyndromen een mutatie in het PIK3CA-gen is ontdekt. Voorbeelden hiervan zijn het CLOVES-syndroom (*Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal/scoliosis and spinal abnormalities*) en het reeds genoemde M-CM-syndroom. Ook bij het proteussyndroom, een diagnose die in het verleden op basis van ingewikkelde criteria kon worden gesteld, is inmiddels een mutatie in het AKT-1-gen²⁰ vastgesteld, een mutatie in dezelfde PI3K-AKT-signaling pathway hetgeen overlap in symptomen tussen KTS en Proteus verklaart. Bijkomend

voordeel is dat het identificeren van deze signaal-pathway ook rationele aangrijpingspunten voor therapie oplevert; de mTOR-remmer sirolimus heeft een remmende werking in deze signaal-pathway en wordt in toenemende mate ingezet bij ernstige en progressieve aandoeningen in dit palet waar geen andere behandelopties meer voor zijn.²¹

Naast capillaire en syndromale vasculaire malformaties zijn er ook de enkelvoudige aangeboren vaatafwijkingen zoals de veneuze, lymfatisch en arterioveneuze vaatmalformatie met elk hun eigen typische kliniek, beloop en klachten/complicaties.¹ Alhoewel deze aandoeningen congenitaal aanwezig zijn, worden ze niet altijd direct na de geboorte ontdekt.

Enkele specifieke aangeboren vaatafwijkingen

De ooievaarsbeet, ook wel de nevus van Unna genoemd, wordt bij 30% van neonaten gezien en betreft een CM-achtige aandoening in de nek. De *angels kiss* is een vergelijkbare erythemateuze maculeuze afwijking centraal op het voorhoofd, soms uitlopend naar de beide bovenoogleden en richting neus. Dit zijn onschuldige aandoeningen, die met name in het gelaat vóór de leeftijd van twee jaar vanzelf verminderen en verdwijnen. In de nek blijft de macula vaak wel zichtbaar maar zal door de haargroei snel minder prominent worden. Ooievaarsbeten hebben voor de patiënt in kwestie geen consequenties. Bij aberrant verloop of beloop kan het toch nuttig zijn patiënt door te verwijzen naar mensen met ervaring op dit gebied.

De cutis marmorata telangiectasia congenita (CMTC) ook wel het van-lohuizensyndroom genoemd is een vasculaire aandoening die bij de geboorte aanwezig is en op dat moment eigenlijk ook maximaal en soms zeer indrukwekkend kan zijn (figuur 6). De afwijkingen kunnen uitgebreid of gelokaliseerd zijn en bestaan uit een marmerachtig patroon van livide, donkere huidgebieden met soms ook een atrofisch (ulceratief) aspect, in het spectrum van een livedo beeld. Soms zijn geassocieerde kenmerken beschreven zoals hypo- of hypertrofie van een lidmaat, maar in zijn algemeenheid is CMTC geen reden voor intensieve screening van een zuigeling en herstelt het beeld vaak heel netjes. Met betrekking tot de oorzaak wordt nog in het duister getast.²²

CONCLUSIE

Aangeboren vaatafwijkingen bij de neonat, vaat-tumoren en vaatanomalieën, vormen een bijzondere groep aandoeningen die vaak specifieke expertise behoeven voor diagnostiek en behandeling, ter voorkoming van complicaties of soms gewoon ter geruststelling van de ouders. Centreren van patientenzorgactiviteiten geeft kennis en ervaring die essentieel is voor deze zeldzame aandoeningen en kan onnodige interventies voorkomen. Anno 2015 is laagdrempelige digitale consultatie van expertisecentra eenvoudig en kan doelmatig verwezen worden naar (een groep van) artsen met een ruime ervaring met de aandoening van de patiënt.



Figuur 6. Neonaat met CMTC.

LITERATUUR

1. Zweep HP, Rieu PN, Die CE van, et al. Hemangiomen en congenitale vasculaire malformaties, classificatie en diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1072-7.
2. http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904
3. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170:907-13.
4. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *Engl J Med* 2008;358:2649-51.
5. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010;146:1235-9.
6. Hermans DJ, Boezeman JB, Kerkhof PC van de, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009;19:152-6.
7. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447-1456.
8. Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010;157:789-94.
9. Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, et al. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1791-800.
10. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1643-8.
11. Chang L, Ma G, Jin Y, et al. Recurrence of infantile hemangioma after termination of propranolol treatment. *Ann Plast Surg* 2014;72:173-5.
12. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168:837-43.
13. Langley A, Pope E. Propranolol and Central Nervous System Function: Potential Implications for Pediatric Patients with Infantile Hemangiomas. *Br J Dermatol* 2014 Sep [Epub ahead of print]
14. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:875-82.
15. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997;130:631-40.

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

SAMENVATTING

Aangeboren vaatafwijkingen zoals infantiele hemangiomen en andere vaatafwijkingen, zijn een bijzondere groep van aandoeningen bij de neonaat. Differentiële diagnostiek, behandeling en zorg voor de patiënt vereisen specifieke deskundigheid om complicaties te voorkomen, ouders gerust te stellen of te informeren en bovendien onnodige ingrepen te voorkomen. Kennis over genetica en de behandeling breidt uit. Centralisering van patiëntenzorgactiviteiten geeft de ervaring die essentieel is voor zorg voor deze patiëntengroep.

SUMMARY

Congenital vascular abnormalities like infantile hemangiomas and other vascular anomalies are a special group of disorders in neonates. Differential diagnosis, treatment and patient care require specific expertise in order to prevent complications, to reassure or inform the parents and more over to avoid unnecessary interventions. Knowledge about genetics and treatment is expanding. Centralization of patient care activities gives the experience that is essential for care in this group of patients.

VERENIGING

BESTUUR

Samenvatting Toekomst Academische Dermatologie

Vrijdag 21 november,
Domus Medica Utrecht

Bibi van Montfrans¹, Carla Bruijnzeel-Koomen², Marcel Jonkman³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Groningen

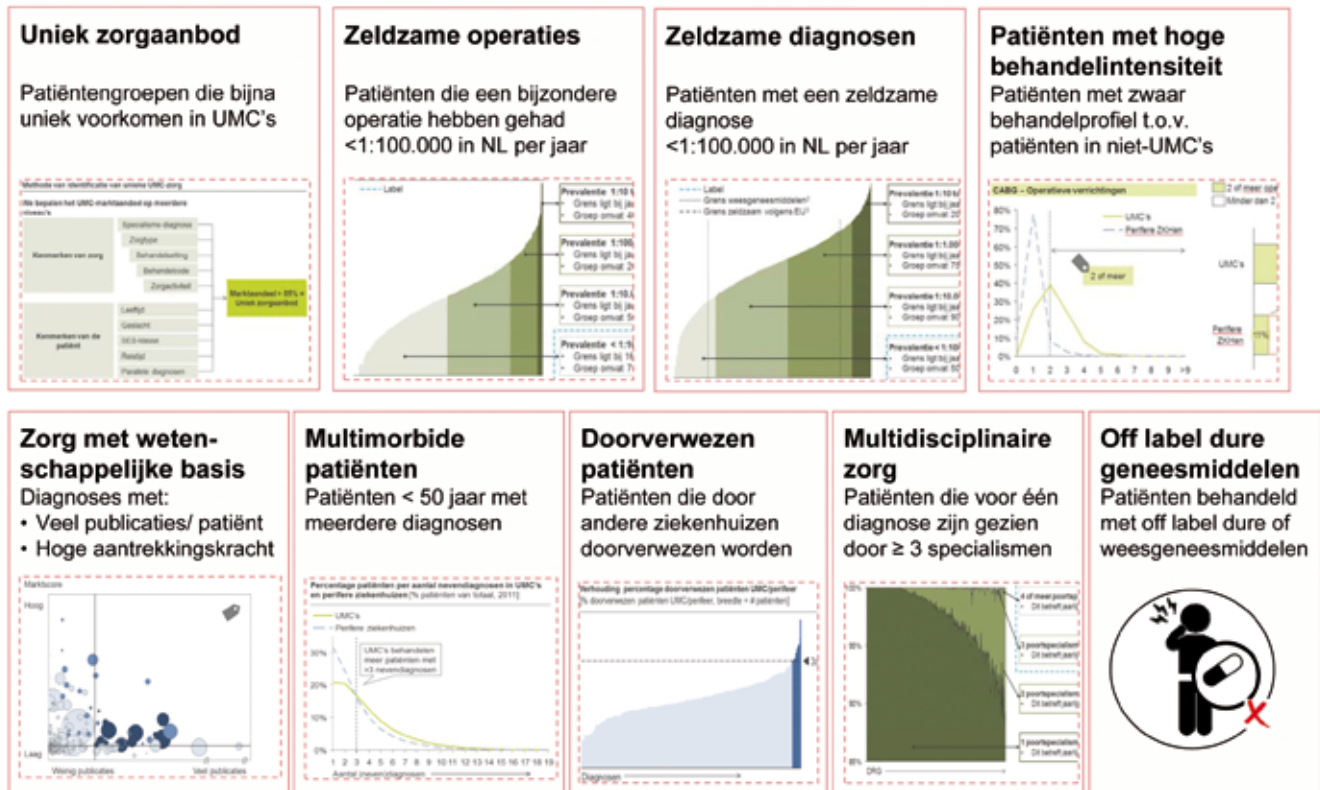
Naar deze bijeenkomst op een zonnige novemberdag waren 50 dermatologen gekomen, afkomstig van de umc's, maar ook de Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ), algemene ziekenhuizen en ZBC's. Carla Bruijnzeel-Koomen en Marcel Jonkman hadden deze dag georganiseerd om te anticiperen op de nieuwe zorgwet die het krachtenveld tussen overheid, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en verzekerden zodanig zal veranderen dat de verdeling van dermatologische zorg tussen universitaire en perifere kliniek in beweging zal komen, met gevolgen voor onderzoek, onderwijs en opleiding. Het programma bestond uit de visie van achtereenvolgens de overheid, de universitaire zorgaanbieders, de verzekeraars gevolgd door de visie van de academische dermatologen.

Na het openingswoord van Carla Bruijnzeel sprak Fred Krapels, plaatsvervangend-directeur curatieve zorg van VWS. Krapels feliciteerde de NVDV met het initiatief en het fraaie programma van deze dag, dat als voorbeeld kon dienen voor andere medische disciplines: "Juist in een dialoog met verschillende partijen kun je je als medisch specialist op de toekomst voorbereiden." De overheid wil een uitgavereductie bereiken voor de zorg. Hij haalde het akkoord medische specialistische zorg 2013 (<http://www.rijksoverheid.nl/ministeries/vws/nieuws/2013/07/16/onderhandelingsresultaten-schippers-met-ziekenhuizen-medisch-specialisten-zelfstandige-behandelcentra-ggz-en-huisartsen.html>) aan, waarin staat dat het groeipercantage van de zorguitgaven verder wordt teruggebracht:

naar 1,5% in 2014 en 1% per jaar van 2015 tot en met 2017. Dus de € 70 miljard (12% van het bruto binnenlands product), die we nu jaarlijks aan de totale zorg en de € 23 miljard die we aan de curatieve zorg besteden, moet niet veel méér worden. Uitgavereductie wil men bereiken door het terugdringen van ongewenste praktijkvariatie, doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen en uitvoeren van behandelingen, inzet op klinisch evaluatieonderzoek en het uitbreiden van kwaliteitsregistraties. Er zullen geen ingrepen in het verzekerde basiszorgpakket worden gedaan. Ook besprak hij de positioneringsnota universitair medische centra (http://www.nfu.nl/img/pdf/14_6107_VWS_kamerbrief_positioneringsnota-umcs.pdf). In deze nota wordt een definitie van de topreferente functie gegeven, met kennisinfrastructuur, vernieuwend, multidisciplinair en continuïteit van zorg als kernwoorden. Hij vertelde over het Citrienfonds dat is opgericht (komende vijf jaar in totaal € 25 miljoen), waarbij de UMC's in nauw overleg met VWS, projecten zullen uitvoeren op het gebied van onder andere registratie aan de bron, regionale oncologische samenwerking, patiëntveiligheid en e-health. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) is gestart met het programma ROBIJN (Rijks Overheids Bijdrage IJverig Nageplozen), met als doel het integraal transparant maken van kosten en opbrengsten van de publieke taken van de UMC's, het definiëren van de publieke taken van de UMC's en het scherper definiëren van de topreferente functie. Voor de complexe of academische patiëntenzorg ontvangen de acht UMC's ongeveer € 900 miljoen per jaar, de zogenoemde academische component. Emmy van der Hoeven, projectleider ROBIJN, toonde ons de criteria voor academische patiëntenzorg, waarmee de besteding van dit geld zichtbaar gemaakt kan worden (figuur 1). Ten slotte is het TopZorg-programma gestart bij ZonMw waarin wordt



Negen labels academische patiënten



onderzocht in hoeverre de combinatie van specifieke vormen van zorg met voornamelijk klinisch wetenschappelijk onderzoek bij enkele niet-UMC's (met name STZ-ziekenhuizen) in aanmerking komt voor bijzondere financiering. Voor dit TopZorg-programma zijn het St. Antonius Ziekenhuis (cardiologie), het St. Elisabeth Ziekenhuis (neurologie) en het Oogziekenhuis geselecteerd en is de komende vier jaar in totaal € 30 miljoen beschikbaar. Na afloop van het TopZorg-programma, in 2018, zal er een besluit worden genomen over het al dan niet bekostigen van deze combinatie van zeer specialistische zorg en onderzoek bij STZ-ziekenhuizen uit de academische component. De UMC's werken aan een proces van afstemming/taakverdeling en concentratie van zorg en onderzoek door erkenning van topreferente centra en expertisecentra zeldzame ziekten. De NFU ziet een regierol in de regio weggelegd voor de UMC's. Onderzoek van basiszorg kan door middel van samenwerking met de tweede lijn worden opgepakt. De NFU geeft aan dat uit recent onderzoek blijkt dat elke euro die geïnvesteerd wordt in wetenschappelijk onderzoek, globaal leidt tot vier euro toegevoegde waarde (*Gross Value Added*, GVA) in de regionale economie. De UMC's geven een impuls aan de kenniseconomie en zijn ook met circa 70.000 werknemers grote werkgevers. Margo Smits, medisch adviseur Achmea, gebruikte het buzz-woord 'focus'. Focus bij elke zorgaanbieder op het pakket van zorgaanbod zal de kwaliteit ver-

hogen en de kans op fouten verminderen, en naar verwachting ook de kosten verlagen. Achmea wil de chronische zorg geheel en de basiszorg gedeeltelijk niet meer bij de UMC's inkopen, Smits verwacht dat de complexe zorg die nog in de tweede lijn zit naar de UMC's zal verschuiven. Ria Stegehuis, directeur Zorg bij Menzis, legde uit dat Menzis vooral inzet op substitutie, verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid de komende jaren. Zij verwacht dat het zorgpakket van een UMC afhankelijk is van het aanbod in de regio: de ziekenhuisdichtheid in Oost-Groningen is bijvoorbeeld niet die van Den Haag. Opvallend was dat de vertegenwoordigers van beide zorgverzekeraars de NVDV opriep om met hen in gesprek te gaan.

De mogelijke consequenties van herverdeling van basiszorg voor opleiding en onderwijs werden door Vigfus Sigurdsson, voorzitter van het concilium, besproken. Hij schetste drie scenario's, waarvan variant 2 mogelijk het meest waarschijnlijk wordt: de aios zal de helft van de opleidingstijd in het UMC doorbrengen en de andere helft in de perifere opleidingsklinieken. Rick Hoekzema stelde voor om ook de academische dermatologen deels te laten werken in omliggende centra, om hun kennis en vaardigheden op peil te houden en dus om goede opleiders te kunnen blijven. Hij verwacht dat de UMC-afdelingen iets gaan krimpen omdat het volume van de verplaatste basiszorg niet geheel



zal worden opgevuld door aangetrokken complexe zorg. Maarten Vermeer brak een lans voor het dermatologisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland; hij gaf aan dat als de UMC's zich alleen moeten concentreren op de diagnosen die vallen onder het topreferente centrum dat afdelingen zo klein worden dat er veel geld bij moet om onderzoek aan de betreffende thema's te kunnen blijven doen. Elke de Jong en Marcel Jonkman vertelden over respectievelijk de vorming van een regionaal netwerk voor klinisch onderzoek (psoriasis) en het uitwisselen van medisch specialisten met een regionaal algemeen ziekenhuis. Marcel Jonkman gaf aan dat basiszorgexpertise onder UMC-dermatologen behouden dient te blijven, enerzijds door een deel van de dermatologische basiszorg in de UMC's te houden voor onderwijs en opleidingsdoeleinden, en anderzijds door op basis van hetzelfde salaris te werken in een regionaal ziekenhuis, zoals in Oost-Groningen met de Ommelander Zorg Groep (OZG). Bibi van Montfrans vertelde over het

'afvloeien' van de variceszorg uit het VUmc, omdat dit door Achmea was bestempeld als zijnde te verplaatsen basiszorg. Om in de toekomst (enigszins) de regie te houden pleitte zij ervoor dat de NVDV-leden, of in ieder de geval de betreffende dermatologen, zelf moeten definiëren wat basiszorg en wat complexe zorg is. Als academische en perifere klinieken hun focus goed stellen, zullen de patiënten vanzelf volgen.

De conclusie van de dag was dat deze zeer informatief was. Het was een eerste aanzet om verder na te denken over mogelijke consequenties van de strategie die VWS en de verzekeraars de komende jaren gaan hanteren. Er is veel aan het veranderen, komend jaar gaat de NVDV *haar* strategie verder vormgeven, waarbij het bestuur, het collegium, het concilium, de BBC en alle domeingroepen zij aan zij zullen samenwerken. Het is geen overbodige luxe een dag als deze volgend jaar te herhalen.

Nationale Huidkankerday: doe allemaal mee! Zaterdag 30 mei 2015

E.R.M. de Haas¹, J.B. Terra²

1. Dermatoloog, Erasmus MC Rotterdam, voorzitter Domeingroep Oncologie
2. Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, lid Domeingroep Oncologie en voorzitter PR Commissie NVDV

Correspondentieadres:

Mr. dr. Ellen de Haas

Dr. Jorrit Terra

E-mail: e.r.m.dehaas@erasmusmc.nl en

j.b.terra@umcg.nl

De Nationale Huidkankerday is in korte tijd uitgegroeid tot een begrip. Na de succesvolle jaren 2013 en 2014 willen we weer een stap vooruitzetten. Was er vorig jaar nog een enkele witte vlak op de landkaart – zijnde een provincie zonder deelnemende dermatologische praktijken – wil de domeingroep oncologie dit jaar graag een landelijk dekkend netwerk zien. Noteer de datum in uw agenda: zaterdag 30 mei 2015 en geef u op via <https://nvdv.exata.nl/questionnaire/3227/maatschappen-inschrijfformulier>.

In overleg met het bestuur heeft de domeingroep oncologie in de organisatie van deze dag een leidende rol, daarbij ondersteund door de PR Commissie van de NVDV. Ons doel is tweeledig:

- Het verhogen van de awareness betreffende huidkanker, de voorstadia ervan en de risico's op het krijgen van huidkanker: de domeingroep vindt bewustzijn en secundaire preventie van groot belang.
- De dermatoloog is protocolhouder voor de behandeling van huidkanker. De dermatoloog kan met zijn of haar expertise en breed therapeutisch arsenaal de huidkankerepidemie goed aan.

Op zaterdag 30 mei hopen we dat zoveel mogelijk dermatologische afdelingen en ZBC's hun deuren open zetten om kosteloos de huid te checken van mensen die zich daarvoor vooraf hebben aangemeld. De bevindingen registreert de dermatoloog buiten een EPD/statussysteem. Vindt de dermatoloog een afwijking dan adviseert hij de patiënt een afspraak te maken bij de huisarts. Indien de huisarts de afwijking niet zelf behandelt, kan de huisarts de patiënt doorverwijzen naar een dermatoloog.

ENKELE CIJFERS EN KERNBODSCHAPPEN

De Nationale Huidkankerday zit 'in de lift': het aantal deelnemende praktijken groeide van 53 (2013) naar meer dan 80 (2014). Het aantal inschrijvingen voor huidcontrole verdubbelde van ongeveer 3.000 (2013) naar ruim 6.000 (2014). Het aantal voor melanoom suspecte afwijkingen steeg van 30 (2013) naar 70 (2014). Het zijn deze aanstekelijke en stimulerende groeicijfers die ons doen hopen op een nog groter succes in 2015. In tegenstelling tot in de voorgaande jaren, gedooft de NHG de actie. Mede op verzoek van dermatologen vanuit het land bestaat nu ook de mogelijkheid om huisartsen uit uw regio actief te betrekken bij deze dag. Tevens is de steun van het KWF Kankerbestrijding bij deze campagne een heuglijk nieuw feit.

We willen benadrukken dat het opsporen van huidkanker pure winst is, maar vanuit campagneoogpunt is dat bijzaak. Het gaat eerst en vooral om het verhogen van het publieke bewustzijn over huidkanker en het belang van regelmatige huidcontrole. Voorkomen is beter dan genezen. Het is noodzakelijk te zorgen voor een goede bescherming van de huid tijdens zonnen, recreatie, sporten of werken. Die noodzaak wordt bevestigd door het sterk toenemende aantal mensen met huidkanker. In tien jaar tijd is het aantal mensen dat voor het eerst de diagnose huidkanker krijgt verdrievoudigd van 15.000 naar bijna 50.000 personen (2013). In 2000 overleden 470 patiënten aan de ziekte, nu zijn het er jaarlijks ongeveer duizend.

In de communicatie over 'huidkanker' heeft de domeingroep oncologie een reeks 'kernboodschappen' verwoord: kernachtige feiten over huidkanker, zonbescherming en therapeutische opties. Zie kader voor een samenvatting van deze kernboodschappen. In onze ervaring heeft die lijst 'kernboodschappen' zijn waarde bewezen: de kort en krachtige verwoording van kernboodschappen helpt dermatologen in het 'zenden' van een eenduidige boodschap en vereenvoudigt de communicatie met en voorlichting aan de patiënt.



KERNBOODSCHAPPEN HUIDKANKER

Epidemie:

- Huidkanker is nog steeds een epidemie.
- Huidkanker is een chronische ziekte.

Risicogroepen:

- Je hoeft niet op het strand te liggen om veel zonexpositie te hebben.
- De 'vergeten' groepen met chronische zonexpositie: buitensporter, buitenwerker, hobbyist (fietser, tuinier), kale jonge man en oudere man.
- Het gebruik van de zonnebank is helaas nog steeds sociaal geaccepteerd.
- Het gebruik van de zonnebank verhoogt de kans op het ontwikkelen van een melanoom.
- Hoger risico op huidkanker bij intermitterende heftige zonexpositie (zonvakanties).
- Zonverbranding op jonge leeftijd verhoogt risico BCC.

Zongedrag:

- Zon is ook goed voor de mens (algeheel welbevinden, vitamine D).
- Ga verstandig om met de zon.
- Goede zonprotectie is investering in de toekomst.
- Goede zonprotectie voorkomt versnelde veroudering van de huid.

Therapeutische opties:

- De dermatoloog heeft een breed scala aan behandelmogelijkheden voor huidkanker en kiest samen met de patiënt de beste therapie (op maat gesneden).
- Behandelopties voor huidkanker variëren van smeren tot snijden.
- Preventief verwijderen van goedaardige moedervlekken heeft geen meerwaarde.
- Voor complexe tumoren kent de dermatoloog ook de nieuwste behandelmogelijkheden.

12^e hoofd-halskankersymposium in het Antoni van Leeuwenhoek

Op 9 en 10 april 2015 organiseert de afdeling Hoofd-halsoncologie en -chirurgie van het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam het 12e hoofd-halskankersymposium. Het symposium focust op de multidisciplinaire aspecten van diagnostiek en behandeling van huidtumoren in het hoofd-halsgebied. Het aantal huidtumoren neemt de laatste jaren aanzienlijk toe in Nederland en tijdige herkenning en adequate behandeling zijn bepalend voor een betere prognose. De multidisciplinaire benadering van deze tumoren vormt daar een essentieel onderdeel van en zal tijdens dit symposium uitvoerig aan de orde worden gesteld door dermatologen, hoofd-halschirurgen, algemeen en reconstructief chirurgen, internisten en radiotherapeuten. De nieuwste inzichten in de behandeling en biologie van huidkanker in het hoofd-halsgebied zullen aan bod komen tijdens de voordrachten en casusbesprekingen. Meer informatie over het symposium vindt u op www.hoofdhalskanker.info/skinsymposium.