

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 Figeeweg 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

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 26 juni 2015 267

ARTIKELN

Compressietherapie, niet altijd wat het lijkt	273
Wondgenezing en tissue engineering	275
Genezing van de insulineallergie is mogelijk: hyposensibilisatie	278
Conserveermiddelenallergie: voorbeeld van het belang van registratie	281
Allergie voor metalen in orthopedisch prothesemateriaal	284
Solaire urticaria	287
Netelige penicillinerestanten	291
Non-melanoma huidkanker bij kwetsbare ouderen: bezint eer ge begint	293
Imiquimodbehandeling bij lentigo maligna	297
Lupus met diepgang	303
Op het spoor van cutane lupus erythematosus	306
Subacute cutane lupus erythematosus – twee bijzondere beelden	309
Vier bijzondere gezichten van sarcoidose	313
Een gekleurd beeld van cheilitis granulomatosa	318
Een bijzonder geval van nagelloslating	321
Bulten in de baardstreek	323
‘Gewoon’ herpes?	325
Wat was hier de ‘hoofd’zaak?	329

VERENIGING

Taakherschikking en het uitvoeren van voorbehouden
handelingen 335

AFBEELDING OMSLAG

De Amstel bij dageraad

Foto: M. Wintzen

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 26 juni 2015

Beste collega's

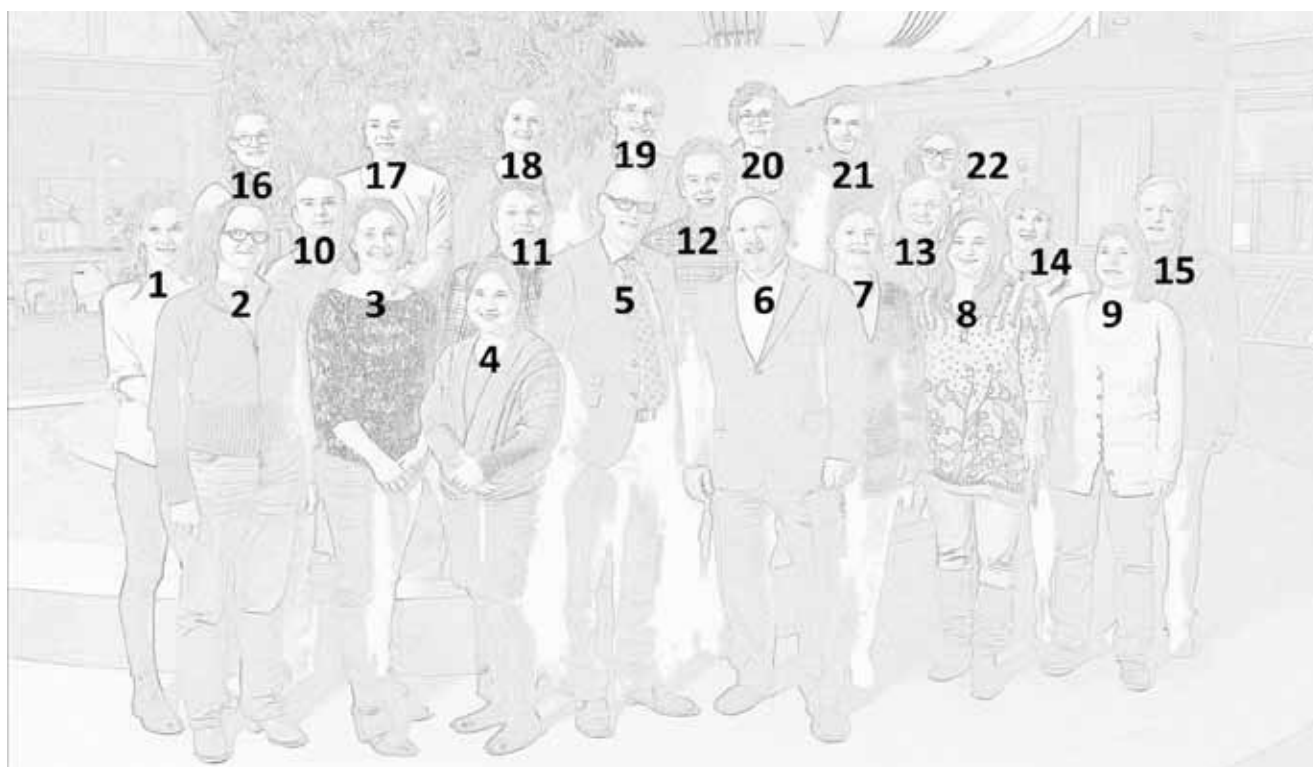
De foto van de Amstel op de omslag van dit themanummer werd op een waterkoude maartse ochtend gemaakt door collega Marjolein Wintzen. Het ontbrekende verkeer op de dijk en de oude boerderijen achter de rietkragen zorgen voor een tijdloos plaatje, een stilleven dat ook honderd jaar geleden vastgelegd had kunnen zijn. Anno 2015 wordt de Amstel in overleggen over de Alliantie AMC-VUmc steevast genoemd als 'te overbruggen' symbolische scheidslijn tussen beide Amsterdamse UMC's. Sceptici hebben het daarbij hardnekkig over 'de overkant', terwijl optimisten dromen van één groot Harvard aan de Amstel. Hoe dan ook gaat deze wetenschappelijke vergadering van de NVDV de boeken in als de laatste in het VUmc, die aan één oever georganiseerd werd. Volgend jaar geldt hetzelfde voor het AMC, waar collega Menno de Rie uw gastheer zal zijn. De kans is overigens groot dat de bestuurlijke fusie van beide huizen dan al een feit is en steeds meer medewerkers met regelmaat de Amstel oversteken, werkzaam op beide locaties van het Universitair Medisch Centrum Amsterdam.

De serene rust, die uitgaat van de bijna rimpelloze Amstel op de foto, kan ook worden gezien als stilte voor de storm. Niet alleen de Amsterdamse fusieperiodes zullen nog stof doen opwaaien, ook op ande-

re fronten verandert het landschap rond de (nu nog) acht UMC's in rap tempo. Overheid en zorgverzekeraars vinden dat de academische centra zich moeten concentreren op topreferente zorg en de minder complexe zorg moeten afstoten (de hiervoor bedachte leus 'versterking portfolio' is een bijna ontroerend eufemisme). Dit scenario is voor universitaire vakgroepen in veel opzichten bedreigend (productiedaling en overblijvende 'dure' patiënten waardoor rode cijfers, krimpemde stafformatie, onvoldoende capaciteit voor aios en coassistenten, verarming van het palet aan ziektebeelden en daardoor onvoldoende brede kennis en ervaring bij academische stafleden, minder wetenschappelijke output). Ook vraag ik mij af welke perifere collega's in de toekomst nog wetenschappelijke vergaderingen van de NVDV zullen bezoeken als daar alleen 'topreferente postzegels' worden besproken. Vandaag presenteren wij daarom als tegenbeweging casuïstiek, die u gewoon in uw dagelijkse praktijk kunt tegenkomen: ulcus cruris, wondgenezing en littekens, contactallergieën en urticaria, oncologie en andere 'gewone en toch bijzondere' dermatosen passeren de revue.

Namens medeorganisatoren Marjolein Wintzen en Bibi van Montfrans wens ik u een leerzame en plezierige dag toe.

Prof. dr. Rick Hoekzema



Staf en aios van de afdeling dermatologie VUmc (februari 2015). 1. Sanne Karsten (aios), 2. prof. dr. ir. Jacqueline Dekker (aios), 3. dr. Bibi van Montfrans (dermatoloog), 4. Yoony Gent (aios), 5. prof. dr. Menno de Rie (dermatoloog), 6. prof. dr. Rick Hoekzema (dermatoloog), 7. dr. Marjolein Wintzen (dermatoloog), 8. Myrte Stok (aios), 9. prof. dr. Sue Gibbs (celbioloog), 10. Niels Deenen (aios), 11. dr. Marcel Bekkenk (dermatoloog), 12. dr. Edwin van Leent (dermatoloog), 13. Jan Bakker (klinisch arbeidsgeneeskundige), 14. dr. Edith de Boer (dermatoloog), 15. dr. Henk Sillevs Smitt (dermatoloog), 16. dr. Clarissa Vergunst (aios), 17. Marlinde van Esch (aios), 18. Irene Holtslag (aios), 19. prof. dr. Thomas Rustemeyer (dermatoloog), 20. Alissa Hartog (aios), 21. Thierry Sampimon (aios), 22. Sylvie Franken (dermatoloog). **Niet aanwezig op de foto:** dr. Jonathan Kadouch (aios), Yael Kon (aios), Stefanie Peninga (aios), dr. Annelinde Terlouw (aios), dr. Sara van Velsen (aios), Liselot Vink (aios) en Ingrid van Wessel (aios).

**PROGRAMMA 335E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE****VRIJDAG 26 JUNI 2015****LOCATIE**VUmc
Amsterdam

9.00 – 9.30

Ontvangst

9.30 – 9.40

Opening: R. Hoekzema**9.40 – 10.25****WONDGENEZING EN TISSUE ENGINEERING: WAT BRENGT DE TOEKOMST?****Compressietherapie, niet altijd wat het lijkt***E.M. de Boer***Huidsubstituten 'op maat' voor ulcera en brandwonden***S. Gibbs***De chronische wond en haar revascularisatie: een lastig duo***E. Weijers***Littekens nader onderzocht***L.J. van den Broek***'Skin-on-a-chip' en de weg naar een therapie op maat***L.I.J.C. Bergers***10.25 – 11.10****VERDACHTE CONTACTEN: OPSPORING VERZOCHT!****Een oplossing voor insulineallergie***T.M.O. Sampimon***Conserveermiddelallergie***J.M. Dekker***Metaalallergie***N.P.J. de Graaf*

11.10 – 11.30

Koffie/theepauze**11.30 – 12.00****URTICARIA, EEN NETELIGE DIAGNOSE****Solaire urticaria***A. Terlou***Netelige penicillinerestanten***Y. Kon*

12.00 – 13.00

Huishoudelijke vergadering NVDV

13.00 – 14.00

Lunch

14.00 – 15.00 'DOEN OF LATEN' IN DE DERMATO-ONCOLOGIE

Het lentigo maligna opnieuw belicht

C. van Montfrans

Non-melanoma huidkanker bij kwetsbare ouderen: bezint eer ge begint

I.J.M. Holtslag

Imiquimod voor lentigo maligna: de voors en tegens

D.C.K.S. Tio

15.00 – 15.20

Koffie/theepauze

15.20 – 16.30 DERMATOLOGISCHE ZIEKTEBEELDEN: 'GEWOON EN TÓCH BIJZONDER'

Lupus met diepgang

A.J.A. Hartog

Op het spoor van cutane lupus erythematosus

N.J. Deenen

Subacute cutane lupus erythematosus – twee bijzondere beelden

Y. Gent

Vier bijzondere gezichten van sarcoïdose

M. van Esch

Een gekleurd beeld van cheilitis granulomatosa

M.M. Stok

Een bijzonder geval van nagelloslating

L. Vink

Bulten in de baardstreek

L. Vink

'Gewoon' herpes?

S.M.A. Karsten

Wat was hier de 'hoofd'zaak?

T.M.O. Sampimon

16.30

Afsluiting door R. Hoekzema, gevolgd door borrel

SPONSORS

Abbvie, Amiral, Galderma, Janssen Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer

ARTIKELN

Compressietherapie, niet altijd wat het lijkt

E.M. de Boer¹, M.J.M Geerkens², C.S. Blok³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Master student geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam

³ Projectcoördinator, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. E.M. de Boer

VUmc

Afdeling Dermatologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: em.dboer@vumc.nl

Bij veel patiënten is de aanwezigheid van oedeem in de benen een belangrijke reden dat genezing traag verloopt of uitblijft, waardoor klachten blijven bestaan en de kwaliteit van leven wordt beïnvloed. Bekende voorbeelden zijn thromboflebitis, (lipo)dermatosclerose, stasis eczeem, lymfoedeem, erysipelas en natuurlijk ulcus cruris. Compressietherapie is geïndiceerd in al deze gevallen en bewezen effectief bij de behandeling van ulcus cruris venosum.¹ In onze recente richtlijn van de NVDV wordt daarnaast vermeld dat er onder dermatologen consensus heerst over de noodzaak van compressie na erysipelas.¹ Ook bij 'niet-flebologische' patiënten kan oedeemvorming ontstaan, zoals reactief oedeem na een trauma of na een interventie van een maligniteit aan het been of in het kader van een inflammatoire dermatose of een infectie.

Over de verschillende materialen die gebruikt kunnen worden voor compressietherapie is al veel gedebatteerd en geschreven. In feite is de conclusie dat de materiaalkeuze van zwachtels minder belangrijk is dan de techniek van verbinden om adequate druk te verkrijgen en daarmee optimaal effect. Voor het aanleggen van een goed compressieverband zijn

scholing, bekwaamheid en ervaring vereist.^{1,2} In onze polikliniek voor flebologie zien wij patiënten met therapieresistente ulcera cruris/crurum, verwezen voor tertiaire beoordeling en eventuele behandeling met autologe full-thickness huidtransplantaten (Tiscover).³

Wij beschrijven een aantal patiënten met stagnerende wondgenezing ondanks compressietherapie in de vorm van zwachtels of elastische kousen. In tabel 1 worden de kenmerken van de patiënten en de ulcera weergegeven en de tijdsduur van ulceratie vóór verwijzing en tot genezing.

Alle patiënten werden behandeld met eenvoudige wondbedekkers en op maat gesneden ambulante compressie met kortrekskleefpleisterverbanden (Panelast®, Lohmann Rauscher, Almere). Aanvullend werden, op indicatie, pelottes of over het verband heen aangebrachte niet-elastische pleisters voor plaatselijke drukverhoging toegepast. De ulcera toonden genezingstendens en gingen binnen acceptabele tijd dicht.

Er is klaarblijkelijk onvoldoende bewustzijn onder behandelaars dat de goed bedoelde opdracht compressietherapie toe te passen niet steeds leidt tot adequate compressie. Deze 'schijnbare' compressietherapie kan leiden tot onnodige belasting van patiënten en kosten in de zorg. Patiënten verdienen compressietherapie van optimale kwaliteit.

LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Veneuze pathologie, varices, diep veneuze ziekte, ulcus cruris, compressietherapie. NVDV 2014:1-267.
2. Zarchi K, Jemec GB. Delivery of compression therapy for venous leg ulcers. *JAMA Dermatol* 2014;150:730-6.
3. Blok CS, Vink L, Boer EM de, et al. Autologous skin substitute for hard-to-heal ulcers: Retrospective analysis on safety, applicability, and efficacy in an outpatient and hospitalized setting. *Wound Repair Regen* 2013;21:667-76.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken vóór therapie en genezingsduur van ulcera cruris onder compressietherapie.

Patiënt	Type ulcus	Flebologische data	Maat: cm	Bestaansduur	Duur tot dicht
M: 49j	venosum	PTS, factor V Leiden	1 x 1,5	3 mnd	9 wk
V: 92j	venosa	VSM insuff	4 x 2,6 1,9 x 1,7	6 mnd	5 wk
V: 82j	ateriovenosum	E/A: 1.2, mobiliteit enkel beperkt, polyneuropathie, VSP insuff	1,5 x 0,5	4 mnd	4 wk
V: 68j	venosum	VSM strip, arthrodese enkel, spierreuma	1,4 x 0,8	18 mnd	9 wk
M: 80j	postradiatie i.v.m. hooggradig myxofibroom	huidtransplantaties, hyperbare O ₂	1,8 x 1,1 1,0 x 0,8	4 jr	4 wk
M: 65j	traumatisch bij oedeem	M Waldenstrom, hartlijden	3 x 1,7	7 mnd	6 wk
M: 53j	venosa L + R	DM, VNUS VSM bdz., DVT L, hypertensie	L: 0,6 x 1,0 R: 4,8 x 1,8	11 mnd	L: 8 wk R: 4 mnd
V: 61j	venosa L + R	L: VSP insuf R: VSM + VSP insuf	L: 5 x 6 R: 2 x 2	6 mnd	L: 7 wk R: 5 wk
M: 30j	venosum	voetstand OK VSP insuf	1 x 1	2jr	2 wk
V: 74j	venosa	VSM insuf	4 x 2,6 1,9 x 1,7	enkele mnd	5 wk
M: 69j	venosa	PTS, hypertensie	6 x 5,5 9 x 5,5	6 mnd	10 wk

SAMENVATTING

Compressietherapie, de hoeksteen van behandeling van alle flebologische patiënten met oedeem, zeker in geval van ulcus cruris, blijkt in de praktijk vaak niet optimaal uitgevoerd te worden. Wij beschrijven een aantal patiënten met ulcera cruris, eerder als therapieresistent aangemerkt ondanks compressietherapie, die genazen met compressietherapie alleen. Bewustwording van de tekortkomingen in de uitvoering van compressie is nodig om betere kwaliteit te leveren.

TREFWOORDEN

adequate compressietherapie – oedeemreductie – ulcus cruris

SUMMARY

Compression therapy, the mainstay of all treatment for all patients with oedema, especially in those with leg ulcers, is often not optimally applied. We describe several patients with leg ulcers who were labeled as therapy resistant despite compression, who healed with compression alone. Realizing that there are shortcomings in the application of compression therapy is necessary to improve the quality of leg ulcer care.

KEYWORDS

adequate compression therapy – reduction of edema – leg ulcer

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Wondgenezing en tissue engineering

S. Gibbs¹, C.S. Blok², L.J. van den Broek³, E.M. Weijers³, L.I.J.C. Bergers³, G.C. Limandjaja³,
F.B. Niessen⁴, C. van Montfrans¹, E.M. de Boer¹

¹ Dermatoloog, afdelingen Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Projectcoördinator, A-Skin

³ Post-doc onderzoekers, VU medisch centrum, Amsterdam

⁴ Plastisch chirurg, afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentie adres:

Susan Gibbs

VU medisch centrum

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

Tel.: 020 444 28 15

E-mail: S.Gibbs@vumc.nl

Belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de wondgenezing en tissue engineering hebben geresulteerd in uitgebreid translationeel onderzoek binnen de afdeling Dermatologie van het VU medisch centrum. Dit onderzoek dankt zijn bestaan aan de uitstekende samenwerking tussen celbiologen in het onderzoekslaboratorium en de dermatologen en plastisch chirurgen gespecialiseerd in de flebologie, dermatochirurgische technieken en littekenvorming. Naast de ontwikkeling van op cellen berustende behandelingen voor hardnekkige wonden, ligt het zwaartepunt ook op de ontwikkeling van natuurgetrouwe humane in-vitromodellen. Met deze modellen wordt de pathofysiologie van verschillende huidziekten bijvoorbeeld ulcera, hypertrofische en keloïdlittekenvorming, onderzocht. Het Europese belang van dit onderzoek is groot vanwege de steeds strengere wetgeving met betrekking tot het gebruik van dierproeven. In dit artikel geven wij een overzicht van ons werk binnen de regeneratieve geneeskunde en tissue engineering, gericht op nieuwe ontwikkelingen rond de wondgenezing van de huid.

HUIDSUBSTITUTEN 'OP MAAT' VOOR MOEILIJK TE GENEZEN WONDEN: ULCERA EN BRANDWONDEN

Hier beschrijven wij kort twee voorbeelden van op maat gemaakte huidconstructen voor verschil-

lende soorten wonden. Allereerst hebben wij een autoloog huidconstruct van volledige dikte ontwikkeld (gereconstrueerde epidermis op een dermis die fibroblasten bevat), dat bewezen veilig is voor de genezing van therapieresistente decubitus, (arterio) veneuze, diabetische voet en posttraumatische ulcera.^{1,2} Momenteel loopt een fase 2 gerandomiseerde multicenter klinische studie waarbij de effectiviteit van het autologe huidconstruct onderzocht wordt bij chronische (arterio) veneuze ulcera.

Daarnaast is een huidconstruct (dat het wondbed minder activeert) ontwikkeld voor de behandeling van brandwonden en operatiewonden.³ Dit huidconstruct bestaat uit gekweekte keratinocyten en melanocyten zonder fibroblasten. Met dit construct beogen wij naast wondgenezing de vorming van overmatig granulatieweefsel te verminderen en daarmee de kwaliteit van het uiteindelijke litteken te verbeteren. Een fase 1 klinische studie bij patiënten met brandwonden is zojuist voltooid met dit huidconstruct, de resultaten worden momenteel geanalyseerd.

Aan beide huidconstructen is een zogenoemde *hospital exemption* toegekend om in Nederland patiënten te kunnen behandelen. Om tissue-engineered huidconstructen te mogen toepassen in klinische studies moet voldaan worden aan de Europese regelgeving voor *advanced therapy medicinal products* (ATMP). Voordat een fase 1 klinische studie met tissue-engineered huidconstructen wordt opgezet is het belangrijk dat de translationeel werkzame wetenschapper zich bewust is van de vereisten en de impact hiervan op het design van het onderzoek.

HUMANE LITTEKENMODELLEN KUNNEN GEBRUIKT WORDEN OM VERSCHILLEN TUSSEN NORMALE, HYPERTROFISCHE EN KELOÏDLITTEKENS TE IDENTIFICEREN

Hypertrofische en keloïdlittekens zijn fibrotische littekens die kunnen ontstaan na de genezing van wonden. Deze littekens zijn sterk verdikt, hard, rood en kunnen jeuk en pijn veroorzaken.⁴ Het kan lastig zijn deze littekens te behandelen doordat er een grote kans bestaat dat de littekens terugkomen. Er zijn qua prevalentie, etiologie, locatie en groeipatroon duidelijke verschillen tussen hypertrofische



Kweek van humane huidconstructen. Links: litteken huidmodel van volledige dikte (epidermale en dermale huid-laag). Midden: onderzoeker voert kwaliteitsinspecties uit op huidconstructen. Rechts: fibroblasten celkweek.

en keloïdlittekens. Bij jonge littekens kan het echter moeilijk zijn om hypertrofische en keloïdlittekens uit elkaar te houden.⁴ Histologisch zijn de beide littekens ook lastig te onderscheiden. Sommigen menen dan ook dat keloïdlittekens een meer agressieve vorm van een hypertrofisch litteken zijn.⁵ De pathogenese van zowel hypertrofische als keloïdlittekens is ondanks veel onderzoek grotendeels onbekend. Onderzoek naar de oorzaak van fibrotische littekens wordt bemoeilijkt door gebrek aan relevante humane in-vitromodellen.^{6,7} In dit onderzoek is een littekenmodel ontwikkeld door in vitro een driedimensionaal litteken te reconstrueren. Dit is gedaan met behulp van primaire cellen, geïsoleerd van uitgesneden littekens (normale huid, normotrofische littekens, hypertrofische littekens en keloïden). In deze tissue-engineered littekenmodellen hebben we parameters geïdentificeerd die de normale huid onderscheiden van normotrofische littekens en fibrotische littekens. Beide fibrotische littekenmodellen vertoonden een toegenomen dermale dikte, verhoogde contractie en verhoogde α -SMA-kleuring in vergelijking met de normale huid en normotrofische littekenmodellen. Met name de expressie van extracellulaire matrixgeassocieerde genen en de secretie van inflammatoire factoren lieten verschillen zien tussen fibrotische littekens en normale huid en tussen de twee soorten fibrotische littekens. Ook was de secretie van inflammatoire cytokines lager bij hypertrofische littekens ten opzichte van normotrofische of keloïdlittekens. Deze gegevens tonen aan dat we littekenmodellen kunnen ontwikkelen van verschillende soorten littekens die normale huid, normotrofische littekens, hypertrofische littekens en keloïden van elkaar onderscheiden. Het geeft aan dat de cellen geïsoleerd van littekens hun intrinsieke kenmerken behouden en het suggereert dat de pathogenese van keloïd en hypertrofe littekens verschillend is.

DE INVLOED VAN WONDVOCHT VAN CHRONISCHE WONDEN OP DE ENDOTHEELCELFUNCTIE

Voor optimale wondgenezing is een goede vascularisatie van het wondbed van groot belang. In chronische wonden, die vaak voorkomen bij diabetespatiënten⁸, is de wondgenezing verstoord. Een

wond wordt chronisch genoemd als deze na twaalf weken standaard medische behandeling niet dicht is. In dit onderzoek is het effect van wondvocht van chronische wonden op de endotheelcelfunctie bestudeerd. De huidige hypothese is dat het wondbed van chronische wonden de endotheelcellen niet stimuleert, wat kan leiden tot een verminderde vascularisatie van het wondbed. Wondvocht van chronische (arterio)veneuze wonden is verzameld met behoud van actieve cytokines en groeifactoren.⁹ Eerder hebben we aangetoond dat fibroblasten uit de dermis op dit wondvocht reageren met een verhoogde migratie en een verhoogde secretie van factoren die betrokken zijn bij de wondgenezing.⁹ De reactie van endotheelcellen op het wondvocht van chronische wonden is nog onbekend. In dit onderzoek zijn endotheelcellen blootgesteld aan 0,1-5% wondvocht van chronische wonden. Tevens zijn de cellen met belangrijke proangiogene mediators gestimuleerd. De resultaten van deze studie laten zien dat het wondvocht geen effect heeft op de normale proliferatie van endotheelcellen. Zodra de endotheelcellen geactiveerd worden met een groeifactor is er een lichte afname zichtbaar in de groeifactorgeïnduceerde proliferatie van de cellen door de aanwezigheid van het wondvocht. Overeenkomstige resultaten zijn gevonden in angiogenese experimenten met endotheelcellen. Onder basale omstandigheden heeft het wondvocht van chronische wonden geen effect op de beginnende vaatvorming van endotheelcellen. De aanwezigheid van chronisch wondvocht vermindert echter het totaal aantal vaatjes per oppervlakte-eenheid. De resultaten van deze studie geven een indicatie dat het wondvocht van chronische wonden mogelijk de vascularisatie van het wondbed remt. Momenteel wordt onderzocht welke factoren aanwezig zijn in het wondvocht van chronische wonden. In de toekomst kunnen we deze blokkade mogelijk opheffen en met doelgerichte medicijnen de vascularisatie en het wondherstel verbeteren.

ONTWIKKELING VAN EEN IMMUNOCOMPETENTE SKIN-ON-A-CHIP VOOR EEN OP MAAT GEMAAKTE PERSOONLIJKE BENADERING VAN HUIDZIEKTEN

Het immuunsysteem is betrokken bij veel huidziekten, zoals huidkanker, allergie en wondgene-

zing.¹⁰ Afhankelijk van het ziektestadium migreren verschillende immuuncellen van of naar de huid via bloed- en/of lymfevaten. Het doorgronden van de immuunrespons in ziektes en genezingsprocessen is noodzakelijk om betere medicijnen en therapieën te ontwikkelen. Hiervoor zijn natuurgeloue modellen uitermate relevant. De bestaande modellen zijn ontoereikend, omdat ze de onderliggende immuunrespons onnauwkeurig nabootsen. Enerzijds is van diervormen bekend dat de immuunrespons afwijkt van de menselijke respons. Anderzijds, hoewel er menselijke huidsubstituten met langerhanscellen bestaan¹¹, zijn substituten gebrekkig: deze missen de wisselwerking met bloed- en/of lymfevaten. Deze wisselwerking vereist een dynamische toe- en afvoer van de betrokken immuuncellen door verschillende weefselbarrières, zoals de wanden van bloed- of lymfevaten. Op de schaal van cellen en weefsels kunnen structuren, fysische en moleculaire eigenschappen beïnvloed worden door microsysteemtechnologieën. Microsystemen kunnen gecreëerd worden met vloeistofkanalen en kweekkamertjes, gescheiden door poreuze transparante flexibele membranen. Een voorbeeld hiervan is *lung-on-a-chip*¹² waarin de longepitheel-bloedvatbarrière in de alveoli nagebootst wordt. Hiermee kan de reactie van langstromende neutrofielen op 'ingeademde' bacteriën en nanodeeltjes bestudeerd worden. Vervangt men long door huid, dan kan men over een *skin-on-a-chip* spreken. Het doel van dit werk is het realiseren van een microsysteem om interacties te bestuderen tussen migrerende immuuncellen van en naar de humane huid. Hiervoor is een microsysteem ontworpen met twee kanalen gescheiden door een transparant microporeus membraan. Het membraan ondersteunt de weefselkweek aan beide zijden om de barrière tussen bloedvat en huidweefsel na te bootsen. Door het membraan microporeus en transparant te maken is het mogelijk om de uitwisseling van immuuncellen direct met microscopie waar te nemen. Met behulp van een numeriek computermodel is een microfluidisch systeem ontworpen die de bloedstroom nabootst. State-of-the-art chipfabricage en lasertechnologie zijn ingezet om de membranen en het microfluidisch systeem te maken, waarmee het mogelijk wordt om huidsubstituten in het systeem te integreren. De biocompatibiliteit van het systeem is gevalideerd door het kweken van huidsubstituten en endotheelcellen op het membraan. De morfologie van de kweek is vergeleken met dat van een huidbiopt en histologie toont aan dat de gekweekte weefsels met de biopten overeenkomen. Het migreren van cellen door het membraan is bevestigd met een eenvoudige chemotactische assay, waarbij THP-1-monocyten werden aangetrokken door MCP-1 en door het membraan migreerden. Samenvattend kan gesteld worden dat de afzonderlijke onderdelen van het systeem geschikt zijn voor het bestuderen van de immuunrespons in de huid. Dit microsysteem zal het mogelijk maken om de wisselwerking van immuuncellen in huid te bestuderen in een *skin-on-a-chip*-format. Belangrijk hier-

voor is het transparante en compacte ontwerp. Dit maakt realtimevisualisatie van de processen mogelijk met bijvoorbeeld multifotonmicroscopie. Deze realtime-monitoring maakt dynamische visualisatie van verschillende stadia van ziektes mogelijk. Ook is het mogelijk om uitgescheiden pro- of anti-inflammatoire factoren te verzamelen en deze in de tijd te monitoren. Daarnaast zouden (combinaties van) therapeutische middelen toegediend kunnen worden om effectieve therapieën te ontwikkelen. Kort gezegd, *skin-on-a-chip* moet het mogelijk maken om potentieel therapeutische middelen te testen op de huid met immuuncellen van de patiënt terwijl effecten worden gemeten in de tijd.

LITERATUUR

1. Blok CS, Vink L, Boer EM de, Montfrans C van, Hoogenband HM van den, Mooij MC, et al. Autologous skin substitute for hard-to-heal ulcers: Retrospective analysis on safety, applicability, and efficacy in an outpatient and hospitalized setting. *Wound Repair Regen* 2013;21:667-76.
2. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra SW, Breetveld M, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006;155:267-74.
3. Waaijman T, Breetveld M, Ulrich M, Middelkoop E, Scheper RJ, Gibbs S. Use of a collagen-elastin matrix as transport carrier system to transfer proliferating epidermal cells to human dermis in vitro. *Cell Transplant* 2010;19:1339-48.
4. Verhaegen PD, Zuijlen PP van, Pennings NM, Marle J van, Niessen FB, Horst CM van der, et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 2009;17:649-56.
5. Burd A, Huang L. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:150e-157e.
6. Broek LJ van den, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective. *Exp Dermatol* 2014;23:382-6.
7. Broek LJ van den, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Development, validation and testing of a human tissue engineered hypertrophic scar model. *ALTEX* 2012;29:389-402.
8. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-43.
9. Kroeze KL, Vink L, Boer EM de, Scheper RJ, Montfrans C van, Gibbs S. Simple wound exudate collection method identifies bioactive cytokines and chemokines in (arterio) venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2012;20:294-303.
10. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2014;14:289-301.
11. Ouwehand K, Spiekstra SW, Waaijman T, Scheper RJ, Gruijld TD de, Gibbs S. Technical advance: Langerhans cells derived from a human cell line in a full-thickness skin equivalent undergo allergen-induced maturation and migration. *Journal of Leukocyte Biology* 2011;90:1027-33.
12. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 2010;328:1662-8.

SAMENVATTING

Wij beschrijven onze recente vorderingen in de ontwikkeling van huidconstructen voor geavanceerde wondbehandelingen en voor gebruik als alternatief voor dierproeven als *in-vitro* assays. Voor de behandeling van diepe brandwonden en voor therapieresistente ulcera zijn twee sterk verschillende huidconstructen ontwikkeld die rekening houden met het type wond dat behandeld wordt. Deze beide op autologe huid gebaseerde behandelingen zijn al uitgebreid in fase 1 klinisch onderzoek getest in Nederland. Tevens zijn fysiologisch relevante wondgenezing en littekenmodellen (hypertrofische en keloïdlittekens) ontwikkeld om nieuwe medicamenten en behandelstrategieën te kunnen onderzoeken. Momenteel ontwikkelen we een immuuncompetent humaan skin-on-a-chip-model om in de toekomst een persoonlijke medische benadering van huidziekten mogelijk te maken.

TREFWOORDEN

Huidconstruct – littekenvorming – regeneratieve geneeskunde – skin-on-a-chip – wondgenezing

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Prof. S. Gibbs en dr. E.M. de Boer zijn mede-oprichters van A-Skin BV, een *tissue engineering spin off* bedrijf van VUmc. Alle andere auteurs hebben geen belangenverstrengeling.

SUMMARY

In this short communication we describe our recent progress in developing skin substitutes for advanced wound healing therapies and for use as an alternative to animal experiments as *in vitro* assays. For healing deep burns and therapy resistant ulcers, two very different skin substitutes have been developed which take into account the differences in the type of wound to be healed. Both of these cell based therapies have undergone extensive Phase 1 clinical testing in The Netherlands. In addition to cell based therapies, human physiologically relevant wound healing and adverse scar models (hypertrophic and keloïd scar) have been developed for identifying novel drug targets and for testing new therapeutic strategies. Currently we are designing a human immune competent skin-on-a-chip model for a future personalized medical approach to skin disease.

KEYWORDS

scar formation – skin substitute – regenerative medicine – skin-on-a-chip – wound healing

CONFLICT OF INTEREST

Prof S Gibbs and Dr EM de Boer are co-founders of A-Skin BV, a tissue engineering spin of company of VUmc. All other authors have no conflicts of interest.

Genezing van de insulineallergie is mogelijk: hyposensibilisatie

T.M.O. Sampimon¹, E.M.W. Eekhoff², T. Rustemeyer³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

² Internist-endocrinoloog, afdeling Interne geneeskunde VU medisch centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

T.M.O. Sampimon

VUmc

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

E-mail: t.sampimon@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

Wij zagen op ons multidisciplinair insulineallergiesprekeuur een 38-jarige man bekend met diabetes mellitus type 1 die sinds 1993 klachten ondervond van zijn subcutane insuline-injecties. Hij was verder alleen bekend met hooikoortsklachten in het voorjaar. Vrijwel direct na de start van insulinetherapie, aanvankelijk met insulinemixen tweemaal daags, ontwikkelde hij binnen minuten optredende jeuk, pijn en roodheid ter plaatse van de insuline-injecties. Het switchen naar Actrapid, Novorapid, Insuman, Lantus en Humalog gaf een verdere toename van de klachten bij de bolusinjecties. Daarnaast waren zijn glucosewaarden dermate slecht onder controle dat hij in 2008 overging op continue subcutane insuline-infusie (csii), i.e. een

insulinepomp. Echter tot op heden, zijn de lokale klachten blijven bestaan en heeft hij nog altijd zes tot acht hypoglykemieën per dag. Daardoor heeft hij sinds 2009 tevens een glucosesensor. Symptoombestrijding door middel van diverse antihistaminica (levocetirizine, desloratadine en fexofenadine) gaf wel enige lokale klachtenreductie maar had aanvankelijk geen invloed op de glucoseregulatie en geeft veel vermoeidheidsklachten. Hij gebruikt een 6 mm naald en brengt deze in op de zijkant van de billen (daarvoor op de buik en bovenarmen) en verwisselt de pompnaald dagelijks vanwege de allergieklachten. HbA_{1c} is wel altijd goed geweest en varieert tussen 4 en 6% bij een gebruik van 40 tot 45 eenheden Humalog (insuline lispro) per dag.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de injectieplaats van de insulinepomp een nummulaire matig afgrensbare erythemateuze plaque (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

Intracutane testen uitgevoerd met reeksen van verdunde insulines en alle hulpstoffen toonden positieve reacties op humaan insuline, alle insulineanalogen, en de hulpstof protamine (van zalm en haring).

Diagnose

Type I-reactie voor diverse insulines met klinische relevantie voor de huidige klachten en een allergie voor de hulpstof protamine. De reactie op protamine is mogelijk mede relevant voor de vroegere reacties op insulinemixen.

BELEID

Onze patiënt werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde voor behandeling van zijn insulineallergie door middel van hyposensibilisatie met het kortwerkende insulineanaloog lispro. Deze afdeling nam de diabetesregulatie voor haar rekening en de patiënt werd intensief begeleid door een diabetesverpleegkundige. De hyposensibilisatie vond plaats op de buik via een Insuflon® en er werd gestart met een concentratie van 0,00001 insuline-eenheid (IE) per ml die gestaag op geleide van zijn klachten werd opgehoogd tot de normale gebruiksconcentratie van 100 IE/ml. Aangezien hij herhaaldelijk lokale reacties ontwikkelde tijdens de behandeling moest het hyposensibilisatieprotocol worden bijgesteld. Tijdens de opname nam het aantal hypoglykemieën af en zodra hij de op een na laatste concentratie had doorlopen (10 IE/ml) verdwenen ook de lokale urticariële klachten die hij aanvankelijk nog door zijn eigen insuline ervoer. Ter uitsluiting van een allergie voor de pleister of pompnaald werd deze tevens aangebracht zonder de insuline te koppelen en dit gaf na twee dagen geen reactie. De hyposensibilisatie werd afgerond met een proefdosis onverdund insuline gegeven ter plaaste van de behandeling en werd zonder klachten getolereerd. In de eerste drie weken na ontslag bleven urticariële



Figuur 1. De matig afgrensbare anamnestiche jeukende erythemateuze plaque rondom de insteekplaats van de insulinepompnaald, een dag na het inbrengen van een nieuwe pompnaald op de buik.

klachten afwezig en waren de glucosewaarden stabiel, ook hypo's traden niet meer op. Echter, na het doormaken van de griep waarbij zijn glucosewaarden ontregelden, kwamen in milde mate zijn lokale allergische reacties terug. Onder antihistaminerge behandeling met desloratadine 5mg 2dd was hij binnen enkele weken weer klachtenvrij, ook na staken van de desloratadine.

In het verleden, met het gebruik van dierlijke ongezuiverde insulinepreparaten vormde insulineallergie een groot probleem voor de diabetespopulatie. De hoge antigeniciteit van deze insulines werd niet alleen door de contaminaties veroorzaakt maar ook door verschillen in primaire aminozuurvolgorde tussen dierlijk en menselijk insuline.¹ Toen in de jaren tachtig van de vorige eeuw humaan identieke insulines op de markt kwamen, nam de prevalentie van insulineallergie dan ook spectaculair af tot een geschatte 0,1-3,0% eind jaren negentig. Echter, sindsdien is er voor de diabetespopulatie veel veranderd door de introductie van insulineanalogen die primair ontwikkeld zijn om de endogene insulinesecretie gemakkelijker na te kunnen bootsen. Met kleine aanpassingen in de aminozuurvolgorde zijn er momenteel vijf unieke insulineanalogen op de markt, waarvan drie met een ultrakort werkingsmechanisme en twee met een ultralange werking. Alle worden subcutaan gespoten, ofwel met bolusinjecties in de buik of benen ofwel via continue subcutane insuline-infusie (CSII). Opvallend genoeg is er nog weinig bekend over de antigeniciteit van deze insulines, maar het lijkt erop dat er wel degelijk verschillen op kunnen treden. Helaas is de evidence hiervoor beperkt tot case reports die voor de verschillende analogen hebben laten zien dat ze niet per definitie kruisreactiviteit vertonen met elkaar of met humaan identieke insulines.^{2,3}

De kliniek van insulineallergie is heel variabel en afhankelijk van het type overgevoeligheidsreactie. De overgrote meerderheid zijn IgE-gemedieerde

type I-reacties die zich meestal uiten als lokale urticariële papels en plaques die binnen minuten tot een uur na het inspuiten optreden. Daarnaast zijn systemische anafylactische reacties ook beschreven maar deze reacties zijn zeldzamer en mogelijk vaker veroorzaakt door de hulpstof protamine. Minder bekende uitingen van insulineallergie zijn ook de moeizaam te reguleren glucosewaarden met veel onverklaarbare hypo- en hyperglykemieën, insulineresistentie en lipoatrofie, al zijn de mechanismen hierachter nog niet opgehelderd. Daarnaast dient men bewust te zijn dat type IV-allergische reacties ook op kunnen treden, zowel door de insuline zelf, maar klassiek ook door een van de hulpstoffen. En tot slot zijn er enkele casus van type III-allergische reacties beschreven.^{4,5}

De diagnostiek van een insulineallergie vergt een multidisciplinaire aanpak. De samenwerking tussen internist-endocrinoloog en dermatoloog is een vereiste om een compleet beeld te kunnen verkrijgen van het probleem dat beide specialismen overlapt. Vervolgens worden er intracutane priktesten verricht met alle commercieel verkrijgbare insulines, inclusief een humaan insuline zonder hulpstoffen, en de hulpstoffen afzonderlijk. Deze uitgebreide reeksen zijn cruciaal om het onderscheid te kunnen maken tussen een ware insulineallergie en insulinehulpstofallergie. Hulpstofallergieën zijn vaak makkelijk te omzeilen door te switchen naar een andere insuline, maar voor een allergie tegen het insulinemolecuul zelf wordt het ingewikkelder. Onze nog niet gepubliceerde onderzoeksdata bevestigen dat er inderdaad complexe kruisreactiviteit bestaat tussen de verschillende insulineanalogen onderling en humane insulines. Het allergologisch onderzoek is zo belangrijk, omdat dit weergeeft voor welke groep switchen naar een ander insuline wel zinvol is. De enige potentieel curatieve therapie voor de insulineallergie is de specifieke immunotherapie door middel van een hyposensibilisatiebehandeling, zoals beschreven bij onze patiënt.⁶⁻⁸ Voor de groep van patiënten die uitgebreide kruisreactiviteit vertoont tussen de verschillende insulines is dit vaak de enige optie. Opvallend genoeg nemen na een

succesvolle hyposensibilisatie vaak niet alleen de allergische reacties af maar verbetert ook de diabetesinstelling, met zelfs een lagere insulinebehoefte en minder bloedglucoseschommelingen.¹ Er wordt de laatste jaren veel onderzoek verricht naar het werkingsmechanisme van immunotherapie voor andere type I-allergieën maar voor insulineallergie is dit nog niet bekend. In het VUmc wordt hier momenteel verder onderzoek naar verricht, zodat de behandeling van een insulineallergie verder kan worden verbeterd.

LITERATUUR

1. Rojas J, Villalobos M, Martinez MS, Chavez-Castillo M, Torres W, Mejias JC, et al. Case Report Successful Management of Insulin Allergy and Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 4 with Desensitization Therapy and Glucocorticoid Treatment: A Case Report and Review of the Literature 2014;2014:394754.
2. Mollar-Puchades MA, Villanueva IL. Insulin glulisine in the treatment of allergy to rapid acting insulin and its rapid acting analogs. *Diabetes Res Clin Prac* 2009;83:e21-e22.
3. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Eng J Med*. 2006;354:307-9.
4. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-55.
5. Wonders J, Eekhoff EM, Heine R, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Insulin allergy: background, diagnosis and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2783-8.
6. Eguíluz-Gracia I, Rodríguez-Álvarez M, Cimarra-Álvarez M, Sanabria-Pérez MC, Martínez-Cócer C. Desensitization for Insulin allergy: a useful treatment also for local forms. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:215-35.
7. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy: desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Prac* 2003;61:161-6.
8. Hong JH, Lee JH, Shin JH, et al. Maintenance of insulin therapy by desensitization in insulin allergy patient. *Korean Diabetes J* 2008;32:529-31.

SAMENVATTING

Insulineallergie is een vrij zeldzame geneesmiddelenallergie die wel grote klinische gevolgen kan hebben. De kliniek varieert van direct na injecties optredende pijnlijke of jeukende locale reacties op de injectieplaats tot pas na uren tot een dag optredende gevoelige nodi, afhankelijk van het betrokken type overgevoeligheidsreactie. Verreweg het meest voorkomend zijn type I-allergische reacties. Hierbij worden lokale urticariële reacties kort na het spuiten gezien maar ook systemische levensbedreigende reacties zijn mogelijk. Echter, minder bekend is dat ook de glucosecontrole negatief kan worden beïnvloed door een insulineallergie. De multidisciplinaire aanpak vereist een nauwe samenwerking tussen dermatoloog-allergoloog en internist-endocrinoloog die geza-

melijk diagnostiek en therapie bepalen. De behandeling wordt primair gebaseerd op de combinatie van anamnese en het allergologisch onderzoek. Hulpstofallergieën zijn vaak eenvoudig te omzeilen maar in het geval van een ware allergie voor het insulinemolecuul treden meestal uitgebreide kruisreacties op. Voor deze groep patiënten zoals in onze casus resteert meestal als enige curatieve behandeling een hyposensibilisatie met insuline. Deze behandeling leidt meestal niet alleen tot significante afname van de allergische klachten maar ook tot een verbeterde diabetesregulatie.

TREFWOORDEN

Insulineallergie – insulineovergevoeligheid – insulinehyposensibilisatie – insulinedesensibilisatie

SUMMARY

Insulin allergy is a relatively uncommon drug allergy but may potentially have huge clinical consequences. The clinical picture is varied with symptoms depending on the type of allergic reaction and ranges from acute onset itch or pain to painful nodules appearing hours to a day after insulin injections. Most common are type-I allergic reactions and therefore local urticarial reactions, but even systemic life-threatening reactions can occur. Less well known is that insulin allergy can also lead to poor glycaemic control. Management requires a multidisciplinary approach by dermatologist and endocrinologist combining their expertise with the results of allergy testing. Allergies to insulin additives can often easily be solved by switching to another insulin preparation. However an

allergy to the insulin molecule itself most often shows extensive cross-reactivity to other insulin derivatives. For this type of patient, as for the patient we presented in this paper, insulin hyposensitisation offers the only potential cure. In addition to curing the allergic symptoms, diabetes regulation can significantly improve after a successful hyposensitisation.

KEYWORDS

insulin allergy – insulin hypersensitivity – insulin hyposensitisation – insulin desensitisation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Conserveermiddelenallergie: voorbeeld van het belang van registratie

J.M. Dekker¹, S. M. Franken², J. G. Bakker³, T. Rustemeyer²

- ¹ Dermatoloog i.o., epidemioloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- ³ Klinisch arbeidsgeneeskundige, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Prof. dr. ir. Jacqueline M. Dekker
E-mail: jm.dekker@vumc.nl

Waterige producten kunnen snel bederven door bacteriën of schimmels. Conserveermiddelen zijn bewaarmiddelen, die de groei van micro-organismen en daardoor bederf van voedsel, cosmetica en industriële producten voorkomen. Er zijn diverse niet-toxische en goedkope conserveermiddelen, die zeer effectief zijn. Helaas staan ze ook in de top 10 van de allergenen die contacteczeem veroorzaken en vormen een toenemend probleem in de dermatologische praktijk.¹ In dit artikel presenteren wij een patiënt met eczeemklachten, als gevolg van zijn werk als schilder. Naar aanleiding daarvan bespreken we trends in de oorzaken van contactallergieën voor conserveermiddelen en het belang van registraties voor preventie en regelgeving.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op verzoek van de klinisch arbeidsgeneeskundige komt een 41-jarige man op de polikliniek Arbeidsdermatologie van de afdeling Dermatologie. Hij had al jaren in mindere mate last van handeczeem. De klachten waren echter vrij rustig en goed te controleren. De afgelopen twee jaar heeft hij plotseling veel meer last van eczeem, nu ook in het gelaat, de nek, rug, elleboogplooien, benen en handen, met pijnlijke kloofjes. Het eczeem wordt erger tijdens werkperiodes en neemt af in vakanties. De patiënt werkt als onderhoudsschilder en is bekend met constitutioneel eczeem en pollinosisklachten in het voorjaar en de zomer. Medicatie: tot voor kort prednison oraal 20 mg per dag, fluticasonzalf eenmaal daags en acrivastine driemaal daags. Eerder allergologisch onderzoek was positief voor pollen, huisstofmijt, hond en kat.

Dermatologisch onderzoek

Het klinisch beeld toonde een rustig beeld van het eczeem, met over beide handen, elleboogplooien, hals, rug en knieplooien, onscherp begrensde, nummulair tot handpalmgrote gehyperpigmenteerde, gelichenificeerde plaques.

Contactallergologisch onderzoek

Plakproeven naar type IV-allergieën werden verricht met de Europese basale reeks, cosmetica- en toiletartikelenreeks, reeksen met epoxyverbindingen, acrylaatverbindingen en isocyanaten, en eigen zalf en toiletartikelen (koelzalf, shampoos en douchegel). Het epicutaan onderzoek toonde een contactallergie aan voor methylisothiazolinone (D2 -, D3 ++, D6 +).

Diagnose

Contactallergie voor methylisothiazolinone met werkgerelateerde klinische relevantie. Diverse eigen verven en ander werkmateriaal bevatte dit conserveermiddel.

Het rustige eczeembeeld tijdens het onderzoek was waarschijnlijk het gevolg van een periode van werk zonder blootstelling aan verven in combinatie met het gebruik van prednison. Daarnaast kunnen ortho-ergische werkfactoren bij atopische constitutie een rol spelen.

Beleid en beloop

Het advies aan de patiënt en zijn verwijzende arbeidsgeneeskundige was methylisothiazolinone als conserveermiddel in onder andere watergedragen binnenhuisverf strikt te mijden. Met patiënt werd besproken dat deze verven weken lang kunnen nadampen en dus aerogene klachten kunnen veroorzaken. Ook dient methylisothiazolinone als conserveermiddel in cosmetica, toiletartikelen en huishoudelijke producten gemeden te worden. De huidklachten waren werkgerelateerd, te duiden als een beroepsziekte en volgens de Arbowet meldingsplichtig door de arbeidsgeneeskundige aan het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Door de combinatie van atopische constitutie met een werkomgeving met irritatieve en allergene factoren bestaat een risico op het ontwikkelen van nieuwe allergieën en het chronisch worden of vertragen van de genezing van het eczeem. Ten aanzien van de therapie was het advies staken van acrivastine, frequent gebruik van emolliëntia en vervangen van de behandeling met fluticasonzalf door mometasonzalf tot maximaal vier van de zeven dagen van de week.

BESPREKING

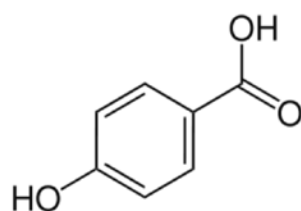
Conserveermiddelen

Veelgebruikte conserveermiddelen zijn benzoëzuur en daarvan afgeleide stoffen, zoals de parabenen, verder formaldehyde en formaldehydereleasers, isothia-

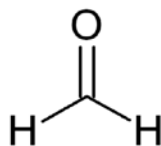
zolinonen en methyldibromoglutaronitril (figuur 1).² Parabenen worden al sinds het begin van de vorige eeuw veel gebruikt, onder meer in medicijnen, levensmiddelen (sauzen), lichaamsverzorgingsproducten, huishoudelijke reinigers en in inkt, lijm en verf. Parabenen worden in meer dan 90% van alle cosmetische producten toegepast, door hun lage toxiciteit en omdat ze op de huid snel door non-specifieke enzymen afgebroken worden met daardoor korte blootstelling. Mede hierdoor leiden parabenen relatief weinig tot overgevoeligheidsreacties.^{2,3} De conserveermiddelen die de meeste contactallergieën veroorzaken zijn formaldehyde en formaldehydereleasers, isothiazolinonen en methyldibromoglutaronitril.

Formaldehyde is een gas, dat onder meer vrijkomt bij onvolledige verbranding van hout, teer en benzine. Het zit in koffie en gerookte levensmiddelen. Daarnaast wordt het sinds 1889 commercieel geproduceerd en gebruikt als desinfectans in onder meer de zuivelindustrie, schoonmaakproducten, verven, cosmetica, nagellak, plastics en schoenlijmen. De eerste golf van waarnemingen over contactallergie tegen conserveermiddelen werd in de jaren vijftig-zestig van de vorige eeuw veroorzaakt door het gebruik van formaldehyde in textiel en cosmetica. Als gevolg van negatieve publiciteit over allergieën en mogelijke carcinogene effecten, wordt formaldehyde in cosmetica nu vaak vervangen door 'formaldehydereleasers' waaronder quaternium-15 en diazolidinyl ureum. Deze stoffen bevatten een formaldehydedeel dat geleidelijk loslaat. In de Verenigde Staten bevat 24% van de cosmetische producten die niet afgespoeld dienen te worden (*leave on products*) formaldehyde releasers.² De cijfers van de Europese markt zijn nog niet bekend.

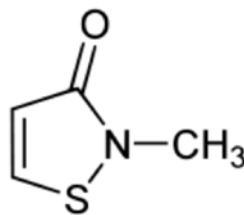
Isothiazolinonen zijn heterocyclische verbindingen, die sinds eind jaren zeventig worden gebruikt in shampoos, crèmes en lotions, maar ook in verven, lijmen, latexemulsies en papier. Kathon CG en Euxyl K 100 zijn merknamen van veelgebruikte conserveermiddelen die uit een mengsel van methylchlorisothiazolinone (MCI) en methylisothiazolinone (MI) bestaan. Na veranderde regelgeving sinds 2005 wordt steeds meer alleen MI gebruikt. Methyldibromoglutaronitril is het hoofdbestanddeel van Euxyl K 400, dat in 1985 als alternatief voor isothiazolinonen werd geïntroduceerd voor gebruik in cosmetica, verven, lijmen en oplosmiddelen. Methyldibromoglutaronitril is door de hoge incidentie van sensibilisatie in Europa sinds 2003 verboden



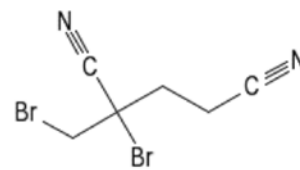
Hydroxybenzoëenzuur



Formaldehyde



Methylisothiazolinone



Methyldibromoglutaronitril

Figuur 1. Structuurformules van veelgebruikte conserveermiddelen.

in cosmetica en toiletartikelen, maar niet in industriële producten.

European Environmental and Contact Dermatitis Research Group 'baseline series'

In Europa worden de resultaten van allergologisch onderzoek van vijftien deelnemende landen gecombineerd. Het doel van de registratie is naast het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek, het monitoren van trends en het doen van aanbevelingen voor de preventie van contactallergieën. Om de metingen internationaal te harmoniseren is binnen de European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) de Europese basale reeks (*European baseline series*) vastgelegd, met afspraken over de allergenen, concentraties en oplosmiddelen van de teststoffen die routinematig minimaal bij alle patiënten in allergologisch onderzoek uitgevoerd dienen te worden. Hierdoor is een langlopende registratie van hoge kwaliteit, over contactallergieën vanaf 1999, beschikbaar.³

Trends in sensibilisaties

In de EECDRG-registratie over de periode 2001-2008, laten de cijfers door de jaren heen stabiele reacties zien op parabenen, tussen de 0,5 en 1% (figuur 2). Reacties op formaldehyde en formaldehydereleasers (quaternium-15, imidazolidinylureum en diazolidinylureum) bleven stabiel, respectievelijk tussen de 2%-2,5%, en 0,5%-1,5%. Het percentage positieve reacties op metyldibromoglutaronitril steeg van 0,5% in 1991 naar ruim 4% in 2004/2005, waarna het verbod van de EU vanaf 2003 reeds leek te leiden tot een daling tot 3% in 2008.

Het percentage patiënten met een reactie op MCI/MI nam toe tot 3% in 2001, daalde tot 1,5% in 2006 en is nu weer stijgend, wat geweten wordt aan het toegenomen gebruik van methylisothiazolinone.

De stijging van contactallergie tegen MCI/MI in de jaren tachtig leidde tot aanbeveling voor concentratieverlagingen voor *leave-on*-cosmetica. Echter, vanaf 2000 werd methylisothiazolinone (zonder chloorme-

thylisothiazolinone) zonder maximumconcentratie toegestaan in industriële producten en later, in 2005, met een maximumconcentratie ook in cosmetica. Hierna volgde een ongekennde stijging van het aantal gesensibiliseerde mensen.^{4,5} De belangrijkste bronnen van sensibilisatie waren *leave-on*-cosmetica en industriële verven. Om deze epidemie te keren, werd aanbevolen om ook methylisothiazolinone in *leave-on*-cosmetica te verbieden en de maximumconcentratie in *rinse-off*-producten te verlagen. Helaas ontbreekt in de Europese standaardreeks tot nu toe de test tegen alleen methylisothiazolinone.

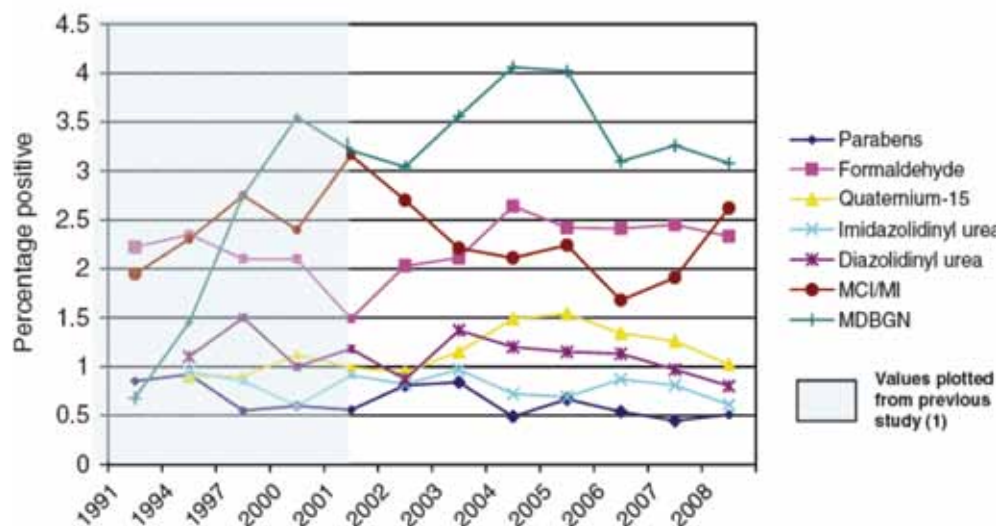
Belang van registraties voor wetgeving, research en dermatologische zorg

De beschikbaarheid van grote en betrouwbare registraties van contactallergieën heeft het mogelijk gemaakt om adviezen uit te brengen na de waargenomen sterke stijging van sensibilisatie tegen conserveermiddelen in de grootste Europese centra. Op basis hiervan werd wetgeving over de maximumconcentratie in consumenten en industriële producten geïntroduceerd, waarna het aantal sensibilisaties daalde.

Daarnaast dragen grootschalige registraties bij aan wetenschappelijk onderzoek naar aanvullende, exacerberende factoren. Zoals bij de patiënt in bovengenoemde casus is werkgerelateerde blootstelling aan conserveermiddelen een belangrijke oorzaak van contactallergieën.^{6,7} In gespecialiseerde arbeidsdermatologische centra werken dermatologen en klinisch arbeidsgeneeskundigen samen in onderzoek en in de zorg, om door een gecombineerde aanpak van de aandoening en de omgeving de beste kans op herstel en behoud van werk te bieden. In Noord-Europees verband wordt nauw samengewerkt door dergelijke centra, wat heeft bijgedragen aan wetgeving voor het ombuigen van epidemieën van bijvoorbeeld latexallergie, chromaateczeem bij metselaars en nikkeleczeem bij kappers. Op dit moment is methylisothiazolinone in 'natte beroepen' en bij schilders een veelvoorkomende oorzaak van handczeem.⁷

Figuur 2. Het percentage positieve tests tegen conserveermiddelen in de Europese registratie 2001-2008 (*Contact Derm* 2012;67:312-4.)

MCI/MI: methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, MDBGN: metyldibromoglutaronitril.



LITERATUUR

1. Rustemeyer T, Waard-van der Spek FB de, Coenraads PJ, Valk PGM van der, Blok F, Bruynzeel DP, et al. Richtlijn Contacteczeem. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2013.
2. Yim E, Baquerizo KL, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis* 2014;25:215-31.
3. Svedman C, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe: overview of the years 2001-2008. *Contact Derm* 2012;67:312-4.
4. Urwin R, Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new 'epidemic'. *Contact Derm* 2013;68:253-5.
5. Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series--on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Derm* 2013;69:263-70.
6. Pesonen M, Jolanki R, Lares Filon F, Wilkinson M, Kręćisz B, Kieć-Świerczyńska M, et al. ESSCA network. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe - analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Derm* 2015;72:154-63.
7. Bakker JG, Jungbauer FH, Rustemeyer T. Handeczeem: denk aan werk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7526.

KEYWORDS

Conserveermiddelen zijn bewaarmiddelen die bederf van voedsel, cosmetica en industriële producten voorkomen, maar ook regelmatig contactallergieën veroorzaken. De diagnose van contactallergie wordt gebaseerd op allergologisch onderzoek in combinatie met anamnese en relevante blootstelling. In Europa worden de resultaten van allergologisch onderzoek van vijftien deelnemende landen gecombineerd voor het monitoren van trends voor de meest frequente allergenen. In deze registratie werden in de afgelopen decennia epidemieën van sensibilisaties tegen formaldehyde, methylidibromoglutaronitril en isothiazolinonen aangetoond. Op basis van deze waarnemingen werd wetgeving over de maximumconcentratie in producten voor consument en industrieel gebruik geïntroduceerd, waarna het aantal sensibilisaties daalde. Op dit moment zijn isothiazolinonen in 'natte beroepen' en bij schilders steeds belangrijker wordende oorzaken van contactallergieën.

TREFWOORDEN

contactallergie – isothiazolinonen – conserveermiddelen

SUMMARY

Preservatives are biocides that are added to food, cosmetics and industrial products to prevent spoilage due to growth of bacteria, yeasts or fungi. Unfortunately, they are also a frequent cause of contact allergy. Diagnosis of contact dermatitis is based on allergy testing. In Europe, the results of clinical allergy testing in 15 participating countries are combined to monitor allergen trends. During the past decennia, this registration has shown several peaks in sensitization to formaldehyde, methylidibromoglutaronitril and isothiazolinones. Based on these observations, legislation concerning the maximum concentrations in consumer and industrial products was introduced, with subsequent reduction of the number of sensitizations. At present, isothiazolinones are a common cause of contact dermatitis in 'wetprofessions' and in painters.

KEYWORDS

contact dermatitis – isothiazolinones – preservatives

GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Allergie voor metalen in orthopedisch prothesemateriaal

N.P.J. de Graaf¹, I.G. van Wessel², T. Rustemeyer³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

N.P.J. de Graaf

VUmc

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1118

1081 HZ Amsterdam

E-mail: n.degraaf2@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 52-jarige man werd door de algemene dermatologie naar het dermato-allergologisch spreekuur verwezen in verband met een sinds een half jaar bestaande rode, schilferende, jeukende plaque op een gezwellen en pijnlijke linker knie. Het beeld ontwikkelde zich een half jaar na het plaatsen van een totale knieprothese (TKP) links die voor meer dan 90% uit titanium bestond. Er was geen sprake van een atopische constitutie, reeds bestaande metaal-allergie of een relatie met zijn kantoorwerkzaamheden. Radiologisch onderzoek liet geen duidelijke afwijkingen zien. Patiënt was bekend met CDLE in het gelaat, jicht, hypercholesterolemie, hartfalen en hypertensie. Zijn onderhoudsmedicatie bestond uit allopurinol, metoprolol, acetylsalicylzuur, pantoprazol, candesartan en rosuvastatine.

Dermatologisch onderzoek

Ter hoogte van de linker knie bestond aan de laterale zijde een Handpalmgroot, onscherp begrensde oedemateuze, erythemateuze plaque met pityriasisiforme squamiae. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een allergie voor het ingebrachte orthopedisch prothesemateriaal en eczema nno.

Aanvullend onderzoek

Epicutane testen werden uitgevoerd met de Europese basale reeks, cosmetica- en toiletartikelenreeks, metalenreeks en een aparte titaniumreeks. De testen lieten na 48 en 72 uur een enkel positieve reactie zien voor titanium (III) oxalate decahydrate 5% in vaseline en enkele dubieuze reacties op andere allergenen (tabel 1).

Diagnose

Contactallergische reactie ten gevolge van titanium type IV-allergie bij een totale knieprothese bestaande uit meer dan 90% titanium.

Beleid en beloop

Na consult op de algemene polikliniek dermatologie werd de lokale therapie met fluticasonpropionaat 0,05 mg/g zalf 1dd gestart. Op basis van de positieve allergietest voor het prothesemateriaal titanium en geleid door de pijnlijke functiebeperking en per-

sisterende eczeemklachten werd na overleg met de orthopeed besloten een revisiechirurgie te verrichten met een oxinium prothese. Dit materiaal is vrij van titanium. Binnen enkele weken na de ingreep verdwenen de eczeemklachten. Ook tijdens een evaluatiegesprek acht maanden postoperatief waren de huidafwijkingen niet gerecidiveerd, de pijnklachten verdwenen en de functiebeperking sterk verbeterd.

BESPREKING

Een overgevoeligheid voor metalen in orthopedisch prothesemateriaal (OMOP) is een zeldzame vorm van type IV-allergie. Patiënten presenteren zich voornamelijk met onverklaarbare pijnklachten, soms gepaard met zwelling ter plaatse van de prothese en/of een eczemateuze reactie (variabel beeld met erytheem, oedeem, vesicels, bullae, squamiae).¹ Overige bevindingen betreffen zeer zelden gegeneraliseerd eczeem of een urticariële reactie.²

De klinische differentiële diagnose bij OMOP bestaat uit aseptische osteolyse, dislocatie, bacteriële infectie, botbreuken of trauma. Radiologisch onderzoek (botscan) en bloedonderzoek naar infectieparameters kan voorafgaande aan eventuele allergologische diagnostiek uitkomst bieden en is van belang voor de juiste indicatiestelling voor allergologisch onderzoek. Testen voor OMOP gebeurt door middel van epicutaan onderzoek (patchtesten), waarbij alle bestanddelen van de prothese (naast metalen ook kunststoffen, coatings en lijmen), eventueel gebruikt botcement en ingebrachte antibiotica, en eventuele alternatieven voor een revisie getest dienen te worden. Het nut van allergologisch onderzoek in een preoperatieve fase is niet bekend. De literatuur is niet eenduidig of hypersensitiviteit voor één of meerdere metalen aanwezig in het implantaat een verhoogd risico op postoperatieve klachten geeft.^{3,4}

Klachten direct na implantatie wijzen vaak op een mechanische oorzaak. Bij klachten die pas na weken tot maanden ontstaan moet ook aan een verworven overgevoelighedsreactie worden gedacht. Corrosie van het geïmplanteerde metaal resulteert in het vrijkomen van metaalionen waartegen een type IV-reactie kan ontstaan.⁵ Kenmerkend hiervoor is de sensibilisatiefase waarin een antigeen presenterende cel het allergeen in de lymfeknoop aan een naïeve

Tabel 1. Resultaten epicutane testen.

Uitkomsten	D 2	D 3/4	D 7
Titanium (III) oxalate decahydrate	f	+	+/-
Nickel (II)-sulfate hexahydrate	+/-	-	-
N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylene diamine	f	-	-
Quaternium 15	f	-	-

= negatief, ?=twijfelachtig, f=folliculaire reactie, +=erytheem, infiltraat en papels

T-cel aanbiedt, alvorens deze gaat prolifereren en differentiëren tot een allergeenspecifieke effector-memory T-cel met een specifiek effectorcytokine profiel. Deze effectormemory T-cellen kunnen cytokines van het Th1-profiel (met name IFN- γ en IL-2), het Th2-profiel (met name IL-4, IL-5 en IL-13) of het Th17 (met name IL-17) secerner. Bij hernieuw of, in het geval van een prothese, voortdurend contact met het allergeen, zorgen deze cellen voor een cytokinegedeeldeerde lokale inflammatie waarbij naast de geactiveerde allergeenspecifieke effectormemory T-cellen ook het aantrekken van perifere bloed mononucleaire cellen en activatie van endotheelcellen een belangrijke rol spelen.

OMOP werd in 1966 voor het eerst beschreven door Foussereau en Laugier.⁶ Sindsdien is het regelmatig in de literatuur gedocumenteerd. OMOP wordt zelden verantwoordelijk geacht voor postoperatieve klachten. De incidentie varieert van 0,1-10,4%.^{7,8} Dit terwijl de literatuur bij mensen met een metalen orthopedische prothese frequentere allergiën voor onedele metalen beschrijft in vergelijking met de algemene bevolking.⁹ Het is nog onduidelijk welke risicofactoren invloed hebben op het ontwikkelen van klachten. Het lijkt wel zo te zijn dat de lokale (post)operatieve inflammatie een rol kan spelen op het oxidatieve vrijkomen van metaalionen uit de prothese en zo van belang kan zijn bij de sensibilisatie. In het geval van een postoperatieve huidreactie geeft de literatuur de volgende criteria voor een implantaatgerelateerde allergie aan: 1) lokale eczematieuze reactie ontwikkeld ná het plaatsen van het implantaat; 2) aanvullend onderzoek toont geen andere etiologie voor de klachten (in het bijzonder diepe infectie rondom het implantaat); 3) de huidafwijking kent een chronisch beloop; 4) de huidafwijking verdwijnt binnen twee maanden na verwijdering van het implantaat.¹⁰

Het is niet ongebruikelijk dat de aandoening niet als een allergie wordt herkend door orthopeden en behandeld wordt door middel van een revisiechirurgie zonder dat er epicutane testen hebben plaatsgevonden. Dit zorgt mede voor een onder-rapportage van het probleem. Deze casus toont daarnaast ook een doktersdelay. Mogelijk omdat titanium gezien wordt als een metaal waarvoor geen type IV-reactie zou bestaan. Titanium wordt gebruikt als 'hypo-allergeen' implantaatmateriaal. De literatuur beschrijft echter, hoewel zeldzaam, wel titanium type IV-allergie.¹¹ Opvallend in deze casus is dat slechts één van de geteste titaniumzouten een positieve test geeft. Dit komt mogelijk door de beperkte penetratiecapaciteit van titaniumzouten. De titaniumzouten vormen spontane polymeren, die slecht penetreren in de huid. Dit treedt ook op met het tot nu toe meest gebruikte testmateriaal titaniumdioxide. Dit illustreert hiermee de beperkingen van de huidige testmethode. Op dit moment

verrichten wij experimenteel onderzoek om betrouwbaar testmateriaal te ontwikkelen voor moeilijk te testen metaalzouten zoals titanium. Tevens onderzoeken wij of de diverse klinische beelden bij een allergie voor metaal in prothesemateriaal gerelateerd kunnen worden aan de activatie van bepaalde effectormemory T-celpopulaties.

In overleg met de orthopeed dient gestreefd te worden naar symptoombestrijding en zo nodig sanering door middel van een revisiechirurgie. Deze keuze dient te geschieden op basis van een gewogen beslissing waarbij de chroniciteit van de klachten, de functiebeperking en de risico's van revisiechirurgie in acht genomen dienen te worden.

Samenvattend is een lokale eczematieuze reactie ter hoogte van de huidgebieden waaronder een orthopedisch implantaat is ingebracht een indicatie voor allergologische diagnostiek. Door het stellen van de juiste diagnose kan invasieve diagnostiek worden voorkomen en revisiemateriaal worden gekozen waarvoor geen allergie bestaat.

LITERATUUR

1. Thyssen JP, Menne T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011;164:473-8.
2. Barranco VP, Solomon H. Eczematous dermatitis caused by internal exposure to nickel. *South Med J* 1973;66:447-8.
3. Carlsson A, Moller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989;69:62-6.
4. Thyssen JP, Jakobsen SS, Engkilde K, Johansen JD, Soballe K, Menne T. The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop* 2009;80:646-52.
5. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, Hallab NJ, Paprosky WG, Black J, et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1447-58.
6. Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966;52:220-5.
7. Atanaskova MN, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W, et al. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol* 2012;148:687-93.
8. Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Chomiczewska-Skora D. Allergy to orthopedic metal implants - a prospective study. *Int J Occup Med Environ Health* 2012;25:463-9.
9. Granchi D, Cenni E, Giunti A, Baldini N. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:1126-34.
10. Gao X, He RX, Yan SG, Wu LD. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011;26:665-6.
11. Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis* 2015;26:7-25.

SAMENVATTING

Een overgevoeligheid voor metalen is een van de meest voorkomende vormen van een type-IV-allergie. Bijwerkingen naar aanleiding van een allergie voor metalen in orthopedisch prothesemateriaal is echter zeldzaam en leidt vaak ongediagnostiseerd tot revisiechirurgie. Klinisch toont het zich voornamelijk als onverklaarbare pijn rond de prothese, functiebeperking van het gewricht en een lokale ontsteking van de huid. Wij beschrijven een patiënt met een contactallergische reactie ten gevolge van een titanium type IV-allergie bij een totale knieprothese.

TREFWOORDEN

type IV-allergie – contactdermatitis – metaalallergie – gewrichtsprotheseallergie

SUMMARY

Contact allergy to metal is one of the most common causes of a type-IV-hypersensitivity reaction. However, adverse effects as a result of an allergy to metals in orthopedic prosthetic material are rare and often lead to revision surgery without a proper diagnosis. The clinical picture includes unexplained pain around the prosthesis, disability of the joint and a local dermatitis. We describe a patient who presented with a contact-allergic reaction as a result of a titanium-IV-type allergy after a total knee prosthesis.

KEYWORDS

type-IV-allergy – contact dermatitis – metal allergy, joint prosthesis allergy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Solaire urticaria

A. Terlouw¹, J. Serrarens², T. Rustemeyer², S.M. Franken²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

A. Terlouw

VUmc

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1118

1081 HZ, Amsterdam

E-mail: a.terlouw@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 48-jarige vrouw werd naar onze polikliniek dermato-allergologie verwezen in verband met sinds zes jaar klachten van rode jeukende confluerende bulten op onbedekte huid, optredend binnen enkele minuten na zonexpositie in voorjaar en zomer. Deze klachten treden ook op bij bewolkt weer, achter glas (in de auto) en houden ongeveer drie uur aan. Anamnestiche geen klachten passend bij zichtbaar licht. Temperatuurverschil, inspanning en het smeren van zonnebrandcrème (SPF50) hebben geen invloed op de klachten. Zij gebruikt voor de klachten levocetirizine 5 mg eenmaal daags, bij veel zon zo nodig tot viermaal daags, echter met weinig effect. Haar voorgeschiedenis vermeldt psoriasis waarvoor zij triamcinolon 0,1% zalf gebruikt.

Dermatologisch onderzoek

Ten tijde van het consult waren geen huidafwijkingen te zien.

Aanvullend onderzoek

Huidbiopsie elders afgenomen toonde een normale epidermis, en in de oppervlakkige dermis werd een perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien met talrijke eosinofiele granulocyten. Tevens was er sprake van oedeem van de papillaire dermis. De PAS-kleuring toonde geen schimmels of mijten. Samenvattend paste het histologische beeld goed bij urticaria.

Provocatietesten uitgevoerd met oplopende dosis UVA- en UVB-licht (uitgevoerd met de *Oriel Instruments Spectral Illuminator* model 69051) toonden een urticariële reactie na twintig minuten op UVA (geteste golflengte 360 nm) 0,19, 0,57 en 1,71 mJ/cm² en op UVB (geteste golflengte 310 nm) 3,23, 9,69 en 32,3 mJ/cm² (figuur 1).

Testen met infrarood licht toonden positieve reacties op 800, 850 en 900 nm.

Testen met warmte, uitgevoerd met een handschoen gevuld met warm water en afgelezen na vijftien minuten, waren negatief.

Diagnose

Solaire urticaria, met positieve reacties op alle geteste golflengten.



Figuur 1. Urticariële reacties op UVA en UVB.

BELEID

Wij adviseerden in ieder geval UV-straling zoveel mogelijk te mijden door middel van UV-werende kleding en adequate zonprotectie. Aangezien antihistaminica (levocetirizine tot viermaal daags) onvoldoende effectief waren, adviseerden wij als mogelijke behandelopties hydrochloroquine en/of UV-hardening. Besloten werd tot behandeling door middel van hydrochloroquine 400 mg/dag. Hiermee was patiënte de hele zomer klachtenvrij.

BESPREKING

Solaire urticaria is een zeldzame IgE-gemedieerde fotodermatose, het representeert 0,08% van de urticaria en 7-17,8% van alle fotodermatosen.^{1,2} Enkele seconden tot minuten na blootstelling aan UV- of zichtbaar licht treedt een jeukend of brandend gevoel op met urticariële plaques. Mestcellen spelen, net als bij andere vormen van urticaria, een belangrijke rol in de pathogenese. Het precieze mechanisme dat leidt tot degranulatie is echter niet goed bekend. Mogelijk is er sprake van een reactie op een fotogeïnduceerd allergeen, namelijk een specifieke chromofor aanwezig in de huid van patiënten met solaire urticaria, die na absorptie van bepaalde golflengten herkend wordt door specifiek IgE. Dit wordt ondersteund door observaties waarbij urticaria kunnen worden opgewekt na intradermale injectie van in vitro belicht autoloog serum van aangedane patiënten.³

De meeste patiënten ontwikkelen voor het eerst klachten in de vierde decade, maar beginleeftijd is variabel en ook kinderen met solaire urticaria zijn beschreven. Daarnaast zijn vrouwen vaker aangedaan dan mannen.^{3,4}

De kliniek bestaat uit urticaria (soms echter alleen erytheem) optredend binnen 5-10 minuten na blootstelling aan UV-licht, die vaak gepaard gaan met jeuk en soms een branderige sensatie. De ernst en de duur van de klachten varieert sterk per individu en wordt beïnvloed door diverse factoren, zoals duur van de blootstelling en mate van lichtintensiteit. Bij

ernstige reacties kunnen systemische symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid, bronchospasme, duizeligheid en vasovagale collaps optreden.³

Het coeür en de armen zijn het meest aangedaan. Gebieden met zeer regelmatige zonblootstelling (gelaat en handen), kunnen minder vaak aangedaan zijn, aangezien continue regelmatige expositie van UV-straling de kans op het ontwikkelen van urticaria in deze gebieden vermindert, een fenomeen dat ook wel hardening wordt genoemd.^{3,5}

Er zijn enkele ongewone manifestaties, zoals 'fixed' solaire urticaria. Hierbij blijven de plekken gelimiteerd tot enkele specifieke gebieden, mogelijk door een verschil in aantal mestcellen of in de respons van mestcellen op licht in deze gebieden.⁶ Ook zijn er enkele zeldzame gevallen van delayed onset solaire urticaria en solair angio-oedeem beschreven. Drug-induced solaire urticaria, die waarschijnlijk een variant is van een fototoxische reactie, is beschreven na het gebruik van tetracycline, chloorpromazine, benoxapofen, teer, en recent ook orale anticonceptiva.³ Verschillende golflengten kunnen solaire urticaria veroorzaken. Het golflengtespectrum dat klachten geeft is vaak breed en kan in de loop der jaren veranderen. UVA- (320-400 nm), UVB- (280-320 nm), zichtbaar licht (400-800 nm), combinaties hiervan en in zeldzame gevallen infrarood licht kunnen urticaria veroorzaken.^{3,4,7} Ook door kleding heen kunnen klachten optreden, aangezien UVA- en zichtbaar licht door dunne kleding penetreren.^{3,4}

De histologie komt overeen met andere vormen van urticaria, waarbij men mild dermaal oedeem en endotheelzwellings ziet, met een perivascuair dermaal infiltraat met eosinofielen en neutrofielen. De densiteit van het infiltraat is afhankelijk van de mate van UV-blootstelling.³

De differentiële diagnose bevat andere vormen van urticaria (voornamelijk warmte-urticaria), polymorfe lichterruptie (PMLE), en andere fotodermatosen zoals de rash bij SLE, fototoxische en fotoallergische reacties en erytropoëtische protoporfyrie. PMLE treedt later op na zonblootstelling en de klachten houden langer aan. Een duidelijke anamnese met voorbijgaande plekken die zich direct na zonexpositie manifesteren, is dan ook een aanwijzing in de juiste richting.

Lichttesten worden gebruikt om de urticaria op te wekken en zo het veroorzakende golflengtespectrum en de minimale urticariële dosis (MUD) te bepalen. Meestal worden een UVA-, UVB- en een zichtbaarlichtbron gebruikt en wordt de patiënt vervolgens blootgesteld aan verschillende doses straling door de kamers van elke lichtbron. Klinische beoordeling vindt plaats direct na belichting en na intervallen (meestal elke tien minuten) gedurende ongeveer een uur, maar tijdsduur is ook afhankelijk van wanneer anamnestic de klachten na blootstelling optreden. Een positieve reactie is een duidelijk zichtbaar jeukend erytheem of urtica die ontstaat kort na belichting en vaak binnen enkele minuten weer verdwijnt. De laagste dosis die een urticariële respons opwekt

is de MUD.^{3,5} De MUD werd bij onze patiënt niet bepaald omdat er bij minimale blootstelling direct een reactie werd gezien.

Behandeling is moeizaam en bestaat uit het zoveel mogelijk vermijden van de veroorzakende golflengten, het dragen van lichtwerende kleding, kleding wassen met wasmiddel met UV-absorberende filters, gebruik van zonnebrandproducten en het gebruik van orale antihistaminica. Antihistaminica zijn eerstekeustherapie, maar helaas minder effectief dan bij andere vormen van urticaria en moeten dan ook vaak hoger gedoseerd worden. Een voordeel is dat het gebruik van antihistaminica blootstelling aan zonlicht toelaat en dat zo geleidelijke tolerantie van de huid kan worden geïnduceerd. Zonnebrandcrèmes zijn niet altijd effectief aangezien een aanzienlijk deel van de patiënten reageert op zichtbaar licht en de langere UVA-golflengten. Tevens kan hardening in de vorm van fotherapie of fotochemotherapie (PUVA) effectief zijn, waarbij het doel is om tolerantie te induceren. Vooraf dienen MUD en het veroorzakende golflengtespectrum te worden bepaald. De bescherming die wordt verkregen met foto(chemo)therapie is niet golflengteafhankelijk. Dit betekent dat bijvoorbeeld UVB-therapie ook adequate bescherming kan geven buiten de UVB-range. Om tolerantie te behouden is regelmatige blootstelling nadien noodzakelijk.⁵ Tot slot zijn antimalariamiddelen, ciclosporine, plasmferese, extracorporale fotofese, IVIg en omalizumab als effectieve therapie beschreven in een klein aantal cases.^{3,8}

Helaas is solaire urticaria een chronisch ziektebeeld, waarbij slechts 15% van de patiënten na vijf jaar in remissie is en 46% na vijftien jaar. Een langere ziekte duur bij presentatie en leeftijd > 40 zijn geassocieerd met een slechtere prognose.⁴

LITERATUUR

1. Chong WS, Khoo SW. Solar urticarial in Singapore: an uncommon photodermatoses seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:101-4.
2. Stratigos AJ, Antoniou C, Papathanakou E, Daboudi M, Tranaka K, Tsara K, et al. Spectrum of idiopathic photodermatoses in a Mediterranean country. *Int J Dermatol* 2003;42:449-54.
3. Botto NC, Warshaw EM. Solar Urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:909-20.
4. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol* 2003;139:1149-54.
5. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticarial. *Dermatol Ther* 2003;16:52-6.
6. Tuchinda C, Leenutaphong V, Sudtim S, Lim HW. Fixed solar urticarial induced by UVA and visible light: a report of a case. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:97-9.
7. Ng JC, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Changes of photosensitivity and action spectrum with time in solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:191-5.
8. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Beschreven wordt een 48-jarige vrouw met solaire urticaria na blootstelling aan UVA-, UVB- en infrarood licht. Solaire urticaria is een zeldzame fotodermatose, waarbij er binnen enkele minuten na blootstelling aan UV- of zichtbaar licht jeukend erytheem en/of urticaria optreden. De ernst van de klachten wisselt sterk per individu en het beloop is vaak chronisch. Verschillende golflengten kunnen solaire urticaria veroorzaken, zoals UVA- (320-400 nm), UVB- (280-320 nm), zichtbaar licht (400-800 nm) en in zeldzame gevallen infrarood licht. Lichttesten met verschillende golflengten worden gebruikt om de voor de patiënt kenmerkende klachten op te wekken en zo het veroorzakende golflengtespectrum en de minimale urticariële dosis (MUD) te bepalen. Behandeling is moeizaam en bestaat uit het zoveel mogelijk vermijden van de veroorzakende golflengten, het dragen van lichtwerende kleding, gebruik van zonnebrandproducten en het gebruik van orale antihistaminica. Tevens kan hardening in de vorm van fotherapie of fotochemotherapie (PUVA) effectief zijn, waarbij het doel is om tolerantie voor het veroorzakende golflengtespectrum te induceren. Indien deze behandelingen onvoldoende effectief zijn, kan behandeling met antimalariamiddelen, ciclosporine of omalizumab worden overwogen.

TREFWOORDEN

solaire urticaria – fotodermatose

SUMMARY

We describe a 48-year old woman with solar urticaria after exposure to UVA, UVB and infrared light. Solar urticaria is a rare photodermatosis characterized by the onset of a pruritic erythematous or urticarial rash within minutes after exposure to UV, visible or infrared light. The severity of symptoms differs between patients and the course tends to be chronic. Various wavelengths can cause solar urticaria, such as UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm), visible light (400-800 nm) and rarely infrared light. Phototesting with different wavelengths are used to induce an urticarial reaction and to determine the eliciting wavelengths and the minimal urticarial dose (MUD). Management is difficult and includes avoidance of triggering wavelengths, the use of light impermeable clothing, sunscreens, and systemic antihistamines. "Hardening" the skin with phototherapy or photochemotherapy (PUVA) can also be an effective measure to induce tolerance to the triggering wavelengths. If these treatments are ineffective, the use of antimalarials, ciclosporin or omalizumab can be considered.

KEYWORDS

solar urticaria – photodermatosis

Netelige penicillinerestanten

Y. Kon¹, T. Rustemeyer²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Mevr. dr. Y. Kon
VU medisch centrum
Afdeling dermatologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
E-mail: y.kon@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 16-jarige patiënte met sinds drie jaar dagelijks klachten van urticaria had weinig baat bij behandeling met diverse antihistaminica. In combinatie met montelukast werden de klachten redelijk onderdrukt.

Patiënte had zelf warmte en transpireren als duidelijke uitlokkende factoren opgemerkt.

Daarnaast klaagde zij over jeuk op de behaarde hoofdhuid na het haren wassen en na het verven van haar haar. Patiënte was verder gezond en niet atopisch. Een van haar hobby's was paardrijden.

Dermatologisch onderzoek

Een test op dermografisme was positief.

Allergologisch onderzoek

Plakproeven

Uitgevoerd met de Europese basale reeks, cosmeticareeks, penicillinereeks en eigen cosmetica.

Resultaat	D2	D3
4-phenylene diamine base (PPD)	+++	+++
Garnier fructis color care shampoo 1% aqua	-	+

Intracutane prik/krastest

Uitgevoerd met de Europese basale reeks, penicillinereeks en paardenepitheel.

Resultaat	15 min.
plataanpollen	+
graspollenmix	+
olijfboompollen	++
bijvoetpollen	+
derm. pteronyssinus	+
derm. farinae	+
paard	+
benzylpenicilloyl-polylysine	+

Diagnose

Type-I-allergie voor penicilline met mogelijk klinische relevantie voor urticaria chronica.

Type-IV-reactie op PPD en eigen Garnier shampoo met klinische relevantie voor jeuk op de scalp en type-I reactie op diverse inhalatieallergenen zonder huidige klinische relevantie.

Beleid en beloop

Gezien de positieve intracutane huidtesten op benzylpenicilloyl-polylysine werd patiënte geadviseerd om op proef gedurende minimaal zes weken vis, vlees, eieren en zuivelproducten te vervangen door biologische varianten. Na twee maanden berichtte patiënte, dat de klachten duidelijk waren afgenomen qua ernst en frequentie. Bij een evaluatie na een half jaar vertelde zij nog steeds heel blij te zijn met het effect van het dieet. Zij had af en toe nog last van urticaria, maar niet meer dagelijks en ook niet wekelijks. Zij hield zich inmiddels niet strikt aan het dieet maar at wel bijna steeds biologische vis en vlees. Zuivelproducten consumeerde zij weinig, behalve (niet biologische) mozzarella, dat geen urticaria leek uit te lokken. Wel merkte zij klachten op na consumptie van (niet biologische) garnalen, gewone vissticks at ze zonder problemen.

BESPREKING

Urticaria is een veelvoorkomende aandoening die in het algemeen klinisch makkelijk te diagnosticeren is. Er wordt onderscheid gemaakt tussen acute (< 6 weken) en chronische urticaria (> 6 weken aanhoudende klachten). Hoewel dit onderscheid kunstmatig is, bestaat er een duidelijk verschil met betrekking tot de oorzaak: deze is bij acute urticaria vaak te achterhalen, bij chronische urticaria daarentegen slechts bij 20-25%. Hierdoor heeft chronische urticaria vaak een frustrerend beloop voor de patiënt en de behandelend arts, die alleen symptomatische en niet etiologische factoren kan behandelen. In circa

40-50% van de gevallen kunnen antilichamen gedetecteerd worden, wat een auto-immuun achtergrond suggereert. Bewijs van hun inducerende rol ontbreekt en de exacte pathogenese van urticaria blijft voorsnog onbekend. De wel bekende mogelijke onderliggende mechanismen van urticaria kunnen in grote lijnen onderverdeeld worden in immunologische (allergische) en niet-immunologische (fysische) oorzaken, maar vaak wordt een overlap tussen deze twee groepen gezien.

Geneesmiddelen behoren tot de meest bekende oorzaken van acute urticaria; verreweg het vaakst zijn penicillines de boosdoeners. Urticaria kan gepaard gaan met andere symptomen van anafylaxie (larynxoedeem, tachycardie, hypotensie, shock), veroorzaakt door niet-immunologische of allergische reacties (Gell en Coombs type I en III). Penicillines zijn overigens berucht voor andere geneesmiddelenreacties zoals maculopapuleuze exanthenen.

Opmerkelijk is de rapportage van een hoge incidentie van penicillineovergevoeligheid bij patiënten die lijden aan chronische urticaria. Met een prevalentie van 28-34%^{1,3} komt door huidtesten aangetoonde penicillineovergevoeligheid onder patiënten met chronische urticaria duidelijk vaker voor dan bij de algemene bevolking (0,7-8%).⁴

Positieve reacties op plakproeven met penicillines waren duidelijk minder frequent dan positieve intracutane testen (4-7,1% versus 21,5-27,7%).^{1,3,5}

Als gevolg van toepassing van penicillines ter behandeling en preventie van mastitis en infectieziekten bij het rund, komen penicillinerestanten in voeding voornamelijk in melk voor. Al in 1955 kon door Welch et al.⁶ penicilline in concentraties van 3-80 E/l in melk worden aangetoond. Daarnaast kunnen sporen van penicilline in alle soorten vlees voorkomen. Ook in de pluimveehouderij wordt veel penicilline gebruikt, zodat kippenvlees en eieren penicillinerestanten kunnen bevatten.

Het gebruik van antibiotica was in Nederland in de dierhouderij vergeleken met andere landen hoog. Hier is de laatste jaren veel aandacht voor geweest en de totale verkoop van antibiotica in de dierlijke sector is in Nederland van 2009 tot 2013 met 58% afgenomen (www.voedingscentrum.nl). Dierlijke voedingsmiddelen worden steekproefsgewijs gecontroleerd op de maximaal toegelaten hoeveelheid restanten van antibiotica (voor benzylpenicilline 50 µg/kg in vlees en 4 µg/kg in melk).⁷ In Nederland wordt dit zogenoemde Nationaal Plan Residuen door de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) uitgevoerd.

Besseling et al.¹ onderzochten het effect van een dieet van biologisch vis, vlees en zuivelproducten op urticariaklachten: 60% van de patiënten reageerde goed tot uitstekend op het voorgeschreven biologische dieet. Indien het dieet tijdelijk gestopt of niet strikt gevolgd werd, recideerde de urticaria bij allen. Boonk en van Ketel^{3,5} deden vergelijkbare studies en behandel-

den hun patiënten met een dieet vrij van zuivelproducten. Hiermee waren 50-57,7% van de patiënten volledig of bijna volledig bevrijd van de klachten. Zij rapporteren evenals recidief van de klachten bij 100% van de patiënten, indien het dieet onderbroken werd. Boonk en van Ketel⁸ onderzochten ook het effect van een dieet vrij van zuivelproducten bij urticariapatiënten zonder aangetoonde penicillineovergevoeligheid. Slechts bij 5% verbeterden de klachten (vergeleken met 57,14 % van de urticariapatiënten met positieve huidtesten op penicilline).

Anamnese met betrekking tot allergische reacties op penicilline in het verleden lijkt uit onderzoek niet betrouwbaar: bij Besseling et al.¹ had 71,4% van de op penicilline positief geteste patiënten in een vragenlijst daarna aangegeven in het verleden behandeld te zijn met een penicillineantibioticum en daarbij klachten te hebben ervaren (urticaria, angio-oedeem, benauwdheid en/of (milde) anafylaxie). Andersom vonden Boonk en van Ketel³ bij 7% van de urticariapatiënten een positieve anamnese voor penicillineovergevoeligheid in het verleden, deze konden zij echter bij slechts 28,5% daadwerkelijk aantonen.

Uit bovenstaande is de conclusie gerechtvaardigd, dat het zinvol is om patiënten met chronische urticaria routinematig (onafhankelijk van een positieve anamnese voor penicillineovergevoeligheid) allergologisch te testen op penicilline. Bij patiënten met op penicilline positieve huidtesten, hetzij epicutaan, hetzij intracutaan, kan een dieet vrij van zuivelproducten bij 50-57,7% van de patiënten tot (bijna) volledige klachtenvrijheid leiden. Indien naast zuivelproducten ook vis, vlees en eieren gemeden of door biologische alternatieven vervangen worden, is het succespercentage met 60% zelfs nog iets hoger. Omdat een volledig biologisch dieet hoge kosten met zich meebrengt, kan een dieet alleen vrij van zuivelproducten (of biologische varianten hiervan) overwogen worden.

LITERATUUR

1. Besseling R, Franken SM, Rustemeyer T. Chronic urticaria associated with a penicillin allergy. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;13:96-100.
2. Poljacki M, Jovanović M, Duran V, Tasić S, Subotić M. Chronic urticaria caused by penicillin. Results of monitoring cases of acute penicillin urticaria which developed into chronic urticaria. *Med Pregl* 1995;48:108-10.
3. Boonk WJ, Ketel WG van. Chronic urticaria, penicillin allergy and dairy products in the diet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:1771-3.
4. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
5. Boonk WJ, Ketel WG van. Skin testing in chronic urticarial. *Dermatologica* 1981;163:151-9.
6. Welch H, Jester WR, Burton JM. Antibiotics in fluid milk. *Antibiot Chemother (Northfield)* 1955;5:571-3.
7. Publicatieblad van de Europese Unie; Verordening (EU) Nr.37/2010 van de commissie van 22 december 2009.
8. Boonk WJ, Ketel WG van. The role of penicillin in the pathogenesis of chronic urticarial. *Br J Dermatol* 1982;106:183-90.

SAMENVATTING

Uit de literatuur blijkt dat het zinvol is om patiënten met chronische urticaria routinematig (en onafhankelijk van een positieve anamnese voor penicillineovergevoeligheid) te testen op penicillineallergie. Bij patiënten met een positieve huidtest op penicilline kan een dieet vrij van zuivelproducten, of een dieet van biologische vis, vlees en zuivelproducten bij 50-57,7%, respectievelijk 60% van de patiënten tot volledige of bijna volledige klachtenvrijheid leiden. Een nadeel van een biologisch dieet zijn de hoge kosten van deze producten. Uit genoemde studies lijkt een dieet alleen vrij van zuivelproducten (of biologische varianten hiervan) ook al voldoende effectief te zijn. Voor een iets hogere kans op klachtenvrijheid moeten ook vis en vlees door biologische varianten vervangen worden.

TREFWOORDEN

urticaria – penicilline – overgevoeligheid – biologisch dieet

SUMMARY

Research has proven that it is reasonable to test for penicillin-sensitivity among patients with chronic urticaria, even if there is no history of penicillin allergy in the past. Chronic urticaria patients with a confirmed penicillin-sensitivity seem to profit from a dairy-free diet or from a diet containing organic fish, meat and dairy. Avoiding dairy products results in a 50-57.7% complete to or almost complete remission of their disease. A diet containing only organic animal products (meat, fish, chicken, eggs and dairy products), results in a 60% remission. Although effective, this diet can be costly.

KEYWORDS

urticarial – penicillin – sensitivity – organic diet

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Non-melanoma huidkanker bij kwetsbare ouderen: bezint eer ge begint

I.J.M. Holtslag¹, M. Wintzen², C. van Montfrans²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. I.J.M. Holtslag
VU medisch centrum
Afdeling Dermatologie
De Boelelaan 1118
1081 HA Amsterdam
E-mail: i.holtslag@vumc.nl

Waarschijnlijk komt u dit minimaal eenmaal per dag tegen: een oudere patiënt wordt naar u verwezen vanwege een tumor in het gelaat. Zijn voorgeschiedenis is uitgebreid. U begint te twijfelen of hij alles nog goed begrijpt. Als u naar de medicatie vraagt, staat de patiënt moeizaam op, loopt naar de kapstok, waar ook zijn rollator staat, en haalt enkele A4'tjes uit zijn jaszak. Het vervolg kunt u zelf invullen. Nederlanders worden steeds ouder. Het aantal chro-

nisch zieken stijgt en de overheid stimuleert ouderen langer thuis te laten wonen. Ouderen hebben een verhoogd risico op gezondheidsproblemen door een cumulatieve afname van fysiologische reserve, multimorbiditeit en polyfarmacie. Dit creëert een specifieke patiëntenpopulatie die speciale aandacht verdient: de zogenoemde 'kwetsbare ouderen'.

Het College Geneeskundige Specialismen (CGS) heeft zich ten doel gesteld integrale ouderenzorg te verankeren in de medische vervolgoopleidingen. Dit betekent dat ook elke aios dermatologie kennis en vaardigheden over ouderenzorg dient te verwerven. Recent is voor het landelijke opleidingsplan een specifieke themakaart gemaakt 'Geriatrische dermatologie' door drs. Lubeek (aios dermatologie UMCN) en dr. Wintzen (dermatoloog VUmc), om deze competenties vast te leggen. Deze zullen ook bij de dermato-oncologie een grote rol gaan spelen.

Huidmaligniteiten komen frequent voor bij ouderen en kunnen van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven. De incidentie van non-melanoma huidkan-

ker (NMHK) is het hoogst binnen deze populatie ouderen.¹ Voldoende kennis van ouderenzorg in het algemeen (bijvoorbeeld polyfarmacie, cognitieve beperkingen en focus op functiebehoud en kwaliteit van leven) naast de oncologische kennis bepalen of eventueel afgeweken moet worden van geldende richtlijnen om tot het beste behandelplan te komen. Dit behandelplan dient aan te sluiten bij de behoefte en hulpvraag van de patiënt.

Ter illustratie presenteren wij drie casus van kwetsbare ouderen met een huidmaligniteit. Ons doel is u meer bekend te maken met de term 'kwetsbare oudere', waarbij een minder invasieve behandeling of zelfs een afwachtend beleid als serieuze optie kan worden gezien.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 98-jarige man werd verwezen door de huisarts vanwege een sinds een jaar bestaande rode zwelling onder het linkeroog. Deze werd langzaam groter, maar was asymptomatisch. Patiënt wenste zelf een expectatief beleid. Hij woonde zelfstandig. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een basaalcelcarcinoom (BCC) caudaal van het linkeroog dat circa 25 jaar eerder werd geëxideerd. Daarnaast was hij curatief behandeld voor een longcarcinoom (broncho-alveolaire carcinoom), echter kreeg hij ossale metastasen in het bekken die sinds twee jaar werden behandeld met palliatieve radiotherapie. Voorts had hij diabetes mellitus en hyperthyreoidie. Als medicatie gebruikte hij simvastatine, temazepam, tolbutamide, metformine, bisoprolol, carbasalaatcalcium, nitroglycerine spray en colecalciferol.

Onderzoek

Op het linkeronderooglid bevond zich een 3,0 x 1,2 cm grote, deels bolronde en scherp begrensde glanzende tumor met teleangiëctastieën. Deze liep door als een onscherp begrensde plaque tot in de mediale canthus van het linkeroog (figuur 1). Er was geen litteken zichtbaar van de eerdere excisie. Histopathologisch onderzoek van een biopsie toonde een nodulair BCC.

Diagnose

Nodulair BCC caudaal van het linkeronderooglid met uitbreiding naar de mediale canthus bij een 98-jarige man met een gemetastaseerd longcarcinoom.

Beleid en beloop

In het multidisciplinaire huidoncologieoverleg (MDO) tussen een plastisch chirurg, dermatoloog en radiotherapeut, werden de behandelopties met patiënt en zijn zoon besproken. Een chirurgische behandeling zou erg belastend zijn vanwege de locatie vlakbij het oog, de omvang van de tumor en de benodigde reconstructie. Radiotherapie zou overwogen kunnen worden, het traanapparaat zou daarbij beschadigd raken en er zou ernstige verlittekening

met ectropionvorming kunnen optreden. Gezien de gezondheidssituatie van de patiënt, de afwezigheid van klachten, en zijn wens om af te zien van behandeling van deze tumor, werd voorlopig afgezien van medisch ingrijpen.



Figuur 1. Basaalcelcarcinoom onderooglid links (patiënt gaf toestemming voor publicatie).

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een dame van 92 jaar werd verwezen door haar huisarts. Zij had een chronische wond op het hoofd die frequent bloedde. De huisarts had een biopsie genomen en het histopathologisch onderzoek toonde een infiltratief groeiend, matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (SCC). Patiënte meldde een niet-reanimerenwens te hebben en een euthanasieverklaring in verband met haar leeftijd. Verdere voorgeschiedenis vermeldde primaire curatieve bestraling van een vijftal BCC's (niet op de scalp) en was zij bekend met polyneuropathie, diabetes mellitus, boezemfibrilleren en een ernstige mitralisklepinsufficiëntie. Hiervoor gebruikte zij acenocoumarol, ferrofumaraat, zoplicon, losartan, calciumcarbonaat, spironolacton, furosemide, digtamine, tolbutamide, isosorbidemononitrat en esomeprazol.

Onderzoek

Centraal op de scalp zagen wij een hemorrhagische crusta met daaronder een matig scherp begrensde tumor van 3,0 x 3,0 cm (figuur 2). De lymfeklieren in de hals en nek waren niet pathologisch vergroot. Een CT van de scalp toonde geen ossale invasie.

Diagnose

SCC centraal op de scalp, klinisch stadium II (T2NxMo) met recidiverende bloedingen bij een 92-jarige dame.

Beleid

Ook deze patiënte werd besproken in het MDO. In verband met de directe invloed op de kwaliteit van leven van de recidiverende bloedingen werd besloten tot een chirurgische behandeling. Er werd een

in opzet curatieve excisie verricht met 1 cm marge en de wond werd gesloten met een full thickness skin graft. De snijvlakken waren bij histologische controle vrij van tumor. Zij wilde geen aanvullend onderzoek naar lymfekliermetastasen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Door de verpleeghuisarts werd een dame van 98 jaar ingestuurd in verband met twee voor maligniteit suspecte laesies, rechts in de hals en op de scalp. Zij kwam met een begeleider, omdat zij bekend was met cognitieve stoornissen en dysfasie. Zij leek hinder te hebben van de afwijking in de hals. Haar voorgeschiedenis was verder weinig uitgebreid en zij gebruikte enkel mirtazapine, carbasalaatcalcium, pantoprazol en lorazepam.

Dermatologisch onderzoek

In de hals rechts zagen wij een hemorragische, ulcererende tumor van 1,5 x 2,0 cm met een glanzende opgeworpen rand met een enkele teleangiëctasie. Pariëtaal links was een scherp begrensde, atrofische, plaque met crusta en glanzende opgeworpen rand en teleangiëctasieën aanwezig van 2,5 x 3,0 cm (figuur 3a en b).

Diagnose

Klinisch twee BCC's in de hals en op de scalp.

Beleid

Gezien de hoge leeftijd van patiënte en haar beperkte cognitieve capaciteiten werd in eerste instantie besloten de snel bloedende tumor in de nek primair te excideren en de afwijking op de scalp vooralsnog onbehandeld te laten. Echter peroperatief werd toch besloten tot curettage en coagulatie, omdat patiënte niet stil kon liggen, onrustig was en zij onze uitleg niet begreep. Na circa twee weken vernamen wij via haar verpleeghuisarts dat de wond in de hals goed was genezen en vrijwel geen klachten leek te geven. De onbehandelde tumor op de scalp bleef symptomeloos. Inmiddels is deze patiënte overleden aan een andere oorzaak.

BESPREKING

Wij hebben u drie casus van huidkanker bij een kwetsbare oudere beschreven. Bij de eerste casus is gekozen voor een expectatief beleid van een groot BCC. Bij de tweede patiënt is gezien de acute klachten van bloedingen wel voor een excisie gekozen, maar is van aanvullend onderzoek afgezien en bij de derde casus is voor een snelle, effectieve behandeling gekozen. De kwaliteit van leven op korte termijn speelde bij het adviseren van de behandeling een grote rol.

Regelmatig vragen wij ons af: "Hoe ver moeten wij gaan bij deze oudere patiënt, volgen wij de eerste keuze uit de richtlijn *Basaalcelcarcinoom en Plaveiselcelcarcinoom*, namelijk chirurgische exci-



Figuur 2. Plaveiselcelcarcinoom scalp (patiënte gaf toestemming voor publicatie).



Figuur 3a. Klinisch basaalcelcarcinoom hals rechts; 3b. Klinisch basaalcelcarcinoom scalp, links pariëtaal.

sie?" Kunnen wij aan deze afweging ook een maat en getal geven? In onze derde casus zijn wij van de eerste keuze in de Nederlandse richtlijnen 'afgeweken', vanwege de leeftijd, de wens van patiënt en in tweede instantie, vanwege de zogenoemde 'kwetsbaarheid' van deze patiënten. Kwetsbaarheid (frailty) wordt op verschillende manieren gedefinieerd, meestal op basis van hogere leeftijd en het

aantal aandoeningen waaraan een patiënt lijdt. De leeftijd is echter niet het belangrijkste criterium voor 'kwetsbaarheid'. De meest gangbare definitie is die van Fried (2001) en Rockwood (2005): "*People are considered frail when they have entered a life stage defined by multiple health problems and loss of reserves.*"^{2,3} Om te bepalen of iemand een kwetsbare patiënt is, kan er bijvoorbeeld gebruik worden gemaakt van de *Groningen Frailty Indicator* (GFI). Dit is een gevalideerd 15-item screeningsinstrument om bij patiënten ouder dan 65 jaar de mate van kwetsbaarheid te meten. Het meet het verlies van functie op 4 domeinen; fysiek (mobiliteitsproblemen, gezondheidsproblemen, moeheid, visus, gehoor), cognitief (cognitieve dysfunctie), sociaal (emotioneel isolement) en psychologisch (depressieve stemming, gevoelens van angst). De antwoorden van deze vragenlijst zijn gedichotomiseerd (0 of 1) en scoren een 1 bij meer afhankelijkheid of een probleem. De range van de GFI-score is 0 tot 15. Geriatrische experts zijn het erover eens dat bij een score van 4 of hoger iemand matig tot ernstig kwetsbaar is.⁴ Bij wijze van pilot hebben wij bij 10 patiënten deze vragenlijst afgenomen. Dit kostte circa 2 minuten per patiënt. Bij stoornissen in de cognitie moet dit via een hetero anamnese worden gedaan. De score bevestigde onze indruk dat wij te maken hadden met een kwetsbare patiënt. Het verdient nader onderzoek of de tevredenheid en kwaliteit van leven van de patiënt beïnvloed worden door het al dan niet toepassen van een behandeladvies gebaseerd op de mate van kwetsbaarheid.

Wat zeggen de richtlijnen over kwetsbare ouderen en de therapiekeuze? De term kwetsbaarheid komt niet voor in de Nederlandse richtlijnen noch in de buitenlandse richtlijnen. In de richtlijn *Behandeling van het basaalcelcarcinoom* uit 2007 stonden aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van tumorkenmerken (histologie, omvang en lokalisatie van de tumor, minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat). In de herziende richtlijn van 2014 benadrukken de auteurs dat de behandeling van een patiënt met een BCC maatwerk blijft. Zij schrijven dat er rekening dient te worden gehouden met factoren als leeftijd, multimorbiditeit en de compliance van een patiënt, die de keuze voor een behandeling kunnen beïnvloeden.⁵ In de richtlijn *Plaveiselcelcarcinoom van de huid* uit 2010 staat dat het wenselijk is de kwaliteit van leven bij de behandeling van een SCC te betrekken en mee te laten wegen bij behandelbeslissingen.⁶ In onder andere de Engelse en Australische richtlijnen wordt dieper ingegaan op patiëntgerelateerde factoren, zoals de algehele conditie van de patiënt en het gebruik van anticoagulantia. Ook wordt er opgemerkt dat een palliatieve behandeling de voorkeur kan genieten.^{7,8}

Moeten wij überhaupt huidkanker nog behandelen bij kwetsbare patiënten?

De levensverwachting van een 85-jarige in Nederland is net iets langer dan 4 jaar (4,14 jaar

voor mannen en 4,56 jaar voor vrouwen).⁹ Zoals bekend heeft NMHK een lage mortaliteit, circa 0,05-0,7%¹ en groeit het meestal maar weinig progressief. Toch kan de morbiditeit van NMHK een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van ouderen.^{1,5,6,10} Denk aan het ontstaan van chronische ulcera, bloederige korsten en functionele beperkingen zoals het niet meer kunnen (ver)dragen van een bril of gehoorapparaat. Daartegenover staat dat patiënten met een beperkte levensverwachting een hogere kans hebben op complicaties van een behandeling. Uit een studie van Linos et al. bleken 5% meer complicaties op te treden boven 85 jaar bij een chirurgische excisie.¹⁰ Ook bleek in deze studie ongeveer de helft van de patiënten binnen 5 jaar na behandeling te zijn overleden.¹⁰ Alternatieve behandelingen zoals curettage en coagulatie, cryotherapie/-chirurgie, radiotherapie of een expectatief beleid dienen dus bij de kwetsbare patiënt zeker ook overwogen te worden.

Concluderend is het van belang dat wij als dermatologen de term kwetsbaarheid (vaker) gebruiken: de mate van kwetsbaarheid is van grote invloed op ons therapieadvies. Welke therapie vervolgens gekozen wordt, is afhankelijk van de situatie en uw ervaring.

LITERATUUR

1. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiological patterns. *Arch Dermatol* 1997;133:1207-9.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
3. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age and Ageing* 2005;34:432-4.
4. Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JJP. Measurement Properties of the Groningen Frailty Indicator in Home-Dwelling and Institutionalized Elderly People. *JAMDA* 2012;13:546-51.
5. Evidence-based Richtlijn 'Behandeling van het Basaalcelcarcinoom (BCC)' NVDV versie 1-05-2014.
6. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid, NVDV versie 1-12-2010.
7. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-8.
8. NHMRC Clinical Practice Guidelines Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia, 24 October 2002. http://www.noie.gov.au/projects/egovernment/Better_Information/infoaccessnetwork/index.html
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Ziekten en aandoeningen, Aan welke ziekten gaan veel levensjaren verloren? resterende levensverwachting in 2011 en berekening verloren levensjaren. Geraadpleegd op 29 maart 2015, van <http://www.nationaal-kompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/resterende-levensverwachting-in-2007-en-berekening-verloren-levensjaren/>
10. Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, et al. Treatment of non-fatal conditions at the end of life: nonmelanoma skin cancer. *Jama Intern Med* 2013;173:1006-12.

SAMENVATTING

Met de vergrijzing is er in Nederland een toename van het aantal kwetsbare oudere patiënten. Integrale ouderenzorg wordt momenteel verankerd in alle medische vervolgoopleidingen. Non-melanoma huidkanker (NMHK) treft juist de oudere, vaak ook kwetsbare patiënt. Aan de hand van drie casus illustreren wij dat de eerstekeusbehandeling volgens de Nederlandse richtlijn in geval van kwetsbare ouderen niet wordt geadviseerd.

Kwetsbaarheid is gebaseerd op leeftijd, gezondheidsproblemen en verlies van reservecapaciteit. De *Groningen Frailty Indicator* is een gevalideerd meetinstrument om de mate van kwetsbaarheid te kwantificeren. Wij zullen meer rekening moeten houden met kwetsbaarheid van patiënten en onze behandeling zo nodig daarop aanpassen om zo de beste zorg aan deze kwetsbare populatie te kunnen bieden.

TREFWOORDEN

ouderen – kwetsbaarheid – non-melanoma huidkankertherapie

SUMMARY

Due to the demographics in the Netherlands, the average age of the population and therefore the number of frail and elderly patients is steadily increasing. Care for the elderly is an integral part of all current medical specialist training. Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) typically occurs in this often vulnerable elderly group of patients. Three case studies illustrate that when we treat vulnerable elderly patients with NMSC, treatments other than normally advised by the Dutch Guidelines are preferred.

Frailty is influenced by age, general health and loss of physical reserves. The validated “Groningen Frailty Indicator” can be used to determine the degree of frailty. With an ageing population, frailty will become a steadily more important factor when determining the most suitable treatment for our patients.

KEYWORDS

elderly – frailty – non melanoma skin cancer treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Imiquimodbehandeling bij lentigo maligna

D. Tio¹, C. van Montfrans²

¹ Arts-onderzoeker afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. D. Tio
VU medisch centrum
Afdeling Dermatologie
De Boelelaan 1118
1081 HA Amsterdam
E-mail: d.tio@vumc.nl

Lentigo maligna (LM) is een premaligne huidafwijking, die gekenmerkt wordt door een langzaam groter wordende, asymmetrische, bruin tot grijszwart gepigmenteerde macula op de door zon beschenen delen van de huid. Aanleiding voor een spreekuurbezoek kan bestaan uit ongerustheid over een mogelijke maligniteit, maar ook cosmetische of psychosociale bezwaren.

Er is een stijging van de incidentie van het LM. Dit is recent gerapporteerd voor Denemarken (0,6 tot 1,5/100.000 persoonsjaren tussen 1997 en 2011)¹ en de Verenigde Staten (2,2 tot 13,7/100.000 persoonsjaren tussen 1970-2007).² Deze onderzoeken laten ook zien dat de incidentie van LM toeneemt met de leeftijd.

Klassieke dermatoscopische kenmerken zijn asymmetrisch gepigmenteerde follikelopeningen en grijze globules.³ Het onderscheid tussen LM en andere vlakke gepigmenteerde laesies in het gelaat zoals gepigmenteerde actinische keratose kan echter lastig zijn.⁴ Dit geldt ook voor de differentiële diagnostiek met een lentigo senilis/vlakke verruca seborrhoica, gepigmenteerde M. Bowen, naevus naevocellularis, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom, of benigne lichenoïde keratose. Confocaalmicroscopie kan in ervaren handen van toegevoegde waarde zijn voor het stellen van de diagnose LM, maar vooral voor het vervolgen van de effectiviteit van een behandeling.⁵

Voor het stellen van de diagnose kunnen er meerdere bipten of een excisiebiopsie worden gedaan: een LM is vaak groot en het is van groot belang een invasieve component zo veel mogelijk uit te sluiten. Histologisch kenmerkt een LM zich door een lentigineus opgebouwde (dat wil zeggen een confluerende proliferatie van individuele melanocyten langs het grensvlak) proliferatie van atypische melanocyten, gelegen in huid met tekenen van chronische solaire schade. Nestvorming en ascensie (aanwezigheid van melanocyten in hogere lagen van de epidermis) kunnen aanwezig zijn, en worden door sommigen beschouwd als indicatief voor verhoogd risico op invasief melanoom. Een onderscheid tussen 'lentigo maligna' enerzijds en 'melanoma in situ, LM type' is op basis daarvan door sommigen voorgesteld⁶ maar dit leidt onzes inziens tot terminologische verwarring.

Een LM wordt behandeld om progressie naar een lentigo-malignamelanoom (LMM) te voorkomen. Het lifetimerisico op het ontstaan van een LMM is niet goed bekend, maar zou slechts 5% zijn in de VS.⁷ Bij een patiënt met hoge leeftijd zal progressie naar een LMM onwaarschijnlijk zijn. Zelden wordt een snelle progressie beschreven, mogelijk doordat er reeds micro-invasie was die niet met eerdere histologie is aangetoond (sampling error). De therapie van eerste keuze om een LM te behandelen is chirurgische excisie. De kans op een recidief zou hierbij circa 5% zijn.⁸ Omdat een LM vaak op functioneel en cosmetisch belangrijke plaatsen ontstaat, kan een chirurgische excisie erg belastend zijn. Het streven naar vrije resectieranden, dat op zich al zeer lastig kan zijn in een zonbeschadigde huid, kan haaks staan op het streven de morbiditeit te beperken. Alternatieve behandelingen bestaan onder andere uit radiotherapie en off label imiquimod creme. Ook kan gekozen worden voor watchful waiting oftewel observatie. Omdat niet iedereen goed bekend is met de toepassing van imiquimod bij LM, hebben wij voor u drie patiënten met een LM van de neus uitgekozen die behandeld zijn met imiquimod.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 73-jarige man werd door een collega verwezen naar ons multidisciplinaire (MDO) huidoncologie-spreekuur voor mogelijke behandeling met imiquimod vanwege een histologisch bewezen LM op de rechterneusvleugel. De plek zat er al jaren, maar was volgens zijn zus veranderd. Zijn voorgeschiedenis was blanco en hij gebruikte geen medicijnen. Qua zonexpositie meldde hij dat hij zijn dienstjaren had doorgebracht in Nieuw Guinea, en dat hij in zijn vrije tijd tenniste en graag op vakantie ging naar Zuid-Europa. In de familie kwam geen melanoom voor.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechterneusvleugel werd een grillige, matig scherp begrensde, bruin tot zeer donkerbruin gepig-

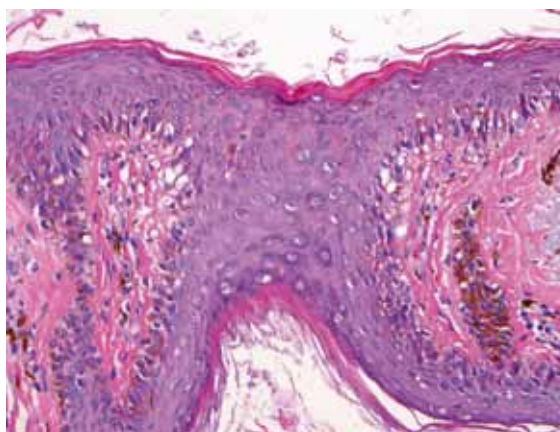
menteerde macula van 1,5 x 0,7 cm gezien (figuur 1). Dermatoscopisch was er asymmetrische pigmentatie rondom de follikelopeningen, deels opgevuld met pigment. Voorts waren er grijze globules zichtbaar.



Figuur 1. Lentigo maligna op de rechter neusvleugel.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van een bipt van het donkerste gedeelte van de laesie toonde een sterke elastose zonder afvlakking van de epidermis (figuur 2). Intra-epidermaal was er enige toename van licht atypische melanocyten. Enkele van deze cellen waren suprabasaal gelegen, en zetten zich voort in het adnexale epitheel. Er was geen uitbreiding naar de dermis. In de dermis soms groepen melanofagen. Geen retelijsverlenging, eerder afvlakking.



Figuur 2. Histologie van lentigo maligna (HE 200x).

Diagnose

LM op de neusvleugel rechts bij een 73-jarige man.

Beleid en beloop

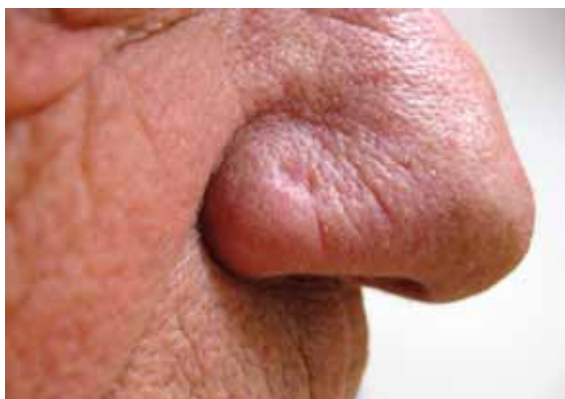
Op het MDO bespraken een plastisch chirurg, dermatoloog en radiotherapeut met patiënt de opties excisie, radiotherapie en offlabel-imiquimodbehandeling. Vanwege de lastige lokalisatie op de neusvleugel en de wens van patiënt het ziekenhuis niet te vaak te hoeven bezoeken, is gekozen voor behandeling met imiquimodcrème. Na informed consent werd gestart met het schema dat wij in het VUmc hanteren: gedurende twaalf weken 1xdd de crème aanbrengen. Na zes weken is de behandeling een week onderbroken vanwege een heftige lokale

reactie (figuur 3), waarna de behandeling is gecontinueerd met een applicatie om de dag.

Na de drie maanden durende behandeling was er zowel klinisch als dermatoscopisch geen rest van het LM meer zichtbaar, uitsluitend resthypopigmentatie. Bij een controlebiopsie, zes maanden na de behandeling, werd alleen solaire elastose in de dermis gezien, en was er geen LM meer aanwezig. Bij verdere controle gedurende veertig maanden waren er klinisch geen aanwijzingen voor een recidief (figuur 4). Patiënt was zeer tevreden met het uiteindelijke resultaat en vond de behandeling niet belastend.



Figuur 3. Locale reactie op imiquimod met erytheem en crustavorming.



Figuur 4. Beeld na veertig maanden follow-up.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Bij een 71-jarige man, die op onze polikliniek ter controle kwam vanwege een basaalcelcarcinoom, werd op de neuspunt een bruine macula gezien. Aanvankelijk werd gedacht aan een lentigo benigna die twee keer werd behandeld met cryotherapie. De laesie bleek echter te veranderen bij een controle na drie maanden. Patiënt was in zijn leven veel in de zon geweest met frequente vakanties in Portugal. Behalve prostaatklachten was zijn voorgeschiedenis verder blanco en gebruikte hij geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Op de neuspunt zat een gehypopigmenteerde macula met aan de craniale en laterale zijde links bruine

hyperpigmentatie van circa 1,1 x 1,0 cm (figuur 5). Met name aan de linkerzijde zat een grijsbruine macula van circa 2 mm, die bij dermatoscopie bleek te berusten op een follikelopening die opgevuld was met grijsbruin pigment. Verder waren de afwijkingen bij dermatoscopie mild: enigszins asymmetrisch bruin gepigmenteerde follikelopeningen en enkele zwarte dots.



Figuur 5. Lentigo maligna op de neuspunt.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een biopsie van het donkerste deel toonde op het grensvlak een proliferatie van geringe atypische melanocyten met enige anisochromasie en kernpolymorfie. De atypische melanocyten waren veelal in nesten gelegen met uitzondering langs de haaradnexen. Geen dermale component, maar wel solaire elastose in de dermis.

Diagnose

LM op de neuspunt links bij een 71-jarige man.

Beleid en beloop

Op ons huidoncologie MDO zijn de mogelijkheden van een excisie met een huidtransplantaat of reconstructie, radiotherapie of lokale behandeling met imiquimodcrème besproken. Bij een chirurgische excisie zou de huid van de gehele neuspunt geëxideerd moeten worden. Voor patiënt gaven het te verwachten cosmetische resultaat en het gebruik van de therapie de doorslag bij de keuze voor een behandeling met imiquimodcrème. Na vier weken was er al enig erytheem zichtbaar. Vanwege een heftige lokale reactie na zeven weken bezocht hij tussendoor ons spreekuur. Er was sprake van uitgebreide geelbruine crustavorming, fel erytheem van de neus en oedeem van de wangen (figuur 6). We hebben de behandeling toen onderbroken en lanette crème voor de crustae en claritromycine 1000 mg slow release gedurende zeven dagen voorgeschreven vanwege de secundaire impetiginisatie. Vanwege de ontstane onregelmatige contouren van de huid en mogelijke littekenvorming en de afwezigheid van bruine pigmentatie hebben we de behandeling met imiquimod niet hervat. Na zes maanden waren er nog enkele groeven zichtbaar op de neus. Na een jaar waren dit slechts nog milde hypopigmentaties en was patiënt tevreden over het cosmetisch resultaat (figuur 7). Klinisch en dermatoscopisch was er geen rest meer te zien van het lentigo maligna. In

overleg met patiënt is er geen biopsie meer genomen. Vlak na de heftige reactie meldde patiënt deze therapie niet meer te zullen kiezen, maar bij de laatste controle gaf hij aan dit toch te overwegen in geval van een recidief.



Figuur 6. Zeer forse reactie op imiquimod.



Figuur 7. Fraai resultaat na een jaar follow-up.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

De laatste patiënte betrof een 82-jarige vrouw die door een collega werd verwezen vanwege een recidief LM op de neus links. De laesie was vijf jaar eerder geëxideerd. Haar voorgeschiedenis vermeldde boezemfibrilleren, artrose, een tinnitus en seborrhoïsch eczeem. Als medicatie gebruikte zij metoprolol, temazepam en ketoconazol crème. Patiënte vertelde niet bijzonder veel in de zon te zijn geweest.

Dermatologisch onderzoek

Op de neusrug links was aan weerszijden van een litteken een onscherp begrensde, iets wisselend lichtbruin gepigmenteerde macula van 1 x 1 cm zichtbaar (figuur 8). Bij dermatoscopie zaten er rondom het litteken bruingrijze korrels rondom de haarfollikels en waren de follikelopeningen asymmetrisch.

Aanvullend onderzoek

Eerder histologisch onderzoek van de verwijzer toonde een LM: smalle epidermis met een continue, deels gepigmenteerde, toename van melanocyten met enige cytonucleaire atypie. Er was een sterke solaire elastose, maar geen dermale component.

Diagnose

Recidief LM op de neusrug links bij een 82-jarige vrouw.

Beleid en beloop

Op ons MDO zijn de verschillende behandelopties besproken. Toen er na twee weken nog vrijwel geen reactie zichtbaar was, adviseerden wij patiënte om zdd een applicatie te doen. Acht weken na de start van de behandeling ontstonden er erytheem, crustae en erosies. Na tien weken is patiënte gestopt vanwege een heftige reactie met uitbreiding buiten het smeergebied op de linkerneusvleugel. Twee maanden na het staken van de behandeling was er bij dermatologisch onderzoek nog wat bruingrijze pigment zichtbaar aan de caudale zijde van het oude litteken. Hier was overigens ook weinig inflammatie te zien geweest tijdens de imiquimodbehandeling. Histologisch werden hier nog deels atypische melanocyten met focaal hyperchromatische kernen aangetroffen, passend bij LM. Vijf maanden na het staken van de behandeling is er nog een biopsie genomen craniaal van het litteken, waar ook nog restpigmentatie zichtbaar was. Dit toonde nog een kleine rest van het LM. Hiermee waren de twee klinisch verdachte resten weggebiopteerd. In overleg met patiënte volgden wij een expectatief beleid en na zeventien maanden was er geen sprake van een verandering (figuur 9). Patiënte wenste helemaal geen behandeling meer, ook vanwege achteruitgang van haar overige gezondheid. Zij had de imiquimodbehandeling als zeer belastend ervaren, al was zij tevreden met het cosmetisch resultaat.

BESPREKING

Wij hebben drie patiënten met een LM op de neus beschreven met verschillende uitkomsten na behandeling met imiquimod: bij patiënt 1 was er een klinische en histologische afwezigheid van LM, bij patiënt 2 was er een overmatige inflammatie met een klinisch goede respons en bij patiënt 3 waren er histologisch nog resten van het LM en dus een beperkte effectiviteit. Bij alle patiënten is het cosmetisch resultaat uiteindelijk fraai. Duidelijk is dat ook bij een LM de mate van inflammatie per patiënt wisselt en goed gecontroleerd dient te worden: de therapie moet onderbroken of gestaakt worden voordat er een zeer uitgebreide reactie ontstaat. Een duidelijke mondelinge en schriftelijke uitleg over de werking, de bijwerkingen, de onduidelijkheid over de effectiviteit op lange termijn, een informed consent en gebruiksinstructie zijn noodzakelijk alsook een -zo nodig intensieve- begeleiding tijdens het behandelproces.

In de literatuur is nog geen sterk bewijs voor de effectiviteit van het gebruik van imiquimod, dat ook niet geregistreerd is voor deze indicatie. Imiquimod activeert toll-like receptor 7 en 8 op antigeen presenterende cellen. Hierdoor komen er pro-inflammatoire cytokinen vrij en daarop volgt een cellulaire immuunrespons tegen tumorcellen.



Figuur 8. Lentigo maligna op de linkerneusrug.



Figuur 9. Beeld na zeventien maanden follow-up.

In de Nederlandse richtlijn Melanoom wordt deze optie als volgt genoemd: “er zijn incidentele meldingen van goede resultaten met topicale behandeling met imiquimod, maar ook deze therapie is niet in gerandomiseerde studies onderzocht”. Voorts wordt er gesteld dat in bepaalde klinische omstandigheden (bijvoorbeeld oudere patiënten, mutilerende ingreep) voor een alternatieve therapie zoals radiotherapie, of enkel observatie kan worden gekozen. In de Amerikaanse melanoomrichtlijn staat dat voor onder andere imiquimod gekozen kan worden als chirurgie niet toepasbaar is.⁹ Het risico om een melanoom te missen of onvoldoende te behandelen, de mogelijk hogere recidiefkansen door afwezigheid van histologische controle en de afwezigheid van RCT's met langetermijnfollow-up dienen met de patiënt besproken te worden.

In een recente cochrane review naar de behandeling van het LM werd nog een keer benadrukt dat er ook geen RCT's zijn die chirurgie bestuderen.¹⁰ In deze review kon slechts een gerandomiseerde, single center, open label, gecontroleerde studie geïnccludeerd worden.¹¹ Hierin werden, na een shave excisie van de gehele laesie, 44 patiënten behandeld met imiquimod 5% crème 5x/week en 46 patiënten met imiquimodcrème 5x/week plus tazarotene 0,1% gel 2 dagen/ week gedurende 3 maanden. 2 maanden na het staken van de behandeling werd de LM geëxcideerd met 2 mm marge door middel van een gestadiëerde excisie met vriescoupes. Histologische of klinische complete respons werd bepaald op 5 maanden na aanvang van de behandeling en werd

bereikt in 27/46 patiënten (59%) behandeld met imiquimodmonotherapie en in 29/44 patiënten (66%) behandeld met imiquimod plus tazarotene. Dit verschil was niet statistisch significant ($P = 0,48$) en de toevoeging van tazarotene wordt dan ook niet aanbevolen. Een systematische literatuurreview die wij momenteel zelf uitvoeren, waarbij ook de casereports worden betrokken en beoordeeld met GRADE-criteria, toont responsrates tussen de 75-88% van imiquimod bij LM.¹² LMM's zijn gerapporteerd in totaal 5 van de 351 met imiquimodbehandelde patiënten die zijn beschreven.¹² Het is niet bekend of deze LMM's al aanwezig waren voordat er werd begonnen met behandeling. Een recent onderzoek van Kirtschig et al. liet een complete respons zien in 74% ($N=27$) van de LM-patiënten behandeld in het VUmc met imiquimod.¹³ Slechts 4% (1 uit 23 patiënten die beschikbaar waren voor follow-up) had een recidief.

In de nabije toekomst start in Australië en Nieuw Zeeland een RCT, waarbij radiotherapie zal worden vergeleken met imiquimodbehandeling, bij patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie. Ook lopen er studies waarbij het reduceren van de excisiegrootte wordt onderzocht na een vóórbehandeling met imiquimod.

Op basis van de weinige studies die er zijn, lijkt er een variatie te bestaan in de behandeling van het LM. Het betreft vaak oudere patiënten die ook toenemend kwetsbaar raken. Het risico op overbehandeling is ons inziens reëel, zeker gezien de waarschijnlijk lage kans op maligne onttaarding. Mogelijk dat een aanzienlijk deel van de dermatologen zelfs volstaat met observatie en geen behandeling geeft. Om dit nader te evalueren hebben wij een online enquête uitgezet onder dermatologen en dermatologen in opleiding in Europa, over de wijze van diagnostiek, behandeling en follow-up bij LM.

Imiquimod is een off-labelbehandeling voor LM. Volgens de KNMG-protocollen moet er voor de start van de behandeling voldaan worden aan verschillende criteria.¹⁴ Er moet een uitgebreid behandelprotocol aanwezig zijn. De patiënt moet ingelicht worden over het feit dat het off-labelmedicatie is en er moet voor getekend worden door de patiënt (informed consent). Er moet door de voorschrijver worden nagegaan of er een acceptabele alternatieve behandeling is die wel geregistreerd is.

Bij keuze voor de behandeling moet rekening worden gehouden met 1) de lokalisatie: vaak op functioneel belangrijke anatomische structuren (neus, nabij oog), 2) de omvang van de laesie: vaak > 0,7 cm, 3) de macroscopische afgrenzing van de laesie: vaak lastig, ook dermatoscopisch, 4) de aanwezigheid van comorbiditeit en medicatiegebruik en 5) zogenoemde kwetsbaarheid van de vaak oudere patiënt (zie artikel dr. I. Holtslag et al. op pagina 293) en ten slotte 6) de voorkeur van de patiënt.

Concluderend kunnen wij stellen dat er positieve rapportages uit de literatuur zijn, die onze eigen positieve ervaringen met monotherapie met imi-

quimod bij LM weerspiegelen. Echter, er is geen wetenschappelijk bewijs van hoog niveau voor het gebruik van imiquimod door patiënten met LM, die niet in aanmerking komen voor chirurgie. Voorts zijn de criteria op basis waarvan wordt bepaald of een patiënt niet in aanmerking komt voor chirurgie, cq of een chirurgische excisie en reconstructie te belastend is, niet goed gedefinieerd. Bespreking in een huidoncologie MDO, ervaring met imiquimodbehandeling bij het LM en een goede follow-up strekken tot aanbeveling.

LITERATUUR

1. Toender A, Kjær SK, Jensen A. Increased incidence of melanoma in situ in Denmark from 1997 to 2011: results from a nationwide population-based study. *Melanoma Res* 2014;24:488-95.
2. Mirzoyev SA, Knudson RM, Reed KB, Hou JL, Lohse CM, Frohm ML, et al. Incidence of lentigo maligna in Olmsted County, Minnesota, 1970 to 2007. *JAAD* 2014;70:443-8.
3. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:25-32.
4. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K. Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol* 2011;38:53-8.
5. Richtig E, Arzberger E, Hofmann-Wellenhof R, et al. Assessment of changes in lentigo maligna during radiotherapy by in-vivo reflectance confocal microscopy: a pilot study. *Br J Dermatol* 2015;172:81-7.
6. Flotte TJ, Mihm MC. Lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 1999;30:533-6.
7. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987;116:303-10.
8. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006;154:453-9.
9. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1032-47.
10. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna (Review) the Cochrane Library 2014, The Cochrane Collaboration: John Wiley & Sons, Ltd. Issue 12:1-37.
11. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, et al. A Randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol* 2012;148:592-6.
12. Woude J van der, Tio D, Jansma EP, Prinsen C, Montfrans C van. Imiquimod treatment of lentigo maligna: a systematic review. Manuscript in preparation.
13. Kirtschig G, Meurs T van, Doorn R van. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate. *Acta Derm Venereol* 2015;95:83-5.
14. Babovic M, Wigersma L. Off-label voorschrijven – De Spelregels. KNMG-artsennet.nl. 2010.

SAMENVATTING

Lentigo maligna (LM) is een premaligne huidafwijking, die gekenmerkt wordt door een wisselend bruin gepigmenteerde macula en met name in het hoofd-halsgebied voorkomt. De incidentie neemt toe, vooral bij ouderen en bij chronische UV-expositie. Behandeling vindt plaats om progressie naar een lentigo-malignamelanoom te voorkomen. Bij ouderen zal dit lifetimerisico laag zijn. Omdat een chirurgische excisie bij ouderen een hoge morbiditeit kan geven, wordt off label imiquimod als alternatief gebruikt. Wij beschrijven drie patiënten met een LM op de neus met een wisselend effect van een behandeling met imiquimod 5% crème. Omdat er een gebrek is aan hoog niveau bewijs voor de effectiviteit van imiquimod bij het LM, dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan alvorens dit voor te schrijven.

TREFWOORDEN

lentigo maligna – imiquimod – lokale therapie – off label

SUMMARY

Lentigo maligna (LM) is a premalignant lesion that is characterized by a brown pigmented macule mostly occurring in the head and neck region. Its incidence is increasing, mainly in the elderly population and in association with chronic UV exposure. LM is treated to prevent progression to lentigo maligna melanoma. In the elderly the life time risk of progression is probably low. Because surgical excisions may lead to substantial morbidity, off label topical treatment with imiquimod is used as an alternative. We describe 3 patients with a LM on the nose with a variable efficacy of imiquimod 5% cream. Because of the lack of high quality evidence regarding the use of imiquimod in LM, certain criteria need to be met before prescribing the product.

KEYWORDS

lentigo maligna – imiquimod – topical therapy – off label

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Lupus met diepgang

A.J.A. Hartog¹, M. Wintzen², M.M. Stok¹

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Alissa Hartog

E-mail: a.hartog@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 51-jarige vrouw bezocht onze polikliniek vanwege sinds drie maanden spontaan optredende 'indeukingen' op armen en benen. De afwijkingen waren asymptomatisch, patiënte was niet ziek geweest en bij navraag was er geen sprake van zonlichtovergevoeligheid. De medische voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden behoudens hypertensie, waarvoor patiënte onder andere hydrochloorthiazide gebruikte.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid op met name de extremiteiten en in mindere mate op de romp werden circa dertig nummulaire, verzonken gebieden gezien met geringe hyperpigmentatie (figuur 1a en 1b). De overliggende huid was verder niet afwijkend en bij palpatie waren de gebieden niet pijnlijk of geïndureerd.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde in het subcutane vet een lobulair diffuus en paraseptaal geconcentreerd lymfocytair infiltraat (zonder atypische lymfocyten) en degeneratie van lipocyten. De epidermis en dermis toonden geen relevante afwijkingen. Laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien in het volledige bloedbeeld, lever- en nierfuncties, en alfa-1-antitrypsine. ANA was negatief.

Beleid en beloop

Hydrochloorthiazide is beschreven als luxerende factor voor cutane lupus en werd gestaakt. Wij startten behandeling met hydroxychloroquine 400 mg/d, maar desondanks breidden de huidafwijkingen zich in twee maanden uit naar het gelaat. Toevoeging van prednison tot 20 mg/d en later mycofenolaatmofetil tot 2 g/d leidde niet tot verbetering en werd gestaakt. Inmiddels is de hydroxychloroquine gestaakt en gebruikt patiënte methotrexaat in opbouwschema.



Figuur 1a en 1b. Verzonken gebieden met geringe hyperpigmentatie aan de rechterarm en beide bovenbenen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 43-jarige vrouw bezocht onze polikliniek met een sinds negen maanden langzaam groeiende rode plek op de rechterbovenarm. De afwijking veroorzaakte bewegingsbeperking van de arm. De voorgeschiedenis vermeldde huiduitslag bij zonexpositie, frequent orale aften en sinds jaren artralgieklachten aan handen en heupen; anamnestiche geen ray-naudfenomeen.

Dermatologisch onderzoek

Op de laterale zijde van de rechterbovenarm bevond zich een vast aanvoelende, livide kinderhandgrote, matig scherp begrensde subcutane, centraal ulcererende plaque met lineaire, hyperkeratotische schilfering (figuur 2).



Figuur 2. Ulcererende plaque met lineaire, hyperkeratotische schilfering.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde onder een normale epidermis het beeld van een mild dermaal perivascularair mononucleair ontstekingsinfiltraat en in de subcutis een overwegend lymfocytair lobulaire/paraseptale panniculitis met bijmenging van plasmacellen. Geen atypische lymfocyten. Een Alcian blue-kleuring toonde zowel dermaal als in de subcutane septa een toename van mucine. Uitgebreid laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden in het volledig bloedbeeld en ANA was negatief.

Beleid en beloop

Behandeling met hydroxychloroquine 400 mg/d leidde tot stabilisatie en later beperkte verbetering van de huidafwijkingen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een 42-jarige vrouw bezocht onze polikliniek met een sinds negen weken bestaande pijnlijke bult op de linker heup, gepaard gaande met koorts en vermoeidheid. Verder was patiënte bekend met pijn aan de rechterheup, een bifasisch raynaudfenomeen, zonlichtovergevoeligheid en spierpijn, alsmede een panniculitis aan het linkerbovenbeen een jaar eerder. De overige medische voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en hypercholesterolemie.

Dermatologisch onderzoek

Aan de linkerheup een bij diepe palpatie gevoelige, matig goed af te grenzen, strengvormige subcutane, vast aanvoelende nodus van circa 3 cm.

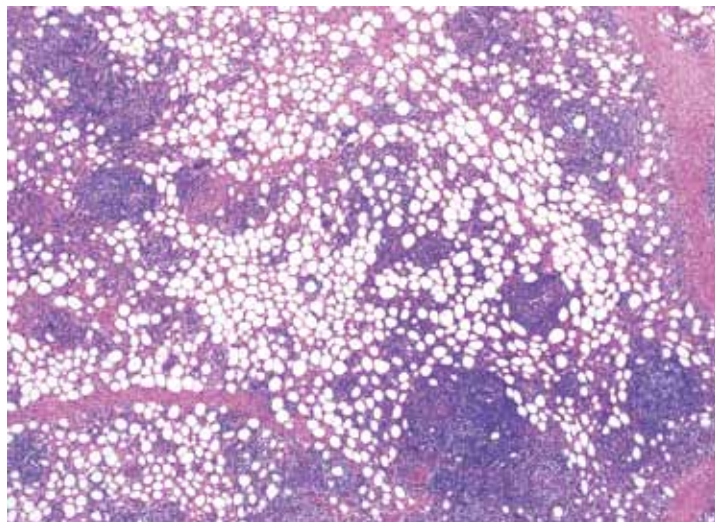
Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde onder een epidermis met focaal geringe vacuolisatie van het grensvlak een forse lobulaire, met name paraseptale panniculitis met een dicht, voornamelijk lymfocytair ontstekingsinfiltraat, zich paraseptaal organiserend in lymfoïde aggregaten, neigend naar kiemcentra (figuur 3). Dit werd bevestigd door een immunokleuring op B-cellen (anti-CD20). Geen atypische lymfocyten, wel bijmenging met meerdere plasma-

cellen. Geen overtuigende toename van mucine in de Alcian blue-kleuring. Uitgebreid laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden in het volledig bloedbeeld en ANA was negatief.

Beleid en beloop

Er werd gestart met hydroxychloroquine 400mg/d. Het effect moet nog worden afgewacht.



Figuur 3. Lobulaire panniculitis met een voornamelijk lymfocytair ontstekingsinfiltraat en neiging tot organisatie in kiemcentra (HE x25).

BESPREKING

Bij de drie beschreven patiënten werd de diagnose lupus (erythematosus) panniculitis (LEP) gesteld, in de literatuur ook aangeduid als lupus profundus. De classificatie van cutane lupus erythematosus (LE) onderscheidt LE-specifieke en LE-niet-specifieke huidmanifestaties, zoals periunguale teleangiëctasieën en het fenomeen van Raynaud. De LE-specifieke huidafwijkingen zijn ingedeeld in een acute (ACLE) en subacute variant (SCLE), intermitterende LE (lupus tumidus), en chronische vormen van LE, waar LEP en discoïde LE (CDLE) onder vallen.¹

LEP vormt ongeveer 1-3% van de gevallen van cutane LE en ontstaat meestal rond de vierde decade. LEP kan geïsoleerd optreden, maar ook (in 10-42%) in het kader van SLE. In dergelijke gevallen verloopt de SLE in het algemeen betrekkelijk mild.^{2,3}

Zoals uit de drie casus blijkt, kan LEP zich op verschillende manieren presenteren. Karakteristiek zijn gevoelige subcutane nodi, voornamelijk gelokaliseerd in het gelaat, op de bovenarmen, de heupen en de romp. Door de inflammatoire reactie in de subcutis en het chronisch recidiverende beloop kan degeneratie van vetcellen en subcutane fibrose optreden, resulterend in atrofie van de subcutis met klinisch verzonken gebieden tot gevolg.³

De overliggende huid toont bij ongeveer 50% van de patiënten huidveranderingen passend bij CDLE, zoals basale vacuolisatie, folliculaire plugging, teleangiëctasieën, atrofie en littekenvorming.^{2,4} Bij onze drie casus toonde alleen het biopt van patiënt 3 geringe epidermale betrokkenheid.

Histopathologisch wordt een overwegend lobulaire panniculitis gezien met prominent lymfocytair infiltraat, dat zich paraseptaal concentreert en soms op de septa overgrijpt. Organisatie in 'kiemcentra', lymfoïde follikels waarin B-cellen en folliculair-dendritische cellen aantoonbaar zijn, komt voor in 20-50% en vormt een belangrijke clue voor de diagnose. Plasmacellen worden frequent aangetroffen, evenals lymfocytair kernpuin. Een toegenomen hoeveelheid dermaal (en septaal) mucine, een andere belangrijke aanwijzing voor LE, wordt gezien in ongeveer 70%.

De klinische differentiële diagnose van LEP omvat vooral andere panniculitiden, die overigens hoofdzakelijk op de distale extremiteiten voorkomen. Dit betreft met name erythema nodosum en erythema induratum, maar ook pancreatische panniculitis, panniculitis op basis van alfa-1-antitrypsine deficiëntie, subcutaan panniculitis-like T-cellymfoom en medium-vessel vasculitis.² Microscopisch kan LEP sterke overeenkomst vertonen met panniculitis geassocieerd met morfea en dermatomyositis, traumatische panniculitis en in een later stadium gelokaliseerde lipatrofie door andere oorzaken. Epidermale of dermale veranderingen passend bij LE kunnen dan uitkomst bieden.²

Voor de behandeling van ernstige of mutilerende vormen van cutane LE gelden antimalariamiddelen als eerste keus. Hier werd dan ook bij alle drie de patiënten mee gestart. Voor de meeste andere systeemtherapieën is slechts beperkt evidence beschikbaar.⁵ Hydroxychloroquine heeft de voorkeur boven chloroquine, vanwege de lagere incidentie van retinopathie. De startdosering bedraagt doorgaans 2 dd 200 mg met een maximum van 6,5 mg/kg/dag. Aangezien antimalariamiddelen een trage werking hebben, kan het effect pas na enkele maanden zichtbaar worden. Ter overbrugging kunnen tijdelijk systemische corticosteroiden worden gegeven.³ Bij onvoldoende effect van hydroxychloroquine bij verschillende vormen van cutane LE kan mycofenolaatmofetil worden toegevoegd⁶ of kan overgestapt

worden op chloroquine. Indien bovengenoemde behandelingen niet werken of niet verdragen worden, zijn er specifiek voor LEP gunstige resultaten beschreven met dapson (25-75 mg/d).^{3,5} Een ander alternatief is methotrexaat⁵ en rituximab. Dit laatste middel wordt ook gegeven bij SLE en werkt door depletie van B-cellen. Er zijn drie casus beschreven waarin patiënten met therapieresistente LEP succesvol met rituximab werden behandeld.^{7,8}

Concluderend is LEP een zeldzame variant van cutane LE die gekarakteriseerd wordt door gevoelige subcutane nodi, die gepaard kunnen gaan met intrekkingen of verzonken gebieden. Ook zonder afwijkingen aan de overliggende huid moet in sommige gevallen LEP overwogen worden. Eerstekeusbehandeling is hydroxychloroquine.

LITERATUUR

1. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014;48:49:14-19.
2. Fraga J, García-Díez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26:453-63.
3. Braunstein I, Werth VP. Update on Management of Connective Tissue Panniculitides. *Dermatol Ther* 2012;25:173-82.
4. Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther* 2010;23:341-9.
5. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. Part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:179-93.
6. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:717-21.
7. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Ther* 2013;26:415-8.
8. McArdle A, Baker JF. A case of "refractory" lupus erythematosus profundus responsive to rituximab [case report]. *Clin Rheumatol* 2009;28:745-6.

SAMENVATTING

Lupus erythematosus panniculitis (LEP) beslaat ongeveer 1-3% van de gevallen van cutane LE. De klinische diagnose is vaak lastig, omdat LEP ook zonder andere, voor LE typische, huidafwijkingen kan voorkomen. Karakteristiek is het optreden van verzonken gebieden door atrofie van de subcutis. Voor de differentiële diagnose kan onder andere gedacht worden aan andere vormen van panniculitis en subcutaan panniculitis-like T-cellymfoom. Aanvullend histologisch onderzoek kan dan uitkomst bieden. Antimalariamiddelen, en dan met name hydroxychloroquine, vormen de eerstekeusbehandeling.

TREFWOORDEN

lupus (erythematosus) panniculitis – lupus profundus – hydroxychloroquine

SUMMARY

Lupus erythematosus panniculitis (LEP) accounts for only 1-3% of patients with cutaneous LE. Clinical diagnosis may be hampered as only in about half of these patients the overlying skin shows signs of cutaneous LE. Lesions tend to resolve with permanent atrophic scarring. Differential diagnosis includes other forms of panniculitis and histologically also includes subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Antimalarials are the first-line treatment for most cases of LEP.

KEYWORDS

lupus (erythematosus) panniculitis – lupus profundus – hydroxychloroquine

Op het spoor van cutane lupus erythematosus

N.J. Deenen¹, A. Terlouw¹, R. Hoekzema², E.J.M. van Leent²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en Academisch medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

N.J. Deenen

E-mail: n.deenen@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 44-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met rode bultjes op de onderrug, die sinds ongeveer een jaar bestonden. Behalve incidentele jeuk gaven de bultjes geen klachten. Eerdere behandeling met betamethason 0,1% zalf had enig effect, maar na staken van de therapie leek de huidafwijking weer langzaam uit te breiden. Zonbloomstelling gaf anamnestic mogelijk enige verbetering. Patiënt had een blanco voorgeschiedenis, was niet atopisch en gebruikte behoudens orale anticonceptie geen medicatie. In de familie kwamen geen huidziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Op de onderrug zagen wij rechts paravertebraal een deels lineaire, deels arciforme plaque van 11 x 3 cm, opgebouwd uit confluerende miliaire tot lenticulaire erythemateuze tot roodbruine papeltjes, met focaal geringe squamulae. Bij wegdrukken van het erytheem met diascopie werd een gehyperpigmenteerde ondergrond zichtbaar. De vorm van de laesie



Figuur 1. Confluerende licht erythemateuze tot roodbruine papeltjes verlopend in een verticale lijn langs de lumbale wervelkolom omhoog en uitbreidend via een boog naar rechts, compatibel met een blaschkolijn.

leek compatibel met het verloop van een lumbale blaschkolijn: een verticale lijn langs de lumbale wervelkolom omhoog, overgaand in een boog naar rechts (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een compact orthokeratotisch verhoornende epidermis met focale atrofie en een vacuolaire grensvlakdermatitis in aanwezigheid van meerdere *Civatte bodies* (figuur 2). Hoog dermaal een matig dicht voornamelijk lymfocytair ontstekingsinfiltraat, zowel perivasculair als perifolliculair, met vacuolaire degeneratie van de follicelwand. Geen folliculaire plugging en in de diepere dermis geen afwijkingen. De *Alcian-Blue*-kleuring liet geen toename van mucine zien. Auto-immuunserologie: ANA sterk positief, SS-A antistoffen sterk positief, SS-B antistoffen positief, ENA antistoffen positief, Jo-1 antistoffen negatief.

Diagnose

Op grond van clinico-pathologische correlatie stelden wij de diagnose blaschkoïde subacute cutane lupus erythematosus (blaschkoïde SCLE).

Beloop

Wij stelden behandeling voor met clobetasolpropionaat 0,05% crème, maar patiënt bemerkte zonder behandeling al spontane verbetering en verkoos daarom een expectatief beleid. Bij de laatste controle van patiënt, circa zes maanden na het eerste polikliniekbezoek, was de afwijking vrijwel volledig verdwenen, zonder achterlating van littekens en zonder follikelverlies. Echter, in een recent telefoongesprek meldde zij af en toe een recidief te hebben, goed reagerend op enkele dagen aanbrengen van de clobetasolpropionaatcrème. Tot op heden heeft patiënt geen fotosensitiviteit of andere criteria voor SLE ontwikkeld.

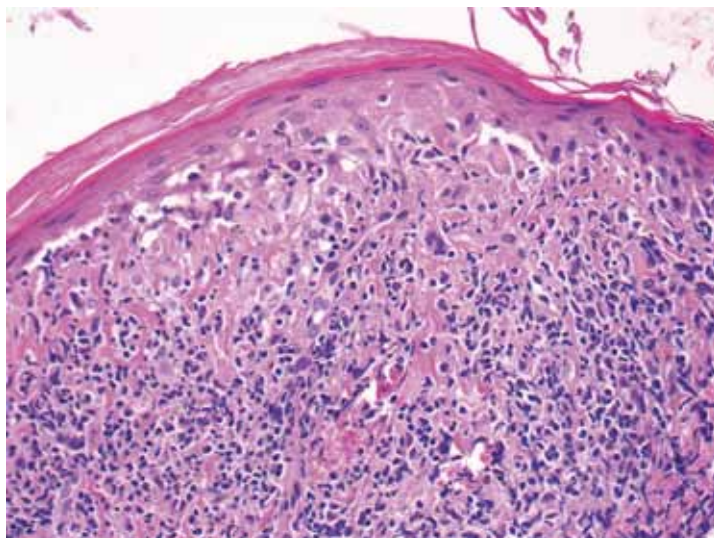
Tabel 1. Overzicht van eerdere casusbeschrijvingen van blaschkoïde cutane lupus erythematosus.

[Lft= leeftijd, G= geslacht, g.o.= gegevens ontbreken, n.v.=niet verricht, LET= lupus tumidus, LEP= lupus profundus, BSLE= bulleuze SLE, CDLE= chronische discoïde lupus erythematosus, SCLE= subacute cutane lupus erythematosus, CCLE= chronische cutane lupus erythematosus]

	Referentie	Lft.	G.	Lokalisatie	Diagnose	DIF	Serologie	Therapie en beloop
1	Aiyama	22	M	rechterhand tot bovenrug	CDLE	g.o.	ANA + SS-A -	betamethason butyraat propionaat: geen verbetering
2	Hinz	43	M	scalp	LET	+	ANA -	systemische corticosteroiden + hydroxychloroquine 200 mg dd: significante verbetering
3	Daldon	15	M	arm	CDLE	g.o.	ANA + SS-A -	chloroquine 25 mg dd: verbetering
4	Imhof	15	V	wang, peri-oraal	CDLE	+	ANA -	1. hydroxychloroquine 200 mg 2dd + pimecrolimuscrème: verslechtering 2. isotretinoïne 20 mg 4dd: geen effect 3. intense pulsed light: gedeeltelijke verbetering
5	Tamiya	6	V	voorhoofd, glabella, wang	LEP	+	anti-dsDNA -	prednisolon 15 mg dd 3mnd + prednisolon acetaatzalf: volledig herstel
6	Kawachi	6	V	wang, oor, nek	CDLE	+	ANA -	tacrolimus 0.03% zalf: significante verbetering
7	Seitz	50	M	gelaat	CCLE	+	ANA -	hydroxychloroquine 200 mg dd, 8 maanden: volledig herstel
8	Engelman	11	V	tepel, oksel, rug	CDLE	-	ANA -	hydroxychloroquine 200 mg dd, in 3 jaar geleidelijk afgebouwd: herstel met littekenvorming
9	Sabat	23	V	gelaat	CDLE	n.v.	ANA +	hydroxychloroquine: stabilisatie
10	Rockmann	42	V	been, flank	SCLE	-	ANA +, SS-A +	chloroquine 250 mg dd + methylprednisolon afbouwschema: significante verbetering
11	Nagai	10	V	gelaat, scalp	LEP	g.o.	ANA +	g.o.
12	Requena	3	M	gelaat, nek	CDLE	n.v.	ANA -	topische corticosteroiden: gedeeltelijke verbetering
13	Pacheco	24	M	arm, romp	LET	-	ANA -	hydroxychloroquine 400 mg 4dd + intralesionale corticosteroiden: significante verbetering
14	Lee	4	M	gelaat	CDLE	+	ANA -	hydroxychloroquine 5 mg/kg dd, 4 maanden: volledig herstel
15	Davies	12	V	gelaat	CDLE	n.v.	ANA -	dapson 25 mg dd 6 weken, vervolgens 50 mg dd 6 weken: significante verbetering
16	Bouzit	32	V	voorhoofd	LET	+	ANA -	hydroxychloroquine 200 mg dd + dexamethason topisch 1dd, 2 maanden: volledig herstel
17	Green	8	M	gelaat, romp	CDLE	n.v.	ANA -	hydrocortison valeraat crème: minimale verbetering
18	Abe 1998	4	V	wang	CDLE	+	ANA + SS-A -	dapson 25 mg, 4 weken: significante verbetering
19	Abe 1998	14	V	kin en nek	CDLE	-	ANA -	dapson 50 mg dd, 3 maanden, vervolgens 25 mg dd 2 maanden: significante verbetering
20	Richarz	48	M	gelaat	CDLE	-	ANA -	n.v.
21	Umbert	7	V	hand, arm	CDLE	+	ANA -	topische corticosteroiden en intermitterende anti-malaria-middelen: verbetering en verslechtering
22	Abe 2000	23	M	gelaat	CDLE	+	ANA -	dapson, 4 weken + ibuprofenpiconol zalf: verbetering
23	Tada	3	M	been	LET	-	ANA -	g.o.
24	Roholt	9	V	hand, arm	BSLE	+	ANA +	g.o.
25	Innocenzi	14	M	arm, borst	LEP	+	ANA +	g.o.
26	Choi	6	V	neus	CDLE	n.v.	g.o.	hydroxychloroquine: verdere gegevens ontbreken
27	Kerstan	8	V	bovenarm, linkerschouder	LEP	+	ANA + SS-A -	hydroxychloroquine 200 mg dd, later 100 mg dd, 1 jaar: herstel met lipoatrofie
28	Heid	35	M	arm, borst	CLE nno	+	ANA +	hydroxychloroquine + topische corticosteroiden: gegevens over verdere beloop ontbreken
29	Tamada	18	M	arm	LEP	+	ANA -	intralesionale corticosteroiden: afname afwijkingen, atrofie
30	Gaitanis	22	M	gelaat	CDLE	+	ANA -	hydroxychloroquine 200 mg 2dd + mometasoncrème, na 1 jaar hydroxychloroquine 100 mg 2dd + pimecrolimuscrème: volledig herstel
31	Kim	33	M	gelaat	CDLE	n.v.	ANA -	hydroxychloroquine 200 mg dd + clobetasoncrème: herstel met atrofisch litteken
32	Ma	13	M	gelaat	CDLE	g.o.	ANA -	tacrolimus 0.1% zalf, 1 maand: geringe verbetering

BESPREKING

Alfred Blaschko beschreef in 1901 dat sommige huidafwijkingen, zoals epidermale naevi, volgens karakteristieke patronen verlopen. Het patroon is een weergave van de embryonale migratie van de verschillende cellen van de huid en wordt zichtbaar als er sprake is van mozaïcisme van de huid als gevolg van postzygotische (somatische) mutaties.¹ Segmentale, lineaire, of volgens blaschkolijnen verlopende (blaschkoïde) manifestaties van cutane lupus erythematosus (CLE) zijn zeldzaam, tot op heden zijn circa dertig casus beschreven (tabel 1). Daarbij betrof het in meer dan de helft van de gevallen chronisch discoïde LE, verder zijn ook lineaire, c.q. volgens blaschkolijnen verlopende vormen beschreven van lupus tumidus, lupus profundus en bulleuze LE. Het is opvallend dat het in de meeste gevallen kinderen betrof, terwijl CLE normaliter vaker bij volwassenen wordt gezien.² We vonden één eerdere casusbeschrijving van een blaschkoïde SCLE, het betrof een 42-jarige vrouw met afwijkingen op romp en been. Ook zij had positieve ANA-antistoffen.³ De laatste jaren nemen de inzichten in de multifactoriële pathogenese van LE toe.⁴ De hypothese dat de auto-immuniteit bij LE mogelijk een reactie is op een (polygenetisch bepaalde) stoornis in de normale verwerking van apoptotische cellen wint terrein. In de epidermis van patiënten met CLE persisteren apoptotische keratinocyten in reactie op UV-schade mogelijk langer dan normaal, hoewel de studieresultaten niet consistent zijn.^{5,6} Inefficiënte apoptoseopruiming resulteert in secundaire necrose van deze persisterende apoptotische keratinocyten, waarbij de inhoud van de keratinocyt vrijkomt in het omliggende interstitium. Hierbij komen in de directe omgeving niet alleen pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen vrij (onder andere IL-1, IL-6, IL-17, TNF α , Type III-interferonen, CXCL9), maar ook potentiële autoantigenen als SSA/Ro52, overige kerneiwitten, chromatinefragmenten en DNA.⁴ Deze kunnen, al dan niet in de context van *apoptotic bodies* of andere celresten, door dendritische cellen gefagocyteerd worden en in de regionale lymfklieren aanleiding geven tot een adaptieve cellulaire en humorale auto-immuunrespons. Vervolgens kunnen cytotoxische T-cellen en NK-cellen 'homen' in de aangedane huid en daar meer basale keratinocyten in apoptose brengen (histopathologisch zichtbaar als 'satellietcelnecrose'). Waarschijnlijk is in die fase ook een belangrijke rol weggelegd voor IFN- α -producerende plasmacytoïde dendritische cellen (pDCs), die bij CLE opvallend in aangedane huid accumuleren.^{7,8} pDCs zijn niet alleen adequate antigeenpresenterende cellen, maar kunnen ook bijdragen aan verdere activatie van andere immunologische effectorcellen in de CLE-haard en aan de epidermale apoptose.⁹ Tegelijkertijd kunnen SSA/Ro52- en SSB/La ribonucleoproteïnen (en/of andere autoantigenen), aanwezig op *apoptotic bodies* en in het omgevende interstitium, herkend worden door anti-SSA, respectievelijk anti-SSB-autoantistoffen en ter plaatse van de basaalmembraan neerslaan als



Figuur 2. Atrofische epidermis met een vacuolaire grensvlakdermatitis in aanwezigheid van meerdere 'Civatte bodies'. Hoog dermaal een matig dicht voornamelijk lymfocytair ontstekingsinfiltraat (HE x200).

complement-activerende immuuncomplexen, die de lokale ontstekingsreactie verder versterken. Stel nu dat bij patiënten met blaschkoïde CLE de genetische basis die voor de aandoening predisponeert beperkt is tot het aangedane huidsegment, dan zouden deze patiënten ons verder kunnen helpen bij het begrijpen van de pathogenese van CLE. Zoals door Seitz et al. gesuggereerd, zou vergelijkende genomanalyse kunnen bijdragen aan ons begrip.¹⁰ Omdat de huidafwijking bij onze patiënt pas een jaar bestond, is het aantrekkelijk om te speculeren over recente uitschakeling van beide allelen van een regulerend gen, bijvoorbeeld een gen dat is betrokken bij apoptose of de verwerking daarvan, door verlies van heterozygotie in het betreffende huidsegment. Bij onze patiënt was de combinatie van klinisch en histopathologisch beeld, de serologie met sterk positieve ANA en anti-SSA/-SSB-antistoffen en de genezing zonder verlittekening, suggestief voor SCLE. Het door patiënt gemelde mogelijk gunstige effect van zonblootstelling past hier echter niet bij. Ook was geen directe immunofluorescentietest verricht om een eventuele lupusband aan te tonen. Wij zijn benieuwd of de huidafwijking van onze patiënt in de toekomst op dezelfde plek blijft recidiveren (al dan niet onder invloed van zonlicht) en of zij elders aan de huid laesies ontwikkelt, die passen in het spectrum van CLE.

LITERATUUR

1. Blaschko A. *Die Nervenverteilung in der Haut ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut*. Wilhelm Braumüller; Wien und Leipzig, 1901.
2. Gaitanis G, Nomikos K, Chaniotaksi I, Stergiopoulou C, Zioga A, Blassukas I. Linear cutaneous lupus erythematosus: a subset of childhood cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:759-61.
3. Röckmann H, Feller G, Schadendorf D, Goerdt S. Subacute cutaneous lupus erythematosus on the lines of Blaschko. *Eur J Dermatol* 2006;16:302-6.

4. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med* 2013;273:544-54.
5. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum* 2006;54:939-50.
6. Reefman E, Jong MC de, Kuiper H, et al. Is disturbed clearance of apoptotic keratinocytes responsible for UVB-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther* 2006;8:R156.
7. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- α/β -producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol* 2001;159:237-43.
8. Vermi W, Lonardi S, Morassi M, et al. Cutaneous distribution of plasmacytoid dendritic cells in lupus erythematosus. Selective tropism at the site of epithelial apoptotic damage. *Immunobiology* 2009;214:877-86.
9. Rönnblom L, Alm GV. A Pivotal Role for the Natural Interferon α -producing Cells (Plasmacytoid Dendritic Cells) in the Pathogenesis of Lupus. *J Exp Med* 2001;194:F59-63.
10. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Linear variant of chronic cutaneous lupus erythematosus: a clue for the pathogenesis of chronic cutaneous lupus erythematosus? *Lupus* 2008;17:1136-39.

SAMENVATTING

We presenteren een casus van een 44-jarige patiënte met een lineaire papuleuze erythemateuze plaque op de rug, verlopend via een blaschkolijn. Histopathologisch onderzoek toonde afwijkingen passend bij subacute cutane lupus erythematosus. De ANA-, SSA- en SSB-autoantistoffen waren positief. De huidafwijking verbeterde spontaan voordat wij een behandeling startten. Segmentale (blaschkoïde) presentaties van cutane lupus erythematosus kunnen mogelijk bijdragen aan ons begrip van de pathogenese van deze aandoening.

TREFWOORDEN

blaschko – blaschkoid – cutane lupus erythematosus – lineaire cutane lupus erythematosus

SUMMARY

We present a case of a 44-year-old woman with an erythematous papular plaque on the back, in a linear configuration following the lines of Blaschko. Histopathological examination showed features consistent with subacute cutaneous lupus erythematosus. ANA-, SSA- and SSB-autoantibodies were positive. The lesion improved spontaneously before we started treatment. Segmental (blaschkoid) presentations of cutaneous lupus erythematosus may contribute to our understanding of the pathogenesis of this disease.

KEYWORDS

blaschko – blaschkoid – cutaneous lupus erythematosus – linear cutaneous lupus erythematosus

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Subacute cutane lupus erythematosus – twee bijzondere beelden

Y.Y.J. Gent¹, M.M. Stok¹, M. Wintzen², R. Hoekzema²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Y. Gent
E-mail: y.gent@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 55-jarige man werd door zijn reumatoloog naar ons verwezen vanwege progressieve huidafwijkingen op romp, armen en benen. Hij was bekend met een snel progressieve diffuse systemische sclerose, waarvoor hij acht weken eerder een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) had ondergaan. Daarbij was volgens protocol pro-



Figuur 1. Patiënt 1 met annulaire/polycyclische erythemateuze plaques bij eerste presentatie in de polikliniek (A) en 6 weken na staken van de fenitocilline (B).

fy lactisch gestart met fenitocilline, cotrimoxazol en valaciclovir per os. Voorafgaand aan de HSCT was patiënt al geruime tijd serologisch bekend met positieve antinucleaire antistoffen (ANA) en sterk positief voor anti-Ro/SSA-autoantistoffen. Overige autoantistoffen, waaronder anti-Scl70 (antitopoisomerase-I), waren negatief. Patiënt meldde geen fotosensitiviteit.

Dermatologisch onderzoek

Gedissemineerd over romp en strekzijden van armen en benen zagen wij confluërende, annulaire en polycyclische, erythemateuze tot livide plaques met centraal pityriasiforme squamæ (figuur 1a). Tevens voelde de huid van vingers en extremiteiten strak aan en kon niet goed opgepakt en gepluoid worden.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een biopt van het coeur toonde orthokeratotische hyperkeratose boven een sterk atrofische epidermis met vacuolisatie van de basale laag. Zowel basaal als hoger intra-epidermaal werden meerdere apoptotische keratinocyten gezien, soms met 'satellietcelfnecrose': één of meer lymfocyten in direct contact met een apoptotische keratinocyt (figuur 2). Hoog dermaal was een minimaal perivascuair rondkernig ontstekingsinfiltraat zichtbaar en enkele melanofagen. De Alcian blue-kleuring toonde duidelijke toename van mucine. In de reticulair dermis imponeerde het collageen als grofbundelig en hypocellulair, mogelijk passend bij de progressieve systemische sclerose waarmee patiënt bekend was, maar we beschikten niet over een biopt van niet-aangedane huid ter vergelijking.

Diagnose

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) van het polycyclisch-annulaire subtype, mogelijk geneesmiddelgeïnduceerd (Drug-induced SCLE, DI-SCLE).

Beleid en beloop

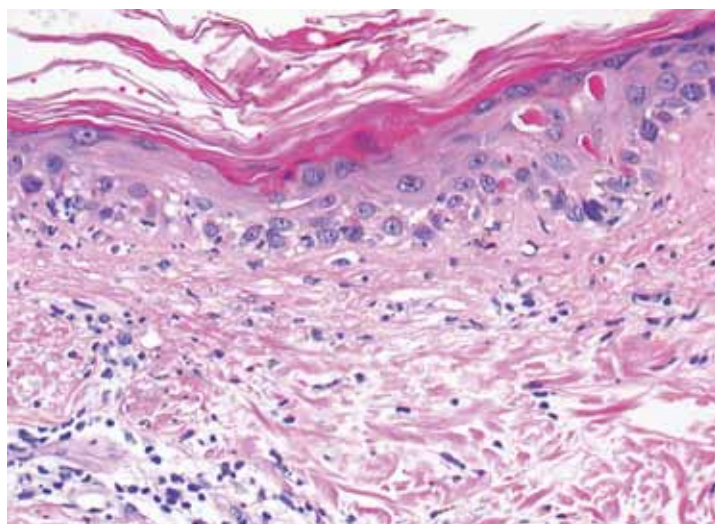
Patiënt werd behandeld met fluticasonpropionaat-

zalf 0,05 mg/g eenmaal daags en de fenitocilline werd vervangen door levofloxacin. De overige medicatie werd gecontinueerd. Hierop verbeterde het huidbeeld binnen enkele weken (figuur 1b). De ANA en anti-Ro/SSA-antilichamen bleven tot op heden positief en andere autoantistoffen negatief. Bij laatste controle na zeven maanden waren de huidafwijkingen compleet in remissie zonder verlittekening.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 22-jarige vrouw van Sri-Lankaanse afkomst werd naar ons spreekuur verwezen in verband met sinds drie jaar bestaande schilferende en jeukende plekken op armen, benen en borst. Elders was zij meerdere malen zonder succes behandeld onder verdenking van een dermatomycose. Patiënte had eenmalig een mogelijke verergering door zonbloot-



Figuur 2. Huidbiopt van patiënt 1 (HE x200): atrofische epidermis, vacuolaire grensvlakdermatitis met verspreid apoptotische keratinocyten bij een minimaal rondkernig ontstekingsinfiltraat.

stelling bemerkt. De voorgeschiedenis vermeldde eczeem op de kinderleeftijd en zij gebruikte geen medicijnen. Bij navraag bleek patiënte echter dagelijks verse knoflook op de huidafwijkingen te wrijven, omdat dit tegen schimmel- en bacteriële infecties zou helpen. Dit werd op ons verzoek gestopt. De familieanamnese was onbekend, aangezien patiënte op jonge leeftijd was geadopteerd vanuit Sri Lanka.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een patiënte met huidtype 5, met op strekzijden van armen, bovenbenen en coeur multiple lenticulair tot nummulair grote, onscherp begrensde erythematosquameuze plaques, deels met crusteus oppervlak (figuur 3a). Rond de actieve laesies waren matig scherp begrensde gehyperpigmenteerde maculae aanwezig.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt, afgenomen tijdens patiënte's lokale zelfmedicatie met knoflook, toonde indrukwekkende epidermale afwijkingen: intra- en subepidermale vesikelvorming, een vacuolaire grensvlakdermatitis, focale epidermale necrose en massale apoptose, die deels in clusters was gelegen en gepaard ging met opvallende satellietcelnecrose (figuur 3b). Dermaal was een oppervlakkig en diepgelegen perivascuair en periadnexaal, voornamelijk lymfocytair ontstekingsinfiltraat zichtbaar en het bovenste deel van de dermis toonde in de *Alcian blue*-kleuring depositie van mucine. Omdat rekening werd gehouden met een mogelijk toxisch effect van de dagelijks aanbrechte knoflook op het histologisch beeld werd na drie weken staken van de knoflooktherapie nogmaals gebiopteerd: dit tweede biopt toonde echter een vergelijkbaar beeld. Directe immunofluorescentie (DIF) op een vers biopt liet geen deposities van immunoglobuline- of complement zien ter plaatse van de basaalmembraan. Serologisch onderzoek

toonde bij herhaling een positieve ANA met homogeen patroon, bij negatieve ENA (antistoffen tegen *Extractable Nuclear Antigens*, waaronder anti-SSA en -SSB) en negatieve antidubbelstrengs DNA. Algemeen bloedbeeld en urinescreening waren zonder afwijkingen.

Diagnose

Atypische SCLE met histopathologische kenmerken van erythema multiforme (EM).

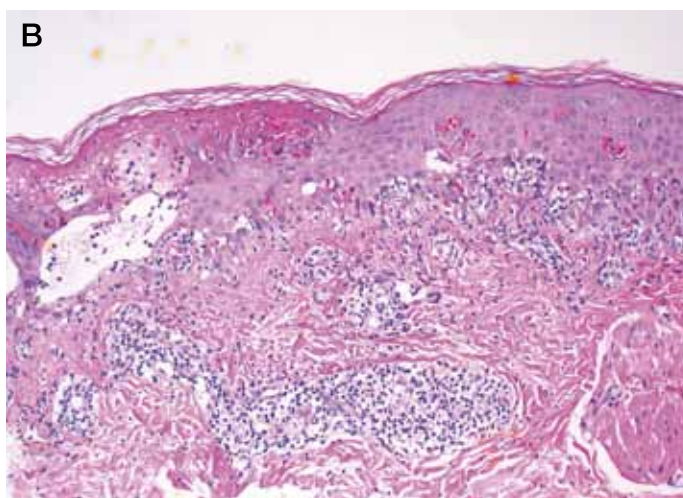
Beleid en beloop

Aanvankelijk werd patiënte behandeld met fluticasonpropionaatzalf 0,05 mg/g eenmaal daags. Onder deze therapie breidden de huidafwijkingen zich echter uit, met name op de armen. Vervolgens werd hydroxychloroquine 400 mg per dag aan de lokale therapie toegevoegd. Hierop stopte de uitbreiding binnen enkele weken en werd een volledige remissie bereikt, met achterlating van postinflammatoire hyperpigmentaties, maar zonder verlittekening of follikelverlies.

BESPREKING

SCLE werd in 1979 voor het eerst beschreven door Sontheimer et al.¹ SCLE komt vooral voor bij Kaukasische vrouwen (man-vrouwratio = 1: 2,3) en de gemiddelde leeftijd bij presentatie is ongeveer 40 jaar. SCLE begint vaak met erythemateuze papels of plaques aan romp en armen (vroeg of morbiliforme SCLE), die zonder behandeling uitbreiden en overgaan in hetzij atrofische, annulaire/polycyclische plaques met geringe schilfering, of papulo-squameuze (psoriasiforme) plaques.

85% van de patiënten is fotosensitief; voorkeurslokalisaties zijn dan ook de zonbeschenen gebieden. De huidafwijkingen bij SCLE genezen zonder littekenvorming, tenzij er tevens CDLE-laesies in aanwezig zijn, hetgeen in 20% het geval is.



Figuur 3a. Patiënt 2 met confluërende erythematosquameuze, deels crusteuze plaques en hyperpigmentatie aan de randen. Hoger op de arm oude laesies, genezen met hyperpigmentatie, maar zonder verlittekening. 3b. HE x100: epidermaal vesikelvorming, necrotische en (in clusters) apoptotische keratinocyten (met satellietcelnecrose), vacuolaire grensvlakdermatitis en dermaal een voornamelijk lymfocytair perivascuair infiltraat.

Ongeveer 50% van de patiënten met SCLE voldoet aan ≥ 4 ACR-criteria voor SLE. Deze groep heeft doorgaans een relatief milde vorm van SLE zonder ernstige schade aan andere organen, nefritis wordt gezien in 10-15%.

Bij patiënt 1 zou op basis van de histopathologische afwijkingen (vacuolaire grensvlakdermatitis met apoptose en satellietcelnecrose bij een zeer gering ontstekingsinfiltraat) gedacht kunnen worden aan een acute graft-versus-host disease (GvHD). Echter, patiënt had een autologe HSTC ondergaan en GvHD is daarbij extreem zeldzaam.² Bovendien resulteerde staken van feneticilline binnen enkele weken in snelle verbetering en tot op heden volledige remissie van het huidbeeld, zonder dat prednison of een andere systemische immunosuppressieve therapie nodig was. Mede vanwege de kliniek, het beloop, de mucine in het biopt en de aanwezige anti-SSA-antistoffen, is onze werkdiaagnose daarom DI-SCLE, hoewel dit niet eerder op feneticilline is beschreven. Voor de differentiële diagnose kan er sprake zijn geweest van een spontane kortdurende episode van SCLE. Het vrijwel ontbreken van een ontstekingsinfiltraat in het huidbiopt van onze patiënt was intrigerend. Wellicht wordt het verklaard door het nog op gang moeten komen van zijn lymfoïde reeks ten tijde van het bioteren. Het aantal lymfocyten in zijn bloed was destijds aan de ondergrens van normaal, maar mogelijk beschikten immature lymfocyten nog over onvoldoende *skin homing*-receptoren, of ontbraken functionele regulatoire T-cellen. Bij het schrijven van dit artikel had onze patiënt nog steeds een positieve anti-SSA-serologie. Mogelijk circuleerden er nog anti-SSA-autoantistoffen van vóór zijn stamceltransplantatie. Ter vergelijking: transplacentair overgedragen maternaal anti-SSA-IgG bij zuigelingen met neonatale LE wordt in de loop van de eerste 6-9 levensmaanden afgebroken en geklaard, waarbij ook de huidafwijkingen en fotosensitiviteit verdwijnen. Mocht onze patiënt in de nabije toekomst niet seroconverteren naar een negatieve anti-SSA, dan moet geconcludeerd worden dat hij opnieuw anti-SSA-producerende B-cellen/plasmacellen aanmaakt. Als zijn anti-SSA-autoantistoffen wel verdwijnen, zijn wij benieuwd of daarmee ook zijn ANA-serologie negatief wordt. Tevens zullen we moeten afwachten of patiënt na zijn herstel, al dan niet onder invloed van zonblootstelling, SCLE of een andere uiting van CLE ontwikkelt en of zijn sclerodermie uitdooft, of recideert. Volgens patiënt zelf wordt zijn huid in de loop van de maanden gestaag soepeler.

Bij patiënte 2 was het huidbeeld klinisch minder goed passend bij één van de klassieke vormen van CLE: de histopathologische bevindingen (vacuolaire grensvlakdermatitis met massale epidermale apoptose, necrose en vesikelvorming) deden in de eerste plaats denken aan erythema multiforme (EM).

Een mengbeeld van SCLE en EM is in de literatuur beschreven als het zeldzame rowellsyndroom. De

originele definitie door Rowell uit 1963 kent de volgende criteria: LE en EM-achtige laesies, positieve ANA met *gespikkeld* patroon, positieve reumafactor, en anti-SjT-antilichaam (tegenwoordig beschouwd als identiek aan anti-La/SSB-antilichaam).³ Later werden *major* en *minor* criteria gedefinieerd (tabel 1).⁴ Op basis van deze criteria kon de diagnose rowellsyndroom bij patiënte 2 door ons niet gesteld worden (onder andere vanwege de gevonden *homogene* ANA en negatieve ENA).

Tabel 1. Criteria rowellsyndroom*.

Major criteria	Aanwezigheid van LE (systemisch LE, discoid cutane LE, subacute cutane LE) EM-achtige laesies (met of zonder afwijkingen mucosae) Positieve gespikkelde ANA
Minor criteria	Chilblain Anti-Ro/SSA- en/of Anti-La/SSB-antilichamen Positieve reumafactor

*Er moet voldaan worden aan alle drie major en minimaal 1 minor criterium voordat de diagnose gesteld kan worden.

In de literatuur staat het rowellsyndroom als klinische entiteit ter discussie, omdat de gerapporteerde klinische, histologische en immunologische kenmerken niet uniek zijn. De huidafwijkingen van de annulair-polycyclische variant van SCLE worden vaak aangezien voor EM-achtige laesies en clusters hooggelegen apoptotische en necrotische keratinocyten kunnen ook voorkomen in biotopen van klinisch klassieke SCLE. Wij delen de kritische opstelling van Bonciolini et al., die het bestaan van het rowellsyndroom als aparte entiteit in twijfel trekken en het beschouwen als een *true ghost syndrome*.⁵

Het huidbeeld van patiënte 2 hebben wij daarom geduid als een atypische, fulminante vorm van SCLE. Aanvankelijk overwogen wij nog de mogelijkheid van een vertekend klinisch en histologisch beeld door de voorafgaande applicatie van verse knoflook (*Allium sativum*): het bestanddeel *allicine* (met name afbraakproducten, zoals allyl (di)sulfides: *Ajoene*) heeft namelijk een krachtig proapoptotisch effect op talrijke humane cellijnen.⁶

Wij kennen echter geen literatuur over in-vivo effecten van knoflook of allicine op humane epidermis en een tweede biopt na drie weken staken van de knoflookapplicatie toonde bij onze patiënte onveranderd indrukwekkende epidermale afwijkingen.

LITERATUUR

1. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.

2. Lee SE, Yoon JH, Shin SH, Park G, Min CK. Skin graft-versus host disease following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Immune Netw* 2013;13:107-10.
3. Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. *Arch Dermatol* 1963;88:176-80.
4. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol* 2000;142:343-6.
5. Bonciolini V, Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Rowell syndrome: does it exist? *Clin Exp Dermatol* 2014;39:58.
6. Kaschula CH, Hunter R, Parker MI. Garlic-derived anti-cancer agents: structure and biological activity of ajoene. *Biofactors* 2010;36:78-85.

SAMENVATTING

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) is één van de specifieke huidmanifestaties van lupus erythematosus (LE), een chronische auto-immuunziekte. Klinisch begint SCLE vaak met een fotosensitieve eruptie van erythematuze papels of plaques aan romp en armen ('vroeg' of 'morbilliforme' SCLE), die zonder behandeling uitbreiden en overgaan in atrofische, annulaire/polycyclische plaques met geringe schilfering, of in papulosquameuze (psoriasiforme) plaques. Ongeveer 50% van de patiënten met SCLE voldoet aan de ACR-criteria voor SLE, maar systemische betrokkenheid, zoals nefritis, komt weinig voor. Wij zagen in onze polikliniek twee bijzondere beelden van SCLE: een patiënt met een mogelijke drug-induced LE op feneticilline, kort na een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie wegens diffuse systemische sclerose, en een patiënte met een atypische, fulminante vorm van SCLE en histopathologische kenmerken van erythema multiforme.

TREFWOORDEN

lupus erythematosus – drug-induced – erythema multiforme – rowellsyndroom

SUMMARY

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) is one of the skin manifestations of lupus erythematosus (LE), a chronic autoimmune disease. Clinically, skin changes start with photosensitive erythematous papules or plaques on the trunk and arms ('early' or morbilliform SCLE), that progress and transform into atrophic annular/polycyclic or papulosquamous (psoriasiform) plaques if not treated. About 50% of patients with SCLE fulfill the ACR criteria for SLE, but systemic symptoms, such as nephritis, are rare. We saw two unique presentations of SCLE in our outpatient clinic: one patient with a possible drug-induced LE due to feneticillin, given after hematopoietic stem cell transplantation for diffuse systemic sclerosis, and one patient with atypical, fulminant SCLE with erythema multiforme-like histopathological changes.

KEYWORDS

lupus erythematosus – drug-induced – erythema multiforme – Rowell syndrome

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Vier bijzondere gezichten van sarcoïdose

M. van Esch¹, R. Hoekzema²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

M. van Esch

E-mail: m.vanesch@vumc.nl

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteemziekte van onbekende origine, waarbij de longen meest zijn aangedaan. Cutane manifestaties komen voor bij ongeveer een derde van de patiënten. Het klinisch beeld is heterogeen, meest gezien worden

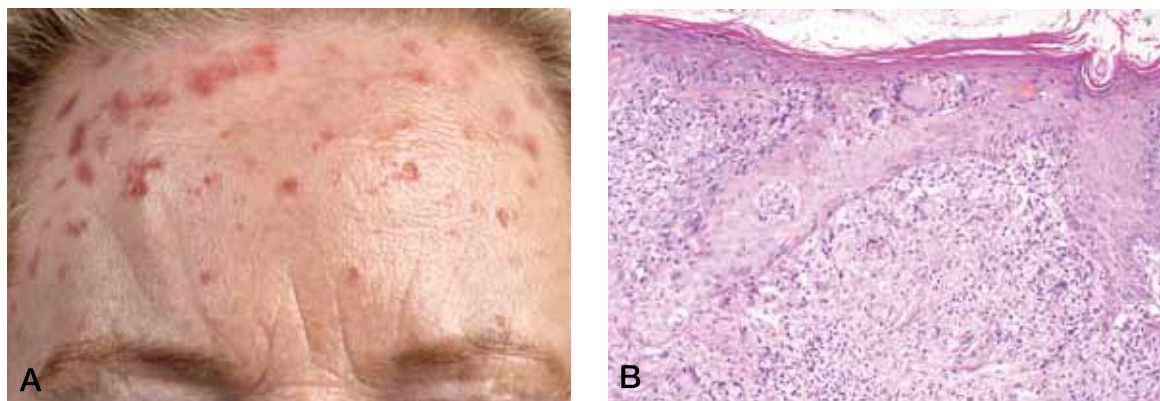
roodbruine tot livide papels en plaques, met name in gelaat, nek, op de bovenrug en extremiteiten gelokaliseerd.¹

In dit artikel presenteren wij vier patiënten met minder vaak voorkomende uitingen van cutane sarcoïdose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een vrouw van 60 jaar presenteerde zich op onze polikliniek Dermatologie met sinds een jaar bestaande bruine vlekken en bultjes in het gelaat en



Figuur 1a. Voorhoofd met multipale miliair tot lenticulair grote papels, deels crateriform en met ulcererend centrum.
1b. Huidbiopt voorhoofd met transepidermale eliminatie van granuloompjes tot aan het stratum corneum via een epidermaal kanaal.

daarnaast enkele bultjes op de linkeronderarm. Zij gaf aan verschillende cosmetisch ingrepen te hebben ondergaan: in 2010 een wenkbrauwlift, bovenooglidcorrectie beiderzijds en lipofilling van het gelaat (met donormateriaal vanuit het bovenbeen), in 2013 botulinetoxine-injecties in het voorhoofd en hyaluronzuurfillers nasolabiaal. In 2012 had zij kortdurend een warme, kloppende zwelling onder het linkeroog. Haar voorgeschiedenis vermeldde een morbus Bechterew, uterus myomatosus en hypercholesterolemie.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van het voorhoofd, temporaal en centrofaciaal zagen wij tientallen matig scherp begrensde erythemateuze miliair tot lenticulair grote papels, deels crateriform en met ulcererend centrum (figuur 1a). Bij diascopie werd een geelbruine verkleuring gezien. Tevens zagen wij enkele lenticulaire, matig scherp begrensde, geïndureerde erythemateuze papels verspreid in het gelaat en op de linkeronderarm een drietal scherp begrensde paarsrode, enigszins ronde papels van circa 8 mm met centrale dellen, waarvan één squameus.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van gelaat en arm liet eenzelfde beeld zien van oppervlakkig dermaal gelegen granulomen, rakend aan de epidermis en omgeven door slechts een gering lymfocytair infiltraat. Plaatselijk waren deze granulomen geassocieerd met epidermale uitlopers die kleine granuloompjes omsloten, die naar het huidoppervlak leken te migreren (transepidermale eliminatie, figuur 1b). Een CT-thorax toonde forse hili beiderzijds, door de longarts geïdentificeerd als passend bij longsarcoïdose stadium I.

Diagnose

Cutane sarcoïdose met transepidermale eliminatie.

Beleid en beloop

Patiënte werd behandeld met Plaquenil 2 dd 200 mg. Bij controle na zes weken behandeling waren er geen nieuwe huidafwijkingen ontstaan en waren volgens patiënte de bultjes aan de linkeronderarm kleiner geworden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een vrouw van 51 jaar presenteerde zich op onze polikliniek met sinds zes maanden bestaande, in aantal toenemende zwellingen aan beide onderarmen. Haar voorgeschiedenis vermeldde diabetes mellitus, status na myocardinfarct en chronische urticaria. Haar medicatie bestond uit acenocoumarol, metformine, ascal, enalapril, pantoprazol, tolbutamide, simvastatine en metoprolol.

Dermatologisch onderzoek

Aan de strekzijden van beide onderarmen waren enkele huidkleurige, nummulair grote vast-elastische nodi te zien en te voelen, tevens een tiental kleinere nodi in een opvallend lineair patroon langs de onderarmen verlopend (figuur 2a).

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een subcutis die vrijwel geheel in beslag werd genomen door goed afgegrensd ronde granulomen, opgebouwd uit epithelioïdcellige histiocyten met bijmenging van meerkernige reuscellen, omgeven door fibrotisch vaatrijk bindweefsel met minimale hoeveelheid lymfocytair infiltraat. Necrose of dubbelbrekend materiaal werd niet gezien en in aanvullende kleuringen waren er geen aanwijzingen voor een infectieus agens.

Diagnose

Lineaire subcutane sarcoïdose.

Beleid en beloop

Patiënte werd verwezen naar de longarts voor het uitsluiten van longsarcoïdose. In afwachting van de uitslagen werd nog geen behandeling ingezet.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een man van 52 jaar, afkomstig uit Ghana, werd door de internist naar onze polikliniek verwezen wegens sinds drie maanden bestaande, spontaan ontstane bulten aan de rechteronderarm. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie, een crushletsel



Figuur 2. Volgens lineair patroon verlopende subcutane sarcoïdose aan de arm(en). 2a. Patiënte 2. 2b. Patiënt 3.

van de eindfalanx van digitus III van de rechterhand in 2005, waarin destijds een granulomateuze ontsteking niet-nader-omschreven werd aangetoond en een hypertrofische pachymeningitis zonder duidelijke oorzaak, in 2008 ontdekt na een tweetal tonisch-clonische insulten. Patiënt had geen aquarium. Het laatste bezoek aan Ghana was twee jaar terug, waar bij alleen stedelijk gebied werd bezocht.

Dermatologisch onderzoek

Aan de rechterarm vanaf de handrug tot hoog op de bovenarm verlopend en in een lineair patroon zagen wij een tiental, matig scherp begrensde huidkleurige nodi en noduli, vast-elastisch bij palpatie (figuur 2b). De eindfalanx van digitus III rechts was fors gezwollen, met een rest van een hyperkeratotische nagel (figuur 3a).

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een drietal nodi van de arm toonde een zelfde beeld met uitgebreide dermaal en subcutaan gelokaliseerde granulomateuze ontsteking, gekenmerkt door epithelioïdcellige afgeronde granulomen zonder necrose en omgeven door een geringe tot matige hoeveelheid lymfocyten en plasmacellen. Dit beeld leek sterk op de afwijkingen in het bipt van de vingertop uit 2005, hoewel daarin minder bijmenging met lymfocyten en plasmacellen werd gezien (figuur 3b). De PCR op *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae* en atypische mycobacteria was negatief. Een CT-thorax toonde

hilaire lymfadenopathie en confluerende noduli, passend bij longsarcoïdose stadium I.

Diagnose

Lineaire (sub)cutane sarcoïdose.

Beleid en beloop

Patiënt werd behandeld met 30 mg prednisolon per dag gedurende drie maanden in afbouwschema, waarop de huidafwijkingen aan de rechterarm geheel verdwenen. De afwijkingen aan de top van digitus III en bijbehorende nagel persisteerden.

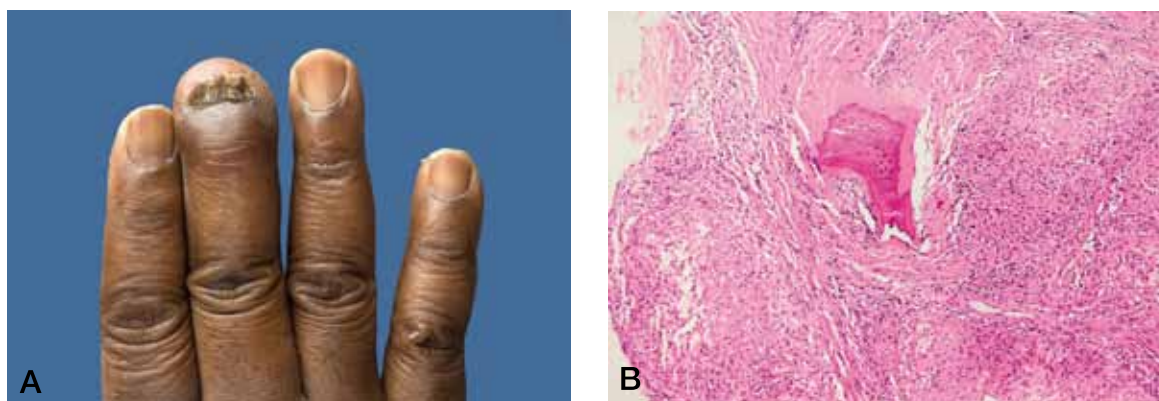
ZIEKTEGESCHIEDENIS 4

Anamnese

Een 55-jarige vrouw werd door de neuroloog naar onze polikliniek verwezen onder verdenking van een erythema nodosum aan de extremiteiten. Twee weken na een ziekte-episode (verkoudheid) ontwikkelde zij asymptomatische bulten op de knieën en later op de onderbenen en -armen. Haar voorgeschiedenis vermeldde een neuromyelitis optica bij status na myasthenia gravis, die werd behandeld met tweejaarlijkse injecties rituximab. Verder gebruikte zij carbamazepine.

Dermatologisch onderzoek

Op de strekzijde van de knieën en rechts pretibiaal confluerende rode tot roodbruine papels zonder schilfering. Aan de onderarmen, met name op de



Figuur 3a. Gezwollen eindfalanx digitus III rechts met (rest) hyperkeratotische nagel. 3b. Huidbipt eindfalanx met botfragment (status na crushletsel) omgeven door naakte granulomen.

strekzijden, werden in totaal een viertal 4-5 cm grote nodi gezien met overliggend geringe hyperpigmentatie, bij palpatie diep gelegen en vast-elastisch aanvoelend. De nodi aan de onderbenen waren reeds spontaan nagenoeg verdwenen.

Aanvullend onderzoek

De afwijkingen aan de onderarmen werden aanvankelijk geduid als erythema nodosum. Omdat deze echter persisteerden lang nadat de afwijkingen op de benen verdwenen waren, werd histopathologisch onderzoek verricht. Dit toonde een vergelijkbaar beeld met de knie van subcutane en diep-dermale compacte epithelioïdcellige granulomen en geringe aantallen begeleidende lymfocyten (figuur 4); bij de knie lagen de granulomen oppervlakkig. Enkele maanden na het eerste bezoek aan de polikliniek ontwikkelde patiënt een pijnlijk gezwollen duim rechts. Ossale aantasting werd middels röntgenonderzoek uitgesloten, er werd van de duim geen huidbiopsie afgenomen. Een CT-thorax liet geen aanwijzingen zien voor longsarcoidose.

Diagnose

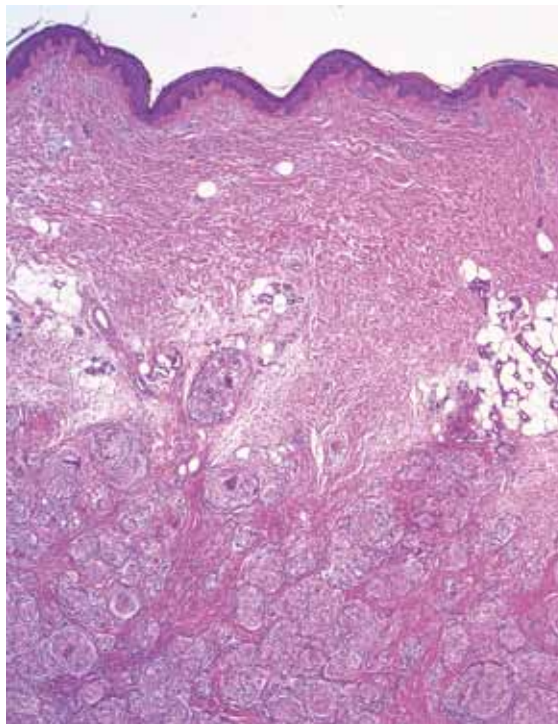
(Sub)cutane sarcoidose.

Beleid en beloop

De behandeling van de neuromyelitis optica met rituximab werd voortgezet en de huidafwijkingen, inclusief de swelling van de duim, verdwenen.

BESPREKING

Bij de eerste patiënte dachten wij aanvankelijk aan een sarcoidale granulomateuze vreemdlichaamreactie op toegepaste cosmetische fillers in het gelaat. De vraag is of dit als activerende factor heeft gediend voor een in tweede instantie manifest geworden sarcoidose op andere locaties (arm, long). Sarcoidtype granulomen zijn beschreven als ernstige complicatie van diverse (semi)permanente fillers (onder andere polymethylmethacrylaat, PMMA), maar volgens patiënte was zij uitsluitend geïnjecteerd met hyaluronzuur (een tijdelijke, dat wil zeggen volledig afbreekbare filler) en botulinetoxine.² Het optreden van granulomateuze reacties op zuiver hyaluronzuur is zeldzaam, maar niet uitgesloten. In die gevallen worden echter geen sarcoidale granulomen gezien zoals bij permanente fillers (en bij onze patiënte), maar palissaderende histiocyten en reuscellen rond amorf hyaluronzuurdeposities.³ Het isomorfe prikkel fenomeen van Köbner zou een andere mogelijke verklaring kunnen zijn voor een causaal verband tussen de cosmetische gelaatsinjecties en de huidafwijkingen van patiënte. Hoewel een voorafgaand trauma (zoals gelaatsinjecties bij patiënte 1 en het crushletsel bij patiënt 3) soms in verband lijkt te staan met het klinisch manifest worden van cutane sarcoidose is er weinig bewijs dat sarcoidose tot de daadwerkelijk köbnerende aandoeningen behoort.⁴ Bijzonder aan deze casus is de aanwijzing voor transepidermale eliminatie in de biopsie. Transepidermale eliminatie is een mechanisme waarbij dermaal materiaal door



Figuur 4. Huidbiopsie arm, waarbij de subcutis volledig in beslag wordt genomen door naakte epithelioïdcellige granulomen.

epidermale 'kanalen' naar buiten wordt gewerkt. Bij sarcoidose is dit slechts enkele malen beschreven.^{5,6} Aangezien patiënte ontkende aan de laesies te krabben houden wij rekening met de mogelijkheid dat transepidermale eliminatie ten grondslag lag aan haar ulcererende, met delles genezende huidlaesies.

Bij patiënten 2, 3 en 4 was sprake van (grotendeels) subcutane sarcoidose, een weinig voorkomende klinische variant waarbij de granulomen zich met name in de septa en lobuli van de subcutis bevinden. Deze vorm van sarcoidose heeft een voorkeur voor de extremiteiten en is vaak asymptomatisch. Er is een sterke associatie met systemische betrokkenheid.⁷ Opvallend aan patiënten 2 en 3 waren de volgens lineair patroon verlopende laesies aan de onderarm(en). De zoekterm 'sporotrichoïde sarcoidose' leverde in medische databases geen resultaten op, waarschijnlijk omdat de term 'sporotrichoïd' doorgaans wordt gereserveerd voor lymfocutane uitbreiding van infectieuze aandoeningen (sporotrichoïd verlopend aquariumgranuloom, respectievelijk sporotrichoïde leishmaniasis, -tuberculose en uiteraard sporotrichosis). Lineair verlopende subcutane sarcoidose is enkele malen gerapporteerd, vaker aan twee onderarmen dan aan één arm.⁸ De epileptische insulten van patiënt 3 in 2008 en de daarna via MRI gevonden hypertrofische pachymeningitis berustten retrospectief mogelijk op neurosarcoidose: sarcoidose is een bekende oorzaak van secundaire hypertrofische pachymeningitis.⁹ Helaas leverde een liquorpunctie bij onze patiënt destijds onvoldoende celmateriaal op. Omdat ook de X-thorax in 2008 geen afwijkingen toonde werd de pachymeningitis destijds beschouwd als idiopathisch.

Patiënte 4 had een grotendeels subcutane sarcoïdose van de bovenste extremiteiten, die vooraf werd gegaan door erythema nodosum. Erythema nodosum is het meest voorkomende niet-specifieke huidbeeld geassocieerd met sarcoïdose. Het komt voor bij ongeveer 25% van alle patiënten, kan soms als eerste symptoom optreden en heeft een gunstige prognose.¹ Onze patiënte ontwikkelde klinisch manifeste sarcoïdose, terwijl zij (vanwege neuromyelitis optica) werd behandeld met rituximab. Dit is opvallend, aangezien rituximab bij sarcoïdose juist als therapie wordt toegepast; wij vonden in de literatuur geen andere meldingen van sarcoïdose onder rituximab. De associatie van neuromyelitis optica, resp. myasthenia gravis en sarcoïdose is enkele malen beschreven, maar het immunopathogenetisch verband is onduidelijk.¹⁰

LITERATUUR

1. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.e1-18; quiz 717-8.
2. Kadouch JA, Vos W, Nijhuis EW, Hoekzema R. Granulomatous foreign-body reactions to permanent fillers: detection of CD123+ plasmacytoid dendritic cells. *Am J Dermatopathol* 2015;37:107-14.
3. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Of adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1-34; quiz 35-6.
4. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:241-8.
5. Yoneda K, Kakurai M, Umemoto N, Nakai K, Kubota Y, Demitsu T. Sarcoidosis presenting transepidermal elimination. *Eur J Dermatol* 2011;21:616-7.
6. Yamamoto T, Motoki Y. Transepidermal elimination of sarcoidal granuloma in a patient with sarcoidosis and systemic sclerosis overlap. *Eur J Dermatol* 2012;22:286-7.
7. Dalle Vedove C, Colato C, Girolomoni G. Subcutaneous sarcoidosis: report of 2 cases and review of literature. *Clin Rheumatol* 2011;30:1123-8.
8. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis-clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005;153:790-4.
9. Dash GK, Thomas B, Nair M, Radhakrishnan A. Clinico-radiological spectrum and outcome in idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *J Neurol Sci* 2015;350:51-60.
10. Sawaya R, Radwan W. Sarcoidosis associated with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2013;20:1156-8.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteemziekte van onbekende origine. Cutane manifestaties komen voor bij ongeveer een derde van de patiënten. Het klinisch beeld is heterogeen. In dit artikel presenteren wij vier patiënten met minder vaak voorkomende uitingen van cutane sarcoïdose: cutane sarcoïdose met transepidermale eliminatie, twee patiënten met lineaire (sub)cutane sarcoïdose en een patiënt met (sub)cutane sarcoïdose onder rituximabgebruik.

TREFWOORDEN

Sarcoïdose – subcutaan – lineair

SUMMARY

Sarcoidosis is a granulomatous multisystem disease of unknown origin. Cutaneous manifestations are seen in approximately one third of the patients. The clinical presentation is heterogeneous. We report four patients with less frequent occurring manifestations of cutaneous sarcoidosis: cutaneous sarcoidosis with transepidermal elimination, two patients with linear (sub)cutaneous sarcoidosis and a patient with (sub)cutaneous sarcoidosis receiving rituximab.

KEYWORDS

sarcoidosis – subcutaneous – linear

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Een gekleurd beeld van cheilitis granulomatosa

M.M. Stok¹, R. Hoekzema²

¹ Dermatoloog i.o. VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres:

M.M. Stok

E-mail: mm.stok@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 49-jarige vrouw werd naar ons spreekuur verwezen wegens een sinds tien maanden bestaande persisterende zwelling van de onderlip. De zwelling was altijd aanwezig, pijnloos en jeukte niet. Via een dermatoloog elders was zij al behandeld met claritromycine per os, momethasonfuoraatzalf 1 mg/g en dapson, zonder enig resultaat. Prednison had tijdelijk effect. Patiënte vertelde in 1993 eenzelfde zwelling van de bovenlip te hebben gehad, waarna zij na afname van een biopsie onder de diagnose cheilitis granulomatosa was behandeld met clofazimine 100 mg tweemaal daags. Hierop zou de zwelling destijds binnen zes maanden geheel verdwenen zijn. De voorgeschiedenis was verder blanco, patiënte gebruikte geen medicijnen, was niet atopisch en is niet bekend met allergieën.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een diffuus gezwollen en bij palpatie geïndureerde onderlip met erytheem en schilfering van het lippenrood, tevens onscherp begrensd erytheem doorlopend distaal van het lippenrood. Ook werd zwelling en erytheem gezien aan de linkerzijde van de bovenlip, over een breedte van 1 cm. Aan de rest van de bovenlip geen afwijkingen (figuur 1a). Lymfeklieren in de hals waren niet palpabel en de tong toonde geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

In 1993 toonde histopathologisch onderzoek op een biopsie van de huid van de lip een normale epidermis en een oedemateuze dermis met verwijde capillairen, waarin behalve een perivascular lymfocytair infiltraat met bijmenging van plasmacellen ook een solitaire, onscherp begrensd epithelioïdcellig granuloom werd gezien (figuur 2).

Vanwege de cheilitis granulomatosa in de voorgeschiedenis en het overtuigend klinisch beeld werd

door ons bij de huidige presentatie geen nieuw biopsie genomen.

Diagnose

Cheilitis granulomatosa

Beleid en beloop

Gezien de goede reactie twintig jaar eerder behandelden wij patiënte opnieuw met clofazimine tot 200 mg eenmaal daags. Na vier maanden was hiervan nog geen overtuigend gunstig effect op de zwelling zichtbaar, maar was ter plaatse van de zwelling en het erytheem een opvallende paarse tot paarsrode, plaatselijk naar blauw neigende verkleuring ontstaan (figuur 1b). Omdat deze cosmetisch storende verkleuring zeer suggestief was voor een bijwerking van de clofazimine werd dit middel gestaakt en werd besloten te behandelen met prednison in een dosis van 30 mg per dag. Dit resulteerde aanvankelijk in een snelle afname van de zwelling van de lip, terwijl de verkleuring slechts langzaam minder werd. Na enkele maanden ontwikkelde patiënte een boller gezicht, het meest uitgesproken aan de onderkant van haar gelaat (wangen en kin) (figuur 1c). Omdat wij klinisch geen onderscheid konden maken tussen een 'vollemaans'gezicht door prednison of een buiten de onderlip uitbreidend granulomateus proces, en in het besef dat de kans op uitsluitel door een biopsie onzeker was, werd in overleg met patiënte besloten om de prednison te staken en over te stappen op hydroxychloroquine 400 mg per dag.

De zwelling van haar gelaat verdween hierop binnen enkele weken. Hoewel ook de zwelling van de onderlip flink was afgenomen bleef een restzwelling aanwezig, evenals de weliswaar verminderde, maar nog steeds zichtbare paarsrode verkleuring. Omdat verdere verbetering in de daaropvolgende maanden achterwege bleef werd de hydroxychloroquine gestopt en werd gestart met langdurig minocycline, aanvankelijk 100 mg per dag en later 150 mg per dag. Dit resulteerde binnen zes maanden in een zeer goede remissie van zowel de zwelling als de verkleuring (figuur 1d).

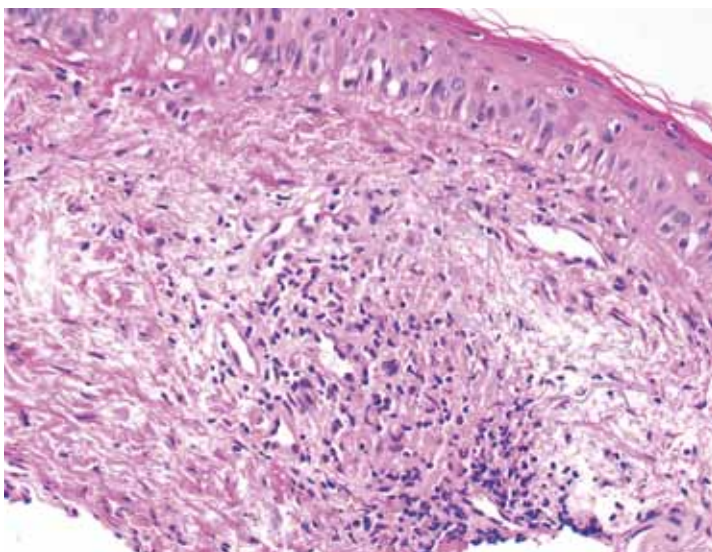
BESPREKING

Cheilitis granulomatosa (CG) is een aandoening waarbij zwelling optreedt van de lip in aanwezigheid



Figuur 1a-d. De verschillende fasen van lokale zwelling en verkleuring van de onderlip van patiënt onder diverse behandelingen. Voor de toelichting zie tekst.

van dermaal en/of subcutaan gelokaliseerde niet-necrotiserende granulomen. De hypothese is dat door druk van granulomen op drainerende lymfevaten een belemmerde afvoer ontstaat met als gevolg lymfoedeem. In 1945 kreeg het door Miescher de huidige naamgeving, terwijl het klinisch beeld ruim tien jaar eerder al was beschreven als onderdeel van het melkersson-rosenthalsyndroom. Dit syndroom



Figuur 2. Huidbiopt van de bovenlip van patiënte (HE x200): in de oedemateuze oppervlakkige dermis bevindt zich rond een capillair een onscherp begrensd epithelioïdcellig granuloom.

bestaat uit een trias van afwijkingen, te weten fissuren van de tong, facialis parese en zwelling van de lip. CG wordt tegenwoordig beschouwd als een aparte manifestatie van de diagnose(groep) orofaciale granulomatose (OFG), een overkoepelende term die in 1985 door Wiesenfeld werd geïntroduceerd.¹ Met OFG wordt een spectrum aangeduid van granulomateuze aandoeningen in het orofaciale gebied, zoals deze gezien worden bij cheilitis granulomatosa, melkersson-rosenthalsyndroom, extra-intestinale ziekte van Crohn, sarcoidose en granulomatosis met polyangiitis (GPA, voorheen ziekte van Wegener).² Bij CG is er geen sprake van een voorkeur voor ras, leeftijd of geslacht. De etiologie en pathogenese zijn onbekend. Mogelijk is er sprake van een genetische predispositie. Er zijn tot op heden geen aanwijzingen voor een infectieus agens. In de literatuur worden enkele casus beschreven waarbij er een overlap is van cheilitis granulomatosa met sarcoidose of M. Crohn. Patiënten met cheilitis granulomatosa hebben waarschijnlijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Crohn. Ook zijn er verschillende studies waarin een relatie met voedselallergieën wordt gesuggereerd, zoals kaneel en conserveermiddelen (benzoaten). In meerdere gevallen zouden patiënten duidelijke vermindering van de zwelling hebben ondervonden na eliminatie van het allergeen.³ Er blijft echter nog altijd onvoldoende bewijs voor een causale rol van allergieën bij het ontstaan van CG.

De diagnose CG wordt gesteld op basis van de combinatie van het klinisch en histopathologisch beeld. Histopathologisch onderzoek, indien genomen van de mucosa (binnenkant lip), toont niet-necrotiserende granulomen in de lamina propria onder het epitheel, soms in de directe omgeving van lymfevaten, of zelfs intralymfatisch, met nabij gelegen lymfocyten en plasmacellen. De granulomen kunnen diep gelegen zijn of subtiel aanwezig zijn (zoals bij onze patiënt), waardoor ze soms gemist worden.⁴

De behandeling van CG is moeizaam en er is nog geen uniforme therapie beschreven, die effectief blijkt voor elke patiënt. Corticosteroïden, zowel systemisch als intralesionaal, worden geopperd als meest succesvolle behandeling voor het verminderen van de ontsteking en zwelling. Het effect ervan is helaas vaak tijdelijk.

Andere therapeutische opties zijn verschillende soorten antibiotica, zoals tetracyclinen, sulfonamiden, isoniazide en metronidazol. De werking hiervan berust waarschijnlijk niet op het antimicrobieel effect maar op de anti-inflammatoire eigenschappen van deze antibiotica. Wij behandelden onze patiënte uiteindelijk succesvol met minocycline. In de literatuur is voor deze keuze weinig evidence, er zijn slechts enkele casereports gepubliceerd, waarvan de eerste dateert uit 1992.⁵ Bij onze patiënt was het geïsoleerde therapeutisch effect van de minocycline niet goed vast te stellen, aangezien zij voorafgaand langdurig met drie andere systemische middelen was behandeld, steeds met gedeeltelijk gunstig resultaat. Andere gerapporteerde behandelopties zijn immunomodulatoren zoals methotrexaat, hydroxychloroquine, clofazimine en TNF- α -remmers, zoals infliximab en thalidomide.⁶ Bij zeer invaliderende vormen van CG wordt soms gekozen voor chirurgische excisie om de functie en het cosmetisch aspect te verbeteren. Verlies van sensibiliteit en een hoog risico op recidief maken deze behandeling echter tot een minder aantrekkelijke optie.

Voor ons was clofazimine de eerstekeusbehandeling bij onze patiënte, omdat dit middel bij haar twintig jaar eerder succesvol was geweest.

Clofazimine kwam in 1969 op de markt voor de behandeling van lepra. In 1986 gebruikten Podmore en Burrows het medicijn als eersten bij patiënten met CG.⁷ Clofazimine heeft een antimicrobieel, anti-inflammatoir en immunomodulerend effect. Hoewel het medicijn in het algemeen goed wordt verdragen, ondervindt 75-100% van de patiënten als bijwerking een (na staken reversibele) roodbruine verkleuring van de huid (soms ook van de conjunctiva en cornea). Clofazimine is een in vet oplosbare iminofenazine kleurstof en heeft van zichzelf een diep rode kleur. Doordat het in hoge concentraties in weefsels accumuleert veroorzaakt clofazimine zichtbare roodbruine verkleuring van de huid en andere organen, alsmede van feces, urine en andere lichaamsvloeistoffen. Wij zagen dit ook bij onze patiënte. Opvallend in deze casus was echter de duidelijke discrepantie tussen de bekende rood-

bruine tint, zoals die door clofazimine optreedt aan niet-aangedane huid en de afwijkende diep paarse tot paarsrode verkleuring ter plaatse van de granulomen in de lip. Onze hypothese is dat de clofazimine zich bij onze patiënte preferentieel had opgehoopt in de histiocyten van de granulomateuze onstekingsinfiltraten in en rond haar onderlip, als zogenoemde *cristal-like drug inclusions* (CLDI's). Deze vorm van intracellulaire stapeling van clofazimine in macrofagen en de indrukwekkende donkere verkleuring die door CLDI's op cel- en weefselniveau kan optreden werd fraai aangetoond in studies van Baik et al.^{8,9} Clofazimine heeft een zeer lange halfwaardetijd van meer dan zeventig dagen. Bij onze patiënte heeft het ruim een jaar geduurd tot de kleur van de onderlip weer was genormaliseerd, wat suggereert dat de route van opname van clofazimine in granulomen eenvoudiger is dan de eliminatie. Mogelijk kunnen CLDI-beladen histiocyten langdurig in granulomen overleven of worden ze, eenmaal te gronde gegaan, zelf gefagocyteerd en op die manier 'vervangen' door nieuw aangetrokken macrofagen.

Als conclusie kan worden gesteld dat CG een zeer lastig te behandelen ziektebeeld is, waarvoor vanwege het zeldzame voorkomen vergelijkende studies (laat staan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken) ontbreken. De behandeling vereist *personalized medicine*, vaak moeten bij een patiënt meerdere behandelopties en combinaties geprobeerd worden. Bij toekomstige patiënten met CG/OFC overwegen wij clofazimine achter de hand te houden en behandeling te starten met prednisolon in afnemende dosis in combinatie met minocycline gedurende meerdere maanden.

LITERATUUR

1. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, et al. Oro-facial granulomatosis - a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985;54:101-13.
2. Troiano G, Dioguardi M, Giannatempo G, et al. Orofacial granulomatosis: Clinical signs of different pathologies. *Med Princ Pract* 2015;24:117-22.
3. Campbell HE, Escudier MP, Patel P, Challacombe SJ, Sanderson JD, Lomer MC. Review article: cinnamon and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:687-701.
4. Gonzalez-Garcia C, Aguayo-Leiva, Pian H, Fernández-Guarino M, Jaén-Olasolo P. Intralymphatic granulomas as a pathogenic factor in cheilitis granulomatosa/Melkersson-Rosenthal syndrome: report of a case with immunohistochemical and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2011;33:594-8.
5. Veller Fornasa C, Catalano P, Peserico A. Minocycline in granulomatous cheilitis: experience with 6 cases. *Dermatology* 1992;185:220.
6. Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Brit J Der* 2012;166:934-7.
7. Podmore P, Burrows D. Clofazimine - an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:173-8.

8. Baik J, Rosania GR. Macrophages sequester clofazimine in an intracellular liquid crystal-like supramolecular organization. *Plos one* 2012;7:1-11.
9. Baik J, Stringer KA, Mane G, Rosania GR. Multiscale

distribution and bioaccumulation analysis of clofazimine reveals a massive immune system-mediated xenobiotic sequestration response. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57:1218-30.

SAMENVATTING

Cheilitis granulomatosa (CG) is een chronische zwelling van de lip in de aanwezigheid van niet-necrotiserende granulomen en wordt beschouwd als manifestatie van orofaciale granulomatose (OFG). De pathogenese is onbekend, maar aangenomen wordt dat een belemmerde lymfeafvoer onder invloed van de granulomen, resulterend in secundair lymfoedeem, bijdraagt aan de zwelling. De behandeling van CG/OFG is lastig en vereist *personalized medicine*. Enkele therapieën die men kan overwegen zijn corticosteroiden, zowel systemisch als intralesionaal, verscheidene antibiotica met anti-inflammatoire eigenschappen, waaronder tetracyclinen, immunomodulators zoals clofazimine en TNF- α -remmers. Wij behandelden onze patiënte aanvankelijk met clofazimine. De zwelling van haar onderlip werd hierop niet duidelijk minder, daarentegen ontwikkelde zij ter plaatse een opvallende paarsrode verkleuring. Clofazimine geeft

bij de meeste patiënten als bijwerking een diffuse roodbruine verkleuring van de huid, maar de sterke voorkeur voor stapeling in het granulomateuze huidgebied zoals bij onze patiënte, resulterend in periorale paarse verkleuring, zagen wij bij CG/OFG niet eerder. Als verklaring vermoeden wij preferentiële stapeling van clofazimine in de histiocyten van haar granulomateuze infiltraten, in de vorm van zogenoemde *cristal-like drug inclusions*. Bij onze patiënte bevonden de ontstekingsinfiltraten zich voornamelijk in de onderlip. Na staken van de clofazimine en vergeefse pogingen tot behandeling met prednison en hydroxychloroquine werd uiteindelijk met langdurig minocycline een goed resultaat verkregen op zowel de zwelling als de verkleuring van de lip.

TREFWOORDEN

cheilitis granulomatosa – orofaciale granulomatose – clofazimine bijwerkingen – *cristal-like drug inclusions*

Een bijzonder geval van nagelloslating

L. Vink¹, M. Wintzen²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

L. Vink

E-mail: l.vink@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op onze polikliniek zagen wij een 55-jarige vrouw met sinds enkele weken toenemend lelijke nagels aan de handen. Zij was bekend met systemische lupus erythematosus (SLE) en vertelde vier maanden voor presentatie een ernstige exacerbatie gehad te hebben, waarvoor zij opgenomen was geweest en behandeld was met onder meer nystatine, ciprofloxacin en tobramycine. Haar onderhoudsmedicatie bestond uit hydroxychloroquine, prednison, azathioprine, esomeprazol, alendroninezuur, Calci-chew, formoterol/budesonide, fluticason-spray

en doxycycline. Haar duimnagel was overigens al jaren dystrofisch, dit was eerder al geduid als passend bij SLE.

Dermatologisch onderzoek

Digitus I van beide handen toonde een dystrofische nagel met een dof aspect, daarbij witte verkleuring en links ook proximale onycholyse (onychomades). De nagels van digitus II en IV van de rechterhand toonden dezelfde witte verkleuring en proximale onycholyse. (figuur 1a-b).

Aanvullend onderzoek

Na overleg met dr. M.C. Pasch (Radboud UMC Nijmegen) werd nagelschraapsel afgenomen. Een kaliloog preparaat hiervan was positief met vertakkende hyfen. Een kweek van het zelfde schraapsel toonde *Candida albicans* en *Aspergillus fumigatus*, waarbij de laatste geïnterpreteerd werd als kolonisant.

Diagnose

Proximale subunguale onychomycose ten gevolge van *Candida albicans*, in het kader van chronische immuunsuppressie.



Figuur 1a. Nageldystrofie van digitus I beiderzijds met deels wit aspect en links tevens proximale onycholyse. 1b. Aan de rechterhand proximale onycholyse van digitus II en IV.



Figuur 2a. Na behandeling: nagenoeg volledig herstel van de nagels van digitus II en IV van de rechterhand. 2b. En nog enige dystrofie aan digitus I van de linkerhand.

Beleid en beloop

Patiënte werd gedurende vier maanden behandeld met itraconazol-pulsetherapie. Hierna waren de nagels nagenoeg volledig hersteld (figuur 2a-b).

BESPREKING

Bij het zien van proximale onycholyse werd voor de differentiële diagnose aanvankelijk gedacht aan onychomadesis in het kader van systemische lupus erythematosus (SLE), medicatiegeïnduceerde nageldystrofie of toch een onychomycose. De huid- en haarafwijkingen bij SLE zijn ons wel bekend, maar nagelafwijkingen zijn dikwijls onderbelicht, terwijl ze bij circa 25% van de patiënten voorkomen. In het algemeen zijn nagelafwijkingen bij SLE geassocieerd met ziekteactiviteit, waarbij onycholyse het meest frequent voorkomt en het gevolg is van veranderde keratinisatie in de nagelmatrix.¹ Andere nagelafwijkingen zijn onder meer nagelplaatdystrofie met longitudinale *ridging* bij discoïde LE, en cyanose van de nagel, adherente schilfering en debris op het nagelbed bij lupus erythematosus unguium mutilans, een ernstige destructieve variant van lupus.² Onycholyse wordt het meest frequent veroorzaakt door mycose, trauma of tumoren bij de nagel.³ De onychomycosen werden door Zaias in 1972 klassiek onderverdeeld in de drie volgende typen: distale laterale subunguale onychomycose (DLSO), proximale subunguale onychomycose (PSO) en totale destructieve onychomycose.⁴ PSO is het meest zeldzaam, waarbij het micro-organisme het eponychium en de nagelmatrix infecteert en dan naar distaal uitgroeit. PSO manifesteert zich meestal als een langzaam groeiende witte vlek op de nagel, waarbij later proximale onycholyse (onychomadesis) kan optreden. Dit beeld wordt vrijwel uitsluitend gezien bij immunogecompromitteerde patiënten. De verwekker is dan eigenlijk altijd *T. rubrum*, en minder frequent ook *T. megninii*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *M. canis* en *C. albicans*. *C. albicans* is een commensaal die bij 50% van de mensen in het gastro-intestinale traject te vinden is, en die vaker bij vrouwen wordt gevonden die orale anticonceptie gebruiken. Als oorzaak van onycholyse is deze gist slechts enkele malen beschreven, en dan in het kader van een systemische candida-infectie.^{5,6} De diagnose kan bevestigd worden door middel van een kaliloog preparaat, al is deze vaak negatief doordat de schimmel zich in de binnenste laag van de nagel bevindt. Een KOH en kweek met behulp van een stansbiopt biedt dan uitkomst.⁷ Behandeling is op geleide van kweek en duur afhankelijk van de klinische respons.

In deze casus was sprake van een immunogecompromitteerde patiënte, doordat zij chronisch immunosuppressiva gebruikte (prednison en azathioprine). Dit zou kunnen verklaren waardoor een commensaal als *C. albicans* kon overgroeien, de nagel penetreren en vervolgens onychomadesis kon veroorzaken. Het feit dat hier slechts enkele nagels waren aangedaan, pleitte ook meer voor een

onychomycose dan voor nagelafwijkingen door een systemische oorzaak.

PSO is een zeldzame vorm van onychomycose, die gepaard kan gaan met proximale loslating van de nagel (onychomadese). Deze infectie komt vrijwel uitsluitend voor bij immuunsuppressie en dient dus overwogen te worden bij onychomadese bij een immuungecompromitteerde patiënt. Anderzijds zal deze diagnose aanleiding moeten zijn voor controle van de immuunstatus indien de patiënt niet bekend is met verminderde afweer.⁸

LITERATUUR

1. Urowitz MB, et al. Nail lesions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978;5:441-7.
2. Trüeb RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1078-86.
3. Ramos-e Silva M, et al. Hair, nail, and pigment changes in major systemic disease. *Clin Dermatol* 2008;26:296-305.
4. Hay RJ, Baran R. Onychomycoses: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1219-27.
5. Baran R. Proximal subunguale candida onychomycosis. An unusual manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis. *Br J Dermatol* 1997;137:286-8.
6. Zaias N. Finger and toenail onycholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec 16 [epub ahead of print]
7. Kyung Jin Lee, et al. Proximal subungual onychomycosis in a patient with classic Kaposi sarcoma caused by *Trichophyton rubrum*. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 1):S11-S15.
8. Aditya K. Gupta et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000;39:746-53.

SAMENVATTING

Proximale subunguale onychomycose (PSO) is een zeldzame variant van onychomycose, die met name optreedt bij niet-immuuncompetente individuen. Hierbij wordt een witte verkleuring van de nagels en regelmatig ook proximale onycholyse (onychomadese) gezien.

TREFWOORDEN

proximale subunguale onychomycose – onycholyse – *Candida* – immuunsuppressie – onychomadese

SUMMARY

Proximal subungual onychomycoses (PSO) is a rare variant of onychomycoses and mainly seen in immunosuppressed patients. White leuconychia and frequently proximal onycholysis (onychomadesis) is seen.

KEYWORDS

proximal subungual onychomycosis – onycholysis – *Candida* – immunosuppression – onychomadesis

Bulten in de baardstreek

L. Vink¹, C. Vergunst², E.J.M. van Leent³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, GGD Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

L. Vink

E-mail: l.vink@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

In onze polikliniek zagen wij op verzoek van de reumatoloog een man van 70 jaar vanwege asymptomatische bulten aan de wangen en de hals. De bulten waren patiënt sinds vier weken opgevallen en leken groter te worden. Vanwege reumatoïde artritis werd hij al enkele maanden behandeld met prednison in wisselende dosering (op moment van presentatie 12,5 mg dd in afbouwschema). Daarnaast was patiënt sinds vier weken gestart met methotrexaat per

os (15 mg/week), in combinatie met foliumzuur (5 mg/wk). Dit was kortdurend onderbroken wegens orale ulceraties, die door het overslaan van een dosis weer verdwenen en ook niet meer zijn gerecidiveerd. Zijn voorgeschiedenis vermeldde verder hypertensie, een urotheelcelcarcinoom in 2006, waarvoor destijds chirurgische resectie had plaatsgevonden en een chronisch recidiverende mycose aan de voeten. Behalve methotrexaat en prednison gebruikte patiënt dagelijks atorvastatine, carbasa-laalcium, metoprolol, omeprazol en sinds twee weken ciprofloxacine vanwege urosepsis. Hiervoor was patiënt opgenomen geweest en in goede conditie ontslagen. Patiënt had geen huisdieren en was hier voorafgaand aan het ontstaan van de klachten ook niet mee in contact geweest.

Onderzoek

Op de wangen, in de baardstreek, doorlopend in de hals zagen wij een twintigtal lenticulair grote erythemateuze noduli, bij palpatie vast-elastisch aanvoelend en niet pijnlijk. Daarnaast vielen forse teleangiëctasieën in het gelaat op (figuur 1).



Figuur 1. Op de wangen doorlopend naar de hals multiple vast-elastische erythemateuze noduli.

Aanvullend onderzoek

Onder de differentiële diagnose van een granulomateuze ontsteking, al dan niet in het kader van infectie, geneesmiddelenreactie dan wel cutane metastasen van het urotheelcelcarcinoom werd een huidbiopsie afgenomen. Histopathologisch onderzoek toonde een licht-acanthotische en gering spongiotische epidermis met focaal overliggende parakeratose. Daarbij werden in de dermis uitgebreide, vooral perifolliculair gelokaliseerde infiltraten van neutrofiële granulocyten gezien, met bijmenging van lymfocyten en histiocyten. Focaal was beginnende abcedering zichtbaar en destructie van het haarfollikelepithel, er waren geen aanwijzingen voor granuloomvorming of aanwezigheid van maligne cellen. De PAS/D-kleuring toonde in een diep gelegen perifolliculair infiltraat meerdere sterk aankleurende ronde tot ovale structuurtjes, suggestief voor fungi (figuur 2a en 2b).

Diagnose

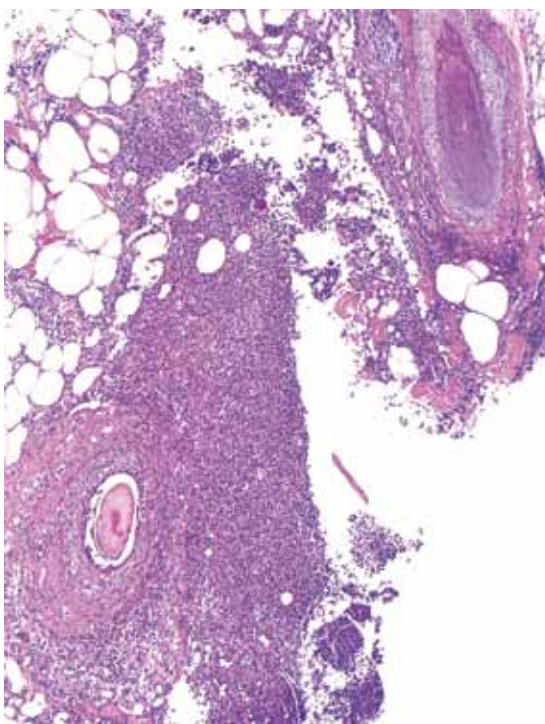
Diepe mycotische folliculitis barbae

Beloop

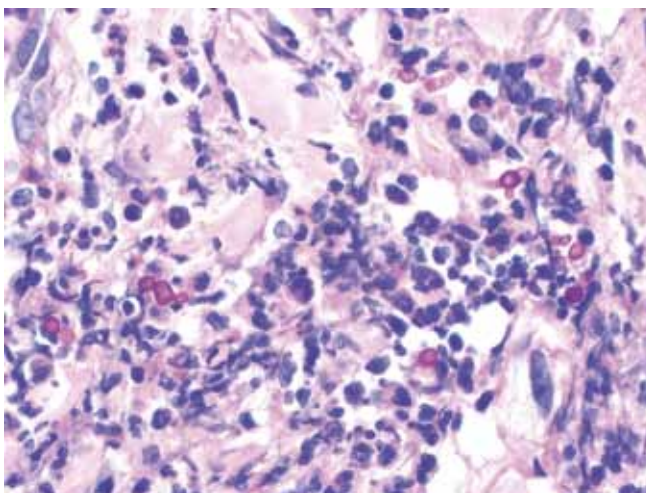
Er werd gestart met terbinafine 1dd 250 mg per os. Na twee weken waren er klinisch al geen afwijkingen meer zichtbaar, maar vanwege de diepe lokalisatie van de mycose werd de terbinafine in totaal 6 weken gegeven. De methotrexaat was uit voorzorg al door de reumatoloog gestaakt in afwachting van het consult alhier en werd na twee weken, gezien de goede klinische respons op terbinafine, hervat. Er trad geen recidief van de klachten op.

BESPREKING

Een folliculitis in de baardregio is meestal oppervlakkig en presenteert zich dan als erythemateuze folliculair gebonden papels en pustels. Dit beeld wordt meestal veroorzaakt door *S. aureus*, maar er kan in zeldzame gevallen ook een schimmel aan ten grondslag liggen.¹ In deze casus beschreven we een patiënt met een diepe folliculitis barbae, zich uitend als subcutane noduli. Het betrof hier een mycotische infectie. In tegenstelling tot superficiële dermatomycosen van de baardstreek, die meestal



Figuur 2a. In de dermis uitgebreide, vooral perifolliculair gelokaliseerde infiltraten van neutrofiële granulocyten met bijmenging van lymfocyten en histiocyten, focaal beginnende abcedering met destructie van het haarfollikelepithel (HE 50x).



Figuur 2b. In een diepgelegen perifolliculair infiltraat meerdere sterk aankleurende ronde tot ovale structuurtjes, suggestief voor fungi (PAS-D 400x).

worden veroorzaakt door antropofiele dermatofyten als *Trichophyton rubrum* en *T. violaceum*, zijn bij diepe tinea barbae vooral zoöfiele dermatofyten de verwekkers, onder andere *T. mentagrophytes* var *granulosum* en *T. verrucosum*.

Een diepe mycose kan voorkomen bij gezonde individuen, maar juist ook bij patiënten met verminderde immuniteit. Onze patiënt kon als immuungecompromiteerd beschouwd worden door het gebruik van zowel prednison als methotrexaat. Waarschijnlijk was de tinea barbae al subklinisch aanwezig voor de start van de methotrexaat, mogelijk geïnduceerd door het prednisongebruik.² Het immunosuppressieve effect van de foliumzuur-

antagonist methotrexaat berust vermoedelijk zowel op remming van DNA-synthese in actief delende cellen, inclusief de cellen van het immuunsysteem, als op release van adenosine dat onder invloed van methotrexaat in de bloedbaan terechtkomt, via adenosinereceptoren aan immunocompetente cellen bindt en vervolgens de synthese remt van diverse cytokines, die belangrijk zijn voor een adequate immuunrespons.³ Het effect hiervan is meestal pas na 6-8 weken zichtbaar. Mogelijk was de werking van methotrexaat bij onze patiënt versterkt door verhoogde plasmaspiegels, als gevolg van vertraagde eliminatie onder invloed van zijn comedicaatie, met name de ciprofloxacine en de al langer gebruikte omeprazol en carbasalaatcalcium. Dit verklaart ook het directe ontstaan van de wondjes in de mond.⁴ Andere mogelijke bijwerkingen als gevolg van de vertraagde eliminatie zijn leuko- of trombocytopenie, anemie, lever- of niertoxiciteit. Juist bij deze patiënten, met comorbiditeiten en immunosuppressieve medicatie moet men ook bedacht zijn op een eventuele onderliggende myco-

se aangezien er hierbij een verhoogd risico is op verspreiding naar andere organen met hierbij een mortaliteitsrisico variërend van 4-10%⁵ bij gelokaliseerde ziekte, tot wel 83% bij gedissemineerde ziekte. Er dient dan overwogen te worden de methotrexaat tijdelijk te stoppen, alsook de potentieel plasmaspiegel verhogende comedicaatie.

LITERATUUR

1. Xavier MH. Sycosiform tinea barbae caused by *Trichophyton rubrum*. *Dermatol online J* 2008;14:10.
2. Bonifaz J. Tinea barbae (tinea sycosis): experience with nine cases. *J dermatol* 2003; 30:898-903.
3. Abud-Mendoza C. Laboratory biomarkers for guiding therapy with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2015;21:202-11.
4. Bagatini F, et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Rheumatol* 2011;51:20-39.
5. A. Skiada, G. Petrikos Cutaneous zygomycosis *Clin Microbiol Infect* 2009;15(suppl 5):41-5.

SAMENVATTING

Een mycotische folliculitis barbae is weinig beschreven en zagen wij bij een patiënt als waarschijnlijke complicatie van immunosuppressie door prednison en methotrexaat, in combinatie met comedicaatie die de plasmaspiegels van methotrexaat kan verhogen. Tijdelijk staken van de methotrexaat en behandeling met terbinafine per os resulteerde in snelle genezing. Bij patiënten onder immunosuppressieve therapie, die folliculaire afwijkingen in de baardstreek ontwikkelen, moet een diepe mycose worden overwogen.

TREFWOORDEN

mycotische folliculitis – methotrexaat – immunosuppressie – comedicaatie

SUMMARY

A mycotic folliculitis in the beard area is rarely described. We saw this in a patient as a possible complication of immunosuppression due to prednisone and methotrexate in combination with co-medication that raised the plasma levels of methotrexate. A brief interruption of the methotrexate and treatment with oral terbinafine resulted in rapid recovery. A deep mycosis should be considered in patients on immunosuppressive therapy, who develop follicular lesions in the beard area.

KEY WORDS

mycotic folliculitis – methotrexate – immunosuppression – co-medication

‘Gewoon’ herpes?

S.M.A. Karsten¹, C. Vergunst¹, M. Wintzen²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum

Correspondentieadres:

S.M.A. Karsten

E-mail: s.karsten1@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Wij werden in consult gevraagd ter beoordeling van een huiduitslag bij een 10-jarige jongen die was opgenomen op de intensive care vanwege sufheid, koorts, bloederige diarree en lever- en nierfalen (onder andere creatinine 419 µmol/L, ureum 18,4 mmol/L, bilirubine < 3 µmol/L, g-GT 155 U/L, ASAT 1046 U/L, ALAT 1465 U/L, APTT 45 s, prothrombinetijd 1,53 i.n.r., Hb 6,7 mmol/L, trombocyten 124 x 10⁹/L). Onder de werkdiagnose sepsis was gestart met amoxicilline/clavulaanzuur

en ceftriaxon. Een dag voor opname maakte patiënt tweemaal een status epilepticus door waarvoor hij fenytoïne toegediend kreeg, een middel dat hij nog niet eerder gebruikt had.

De voorgeschiedenis vermeldde het syndroom van Schinzel-Giedion, dat veroorzaakt wordt door een mutatie in het SETBP1-gen. Bij onze patiënt uitte zich dit klinisch in psychomotore retardatie, epilepsie, hydronefrose en daarbij recidiverende urineweginfecties. Onderhoudsmedicatie bestond uit valproïnezuur en clonazepam.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een niet aanspreekbare, zieke patiënt, met op de romp en extremiteiten honderden miliaire tot lenticulaire, deels niet-wegdruk- bare erythemateuze maculae en papels (figuur 1a). Dit beeld liep iets door op de rechterhandpalm; de voetzolen toonden geen afwijkingen. Perioraal, op de lippen en tong zagen wij deels kapotte, miliaire vesikels (figuur 1b).



Figuur 1a. Miliaire tot lenticulaire, deels niet-wegdruk- bare erythemateuze maculae en papels op de romp en extremiteiten.



1b. Perioraal, op de lippen en tong deels kapotte, miliaire vesikels.

Aanvullend onderzoek

Onder de differentiële diagnose DRESS-syndroom (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms*), erythema multiforme (EEM) of vasculitis werden twee huidbipten afgenomen van de romp. Histopathologisch onderzoek toonde een epidermis met normale orthokeratotische verhoorning en breedte, waarin clustertjes apoptotische keratinocyten en enige exocytose van lymfocyten. Focaal werd geringe vacuolisatie van het grensvlak gezien en in de oppervlakkige dermis oedeem, een gering

perivascuair lymfohistiocytair infiltraat en enkele erythrocyten buiten de capillaren. Eosinofiele granulocyten waren nauwelijks aanwezig en er waren geen aanwijzingen voor vasculitis. Deze afwijkingen pasten goed bij een vroege fase van EEM (figuur 2). PCR van vesikelinhoud perioraal was positief voor herpessimplexvirus (HSV)1. Laboratoriumonderzoek toonde een positieve HSV1-serologie (IgM- positief, IgG- negatief); HSV in de liquor was negatief.

Diagnose

Primaire systemische HSV1-gingivostomatitis met orgaanfalen en secundair erythema multiforme.

Beleid en beloop

Behandeling bestond naast ondersteunende maatregelen uit aciclovir 10 mg/kg/dag intraveneus. Patiënt kon na enkele weken in relatief goede conditie worden ontslagen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Wij werden in consult gevraagd wegens pijnlijke huidafwijkingen op de rechterbil bij een 5-jarige jongen met *medium-risk* acute lymfatische leukemie (ALL). Patiënt was opgenomen op de afdeling Kinderoncologie voor behandeling volgens het zogenoemde SKION ALL-II-protocol (onderhoudsfase). Deze onderhoudsfase bestond uit behandeling met 6-mercaptopurine, methotrexaat, dexamethason en vincristine. Het bloedbeeld ten tijde van de opname toonde behoudens een verlaagd leukocytengetal van $0,2 \times 10^9/L$ en een verlaagd trombocytengetal $26 \times 10^9/L$ geen afwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Op de nates rechts, gelegen in de dermatomen S4 en S5, zagen wij een handgrote plaque met daarin gegroepeerde en deels confluerende erythemateuze papels, vesikels en necrotische ulcera (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

PCR op blaasjesvocht was positief voor varicella-zostervirus. Een banale kweek toonde geen bacteriegroei.

Diagnose

Necrotiserende herpes zoster bij leukopenie en immunosuppressie.

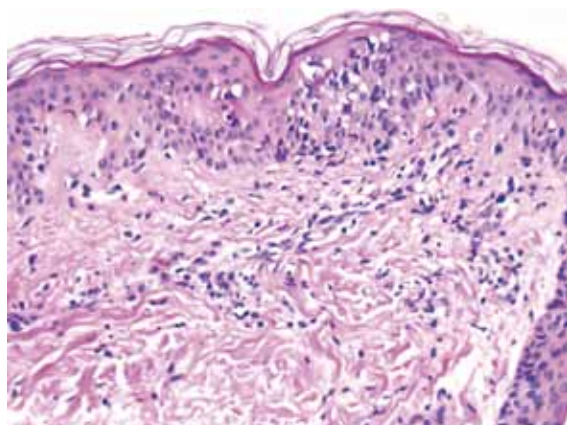
Beleid en beloop

Er werd gestart met aciclovir intraveneus in een dosering van 10 mg/kg per acht uur en lokaal lidocaïne-zinkoxidesmeersel. Hierna herstelden de huidafwijkingen. Bij ontslag werd aciclovir per os voortgezet. Bij poliklinische controle enkele weken later was de huid genezen met achterlaten van enkele littekens.

BESPREKING

Bespreking casus 1

Primaire HSV1-infectie vindt meestal plaats op de



Figuur 2. Epidermis met normale orthokeratotische verhoorning en breedte, waarin clustertjes apoptotische keratinocyten en enige exocytose van lymfocyten.



Figuur 3. Verspreid over dermatomen S4 en S5 een handgrote plaque met daarin gegroepeerde en deels confluerende erythemateuze papels, vesikels en necrotische ulcera.

kleuterleeftijd en presenteert zich, indien symptomatisch, veelal als een gingivostomatitis. Deze verloopt in het algemeen zonder grote problemen.¹ In zeldzame gevallen kan dit leiden tot een systemische HSV-infectie. Dit is beschreven bij zowel primo-infecties als bij recidieven en treft met name immuungecompromitteerden, zwangeren in het derde trimester en neonaten.^{1,3} Een dergelijke HSV-sepsis komt echter ook voor bij immuuncompetente patiënten al zijn er geen precieze getallen bekend. Een publicatie uit 2007 laat zien dat er in bijna een kwart van de volwassen patiënten met een HSV-sepsis en hieraan gerelateerde HSV-hepatitis géén sprake is van immunosuppressie of immuundeficiëntie.⁴ HSV-sepsis bij immuuncompetente kinderen werd slechts enkele keren beschreven.^{1,5} Bij een HSV-sepsis kunnen diverse orgaansystemen betrokken zijn. De oesophagus (oesophagitis) is hierbij het meest frequent aangedaan⁶, maar een systemische infectie kan ook leiden tot een pneumonie, encefalitis en in uitzonderlijke gevallen een

hepatitis.^{1,2,6}

Een HSV-hepatitis vertegenwoordigt 1% van alle gevallen van acuut leverfalen en kent een mortaliteit van 75-90%, met name door vertraagde diagnostiek en behandeling.²⁻⁴ Dit komt grotendeels door de aspecifieke kliniek en de onbekendheid van HSV-hepatitis onder artsen.^{2,3,6} Een diagnostische uitdaging is dat ongeveer de helft van de patiënten geen typische mucocutane afwijkingen heeft die passen bij een HSV-infectie.²⁻⁴

Op basis van informatie van de IC-arts overwogen wij aanvankelijk, mede vanwege milde stijging van eosinofielen in het perifere bloed, nog het DRESS-syndroom, mogelijk een reactie op fenytoïne die als behandeling van de status epilepticus werd gegeven.⁷ Klinisch echter paste het beeld hier niet goed bij en bestond vooral verdenking op een HSV-stomatitis, reden dat er bij deze zieke patiënt snel werd gestart met aciclovir. Histopathologisch onderzoek van de huidafwijkingen op de romp toonde hierbij een beeld passend bij een vroege fase van EEM. Klassiek wordt EEM gekenmerkt door schietschijflaesies, maar in een vroeg stadium worden aspecifieke erythemateuze maculae en papels gezien, waardoor in een vroeg stadium onderscheid met andere huidaandoeningen moeilijk is. HSV-infectie is een van de meest voorkomende oorzaken van EEM, maar ook geneesmiddelen worden beschreven, voornamelijk NSAID's, sulfonamides, anti-epileptica en antibiotica.⁸ De eerste klinische verschijnselen van EEM ontstaan doorgaans 1-3 weken na een HSV-infectie.⁹ Huidafwijkingen ten gevolge van fenytoïne ontstaan meestal 7-14 dagen na start van het middel¹⁰, wat niet het geval was in deze casus.

Bespreking casus 2

Leukemie is de meest voorkomende maligniteit bij kinderen: in 80% van de gevallen is sprake van ALL, in 15% van acute myeloïde leukemie (AML).¹¹ De immuungecompromitteerde status van leukemiepatiënten is dikwijls tweeledig. Zowel de ziekte zelf als de behandeling ervan dragen bij aan immunosuppressie.¹¹ Varicella-zostervirus (VZV)-specifieke T-celimmunititeit speelt een belangrijke rol bij het herstel van een primaire VZV-infectie en in de preventie van VZV-reactivatie en herpes zoster (HZ).¹² Leukemie en chemotherapie beïnvloeden het adaptieve immuunsysteem.¹¹ Als gevolg hiervan is de frequentie van HZ bij immuungecompromitteerde kinderen hoger dan bij gezonde kinderen en is er een verhoogd risico op een ernstiger beloop en viscerale disseminatie met ontwikkeling van pneumonie, hepatitis of betrokkenheid van het zenuwstelsel.^{11,12} In de literatuur varieert de incidentie van HZ bij VZV-seropositieve kinderen met ALL van 15-25%.¹³ In een studie uit 2011 ontwikkelde 29% van de kinderen met ALL HZ gedurende primaire chemotherapie, waarbij het aantal gevallen van HZ significant hoger was bij kinderen die behandeld werden volgens een zogenoemd hoogrisicoprotocol in vergelijking met standaard of gemiddeld risico.¹³ Deze uitkomst wordt gerelateerd aan de intensievere chemotherapie in deze specifieke patiëntengroep.

Ook wordt een rol toebedeeld aan de hoge doses corticosteroïden die tijdens de behandeling van ALL gebruikt worden.^{11,13} Kinderen met AML met eveneens intensieve behandelprotocollen maar zonder corticosteroïden zouden zelden (<1%) een HZ ontwikkelen.^{11,13} Chemotherapie zou daarnaast in sommige gevallen afname van VZV-antilichamen induceren.¹¹ In een studie uit 2014 werd 35% van de eerder VZV-seropositieve patiënten met ALL VZV-seronegatief na chemotherapie, met als gevolg hiervan een hoger risico op VZV-reactivatie.¹¹ Een snelle start met aciclovir oraal of intraveneus bij kinderen met ALL kan de kans op een ernstiger gecompliceerd beloop met systematisatie reduceren.¹¹ Bij de patiënt in onze casus werd een vrij uitgebreid huidbeeld gezien met betrokkenheid van meerdere dermatomen en ulceratie- en necrosevorming, maar waarschijnlijk door vroegtijdige start van aciclovir bleven ernstige complicaties uit. In de literatuur wordt momenteel gespeculeerd over de waarde van VZV-vaccinatie bij kinderen met ALL.¹¹⁻¹³ In Nederland is VZV-vaccinatie niet gebruikelijk en wordt dit vooralsnog niet geadviseerd bij immunogecompromitteerde kinderen. Als alternatief kan worden gedacht aan het preventief gebruik van aciclovir oraal bij specifieke patiënten.^{11,13}

LITERATUUR

1. Chen CK, Wu SH, Huang YC. Herpetic gingivostomatitis with severe hepatitis in a previously healthy child. *J Microbiol, Immunol Infect* 2012;45:324-5.
2. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, et al. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant* 2009;23(suppl.21):37-41.
3. Poley RA, Snowdon JF, Howes DW. Herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent adult: a fatal outcome due to liver failure. *Case Rep Crit Care* 2011; article ID 138341.
4. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, et al. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13:1428-34.
5. Singla M, Borowicz S, Shahid R, et al. Disseminated HSV-1 in a five-year old immunocompetent child: case report. *Scand J Infect Dis* 2007;39:628-30.
6. Czado L, Dobra M, Terzin V, et al. Sepsis and hepatitis together with herpes simplex esophagitis in an immunocompetent adult. *Dig Endosc* 2013;25:197-9.
7. Hussain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-e14.
8. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012;51:889-902.
9. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
10. Silverman AK, Fairley J, Wong RC, et al. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:721-41.
11. Patel SR, Bate J, Maple PAC, et al. Varicella zoster immune status in children treated for acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2077-9.
12. Ouwendijk WJD, Verjans GMGM. Pathogenesis of varicellaviruses in primates. *J Pathol* 2015;235:298-311.
13. Sørensen GV, Rosthøj S, Würtz, et al. The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2001;57:993-7.

SAMENVATTING

Een herpesvirusinfectie is voor dermatologen dagelijkse kost, vaak in de vorm van een herpes labialis of herpes zoster (HZ). Een systemische herpessimplexvirus (HSV)-infectie komt met name voor bij immunogecompromitteerden, maar wordt ook beschreven bij immunocompetente patiënten. Bij een dergelijke sepsis kunnen diverse organen betrokken zijn. Een HSV-hepatitis is zeldzaam, maar kent een fulminant beloop met een hoge mortaliteit. Wij beschrijven een immunocompetente patiënt met een combinatie van systemische herpes simplex en erythema multiforme. Ook HZ kent bij immunogecompromitteerden een ernstiger beloop met een hoger risico op viscerale uitbreiding. Kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) zijn dikwijls ernstig immunogecompromitteerd door zowel de ALL als door de behandeling ervan. Wij beschrijven een patiënt met ALL en een necrotische vorm van HZ.

TREFWOORDEN

herpessimplexvirus – HSV-sepsis – HSV-hepatitis – erythema multiforme – herpes zoster – acute lymfatische leukemie

SUMMARY

Herpes infections are commonly seen by dermatologists, the most frequent being herpes simplex labialis or herpes zoster (shingles) infections. A systemic herpes simplex virus (HSV)-infection is usually seen in immune compromised patients, but has also been described in immune competent patients. Several organs can be involved in a typical HSV sepsis. An HSV hepatitis is rare, but can be fatal. We describe an immune competent patient with a combination of systemic herpes simplex and erythema multiforme. Likewise, herpes zoster (HZ) also has a higher risk of a severe course and visceral dissemination in immune compromised patients. Children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are often severely immune compromised due to both the disease and its treatment. We describe a patient with ALL and a necrotic form of HZ.

KEYWORDS

herpes simplex virus – HSV sepsis – HSV hepatitis – erythema multiforme – shingles – acute lymphoblastic leukemia

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Wat was hier de 'hoofd'zaak?

T.M.O. Sampimon¹, R. Hoekzema²

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

T.M.O. Sampimon

VUmc

Afdeling Dermatologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam.

E-mail: t.sampimon@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 35-jarige man afkomstig uit Chili presenteerde zich aanvankelijk in maart 2014 op de afdeling Interne Geneeskunde in verband met een hiv-infectie. Aangezien hij bij presentatie een CD4-getal van 10/mm³ had en een pneumonie op basis van *Pneumocystis jirovecii* (voorheen *P. carinii*), voldeed hij hiermee aan de criteria voor de diagnose aids. De anamnese verliep suboptimaal, patiënt sprak alleen Spaans en een beetje Engels. Hij werd direct behandeld met gecombineerde antiretrovirale (cART) therapie en cotrimoxazol waarop zijn pulmonale klachten verbeterden, waarna de cotrimoxazol werd gecontinueerd als profylaxe. Daarnaast was bij patiënt ten tijde van de diagnose hiv ook een latente syfilisinfectie vastgesteld, waarbij onduidelijk was in welk stadium deze verkeerde, hoewel een neurosyfilis werd uitgesloten. Behandeling volgde zoals bij lues latens van onbepaalde duur, door middel van driewekelijkse injecties met 2,4 miljoen eenheden penicilline i.m.

Ruim een maand na het starten van cART presenteerde hij zich bij zijn internist met pijnlijke, fors crusteuze en erosieve laesies links aan de hals en kaakrand tot op het linkeroor en de occipitale scalp, in het verzorgingsgebied van de linker spinale zenuwen C₂/C₃ (figuur 1a). Op basis van de kliniek (er werd op dat moment geen kweek of PCR op varicellazostervirus [VZV] afgenomen) werd de diagnose herpes zoster gesteld, waarop behandeling werd ingesteld met valaciclovir 3 dd 1000 mg per os gedurende een week. Enkele weken later presenteerde hij zich opnieuw op de polikliniek Interne Geneeskunde en bleken de laesies aan de scalp links verergerd, waarbij forse ulcera waren ontstaan. Omdat een secundaire infectie met *Staphylococcus aureus* werd vermoed werd gestart met flucloxacil-

line per os. Dit gaf echter geen verbetering, waarna wij in consult werden gevraagd.



Figuur 1a. Huidbeeld bij presentatie op de afdeling Interne Geneeskunde. Foto door patiënt ter beschikking gesteld.

Dermatologisch onderzoek bij eerste consult

Wij zagen uitgebreide ulceraties beperkt tot de linkerhelft van het behaarde hoofd die wij duiden als best passend bij een persisterende ulceratieve herpes zoster, mogelijk in het kader van het *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS), als gevolg van een (beginnend) herstellend immuunsysteem onder invloed van de recent gestarte cART. Valaciclovir werd herstart voor een periode van vier weken en er werden kweken en PCR op VZV en herpes simplexvirus (HSV) verricht, die echter negatief bleken. Bij controle drie weken later in onze polikliniek was er nog geen enkele verbetering opgetreden, ondanks de aanvullende behandeling met valaciclovir.

Dermatologisch onderzoek na drie weken valaciclovir

Wij zagen een cachectische jongeman met op zijn scalp in het verzorgingsgebied van spinale zenuwen C₂/C₃ links een tiental lenticulair tot nummulair grote oppervlakkige ulcera. Er was geen fluctuatie bij palpatie, maar de huid was duidelijk pijnlijk bij aanraken. Tevens zagen wij over het gehele behaarde hoofd inclusief de baardstreek het beeld van een *moth-eaten* alopecia, met in de linkerbaardstreek ook verlittekening (figuur 1b).

Aanvullend onderzoek

We namen bipten uit de rand van twee ulcera met een brede differentiële diagnose waaronder een ulceratieve herpes zoster, lues (maligna), ecthyma gangrenosum, diepe mycose, of een andere opportu-

nistische infectie. Beide bipten toonden eenzelfde beeld: een epidermis zonder aanwijzingen voor virale veranderingen en een dermis met enkele melanofagen, perifolliculaire fibrose en een perivascular en perifolliculair lymfoplasmocellulair ontstekingsinfiltraat (figuur 2). Necrose, granulocyten of granulomen werden niet gezien en kleuringen op spirocheten en schimmels waren negatief. Kweken en PCR op VZV en HSV waren opnieuw negatief, maar de bacteriële kweek toonde *Pseudomonas aeruginosa*.



Figuur 1b. Ruim twee maanden later tijdens afname van de bipten en kweken.



Figuur 1c. Enkele maanden na het beëindigen van de behandeling waarbij enige verlittekening en afname van de 'moth-eaten' alopecia.

Beleid en beloop

Op basis van de uit de ulcera gekweekte *P. aeruginosa* en vanwege het falen van de eerder gegeven antibiotica werd gestart met ciprofloxacine 750 mg 2dd in combinatie met azijnzuurcompressen. De valaciclovir werd op dat moment gestaakt. Binnen zes weken resulteerde dit in volledig herstel, zoals

verwacht met achterlating van littekens (figuur 1c). De *moth-eaten* alopecia verbeterde in de daaropvolgende maanden.. Wij zagen patiënt daarna nog regelmatig in onze polikliniek vanwege andere hiv-gerelateerde huidproblemen, waaronder fors seborrhoïsch eczeem, mollusca contagiosa en tinea pedis, die wij onder controle kregen naarmate zijn immuunstatus verbeterde.

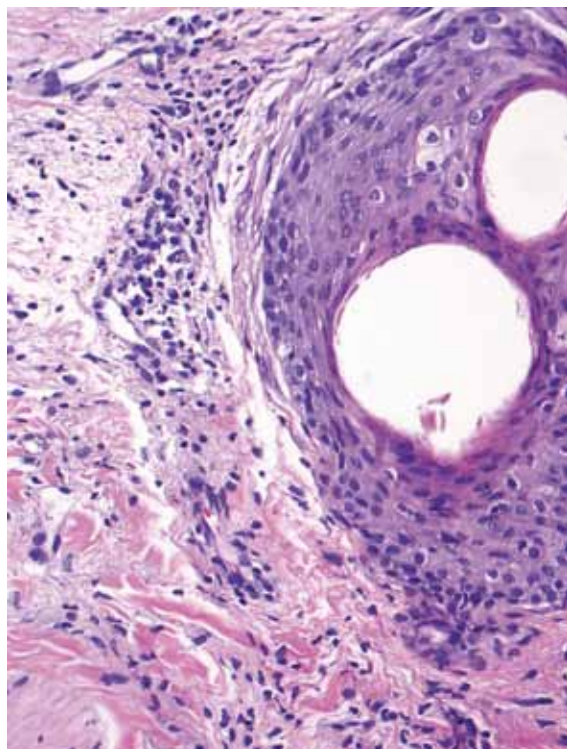
Diagnose

Persisterende craniale postherpes zoster ulcera, geïnfecteerd met *P. aeruginosa*, bij een patiënt met gevorderde hiv-infectie en postsyfilistische *moth-eaten* alopecia.

BESPREKING

Deze patiënt vormde voor ons een grote diagnostische uitdaging, omdat het klinisch beeld waarmee hij zich presenteerde niet eenduidig was, de aanvankelijke klinische diagnose herpes zoster niet kon worden bevestigd door kweken of PCR en de in eerste instantie ingestelde antivirale- en antibiotische behandelingen geen enkel resultaat hadden. De halfzijdige distributie van zijn ulcera en littekens in het verzorgingsgebied van C2/C3 links was zeer suggestief voor een VZV-infectie, maar het feit dat herhaald kweken en PCR geen VZV aantoonde laat zich moeilijk verklaren, zeker bij iemand met slechte immuniteit die het virus moeilijk kan uitschakelen. Syfilis kan gedissemineerde ulcera veroorzaken, lues maligna (nodulo-ulceratieve syfilis) is met name geassocieerd met hiv-infectie en onze patiënt had een positieve luesserologie (lues latens van onbepaalde duur) en werd daarvoor conform protocol behandeld, maar de craniale ulcera bleven zich daarna uitbreiden en de spirochetenkleuring op de bipten was negatief.^{2,3} Het onregelmatig aspect van het haarverlies bij onze patiënt was suggestief voor een *moth-eaten* alopecia in het kader van syfilis stadium II,^{4,5} maar het is ook mogelijk dat zijn gevorderde hiv-infectie en slechte voedingstoestand hiervoor (mede)verantwoordelijk waren. De huidbipten uit de randen van de ulcera toonden weliswaar een beeld dat overeenkwam met de histopathologische kenmerken, zoals die voor syfilistische *moth-eaten* alopecia zijn beschreven, maar die kenmerken zijn niet specifiek: perivasculaire en periadnexale plasmacellen worden ook gevonden bij banale ulcera.^{4,5} Anderzijds kan *moth-eaten* alopecia na een adequaat behandelde syfilis meerdere maanden persisteren.⁶

Ten slotte is ook de rol van de uit de ulcera gekweekte *P. aeruginosa* bij onze casus moeilijk vast te stellen. Wel is het opvallend dat, nadat de ulcera zich onder kuren valaciclovir en flucloxaciline alleen maar hadden uitgebreid, behandeling met ciprofloxacine en azijnzure gazen gericht op *P. aeruginosa* snel verbetering en genezing gaf. De diagnose ecthyma gangrenosum wordt gebruikt voor escharachtige, necrotische ulcera, voorafgegaan door pustels, meestal op basis van een *P. aeruginosa* sepsis bij immunogecompromitteerde patiënten.⁷ Onze patiënt was door zijn gevorderde hiv-infectie en voedingstoestand



Figuur 2. Perifolliculaire lymfoplasmocellulaire ontsteking met fibrose en enige grenslakaantasting met pigmentincontinentie.

weliswaar in slechte conditie, maar niet septisch. Ook laat de eenzijdige lokalisatie van de craniale ulcera zich moeilijk verklaren door via de bloedbaan aangevoerde bacteriën en ontbraken in beide bipten de bij ecthyma gangrenosum behorende necrose en neutrofiële infiltraten.⁷ Secundaire infectie van de ulcera met *P. aeruginosa* (zoals wij dat kennen van veneuze- en diabetische ulcera), lijkt daarom bij onze patiënt meer voor de hand te liggen, wellicht gefaci-

liteerd door uitschakeling van andere bacteriële flora als gevolg van de cotrimoxazol-profylaxe.

De vragende titel van deze ziektegeschiedenis geeft aan dat wij op het huidbeeld van onze patiënt, ondanks uitgebreide en herhaalde diagnostiek, geen bevredigende ‘allesverklarende’ diagnose hebben kunnen stellen. Een combinatie van virale (VZV) en bacteriële (lues, pseudomonas) infectie(s) lijkt het meest waarschijnlijk. Atypische klinische beelden door (gecombineerde) opportunistische huidinfecties bij gevorderde hiv-infectie/aids werden in het pré-ART tijdperk regelmatig in onze randstedelijke poliklinieken gezien, maar zijn inmiddels zeldzaam geworden.

LITERATUUR

1. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:49-64.
2. Ali L, Helm T, Brouha B, Gladso J, Cockerell C. Rapidly enlarging noduloulcerative lesions. Luesmaligna. *Cutis* 2014;94: E20-2.
3. Kelly JD1, LeLeux TM, Citron DR, Musher DM, Giordano TP. Ulceronodular syphilis (luesmaligna praecox) in a person newly diagnosed with HIV infection. *BMJ Case Rep* 2011 Jul 20.
4. Cao HL, Engle MY, Shen YF, Wang JY4. The moth-eaten alopecia of secondary syphilis. A histopathological study of 12 patients. *Am J Dermatopathol* 1995;17:158-62.
5. Jordaan HF, Louw M. Moth-eaten essential syphilitic alopecia. *QJM* 2015;108:157-8.
6. Wetter DA, Henderson GP. Syphilitic alopecia. *Intern Med* 2013;52:2013.
7. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthymagangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Infect Dis* 2015;34:633-9.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een patiënt met persisterende, pijnlijke ulcera eenzijdig op de scalp bij gevorderde hiv-infectie, waarvoor recentelijk gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) was gestart. Eerdere behandeling met achtereenvolgens valaciclovir en flucloxacilline per os had weinig verbetering gegeven. Aanvullende kweken van de ulcera toonden *Pseudomonas aeruginosa*, waarschijnlijk secundair aan een persisterende en onvoldoende behandelde herpes zoster bij een sterk immuungecompromiteerde patiënt. Histologisch onderzoek van huidbipten toonde niet het beeld van een actieve herpes zoster of een ecthyma gangrenosum door pseudomonas, maar paste wel goed bij zijn moth-eaten alopecia, die mogelijk een uiting was van zijn serologisch bevestigde, recent behan-

delde syfilis. De behandeling van de ulcera werd gericht op de pseudomonasinfectie, waarmee binnen zes weken volledig herstel optrad. Sinds de introductie van cART worden aanzienlijk minder hiv-geassocieerde huidproblemen gezien. Echter, patiënten met gevorderde hiv-infectie en lage weerstand, die nog geen cART gebruiken of die hiermee onlangs zijn gestart en vatbaar zijn voor het immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), kunnen zich nog steeds presenteren met opportunistische huidinfecties en andere dermatologische aandoeningen met een atypisch of fulminant verloop.

TREFWOORDEN

herpes zoster – hiv – aids – ecthyma gangrenosum – lues maligna – *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

We describe a patient with advanced HIV infection who presented with persistent painful ulcers confined to one side of his scalp, for which combination antiretroviral therapy (cART) was recently started. Prior treatment with oral valaciclovir and flucloxacillin had not led to much improvement. Additional cultures of the ulcers demonstrated *Pseudomonas aeruginosa*, most likely secondary to persistent and inadequately treated herpes zoster in a severely immunocompromised patient. Histologic examination of skin biopsies did not show features of active herpes zoster or ecthyma gangrenosum due to pseudomonas, but was consistent with his 'moth-eaten' alopecia, caused by his serologically confirmed and recently treated syphilis. Treatment of the ulcers

was aimed at the pseudomonas infection and resulted in complete recovery within six weeks. Since the introduction of cART significantly fewer HIV-associated skin problems are seen. However, patients with advanced HIV infection and low immune function, who are not on cART yet or who have only recently started cART and are susceptible to the 'immune reconstitution inflammatory syndrome' (IRIS), may still present with opportunistic skin infections and other cutaneous disorders with an atypical or fulminant course.

KEYWORDS

herpes zoster – HIV – AIDS – ecthyma gangrenosum – lues maligna – *Pseudomonas aeruginosa*

10 jaar Boerhaave Nascholing Dermatoscopie

4 december 2015

**Feestelijke
vaardigheidskursus
voor gevorderden**

BOERHAAVE



NASCHOLING

Sprekers en commissieleden*

- prof.dr. G. Argenziano, dermatoloog, Napels, Italië
- prof.dr. W. Bergman*, dermatoloog, LUMC
- dr. N.A. Kukutsch*, dermatoloog, LUMC
- prof.dr. S. Puig, dermatoloog, Barcelona, Spanje
- prof.dr. W. Stolz, dermatoloog, München, Duitsland

Doelgroepen

Dermatologen, dermatologen in opleiding en allen die de eerdere basiscursus Dermatoscopie hebben gevolgd.

Accreditatie

NVDV en ABC1: aangevraagd

Kosten

De kosten bedragen € 225,-
De kosten voor artsen in opleiding bedragen € 125,-

Locatie

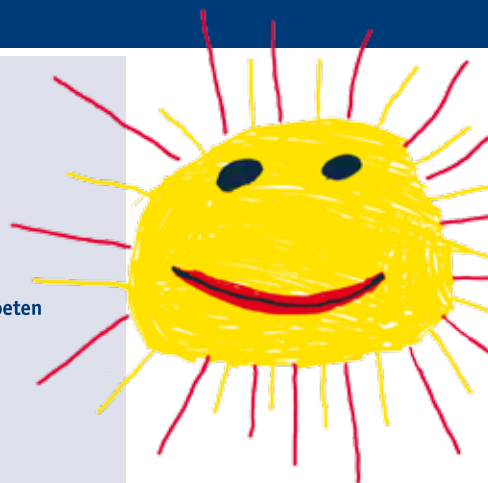
LUMC, collegezaal 1, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Programma

- 09.00 Registratie en koffie
- 09.30 Welkom
N.A. Kukutsch
- 09.35 What's new in dermoscopy?
N.A. Kukutsch
- 10.00 Bijzondere locaties: nagels
W. Bergman
- 10.30 Bijzondere locaties: handen en voeten
N.A. Kukutsch
- 11.00 Koffiepauze
- 11.30 Special locations: the face
S. Puig
- 12.15 Quiz bijzondere locaties
N.A. Kukutsch
- 12.45 Feestelijke lunch en expositie sponsors
- 14.00 Spitz nevi and other nevi in children
G. Argenziano
- 14.45 Pitfalls in dermoscopy
W. Stolz
- 15.30 Quiz lastige casus
W. Bergman
- 16.00 Afsluiting
W. Bergman en N.A. Kukutsch



E-LEARNING MET CASUÏSTIEK

Informatie en inschrijven: www.boerhaavenascholing.nl

VERENIGING

BESTUUR

Taakherschikking en het uitvoeren van voorbehouden handelingen

A.J. Oosting

Dermatoloog en bestuurssecretaris NVDV

Correspondentieadres:

Dr. Bert Oosting,

E-mail: bertooosting68@gmail.com

Taakherschikking is een herverdeling van taken tussen zorgverleners onderling binnen een bepaald vakgebied met als voorwaarde: handhaving van de kwaliteit van zorg. In de dermatologische praktijk werken dermatologen samen met onder andere huidtherapeuten, eczeemverpleegkundigen, dermatologische verpleegkundigen en doktersassistenten. Daarnaast wordt natuurlijk heel veel dermatologische zorg verricht door huisartsen en bieden zelfstandig werkende huidtherapeuten een laagdrempelige voorziening voor eenvoudige dermatologische zorg. Eczeemverpleegkundigen en dermatologische verpleegkundigen heten tegenwoordig 'specialistische verpleegkundigen' (SV). Deze groep heeft geen zelfstandige bevoegdheid om voorbehouden handelingen uit te voeren. Daarnaast zijn er sinds kort ook physician assistants (PA) die hun werkterrein in de dermatoflebiologie kozen en de Nurse Practitioners (NP), ook wel verpleegkundig specialisten (VS) genoemd.

Voor wie het nu duizelt met al die benamingen: de specialistische verpleegkundigen zijn de dermatologische verpleegkundigen. De verpleegkundig specialisten zijn de nurse practitioners en zijn ingeschreven in het verpleegkundig specialisten register en hebben onder andere de bevoegdheid om zelfstandig recepten uit te schrijven. Verpleegkundig specialisten worden veelal opgeleid vanuit 1 specialisme namelijk dermatologie, geriatrie etc. en kunnen dus niet voor een ander specialisme worden ingezet. Physician assistants hebben een aanvullende opleiding van twee en een half jaar gehad na een fysiotherapie- dan wel een huidtherapieopleiding, zij zijn

als physician assistant breder opgeleid en kunnen bij meerdere specialisten worden ingezet (chirurgie, dermatologie etc.). Deze nieuwe bevoegdheid maakt het herschikken van taken tussen artsen en VS juridisch mogelijk.

De wet kent de bevoegdheid om voorbehouden handelingen te indiceren en te verrichten onder een aantal voorwaarden toe. Het moet gaan om handelingen:

- die op grond van de wet aan de VS zijn toegelikt;
- die vallen binnen het deskundigheidsgebied;
- die van een beperkte complexiteit zijn;
- die routinematig worden verricht;
- waarvan de risico's te overzien zijn.

Bovendien moet de VS bekwaam zijn om de betreffende handeling te verrichten. Welke handelingen in een concrete situatie onder de nieuwe bevoegdheid vallen, blijkt niet letterlijk uit de wet. Deze biedt ruimte voor interpretatie. Daarbij is het aan elke wetenschappelijke vereniging om de eigen kaders aan te geven. De NVDV heeft deze kaders nu voor dermatologie bepaald.

VOORBEHOUDEN HANDELINGEN

Voorbehouden handelingen zijn medische handelingen die onaanvaardbare risico's voor de gezondheid van een patiënt met zich meebrengen als ze door een ondeskundige worden uitgevoerd. Wie deze voorbehouden handelingen mogen uitvoeren, staat in de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG). Voorbeelden van voorbehouden handelingen zijn het uitvoeren van kleine dermatochirurgische handelingen en het geven van injecties.

Wie mogen voorbehouden handelingen uitvoeren? De Wet BIG maakt onderscheid tussen zorgverleners die zelfstandig bevoegd zijn en zorgverleners die niet zelfstandig bevoegd zijn om voorbehouden handelingen uit te voeren. De regeling

Voorbehouden Handelingen kent drie categorieën bevoegdheden:

1. Zelfstandig bevoegd tot de indicatiestelling van de Voorbehouden Handeling en de uitvoering hiervan. Dit is de arts en sinds 2012, onder voorwaarden, ook de VS.
2. Bevoegd tot het functioneel zelfstandig verrichten van de Voorbehouden Handeling in opdracht van de eerstgenoemde bevoegde. Dit betreft de SV, met als voorbeeld van deskundigheid het geven van intraveneuze injecties, zonder toezicht door en tussenkomst van de opdrachtgever.
3. Bevoegd tot het verrichten van de handeling in opdracht, onder toezicht en met aanwijzing van de eerstgenoemde bevoegde. De doktersassistenten vallen onder andere in deze categorie.

Hoe om te gaan met het al dan niet delegeren van voorbehouden handelingen naar VS, SV en doktersassistenten? Bedenk daarbij vooral dat de introductie van de VS in de dermatologie geen doel op zich is, maar een middel om de tijd en kennis van een dermatoloog daar in te zetten waar die nodig is. De NVDV staat voor een helder kwaliteitsbeleid waarbij er aan de opleiding tot dermatoloog zeer hoge eisen worden gesteld. Voor de patiënt moet het duidelijk zijn door wie hij of zij behandeld wordt en wat de kwalificaties zijn van de betreffende professional. De NVDV ziet een rol weggelegd voor de VS in de behandeling van patiënten met veelvoorkomende chronische aandoeningen, waarbij de deelname van de VS in de praktijkvoering van een dermatologische maatschap vooral meerwaarde biedt tijdens de spreekuren. De diagnostiek van deze huidaandoeningen blijft expliciet bij de dermatoloog. In de begeleiding van eczeempatiënten, psoriasispatiënten en patiënten met een open been en het voorschrijven van herhalingsrecepten en emollientia (voorschrijven van recepten is ook een voorbehouden handeling) hebben VS een duidelijke meerwaarde. Daarnaast is vastgesteld welke dermatologische verrichtingen in het kader van voorbehouden handelingen aan een VS kunnen worden toevertrouwd:

- biopteren;
- hechten, hechting verwijderen;
- verwijderen van corpora aliena;
- cryotherapie, elektrocoagulatie;
- excisie van benigne tumoren en ellipsexcisie van basaalcelcarcinomen romp en ledematen;
- lasertherapie, mits voldoende opleiding in de specifiek gebruikte laser. In de flebologie: EVLT, scleroseren, Muller.

Voorwaarde is wel dat de VS ten aanzien van deze verrichtingen over voldoende aantallen kan beschikken om vaardigheden op peil te houden. Veel van

deze handelingen kunnen ook door SV verricht worden (en sommige, zoals biopteren, ook door dokterassistenten). Dan zijn het geen zelfstandig uitgevoerde activiteiten, maar geschiedt dit onder verantwoordelijkheid/toezicht van de dermatoloog.

DIAGNOSE EN INDICATIESTELLING

De kern van ons standpunt is dit: het stellen van een diagnose en van een initiële indicatie van behandelingen behoort expliciet tot de competentie van de dermatoloog. Evenzo geldt dit voor het besluit om een tijdelijk gestopte behandeling weer op te pakken. Wel ziet de NVDV reële mogelijkheden om, binnen de kaders van de dermatologische richtlijnen, reguliere vervolgbehandelingen over te dragen aan een VS, of onder toezicht aan een SV te kunnen geven. Dit alles sluit aan bij de aanbeveling van de commissie 'Toekomst van de Dermatologie' uit 2013: "Werk aan taakherschikking waar dit ten goede komt aan kwaliteit en doelmatigheid. Een leidraad voor taakherschikking tussen de lijnen dient te zijn: 'de juiste zorg op de juiste plaats'. Doelmatigheid mag niet ten koste gaan van kwaliteit."

Uiteraard moet de VS een gedegen opleiding achter de rug hebben. De NVDV is van mening dat alleen hbo-opgeleide paramedici of hbo-opgeleide verpleegkundigen in de dermatologie, aangevuld met minimaal twee jaar ervaring binnen het dermatologische werkkterrein, de opleiding tot dermatologisch VS mogen volgen. Waar mogelijk zal de NVDV in gesprek gaan met de hbo-opleidingen om concentratie te bevorderen en daarmee de kwaliteit van de opleiding tot dermatologische PA te optimaliseren. Binnen de hbo-masteropleiding is namelijk op dit moment weinig aandacht voor het vakgebied dermatologie.

In onze praktijk in Haarlem/Hoofddorp werken we op dit moment met een SV. Binnen het huidige elektronische patiëntendossier is het zodanig geregeld dat de opdrachten van de SV bij het systemische medicatiesprekkuur apart worden geaccordeerd. Voor een VS is dit niet meer nodig. Binnen dit verpleegkundig spreekuur is speciale aandacht voor eczeem, acne, psoriasis en jeuk en de daarbij behorende therapie. En dan heb ik de huidtherapeut niet genoemd. Dat vergt een aparte bespreking. Daar kom ik in een volgende column graag op terug.

Dit bestuursstandpunt is een voorlopig standpunt. Graag wil ik alle leden oproepen om het volledige standpunt – op de D-page – van commentaar te voorzien.