

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, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

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

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 € 225,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar. Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-. Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Bulleuze dermatosen 511

PROGRAMMA

512

ARTIKELN

Acantholytische dermatosen 516
Pustuleuze dermatosen bij volwassenen 521
Histopathologie van pemfigus en bulleus pemfigoïd 527

DIAKLINIEK

Het neusje van de zalm 530
Acute genitale ulcera bij een jonge vrouw 534
Gelocaliseerde sclerodermie met onderliggende myositis 'Verborgen blaren' 538
Café au lait-maculae, axillaire freckling en een variant in het NF1-gen 542
Erytromelalgie door inname van amfetaminen 545
Polymorfe lichteruptie (PLE)? No way! 547
Eruptieve keratoacanthomen geïnduceerd door infliximab 549

WERKGROEP GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Een korte update van de werkgroep 551

ARTIKELN

Epidermolysis bullosa, meer dan wondzorg alleen 553
Lookalikes; mimics van 'echte' blaarziekten 556
Bulleuze geneesmiddelenreacties: diagnose en therapie 560

VERENIGING

'De NVDV laat te weinig van zich horen' 567
De VADV stelt zich voor 568

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Veronica Roccoli (Italië). Dit kunstwerk 'Crohn's Disease', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

TEN GELEIDE

Bulleuze dermatosen

Het Bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 23ste nascholingscursus op donderdag 19 november en vrijdag 20 november 2015 in Rotterdam.

Centraal tijdens deze tweedaagse nascholing staan de huidziekten die gepaard gaan met blaren. Daarbij zullen de auto-immuunblaarziekten uitgebreid aan bod komen, maar er zal ook aandacht zijn voor andere oorzaken van blaren. U krijgt een praktijkgerichte state-of-the-art over de diagnostiek en behandeling van deze bulleuze dermatosen. Hiervoor hebben we zoals steeds een beroep kunnen doen op de expertise van gerenommeerde sprekers. We zullen niet alleen de aanpak van deze blaarziekten naar voren brengen, maar ook de psychologische begeleiding van deze groep patiënten. Daarnaast zal een patiënt zijn ervaringen met ons delen over het leven met een blaarziekte.

Het programma van deze nascholingscursus is tot stand gekomen in nauwe samenwerking met prof. dr. Marcel Jonkman en zijn team van het Centrum voor Blaarziekten van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Wij willen hen hiervoor alvast zeer hartelijk danken.

Het congres zal plaatsvinden in het World Trade Center in Rotterdam, een geweldige congreslocatie in het centrum van Rotterdam. Voor informatie zie www.wtcrotterdam.nl Graag nodigen wij u op donderdagavond uit voor het informele avondprogramma met diner op het cruiseschip de SS Rotterdam.

Wij hopen u allen in groten getale te ontmoeten in Rotterdam.

Namens het Bestuur van de SNNDV
 Petra De Haes
 Voorzitter SNNDV

HOOFDSPONSORS

AbbVie, Galderma, Leo, Pfizer, Janssen, Novartis

ORGANISATIE

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

LOCATIE

World Trade Center Rotterdam
 Beursplein 37
 3011 AA Rotterdam
 Tel: +31 10 405 44 44

BESTUUR

Voorzitter
 Prof.dr. Petra De Haes
Secretaris
 Dr. Nicole Kelleners-Smeets
Penningmeester
 Drs. Raf Lijnen

Algemene leden

Dr. Remco van Doorn
 Dr. Annemie Candries
 Drs. Colette van Hees
 Dr. Véronique Meuleman
 Prof.dr. Hilde Lapeere

SECRETARIAAT

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

CONGRESBUREAU

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


PROGRAMMA
DONDERDAG 19 NOVEMBER

10.00 – 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 – 13.00 uur	Workshops Histopathologie van inflammatoire dermatosen <i>Marijke van Dijk</i> Dermoscopie méér dan pigmentletsels alleen: niet-gepigmenteerde huidtumoren, trichoscopie en introductie tot de ‘inflammoscopie’ <i>Katrien Vossaert en Sven Lanssens</i> Dermoscopie van pigmentletsels <i>Nicole Kukutsch en Wilma Bergman</i> Basisprincipes van nagelchirurgie <i>Beatrice Verhamme</i>
13.00 – 13.55 uur	Lunch en inschrijving
13.55 - 14.00 uur	Opening
Voorzitters	<i>Remco van Doorn en Hilde Lapeere</i>
14.00 – 14.30 uur	Structuur van de epidermis en de basaalmembraan <i>Marcel Jonkman</i>
14.30 – 15.00 uur	Klinische cases met blaarziekten <i>Jorrit Terra</i>
15.00 – 15.30 uur	Leven met pemphigus vulgaris <i>Thijs Heutinck</i>
15.30 – 16.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Nicolle Kelleners-Smeets en Petra De Haes</i>
16.00 – 16.30 uur	Acantholytische dermatosen <i>Siegfried Segaeert</i>
16.30 – 17.00 uur	Dermatitis herpetiformis en lineaire IgA-dermatose <i>Barbara Horváth</i>
17.00 – 17.30 uur	Pustuleuze dermatosen bij volwassenen <i>Sofie De Schepper</i>

VRIJDAG 20 NOVEMBER

Voorzitters	Colette van Hees en Annemie Candries
09.00 – 09.20 uur	Pemfigus en pemfigoidhistopathologie <i>Lies Jaspars</i>
09.20 – 09.40 uur	Pemfigus en pemfigoidimmunofluorescentie <i>Gilles Diercks</i>
09.40 – 10.00 uur	Pemfigus en pemfigoidserologie <i>Hendri Pas</i>
10.00 – 10.30 uur	Pemfigus en pemfigoidtherapie <i>Jorrit Terra</i>
10.30 -11.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Raf Lijnen en Véronique Meuleman</i>
11.00 – 12.30 uur	Diakliniek
12.30 - 13.30 uur	Lunch

Voorzitters	Colette van Hees en Hilde Lapeere
13.30 – 14.00 uur	De pasgeborene met epidermolysis bullosa <i>Marieke Bolling</i>
14.00 – 14.30 uur	Epidermolysis bullosa, meer dan wondzorg alleen <i>Marie-Anne Morren en Sam Geuens</i>
14.30 - 15.00 uur	Pauze
Voorzitters	Remco van Doorn en Petra De Haes
15.00 - 15.30 uur	Bulleuze huidinfecties <i>Marcel Jonkman</i>
15.30 – 16.00 uur	Lookalikes <i>Stefan Kerre</i>
16.00 – 16.30 uur	Bulleuze geneesmiddelenreacties: diagnose en therapie <i>Jan Gutermuth</i>
16.30 – 16.40 uur	Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium

Voor achtergrondinformatie over de voordrachten van de sprekers uit Groningen verwijzen wij naar de volgende uitgave:

Autoimmune Bullous Diseases. Text and Review. Edition Number 1. Jonkman M.F. (Ed.). New York: Springer International Publishing, 2015. Chapters XV, pages 221. Softcover ISBN 978-3-319-23753-4. eBook ISBN 978-3-319-23754-1. DOI 10.1007/978-3-319-23754-1. Price € 119,99.

Het gaat hierbij om de volgende sprekers:

Marcel Jonkman

Structuur van de epidermis en de basaalmembraan

Jorrit Terra

Klinische cases met blaarziekten

Barbara Horváth

Dermatitis herpetiformis en lineaire IgA-dermatose

Gilles Diercks

Pemphigus en pemfigoïdimmunofluorescentie

Hendri Pas

Pemphigus en pemfigoïdserologie

Jorrit Terra

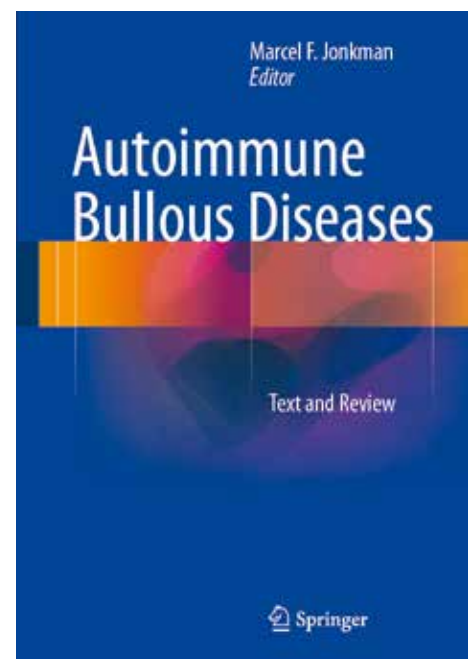
Pemphigus en pemfigoïdtherapie

Marieke Bolling

De pasgeborene met epidermolysis bullosa

Marcel Jonkman

Bulleuze huidinfecties



SPREKERS

Prof. dr. Wilma Bergman
 Dermatologie
 Leids UMC
 Albinusdreef 2
 2333 ZA Leiden
 E-mail: w.bergman@lumc.nl

Dr. Marieke Bolling
 Aios Dermatologie
 UMC Groningen
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 E-mail: m.c.bolling@derm.umcg.nl

Prof. dr. Sofie De Schepper
 Dermatologie
 UZ Gent
 De Pintelaan 185
 9000 Gent (België)
 E-mail: sofie.deschepper@uzgent.be

Dr. Gilles Diercks
 Pathologie
 UMC Groningen
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 E-mail: g.f.h.diercks@umcg.nl

Prof. dr. Marijke van Dijk
 Patholoog en Opleidingsdirecteur
 Geneeskunde UU
 Afdeling Pathologie
 Huispostnummer 04.312
 Heidelberglaan 100
 3584 CX Utrecht
 E-mail: m.r.vanDijk-20@umcutrecht.nl

Sam Geuens
 Klinisch psychologie
 Metabole Ziekten, kinderen en
 volwassenen
 Neuromusculaire aandoeningen
 Raadpleging Epidermolysis Bullosa
 Spina Bifida
 UZ Leuven campus Gasthuisberg
 Herestraat 49
 B-3000 Leuven (België)
 E-mail: sam.geuens@uzleuven.be

Prof. dr. Jan Gutermuth
 Dermatologie
 Universitair Ziekenhuis Brussel
 Laarbeeklaan 101
 1090 Brussel (België)
 E-mail: jan.gutermuth@uzbrussel.be

Dr. Barbara Horváth
 Dermatologie
 UMC Groningen
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 050-3616161
 E-mail: b.horvath@derm.umcg.nl

Dr. Lies Jaspars
 Pathologie
 Ziekenhuis Tergooi
 Rijksstraatweg 1
 1261 AN Blaricum
 E-mail: eh.jaspars@vumc.nl

Prof. dr. Marcel Jonkman
 Afdelingshoofd Dermatologie
 UMC Groningen
 Centrum voor Blaarziekten
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 050-3616161
 E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl

Dr. Stefan Kerre
 Dermatologie
 Imelda ziekenhuis
 Imeldalaan
 2820 Bonheiden (België)
 E-mail:
 dermatologieaarschot@gmail.com

Dr. Nicole Kukutsch
 Dermatologie
 Leids UMC
 Albinusdreef 2
 2333 ZA Leiden
 071-5269111
 E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Dr. Sven Lanssens
 Dermatologie
 Praktijk Dermatologie Maldegem
 Stationsstraat 92
 B-9990 Maldegem (België)
 E-mail:
 dermatologie.maldegem@telenet.be

Dr. Marie-Anne Morren
 Dermatologie
 UZ Leuven
 Kapucijnenvoer 33
 B-3000 Leuven (België)
 E-mail:
 marie-anne.morren@uzleuven.be

Dr. Hendri Pas
 Biochemie
 UMC Groningen
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 E-mail: h.h.pas@umcg.nl

Prof. dr. Siegfried Segaert
 Dermatologie
 Universiteits Ziekenhuis Sint-Rafaël
 Kapucijnenvoer 33
 B-3000 Leuven (België)
 E-mail:
 siegfried.segaert@med.kuleuven.be

Dr. Jorrit Terra
 Dermatologie
 UMC Groningen
 Hanzeplein 1
 Postbus 30 001
 9700 RB Groningen
 E-mail: j.b.terra@umcg.nl

Dr. Beatrice Verhamme
 Consulent nagelchirurgie
 Dienst dermatologie UZ Leuven
 Kapucijnenvoer 33
 B-3000 Leuven (België)
 E-mail: beatriceverhamme@hotmail.com

Dr. Katrien Vossaert
 Dermatologie
 Praktijk Dermatologie Maldegem
 Stationsstraat 92
 B-9990 Maldegem (België)
 E-mail: katrien.vossaert@pandora.be

ARTIKELN

Acantholytische dermatosen

S. Segaert

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Leuven, België

Correspondentieadres:

Prof. dr. Siegfried Segaert

E-mail: Siegfried.Segaert@med.kuleuven.be

Acantholyse staat voor het loslaten van epidermale keratinocyten door het falen van de intercellulaire adhesiestructuren (desmosomen, adhaerens juncties, etc.). In dit overzicht zullen we ons concentreren op de ziekte van Darier, de ziekte van Hailey-Hailey en de ziekte van Grover. Bij de eerste twee huidziekten is de acantholyse veroorzaakt door een genetisch defect, bij de ziekte van Grover is dit effect idiopathisch. Er zijn nog andere huidziekten die gepaard gaan met acantholyse zoals auto-immune blaasziekten van de pemphigusgroep of virale infecties met herpes of het varicella zoster virus. Deze komen niet aan bod.

ZIEKTE VAN DARIER

Kliniek

De aandoening ontstaat doorgaans bij het begin van de puberteit met het ontstaan van al dan niet jeuken- de geelbruine tot bruinigrijze hyperkeratotische tot korstige papeltjes vooral in de seborroïsche gebieden (figuur 1a), maar ook daarbuiten.¹⁻⁴ De papels kunnen confluëren tot plaques. Vaak zijn de lichaams- plooien mild aangetast, zelden ernstig met nattende, vegeterende laesies die moeilijk te onderscheiden zijn van de ziekte van Hailey-Hailey.¹ Uitlokkende factoren zijn zonexpositie, warmte, frictie, infectie, soms zwangerschap en perimenstruele periode, en bepaalde geneesmiddelen zoals lithium en diltiazem.¹⁻⁴ De laesies kunnen jeuken en verspreiden een penetrante geur.¹ Ze zijn gevoelig voor surinfectie met bacteriën (vooral *Staphylococcus aureus*), virussen (vooral herpes simplex met ontstaan van eczema herpeticum) of schimmels (*Candida* of dermatofyten). Pijn, natting, blaasjes en pustels wijzen op surinfectie. Darierletsels eczematiseren ook makkelijk.³⁻⁴ Daarnaast zijn er hyperkeratotische, vesiculobulleuze, hypogepigmenteerde en comedonale varianten beschreven.³⁻⁴ Door postzygotische mutaties komen segmentale vormen type 1 (enkel aantasting van één segment) of type 2 voor (ernstige aantasting van één segment op zeer jonge leeftijd bovenop algemene ziekte op normale leeftijd van ontstaan).³⁻⁴ De nagels zijn bij meer dan 90% van de patiënten

aangetast met longitudinale witte strepen (figuur 1b) – zoals bij Hailey-Hailey – of darterspecifieke rode strepen of splitsing van de nagel al dan niet eindigend op een V-vormige inkeping (figuur 1b, 1c) of subunguale hyperkeratose (figuur 1c).¹ Op de handpalmen (84%) en zeldzamer de voetzolen kunnen pits gezien worden of hyperkeratotische papeltjes (figuur 1d).¹ De handruggen vertonen bij 50% en meer vlakke papels lijkend op verrucae planae (figuur 1c).¹⁻² Bij geïsoleerd voorkomen spreken we van acrokeratosis verruciformis van Hopf.³⁻⁴ Afwijkingen van de nagels of handpalmen en acrokeratosis zijn vaak de eerste verschijningsvormen van de ziekte en dus belangrijk bij vroegtijdige klinische detectie.² In de orale mucosa zijn tot bij de helft van de patiënten witte papels aanwezig, vooral op het harde verhemelte (figuur 1e). Speekselklierzwellings kan optreden.^{1,5} De ziekte van Darier is geassocieerd met een lager intellect en verhoogde kans op neuropsychiatrische afwijkingen zoals bipolaire stoornis en schizofrenie. Het is niet duidelijk of dit een intrinsiek verband betreft dan wel een gevolg van de psychosociale weerslag van de ziekte.³⁻⁴

Pathofysiologie

Anatomopathologisch onderzoek van een papel toont acantholyse met ontstaan van een suprabasaal blaartje waarin de acantholytische keratinocyt verschijnt als een eosinofiele cel met een pyknotische kern (corps rond). In de hoornlaag zijn afgevlakte parakeratotische cellen (grains) aanwezig.³⁻⁴ Meer dan 20 jaar geleden had linkage-analyse de ziekte van Darier al geassocieerd met een locus op de lange arm van chromosoom 12, maar in die buurt bevonden zich geen genen die coderen voor epidermale adhesie-eiwitten. In 1999 werden mutaties vastgesteld in het ATP2A2 gen dat codeert voor SERCA-2 (Sarcoplasmatisch Endoplasmatisch Reticulum Calcium ATPase-2), een calciumpomp die calcium vanuit het cytosol in het lumen van het endoplasmatisch reticulum pompt.⁶ Tot dan was dat eiwit vooral bekend vanwege zijn rol in (hart) spierfysiologie.³ Er zijn al meer dan 260 verschillende mutaties beschreven.⁷ Bij sommige patiënten wordt geen mutatie gevonden⁷ (door mutatie in een intron, de promoterregio of is er nog een ander gen betrokken?). Calcium is zeer belangrijk bij de regulering van epidermale proliferatie en differentiatie. Er is een calciumgradiënt in de opperhuid in vivo met hogere concentraties in de meer oppervlakkige



Figuur 1. Ziekte van Darier.
 1a. Confluerende oranjebruine keratotische papeltjes in de seborroïsche gebieden.
 1b. Longitudinale witte strepen van de nagel met distale V-vormige inkeping.
 1c. Acrokeratosis verruciformis en nagelafwijkingen.
 1d. Palmaire pitting en keratosen.
 1e. Witte papels op het palatum.

lagen.⁸ Eiwitten die een belangrijke rol spelen bij de differentiatie van de epidermis (hoornenveloppe precursoren involucrine en lorincrine, hun crosslinkend eiwit transglutaminase en het filamentaggregerend eiwit profilaggrine) zijn voor hun expressie of werking afhankelijk van calcium.⁸ Ook cadherines, cruciale celadhesiemoleculen voor de desmosomen (desmogleïne en desmocolline) en adhaerens juncties (E-cadherine) zijn calciumafhankelijk.⁸⁻¹⁰ Hoe een verlies van SERCA-2-functie precies resulteert in acantholyse blijft desalniettemin koffiedik kijken.⁹⁻¹⁰ De autosomaal dominante overerving berust op een haplo-insufficiëntie eerder dan een dominant negatief effect zoals bij epidermolysis bullosa. Onvoldoende pompactiviteit van SERCA2 in de epidermis zorgt voor stress in het endoplasmatisch reticulum doordat diens luminale calciumconcentratie niet gehandhaafd blijft. Hierdoor worden de aldaar geproduceerde adhesie-eiwitten zoals desmoplakine, desmogleïne, desmocolline en cadherine onvoldoende naar het plasmamembraan getransporteerd waardoor de adhesiestructuren falen en acantholyse en apoptose optreedt.⁹⁻¹⁰

Behandeling

Algemene maatregelen worden aanbevolen zoals het vermijden van warmte en zonblootstelling en het dragen van katoenen luchtige kledij.¹ Lithium, diltiazem en fotherapie zijn te mijden. In een eerste stap kunnen topica gebruikt worden: emollientia, keratolytica op basis van ureum, melkzuur of salicylzuur, lokale retinoiden of lokale matig sterke steroïden (zeker bij eczematizatie).^{3,4} Surinfectie dient bestreden met lokale antiseptica/antibiotica of systemische antibiotica, antivirale of antischimmelmiddelen.^{3,4} Voor ernstigere vormen van de ziekte is acitretine de

gouden standaard.^{3,4} Vanwege zijn hogere therapeutische index is het te verkiezen boven isotretinoïne. Voor dit laatste is een plaats weggelegd bij jonge vrouwen met kinderwens op middellange termijn of bij uitgesproken seborroe en accentuatie van letsels op seborroïsche plaatsen. Recent zijn ook enkele veelbelovende casussen gepubliceerd met de panretinoïd-receptoragonist alitretinoïne.¹¹ Bij darierkeratinocyten in cultuur kan het weesgeneesmiddel miglustat (ziekte van Gaucher) de falende adhesiestructuren grotendeels herstellen, misschien iets voor de toekomst.¹²

ZIEKTE VAN HAILEY-HAILEY

De ziekte van Hailey-Hailey is een autosomaal dominante acantholytische genodermatose, die zich meestal pas voor het eerst uit op volwassen leeftijd.^{3,4,13} In de lichaamspleoien (liezen, oksels, submammar, perineum) en zeldzamer in de nek of op het lichaam ontstaan vesikels of blaartjes. Deze zijn quasi nooit als dusdanig zichtbaar omdat ze zeer snel evolueren tot erosies en fissuren die typisch parallel verlopen (figuur 2). De epidermis is meestal gemacereerd en vegeterend van aspect. Surinfectie met bacteriën (naast *S aureus* vaak ook gramnegatieve door nabijheid van de anus), schimmels of herpes treedt in veel gevallen op. De letsels zijn jeukend of pijnlijk en slechtriëkend. Uitlokkende factoren zijn wrijving, zweten, hitte, UV-blootstelling en infectie.^{3,4,13} De diagnose wordt vaak langdurig gemist als een intertrigo of een schimmelinfectie. Segmentale vormen type 1 en 2 zijn ook hier beschreven door somatische mutaties.^{3,4} Nagelafwijkingen bij 2/3 van de patiënten zijn enkel aanwezig in de vorm van leuconychia longitudinalis.¹³ Histologisch onderzoek toont uitgesproken intra-



Figuur 2. Ziekte van Hailey-Hailey. Erosieve plaque met gemacereerde epidermis en parallel verlopende fissuurtjes.

epidermale blaarvorming met het beeld van een gebroken muur in afwezigheid van anti-epidermale antistoffen zoals bij pemphigus. De oude benaming 'chronische benigne familiale pemphigus' wordt dan ook beter niet gebruikt.^{3,4}

Amper één jaar na de identificatie van ATP2A2 als het dariergen werden mutaties in ATP2C1 voor het eerst vastgesteld bij de ziekte van Hailey-Hailey.^{7,14} Het codeert voor hSPCA1 (human Secretory Pathway Calcium ATPase), een pomp die calcium en mangaan pompt uit het cytosol naar het golgiapparaat.¹⁰ Zoals bij de ziekte van Darier resulteert haplo-insufficiëntie in acantholyse. Het is onduidelijk waarom

de intra-epidermale blaarvorming meer uitgesproken is bij de ziekte van Hailey-Hailey en de letsels zich vooral in de plooien manifesteren tegenover de seborroïsche gebieden bij de ziekte van Darier.¹⁰ Bij de behandeling staat het bestrijden van surinfectie vooraan: wassen met antibacteriële zepen, decontaminatie van neus/anus, lokale breedpectrumantibiotica (zilversulfadiazine) of antiseptica (chloorhexidine); vaak zijn ook perorale antibiotica noodzakelijk.^{3,4} Lokale aminoglycosiden verdienen een speciale vermelding omdat ze gemuteerde cellen mogelijk in staat stellen door missense mutaties met prematuur stopcodon heen te lezen.¹⁵ Ook de maceratie dient aangepakt met adstringerende topica op basis van zinkoxide. Het dragen van luchtige katoenen kledij wordt aanbevolen. Lokale steroïden hebben hun waarde, maar potente preparaten dienen vermeden omdat ze infectie en atrofie in de hand werken.^{3,4} In tegenstelling tot de ziekte van Darier is er meestal geen therapeutische plaats voor lokale of systemische retinoïden. Lokale (en/of systemische) vitamine D-analogen doen het dan wel weer goed. Antizweetbehandelingen met botulinumtoxine-injecties of met systemische anticholinergica (oxybutinine) zijn soms waardevol.^{3,4} Doordat de letsels meestal relatief gelokaliseerd zijn, lenen ze zich ook tot ablatieve technieken allerhande: chirurgie, laser, fotodynamische therapie.^{3,4} Een gistmodel voor de ziekte van Hailey-Hailey met een gemuteerde homoloog van hSPCA1 identificeerde onverwacht dopamine antagonisten als kandidaatbehandeling.¹⁶

	Darier	Hailey-Hailey	Grover
Typische leeftijd van ontstaan	10-15 jaar	20-35 jaar	> 40 jaar
Geslacht	man = vrouw	man = vrouw	man > vrouw
Letnels	korstige confluërende papels	erosieve plaques, parallelle fissuurtjes	verspreide papels
Lokalisatie letsels	seborroïsche zones	plooien	rug, borst
Uitlokkende factoren	hitte, zweeten, UV, lithium	wrijving, hitte, zweeten	xerosis, occlusie, hitte
Nagels	witte/rode strepen, V-inkeping	witte strepen	/
Orale letsels	witte papels verhemelte	/	/
Palmaire letsels	pitting, keratotische letsels	/	/
Handruggen	acrokeratosis verruciformis	/	/
Anatomopathologie	suprabasale acantholyse	'dilapidated brick wall'	spongiose of Darier-like of
	dyskeratose: 'corps ronds', 'grains'	weinig zichtbare dyskeratose	Hailey-Hailey (pemphigus)-like
	hyperkeratose		
Oorzakelijk gen/eiwit	ATP2A2 / SERCA2	ATP2C1 / hSPCA1	/
Funcie	Ca ²⁺ -pomp endoplasm. reticulum	Ca ²⁺ /Mn ²⁺ -pomp Golgi apparaat	/
Retinoïden	goed effect	weinig effect	soms effect
Vitamine D-analogen	wisselend effect	goed effect	goed effect
Fototherapie	contra-indicatie	contra-indicatie	goed effect

Kenmerken van de verschillende acantholytische dermatosen.

ZIEKTE VAN GROVER

Dit is een verworven acantholytische dermatose, die meestal bij oudere mannen optreedt in de vorm van jeukende verspreide papels op de borst en de bovenrug.¹⁷ Differentieel diagnose stelt zich met folliculitis (bijvoorbeeld Malassezia), acneïforme eruptie of miliaria.³ Zowel droogte van de huid in de winter als hitte en occlusie door bedlegerigheid zijn mogelijke uitlokkende factoren.¹⁷ Recent is de ziekte van Grover vaak beschreven tijdens behandeling met BRAF-inhibitoren zoals vemurafenib en dabrafenib.¹⁸ De verspreide letsels confluëren in tegenstelling tot de ziekte van Darier meestal niet; ze zijn ook niet vesiculeus of erosief in contrast met de ziekte van Hailey-Hailey. Er zijn geen familiale geschiedenis, nagelaantasting of andere huidproblemen. De ziekte van Grover wordt soms als ‘transiënte acantholytische dermatose’ aangeduid, maar de ziekte is dikwijls zeer therapieresistent en persisterend van aard.³ Toen ongeveer 15 jaar geleden de genetische oorsprong van de ziekte van Darier en Hailey-Hailey bekend werd,^{6,14} werd ook koortsachtig gezocht naar genetische afwijkingen bij de ziekte van Grover, maar alle pogingen strandden zonder resultaat.³ Als behandeling vermelden we het vermijden van hitte en occlusie en het gebruik van hydraterende crèmes, lokale (ultra)potente steroïden en vitamine D-analogen in combinatie met symptomatische anti-jeukbehandeling (mentholcrème, orale antihistaminica). Voor hardnekkige ernstige vormen kan acitretine of foto(chemo)therapie geprobeerd worden.^{3,17}

LITERATUUR

1. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
2. Munro CS. The phenotype of Darier’s disease – penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
3. Burge S, Hovnanian A. Acantholytic disorders of the skin. In Goldsmith LA et al red. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine 8ste ed.* New York: McGraw Hill, 2012: 550-62.
4. Hohl D. Darier disease and Hailey-Hailey disease. In Bologna JL et al red. *Dermatology 3de ed.* Elsevier, 2012:887-97.

5. Macleod RI, Munro CS. The incidence and distribution of oral lesions in patients with Darier’s disease. *Br Dent J* 1991;171:133-6.
6. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Hovnanian A, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca2+ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999; 21:271-7.
7. Nellen R, Steijlen P, Frank J, Steensel M van, Geel M van. Mutation database and novel mutations in Darier Disease and Hailey-Hailey Disease (abstract). *J Invest Dermatol* 2015;135S2:S62.
8. Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium and epidermal differentiation. *Endocr Rev* 1993;14:3-19.
9. Savignac M, Edir A, Simon M, Hovnanian A. Darier disease: a disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813:1111-7.
10. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J Invest Dermatol* 2006;126:2370-6.
11. Letulé V, Herzinger T, Ruzicka T, Molin S. Treatment of Darier disease with oral alitretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:523-5.
12. Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L, Hovnanian A. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmatic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by miglustat. *J Invest Dermatol* 2014;134:191-70.
13. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-82.
14. Hu ZL, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Epstein EH, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000;24:61-5.
15. Kellermayer R, Szigeti R, Keeling KM, Bedekovics T, Bedwell DM. Aminoglycosides as potential pharmacogenetic agents in the treatment of Hailey-Hailey disease. *J Invest Dermatol* 2006;126:229-31.
16. Voisset C, García-Rodríguez N, Birkmire A, Blondel M, Wellinger RE. Using yeast to model calcium-related diseases: example of the Hailey-Hailey disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843: 2315-21.
17. Davis MD, Dinneen AM, Landa N, Gibson LE. Grover’s disease: clinicopathological review of 72 cases. *Mayo Clin Proc* 1999;74:229-34.
18. Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, Amaravadi RK, Fecher LA, Brose MS, McGettigan S, Giles LR, Schuchter LM, Seykora JT, Rosenbach M. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1265-72.

SAMENVATTING

De ziekte van Darier, Hailey-Hailey en Grover zijn verwante dermatosen gekenmerkt door acantholyse of loslating van epidermale keratinocyten. De ziekte van Darier en Hailey-Hailey worden veroorzaakt door een mutatie van een gen coderend voor een calciumpomp van het endoplasmatisch reticulum of het golgiapparaat. Bij de ziekte van Grover zijn nog geen genetische afwijkingen bekend. We gaan dieper in op de kliniek, de pathofysiologie en de behandeling van deze aandoeningen.

TREFWOORDEN

ziekte van Darier – ziekte van Hailey-Hailey – ziekte van Grover

SUMMARY

Darier’s disease, Hailey-Hailey disease and Grover’s disease are related dermatoses characterized by acantholysis or detachment of epidermal keratinocytes. Darier’s disease and Hailey-Hailey disease are caused by a mutation of a gene encoding a calcium pump of the endoplasmatic reticulum or the Golgi apparatus. No genetic cause is known for Grover’s disease. We discuss the clinical presentation, pathophysiology and treatment of these disorders.

KEY WORDS

Darier’s disease – Hailey-Hailey disease – Grover’s disease

Pustuleuze dermatosen bij volwassenaen

S. De Schepper

Dermatoloog, dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, Gent

Correspondentieadres:

Sofie De Schepper

UZ Gent

Dienst Huidziekten

De Pintelaan 185

B-9000 Gent

E-mail: sofie.deschepper@ugent.be

GEGENERALISEERDE PUSTULEUZE DERMATOSEN

Gegeneraliseerde psoriasis pustulosa (von Zumbusch)(GPP)^{1,2}

Umezawa et al. beschreven in 2003 diagnostische criteria voor GPP (tabel 2)³. Een von Zumbusch type GPP begint meestal met koorts en leukocytose gedurende één tot twee dagen gevolgd door oedeem en erytheem van de huid. Vervolgens worden pustels gevormd binnen de erythemateuze zones. In een derde van de gevallen komt artritis voor, voornamelijk van de DIP-gewrichten. Ook psoriasiforme nagelafwijkingen, oculaire afwijkingen (purulente steriele conjunctivitis, iridocyclitis, corneale ulceratie of exfoliatie) en lingua geografica zijn geassocieerd. Naast leukocytose kan ook een hypoalbuminemie met gedaald serum calcium en een gestegen alkalisch fosfatase, transaminase en bilirubine voorkomen. Behandeling met orale retinoïden (al dan niet in combinatie met PUVA), methotrexaat, cyclosporine of infliximab leiden meestal tot een goede ziekerespons.

Wanneer een GPP zich tijdens de zwangerschap ontwikkelt noemt men dit impetigo herpetiformis. Deze treedt meestal op tijdens het derde trimester met regressie na de bevalling of beëindigen van de zwangerschap.

Gegeneraliseerde psoriasis annulair-pustulair type (à type d'erythème circiné)¹

Dit zeldzaam type van gegeneraliseerde pustulaire psoriasis wordt in de regel niet samen met plaque psoriasis gezien. Het wordt gekenmerkt door annulaire tot gyrate erythemateuze plaques met steriele pustels vooral op romp, nek en ledematen. Topische corticosteroiden kunnen volstaan bij milde vormen.

Eventueel kunnen acitretine, dapsone en methotrexaat nog worden geassocieerd indien nodig.

Subcorneale pustulaire dermatose (ziekte van Sneddon-Wilkinson)⁴⁻⁶

De ziekte van Sneddon-Wilkinson is een zeldzame chronische aandoening bestaande uit annulaire, circinaire of serpigineuze plaques met oppervlakkige, steriele pustels (de onderste helft gevuld met etter en een heldere zone erboven) vooral in intertrigineuze gebieden, ter hoogte van de romp en proximale ledematen. Vrouwen van middelbare leeftijd zijn het meest aangetast. Er dient steeds een eiwit elektroforese te worden uitgevoerd zowel bij diagnose als periodiek tijdens de verdere follow-up, omdat associatie met IgA- en IgG- monoclonale gammopathie en myeloproliferatieve aandoeningen is beschreven. Daarnaast kan Sneddon-Wilkinson ook voorkomen samen met pyoderma gangrenosum, reumatoïde artritis, hyperthyroïdie, sjögrensyndroom, ziekte van Crohn, multiple sclerose, SAPHO-syndroom, thymoma en spinocellulair carcinoma van de long. De pathofysiologie van deze aandoening is nog steeds niet opgehelderd en vaak is ze refractair aan diverse behandelingen (bijvoorbeeld dapsone, retinoïden, corticosteroiden, colchicine, fotherapie, methotrexaat en cyclosporine). Recent werden een aantal gevallen beschreven met goede respons op anti-TNF- α -therapie.

Niet klassieke vormen van pemfigus^{7,8}

Een aantal niet-klassieke vormen van pemfigus zoals pemfigus herpetiformis, IgA-pemfigus en IgG/IgA-pemfigus kunnen klinisch met pustels gepaard gaan.

IgA-pemfigus is een klinisch zeer heterogene aandoening die zich zowel als een subcorneale pustulaire dermatose of als een dermatitis herpetiformis kan voordoen. We onderscheiden dan ook de subcorneale pustulaire dermatose (SPD)-variant met autoantilichamen tegen desmocolline 1 en de intra-epidermale neutrofiele (IEN) dermatosevariant met antilichamen gericht tegen desmogleïne 3. De mucosale membranen zijn zelden of nooit aangetast en men moet steeds bedacht zijn op een geassocieerde benigne of maligne IgA-gammopathie. Pemfigus herpetiformis vertoont klinisch clusters van vesikels of pustels in een herpetiform patroon en kan moeilijk te differentiëren zijn van dermatitis

herpetiformis. De histologie en immunopathogenese zijn echter compatibel met pemfigus (zowel desmogleïne 1,3 als desmocolline 1-en 3-antilichamen zijn beschreven).

IgG/IgA-pemfigus is een uiterst zeldzame vorm van pemfigus met zeer heterogene kliniek doch in ongeveer de helft van de gevallen zien we pruritus, pustels en annulaire letsels. Direct en indirect immuunfluorescentieonderzoek toont zowel IgG als IgA ter hoogte van de intercellulaire ruimtes. De laatste jaren wordt echter gesuggereerd dat er een spectrum van pemfigus bestaat gaande van de klassieke IgG-gemedieerde pemfigus via gemengde IgG/IgA-vormen tot de pemfigustypes met enkel IgA gericht tegen desmogleïnes en dat het hier dus geen aparte entiteit betreft.

Pemfigus vegetans is een zeldzame variant van pemfigus vulgaris maar presenteert zich klinisch als vegeterende erosies voornamelijk ter hoogte van de lichaamspleoien. We onderscheiden twee types, het neumantype en het hallopeautype waarbij dit laatste zich met pustels manifesteert. Orale letsels zijn bijna altijd aanwezig. Pemfigus vegetans wordt vaak verward met pyodermatitis-pyostomatitis vegetans met ook mucocutane aantasting van vooral axillaire en genitale regio's en de scalp. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans wordt echter beschouwd als een marker voor inflammatoir darmlijden en vertoont niet de circulerende pemfigus antilichamen (directe en indirecte immuunfluorescentie zijn negatief in het kader van pyodermatitis-pyostomatitis vegetans). In 90% van de gevallen is er een geassocieerde perifere eosinofilie en in de regel is er een goede respons op systemische corticosteroiden.⁹

PUSTULEUZE REACTIES OP GENEESMIDDELEN

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)¹⁰⁻¹³

AGEP is een ernstige huidreactie die in > 90% van de gevallen wordt veroorzaakt door geneesmiddelen. Klassiek zien we 3-5 dagen (spreiding van 24 uur-3 weken beschreven) na start van de behandeling het ontstaan van een oedemateus erytheem of scarlatiniform exanthem met verspreide steriele kleine (< 5 mm) niet-folliculaire pustels, vooral ter hoogte van de intertrigineuze gebieden. Er is ook koorts en uitgesproken neutrofilie. De meest frequente oorzakelijke geneesmiddelen zijn antibiotica (aminopenicillines en macroliden), antifungale middelen (terbinafine, itraconazole, nystatine), tetracyclines, allopurinol, calciumantagonisten (diltiazem), paracetamol, hydroxychloroquine en anti-epileptica. Als het oorzakelijk medicament wordt gestopt verdwijnen de letsels in de regel spontaan binnen vijftien dagen. Een lokaal cortisonepreparaat kan symptomatisch worden gegeven. Zelden zijn systemische corticosteroiden nodig. De etiologie kan worden bevestigd door epicutane patchtesten met positieve pustuleuze reacties na 48-96 (120) uur. De epicutane testen kunnen worden uitgevoerd vanaf één maand na resolutie van de huidletsels. In

Tabel 1. Overzicht van pustuleuze dermatosen bij volwassenen.

Gegeneraliseerde pustuleuze dermatosen	Gegeneraliseerde psoriasis pustulosa (von Zumbush, à type d'erythème circiné) Subcorneale pustuleuze dermatose van Sneddon-Wilkinson IgA-pemfigus/pemfigus herpetiformis/IgG-IgA-pemfigus/pemfigus vegetans
Pustuleuze geneesmiddelenreacties	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) Pustuleuze geneesmiddelen-erupties (o.a. epidermal growth factor receptor inhibitors)
Gelokaliseerde pustuleuze dermatosen	Acrodermatitis continua van Hallopeau Chronische palmoplantaire pustulosis Erosieve pustulaire dermatosis van de scalp Amicrobiële pustulose van de lichaamspleoien Eosinofiele pustulaire folliculitis Acne vulgaris Rosacea Periorale dermatitis
Andere inflammatoire pustuleuze dermatosen	Deficiency of IL1 receptor antagonist (DIRA) Deficiency of IL36 receptor antagonist (DITRA) CARD 14-associated pustular psoriasis (CAMPS) Pyogene artritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteïtissyndroom (SAPHO)

Tabel 2. Diagnostische criteria voor gegeneraliseerde pustulaire psoriasis.

De diagnose kan worden gesteld als aan de volgende vijf criteria is voldaan
1. Systeemsymptomen zoals koorts en algemene malaise
2. Multipele, geïsoleerde niet-infectieuze pustels op een erythemateuze huid, verspreid over het hele lichaam
3. Spongiforme pustels van Kogoj op histologie
4. Volgende laboratoriumafwijkingen <ol style="list-style-type: none"> Leukocytose en linksverschuiving Gestegen sedimentatie, CRP en ASLO-titer Gestegen IgG of IgA Hypoproteïnemie, hypocalcemie etc
5. Recurrentie van bovenvermelde klinische en histologische symptomen

zeldzame gevallen kan AGEP ook worden veroorzaakt door contactsensitiviteit op kwik of infecties. De belangrijkste differentiële diagnose is pustulaire psoriasis en ziekte van Sneddon-Wilkinson. Bij deze laatste zullen de pustels echter groter zijn en vaak een hypopyon beeld geven. Belangrijk om te weten is dat ook een Drug Reaction met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) zich met een

AGEP-like pustulose kan manifesteren. Hier verschijnen de pustels echter pas enkele weken na start van het oorzakelijk medicijn.

Andere pustuleuze geneesmiddelenreacties

Naast AGEP komen ook nog andere pustuleuze geneesmiddelenreacties voor. De meest frequente acneïforme reactie wordt gezien in het kader van epidermal growth factor receptor (EGFR)-inhibitorthherapie.¹⁴ De papulopustuleuze reactie treedt meestal op binnen de 7-10 dagen na start van de behandeling en voornamelijk ter hoogte van de seborreïsche zones. De pustels zijn steriel en comedonen worden niet gezien. Hoe ernstiger de huidtoxiciteit, hoe beter de respons op de EGFR-inhibitorbehandeling en overleving. De aanpak hangt af van de ernst van de rash. Bij een milde papulopustuleuze reactie kan enkel lokaal worden behandeld met metronidazole of hydrocortisone (bij belangrijke inflammatoire component). Bij matige rash (papulopustels <50% van het lichaam + jeuk) kan ook systemisch lincycline, minocycline of doxycycline worden geassocieerd gedurende 6 weken tot 3 maanden. Antihistaminica kunnen helpen voor de jeuk. Enkel bij aantasting van meer dan 50% van het lichaam kan een tijdelijke stop van de EGFR-inhibitorthherapie worden overwogen en naast de hierboven vermelde behandeling eventueel tijdelijk corticosteroiden peroraal worden gegeven. Ook een erosieve pustuleuze dermatose van de scalp-like-eruptie is beschreven op EGFR-inhibitorthherapie.¹⁵

GELOKALISEERDE PUSTULEUZE DERMATOSEN

Acrodermatitis continua van Hallopeau^{1,4}

Acrodermatitis continua van Hallopeau is een chronische huidaandoening bestaande uit pustulaire letsels ter hoogte van de (sub)unguale en periunguale regio's. Het wordt door velen beschouwd als een variant van psoriasis. De letsels beginnen vaak na een mineur trauma of een infectie. Initieel zijn de distale falangen betrokken maar uitbreiding naar proximaal is mogelijk. De eerste straal van hand en voet zijn meer frequent aangetast. Behandeling is uiterst moeilijk. Er bestaan geen randomized controlled trials. Talrijke topische en systemische behandelingen (zie tabel 3) werden beschreven maar meestal met weinig succes.

Chronische palmoplantaire pustulose^{1,4}

Chronische palmoplantaire pustulose (CPPP) wordt gekenmerkt door steriele pustels in het stratum corneum van handpalmen en voetzolen. In een derde van de gevallen zijn er ook nagelafwijkingen (subunguale pustels, onycholysis, pitting en nagelplaatdestructie). Het wordt beschouwd als een gelokaliseerde vorm van psoriasis pustulosa. Ongeveer 10% van alle patiënten heeft ook klassieke psoriasis vulgaris. Roken is zowel een triggerende als een aggraverende factor voor CPPP. Het risico voor een vrouw die rookt om CPPP te ontwikkelen is 74 keer hoger dan bij niet-rokende vrouwen. Andere triggers

Tabel 3. Behandelingsopties voor acrodermatitis continua van Hallopeau

Topische behandelingen:	calcipotriol, corticosteroiden, dithranol, 5- fluorouracil, tacrolimus, teerpreparaten
Systemische behandelingen:	colchicine, corticosteroiden, cyclosporine, dapsone, infliximab, methotrexaat, PUVA, acitretine, tetracyclines, azithromycine, etanercept, adalimumab

voor de ontwikkeling van CPPP zijn onder andere focale infecties (tonsillitis, periodontitis, helicobacterpylori-infectie) en anti-TNF α -therapie (paradoxe reactie!). Tonsillectomie en eradicatie van H. pylori kunnen derhalve voor verbetering zorgen. Bij 9,4% van alle CPPP-patiënten komen ook osteoarticulaire symptomen voor (vooral in de costosternoclaviculaire regio). Dit wordt beschouwd als een vorm van SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteïtis). Patiënten met CPPP hebben een verhoogd risico op osteoporose, auto-immuun schildklierlijden en mogelijks zelfs coeliakie. Een adequate monitoring dient dan ook te gebeuren. Behandeling is vaak moeilijk en betreft voornamelijk topische corticosteroiden, retinoïden, PUVA, cyclosporine en methotrexaat.

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp¹⁶

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp manifesteert zich als alopecie met pustels, erosies en korsten. De alopeciezones zijn ofwel atroof, ofwel actinisch beschadigd of beide. Het komt voornamelijk voor bij ouderen en de behandeling is vaak moeilijk. Soms wordt een voorafgaande traumatisatie van de aangetaste zone beschreven (onder andere fotodynamische therapie, CO₂-laser, 5-Fluorouracil, herpes zoster, radiotherapie en chirurgie). Een topische dapsone 5% gel werd recent beschreven als veilige en efficiënte behandeling.¹⁶

Amicrobiële pustulose van de lichaamsplooiën (= amicrobial pustulosis of the folds = APF)^{17,18}

APF is een uiterst zeldzame recurrenente aseptische pustuleuze eruptie ter hoogte van de lichaamsplooiën en anogenitaal. Het wordt gezien binnen het spectrum van de neutrofiële dermatosen in het kader van auto-immuunziekten. Er zijn in totaal minder dan dertig gevallen beschreven in de literatuur, allen bij jonge vrouwen en geassocieerd met auto-immuunziekten (vaak lupus) of autoantilichamen. Op basis van een literatuuroverzicht werden door Marzano et al. diagnostische criteria opgesteld voor APF (tabel 4).¹⁷ Therapie gebeurt met systemische corticosteroiden of als alternatief cimetidine (2 x 400 mg/d) in combinatie met ascorbinezuur (vitamine C) (3g/d).

Eosinofiele pustulaire folliculitis^{19,20}

Eosinofiele pustulaire folliculitis wordt ook wel ziekte van Ofuji genoemd en komt frequent voor in Japan (ongeveer een derde van alle beschreven gevallen betreffen Japanse patiënten). We onderscheiden een klassiek, infantiel en immunosuppressiegeassocieerd (hiv of maligniteit) type. Klinisch gaat het om jeukende folliculaire papels en steriele pustels georganiseerd in annulaire plaques met perifere groei en centrale opklaring. Bij het klassieke type komen de letsels voornamelijk voor in de seborreïsche zones (vooral gelaat), alsook romp en armen. In ongeveer 20% van de gevallen komen ook pustels op handpalmen en voetzolen voor. Het hiv-geassocieerde type komt daarentegen minder voor ter hoogte van het gelaat en is minder annulair georganiseerd. Voor wat betreft de infantiele eosinofiele folliculitis ontstaan de letsels meestal in de eerste 6 levensmaanden en ze zijn in de regel verdwenen tegen de leeftijd van 3 jaar. Systemesymptomen komen niet voor doch perifere eosinofilie en gestegen IgE kan bij elk type voorkomen. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (indomethacine) zijn de meest effectieve behandeling (vooral klassieke vorm). Als alternatief kan ook dapsone, minocycline, PUVA of UVB en topische corticosteroiden of tacrolimus worden geprobeerd.

ANDERE INFLAMMATOIRE PUSTULEUZE DERMATOSEN

Deze recent beschreven auto-inflammatoire pustulaire dermatosen doen zich meestal reeds voor op kinderleeftijd doch ze worden hier alsnog vermeld gezien de mogelijke adult-onset in het geval van DITRA en SAPHO en het persisteren tot de volwassen leeftijd van de andere ziektebeelden.

Deficiency of IL1 receptor antagonist (DIRA)¹

DIRA wordt veroorzaakt door een homozygote loss of function mutatie in de IL-1-receptorantagonist met ongeremde IL-1-signaaltransductie en bijgevolg ongeremde systemische inflammatie tot gevolg. Heterozygote dragers van deze mutatie zijn asymptomatisch. DIRA wordt klinisch gekenmerkt door een pustulaire dermatitis gelijkend op een psoriasis pustulosa en beginnend tussen de geboorte en de leeftijd van 2,5 week. Daarnaast vertonen zij multifocale aseptische osteomyelitis, periostitis, leukocytose en gestegen sedimentatie en CRP. Een behandeling met de IL-1-receptorantagonist anakinra is uitermate effectief.

Deficiency of IL36 receptor antagonist (DITRA)¹

Vergelijkbaar met DIRA resulteert de DITRA IL-36-receptorantagonistdeficiëntie eveneens in een overdreven inflammatoire respons met als gevolg een plotseling ernstige gegeneraliseerde psoriasis pustulosa, hoge koorts, asthenie, neutrofilie en gestegen inflammatoire parameters in het bloed. De behandeling is hier moeilijker dan in het geval van DIRA en zowel acitretine, topische en perorale corticosteroiden, fotherapie en adalimumab werden beschreven met wisselende resultaten.

Tabel 4. Diagnostische criteria voor APF (naar Marzano et al, 2008).¹⁷

De diagnose van APF kan worden gesteld bij aanwezigheid van de obligate criteria in combinatie met minstens 1 mineur criterium	
1.	Obligat criteria <ol style="list-style-type: none"> De aanwezigheid van een pustulose ter hoogte van 1 of meer van de grote lichaamspleoien (axillae, liezen), 1 of meer kleine lichaamspleoien (retro-auriculaire pleoien, uitwendige gehoorgang, interdigitaal ter hoogte van de voet) en anogenitaal Histologie: intra-epidermale spongiforme pustels met een voornamelijk dermaal neutrofiel infiltraat Negatieve kweken ter hoogte van de gesloten pustels
2.	Mineure criteria <ol style="list-style-type: none"> Associatie met 1 of meer auto-immuunziekten Een positieve ANF met titer 1/160 of meer Aanwezigheid van 1 of meer serum antilichamen (bijvoorbeeld anti-ENA, anti-dsDNA, anti-smooth muscle, antimitochondriaal en anti-endomysiaal)

CARD 14-associated pustular psoriasis (CAMPS)¹

CAMPS is een monogenische vorm van psoriasis pustulosa op kinderleeftijd, veroorzaakt door activerende de novo-mutaties in het *caspase recruitment domain family member 14* (CARD14) met verhoging van NF-KB tot gevolg. Bij een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa op kinderleeftijd, koorts, palmoplantaire keratodermie en nagelpitting moet men aan CAMPS denken. De respons op behandeling (methotrexaat, cyclosporine, infliximab en anakinra) is teleurstellend. Er is één geval beschreven met goede resultaten na behandeling met ustekinumab (IL-12/23 antagonist).

Pyogene artritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA)¹

PAPA wordt gekenmerkt door een pijnlijke steriele monoarticulaire artritis met voornamelijk aantasting van de knieën, ellebogen en enkels. De geassocieerde huidaantasting is wisselend met ernstige nodulocystische acne en pyoderma gangrenosum vanaf de puberteit en voor wat betreft de acne soms persistierend tot op hoge leeftijd. Mutaties in proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) zijn hier de oorzaak en zorgen voor een IL-1 β -dysregulatie. Behandeling kan zowel gebeuren met anti-TNF- α -antagonisten als met de IL-1-agent anakinra, het combineren van deze middelen wordt afgeraden. In het kader van ernstige acne kunnen retinoiden soms worden gecombineerd met de biologicals.

Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteïtis syndroom (SAPHO)¹

Aantasting van de thoraxwand en de wervelkolom (> thoracaal) is de meest frequente vorm van osteïtis in SAPHO. De dermatologische manifestaties omvatten palmoplantaire pustulose, acne conglobata/fulminans en hidradenitis suppurativa. De huidsymptomen kunnen de osteoarticulaire manifestaties voorafgaan of ook opvolgen en we zien meer

huidaantasting bij volwassenen dan bij kinderen. Behandeling is beschreven met anakinra en anti-TNF- α -therapie.

LITERATUUR

1. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin* 2013;31:405-25.
2. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:389-400.
3. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003;295(suppl 1):S43-S54.
4. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic Dermatoses-Part II. *An Bras Dermatol* 2011; 86:195-211.
5. Bordignon M, Zattra E, Montesco MC, Alaibac M. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) with absence of desmoglein 1 and 3 antibodies: case report and literature review. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:51-5.
6. Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D. Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2008;34:347-51.
7. Harman KE, Holmes G, Bhogal BS, McFadden J, Black MM. Intercellular IgA dermatosis (IgA pemphigus)-two cases illustrating the clinical heterogeneity of this disorder. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:464-6.
8. Porro AM, de Vasconcelos Nasser Caetano L, de Sena Nogueira Maehara L, dos Santos Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol* 2014;89:96-117.
9. De Abreu Toledo Matias F, De Freitas Rosa D, Feital de Carvalho MT, Nogueira Castanon MC. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: case report and review of medical literature. *An Bras Dermatol* 2011;86(4Sup1): S137-40.
10. Bailey K, McKee D, Wismer J, Shear N. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: first case report in Canada and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2013;17: 414-8.
11. Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol* 2009;48:253-8.
12. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9: 322-8.
13. Fernando SL. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Australasian J Dermatol* 2012;53:87-92.
14. Pomerantz RG, Mirvish ED, Geskin LJ. Cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1229-34.
15. Toda N, Fujimoto N, Kato T, et al. Erosive pustular dermatosis of the scalp-like eruption due to gefitinib: case report and review of the literature of alopecia associated with EGFR inhibitors. *Dermatology* 2012;225:18-21.

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

SAMENVATTING

Dit artikel tracht een beknopt overzicht te geven van de pustuleuze huidaandoeningen bij volwassenen en een systematische approach te bieden voor de diagnose en behandeling. De differentiële diagnose van pustuleuze dermatosen bij volwassenen is zeer extensief. Ze worden alle gekenmerkt door de aanwezigheid van niet-infectieuze intra-epidermale neutrofiële of eosinofiele micro-abcèsjes. Ze kunnen voorkomen over het hele lichaam of lokaal op bijvoorbeeld handen, voeten of gelaat. Ook de etiologie is divers met onder andere auto-inflammatoire en geneesmiddelengerelateerde oorzaken. De infectieuze pustuleuze aandoeningen en de specifieke neutrofiële dermatosen (sweetsyndroom, ziekte van Behçet, pyoderma gangrenosum) betreffen eerder een afzonderlijk hoofdstuk en zijn om deze reden niet in het overzicht opgenomen.

TREFWOORDEN

pustuleuze dermatosen – volwassenen – neutrofielen

SUMMARY

This article gives an overview of pustular dermatoses in adults and a systematic approach to their diagnosis and treatment. The differential diagnosis of pustular dermatoses in adults is extensive, but each disease is characterized by non-infectious neutrophilic or eosinophilic intra-epidermal micro-abcèses. They can be generalized or localized to specific body parts (hands, feet, face, ...). The etiology is divers and includes auto-inflammatory and drug-induced causes. Infectious pustular dermatoses and specific neutrophilic diseases (Sweet syndrome, Behçet disease, pyoderma gangrenosum) are not discussed in this overview.

KEYWORDS

pustular dermatoses – adults – neutrophils

Histopathologie van pemphigus en bulleus pemfigoïd

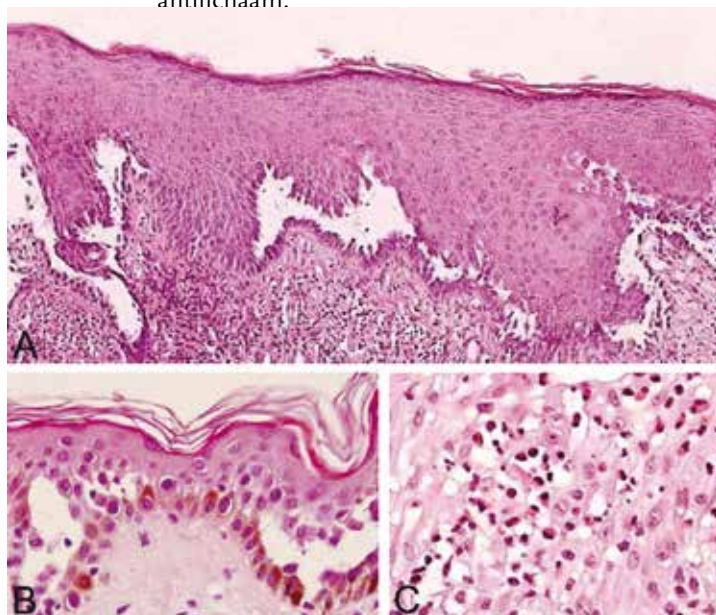
E.H. Jaspars

Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Dr. E.H. Jaspars
VUmc
Afdeling Pathologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: eh.jaspars@vumc.nl

PEMPHIGUS

De pemphigusgroep omvat blaarziekten, die zich kenmerken door autoantistoffen tegen onderdelen van het desmosoom, in de celmembaan van de keratinocyt.¹ Binding van de antistof leidt tot afgescheurde desmosomen en acantholytische blaarvorming.² Binnen de pemfigusgroep onderscheiden zich verschillende varianten, waarvan het klinisch beeld en de histopathologische bevindingen onder andere afhangen van het onderdeel van het desmosoom dat de autoantistof herkent en de subklasse van het antilichaam.



Figuur 1. Histopathologie van pemphigus vulgaris. A: klassiek beeld in overzicht (HE-kleuring V 100 x): er is sprake van suprabasale splijting van de epidermis en het adnexepitheel (pijl). B: vroege laesie met incomplete acantholyse (V = 400 x). C: eosinofiele spongiose (V = 400 x).

Pemphigus vulgaris

Bij pemphigus vulgaris (PV) zijn er antistoffen (overwegend IgG-subklasse) die het eiwit desmogleïne 1 herkennen, dat domineert in het basale deel van het epitheel. Er treedt splijting op tussen de basale keratinocyten en het bovenliggende deel van de epidermis. Deze suprabasale splijting breidt zich uit in het adnexepitheel, waardoor de afwijking bij overzichtsvergroting al een zeer karakteristiek patroon laat zien (figuur 1A). Er zijn weinig andere huidziekten die een vergelijkbaar histologisch beeld tonen. Suprabasale splijting bij M. Hailey Hailey, M. Darier of M. Grover gaan doorgaans gepaard met transepidermale uitbreiding van acantholyse (Hailey Hailey) of dyskeratose (Darier en Grover), verder zal er in alle gevallen sprake zijn van een heel ander klinisch beeld zodat bij clinicopathologische correlatie genoemde afwijkingen als differentiële diagnose eigenlijk altijd zullen vervallen.

Vroege laesies bij pemphigus vulgaris

Deze kunnen subtiel zijn en makkelijk te missen bij histologisch onderzoek. Zeker als er klinisch ook geen verdenking bestaat op een blaarziekte leidt dit in de eerste instantie vaak tot een verkeerde diagnose. In een vroege fase kan focale incomplete acantholysis (figuur 1B) of alleen acantholyse van het haarfollikelepitheel onopgemerkt blijven. Verder kan pemphigus (vulgaris en foliaceus) in een prodromaal stadium zich uitsluitend voordoen met eosinofiele spongiose (figuur 1C), een specifiek reactiepatroon dat gezien wordt bij zeer uiteenlopende huidziekten zoals contactallergisch eczeem, wellssyndroom, incontinentia pigmenti.^{1,3}

Pemphigus foliaceus

Bij pemphigus foliaceus (PF) ligt het splijtingsvlak hoger: subcorneaal of in het stratum granulosum (figuur 2A), als gevolg van autoantistoffen gericht tegen desmogleïne 3, dat domineert in de desmosomen van het oppervlakkige deel van het epitheel. Het dunne blaardak is kwetsbaar en vaak ten tijde van onderzoek niet meer aanwezig, zodat de diagnose in de eerste instantie vaak gemist wordt. Omdat de hoornlaag ontbreekt sijpelt er exsudaat door het epitheel en is er secundaire inflammatie, waardoor de afwijking vaak wordt geïnterpreteerd als een spongiotische dermatitis, passend bij eczeem.

Ongecomplieerde laesies van PF tonen eenzelfde histologische beeld als het *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), waarbij subcorneale splijting wordt gezien als gevolg van een systemische epidermolytische activiteit van een bacterieel exotoxine. Omdat PF nagenoeg nooit en SSSS vrijwel uitsluitend bij jonge kinderen voorkomt, bestaat in de praktijk deze differentiële diagnose eigenlijk niet.

Impetigo bullosa toont subcorneale splijting door een lokaal effect van hetzelfde exotoxine en gaat gepaard met meer ontstekingsinfiltraat en bacteriën, waardoor het beeld erg kan lijken op PF met secundaire veranderingen. Ook hier is het klinisch beeld en eventueel aanvullend IF-onderzoek discriminerend.

Pemphigus vegetans

Dit is een vorm van pemfigus die vegetatieve laesies in de lichaamsplooiën vormt die bij histologisch onderzoek gedomineerd worden door reactieve epithelveranderingen. Zonder klinische context zal de patholoog de afwijking niet als zodanig herkennen, maar beoordelen als een specifiek chronisch ontstekingsproces.

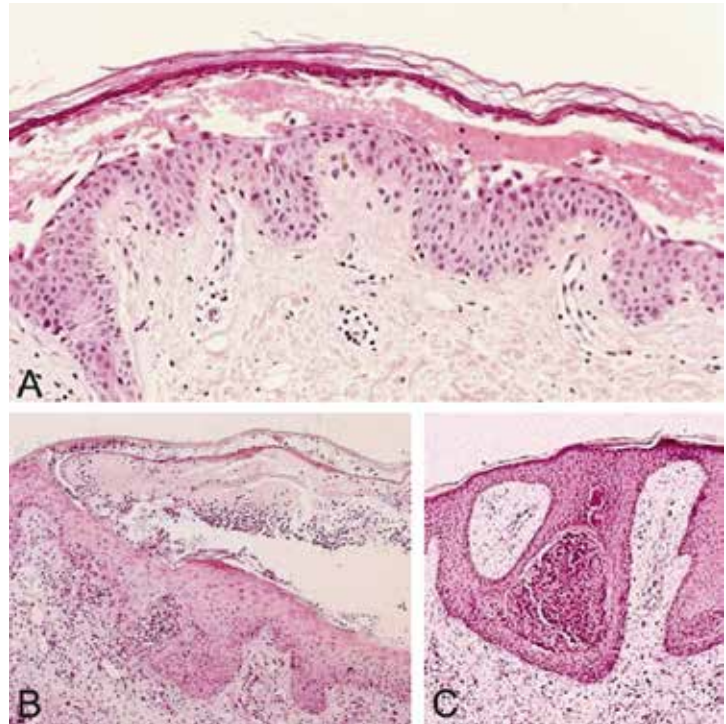
IgA-pemphigus

Dit is een zeldzame, nog niet zolang bekende pemfigusvariant, op basis van IgA-autoantistoffen, die gericht zijn tegen onder andere desmogleïne (1 en/ of 3) en desmocollines (een ander onderdeel van het desmosoom), waardoor neutrofiële granulocyten worden aangetrokken en steriele intra-epidermale pustels en pusblaren ontstaan (figuur 2B).⁴ Het histologisch beeld is identiek aan dat van de al langer bekende subcorneale pustulaire dermatose van Sneddon-Wilkinson, maar ondanks de verschillende naamgeving vallen laatstgenoemde en IgA-pemphigus waarschijnlijk onder dezelfde entiteit. Intra-epidermale pustels kunnen verder optreden bij allerlei (infectieuze en niet-infectieuze) ontstekingsprocessen in de huid, zoals superficiële dermatophytosen, bulleuze impetigo, pustulaire psoriasis en AGEP. Het klinisch beeld, extra histochemische kleuringen en IF-onderzoek kunnen hier discrimineren.

Paraneoplastische pemphigus (PNP)

Deze vorm van pemphigus werd aanvankelijk beschreven bij hematologische maligniteiten, maar is inmiddels ook gerapporteerd bij allerlei andere kwaadaardige tumoren. De huidafwijkingen bij PNP zijn divers en worden veroorzaakt door autoantistoffen tegen tal van antigenen op de keratinocyt, maar ook door autoreactieve T-lymfocyten, zodat naast blaarvorming (gelijkend op PV) ook grensvlakontsteking kan worden gezien (gelijkend op lichen planus of erythema multiforme).⁵ Behalve de huid zijn met name ook de epithelia van de luchtwegen betrokken en patiënten overlijden meestal aan de snel progressieve longafwijkingen.

Andere pemfigusvarianten zoals *pemphigus erythematodes* en *pemphigus herpetiformis*, onderscheiden zich vooral door de klinische presentatie en worden hier verder niet besproken.



Figuur 2. Varianten van pemphigus. A: Pemphigus foliaceus met splijting in het stratum granulosum (V=100x). B: IgA-pemphigus: oppervlakkige splijting met veel neutrofiële granulocyten als blaarinhoud (pusblaar) (V = 50 x). C: Pemphigus vegetans, er is een kleine intra-epidermale pustel bij uitgesproken epidermale hyperplasie (V = 50 x).

BULLEUS PEMFIGOID (BP)

Bij BP zijn er auto antistoffen gericht tegen eiwitten, die betrokken zijn bij de verbinding van het hemidesmosoom met de epidermale basaalmembraan met subepidermale blaarvorming dientengevolge. Lichtmicroscopisch levert dit een weinig specifiek beeld op met wisselend dicht eosinofiel ontstekingsinfiltraat in de blaarbodem (figuur 3A), zoals ook gezien kan worden bij bulleuze geneesmiddelenreacties of culicosis bullosa. Infiltraatarme laesies (van blaren op een niet erythematuze ondergrond) kunnen histologisch lijken op blaren bij porphyria cutanea tarda of pseudoporphyrie, hoewel de directe relatie met zonlicht en afwijkende vaatwanden (mn goed aantoonbaar in de PAS kleuring, figuur 3B) ontbreken. Ook bij BP kan blaarvorming voorafgegaan worden door eosinofiele spongiose als bij PV, met de brede differentiaal diagnose van dien.³ Er bestaan daarnaast ook non-bulleuze vormen van BP waarbij ook in verder gevorderd stadia geen blaren worden gevormd (onder andere nodulair pemfigoid).⁶

Epidermolysis bullosa aquistia (EBA)

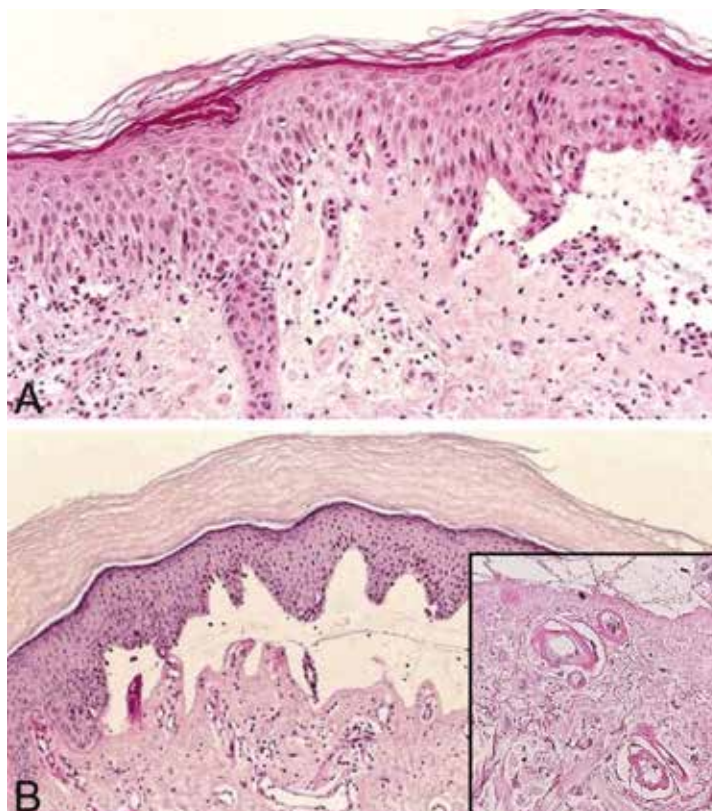
Dit is een aan BP verwante afwijking, die wordt veroorzaakt door autoantistoffen tegen collageen type VII. Differentiatie tussen BP en EBA is uitsluitend mogelijk op basis van het DIF en serologisch onderzoek (zie artikel op pagina 553).

TOT SLOT

Zoals ook bovenstaand overzicht laat zien is de bijdrage van het lichtmicroscopisch onderzoek aan de diagnostiek van auto-immuunblaarziekten nogal wisselend. De bevindingen bij subepidermale blaarziekten zijn weinig specifiek en de differentiële diagnose blijft vrij breed na uitsluitend histopathologisch onderzoek. In de pemphigusgroep zijn de beelden specifiek en kan op basis van het splijtingsniveau tezamen met het type ontstekingscellen onderscheid gemaakt worden tussen verschillende varianten. Aanvullend onderzoek (met name DIF) is echter altijd nodig ter bevestiging van de diagnose. Bij histopathologische beoordeling van huidafwijkingen is het belangrijk om te realiseren dat bij sommige varianten of stadia van auto-immuunblaarziekten geen blaren worden gevormd, zoals ingeval van de non-bulleuze vorm van BP, maar ook bij eosinofiele spongiose in vroege fasen van zowel BP als pemfigus (PV en PF) en grensvlakontstekingen bij PNP.

LITERATUUR

1. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology: 4th ed. Chapter 4, Elsevier Inc, 2015.*
2. Wier G van der, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GF. *Ultrastructure of acantholysis in pemphigus foliaceus re-examined from the current perspective. Br J Dermatol 2012;167:1265-7.*
3. Crotty C, Pittelkow m, Muller SA. *Eosinophilic spongiosis: a clinicopathologic review of seventy-one cases. J Am Acad Dermatol 1983;8:337-43.*
4. Geller S, Gat A, Zeeli T, Hafner A, Eming R, Hertl, Sprecher E. *The expanding spectrum of IgA pemphigus. Br J Dermatol 2014;171:650-6.*
5. Yong AA, Tey HL. *Paraneoplastic pemphigus. Australas J Dermatol 2013;54:241-50.*



Figuur 3. A: Histopathologie van bulleus pemfigoïd met eosinofiele granulocyten in de dermis en het epitheel (V = 50 x). 3B: Infiltraatarme subepidermale blaar, bij porphyria cutanea tarda (V = 50 x), in de PAS-kleuring zijn de vaatwanden duidelijk verdikt (inzet, V = 200 x).

6. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R, BoghalBS, Black MM. *Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases. Br J Dermatol 2002;147:343-9.*

SAMENVATTING

Pemphigus en bulleus pemfigoïd zijn blaarziekten, die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van autoantistoffen, gericht tegen eiwitten die van belang zijn voor de cohesie van keratinocyten onderling of die van de epidermale-dermale verbinding, met meestal ernstige blaarvorming tot gevolg. De diagnostiek van deze huidziekten is complex en berust op meerdere pijlers: behalve het lichtmicroscopisch onderzoek is het klinisch beeld, maar ook het daadwerkelijk aantonen van de weefselgebonden en circulerende autoantistoffen essentieel voor het stellen van de exacte diagnose. De bijdrage van de histopathologie in dit proces is wisselend en soms beperkt, maar altijd van zeker belang onder andere tijdens de oriënterende fase van het onderzoek, bij subclassificatie van de afwijkingen en ter uitsluiting van differentiaal diagnostische overwegingen. In dit artikel worden de verschillende facetten en de waarde van dit onderdeel van de diagnostiek bij pemphigus en bulleus pemfigoïd nog eens belicht.

TREFWOORDEN

pemphigus – pemfigoïd – histopathologie

SUMMARY

Pemphigus and bullous pemphigoid are auto-immune bullous dermatoses that are characterized by autoantibodies against structural proteins involved in the cohesion between keratinocytes and the dermal epidermal junction, leading to severe blistering. The diagnosis of these autoimmune bullous diseases is based on a combination of clinical and laboratory findings. The histopathology is reviewed in this paper.

KEYWORDS

pemphigus – pemfigoid – histopathology

DIAKLINIEK

Het neusje van de zalm

M. Bonny¹, P. Doubel², H. Alaerts³, M. Leys⁴, E. Suys¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AZ Groeninge en Praktijk Dermatologie, Handelskaai, Kortrijk

² Nefroloog, afdeling Nefrologie, AZ Groeninge, Kortrijk

³ Anatomisch patholoog, afdeling Pathologische Anatomie, AZ Groeninge, Kortrijk

⁴ Pneumoloog, afdeling Pneumologie, AZ Groeninge, Kortrijk

Correspondentieadres:

M. Bonny

Handelskaai 1G

B-8500 Kortrijk

E-mail: suys.bonny@skynet.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 39-jarige vrouw wordt verwezen wegens een waterige rhinorrhoe en zwelling van de neusvleugels met bloederige crustae die tot neusobstructie leiden. De klachten zijn sinds meerdere maanden aanwezig, fluctuerend van karakter, met steeds hevigere exacerbaties en steeds onvolledigere remissies. Patiënte is kapster, ondervindt jeuk na het kleuren van de eigen haren en liet vroeger een hennatattoo plaatsen. De neusklachten zijn begonnen na het in huis nemen van een hond. Patiënte is bekend met een positieve RAST voor latex en kat. Patiënte heeft een kat die niet in huis komt.

Patiënte werd reeds empirisch verscheidene keren langdurig behandeld met antibiotica, antihistami-

nica en fusidinezuur crème met wisselend succes. Een behandeling met mometasone furoaat crème en rupatadine 2/d kon recent een remissie van vijf maanden induceren. Een recidief beantwoordde echter niet meer aan deze therapie.

Priktesten toonden een positieve reactie voor hond, kat en graspollen, negatief voor latex. Epicutane testen met een standaard-, cosmetica- en kapperreeks waren enkel positief voor nikkel.

Bij klinisch onderzoek is er een scherp begrensde geïndureerde erythemateuze zwelling van de neusvleugels met erosies en serosanguineuze crustae, waterig rinorroe en uitgesproken neusobstructie (figuur 1). Verder vallen enkele erythemateuze papels met centrale crusta op romp en ledematen op. Ondanks de subjectieve associatie met sensibilisatie voor hond past de forse infiltratie van de neusvleugels niet bij een allergische rinitis en wordt gedacht aan een cutane manifestatie van granulomatosis met polyangiïtis.

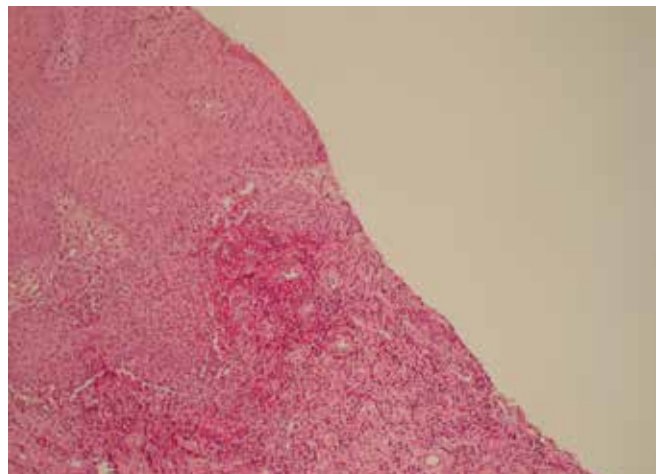
Een biopsie van de binnenkant van de neusvleugel toont een dens gemengd inflammatoir infiltraat met lymfocyten, histiocyten, neutrofielen en eosinofielen en plaatselijk fibrinoïde degeneratie van de vaatwand (figuur 2). Duidelijke granulomen worden niet gezien, enkel vage aggregaten van histiocyten.

Serologisch onderzoek toont een PR3-titer van 36 IU/ml.

Bij verdere systeemanamnese vermeldt patiënte nu ook chronische dunne stoelgang met negatieve colonoscopie. Tevens vermeldt zij dat een sinusmucosabiopsie enkele jaren geleden geen diagnostische resultaten opleverde. Patiënte voelt zich vermoeid en futloos.



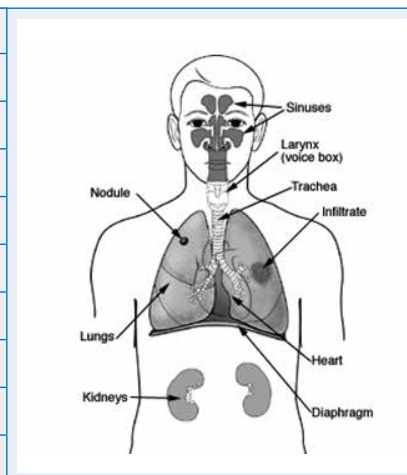
Figuur 1.



Figuur 2.

Tabel 1.

Aangedane organen	Frequentie
bovenste luchtwegen en oren	90-100%
longen	70-90%
nieren	70-90%
gewrichten (myalgie, artralgie, artritis)	60-80%
huid (vesiculeuze, ulceratieve en hemorrhagische laesies en purpura)	40-50%
ogen (o.a. conjunctivitis, ulceratie cornea, retinale vasculitis, uveitis)	30-60%
hart (pericarditis, geleidingsstoornissen)	zelden
zenuwstelsel (o.a. gehoorverlies, hersenzenuwuitval)	20-40%
maag-darmkanaal (diarree, colorectale ulceratie)	zelden



(Bron: huidziekten.nl).

Tabel 2. Indeling van GPA volgens ernst en uitgebreidheid.

Category	Defintion
Localized	Upper and/or lower respiratory tract disease without any other systemic involvement or constitutional symptoms
Early systemic	Any, without organ-threatening or life-threatening disease
Generalized	Renal or other organ threatening disease, serum creatinine < 500 µmol/L (5.6 mg/dl)
Severe	Renal or other vital organ failure, serum creatinine > 500 µmol/L (5.6 mg/dl)
Refractory	Progressive disease unresponsive to glucocorticoids and cyclophosphamide

Patiënte wordt doorverwezen voor pneumologisch en nefrologisch onderzoek. Rx, CT-thorax en long-functieonderzoek zijn normaal, er is geen perifere eosinofilie, hetgeen een churg-straussyndroom minder waarschijnlijk maakt. De creatininemie is normaal en er is geen pathologische proteïnurie of hematurie.

Uiteindelijk wordt de diagnose *limited* vorm van granulomatosis met polyangiitis (GPA) gesteld. Patiënte wordt behandeld met methylprednisolon 64 mg/d en later in afbouw met associatie van methotrexaat 15 mg/w en sulfamethoxazole trime-

thoprim 800/160 mg 3/w, met duidelijke afname van de neusklachten (figuur 3).

BESPREKING

GPA, vroeger Wegener granulomatosis genoemd, is een *small vessel vasculitis* behorend tot de groep van de ANCA-geassocieerde vasculitiden, waartoe ook het churg-straussyndroom en microscopische polyangiitis gerekend worden.¹ Naast de vasculitis worden in de weefsels ook granulomen gevormd. Zowel door het American college of Rheumatology als door de Chapel Hill consensus conference werden diagnostische criteria opgesteld, deze werden echter nooit gevalideerd voor het gebruik in de klinische praktijk, enkel voor gebruik in klinische studies. De ANCA-serologie is niet in de criteria opgenomen. De kliniek, zoals vaak bij een systemische vasculitis, kan zeer verscheiden zijn en meerdere orgaansystemen kunnen aangetast zijn. De bovenste luchtwegen zijn bijna altijd aangetast en een necrotiserende glomerulonefritis komt vaak voor (tabel 1). De biopsie bevat slechts in 50% van de gevallen alle karakteristieken. Vooral de huidbiopsie is vaak niet conclusief. De nierbiopsie lijkt hier nog het minst aan onderhevig.

De ANCA-serologie is positief met een reactiviteit tegen PR3 in de meerderheid van de gevallen. Een anti-MPO-reactiviteit is zeldzaam, in tegenstelling tot microscopische polyangiitis (MPA).



Figuur 3.

De behandeling wordt aangepast aan de ernst en uitgebreidheid van GPA (tabel 2)¹ en omvat intensieve immuunsuppressie zodat dit vaak buiten het bestek van de dermatologische praktijk valt (tabel 3).²

LITERATUUR

1. www.vasculitis.org
2. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2007;298:655-69.

Tabel 3. Therapie GPA.

Disease State	Remission Induction		Remission Maintenance ^a		Comments
	Treatment Recommendation	Level of Evidence/Grade of Recommendation ^b	Treatment Recommendation	Level of Evidence/Grade of Recommendation ^b	
Wegener Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis					
Localized disease	Cotrimoxazole ± corticosteroids ^c	2b/B	Cotrimoxazole ± corticosteroids ^c	1b/A	
Generalized non-organ-threatening disease	Methotrexate + corticosteroids	1b/A	Methotrexate + corticosteroids	2b/B	When methotrexate is used for maintenance therapy, monitor closely for relapse.
Generalized organ-threatening disease	Pulse cyclophosphamide + corticosteroids	1a/A	Azathioprine + corticosteroids ^d	1b/A	For refractory disease, see Table 4. For patients who test positive for proteinase-3 ANCA at the time of switching to azathioprine, monitor closely for relapse. For patients with contraindications or intolerance to azathioprine, consider alternative therapy with leflunomide (1b/A), methotrexate (1b/A), or mycophenolate mofetil (4/C)
Severe renal vasculitis	Cyclophosphamide + corticosteroids + plasma exchange	1b/A	Azathioprine + corticosteroids ^d	5/D	For refractory disease, see Table 4.
Diffuse pulmonary hemorrhage	High-dose cyclophosphamide + pulse methylprednisolone	5/D	Azathioprine + corticosteroids ^d	5/D	For refractory disease, see Table 4.
	Cyclophosphamide + corticosteroids + plasma exchange	4/C			

^aIn cases of minor relapse (recurrence or new onset of non-organ- and non-life-threatening disease activity) consider adjusting immunosuppressants and/or corticosteroids.

^bLevel of evidence and grade of recommendation follow the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine definitions.²²

^cAdd cotrimoxazole to prevent infection by *Pneumocystis jiroveci* when using immunosuppressants.

^dMaintain immunosuppressants and taper corticosteroids for at least 12 to 18 months.

SAMENVATTING

We beschrijven een casus van een 39-jarige vrouw met persisterende waterige rinorroe, korstige inflammatie met infiltratie van de neusvleugels. Biopsie toont weinig specifieke inflammatie maar de ANCA-serologie is positief met een anti-PR₃-reactiviteit. Verder e internistische uitwerking is negatief. Het blijkt de enige uiting van een granulomatosis met polyangiitis te zijn.

TREFWOORDEN

granulomatosis met polyangiitis – limited Wegener – ANCA – vasculitis – neus

SUMMARY

We present a case of a 39 year old woman with persistent rhinorrhoe, crusty inflammation and infiltration of the nostrils. Biopsy shows non-specific inflammation but ANCA serology is positive with anti-PR₃ reactivity. Systemic work-up is negative. It appears to be the sole expression of a granulomatosis with polyangiitis.

KEYWORDS

granulomatosis with polyangiitis – limited Wegener – ANCA – vasculitis – nose

Acute genitale ulcera bij een jonge vrouw

H. Bouten¹, C.L.M. van Hees²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

H. Bouten

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: h.bouten@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de Spoedeisende Eerste Hulp (SEH) zagen wij in consult voor de gynaecologie een 21-jarige patiënte met sinds twee dagen bestaande forse zwelling van de schaamlippen, waarin vrijwel direct zeer pijnlijke ulcera waren ontstaan. Enkele dagen daarvoor had zij zich griepig gevoeld met keelpijn. Zij heeft eenmalig koorts van 38,5 °C gemeten waarvoor zij naproxen heeft gebruikt. Patiënte heeft enkele jaren geleden deze klachten ook gehad echter met een milder en self-limiting beloop, waarbij zonder

diagnostiek de diagnose herpessimplexvirus (HSV) werd gesteld. Patiënte heeft een vaste partner zonder klachten waarmee zij seksueel actief is, en beiden zijn niet bekend met een seksueel overdraagbare aandoening (soa). Ze had geen klachten in de mond, geen oogklachten, en heeft nooit darmklachten gehad. In de voorgeschiedenis geen bijzonderheden. Patiënte gebruikt als medicatie een orale anticonceptiepil.

Lichamelijk onderzoek

We zagen een niet-acuut zieke patiënte met een temperatuur van 36,2 °C. De labia majora en minora waren fors oedemateus, en na spreiden van de labia waren beiderzijds scherp begrensd, deels uitgeponste, confluerende (kissing) ulcera tot 3 cm met necrotisch en adherent geel membraneus beslag te zien. De deels verheven livide rand was niet ondermijnd (figuur 1 en 2). Er waren inguinaal bilateraal vergrote lymfklieren. Speculumonderzoek was niet afwijkend. Er waren geen oog-, mond- en huidafwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde een leucocytose ($16,1 \times 10^9/L$) met een C-reactief proteïne (CRP)



Figuur 1. Fors oedemateuze labia minora en majora.



Figuur 2. Uitgeponste (kissing) ulcera met livide rand en necrotisch en adherent geel beslag.

van 185. Er werd op de SEH een CT verricht onder de verdenking fasciitis necroticans. Hierop werden normale genitalia interna gezien, en er was geen subcutaan emfyseem in de weke delen van de genitalia externa of vrij vocht in de buik. Een transvaginale echo toonde geen afwijkingen. Polymerasekettingreactie (PCR) op HSV type 1 en 2, *N. gonorrhoeae* en *Chlamydia trachomatis* was negatief, evenals serologie op cytomegalovirus (CMV), HSV, humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en syfilis. IgG-anti-epstein-barrvirus (EBV) was positief, anti-IgM-EBV was negatief. Vitamine B1, B6, (actief) B12, foliumzuur, zink, ijzer, ferritine, IgA en ANA waren niet afwijkend. Urine-, ulcus-, en vaginale kweken op bacteriën, gisten en schimmels waren negatief. Histologisch onderzoek toonde een meerlagig niet-verhoornend plaveiselepitheel met spongiose en influx van neutrofiële granulocyten. Geen blaarvorming en geen virale kenmerken. In de dermis en subcutis wordt een dicht infiltraat gezien overwegend bestaand uit neutrofiële granulocyten met lymfocyten en histocyten, en enkele getromboseerde capillairen.

BELEID

Nadat aanvullend onderzoek was ingezet werd met de werkdiagnose bacteriële (super)infectie, gestart met intraveneus (IV) meropenem/clindamycine. Dit werd na twee dagen omgezet in Augmentin IV vanwege een verbeterd klinisch beeld en een genormaliseerd CRP. Antibiotica werd gestaakt nadat alle uitslagen negatief bleken. Vanwege persisterende extreme pijn en aanhoudende inflammatie werd onder de verdenking lipschützulcus met prednison 1 dd 40 mg gestart. Dit had een goed resultaat en na drie weken kon met een lokaal corticosteroid verder behandeld worden. Binnen twee maanden vond volledige heling van de ulcera zonder littekenvorming plaats. Herhaalde serologie op HSV type 1 en 2 was wederom negatief. Wel is er een blijvende mutilatie van de labia minora. Hypergranulatieweefsel (figuur 3) werd met succes behandeld met zilvernitraat en lokale corticosteroiden.

SAMENVATTING/CONCLUSIE

Acute genitale ulcera (lipschützulcus).

BESPREKING

In 1913 beschreef de Oostenrijkse dermatoloog Lipschütz een casiserie van jonge vrouwen met acute genitale ulcera, koorts en lymfadenopathie zonder duidelijke infectieuze oorzaak.¹ Dit kreeg de naam lipschützulcus en wordt tegenwoordig ook vaak acute genitale ulcera of *ulcus vulvae acutum* genoemd. Sinds het verschijnen van dit eerste artikel beperkt de literatuur zich nog steeds tot enkele casereports en -series.

Lipschützulcera kenmerken zich door acute vulvaire ulcera bij immunocompetente, vaak jonge adolescenten die in veel gevallen nog niet seksueel



Figuur 3. Volledige genezing na twee maanden met hypergranulatieweefsel.

actief zijn. Er zijn ook enkele casereports die jonge meisjes al vanaf twee maanden oud beschrijven.² De ulcera zijn meestal gelokaliseerd aan de binnenzijde van de oedemateuze labia minora (zogenoemde kissing ulcers), en gaan vaak gepaard met prodromale griepachtige verschijnselen zoals koorts, spierpijn en keelpijn.³ De ulcera hebben een self-limiting beloop. Histologie is niet specifiek en dient vooral om andere oorzaken uit te sluiten.⁴

Een deel van de patiënten maakt een acute (virale) infectie door voorafgaand of tijdens het ontstaan van de ulcera, wat de griepachtige verschijnselen verklaart. Bij veel patiënten gaat het om een acute EBV-infectie.⁴ Het zou hier gaan om een direct cytotoxisch effect op het epitheel of, meer waarschijnlijk, een immuungemedieerde reactie.³ Echter, bij een grote groep patiënten kan geen enkele infectieuze oorzaak worden aangetoond.

De differentiële diagnose is uitgebreid en omvat zowel eenmalige als recidiverende genitale ulcera (tabel 1). Een belangrijke aandoening uit de differentiële diagnose is de ziekte van Behçet waarbij vaak recidiverende diepe ulcera aanwezig zijn die met littekenvorming genezen, neurologische en gewrichtsklachten kunnen optreden, en oog- of huidafwijkingen aanwezig zijn. Vulvaire ulcera waarbij geen onderliggende oorzaak wordt gevonden, worden soms als manifestatie van major aphthosis gezien, zeker wanneer deze met orale afwijkingen gepaard gaan. Bij recidiverende, soms zelfs continu aanwezige, ernstige orale en genitale ulcera zonder systeemverschijnselen van M. Behçet wordt dit complexe aphthosis genoemd.⁸

In de meeste gevallen betreft het lipschützulcus een eenmalige episode. De diagnostiek moet dan gericht zijn op virale infecties als EBV en CMV, en andere infectieuze verwekkers (waaronder HSV) moeten worden uitgesloten. Bij recidiverende genitale ulcera moet men vooral bedacht zijn op een auto-immuunziekte zoals M. Behçet, en wordt uitgebreid aanvullend onderzoek aangeraden waaronder histologie.^{3,9} Ook een HSV-infectie dient dan opnieuw

Tabel 1. Differentiële diagnose van genitale ulcera.

Infectieus	Venerisch	Niet-venerisch
	Herpes simplexvirus Syfilis Humaan immunodeficiëntievirus Lymfgranuloma venereum	
		(Myco)bacteriën Gisten Epstein-barrvirus ⁴ Cytomegalovirus ³ Influenza A en B ^{5,6} Mazelen ⁷ Paratyphoid fever ³ Adenovirus ⁶
Auto-immuun en inflammatoir	M. Behçet M. Crohn Pyoderma gangrenosum Bulleus pemfigoid Pemphigus vulgaris Lichen planus Lichen sclerosus	
Medicamenteus	Fixed drug eruption (NSAID)* Stevens-johnsonsyndroom (SJS)/ toxische epidermale necrolyses (TEN)	
Maligniteit	Leukemie Lymfoom Extramammaire M. Paget Basaalcelcarcinoom Plaveiselcelcarcinoom	
Aphthosis (major of complex)	Idiopathisch Secundair bij ziekte of deficiëntie	
Hormonaal	Progesteron auto-immuundermatitis "Oestrogen hypersensitivity"	
Externe factor	Traumatische beschadiging Seksueel misbruik Contactallergie	

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Tabel 2. Behandeling van lipschützulcus.

Therapie	Topicaal	Oraal
Analgetica	Lidocaïne 2% -5% gel/crème, eventueel in combinatie met epinefrine (ampul)	
		Paracetamol Morfinepreparaten. NSAID's* vermijden als mogelijke trigger. ⁹
Immuunmodulerend	Klasse III-IV corticosteroid bijv. clobetasol 0.05% crème of zalf	
		Prednison Colchicine
Overig	Debridement (icm zitbadjes) Antiseptica Urinekatheter	

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs

uitgesloten te worden. Poliklinische follow-up van deze patiënten wordt daarom aanbevolen.⁹ Genezing vindt meestal plaats binnen 2 weken, maar is beschreven tot 52 dagen.¹⁰ Behandeling bestaat uit pijnstilling, het voorkomen van littekenvorming en bevorderen van genezing (tabel 2).⁹ Patiënten kunnen zo acuut ziek zijn dat ziekenhuisopname noodzakelijk is. Antibiotica en antivirale therapie worden op indicatie gebruikt. Evidence is er voor al deze behandelingen niet. Het is belangrijk om deze zeldzame vorm van genitale ulcera tijdig te herkennen zodat adequate diagnostiek wordt ingezet, en onnodige behandeling en stigmatisering wordt voorkomen bij deze groep jonge vrouwen.

Take home messages – lipschützulcus
Acute onset genitale ulcera
Jonge adolescenten of kinderen, vaak virgo
Prodromale verschijnselen als malaise, koorts en keelklachten
Diagnostiek op virale infecties (herpes simplex virus, epstein-barr virus, cytomegalovirus)
Betreft vaak één episode
Adequate pijnstilling; zo nodig aangevuld met (lokale) corticosteroiden

LITERATUUR

- Lipschütz B. *Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (ulcus vulvae acutum)*. Arch Dermatol Syph 1913;114:363-95.
- Alés-Fernández M, Rodríguez-Pichardo A, García-Bravo B, et al. *Three cases of Lipschütz vulval ulceration*. Int J STD AIDS 2010;21:375-6.
- Huppert J. *Lipschütz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women*. Dermatol Ther. 2010;23:533-40.
- Farhi D, Wendling J, Molinari E, et al. *Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study*. Arch Dermatol 2009;145:38-45.
- Wetter D, Bruce A, MacLaughlin K, et al. *Ulcer vulvae acutum in a 13-year-old girl after influenza A infection*. Skinmed 2008;7:95-8.
- Haidari G, Macmahon E, Tong C, et al. *Genital ulcers: it is not always simplex*. Int J STD AIDS 2015;26:72-3.
- Chanal J, Carlotti A, Laude H, et al. *Lipschütz genital ulceration associated with mumps*. Dermatology 2010;221:292-5.
- McCarty M, Garton R, Jorizzo J. *Complex aphthosis and Behcet’s disease*. Dermatol Clin 2003;21:41-8.
- Rosman I, Berk D, Bayliss S, et al. *Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations*. Pediatr Dermatol 2012;29:147-53.
- Huppert J, Gerber M, Deitch H, et al. *Vulvair ulcers in young females: a manifestation of aphthosis*. J Pediatr Adolesc Gynecol 2006;19:195-204.

SAMENVATTING

Het lipschützulcus, ook wel *acute genitale ulcera* of *ulcus vulvae acutum* genoemd, is een zeldzame aandoening. Jonge, immunocompetente, vaak niet-seksueel actieve vrouwen presenteren zich met acute pijnlijke genitale ulceraties en systemische verschijnselen, al dan niet in associatie met acute virale infecties zoals het epstein-barrvirus. De diagnose wordt gesteld nadat andere oorzaken van genitale ulcera zijn uitgesloten. Behandeling is ondersteunend, anti-inflammatoir en gericht op adequate pijnstilling.

TREFWOORDEN

vulvaire ziekten – aphthosis – acute genitale ulcera – lipschützulcus – ulcus vulvae acutum

SUMMARY

Lipschütz ulcer, also called *acute genital ulcers* or *ulcus vulvae acutum*, is a rare disease that presents mostly as a single episode of acute genital ulcers with systemic symptoms in young, immunocompetent non-sexually active females. There may be an association with acute viral infections such as Epstein Barr virus. Diagnosis is by exclusion of other causes of genital ulcers. Supportive management is supplemented by (topical) corticosteroids and adequate pain relief.

KEYWORDS

vulvair disease – aphthosis – acute genital ulcers – Lipschütz ulcer – ulcus vulvae acutum

Gelokaliseerde sclerodermie met onderliggende myositis

S. Dekeyser¹, S. De Schepper², J. Veramme¹, M. Haspeslagh³, K. Vossaert⁴, M. Van de Kerckhove⁴, S. Lanssens⁴

¹ Aios dermatologie, Dermatologie Maldegem

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ Gent

³ Anatoom-patholoog, Dermpat Ardooie

⁴ Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

Correspondentieadres:

Dr. Sam Dekeyser

Dermatologie Maldegem

Stationsstraat 92

B-9990 Maldegem

E-mail: sam.dekeyser@gmail.com

Een dame van 29 jaar presenteert zich met sinds twee maanden een blauwpaarse verkleuring met verminderde gevoeligheid ter hoogte van de linkervang. Zij vermeldt ook twee loszittende kiezen aan de linkerkzijde.

Enkele maanden voordien had zij een periode van gezichtsverlies ter hoogte van het linkeroog, snel opklarend na gebruik van Terracortril gedurende vier dagen. Verdere systeemanamnese is negatief.

Een eerste biopt toont een gemengde deels granulomateuze dermatitis met forse begeleidende lymfocyttaire ontsteking, in eerste instantie compatibel



Figuur 1. Sclerotische zone ter hoogte van de linkervang.

met een chronisch infectieus proces. Aanvullende kleuringen konden echter geen infectieus agens aantonen. Voor de differentiële diagnose dient een interstitiële granulomateuze dermatitis in het kader van een systeempathologie te worden overwogen.

Een brede uitwerking werd verricht om de granulomen te kunnen verklaren. Een bloedafname toont negatieve titers voor *Borrelia burgdorferi*. PBO, ACE-spiegel, ANF en schildklier testen zijn normaal. Een RX- en CT-thorax om een onderliggende sarcoïdose uit te sluiten zijn normaal. Een mantouxtest is negatief.

Een proefbehandeling met mometasonfuroaat 0,1% lipofiele crème en minocycline brengt geen beterschap.

Een tweede biopt toont eerder een beeld van dense lymfocyttaire aggregaten en hoogdermaal een zich instellende bandvormige sclerose.

Ter uitsluiting van een seronegatieve ziekte van Lyme werd doxycycline 100 mg 2dd gedurende twintig dagen toegediend, zonder beterschap.

Intussen ontwikkelt patiënte een atrofie sclereuze zone bij de linkermondhoek. Reumatologische uit-



Figuur 2. Status na verwijderen van loszittende kies in de linkeronderkaak.

werking is negatief voor systemische sclerose. Een derde biopsie ter hoogte van de lip toont een atrofische hoogdermale fibrosclerose met onderliggende lymfocytair dermatitis en myositis. Een aanvullend bloedonderzoek toont eosinofilie en normale CK's.

Een maand later ontwikkelt zij spierpijnen en problemen bij het kauwen. Een MRI toont myositis rondom het linkerkaakgewricht. Een behandeling met perorale corticoiden en methotrexaat werd opgestart.

BESPREKING

Alle elementen samen genomen gaat het hier om een gelokaliseerde sclerodermie met geassocieerde myositis. Dit is een zeldzaam subtype van gelokaliseerde sclerodermie waarvan zover bekend slechts tien gevallen in de literatuur zijn beschreven.¹

Gelokaliseerde sclerodermie betreft een idiopathische inflammatoire aandoening waarbij de huid en onderhuidse weefsels gaan verdikken zonder systemische aantasting (zoals bij systemische sclerose).

De aandoening dient gedifferentieerd te worden van het parry-rombergsyndroom. In deze aandoening staat de hemifaciale cutane atrofie (in plaats van sclerose) op de voorgrond, meestal rondom één of

meerdere dermatomen van de trigeminus, en kan er aantasting zijn van subcutis, spieren, bot en kraakbeen, en zelfs letsels in de mond.^{2,3}

CK-waarden en ANF-titers zijn beide in slechts 50% van de gevallen gestoord.¹ De myositis doet zich doorgaans voor in de regio van de aangetaste huid en/of subcutis. De CK-waarden zijn vaak negatief omdat de hoeveelheid betrokken spierweefsel doorgaans beperkt is, het infiltreert perimysiaal gelegen en er geen spier necrose optreedt.¹

Bij een actieve inflammatie is een behandeling noodzakelijk om blijvend spierverslies tegen te gaan. Behandelingsmogelijkheden betreffen meestal systemische corticoiden en methotrexaat, al dan niet in combinatie. Alternatieven zijn D-penicillamine, azathioprine en hydroxychloroquine.¹

LITERATUUR

1. Zivkovic SA, Freiberg W, Lacomis D, Domisc RT, Medsger TA. Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:425-30.
2. Tolkachjov SN, Patel NG, Tollefson MM. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:39.
3. Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszal E, Mandera M. Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006;22:409-15.

SAMENVATTING

Een dame van 29 jaar ontwikkelt in de loop van één jaar tijd verschillende inflammatoire en nadien sclerotische letsels in het gelaat en de hals, uiteindelijk gepaard gaand met spierpijn t.h.v. het kaakgewricht. Verschillende biopsies waren noodzakelijk om een sclerodermie met onderliggende myositis aan te tonen. Dit betreft een zeer zeldzame entiteit waarvan slechts 10 gevallen zijn beschreven. De meest gebruikte behandelingen zijn perorale corticoiden en methotrexaat.

TREFWOORDEN

gelokaliseerde sclerodermie – myositis – Parry-Romberg

SUMMARY

During the course of one year, a 29-year old woman developed several initially inflammatory and later more sclerotic lesions in the face and neck, and eventually myalgia in her jaw. Several biopsies were needed to establish the diagnosis of a scleroderma with underlying myositis. This is a very rare entity, only 10 cases have been described. Mainly oral corticosteroids and methotrexate are used to treat for this condition.

KEYWORDS

localized scleroderma – myositis – Parry-Romberg

‘Verborgen blaren’

E.A. Dowlatshahi¹, K. Munte², M.B.A. van Doorn³

¹ Aios dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
² Dermatoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
³ Dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:
 E.A. Dowlatshahi
 Erasmus Medisch Centrum
 Burgemeester s'Jacobplein 51
 3015 CA Rotterdam
 Telefoon: 010 7040110
 E-mail: e.dowlatshahi@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 77-jarige man werd gezien op de polikliniek Dermatologie van het Erasmus MC met sinds een half jaar langzaam progressieve jeukende, nattende en onwelriekende huidafwijkingen ter plaatse van de liezen en de navel (figuur 1). Hij stoorde zich aan de geur van de pussende huidafwijkingen, die steeds ondraaglijker werd. Daarnaast had hij sinds enkele maanden pijnlijke, gezwollen lippen die het eten van vast voedsel bemoeilijkte (figuur 2). Hij was hierdoor naar eigen zeggen in de afgelopen zes maanden ongeveer 7 kg afgevallen. De verdere tractsanamnese was niet afwijkend. Zijn voorgeschiedenis vermeldde astma bronchiale, hypertensie, angina pectoris, prostaathypertrofie en een poliepopperatie van de sinus frontalis. Hij werd behandeld met isosorbidedimonitrat, metoprolol, tamsulosine, flixonase, seretide, desloratadine en bactroban neuszalf.

Histologisch onderzoek elders toonde een beeld passend bij een sterk geïmpetiginiseerd eczeem. Een banale kweek toonde verschillende bacteriën (waaronder *Staphylococcus aureus*, hemolytische streptokokken groep G en *Acinetobacter lwoffii*). Patiënt werd behandeld met Ciproxin en Augmentin zonder duidelijke verbetering van de huidafwijkingen. In een tweede biopsie werden veel plasmacellen gezien waardoor ook een plasmocytom werd overwogen. Gezien de uitgebreidheid van de laesies, onduidelijke diagnose en falen van de ingestelde therapie werd patiënt doorverwezen naar het Erasmus MC voor verdere diagnostiek en behandeling.

Lichamelijk onderzoek

We zagen een slanke patiënt met huidtype 2 volgens Fitzpatrick met opvallende gezwollen, erosieve lippen met daarbij enkele ragaden en crustae. Rondom de navel en ter plaatse van de liezen sterk foetide, scherp begrensde, erythemateuze, nattende, papillomateuze plaques. Bij verder lichamelijk onderzoek waren er geen huidafwijkingen. De lymfeklieren in de hals, oksels en liezen waren niet palpabel.

In de differentiële diagnose werden pyodermatitis/pyostomatitis vegetans, verrucoseus carcinoom, reuzen condylomata acuminata (van Buschke en Löwenstein) en pemphigus vegetans overwogen.

Diagnostiek

Er werd een tweetal huidbiopsies afgenomen voor histopathologisch onderzoek (lesionaal) en direct immunofluorescentieonderzoek (perilesionaal). Daarnaast werd serum afgenomen voor indirect immunofluorescentieonderzoek en antistoffenbepaling. De diagnostiek werd verricht in het UMC Groningen.

Algemeen bloedonderzoek toonde een licht verhoogde bezinking van 47 mm/h en milde eosinofilie (12,8% van de leukocyten). Histopathologisch onderzoek toonde een verbreed epidermis met psoriasiform verlengde retelijsten met focaal geringe hyper-



Figuur 1. Vegetatieve plaques rondom de navel en ter plaatse van de liezen.



Figuur 2. Erosieve cheilitis.

granulose en hyperkeratose met focaal parakeratose en een zeer uitgebreid dermaal gemengdcellig infiltraat met eosinofielen, neutrofielen, plasmacellen en lymfocyten. Er werd geen acantholyse gezien. Direct immunofluorescentieonderzoek van perilesionale huid toonde ICS (intercellulaire substantie) afzettingen van IgG en C3. In de indirecte immunofluorescentie waren anti-ICS en IgG-autoantistoffen positief, de rattenblaas en de zoutsplit waren negatief. Serum ELISA toonde IgG-antilichamen tegen desmogleine 3. Er werden geen plakine antistoffen gevonden.

DIAGNOSE

Het klinisch beeld van intertrigineuze vegetatieve plaques, positief immunofluorescentieonderzoek met antistoffen tegen desmogleine 3 passen bij pemphigus vegetans.

BESPREKING

Pemphigus vegetans is een zeldzaam subtype van pemphigus vulgaris en vertegenwoordigt 1-2% van de pemphiguspatiënten.

In het verleden werd onderscheid gemaakt tussen twee vormen van pemphigus vegetans, genoemd naar twee auteurs die voor het eerst deze aandoeningen hebben beschreven:^{1,2}

- het neumantype (beschreven in 1876), begint meestal zoals pemphigus vulgaris met slappe blaren die ruptureren en pussende vegetatieve plaques vormen
- het hallopeautype (beschreven in 1889), ook genoemd pyodermite végétante, wordt gekenmerkt door pustulaire afwijkingen die overgaan in geïnfecteerde erosieve laesies die confluëren tot vegetatieve plaques.

Tegenwoordig is deze indeling verlaten omdat de twee klinische subtypes niet verschillen in pathogenese maar waarschijnlijk meer gebaseerd zijn op de individuele huidreactie van de patiënt.³

De diagnostiek van pemphigus vegetans berust voornamelijk op immunofluorescentieonderzoek van perilesionale huid en serum. Bij direct immunofluorescentieonderzoek worden deposities van IgG en C3 rond de keratinocyten gezien en de serum ELISA toont antilichamen tegen Dsg 1 en/of Dsg 3.

Pemphigus vegetans is weliswaar een variant van pemphigus vulgaris, maar suprabasale acantholyse in de histologie (hoofdkenmerk van pemphigus vulgaris) wordt soms alleen in een vroeg stadium van de ziekte gezien. Nadien is het niet meer zichtbaar, mogelijk door de hyperplasie en acanthose van de epidermis die verruceus of papillomateus kan zijn. In de literatuur zijn meerdere casereports gepubliceerd over pemphigus vegetans. In een van de grotere retrospectieve caseseries met zeventien patiënten concluderen de auteurs dat pemphigus vegetans vaak begint bij de orale mucosa. Bij de meeste patiënten waren vervolgens ook andere gebieden aangedaan, met name de intertrigineuze huid.

Daarnaast waren jeukklachten vaak aanwezig en de pijnlijke orale laesies resulteerden in gewichtsverlies door verminderde intake. De gemiddelde duur van genezing van de huidafwijkingen onder systemische behandeling bedroeg 24 ± 9 dagen. Deze systemische behandeling was geassocieerd met een aanzienlijke mortaliteit; drie patiënten (18%), die onder behandeling waren met systemische corticosteroiden overleden, twee aan bacteriële sepsis en een ten gevolge van een longembolie.⁴



Figuur 3. Status na behandeling, met postinflammatoire hyperpigmentatie.

De behandeling van pemphigus vegetans is vergelijkbaar met de behandeling van pemphigus vulgaris en bestaat uit systemische corticosteroiden tot 1 mg/kg/dag al dan niet samen met een corticosteroidsparend middel zoals azathioprine, mycofenolaatmofetil of ciclosporine.

Onze patiënt had zeer therapieresistente huidafwijkingen die niet reageerden op prednison 1mg/kg als monotherapie. Na toevoegen van azathioprine ontwikkelde hij forse levertestafwijkingen en de huidafwijkingen waren progressief onder een hoge dosering mycofenolaatmofetil. Derhalve werd gestart met dapson en rituximab i.v. (monoclaal antilichaam gericht tegen CD20) met goed resultaat (figuur 3). Op dit moment is patiënt in remissie met rituximab infusen om de zes maanden en als onderhoud dapson 100 mg/dag en lage dosis prednison.

CONCLUSIE

Bij pemphigus vegetans zijn er klinisch vaak geen blaren zichtbaar, wat kan leiden tot een zekere 'doctor's delay' omdat in de differentiële diagnose niet aan blaarziekte wordt gedacht. Herkenning van dit zeldzame ziektebeeld is daarom van groot belang om de juiste diagnostiek in te zetten en daarmee patiënt tijdig en adequaat te kunnen behandelen.

LITERATUUR

1. King DF, Holubar K. History of pemphigus. *Clin Dermatol* 1983;1:6-12.
2. Stanley JR. Pemphigus. In Wolff K, Goldsmith LA, Kartz SI et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, 2008:459-68.
3. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clinics in Dermatology* 2015;33:471-6.
4. Zarea I, et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1160-7.

SAMENVATTING

Een 77-jarige man presenteerde zich op de polikliniek met sinds zes maanden verdikte, nattende en slecht riekende huidafwijkingen periumbilicaal en ter plaatse van de liezen, en erosieve afwijkingen van de lippen. Immuno-histochemie van perilesionale huid en serum ELISA pasten bij pemphigus vegetans, een zeldzaam subtype van pemphigus vulgaris. De huidafwijkingen zijn in remissie na behandeling met rituximab in combinatie met dapson en lage dosis prednison.

SUMMARY

A 77-year-old man presented with a 6-month history of thick, oozing, foul-smelling skin lesions in the groins and around the umbilicus and erosions on the lips. Immunofluorescence of perilesional skin was consistent with pemphigus vegetans, a subtype of the blistering disease pemphigus vulgaris. The lesions went into remission with rituximab in combination with Dapsone and low-dose prednisone.

Café au lait-maculae, axillaire freckling en een variant in het NF1-gen

M.L. Grijzen¹, L.M. Messiaen², R. van Doorn³

- ¹ *Aios Dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*
² *Moleculaire geneticus, afdeling Genetica, Universiteit van Alabama, Birmingham, Alabama, Verenigde Staten*
³ *Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

Correspondentieadres:
 Marlous Grijzen
 E-mail: m.l.grijzen@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 26-jarige vrouw afkomstig uit Kaapverdië werd naar onze polikliniek verwezen voor behandeling van chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE) waarmee zij sinds 2010 bekend was. Bij het lichamenlijk onderzoek vielen ons naast de bekende CDLE-huidafwijkingen, verschillende gehypopigmenteerde, gedepigmenteerde en gehyperpigmenteerde maculae op (figuur 1). De gedepigmenteerde maculae waren scherp begrensd, grillig van vorm en gelokaliseerd op het abdomen en rondom de knieën. Er was tevens sprake van een witte haarlok centraal op het voorhoofd. Daarnaast had patiënte multipele (> 5) scherp begrensde café au lait-maculae (CALM's) in grootte variërend van 0,5 tot 5 cm verspreid over het lichaam en intertrigineuze freckling. Er werden geen neurofibromen gezien, lischnoduli waren in het verleden door de oogarts

uitgesloten en er was geen sprake van gehoorverlies. Anamnestic waren de depigmentaties reeds vanaf de geboorte aanwezig en niet progressief en waren er verschillende familieleden, waaronder haar oma, vader, broer, dochter en nicht, bij wie deze pigmentafwijkingen aanwezig waren. Haar broer, dochter en nicht werden vervolgens op onze polikliniek onderzocht en bleken soortgelijke huidafwijkingen te hebben. Bij haar broer was echter alleen sprake van subtiele poliosis in combinatie met CALM's en intertrigineuze freckling en waren er geen de- of hypopigmentaties aanwezig.

BESPREKING

Wij beschrijven een patiënt en meerdere familieleden met fenotypische kenmerken van zowel piebaldisme als neurofibromatose type 1 (NF1) dan wel het legiusyndroom. Piebaldisme is een zeldzame pigmentstoornis gekenmerkt door congenitale poliosis en gehypo- en gedepigmenteerde maculae op de ventrale zijde van de romp en het midden van de extremiteiten die vanaf de geboorte aanwezig zijn. De aandoening wordt autosomaal dominant overgeërfd en is niet geassocieerd met extracutane symptomen. Het komt voor bij 1:40.000 Kaukasische personen. Piebaldisme ontstaat in de meeste gevallen door een inactiverende mutatie in het *KIT*-proto-oncogen op chromosoom 4q12, dat codeert voor een tyrosinekinasereceptor met een rol bij de migratie en differentiatie van melanoblasten tijdens de embryogenese. Een mutatie in deze receptor ver-



Figuur 1. Klinische kenmerken van onze patiënte. A. Café au lait-maculae (CALM's), B. Axillaire freckling en meerdere kleine CALM's, C. Poliosis, D. Rondom de beide knieën grillig gevormde depigmenteerde maculae met hierin eilandjes van (hyper)pigmentatie. Tevens enkele CALM's zichtbaar.

oorzaakt een defect in de proliferatie of migratie van melanocytvoorlopercellen uit de neurale lijst en zo tot afwezigheid van melanocyten in ventraal gelegen huidarealen.

NF1 is één van de meest voorkomende autosomaal dominante erfelijke aandoeningen met een prevalentie van 1:3000. Het syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het NF1-gen op chromosoom 17q11.2 en wordt gekenmerkt door onder andere > 5 CALM's, intertrigineuze freckling, (plexiforme) neurofibromen, lischnoduli en/of nervus opticus glioom. Het legiusyndroom overlapt sterk met NF1. Het wordt gekenmerkt door multiële CALM's en freckling maar andere typische NF1-symptomen, zoals neurofibromen, lischnoduli of opticus glioom, ontbreken. Patiënten met het legiusyndroom vertonen vaker lipomen, macrocefalie, leerproblemen, ADHD en/of een ontwikkelingsachterstand. Circa

2-4% van de patiënten gediagnosticeerd met NF1 heeft eigenlijk het legiusyndroom.^{1,2} De aandoening wordt autosomaal dominant overgeërfd en werd in 2007 beschreven door prof. Legius aan de Katholieke Universiteit in Leuven. Het legiusyndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het SPRED1-gen.³ Dit gen onderdrukt activiteit van het Ras/mitogen activated protein kinase (MAPK)-signaalpad. Een mutatie in SPRED1 leidt tot hyperactiviteit van het Ras/MAPK-signalpad en zou mogelijk het ontstaan van CALM's verklaren.

Voor de differentiële diagnose overwogen wij bij onze patiënte het voorkomen van piebaldisme in combinatie met NF1 op basis van de NF1-diagnostische criteria. Echter is de cosegregatie van twee betrekkelijk zeldzame genodermatosen in één familie onwaarschijnlijk. Patiënte werd naar de klinisch geneticus verwezen voor NF1-mutatietest.

Er werd een heterozygote *unclassified* variant gevonden: c.1972C>T; p.Leu658Phe (NM_000267.3). Aangezien *KIT*-mutatieanalyse niet wordt aangeboden in Nederland, werd bloed van onze patiënte, haar broer en haar nicht afgenomen en verstuurd naar de Universiteit van Alabama, Birmingham in de Verenigde Staten voor DNA-onderzoek van in totaal drie genen, namelijk *KIT*, *NF1* en *SPRED1*. Alle drie personen bleken drager te zijn van dezelfde *KIT*-mutatie: c.2371A>G, resulterend in een substitutie van glycine voor arginine (p.Arg791Gly) in een kinasedomein. De *NF1*-variant bij patiënte werd bevestigd. Er werden geen *NF1*-varianten bij de anderen gevonden. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat p.Leu658Phe een pathogene mutatie betreft. In geen van de drie personen werd een *SPRED1*-mutatie gevonden. Op basis van deze bevindingen concludeerden wij dat er bij onze patiënte sprake was van een bijzondere variant van piebaldisme en geen *NF1*. De hierboven beschreven *KIT*-mutatie werd reeds eerder gerapporteerd en betrof ook een familie afkomstig van Kaapverdië.⁴ Bij deze familie was sprake van piebaldisme in combinatie met *CALM*'s. Het voorkomen van freckling werd niet beschreven.

In de literatuur zijn verschillende casereports gepubliceerd die het gezamenlijk voorkomen van piebaldisme en *NF1* beschrijven⁵⁻⁹, waaronder ook een meisje van Kaap Verdische afkomst.⁶ Opvallend is dat net als bij onze casus in geen van deze patiënten neurofibromen werden geconstateerd, hoewel het ontstaan hiervan niet geheel is uitgesloten op jonge leeftijd (3-17 jaar), bij één patiënt lischnoduli en scoliosis werd gezien⁸ en überhaupt slechts bij één patiënt *NF1*-genonderzoek was gedaan waarbij er geen mutaties werden gevonden⁹. Recente studies beschrijven echter dat piebaldisme in zeldzame gevallen gepaard kan gaan met *CALM*'s en freckling.¹⁰⁻¹² Dit is mogelijk afhankelijk van de specifieke locatie van de mutatie in het *KIT*-gen.¹⁰ Het *KIT*-receptoreiwit kan direct binden aan *SPRED1* en dit eiwit activeren. Er wordt verondersteld dat mutaties in het *KIT*-gen kunnen resulteren in een defect tyrosinekinasereceptoreiwit dat het *SPRED1*-eiwit onvoldoende stimuleert waardoor het Ras/MAPK-sigtaalpad onvoldoende wordt geremd. De verhoogde activatie van het Ras/MAPK-sigtaalpad die hiervan het gevolg is, verklaart het klinisch gecombineerde beeld van piebaldisme met *CALM*'s en axillaire en/of inguinale freckling.¹⁰

CONCLUSIE

Concluderend is bij deze familie, en naar alle waarschijnlijkheid bij de eerder gerapporteerde

casuïstiek⁵⁻⁹, sprake van een bijzondere fenotypische variant van piebaldisme, en geen *NF1*. Mogelijk is de locatie van de specifieke genmutatie op het *KIT*-eiwit bepalend voor de ontwikkeling van gedepigmenteerde maculae en *CALM*'s. Het voorkomen van de *CALM*'s wordt verklaard door het verlies van de *KIT*-tyrosinekinasefunctie en de gevolgen daarvan op *SPRED1* en het Ras/MAPK-sigtaalpad. Bij patiënten met vergelijkbare overlappende kliniek is zorgvuldig klinisch genetisch onderzoek van groot belang om het onderscheid tussen piebaldisme en *NF1* te kunnen maken.

LITERATUUR

- Messiaen L, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of Neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009;302:2111-8.
- Pasmant E, Parfait B, Luscan A, et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: what can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations? *Eur J Hum Genet* 2015;23:596-601.
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in *SPRED1* cause a neurofibromatosis-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39:1120-6.
- Spritz RA, Holmes SA, Itin P, Kuster W. Novel mutations of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1993;101:22-5.
- Park SY, Kim HJ, Ahn SK. Piebaldism with neurofibromatosis type 1: a familial case. *Ann Dermatol* 2014;26:264-6.
- Angelo C, Cianchini G, Grosso MG, Zambruno G, Cavalieri R, Paradisi M. Association of piebaldism and neurofibromatosis type 1 in a girl. *Pediatr Dermatol* 2001;18:490-3.
- Chang T, McGrae JD, Hashimoto K. Ultrastructural study of two patients with both piebaldism and neurofibromatosis 1. *Pediatr Dermatol* 1993;10:224-34.
- Tay YK. Neurofibromatosis 1 and piebaldism: a case report. *Dermatol* 1998;197:401-2.
- Duarte A, Mota A, Baudrier T, et al. Piebaldism and neurofibromatosis type 1: family report. *Dermatol Online J* 2010;16(1): 11.
- Chiu YE, Dugan S, Basel D, Siegel DH. Association of piebaldism, multiple cafe-au-lait macules, and intertriginous freckling: clinical evidence of a common pathway between *KIT* and sprouty-related, ena/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology-1 domain containing protein 1 (*SPRED1*). *Pediatr Dermatol* 2012;1-4.
- Stevens CA, Chiang P, Messiaen LM. Cafe-au-lait macules and intertriginous freckling in piebaldism: clinical overlap with Neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012;1195-9.
- Spritz RA, Itin PH, Gutmann DH. Piebaldism and neurofibromatosis type 1: horses of very different colors. *J Invest Dermatol* 2004 122(2):xxxiv-xxxv.

Erytromelalgie door inname van amfetaminen

C. Hermans¹, H. Boonen²

*Aios dermatologie, dienst Dermatologie, UZ Leuven
Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Heilig Hart
Ziekenhuis Mol*

Correspondentieadres:

Hugo Boonen

Laarsveld 21

2440 Geel

E-mail: hugo@hboonen.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 22-jarige vrouw, met een voorgeschiedenis van anorexia nervosa op 16-jarige leeftijd, werd in mei 2015 naar ons verwezen door de neuroloog wegens een persisterend branderig gevoel in beide handen en voeten sinds enkele maanden. Daarnaast had ze al een paar dagen last van rode ogen, die pijnlijk waren bij oogbewegingen. De familiale anamnese bleef negatief. Bij klinisch onderzoek zagen we inderdaad erg rode handpalmen en voetzolen en rode sclerae. De vinger- en teentoppen vertoonden acrocyanose en er waren verschillende erosies zichtbaar, vermoedelijk door manipulatie van de huid. Op de strekzijde van de knieën zagen we een beeld van livedo reticularis.

Er werd een EMG aangevraagd en bloed- en urinstalen afgenomen. Een oftalmologisch onderzoek toonde een bilaterale uveïtis. Het EMG was normaal, maar de resultaten van de bloedafname

toonden een lichte trombocytose, een beperkte stijging van het CRP en de sedimentatiesnelheid en positieve koude agglutinenen. Omdat patiënte erg gespannen was, voerden we een toxicologisch onderzoek uit dat positief was voor amfetaminen en benzodiazepines. Dit laatste is te verklaren door de sporadische inname van benzodiazepines vanwege hypernervositeit. We voerden een provocatietest uit met warm water; al na een paar minuten kreeg ze last van een erg pijnlijk en branderig gevoel in beide handen en voeten.

Omdat erytromelalgie vermoed werd, werd aspirine voorgeschreven aan een maximale dosis van drie gram per dag in combinatie met een protonpompinhibitor. We schreven ook een sterk lokaal steroïd voor om de inflammatie te remmen. Toen de resultaten van het toxicologisch onderzoek binnenkwamen, werd patiënte ook gecontacteerd om het gebruik van amfetaminen stop te zetten. Onder deze behandeling werd al na enkele dagen een spectaculaire verbetering gezien van de symptomen.

BESPREKING

Erytromelalgie is een erg zeldzame aandoening, die gekenmerkt wordt door aanvallen van brandende pijn, roodheid, zwelling en soms oedeem van de huid van de onderbenen, voeten en/of handen. De ziekte wordt getriggerd of verergerd door blootstelling aan hitte (warmte-intolerantie) of door inspanning, druk, slapeloosheid of stress.



Figuur 1. Acrocyanose na het uitvoeren van een provocatietest in een warm bad.



Figuur 2. Bilaterale uveïtis bij een 22-jarige vrouw met erytromelalgie na inname van amfetaminen.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire erytromelalgie. Primaire erytromelalgie kan familiaal of sporadisch voorkomen. De familiale vorm begint meestal op jonge leeftijd en wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het SCN9A-gen, die codeert voor een spanningsgeschakeld natriumkanal. De oorzaken van secundaire erytromelalgie zijn weergegeven in onderstaande tabel.

De pathofysiologie van erytromelalgie is onvoldoende begrepen. Bij de erfelijke vorm zorgt een mutatie in het SCN9A-gen voor een slechte werking van het spanningsgeschakeld natriumkanal. Dit veroorzaakt een overmatige prikkelbaarheid van perifere sensorische en sympathische neuronen, die respectievelijk verantwoordelijk zijn voor de intense pijn en de gestoorde regeling van de bloedvatjes in de huid met roodheid, warmte en oedeem tot gevolg. Normaal wordt de thermoregulatie in stand gehouden doordat de thalamus de temperatuur meet en bij een te hoge of te lage temperatuur dit signaal via sympathische zenuwen doorgeeft aan de cutane bloedvaten, die op hun beurt respectievelijk zorgen voor vasodilatatie of vasoconstrictie. Dit proces lijkt verstoord te zijn bij patiënten met erythromelalgie.

Erytromelalgie kan uitgelokt worden door bepaalde geneesmiddelen. In de meeste gevallen gaat het om calciumantagonist of ergotaminederivaten, zoals ticlopidine, pergolide en bromocriptine, maar ook jodiumhoudende contrastmiddelen, bepaalde vaccins en norefedrine werden reeds eerder gerapporteerd als oorzakelijke factoren. Erytromelalgie op amfetaminen werd nog niet gerapporteerd, maar wel op norefedrine, een afbraakproduct van amfetamine.² Amfetamine stimuleert de vrijzetting van noradrenaline en adrenaline. Deze verhoogde vrijzetting kan aanleiding geven tot vasoconstrictie en een verminderde bloeddorstrooming, waardoor een raynaudfenomeen of livedo reticularis uitgelokt kan worden.³ Amfetaminen verhogen ook het risico op trombotische fenomenen.

Erytromelalgie blijft tot op de dag van vandaag een uitsluitingsdiagnose. Een grondige anamnese en evaluatie van de symptomen is dan ook primordiaal. Toch wordt vaak vergeten om ook het gebruik van medicatie na te vragen. Deze casus onderstreept het belang van een goede medicamenteuze anamnese en een eventuele toxicologische screening naar het gebruik van bepaalde drugs. Bij twijfel kan een provocatietest uitgevoerd worden.

Patiënten met erytromelalgie kunnen het best warmte vermijden en ze merken een duidelijke verlichting van de pijn bij afkoeling. Bij secundaire erytromelalgie wordt de geassocieerde onderliggende aandoening behandeld of het oorzakelijk medicament gestopt. Overige behandelingen zijn symptomatisch.

Tabel. Meest voorkomende oorzaken van secundaire erytromelalgie (gebaseerd op referentie¹).

1) Hematologische aandoeningen	Polythemia vera Essentiële trombocytose Chronische myeloïde leukemie
2) Auto-immuunziekten	Reumatoïde artritis Systeemlupus Vasculitis
3) Cardiovasculaire ziekte of embolen	Atherosclerose Diabetes Hypercholesterolemie
4) Musculoskeletaal/neurologisch	Ischias Nek- of rugtrauma Carpaletunnelsyndroom Multiple sclerose
5) Geneesmiddelen	Joodhoudende contrastmiddelen Vaccins (influenza, hepatitis) Calciumblokkers: nifedipine, felodipine, nicardipine Pergolide Ticlopidine Bromocriptine Norefedrine Amfetamine
6) Infecties/andere	Aids Syfilis Carcinomen Toxines van paddenstoelen Kwikintoxicatie

CONCLUSIE

We beschrijven voor het eerst een geval van erytromelalgie uitgelokt door amfetaminen bij een jonge vrouw. Amfetaminen kunnen aanleiding geven tot ernstige vasoconstrictie en zo de doorbloeding van de acrale lichaamsdelen in het gedrang brengen. Ze werken ook klontervorming in de hand, waardoor een bloedplaatjesmedieerde erytromelalgie uitgelokt kan worden. Behandeling met acetylsalicylzuur is dan aangewezen.

LITERATUUR

- Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 841-7.
- Wagner DR, Spengel F, Middeke M. Erythromelalgia unmasked during norefedrine therapy: a case report. *Angiology* 1993;44:244-7.
- Syed MH, Moore TL. Methylphenidate and dextroamphetamine-induced peripheral vasculopathy. *J Clin Rheumatol* 2008;14:30-3.

SAMENVATTING

Erytromelalgie is een zeldzaam neurovasculair pijnsyndroom dat gekenmerkt wordt door een episodische zwelling en roodheid van de onderste ledematen, voeten en/of handen. De ziekte kan primair voorkomen door een mutatie in het SCN9A-gen, dat codeert voor het spanningsgeschakeld natriumkanaal, of secundair aan polycythemia vera, essentiële trombocytose, hypercholesterolemie of bepaalde auto-immuunziekten. Ook medicatie met een vasculaire weerslag kan aanleiding geven tot erytromelalgie. We beschrijven voor het eerst een geval van erytromelalgie uitgelokt door amfetaminen bij een jonge vrouw.

TREFWOORDEN

erytromelalgie – amfetaminen – vasoconstrictie

SUMMARY

Erythromelalgia is a rare neurovascular pain syndrome which is characterized by episodic redness and swelling of the lower limbs, feet and/or hands. Erythromelalgia may occur primarily due to a mutation in the SCN9A gene encoding a voltage-gated sodium channel or secondary due to polycythemia vera, essential thrombocytosis, hypercholesterolemia or certain autoimmune disorders. Erythromelalgia can also be provoked by medication that affects the vascular system. We describe for the first time a case of erythromelalgia triggered by amphetamines in a young woman.

KEYWORDS

erythromelalgia – amphetamines – vasoconstriction

Polymorfe lichterruptie (PLE)? No way!

C. Naeyaert¹, S. Lanssens², M. Van De Kerkhove², K. Vossaert²

¹ Aios Dermatologie, Dermatologie Maldegem

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

Correspondentieadres:

Charlotte Naeyaert

E-mail: charlotte.naeyaert@ugent.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In april 2015 zien we op ons spreekuur een 34-jarige vrouw met hevig jeukende huidletsels na de minste zonnebloomstelling. Deze letsels begonnen op 18-jarige leeftijd, maar verergerden progressief de laatste

drie jaar. Herhaaldelijk werd de diagnose *polymorphic light eruption* (PLE) vooropgesteld. Geen van de klassieke behandelingen (zonnebescherming, lichttherapie, hydroxychloroquine of voedsel supplementen) gaven resultaat.

De letsels persisteren gedurende de volledige lente- en zomerperiode en ontstaan elk jaar vroeger, waardoor dit psychisch zeer zwaar is voor de patiënte. De



Figuur 1. Erythem, desquamatie en excoriaties op het distale 1/3 van de neus.



Figuur 2. Erythemateuze papels, geëxcorieerde papels, crustae en littekenvorming op de strekzijde van de rechtervoorarm en handrug.

familiale anamnese is negatief voor fotodermatosen. Als medicatie neemt ze sporadisch ibuprofen in voor migraine. Verder heeft ze een levonorgestrel secreterend spiraal (Mirena®). Klinisch onderzoek op het ogenblik van een exacerbatie toont polygonale glanzende papels in de halsstreek, hemorrhagische crustae op de strekzijde van de armen, erytheem en desquamatie van de neustop en een ernstige cheilitis (figuur 1 en 2). De diagnose PLE lijkt ons onwaarschijnlijk wegens (1) het persisteren van de huidletsels gedurende de zomerperiode, (2) het atypische klinisch beeld en distributie van de letsels en (3) het uitblijven van reactie op de behandelingen. Voor de differentiële diagnose wordt gedacht aan porfyria cutanea tarda, pseudoporfyrie (op ibuprofen of levonorgestrel) of prurigo solaris. Onderzoek op bloed, urine, feces en een biopsie tonen geen argumenten voor porfyrie of pseudoporfyrie. De diagnose prurigo solaris werd aangehouden. Deze ziekte past perfect bij het klinisch beeld van onze patiënte, maar is zeer zeldzaam bij Kaukasische rassen.

BESPREKING

Prurigo solaris is een zeldzame idiopathische, immuungemedieerde, fotodermatose. Het wordt hoofdzakelijk beschreven bij huidtype III tot V, en specifiek bij de Latijns-Amerikaanse en Indiaanse bevolking uit Centraal- en Zuid-Amerika. In onze streken is het uiterst zeldzaam.¹ Het ziektebeeld uit zich meestal op kinderleeftijd en komt 2-4 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De letsels ontstaan voornamelijk in de lente- en zomerperiode. In warmere klimaten hebben ze de neiging het hele jaar door te persisteren. Spontane remissie kan voorkomen, in het bijzonder bij aanvang op kinderleeftijd. De zeldzamere volwassen variant heeft een meer persistent en chronisch karakter.² De exacte pathogenese van prurigo solaris is niet bekend. UV-blootstelling (UV-A/UV-B) is de uitlokkende factor. Men vermoedt dat een epidermaal eiwit wordt omgezet in een autoantigeen onder invloed van zonlicht. Hierdoor ontstaat een CD4⁺-T-celinfiltreat dat aangrijpt op de epidermis (vertraagde type IV-hypersensitiviteitsreactie) en een inflammatoire respons veroorzaakt. Daarnaast is er overproductie van TNF- α bij UV-blootstelling wat de goede respons op thalidomide verklaart.^{1,2} Associatie met bepaalde *human leukocyte antigen* (HLA) subtypes is beschreven. Bij meer dan 90% van de patiënten vindt men HLA-DR4 met bij ongeveer 60% het zeldzame DR4-subtype DRB1*0407.1,2 HLA DRB1*0401 is het tweede meest prevalentie allel, aanwezig in 20% van de patiënten met deze aandoening.² Bij onze patiënte toont HLA-typering een heterozygositeit voor HLA-DRB1*11 en HLA-DRB1*04. Hogeresolutieanalyse is lopende.

Jeuk is het hoofdsymptoom bij prurigo solaris. Het klinisch beeld bestaat uit erythemateuze papels en noduli, solitair of gegroepeerd, gelichenificeerde

plaques met crustae en excoriaties en secundair verlittekening en dispigmentatie. De letsels komen typisch voor op aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen. Echter, ook aantasting van bedekte lichaamsdelen kan optreden. Conjunctivitis is zeldzaam in de Kaukasische populatie. Bij 30% van de mestizo's is cheilitis de enige manifestatie.^{1,2} De belangrijkste differentiële diagnose is PLE. PLE manifesteert zich hoofdzakelijk bij jongvolwassen vrouwen. De fotodistributie van de letsels is soortgelijk, maar het ontstaan van de letsels voor de puberteit, het persisteren van letsels in de tijd, de aantasting van niet-zonblootgestelde lichaamsdelen en mucosae, de aantasting van het distale 1/3 van de neus en de littekenvorming pleiten voor de diagnose van prurigo solaris. PLE vertoont een duidelijkere temporele associatie met blootstelling aan de zon en kan zich presenteren met vesikels. Bij PLE ziet men geen verband met HLA-subtypes.^{1,2}

Lipbiopsie met aanwezigheid van lymfoïde follikels is de meest karakteristieke histopathologische bevinding bij prurigo solaris en kan een nuttig differentieel diagnostisch kenmerk zijn.^{1,2} Laboratoriumanalyse met bepaling van antinucleaire antilichamen (ANA), extraheerbare nucleaire antigenen (ENA) en porfyriene screening zijn noodzakelijk om systeemziekten zoals lupus en andere fotodermatosen uit te sluiten. Lichttesten zijn vaak negatief. HLA-typering kan een nuttige aanvulling voor de diagnostiek betekenen.²

Essentieel in de behandeling van prurigo solaris is extreme zonprotectie. Behandeling met thalidomide is superieur in vergelijking met andere behandelingsmodaliteiten zoals antimalaria middelen, β -caroteen, antihistaminica, azathioprine, cyclosporine, topische of systemische corticosteroiden, pentoxifylline en fotherapie. Bijwerkingen zoals teratogeniciteit en perifere neuropathie beperken het gebruik van thalidomide.^{1,2} Aangezien er een kinderwens is, werd bij onze patiënte geopteerd voor een behandeling met ciclosporine, in combinatie met extreme zonnebescherming. Een voorzichtige positieve evolutie wordt waargenomen in de korte follow-up tot nog toe.

CONCLUSIE

Prurigo solaris is een aparte entiteit, te differentiëren van PLE. Het persisteren van de symptomen en het klinisch beeld moeten hieraan doen denken. Histologisch onderzoek met lipbiopsie en HLA-typering zijn aangewezen in de diagnostiek. Een gerichte behandeling is noodzakelijk vanwege de grote impact van de aandoening op de levenskwaliteit van de patiënten.

LITERATUUR

1. Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic prurigo. *Dermatol Clin* 2014;32:335-44.
2. Ross G, Foley P, Baker C. Actinic Prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:272-5.

SUMMARY

We describe a case of a 34 year old Caucasian women presenting with intensely pruritic papules and excoriations on sun-exposed areas since the age of 18. The diagnosis of polymorphic light eruption (PLE) was made. Treatment with broad spectrum sunscreens, phototherapy (UVB), beta-Carotene and hydroxychloroquine had no effect. Further inquiry revealed persistency and exacerbation of symptoms during spring and summer. Clinical examination demonstrates shiny polygonal papules on the neck, hemorrhagic crusts on the extensor areas of the forearms, erythema and desquamation of the distal part of the nose and cheilitis. In our patient, the diagnosis of PLE is less likely due to (1) persistence of symptoms during the summer, (2) atypically distributed lesions and (3) insufficient effect of treatment. Our differential diagnosis consists of porphyria cutanea tarda, pseudo porphyria and solar prurigo. Laboratory investigations including a blood count, urine analysis and stool examination showed no abnormalities. A biopsy did not show porphyria or pseudo porphyria. We therefore made the diagnosis of solar prurigo. Our patient fitted this disease entity perfectly but is very rare in Caucasian races. Solar prurigo is a chronic idiopathic immunologically

mediated photosensitivity disorder. The disease usually begins in childhood or before 20 years of age and is more prevalent in Latin American mestizos. There is a strong association with human leukocyte antigen HLA-DR4, especially the DRB1*0407 subtype. Clinical features are intensely pruritic lesions on sun-exposed areas, conjunctivitis and cheilitis. Management of solar prurigo consists of photoprotective measures. Thalidomide remains the best available treatment for actinic prurigo. HLA-typing showed a heterozygosity for HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*04. High-resolution sequencing is in progress. Because the patient expressed the desire to have children, we chose for a systemic treatment with cyclosporine in combination with strict sun protection for UVA and UVB. A slow improvement has been observed in the short term follow-up. Conclusion: Prurigo solaris is a separate entity, to be distinguished from PLE. A targeted treatment is necessary because of the large impact on the quality of life of the patient.

KEYWORDS

actinic prurigo – HLA-typing – thalidomide

TREFWOORDEN

actinische prurigo – HLA-typering – thalidomide

Eruptieve keratoacanthomen geïnduceerd door infliximab

E. Vermander, F. Vermander, F. Campaert

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AZ Zeno, Knokke-Blankenberghe

Correspondentieadres:

E. Vermander

AZ Zeno

Graaf Jansdijk 162

B-8300 Knokke-Heist

E-mail: evert.vermander@azzeno.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 51-jarige vrouw leed sinds dertig jaar aan ernstige psoriasis met exacerbaties van erythrodermie. De medische voorgeschiedenis toonde een bipolaire stoornis, ethylisme met leversteatose, alcoholische neuropathie en korsakovsyndroom. Ze rookte een pakje sigaretten per dag sinds dertig jaar. Wegens onvoldoende resultaat van behandelingen met PUVA, re-PUVA, methotrexaat en ciclosporine werd een behandeling met adalimumab gestart. De

psoriasis nam evenwel nog toe en evolueerde naar erythrodermie. Adalimumab werd daarom vervangen door infliximab (dosis 300 mg) met vrij goed resultaat. De erythrodermie klaarde op en de psoriasis-plaques bleven beperkt. Na het vierde infuus verschenen er evenwel multipele tumoren op het abdomen, de pubis, labia majora en de voorarmen (figuur 1). Het histologisch onderzoek toonde een goedbegrensde plaveiselcelproliferatie met centrale invaginatie gevuld met een keratineprop. Er was geen invasieve groei. De tumor was omgeven door een lymfocytair infiltraat (figuur 2).

De clinicopathologische bevindingen pasten bij eruptieve keratoacanthomen geïnduceerd door infliximab. De toediening van infliximab werd gestopt. De keratoacanthomen waren na acht weken volledig geresseerd. De patiënte werd verder behandeld met ustekinumab. Wegens onvoldoende resultaat werd deze behandeling na vier injecties gestopt. De algemene toestand van de patiënte ging progressief achteruit. Ze overleed twee jaar later door sepsis.



Figuur 1. Eruptieve keratoacanthomen.

BESPREKING

Eruptieve keratoacanthomen zijn een zeldzame entiteit. Ze komen voor bij het grzybowskiyndroom, het ferguson-smithsyndroom, het witten-zaksyndroom en het muir-torresyndroom.

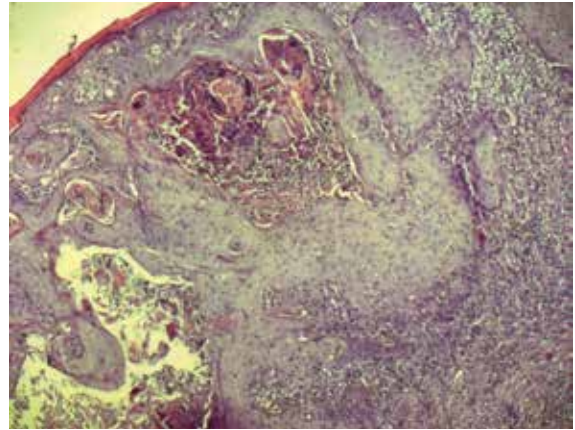
Ze zijn beschreven als complicatie bij imiquimodtherapie, radiotherapie van basocellulaire carcinomen en *skin resurfacing* met de CO₂-laser. Eruptieve keratoacanthomen kunnen ook voorkomen in het kader van interne maligniteit en immunosuppressie.

Eruptieve keratoacanthomen geïnduceerd door infliximab werd slechts eenmaal beschreven.¹ Een 71-jarige vrouw met een medische voorgeschiedenis van multipole spinocellulaire en basocellulaire epitheliomen werd behandeld met infliximab (3 mg/kg) voor reumatoïde artritis. Vier maanden na het starten van deze therapie verschenen er talrijke keratoacanthomen en spinocellulaire epitheliomen op de romp en de ledematen.

Onze patiënte had geen voorgeschiedenis van huidkanker. Ze vertoonde enkel keratoacanthomen en geen spinocellulaire epitheliomen. De tumoren kwamen ook vier maanden na het begin van de behandeling op.

Een verhoogd risico op non-melanoma huidkanker (NMSC) is bekend bij immunomodulatoire therapieën van psoriasis. Een studie van 1252 psoriasispatiënten, behandeld met ciclosporine toonde een zesmaal verhoogd risico op NMSC, wat vooral te wijten was aan een 24 maal hoger risico op spinocellulaire epitheliomen. De incidentie van niet-cutane maligniteit was niet gestegen.² Hogere doses ciclosporine, zoals toegediend na orgaantransplantatie, gingen wel gepaard met een hoger risico op orgaantumoren en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Omdat tumornecrosefactor- α (TNF- α) de apoptose van tumorcellen induceert is het mogelijk dat behandelingen met TNF- α -inhibitoren een hoger risico op NMSC als gevolg hebben. Een meta-analyse van 74 reumatologische studies over behandelingen met adalimumab, etanercept en infliximab



Figuur 2. Goedbegrensde plaveiselcelproliferatie met centrale invaginatie gevuld met een keratineprop.

toonde een significant verhoogd risico (x 2,02) op NMSC bij etanercept en adalimumab, maar niet bij infliximab.³ Het is niet duidelijk of deze bevindingen ook gelden voor dermatologische patiënten. Psoriasispatiënten krijgen een TNF- α -inhibitor monotherapie terwijl patiënten met reumatoïde artritis vaak een behandeling krijgen met meerdere immunosuppressiva.

Een meta-analyse van 20 studies met in totaal 6810 psoriasispatiënten, waarvan sommige ook aan artritis leden, behandeld met etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab en certolizumab toonde een relatief risico van 1,33 op NMSC en 1,28 op andere maligniteiten. Deze lichte stijging, was niet statistisch significant.⁴

CONCLUSIES

Eruptieve keratoacanthomen zijn een zeldzame bijwerking van therapie met infliximab. Er is slechts één casus beschreven in de literatuur.

Hoewel de gegevens in de reumatologische en dermatologische literatuur niet geheel overeenstemmen zijn er toch aanwijzingen dat behandelingen met TNF α -inhibitoren een verhoogd risico op NMSC als gevolg kunnen hebben.

LITERATUUR

- Esser A, Abril A, Fayne S, Doyle J. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:575-7.
- Paul C, Ho V, Mc Greow C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporin. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
- Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor α (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.
- Dommash E, Abuabara K, Shin D, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1035-50.

SAMENVATTING

Een 51-jarige vrouw, behandeld met infliximab wegens psoriasis, vertoonde eruptieve keratoacanthomen op de romp en de armen. De tumoren verdwenen spontaan na het stoppen van de behandeling. Eruptieve keratoacanthomen na infliximab werden slechts eenmaal in de literatuur beschreven. Hoewel de gegevens van de reumatologische en de dermatologische studies niet geheel overeenstemmen, zijn er aanwijzingen dat patiënten, behandeld met TNF α -inhibitoren een hoger risico lopen op NMSC.

TREFWOORDEN

psoriasis – infliximab – eruptieve keratoacanthomen

SUMMARY

A 51-year-old woman being treated for psoriasis with infliximab, showed eruptive keratoacanthomas on the trunk and the arms. The tumours disappeared spontaneously after the treatment was stopped. Acute development of keratoacanthomas after treatment with infliximab has only been reported once previously. Although the dermatology and rheumatology do not concur there is a suggestion that there is an increased risk of NMSC in patients being treated with TNF α -inhibitor therapy.

KEYWORDS

psoriasis – infliximab – eruptive keratoacanthomas

WERKGROEP GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Een korte update van de werkgroep

We zouden de werkgroep graag aanvullen met belangstellenden voor de geschiedenis van de dermatologie. Nieuwe en frisse ideeën en initiatieven zijn altijd welkom! U kunt zich aanmelden bij de secretaris, zie adres onder dit stukje. Vervolgens heeft u al opgemerkt, dat er een artikelreeks is begonnen over oude proefschriften. Heel boeiend, hoe in vervolgen tijden het onderzoek werd opgezet en een dissertatie werd geschreven. Heel anders dan nu...

Een initiatief voor de nabije toekomst is om in samenwerking met de nascholingscommissie op te treden tijdens de najaarsnascholing 2016. De plannen hiertoe worden uitgewerkt. Zeer toepasselijk, omdat in 2016 het 120-jarig bestaan van de NVDV wordt gevierd!

Voorts heeft Joost Meijer, lid van de werkgroep, de ESHDV (European Society for the History of Dermatology and Venerology) bijeenkomst in Kopenhagen bezocht. Hier zijn impressies: De ESHDV History Day vond plaats in het Medical Museion in Kopenhagen, gelegen naast het voormalige Frederiks Hospital waar Niels Finsen het effect

van lichttherapie ontdekte bij patiënten met lupus vulgaris en waarvoor hij in 1903 de Nobelprijs voor de Geneeskunde ontving. De jaarlijkse Alibert lezing werd gegeven door dr. David Eedy, voorzitter van de British Association of Dermatologists, over Churchill's medical men. Bij hoge uitzondering kreeg hij inzage in het medisch dossier van Winston Churchill en de aantekeningen van zijn behandelend artsen. Het feit dat hij psoriasis zou hebben werd ontkracht, tweemaal daags een heet bad met een sigaar en alcohol deed zijn gezondheid echter geen goed.

De ESHDV heeft sinds kort een nieuwe website (www.eshdv.eu) met nieuws en de mogelijkheid om zich aan te melden. De bijeenkomsten van de Society tijdens de EADV in het najaar zijn dan gratis toegankelijk.

Ten slotte herinner ik u aan de Domusdag Medische Geschiedenis, dit jaar op vrijdag 11 december. Aanmelden kan via domusdag@nvmg.nl. Auguste Glastra, secretaris werkgroep geschiedenis van de dermatologie
E-mail: auguste.glastra@gmail.com

ARTIKELN

Epidermolysis bullosa, meer dan wondzorg alleen

M.A. Morren¹, S. Geuens², D. Tisson³, C. De Reu³, W. Godts⁴, G. Naulaer⁵

¹ Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven, België

² Klinisch psycholoog, dienst Pediatrie, UZ Leuven, België

³ EB nurse, dienst Neonatologie, UZ Leuven, België

⁴ EB nurse, afdeling dermatologie, UZ Leuven, België

⁵ Neonatoloog, dienst Neonatologie, UZ Leuven, België

Correspondentieadres:

Marie-Anne Morren

UZ Leuven

Dienst huidziekten (kinderdermatologie)

Kapucijnenvoer 33

B-3000 Leuven

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

Erfelijke epidermolysis bullosa (EB) is een aandoening waarbij er een genetisch defect is dat resulteert in een inefficiënte verankering van dermis aan epidermis. De lokalisatie en mate van functieverlies van het hierdoor getroffen eiwit bepaalt de ernst van de aandoening.

Daar de betrokken eiwitten tot expressie gebracht worden in epithelen zijn de gevolgen vaak multisysteemisch en de symptomatologie zeer breed.^{1,2}

Blaren die zich in de huid vormen, zijn evenwel een constante en de dermatoloog speelt dan ook een belangrijke rol in de diagnostiek en behandeling van deze patiënten. Multidisciplinariteit is evenwel een vereiste om deze complexe problematiek adequaat op te volgen.² Belangrijk is ook dat de patiënt centraal staat in de therapie en vaak de expert is van zijn ziekte, waar hij iedere dag mee geconfronteerd wordt.

Voor iedere patiënt dient de zorg dan ook op maat aangepast te worden in een gepersonaliseerd behandelplan dat berust op vijf pijlers: evaluatie van de mogelijkheden tot wondgenezing, patiëntgecentreerde zorg, meest geschikte wondzorg en ten slotte educatie en ondersteuning van patiënt en omgeving om dit behandelplan te realiseren. De hoop voor de toekomst is evenwel gericht op gen-, stamcel- of substitutietherapie.

GEPERSONALISEERDE ZORG MET EEN VOOR DE PATIËNT OP MAAT GEMAAKT BEHANDELPLAN

Dit behandelplan houdt rekening met deze vijf pijlers.³ In België is het voor patiënten met junctionele epidermolysis bullosa (JEB) of dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) een voorwaarde om in aanmerking te komen voor vergoeding van de kosten die niet door de ziekteverzekering gedekt worden, bijvoorbeeld de verbanden.

Evaluatie van de mogelijkheden tot wondgenezing

Dit hangt grotendeels af van het subtype van EB, de perspectieven zijn beter bij epidermolysis bullosa simplex (EBS) dan bij JEB en DEB, en van comorbiditeit.^{1,2} Nutritionele status, vaak weerspiegeld in de groeicurve en BMI en deficiënties, zoals ijzer, spelen een rol in de genezing van de wonden. Chronische en uitgebreide wonden (ook gastro-intestinaal) met proteïne- en bloedverlies; inflammatie en infectie met daar bovenop een verminderde inname van voedsel door pijnlijke erosies in de mondholte, een verminderde mondopening, caries,⁴ stricturen van de slokdarm, gastro-oesofageale reflux, malabsorptie en obstipatie dragen alle bij tot een slechte nutritionele status. Opvolging door een diëtiste is dan ook ontzettend belangrijk, zeker op jonge leeftijd.²

Meestal is een substitutie met eiwit, (in het bijzonder wanneer albumine < 3g/dl), ijzer (in het bijzonder wanneer < 80 g/dl) vitamines (vit D) en mineralen noodzakelijk. Er moet ook bij de ernstige vormen een lage drempel tot het plaatsen van een GI-tube zijn.⁵

Bij de keuze van therapie dient tevens rekening gehouden te worden met de leeftijd van de patiënt: zo zal men zones van trauma, zoals knieën best beschermen bij peuters en kleuters. De lokalisatie van de blaren is belangrijk, gezien het fixeren van verband soms moeilijk is, bijvoorbeeld in de halsregio. De lokale verzorging hangt ook af van het type letsels: intacte blaren, erosies, chronische wonden en van bacteriële kolonisatie/infectie. Bij oudere patiënten is de genezigstendens ook minder goed.

Patiëntgecentreerde zorg

Omdat de patiënt en zijn omgeving dagelijks met de aandoening bezig zijn, worden zij op den duur de expert van de aandoening. Het is dan ook belangrijk naar hen te luisteren, zij weten welke verbanden al dan niet goed worden verdragen en hoe ze de verbanden kunnen aanleggen om trauma te voorkomen.⁶

Een adequate pijnbestrijding van meet af aan, ook bij zuigelingen, is ontzettend belangrijk. Hiertoe zijn preventieve maatregelen, farmacologische maar ook psychologische ondersteuning cruciaal.⁷ Hetzelfde geldt voor jeuk, door veel patiënten als nog hinderlijker ervaren dan de pijn.⁸ Bovendien is adequate bestrijding van jeuk belangrijk om indicatie van blaren en wonden door krabben tegen te gaan.

Daarnaast is het ook belangrijk dat patiënt bepaalde doestellingen in het leven kan realiseren, bijvoorbeeld naar school gaan op kinderleeftijd, een job en voldoende sociale contacten op latere leeftijd. De timing en manier van zorg dient hieraan te worden aangepast.³ Een psycholoog die de patiënt vanaf de geboorte volgt, kan tijdig de eerste tekenen

van decompenseren opsporen en meedelen aan de teamleden.

Lokale wondzorg

De lokale wondzorg wordt bepaald door de Body Surface Area (BSA) die is aangetast en het aspect van de wonden. Cruciaal is om te vermijden om door een verband nieuwe wonden te veroorzaken. Siliconenverbanden die a-traumatisch kunnen worden verwijderd staan centraal bij de zorg. Tabel 1 toont geschikte verbanden, per type wond. Een belangrijke pijler is een goede reiniging, hoewel vele EB-patiënten hier weigerachtig tegenover staan en zelfs een aversie kunnen ontwikkelen, omdat ze vaak pijn ervaren tijdens baden.⁹ Baden biedt bovendien de mogelijkheid om de verbanden zonder trauma te verwijderen. Naast mechanische reiniging kan men ook antiseptica toevoegen om kritische kolonisatie of infectie met bacteriën te bestrijden. Indien wondgenezing stagneert zal men er een oorzaak voor zoeken: laag hemoglobine, of eiwit, bacteriële kolonisatie, kanker of inadequate wondzorg. Alarmtekens voor maligne ontanding van wonden zijn: een ander subjectief gevoel van de wond die vaak veel pijnlijker is, slechte genezing of groei, hyperkeratose van de rand of hypergranulatie van de wond (echter bij JEB is dit ook zonder maligniteit vaak het geval).³

Geïndividualiseerd behandelplan en educatie

Het behandelplan dient dan ook, rekening houdend met bovenvermelde punten, steeds geïndividualiseerd te zijn, regelmatig aangepast te worden aan de voorkeur, mogelijkheden en behoeften van de patiënt en zijn omgeving op dat ogenblik. Het garanderen van voldoende levenskwaliteit dient ten allen tijde centraal te staan. Soms, bijvoorbeeld wanneer bij een maligniteit een amputatie ter sprake komt, vergt dit een nauw overleg met patiënt waarbij informatie van de arts en de voorkeur van de patiënt centraal staan.³

Belangrijk is ook om patiënt en omgeving aan te leren wat de meest adequate manieren zijn om wonden te vermijden en te verzorgen.^{9,10} Dit begint reeds op de kraamafdeling, waar de familie, volgens hun mogelijkheden, stilaan vertrouwd gemaakt wordt met de zorg van een baby met EB. Bij nieuwe verzorgingsproducten en technieken is het de taak van de arts de patiënten in te lichten en de mogelijkheid te bieden dit te proberen.

Zorg voor goede omkadering

Van meet af aan dient te worden gezorgd dat patiënt omringd wordt door voldoende mantelzorgers die de familie zo nodig kunnen bijstaan. Gespecialiseerde verpleegkundigen,¹⁰ familie, huisarts, regionale specialist (kinderarts, dermatoloog) en regelmatige contacten met een multidisciplinair team dat vertrouwd is met deze problematiek, dienen in nauw contact, ten allen tijde, klaar te staan om deze patiënten op te vangen. Ook de mogelijkheid voor sociale contacten mag deze mensen niet ontnomen worden. De patiëntenvereniging DEBRA is vaak ook een steun



Figuur 1 : zwachtel techniek voor de handen



Figuur 2 : a-traumatisch verband bij patiënt met JEB

Tabel 1. Verbanden die nuttig kunnen zijn bij EB.²

Actief principe, categorie van wondverband	Voorbeelden (niet limitatief)	Indicatie
Siliconen	Mepitel, Mepilex	Erosies, wondcontactverband dat niet inkleeft
Lipidocolloid	Urgotul	Wondcontactverband maar niet zo erg nattend
Vetgaas	Jelonet	Niet nattende erosies
Alginaat, alginogel,	Flaminal Hydro of Forte	Nattende erosies evt in combinatie met Mepitel ^o en secundair verband
Hydrogel	Flamigel, Purilon, Intrasite	
Hydrofiber / hydrocolloid vezel	Aquacel	Zeer nattende wonden, secundair verband nodig
Schuimverband	Polymem, Biatain, Mepilex, Allevyn, Urgocell	Protectie, absorptie (maar dan met hieronder contactverband zoals Mepitel ^o)
Polymeer(schuim)verband met surfactant	Polymem	Beslagen acute of chronische wonden
Cellulose (biosynthetisch)	Suprasorb	Erg nattende wonden
Antiseptica (indien nodig, tijdelijk)	Honigbevattende verbanden of topica, zilverhoudende verbanden, PHMB, Flammazine	Kritisch gekoloniseerde wonden
Reinigen, debrideren	Prontosan, PolyMem (bevat surfactant)	Beslagen wonden

en cruciaal, gezien de zeldzaamheid van de aandoening. Ze kan bijvoorbeeld tips geven over kleding en schoenen en informatie geven wanneer kinderen naar school moeten of tips voor op de werkvloer. Ze zorgt ook dat er samenwerking is tussen de verschillende centra en kennis wordt doorgegeven.¹¹

In dit hele traject is de bijstand van een psycholoog cruciaal, zowel voor de patiënten, omgeving, de mantelzorgers als voor het multidisciplinaire team. EB kan een enorme impact hebben zowel op de lichamelijke, motorische, emotionele als sociale ontwikkeling van een kind. Een psycholoog geeft psycho-educatie vanaf de geboorte zodat een kind met EB zo goed mogelijk elke ontwikkelingstaak kan vervullen. Het opgroeien met EB is een complexe mix van karakter, omgevingsreacties, ziekte last en relaties met anderen. Onze huid vormt de ultieme barrière tussen onszelf en anderen. De impact op hechting, identiteit en intimiteit moet dan ook niet worden onderschat. Moeilijkheden hiermee kunnen zich uiten in psychopathologisch gedrag. Onderzoek wijst uit dat EB de kans op psychologische en psychiatrische problemen verhoogt bij zowel kinderen, jongeren als volwassenen. Het voorkomen van depressies bij patiënten en omgeving ligt veel hoger dan in de algemene populatie.¹² Het goed opvolgen van de psychosociale situatie van patiënten en hun verzorgers, het vroegtijdig detecteren van psychopathologische symptomen en het versterken van beschermende factoren zijn belangrijke doelen van een psychologische relatie met de patient. Vanaf de kinderleeftijd kan men ondersteunen

in het aanleren van gezonde copingmechanismen in het omgaan met pijn, verzorgingsmomenten en het dagelijkse leven. Dit alles om de kwaliteit van leven bij zowel patiënt als omgeving zo optimaal mogelijk te houden.¹³ Veel psychologische factoren zijn echter nog onbegrepen zodat psychotherapeutische hulp effectief kan zijn, maar slechts een onderdeel is van de complexe zorg bij patiënten met EB.

CONCLUSIE

De zorg voor patiënten met een ernstige vorm van EB is complex en vergt een goede samenwerking tussen patiënt, mantelzorgers, thuisverpleegkundigen, huisarts en perifere specialist en een gespecialiseerd multidisciplinair team van artsen, vertrouwd met deze zeldzame pathologie. Hopelijk is een meer etiologisch gebaseerde therapie in de toekomst mogelijk.

Mede namens het multidisciplinaire team van UZ Leuven

LITERATUUR

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-26.
2. Morren MA, Ceysens M, Garmyn M, Flour M. Epidermolysis bullosa. *Dermactu* 2012;130:1-17.
3. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epi-

- dermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:904-17.
4. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, et al. DEBRA International. Oral care in epidermolysis bullosa. *Int J Paediatr Dent* 2012;22 Suppl 1:1-35.
 5. Haynes L, Mellerio JE, Martinez AE. Gastrostomy tube feeding in children with epidermolysis bullosa: consideration of key issues. *Pediatr Dermatol* 2012;29:277-84.
 6. Yuen WY, Duipmans JC, Jonkman MF. The needs of parents with children suffering from lethal epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012;167:613-8.
 7. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med* 2014;12:178.
 8. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2014;171:73-8.
 9. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Sibbald C, Sibbald RG. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Adv Skin Wound Care* 2013;26:177-88.
 10. Stevens LJ, McKenna S, Marty J, Cowin AJ, Kopecki Z. Understanding the outcomes of a home nursing programme for patients with epidermolysis bullosa: an Australian perspective. *Int Wound J* online dec 2014 (ahead of print).
 11. <http://www.debra-international.org/med-professionals/clinical-practice-guidelines-cpgs-for-eb/wound-care.htm>
 12. Margari F, Lecce PA, Santamato W, Ventura P, Sportelli N, Annicchiarico G, et al. Psychiatric symptoms and quality of life in patients affected by epidermolysis bullosa. *J Clin Psychol Med Settings* 2010;17:333-9.
 13. Tabolli S, Pagliarello C, Uras C, Di Pietro C, Zambruno G, Castiglia D, et al. Family burden in epidermolysis bullosa is high independent of disease type/subtype. *Acta Derm Venereol* 2010;90:607-11.

SAMENVATTING

De zorg voor patiënten met epidermolysis bullosa (EB) is complex en niet enkel te reduceren tot wondzorg. Voor iedere patiënt kan het beste een gepersonaliseerd behandelplan worden opgesteld, waarbij rekening wordt gehouden met factoren die een rol spelen bij de wondgenezing, patiëntspecifieke factoren, meest geschikte lokale wondzorg, educatie om deze therapie adequaat toe te passen en opzetten en ondersteuning van een team van mantelzorgers. Dit vergt een zeer toegewijd team artsen en paramedici samengesteld uit experts op verschillende gebieden (dermatologie, kindergeneeskunde, verpleegkunde, tandheelkunde, gastro-enterologie, cardiologie, pijntherapie, anesthesie, dieetleer, social workers, enzovoorts), tevens vertrouwd met EB. De rol van een psycholoog is een grote meerwaarde voor zo'n team.

TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa – gepersonaliseerde zorg – psychologische begeleiding

SUMMARY

The care for patients with epidermolysis bullosa is complex and does not only concern wound care. Each individual patient deserves a personalized treatment. This involves assessment of the ability to heal, patient related concerns, the most adequate topical wound care, education to implement these aspects in the daily practice and the recruitment and support of a team of care-takers around the patient. A multidisciplinary team of dedicated doctors and para-medicals with expertise in different domains (dermatology, pediatrics, nursing, dental care, gastro-enterology, cardiology, pain therapy, anesthesia, dietetics, social workers,...) and who are familiar with EB is the optimal way to care for these patients. A psychologist has an important role in such a team.

KEYWORDS

epidermolysis bullosa – personalized medicine – psychological counseling

Lookalikes; mimics van 'echte' blaarziekten

S. Kerre

Dermatoloog, Imeldaziekenhuis, Bonheiden

*Correspondentieadres:
Email: stefan.kerre@imelda.be*

FYSISCH UITGELOKTE BLAREN

Mechanische blaren

Gelocaliseerde blaren die ontstaan op plaatsen van druk en of wrijving op de huid en waarvan het effect gefaciliteerd wordt door onderliggende omstandigheden.

Fricrieblairen komen uiteraard zeer frequent voor en ontstaan ten gevolge van wrijfkrachten op de huid vooral waar deze dikker is.

Langdurige, stevige inspanningen (lopen, roeien), onaangepast schoeisel, sterk gehydrateerde huid, hevig zweten en slecht absorberende sokken zijn bevorderende factoren.

Het betreft gelokaliseerde blaren meestal op plaatsen met een dikke huid (voeten, handen).

De blaar is het gevolg van necrose van keratinocyten en ontstaat meestal in het stratum spinosum juist onder het stratum corneum.

Bij een gelokaliseerde epidermolysis bullosa simplex (Weber-Cockayne) is er sprake van een overdreven reactie op frictie.

Comablaren komen op drukplaatsen bij comateuze patiënten voor. Naast druk speelt vermoedelijk ook de hypoxie een rol in de pathogenese.

De "historische" rol van barbituraten lijkt achterhaald aangezien ze bij om het even welke oorzaak van coma kunnen voorkomen.

Histologisch betreft het hier meestal subepidermaal gelegen blaren, vaak met necrose van de zweetklieren. Afhankelijk van de lokalisatie en de omstandigheden dient er in de DD gedacht te worden bulleuze drugerupties.

Diabetische blaren zijn een zeldzame dermatologische manifestatie van diabetes. Ook hier speelt trauma een rol en is er frequent perifere neuropathie. Op de normaal uitzijnde huid van de distale extremiteiten, vooral voeten, ontstaan er plots gespannen blaren.

Subepidermale of intra-epidermale blaren met een negatieve IF ten gevolge van een subepidermale splijting vormen het histologische beeld.

Differentiaaldiagnostisch dient er naast alle mogelijke blaarziekten bij diabetici vooral gedacht te worden aan een bulleuze cellulitis of aan een dialysegeassocieerde pseudoporfyrie.

Ook bij acute opstoten van fors oedeem bij immobiele patiënten kunnen plotseling blaren op de distale extremiteiten ontstaan waarbij zich een gelijkwaardige DD kan stellen.

Puvablaren ontstaan meestal ineens bij langdurige PUVA en zijn het gevolg van een verzwakte dermoepidermale cohesie in combinatie met frictie of trauma en niet als gevolg van een fototoxische reactie. Klinisch betreft het plotseling ontstaan van stevige blaren ter hoogte van de acra.¹

Ook het ontstaan van (hemorragische) blaren bij een lichen sclerosus zijn het gevolg van een verhoogde fragiliteit ter hoogte van de dermo-epidermale junctie.

Thermische blaren

Brandwonden ontstaan bij blootstelling aan warmte (boven 44 °C). De omstandigheden kunnen beroepsmatig, huishoudelijk of accidenteel zijn waarbij de

warmte door direct contact, door hete lucht of water, door stoom, via elektriciteit of straling de huid kan beschadigen. Blaren ontstaan bij tweedegraadsbrandwonden.

Blaren door koude kunnen het gevolg zijn van een abnormale reactie op "normale" koude zoals bij bulleuze pernioes of een reactie op abnormale koude, zoals die aangewend wordt bij cryotherapie.²

Caustische blaren

Blaren kunnen de uiting zijn van een acute, ernstige irritatieve reactie van de huid.

De ernst van de reactie wordt zowel door de chemische eigenschappen van het irritans als door eigenschappen van de huid bepaald.

Zo kunnen zwakke irritantia in functie van hun concentratie, contacttijd, temperatuur, gebruik met andere producten, lokalisatie van het contact en voorafgaandelijke toestand van de huid toch resulteren in hevige acute reacties.³

Chemische brandwonden ontstaan meestal in een industriële setting, maar kunnen ook ontstaan door gebruik bij hobby's of bij het gebruik van huishoudproducten, insecticiden, topische medicatie (chloorhexidine, cantharidine, ingenolmebutaat) contact met insecten (paedreus dermatitis) of na contact met planten (diterpenen aanwezig in euphorbia).^{4,5} Erytheem, blaren, erosies, ulceraties op de plaats van contact met pijn en branderigheid snel optredend na contact is de klassieke klinische presentatie. De diagnose is meestal eenvoudig op basis van deze presentatie en de anamnese.

Fotogeïnduceerde blaren

Deze kunnen het gevolg zijn van een normale reactie aan overexpositie aan licht (zonartificieel licht) resulterend in erytheem, oedeem en blaarvorming op zongexposeerde huid.

Bij fototoxische reacties ontstaan de blaren door rechtstreekse weefselschade ten gevolge van activatie van een fototoxische substantie die hetzij lokaal hetzij systemisch in de huid terechtkomt.

Meest berucht hiervoor zijn furocoumarins, psoralenen, bevattende planten, zoals aanwezig in umbelliferae (in onkruid (weegbree) maar ook in selderij, peterselie, anijs), rutacea (citrus, "lime disease") en moraceae (vijgenboom).

Het typische beeld van een dergelijke fytofotodermatitis is een erythemateus lineair letsel bezaaid met langwerpige vesikels en blaren op aan zon- en plantenblootgestelde gedeeltes van het lichaam. De letsels ontstaan meestal binnen de 8 à 24 uur en zijn eerder pijnlijk, branderig dan jeukend en genezen met bruinverkleuring.⁶

Bulleuze dermatitis artefacta

Bulleuze artefacten zijn een zeldzame uiting van dermatitis artefacta waarbij patiënten met een persoonlijkheidsstoornis bij zichzelf of bij naasten (onbewust de huid beschadigen).

De letsels kunnen het gevolg zijn van mechanische (stompe of scherpe voorwerpen) krachten of van

thermisch (zowel door warmte als koude) of caustische origine zijn.

De bizarre verdeling en geometrie van de blaren of erosies en de onduidelijke ontstaansgeschiedenis (ontstaan in één nacht) vormen de kliniek.

Ontkenning door de patiënt en gelijkenis met "echte" blaarziekten kan de diagnose bemoeilijken. Hierdoor kan histologie nodig zijn, waarbij het beeld afhangt van de ontstaanswijze.

Bij door frictie uitgelokte bulleuze artefacten is er necrose van de epidermale cellen in het stratum spinulosum en ontstaat er splinging onder het stratum granulosum.

Bij thermische, chemische traumata en zuigkrachten is er duidelijke epidermale beschadiging en necrose en bevindt de blaar zich subepidermaal.⁷

CONTACTALLERGISCHE BLAREN

Blaarvorming bij contact dermatitis wordt vooral gezien na contact met "sterke" allergenen, hoge concentraties, occlusief contact, contact op een beschadigde huid en bij sterk gesensibiliseerde patiënten.⁸

Sterke allergenen zijn vooral planten (type voorbeeld urushiol in poison ivy), topische medicatie (bijvoorbeeld buprenorfin) en acrylaten.⁹

Planten en topica (geneeskrachtige tea tree oil) bevatten vaak ook hoge concentraties aan allergenen.

Het hebben van een beschadigde huid bevordert hevige bulleuze reacties bij gebruik van topica en door verbanding.¹⁰

Occlusie speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van reacties op de voeten (dimethylfumaraat in schoenen), door verbanding en rond stoma's.

Diep doordringen van het allergeen in de huid bij het plaatsen van hennatatoos verklaart mede de hevige bulleuze reacties.¹¹

Zonlicht kan noodzakelijk zijn om de reactie uit te lokken bij een foto-allergisch contacteczeem of kan de reactie versterken.

Uitlokkers hiervan zijn topische NSAID (vooral ketoprofen, piroxicam), parfums en zonnefilters.

Klinisch betreft het uiteraard meestal gelokaliseerde reacties op de plaatsen van contact waarbij in een latere fase meer gedissemineerde beelden kunnen ontstaan. Meestal is er een beeld van blaren met een eczematouse achtergrond waarbij er verwarring kan ontstaan met een gelokaliseerd bulleus pemfigoid. Een veralgemeend bulleus contacteczeem ten gevolge van systemische toediening van het allergeen is zeldzaam.¹²

Het histologische beeld is dit van een forse spongiose met vorming van blaren. DIF blijft negatief.

In de diagnostiek is vooral de anamnese met contact en de patchtesten van belang.

Soms kan het moeilijk zijn om een contactallergische van een irritatieve reactie te onderscheiden.

Voor het verloop van de reacties over de verschillende afleesdagen en het maken van verdunningsreeksen is hiervoor van belang.

INSECTEN

Kleine gegroepeerde urticariële papels die pieken na 30 minuten, gevolgd door laattijdig optredende sterk jeukende papels die na een paar dagen verdwijnen, zijn de typische presentatie van insectenbeten.

Culicosis bullosa duidt op blaarvorming als reactie op insectenbeten. Soms treden zelfs necrotische letsels op.

Deze worden vooral gezien bij onvoldoende verworven immuniteit zoals bij kinderen of bij volwassenen gebeten, geprikt door niet-inheemse insecten.^{13,14}

Ook bij een verstoorde immuniteit zoals bij HIV of al dan niet EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen kunnen ze voorkomen.

Meestal ontstaan de letsels dan maanden na de diagnose, zeer zelden zijn ze het eerste symptoom.

Ongewoon hevige reacties op insectenbeten kunnen dan een reden zijn voor screening naar een onderliggend hematologisch probleem.¹

Klinisch betreft het sterk jeukende gegroepeerde blaren op meestal blootgestelde lichaamsdelen.

Spongiose, blaarvorming in de epidermis met een klassiek driehoekig neutrofilair, mononucleair, plasmacellinfiltraat met talrijke eosinofielen vormt het histologische plaatje.

INFECTIES

Infecties kunnen zich presenteren onder de vorm van blaren.

Prototypisch hiervoor zijn bacteriële infecties uitgelokt door Strepto- of Stafylokokken.

Bulleuze impetigo is het resultaat van productie van exfoliatieve toxines door Stafylokokken.

De aandoening wordt hoofdzakelijk bij neonaten en kinderen gezien met vooral aantasting van het gelaat, perineum onder de vorm van aanvankelijk heldere en vervolgens gelige blaren die snel kapotgaan en crustae vormen.

Het betreft hier subcorneale blaren waarbij door middel van een wisser Stafylokokken kunnen aangevoerd worden.

Een Staphylococcal Scalded Skin Syndrome is het resultaat van een systemische verspreiding van de toxines leidend tot acantholysis en waarbij de wissers negatief blijven.

Verwarring met andere bulleuze dermatosen kan ontstaan wanneer de aandoening bij volwassenen voorkomt.¹⁵

Een klassieke herpes (simplex-zoster) geeft zelden diagnostische problemen.

Bij immuungecompromiteerde patiënten kan er een gedissemineerde herpes optreden met atypische lokalisaties, grotere en diepere letsels soms met echte ulceraties met langere helingstijd. Het beeld lijkt dan op dat van een BP of een pemfigus.

Normaliter kan een positieve Tzank bijdragen tot de diagnostiek maar deze kan negatief blijven.

Histologie toont in tegenstelling tot een pemfigoid intraepidermale blaarvorming met meerkernige

keratinocyten met glazige nuclei en acantholysis. IF is negatief.¹⁶

Een tinea kan vooral ter hoogte van de voeten een bulleus beeld aannemen met eventueel secundair een strooireactie.

Dit kan soms een differentiaaldiagnostische probleem vormen voor een bulleuze contactdermatitis en zeer uitzonderlijk voor andere meer klassieke bulleuze dermatosen zoals een pemfigoïd of een lineaire IGA.¹⁷

Microscopie en kweek zijn noodzakelijk voor een correcte diagnose.

Bulleus pemfigoïd like scabies is een zeldzame presentatie van scabies. Bovendien kan een pemfigoïd getriggerd worden door scabies.

Zowel klinisch als histologisch kan het onderscheid tussen deze vorm van scabies en een echt pemfigoïd zeer moeilijk zijn.

Meestal gaat het om oudere patiënten met forse jeuk en urticariële en eczematuze krabsetsels. Histologisch is er het beeld van een subepidermale blaas met meestal ook een positieve directe IF. Onderscheid kan gemaakt worden door schraapsels van de huid en de indirecte IF die meestal negatief of slechts een zeer lage titer toont.¹⁸

DRUGERUPTIES

Vesikels en blaren kunnen bij talrijke vormen van geneesmiddelen overgevoeligheid gezien worden. De reactie kan gelokaliseerd zijn (fixed drugruptie) of meer veralgemeend zijn al dan niet met systeem-symptomen (stevens-johnsonsyndroom, TEN, drug induced lineaire IGA, pemfigoïd en pemfigus, pseudoporfyria, halogenoderma, AGEP, DIHS, DRESS en licht geïnduceerde lichtreacties).¹

Naast klassieke uitlokkers zoals NSAID, sulfonamides, antibiotica en klassieke chemotherapeutica dient ook rekening gehouden te worden met de nieuwere targeted therapieën zoals nilotinib, dastinib (pemfigus foliaceus) en imatinib (pseudoporfyrie).^{19, 20}

SYSTEEMZIEKTEN

Bulleuze vasculitis, bulleuze morfea, bulleuze lupus, bulleuze amyloïdosis vertegenwoordigen zeldzame tot zeer zeldzame varianten van meer klassieke presentaties van deze aandoeningen.

Bij een bulleuze vasculitis ontstaan er meestal op de distale extremiteiten vesikels of blaren die vaak evolueren naar ulceraties.

Histologie toont het beeld van een vasculitis.¹

Bulleuze morfea kan een enkele keer voorkomen bij patiënten met een snel evoluerende gegeneraliseerde morfea of een GVHD met snel progressief oedeem en lymphocelen die kunnen resulteren in blaren met lymfatisch vocht.²¹

Bulleuze SLE lijkt klinisch en histologisch sterk op een pemfigoïd of een dermatitis herpetiformis. Immunologisch bestaat er een heterogeen immunologisch profiel meestal met autoantistoffen tegen componenten van type 7-collageen, vergelijkbaar met EBA.²²

Bulleuze lichen amyloïdosis wijst meestal op systeem-aantasting.²³

LITERATUUR

1. Mascaro JM. Other vesiculobullous disaeses. In: Bologna JL. *Dermatology*, 3e Ed: Elsevier 2012: 515-22.
2. Uter W, Kanerva L. Physical causes –Heat, Cold and Other Atmospheric Factors. In Rustemaeyer T. *Kanerva's Occupational Dermatology*, Springer-Verlag 2012:353-62.
3. Bruze M, Engfeldt M; *Chemical Skin Burns and Hand Eczema*. In Alikhan A. *Textbook of Hand Eczema*: Springer-Verlag 2014; 99-107.
4. McGrath L, Piliouras P, Robertson I. Irritant bullous contact dermatitis caused by a rove beetle: an illustrated clinical course. *Australas J Dermatol* 2013;54(2):136-8.
5. Wilken K, Schempp CM. Toxic phytodermatitis caused by *Euphorbia helioscopia* L. (sun spurge)]. *Hautarzt* 2005;56(10):955-7.
6. Sasseville D. Clinical patterns of phytodermatitis. *Dermatol Clin* 2009;27(3):299-308.
7. Rijsen A van, Molier L. Bulleuze dermatitis artefacta. *Ned Tijdschrift Geneeskunde* 2000;144:1465-69.
8. Rustemeyer T. Mechanisms of Irritant and Allergic contact Dermatitis. In Johansen JD *Contact Dermatitis* Springer-Verlag 2011:43-90.
9. Vogel TA, Christoffers WA, Engfeldt M, Bruze M, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Severe bullous allergic contact dermatitis caused by glycidyl methacrylate and other acrylates. *Contact Dermatitis* 2014;71(4):247-9.
10. Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Bullous allergic reaction caused by colophonium in medical adhesives. *Contact Dermatitis* 2014;70(4):256-7.
11. Van den Keybus C, Morren MA, Goossens A. Walking difficulties due to an allergic reaction to a temporary tattoo. *Contact Dermatitis* 2005;53(3):180-1.
12. Gumaste PV, Cohen DE, Stein JA. Bullous systemic contact dermatitis caused by an intra-articular steroid injection. *Br J Dermatol* 2015;172(1):300-2.
13. Kulthanan K, Wongkamchai S, Triwongwanan D. Mosquito allergy: clinical features and natural course. *J Dermatol* 2010;37(12):1025-31.
14. Leverkus M, Jochim RC, Schäd S, Bröcker EB, Andersen JF, Valenzuela JG, Trautmann A. Bullous allergic hypersensitivity to bed bug bites mediated by IgE against salivary nitrophenol. *J Invest Dermatol* 2006;126(1):91-6.
15. Emberger M, Koller J, Laimer M, Hell M, Oender K, Trost A, Maass M, Witte W, Hintner H, Lechner AM. Nosocomial Staphylococcal scalded skin syndrome caused by intra-articular injection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):227-31.

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

SAMENVATTING

Naast de 'echte' blaarziekten kunnen fysische oorzaken, contactallergische factoren, insecten, infecties, geneesmiddelen en systeemziekten resulteren in blaren. De diagnose kan soms moeilijk zijn omdat blaren een ongewone presentatie hiervan zijn of omdat de kliniek misleidend kan zijn en eerder een "echte" blaarziekte doet vermoeden. Deze tekst geeft een overzicht van dergelijke *lookalikes of mimics*.

TREFWOORDEN

mimics – blaarziekten

SUMMARY

Apart from the "true" blistering diseases, blisters can also be due to physical and contact allergic causes, insect bites, infections, drug eruptions and systemic diseases. The diagnosis can be difficult because in these cases blistering is an unusual presentation and can be misleading as one usually considers a "real" blistering disease first. This text presents an overview of these lookalikes or mimics.

KEYWORDS

mimics – bullous disorders

Bulleuze geneesmiddelenreacties: diagnose en therapie

V. Morlion¹, M. Grosber², J. Gutermuth³

¹ Aso dermatologie, dienst Dermatologie, UZ Brussel

² Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Brussel

³ Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Brussel

Correspondentieadres:

Jan Gutermuth

Dienst dermatologie UZ Brussel

Laarbeeklaan 101

1090 Jette België

E-mail: Jan.Gutermuth@uzbrussel.be

Medicaties kunnen verschillende *severe cutaneous adverse reaction*' (SCAR) veroorzaken die verschillen in klinische kenmerken, prognose en therapie. Sommige kunnen levensbedreigend zijn. Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn de meest gevreesde huidreacties, gekenmerkt door een acute onset van erytheem met loslating van epiderm en epitheel van muceuze membranen. Hoewel de incidentie laag is, zijn ze echter geassocieerd met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Het vormt een uitdaging om deze aandoening te differentiëren van een gegeneraliseerde bulleuze fixed drug eruptie (GBFDE) – een specifieke variant van fixed drug eruptie met wijdverspreide blaren en erosies. Differentiaaldiagnostisch zijn er nog andere pathologieën die men indachtig moet zijn (bijvoorbeeld erythema multiforme major). Hier volgt een presentatie van verschillende reactiepatronen en hun oorzaken.

Stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) en generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE): klinische kenmerken

SJS en TEN (vroeger ook gekend als medicamenteuze lyellsyndroom) zijn gekenmerkt door uitgebreide necrose en loslating van het epiderm, zowel ter hoogte van de huid als mucosa.

De huidletsels starten meestal met erythemateuze maculae met een purperen centrum; enkele gevallen presenteren zich initieel met een diffuus erytheem. De huid is vaak pijnlijk. Er is meestal een progressiepatroon van craniaal naar caudaal. De huidletsels evolueren naar vesikels en bullae tot een fulminante huidloslating lijkend op uitgebreide tweedegraadsbrandwonden (figuur 1).¹ In > 90% van de gevallen zijn er mucosale erosies aanwezig, voornamelijk intraoraal, maar ook ter hoogte van de lippen, conjunctivae en genitalieën. De reactie gaat gepaard met een algemene ernstige malaise en koorts. Het niet-specifieke nikolskyteken is meestal positief. Vroeger werd SJS/TEN geclassificeerd in het erythema multiforme (EM) -spectrum, gezien de schiet-schijfachtige letsels en een gelijkaardige histologie. De mucosale erosies bij erythema multiforme major (EMM) en SJS/TEN zijn niet te onderscheiden. Desalniettemin werd het aangetoond dat EMM en SJS verschillen qua kliniek en etiologie.²

De classificatie beschouwt SJS, SJS/TEN-overlapsyndroom en TEN als éénzelfde ziekte-entiteit met verschillende ernst, gebaseerd op het percentage aangetaste lichaamsoppervlakte. Per definitie bedraagt SJS < 10%, SJS/TEN-overlapsyndroom tussen 10-30% en TEN meer dan 30%. Bijna alle gevallen vertonen hemorragische mucosale erosies (figuur 2), meestal ter hoogte van meer dan twee verschillende lokalities (oftalmologisch, oraal en genitaal).³

GBFDE is een zeldzame vorm van fixed drug eruption (FDE), gekenmerkt door verspreide scherp begrensde ronde of ovale plaques of macula's met een violet of bruine kleur. Vervolgens ontstaan grote slappe bullae en erosies.⁴ Eveneens kan een reactie zich initieel presenteren als een difuus erytheem, gevolgd door het verschijnen van slappe blaren. Er zijn steeds zones van intacte huid aanwezig tussen de bullae en erosies; zo bedraagt de blaarvorming gewoonlijk < 10% van de totale lichaamsoppervlakte. Acute letsels ontwikkelen zich meestal binnen 30 minuten tot 8 uur na medicatietoediening. Mucosale aantasting is meestal afwezig of komt slechts in milde mate voor. Deze patiënten bevinden zich in een goede algemene conditie, het gaat zelden gepaard met koorts of algemene malaise.

In deze gevallen is er meestal een voorgeschiedenis van een gelijkaardig gelokaliseerde fixed drugruptie. Recidieven kunnen een breder verspreide huidloslating veroorzaken en daardoor leiden tot een ernstiger ziekteverloop.

EPIDEMIOLOGIE EN PROGNOSE

SJS/TEN is een erg zeldzame aandoening; er is een incidentie gerapporteerd van 1,5-1,8/1000000 /jaar.⁵ Het komt frequenter voor bij vrouwen dan mannen. SJS komt ongeveer 3 maal vaker voor dan TEN. SJS/TEN wordt gezien in elke leeftijdscategorie, hoewel



Figuur 1. Bij TEN is er meer dan 30% van het totale lichaamsoppervlakte aangetast.



Figuur 2. Hemorragische mucosale erosies bij een SJS.

oudere individuen en HIV-positieve patiënten een hoger risico vertonen.⁶

Het mortaliteitscijfer van SJS/TEN is afhankelijk van het percentage huidloslating en de leeftijd. Bij SJS bedraagt dit 9%; bij SJS/TEN-overlapsyndroom 29% en bij TEN 45%.⁷

Het mortaliteitsrisico bij SJS en TEN kan worden berekend aan de hand van de SCORTEN-score. Die is gebaseerd op volgende zeven risicofactoren voor een hoge mortaliteit: erosies > 10%, leeftijd > 40 jaar, kanker, pols > 120 bpm, bicarbonaat < 20 mMol/L, urea > 10 mMol/L, glucose > 14 mMol/L. Elke variabele heeft de waarde van één punt, waarbij de ingevulde variabelen moeten worden opgeteld (tabel 1).⁸ Hoewel sommige patiënten snel evolueren tot een uitgesproken huidloslating binnen enkele dagen, kan dit proces bij andere patiënten plots stoppen en enkele dagen later re-epithelialisatie optreden. Bij de initiële presentatie is het onmogelijk om het ziekteverloop te voorspellen.

Re-epithelialisatie is meestal volledig binnen 3 weken, dat verloopt langzamer bij drukpunten en mucosa. Overlevers van SJS/TEN kunnen langdurig complicaties vertonen; de meest invaliderende zijn deze van het oog. Cicatrisatie van de conjunctivale erosies kunnen leiden tot fotofobie, trichiasis, brandend gevoel in de ogen, neovascularisatie ter hoogte van de conjunctivae of cornea, of symblepharon. Een recente studie beschrijft oculaire aantasting bij 78% van de patiënten met SJS/TEN.⁹ De huid geneest meestal zonder littekenvorming maar hyper- en hypopigmentatie kan nog enkele maanden of jaren resteren, net zoals nageldystrofie.

In de literatuur is geen accurate incidentie te vinden van GBFDE. Deze reactie wordt vaak misgediagnosticeerd als SJS/TEN. Een recente studie toont aan dat voornamelijk vrouwen zijn aangetast en dat 70% van de patiënten ouder is dan 70 jaar. Het klinisch verloop is tamelijk gunstig met een snelle opklaring van het klinisch beeld binnen 7-14 dagen na staking van de medicatie. Echter is de prognose vergelijkbaar met die van SJS of TEN indien er veel verspreide erosies aanwezig zijn of bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten. Er werd een mortaliteitscijfer van 22% geobserveerd.¹⁰

Tabel 1. Mortaliteitsratio berekend a.d.h.v. SCORTEN.

SCORE	Mortaliteit
0-1	3%
2	12%
3	35%
4	58%
> = 5	90%

ETIOLOGIE

SJS/TEN kan door meerdere zaken worden veroorzaakt. Het wordt algemeen aanzien als een medicamenteuze eruptie, maar bij 25% van de

gevallen is er een infectieuze oorzaak (*Mycoplasma Pneumoniae* en Cytomegalovirus), vnl. bij kinderen en adolescenten. Sommige gevallen worden aanzien als idiopatisch.¹¹ 65% van de gevallen van SJS/TEN wordt veroorzaakt door geneesmiddelen met een hoog en matig risico (tabel 2). In Europa is allopurinol de meest voorkomende boosdoener, gevolgd door aromatische anti-epileptica.¹² SJS/TEN ontstaat steeds tijdens de eerste toediening van medicatie, meestal 4 dagen tot 4 weken na inname van de medicatie. De eruptie is dosis-onafhankelijk. De oorzakelijke medicatie bij GBFDE wordt goed verdragen bij eerste inname, in tegenstelling tot SJS/TEN. GBFDE ontstaat alleen wanneer medicatie opnieuw wordt toegediend indien een voorafgaande sensitisatie heeft plaatsgevonden. Vaak melden patiënten dat reacties telkens verergeren bij een nieuwe inname van de medicatie. Antibacteriële sulfonamides (Co-Trimoxazol, metamizol), NSAIDs, paracetamol en hypnotica worden het meest frequent als oorzaak gezien. De reactie ontstaat meestal enkele uren tot dagen na de inname van de medicatie.¹³

HISTOLOGIE

Histologisch zijn zowel GBFDE als SJS/TEN gekenmerkt door necrotische keratinocyten die een complete epidermale necrose veroorzaken. De basaalembraanzone toont vacuolisatie die subepidermale blaarvorming veroorzaakt. Ter hoogte van de dermis bemerkt men een schaars superficiael en perivascuair lymfocytair infiltraat.¹⁴ GBFDE kan in een later stadium histologisch verschillen van SJS/TEN, dan is er soms er een diep perivascuair infiltraat zichtbaar met eosinofielen en neutrofielen.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

In geval van bulleuze huidreacties dient GBFDE onderscheiden te worden van SJS/TEN. Het verschil kan alleen gesteld worden aan de hand van de kliniek, gezien het feit dat de histopathologie vaak gelijkwaardig is.

Staphylococcal Scalded Skin Syndroom (SSSS) is een belangrijke differentiaaldiagnose van GBFDE en SJS/TEN. Dit wordt veroorzaakt door exfoliatieve toxines geproduceerd door enkele stammen van *Staphylococcus Aureus* (voornamelijk Phage-type 71), die desmogleïne-1 klieven en zo een intra-epidermale blaar veroorzaken. Het wordt meestal gezien bij neonaten en jonge kinderen; de incidentie bedraagt 1-2 gevallen/10 miljoen inwoners/jaar. SSSS presenteert zich met een pijnlijk gegeneraliseerd erytheem snel gevolgd door de ontwikkeling van vlakke blaren en desquamatie zonder mucosale aantasting. Het gaat gepaard met een ernstige malaise. Histologisch is er loslating van de bovenste lagen van de epidermis, terwijl SJS/TEN een subepidermale breuk vertoont met een necrose van het volledige epiderm.¹⁵

Erythema multiforme presenteert zich meestal met typische targetletsels, of verheven atypische targetletsels voornamelijk ter hoogte van de ledematen.

Tabel 2. Medicatie met een risico om SJS/TEN te veroorzaken.¹²

Hoogrisicomedicatie	
Anti-epileptica	Carbamazepine
	Lamotrigine
	Phenobarbital
	Phenytoïne
Antimicrobiële medicatie	Antibacteriële sulfonamides (cotrimoxazole, sulfasalazine)
	Nevirapine
Andere	Allopurinol
	NSAIDs (oxicamtypes)
Matigrisicomedicatie	
Antibiotica	Cefalosporines
	Macroliden
	Quinolonen
	Tetracyclines
Andere	NSAIDs (bijvoorbeeld Diclofenac)

Tabel 3. Consensus definitie van SJS/TEN (aangepast van Bastuji-Garin).¹⁶

Classificatie	EMM	SJS	SJS/TEN-overlap-syndroom	TEN met macula's (spots)
Huidloslating	< 10%	< 10%	10-30%	> 30%
Typische targetletsels	Ja	-	-	-
Atypische targetletsel	Verheven	Vlak	Vlak	Vlak
Macula's (spots)	-	Ja	Ja	Ja
Verdeling	Vooral ledematen	Wijd-verspreid	Wijd-verspreid	Wijd-verspreid



Figuur 3. Erythema multiforme major, bulleuze variant.

Die pathologie kan duidelijk onderscheiden worden aan de hand van de consensusdefinitie (tabel 3).¹⁶ Klinisch zijn er blaren en huidloslating bij minder dan 10% van het totale lichaamsoppervlakte (figuur 3). De mucosa zijn gespaard bij erythema multiforme minor, de majorvorm vertoont hemorragische mucosale erosies. Histologisch is er een interfase dermatitis met apoptotische keratinocyten en een licht perivascuair lymfocytair infiltraat. Er is dermaal oedeem wat een subepidermale blaarvorming kan veroorzaken. EM(M) komt voor in associatie met infecties: 46% wordt geassocieerd met herpes simplex infectie, soms wordt er ook een bovenste luchtweginfectie met Mycoplasma Pneumoniae als oorzaak weerhouden. EM(M) behoren dus niet tot de medicamenteuze huidrupties.²

Andere differentiaaldiagnoses zijn: auto-immune bulleuze ziekten zoals pemphigus vulgaris, lineaire IgA dermatose en bulleus pemphigoid. Hierbij helpt directe immunofluorescentie.

Bepaalde acute cutane manifestaties van lupus erythematosus (LE) kunnen enorm gelijken op SJS/TEN door aantasting van grote zones met epidermale necrose. Differentiatie moet worden uitgevoerd op basis van kliniek en histopathologie: een combinatie van recente LE-exacerbatie, evidente fotodistributie, annulaire letsels en afwezigheid of enkel milde focale erosieve mucosale aantasting doet LE verkiezen boven SJS/TEN. Histopathologisch is LE ook gekenmerkt door basale vacuolisatie, meerdere necrotische keratinocyten laag epidermaal en matig tot densus periadnexeel en perivascuair lymfocytair infiltraat.¹⁷

Ook kan een gegeneraliseerd en symmetrisch multiform exantheem een vroege SJS/TEN nabootsen. Echter, erythemateuze medicamenteuze erupties en erythrodermie tasten geen mucosa aan en missen beduidend de typische huidpijn zoals bij een TEN. Histologie toont hierbij enkel een milde interfase dermatitis met een perivascuair inflammatoir infiltraat van lymfocyten, neutrofielen en eosinofielen.

THERAPIE

Gezien er geen specifieke therapie voor SJS/TEN voorhanden is, is een symptomatische, supportieve behandeling erg belangrijk. Indien het om een medicamenteuze oorzaak gaat, dient het oorzakelijk geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden. De symptomatische behandeling verschilt niet van de behandeling van patiënten met uitgebreide brandwonden. Hierbij is speciale aandacht nodig voor hemodynamische stabiliteit, vochtstatus, wondzorg en pijncontrole.

Topisch kunnen desinfecterende oplossingen of gels gebruikt worden; ter hoogte van erosieve zones worden niet-inklevende gazen gebruikt. Lokale desinfecterende behandeling is aangeraden ter hoogte van de mucosale erosies.¹⁸ In geval van oog aantasting is er nood aan optimale samenwerking met oftalmologie met dagelijks oftalmologisch nazicht. Er wordt gestart met agressieve oculaire lubrica-

tie, eveneens is er meestal nood aan oogdruppels met antibiotica en/of anti-inflammatoire werking. Symblefaronprofylaxe is vaak vereist om verdere complicaties tegen te gaan (bijvoorbeeld amnionmembraantransplantatie).

Systemische immunomodulatoire therapieën met corticosteroiden en intraveneuze immunoglobulines (IVIG) worden eveneens gebruikt. Echter, deze therapieën zijn controversieel en de gegevens zijn inconclusief. Bij IVIG zijn er verschillende opinies aangaande de dosis als de behandelingsduur, maar er zijn geen eenduidige data. Retrospectieve studies en bepaalde case reports tonen een gunstig effect; echter kon een prospectieve studie geen gunstige impact op progressie of re-epithelialisatie aantonen.¹⁹

Een matige tot hoge dosis van systemische corticosteroiden kan een positief impact hebben op het resultaat van de huidreactie. Lange termijn toediening van corticosteroiden is afgeraden wegens het verhogen van het risico op infectie of het maskeren van een sepsis.²⁰

In een prospectieve studie met cyclosporine A (aangeraden dosis van 3 mg/kg gedurende 10 dagen) bemerkte men een gunstig effect. Er werd een lagere mortaliteitsratio gezien dan initieel berekend met SCORTEN, eveneens werd er een vermindering van de huidloslating opgemerkt.²¹ Cyclosporine kan beloftevol zijn in het beleid van SJS/TEN, maar deze data dienen op een grotere schaal onderzocht te worden.

Verskillende case reports over anti-TNF-therapie vertonen een gunstig effect, echter dient dit evenwel verder onderzocht te worden in grotere studies.²²

Identificatie van oorzakelijke medicatie

Een uitgebreide anamnese is cruciaal om de oorzakelijke medicatie vast te stellen. Er dient erg gedetailleerd gevraagd te worden naar het huidig en voorgaand geneesmiddelengebruik; hierbij kan een tijdslijn opgesteld worden met alle, de laatste 4 weken, ingenomen medicatie. Indien er een hoogrisicomedicatie vastgesteld wordt, dient dit gestopt worden zodat niet alle – vaak noodzakelijke – medicatie gestopt moet worden.

In-vivo- en in-vitrotesten vertonen slechts een lage sensitiviteit. Provocatietesten zijn gecontra-indiceerd. Epicutane patchtesten zijn veilig bij SJS/TEN en GBFDE, maar ze zijn slechts positief in 9-23% van de gevallen bij SJS/TEN en 40% bij fixed drug eruption. Bij SJS/TEN zijn pricktesten nutteloos en zijn intradermale testen onveilig, het zou een flare-up-reactie kunnen vertonen. Een negatieve huidtest sluit niet uit dat het geneesmiddel niet oorzakelijk is. Patchtesten in loco zijn aanbevolen bij fixed drug eruption.²³

Gespecialiseerde centra kunnen ook in-vitrotesten uitvoeren zoals 'lymphocyte transformation tests' (LTT). Deze zijn slechts succesvol bij enkele gevallen, een recente studie met 15 patiënten toonde een positiviteit bij 4 patiënten. Volgende zaken werden eveneens vergeleken: cytokineniveau in celcultuur supernatans, aantal granzym-B-secreterende cellen aan de hand van ELISpot en intracellulair kleuren

voor granulysine en IFN γ bij CD3 $^+$ CD4 $^+$, CD3 $^+$ CD8 $^+$ en NKp46 $^+$ cellen. Men heeft opgemerkt dat het combineren van deze testen leidt tot een verhoogde sensitiviteit (80%) en specificiteit (95%).²⁴

LITERATUUR

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68(11):355.
2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138(8):1019-24.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129: 92-6.
4. Baird BJ, De Villez RL. Widespread bullous fixed drug eruption mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1988;27:170.
5. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990-1992). Structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.
6. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2013;168:726-32.
7. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse drug reactions. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*, Heidelberg: Springer, 2009:473-84.
8. Bastuji-Garin S, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.
9. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145(2):157-62.
10. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2013;168:726-32.
11. Grosber M, Carsin H, Leclerc F. (2006) Epidermal necrolysis in association with mycoplasma pneumoniae infection. Presented at: Meeting on Cutaneous Adverse Drug Reactions and ESDR, Paris, France, 7-9. September 2006. *J Invest Dermatol* 126:23.
12. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
13. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010;20:461.
14. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exsudativum multiforme (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Br J Dermatol* 1996;135:6-11.
15. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. "Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany". *J Invest Dermatol* 2005;124 (4):700-3.

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

SAMENVATTING

Medicamenteuze bulleuze huidaandoeningen bestaan uit Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en gegeneralizeerde bulleuze fixed drug eruptie (GBFDE). Deze aandoeningen kunnen levensbedreigend zijn. Het is dus cruciaal snel het oorzakelijk geneesmiddel te identificeren en te stoppen. De differentiaaldiagnose kan erg moeilijk zijn. Symptomatisch en adequate supportieve behandeling is de basis van de behandeling; systemische immunomodulatoire behandelingen worden eveneens toegevend.

TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyse – Stevens-Johnson-syndroom – erythema multiforme major

SUMMARY

The spectrum of severe drug-induced skin reactions with blister formation includes Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE). These diseases can be life threatening. Therefore, it is crucial that the causative agent is rapidly identified and discontinued. Differential diagnosis can very be difficult. Symptomatic and adequate supportive care is very important. Systemic immunomodulatory treatments are also used.

KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis – Stevens-Johnson Syndrome – erythema multiforme major

VERENIGING

BESTUUR

‘De NVDV laat te weinig van zich horen’

Yvette Assen

Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, en bestuurslid van de NVDV

*Correspondentieadres:
Yvette Assen
E-mail: y.assen@franciscus.nl*

Ja, dat horen we nog wel eens. ‘Waarom hoor ik dat nu pas?’ Probleem is dat de boodschap vaak al is verstuurd, maar via een kanaal waar niet iedereen gebruik van maakt. Wij hebben zo’n 500 leden en 100 buitengewone leden. Hoe bereiken we die? Welke kanalen heeft het bestuur om de leden te informeren? En hoe houdt het bestuur voeling met de achterban?

De *bestuurscolumn* verschijnt standaard, bijna maandelijks in het *NTvDV*. De *bestuurscolumn* heeft meestal niet als doel om leden over belangrijke zaken te informeren, maar meer om koers uit te zetten, een standpunt toe te lichten of iets aan te kaarten waar we met zijn allen over zouden moeten nadenken. Wordt de *bestuurscolumn* door iedereen gelezen? Nee, natuurlijk niet. Hoeveel dermatologen lezen het tijdschrift? En hoe vaak blijft men bij het doorbladeren op deze pagina hangen en leest de tekst? Als het de helft van het aantal leden is, zou dat al mooi zijn.

Sinds anderhalf jaar brengen we een *elektronische nieuwsbrief* uit. Een initiatief van bestuurssecretaresse Lies Rijkse die dat trouw elke maand volhoudt. Ook domeingroepen en commissies maken gebruik van dit kanaal. De *niewsbrief* is bedoeld voor actuele verenigingszaken. Hij bevat veel feitjes, wetenswaardigheden, vaak met doorklikmogelijkheden om de desbetreffende onderwerpen verder te exploreren. De *niewsbrief* scoort goed. Wij denken dat de meeste dermatologen hier wel kennis van nemen, maar we zouden een nog groter bereik hebben als de *niewsbrief* standaard op de agenda van het maatschapoverleg staat. Bij dezen een verzoek hiertoe.

De website van de NVDV, de beroemde *D-page*, zou de belangrijkste informatiedrager moeten zijn. Makkelijk toegankelijk voor iedereen, maar er is nog

altijd veel kritiek op de *D-page*. Wij denken dat we daar nog veel beter mee kunnen scoren als dermatologen de voordelen van die site inzien boven andere systemen waar zij dagelijks gebruik van maken. Om tot dat inzicht te komen, zal de *D-page* op een aantal punten eerst verbeterd moeten worden. Het belangrijkste verbeterpunt is de zoekfunctie. Veel dermatologen vinden op de *D-page* niet de informatie die zij zoeken. Vanaf september 2015 zit die zoekfunctie erop. Dus hopelijk gaat hier een nieuwe impuls vanuit. De belangrijkste onderdelen op de *D-page* om leden te informeren, zijn de *niewsrubriek* op de homepage en is het forum waarin leden met elkaar discussiëren. Daarnaast nodigen we de leden uit om – met assistentes – moeite en energie te steken in het personaliseren van de *D-Page*. Daar is hij namelijk voor bedoeld: voor individuele leden. Iedere maatschap kan de *D-page* zelf inrichten zoals zij wil.

Als het bestuur echt een alarmerend bericht heeft, dat van belang is voor alle leden, kiezen wij voor een *mail aan al onze leden*. Dat kanaal willen we niet vaak gebruiken. Dit blijft een exclusief communicatiemiddel, want als wij elke week op die manier een bericht zouden versturen, verliest het zijn waarde en urgentie.

De *ledenvergadering* is natuurlijk een prachtig communicatiekanaal en wordt deels ook zeker voor dat doel gebruikt. Nadeel... de zaal bevat meestal maar 100 leden. Zo bereiken we dus slechts 20% van de leden. Dat geldt in zekere zin ook voor de *nascholingsbijeenkomst* in november waar beroepsgebonden ontwikkelingen worden besproken en aansluitend discussie plaatsvindt. Meestal schrijven zich daar zo’n 60-70 dermatologen voor in. De *Kwaliteitsdag* in januari is nog exclusiever. Daar zijn we met alle voorzitters van commissies, domeingroepen en werkgroepen bijeen. In totaal meestal 40-50 man.

De ‘boodschap’ is duidelijk. Als we iets belangrijks te melden hebben, moeten we de boodschap herhalen en via verschillende kanalen aan de man en vrouw brengen. Je ziet dit overduidelijk in de reclame. Niet alleen worden steeds dezelfde spotjes herhaald, adverteerders zorgen er ook voor dat ze in al hun verschillende reclame-uitingen steeds dezelfde

boodschap overbrengen. Het kan ook te ver gaan. Op een gegeven moment gaat herhaling irriteren, maar het is moeilijk te bepalen wanneer dat omslagpunt wordt bereikt. Adverteerders doen er daarom goed aan de reactie van het publiek in de gaten te houden. En zo hopen wij ook dat de leden ons op de vingers tikken als we doorschieten.

Echter, wij willen als bestuur niet alleen maar *zenden*, communicatie is immers geen eenrichtingsverkeer. We hechten zeer aan een gedachtewisseling tussen dermatologen onderling. Het uitwisselen van praktijkervaringen, meningen en standpunten is vruchtbaar. Ook als leidraad voor het bestuur. Daarom is in de eerder genoemde D-page ruimte

ingebouwd voor discussie, de zogenaamde *Forum-pagina*. Iedere dermatoloog kan daarop een vraag of standpunt kwijt: andere collega's kunnen reageren. Hiervan wordt nog (te) weinig gebruik van gemaakt. Waarom niet? We weten het niet...

Dan is er nog de communicatie van de leden naar het bestuur. Houd ons op de hoogte van wat er gebeurt. Stel ons vragen als u daar behoefte aan heeft. En ga vooral niet in de luie stoel zitten en denken: 'Het is niet mijn pakkie-an'. Want dat is het wel. Daar hebben we een vereniging voor. Bovendien helpt een actieve houding van de leden aan het voorkomen van die ene, veelgehoorde klacht: 'De NVDV laat te weinig van zich horen'.

De VADV stelt zich voor

De Vereniging van aios Dermatologie en Venereologie (VADV) zal u vast bekend zijn. Omdat er inmiddels een geheel nieuw bestuur is, willen wij ons graag opnieuw aan u voorstellen.

De VADV komt op voor de belangen van de aios dermatologie binnen de NVDV en de Jonge Specialist. Vier bestuursleden zijn actief binnen het Concilium Dermatologicum. Daarnaast worden door één bestuurslid de vergaderingen van de Jonge Specialist bijgewoond. Wij vinden het belangrijk om het contact tussen de aios uit verschillende opleidingsklinieken te stimuleren, daarom wordt er jaarlijks een aios-dag georganiseerd. Dit is een dag met boeiende sprekers en kansen om de banden met (toekomstige) collega's aan te halen. De afgelopen tijd heeft u waarschijnlijk het meest van ons gehoord op het gebied van de manpowerplanning. Ons doel is om binnen de beroepsgroep een discussie te voeren. Helaas loopt dit nog niet zo'n vaart. Graag attenderen we u op het forum op de D-page: wat is uw mening over de verwachte werkloosheid? Heeft u ideeën hoe dit het beste aangepakt kan worden?

Ook kunt u contact opnemen met één van onze bestuursleden. Ieder academisch centrum heeft een vertegenwoordiger binnen het bestuur. Het bestuur bestaat inmiddels uit:

- Karen van Poppelen (MUMC) voorzitter, concilium
- Elsemieke Otters (Radboud UMC) secretaris
- Lianne Secker (LUMC) penningmeester, concilium
- Shiarra Stewart (UMCU) vertegenwoordiger in de Jonge Specialist, concilium
- Willemijn Hovius (AMC) concilium
- Erman Orman (Erasmus MC)
- Marlinde van Esch (VU)
- Ellemiek Kuiper (UMCG)



Van links naar rechts:
Karen van Poppelen, Ellemiek Kuiper,
Elsemieke Otters, Willemijn Hovius,
Erman Orman, Shiarra Stewart
en Marlinde van Esch.
(ontbrekend: Lianne Secker)