

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.

**embase** 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 DERMATOPATHOLOGIE

#### 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

Dr. C. Vrijman

#### RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

#### RUBRIEK REFERAAT

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

#### RUBRIEK RICHTLIJN

#### RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

#### RUBRIEK VERENIGING

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

#### REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

#### AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; 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](http://www.huidarts.info) > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

#### UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie  
Hans Groen  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)  
E-mail: [derma@dchg.nl](mailto:derma@dchg.nl)

#### COPYRIGHT

©2016 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 ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

## INHOUDSOPGAVE

### TEN GELEIDE

Voeding en de huid 178

### PROGRAMMA

180

### ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

Psoriasis en voeding 183

Voedingsadvies bij acne en hidradenitis suppurativa anno 2016 186

Effect van genotsmiddelen op de huid 191

Voeding en de huid: de rol van microbiota anno 2016 195

Vitamines en mineralen, onmisbare bouwstenen van de huid 198

Vitamine D, voeding en huid: is er nieuws onder de zon? 202

Lokale corticosteroiden en de relatie met obesitas 206

Voedselallergie en atopische dermatitis: de link tussen smeren en diëten? 210

Voedsel, urticaria en anafylaxie 215

### VERENIGING

Perspectieven op de Huidkankerdag: 217

De volgende huidkanker: wie, wat, wanneer en hoeveel? 221

### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Periaanaal ecZEEM 226

Een bijzondere reumatologische aandoening met dermatologische verschijnselen: multicentrische reticulohistiocytose 229

## AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Sandro Aguilar (Peru). Dit kunstwerk 'Floriastis', 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

# Voeding en de huid

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op de themadag 'Voeding en de huid' op zaterdag 23 april in Den Bosch. Tijdens de themadag van 2016 wordt de rol van voeding in de dermatologie belicht. Als dermatoloog krijgen we regelmatig de vraag of huidziekten zoals psoriasis, eczeem of acné veroorzaakt worden door voeding. Bepaalde tekorten in de voeding of drugsgebruik kunnen leiden tot internistische problematiek en specifieke huid problemen. Ook wordt de dermatoloog betrokken bij de diagnostiek en aanpak van verschillende manifestaties van voedselallergie. Wordt de rol van voeding in de dermatologie door de patiënt overschat of is er meer aan de hand? En er is meer: nieuws over de invloed van lokale corticosteroïden, die wij dagelijks voorschrijven, op hongergevoel en overgewicht. Last but not least de nieuwste ontwikkelingen wat betreft het effect van voeding op ons microbiom en de huid. Kunnen wij met onze voeding huidveroudering beïnvloeden? Wij hopen u allen in groten getale te ontmoeten!

Namens de Themadagcommissie

Drs. Colette van Hees  
Prof. dr. Hilde Lapeere  
Dr. Annelies Stockman  
Dr. Bing Thio

## ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing  
voor Dermatologie en Venereologie  
Website: [www.snndv.nl/themadag2014](http://www.snndv.nl/themadag2014)

## LOCATIE

Congrescentrum 1931 Brabanthallen  
Oude Engelseweg 1  
5222 AA 's-Hertogenbosch  
Tel.: +31 73 6293212  
Website: [www.1931.nl](http://www.1931.nl)

## BESTUUR

**Voorzitter**  
Prof. dr. Petra De Haes  
**Secretaris**  
Dr. Nicole Kelleners-Smeets  
**Penningmeester**  
Drs. Raf Lijnen  
**Algemene leden**  
Dr. Remco van Doorn  
Dr. Annemie Candries  
Drs. Colette van Hees  
Dr. Veronique Meuleman  
Prof. dr. Hilde Lapeere

## THEMADAGCOMMISSIE

Drs. Colette van Hees  
Prof. dr. Hilde Lapeere  
Dr. Annelies Stockman  
Dr. Bing Thio

## SECRETARIAAT

Dr. Nicole Kelleners-Smeets  
MUMC  
P. Debyelaan 25  
6229 HX Maastricht  
E-mail: [n.kelleners-smeets@mumc.nl](mailto: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](mailto:tonne@mediscon.nl)

**PROGRAMMA****ZATERDAG 23 APRIL 2016**

---

|                   |                                                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Voorzitters:      | Colette van Hees en Annelies Stockman                                |
| 09.00 – 09.25 uur | <b>Ontvangst en inschrijving</b>                                     |
| 09.25 – 09.30 uur | <i>Welkom door de voorzitter</i>                                     |
| 09.30 – 10.00 uur | <b>Psoriasis en voeding</b>                                          |
|                   | <i>Julien Lambert, UZA, Antwerpen</i>                                |
| 10.00 – 10.30 uur | <b>Voedingsadvies bij acne en hidradenitis suppurativa anno 2016</b> |
|                   | <i>Rieke Driessen, Radboud UMC, Nijmegen</i>                         |
| 10.30 – 11.00 uur | <b>Effect van genotsmiddelen op de huid</b>                          |
|                   | <i>Hilde Lapeere, UZ Gent</i>                                        |
| 11.00 – 11.30 uur | <b>Pauze</b>                                                         |
| Voorzitters:      | Nicole Kelleners en Annemie Candies                                  |
| 11.30 – 12.15 uur | <b>Voeding en de huid: de rol van microbiota anno 2016</b>           |
|                   | <i>Bing Thio, Erasmus MC, Rotterdam</i>                              |
| 12.15 – 13.30 uur | <b>Lunch</b>                                                         |
| Voorzitters:      | Bing Thio en Hilde Lapeere                                           |
| 13.30 – 14.00 uur | <b>Vitamines en mineralen, onmisbare bouwstenen van de huid</b>      |
|                   | <i>Reinhart Speeckaert, UZ Gent</i>                                  |
| 14.00 – 14.30 uur | <b>Vitamine D, voeding en huid: is er nieuws onder de zon?</b>       |
|                   | <i>Frank de Gruijl, LUMC, Leiden</i>                                 |
| 14.30 – 15.00 uur | <b>Lokale corticosteroïden en de relatie met obesitas</b>            |
|                   | <i>Liesbeth van Rossum, Erasmus MC, Rotterdam</i>                    |
| 15.00 – 15.30 uur | <b>Pauze</b>                                                         |
| Voorzitters:      | Raf Lijnen en Petra de Haes                                          |
| 15.30 – 16.00 uur | <b>Voeding en eczeem bij kinderen: praktische aanpak</b>             |
|                   | <i>Dominique Bullens, UZ Leuven</i>                                  |
| 16.00 – 16.30 uur | <b>Voedsel, urticaria en anafylaxie</b>                              |
|                   | <i>Andre Knulst, UMC, Utrecht</i>                                    |
| 16.30 uur         | <b>Slotbeschouwing en borrel</b>                                     |

## SPREKERS

### Prof. dr. Dominique Bullens

Kinderarts  
Labo Pediatrische Immunologie  
UZ Leuven  
Herestraat 49  
3000 Leuven  
België  
e-mail: dominique.bullens@uzleuven.be

### Dr. Rieke Driessen

Dermatoloog  
Radboud Universitair Medisch Centrum  
Afdeling dermatologie (route 370)  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
Nederland  
E-mail: rieke.driessen@radboudumc.nl

### Dr. Frank de Gruijl

Biofysicus  
Afdeling dermatologie  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Nederland  
E-mail: f.r.de\_gruijl@lumc.nl

### Dr. André Knulst

Dermatoloog / Immunoloog  
UMCUtrecht  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
Nederland  
E-mail: A.C.Knulst@UmcUtrecht.nl

### Prof. dr. Julien Lambert

Dermatoloog  
UZ Antwerpen  
Wilrijkstraat 10  
2650 Edegem  
België  
E-mail: julien.lambert@uza.be

### Dr. Hilde Lapeere

Dermatoloog  
UZ Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: hilde.lapeere@Ugent.be

### Dr. Annelies Stockman

Dermatoloog  
AZ Sint-Rembert  
Sint-Rembertlaan 21  
8820 Torhout  
België  
E-mail: annelies.stockman@telenet.be

### Dr. Reinhart Speeckaert

Dermatoloog  
UZ Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: reinhart.speeckaert@ugent.be

### Dr. Bing Thio

Dermatoloog  
Erasmus Medisch Centrum  
Locatie Rochussenstraat  
Burg. s' Jacobplein 51  
3015 CA Rotterdam  
Nederland  
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

### Dr. Liesbeth van Rossum

Internist-endocrinoloog,  
hoofd Centrum Gezond Gewicht  
Erasmus Medisch Centrum  
's- Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam  
Nederland  
E-mail: e.vanrossum@erasmusmc.nl

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

# Psoriasis en voeding

J. Lambert

*Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis  
Antwerpen/Universiteit Antwerpen*

*Correspondentieadres:  
Julien Lambert, MD, PhD  
E-mail: julien.lambert@uza.be*

Reeds vele jaren is men geïntrigeerd door de rol van voeding in de behandeling van psoriasis. Dit is ook een vraag die geregeld door de patiënt wordt gesteld. De laatste jaren is de wetenschappelijke belangstelling voor het onderwerp nog sterk toegenomen door de prominente rol die de comorbiditeiten wordt toebedeeld in het psoriasisbeleid.

Indien men de rol van de voeding bij psoriasispatiënten wil bestuderen moet men dit vanuit verschillende invalshoeken bekijken. Er is ten eerste de invloed van het gewicht van de patiënt en dus de diëten die dit gewicht kunnen beïnvloeden.<sup>1</sup> Er is vervolgens de eventuele relatie tussen coeliakie en psoriasis.<sup>2</sup> Ten slotte is er de vraag of bepaalde voedingselementen psoriasis kunnen beïnvloeden.<sup>3</sup>

## DIËTEN MET ALS DOEL GEWICHTSVERLIES

Psoriasis wordt tot de dag van vandaag gezien als een systemische inflammatoire aandoening, mogelijk geassocieerd aan obesitas, type II-diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. De associatie obesitas en psoriasis is nog niet volledig uitgeklaard. Adipocyten produceren een aantal pro-inflammatoire cytokines zoals het tumornecrosisfactor (TNF)- $\alpha$  en het interleukine 6.<sup>1</sup> Bovendien is aangetoond dat de belangrijke psoriasis-cytokines IL-17 en IL-23 verhoogd waren in obese vrouwen in vergelijking met magere vrouwen.<sup>1</sup> In deze context zijn er meerdere studies uitgevoerd om de associatie tussen obesitas en psoriasisincidentie en ernst van psoriasis uit te zoeken. Ondermeer kon een case-controlstudie van 373 patiënten een tweevoudig verhoogd risico aantonen voor ontstaan van psoriasis in geval van obesitas in vergelijking met een normaal lichaamsgewicht.<sup>4</sup> Bovendien was er voor elke toename van 1 BMI-eenheid een 9% verhoogd risico voor ontstaan van psoriasis en een 7% verhoogd risico voor toename van de PASI-score. Een cross-sectionele studie van 399 psoriasispatiënten kon een lineaire trend aantonen voor toename van ernst van psoriasis bij hogere BMI-categorieën na rekening te hebben

gehouden met mogelijke confounders. Dit verband was duidelijker bij mannen.

Rekening houdend met deze gegevens is de volgende logische vraag natuurlijk in hoeverre verma-geringsdiëten een invloed kunnen hebben op psoriasis. Recent werd een overzicht van de prospectieve studies gepubliceerd.<sup>1</sup> De meeste studies tonen aan dat een gewichtsverlies bij overgewicht of bij obese patiënten door een verminderde calorie-inname een positief effect heeft op psoriasis wanneer het dieet wordt gevolgd samen met andere medicatie. Bovendien hebben studies aangetoond dat een restrictie van calorieën bij obese patiënten ook voor dalende waarden van circulerende inflammatoire cytokines zorgt.

Er zijn tevens meerdere studies uitgevoerd om het effect van de BMI-waarden op de efficiëntie van psoriasisbehandelingen te bestuderen, onder meer voor de biologics.<sup>1</sup> Het is daarom dat voor de dosering van ustekinumab geopteerd wordt voor een dubbele dosis bij patiënten die meer dan 100 kg wegen. Voor adalimumab bestaan er ook gegevens die aantonen dat patiënten met overgewicht en obesitas minder kans hebben om een PASI-75 te bereiken na 16 weken. Een andere studie toonde aan dat een verbetering van de PASI-score met 50% of meer frequenter voorkwam bij patiënten met een BMI lager dan 30 dan bij patiënten met een BMI hoger dan 30 (79% vs. 58%).<sup>6</sup>

Er zijn evenwel ook studies die géén associatie konden aantonen tussen BMI en de respons op biologics.<sup>1</sup> Er zijn namelijk enkele studies die geen evidentie vonden dat BMI gecorreleerd was met de efficiëntie van etanercept.

## PSORIASIS EN COELIAKIE

Patiënten met psoriasis maken meer kans op auto-immune aandoeningen dan de algemene populatie en zeker de auto-immune aandoeningen van de gastro-intestinale tractus, zoals de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis. Recent verscheen een review over de associatie psoriasis en coeliakie.<sup>2</sup> Er zijn studies die aantonen dat patiënten met psoriasis een hoger risico hebben op coeliakie: grotepopulatiestudies toonden respectievelijk een odds ratio van 2,2 en 2,73 aan.<sup>7,8</sup> Een Zweedse studie vond een risico van 1,72 bij patiënten met coeliakie voor het krijgen van psoriasis.<sup>9</sup>

Een meta-analyse toonde aan dat psoriasispatiënten een 2,4-voudig verhoogd risico hebben op verhoogde titers van antigliadineantilichamen in vergelijking met controlepatiënten.<sup>2</sup> IgA-antigliadineantilichamen waren positief bij nagenoeg 14% van patiënten met psoriasis in vergelijking met 5% gezonde controlepatiënten. Twee studies toonden een positieve correlatie tussen positiviteit van coeliakieantilichamen en de ernst van psoriasis of psoriasis artritis. Er moet op gewezen worden dat bij deze psoriasispatiënten verhoogde coeliakieantilichamen niet altijd overeenstemden met een diagnose van coeliakie bij biopsienam; psoriasis kan geassocieerd worden met glutenovergevoeligheid met positiviteit van antilichamen, zonder glutenenteropathie. Glutenovergevoeligheid dient te worden onderscheiden van coeliakie en wordt gedefinieerd als een reactie op gluten, waarbij allergische en auto-immune mechanismen zijn uitgesloten.<sup>10</sup> Antigliadineantilichamen kunnen aanwezig zijn, maar anti-endomysium en weefsel transglutaminaseantilichamen zijn negatief. Ook de intestinale mucosa is nagenoeg normaal. Deze patiënten hebben ook niet het noodzakelijke HLA-profiel.

Er zijn ook enkele kleine studies die een daling van coeliakieantilichamen na glutenvrij dieet konden aantonen en een studie een significante vermindering van de PASI-score.<sup>2</sup>

Met de kennis van deze gegevens is het verantwoord om te zoeken naar symptomen van glutenovergevoeligheid zoals diarree, flatulentie, vermoeidheid en antecedenten van een ferriprive anemie. Indien er positieve aanwijzingen zijn, kunnen antilichamen worden getest, waarbij de IgA-endomysiumantilichamen en de IgA-weefseltransglutaminaseantilichamen de meest gevoelige en de meest specifieke testen zijn. Indien antilichamen aanwezig zijn, is een glutenvrij dieet te overwegen.

## VOEDINGSELEMENTEN

In de loop der jaren zijn er meerdere voedingselementen bestudeerd op hun effect op psoriasis, zoals visoliën, vitamine D, selenium.<sup>3,11</sup> Door de nieuwe media hebben de patiënten toegang tot enorm veel informatie en stellen daarom ook geregeld vragen hierover.

De omega 3-polyonverzadigde vetzuren werden reeds in meerdere studies bestudeerd naar hun invloed op psoriasis en psoriasisbehandelingen. De studies zijn zeer heterogeen van karakter maar de meeste tonen wel een zeker positief effect.<sup>3</sup> Men heeft deze omega 3-vetzuren onder meer intraveneus toegediend, maar ook in capsules. Er zijn ook enkele studies die het effect van deze polyonverzadigde vetzuren hebben bestudeerd in combinatie met UV-therapie, vitamine D-analogen en retinoiden.

De toediening van vitamine D werd in verschillende studies nagekeken.<sup>3,11</sup> In deze studies, die nagenoeg allemaal open-label-ongecontroleerde studies waren, werden verschillende vormen van vitamine D toegediend.<sup>3</sup> Ook hier tonen de meeste studies wel een zeker gunstig effect. De enige gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, op een weliswaar kleine groep patiënten, toonde echter geen statistisch significant verschil. Uiteraard dient rekening te worden gehouden met de eventuele nevenwerkingen van toediening van vitamine D-supplementen, zeker op lange termijn.

Ook de toediening van vitamine B12, selenium, zink en een dieet arm aan taurine werd in enkele studies nagekeken.<sup>3,11</sup> De resultaten van deze studies zijn ofwel contradictorisch ofwel weinig overtuigend. Tevens dient opgemerkt te worden dat de kwaliteit van de meeste studies niet ideaal is om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Veelal zijn ze niet gecontroleerd of gerandomiseerd. Bovendien wordt niet altijd de PASI-score voor en na de toediening van de voedingselementen aangegeven en spreekt men soms gewoon van klinische verbetering.

Is het effect van meerdere individuele voedingselementen bestudeerd, dan zijn er eigenlijk zeer weinig studies die de invloed hebben onderzocht van bepaalde diëten. Een zeer recent Italiaans onderzoek heeft de relatie tussen het al dan niet volgen van een mediterraan dieet, lichaamssamenstelling en de ernst van psoriasis onderzocht.<sup>12</sup> Deze studie die 62 patiënten met matig tot ernstige psoriasis vergeleek met 62 gematchte gezonde controlepatiënten toonde aan dat de psoriasispatiënten slechter scoorden wat betreft het volgen van een mediterraan dieet. De PASI-score was significant geassocieerd met het percentage van vetmassa en CRP-waarden. De PASI-score en de CRP-waarden waren significant geassocieerd met de dieetcomponenten in de vragenlijst betreffende het mediterraan dieet. Dit dieet wordt gekarakteriseerd door een groot verbruik van fruit, groenten, granen, vis, schaaldieren en noten, een laag verbruik van melkproducten, vlees en verwerkte vleesproducten. Typisch is ook de 'extra vergine' olijfolie die het oleocanthal bevat dat een homoloog van het niet-steroïdale anti-inflammatoire ibuprofen is. Een andere recente Italiaanse studie heeft het effect bestudeerd van een energiearm dieet, verrijkt met n3-polyonverzadigde vetzuren en arm aan n-6-polyonverzadigde vetzuren bij 45 obese patiënten met matig tot ernstige plaque type psoriasis die werden behandeld met immunosuppressieve medicatie.<sup>13</sup>

De patiënten werden gerandomiseerd in 2 groepen. Enerzijds een groep patiënten die hun klassieke dieet konden voort zetten en de andere groep die een caloriearm dieet kregen, verrijkt met de n-3-polyonverzadigde vetzuren. Zowel na 3 als na 6 maanden was er een significant klinische verbetering van de psoriasisletsels in de groep patiënten met een caloriearm dieet verrijkt met de n-3-polyonverzadigde vetzuren.



Een Italiaanse studie onderzocht bij 303 psoriasispatiënten met overgewicht of obesitas, met matige tot ernstig chronische plaque psoriasis, het effect van een restrictief dieet gecombineerd met de aanmoediging van bewegingsoefeningen.<sup>14</sup> Patiënten werden in 2 groepen verdeeld, waarbij de eerste groep instructies kreeg voor hun dieet en lichaamsbeweging, terwijl de tweede groep alleen informatie kreeg over het nut van gewichtsverlies voor de controle van psoriasis. Na 20 weken was er een duidelijk verschil. In de 'interventiegroep' was er een PASI-reductie van 48% ten opzichte van 25,5% in de 'informatiegroep'. Een PASI-reductie van gelijk of meer dan 50% trad op in de 'interventiegroep' bij nagenoeg 50% ten opzichte van 35% in de 'informatiegroep'.

Tot slot vermelden we de verrassende resultaten van de studie van Johnson et al. die de vitaminen A- en carotenoïdenbepalingen maar ook de inname van proteïnen, vetten, suikers, carbohydraten en totale calorie-inhoud vergeleek bij personen met en zonder psoriasis.<sup>15</sup> Bij deze cohortestudie van 6260 deelnemers, waarvan 2,5% psoriasispatiënten, kwamen volgende bevindingen naar voor: psoriasis was significant geassocieerd met verhoogde vitamine A-waarden, verhoogde alfa-caroteenwaarden en lagere suikerinname. De verhoogde waarden voor vitamine A en alfacarotenen zijn mogelijk te verklaren door vitamine A-supplementen die ingenomen worden door psoriasispatiënten. Het meest verrassende gegeven is uiteraard de lagere suikerinname gezien de literatuurgegevens over een mogelijke associatie tussen psoriasis en type 2-diabetes.

## CONCLUSIE

Uit de gegevens waarover we momenteel beschikken kunnen we concluderen dat gewichtsverlies zeker kan bijdragen aan verbetering van psoriasis. Indien patiënt een glutenenteropathie heeft of klinische argumenten voor een glutenovergevoeligheid, is een glutenvrij dieet zeker aangewezen. Diëten met polyonverzadigde vetzuren of vitamine D kunnen als een adjuvante therapie worden overwogen bij de aanpak van psoriasis. Nieuwe en betere studies zullen ons hopelijk toelaten nog accuratere aanbevelingen te kunnen formuleren betreffende dit onderwerp dat erg in de belangstelling staat bij de psoriasispatiënten.

## LITERATUUR

1. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part I: impact of weight loss interventions. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:133-40.
2. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:350-8.
3. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part III: role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:561-9.
4. Wolk K, Malbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009;89:492-7.
5. Huang YH, Yang LC, Hui RY, et al. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1035-9.
6. Cassano N, Galluccio A, De Simone C, et al. Influence of body mass index, comorbidities and prior systemic therapies on the response to adalimumab: an exploratory analysis from the APRHODITE data. *J Bid Regul Homeost Agents* 2008;22:233-7.
7. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with auto-immune disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:924-30.
8. Birkenfelds, Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:1331-4.
9. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol* 2011;131:2010-6.
10. Lundin KE, Alaedini A: non celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:723-34.
11. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol* 2010;28:615-26.
12. Barrea L, Balato N, Di Somma C et al. Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet. *J. Transl Med* 2015;13:
13. Guida B, Napoleone A, Trio R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* 2014;22:399-405.
14. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;170:634-42.
15. Johnson JA, MA C, Kanada KN, Armstrong AW. Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:372-32.

**SAMENVATTING**

De rol van voeding in de behandeling van psoriasis is een vraag die geregeld door de patiënt wordt gesteld. Door de prominente rol die comorbiditeiten wordt toebedeeld in het psoriasisbeleid is ook de wetenschappelijke belangstelling voor het onderwerp sterk toegenomen.

De rol van de voeding bij psoriasispatiënten moet men vanuit verschillende invalshoeken bekijken. Er is ten eerste de invloed van het gewicht van de patiënt op de behandeling, vervolgens de eventuele relatie tussen coeliakie en psoriasis en de mogelijke invloed van een glutenvrij dieet. Ten slotte moet men nagaan in hoeverre bepaalde voedingselementen psoriasis kunnen beïnvloeden.

**TREFWOORDEN**

psoriasis – voeding – coeliakie

**SUMMARY**

Patients regularly ask whether dietary changes can improve their psoriasis. Due to the prominent role comorbidities play in the management of psoriasis, the scientific interest in this field has increased significantly. The influence of diet on psoriasis has to be analyzed from different angles. We have to consider the impact of patient weight on psoriasis treatment, the association between psoriasis and coeliac disease and whether a gluten free diet can improve psoriasis, and finally the possible benefits of dietary supplements.

**KEYWORDS**

psoriasis – diet – celiac disease

# Voedingsadvies bij acne en hidradenitis suppurativa anno 2016

R.J.B. Driessen

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen*

*Correspondentieadres:*

*Rieke Driessen*

*E-mail: [rieke.driessen@radboudumc.nl](mailto:rieke.driessen@radboudumc.nl)*

Acne vulgaris is een van de meest bekende inflammatoire huidziekten uit de dermatologische praktijk. Met een geschatte prevalentie van 9,4% behoort acne tot de meest voorkomende ziektes wereldwijd.<sup>1</sup> De piekincidentie ligt tussen de 16 en 20 jaar. Voor jongeren tussen de 12 en 24 jaar bedraagt de prevalentie circa 85%, maar ook in de leeftijdscategorieën daarna is acne vulgaris een zeer veelvoorkomend probleem.<sup>2</sup>

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische inflammatoire huidziekte gekenmerkt door pijnlijke, terugkerende noduli en abscessen die ruptureren en aanleiding geven tot sinusgangen en littekens. Het veelgenoemde prevalentiecijfer van 1% is waarschijnlijk een onderschatting, omdat het huidbeeld

vaak niet onderkend wordt en de diagnose pas na een delay van meerdere jaren wordt gesteld.<sup>3</sup>

Al sinds het begin van vorige eeuw wordt gespeculeerd over de rol van voeding in de pathogenese van acneïforme dermatosen, in het bijzonder acne vulgaris. Vooral vetzuren, chocolade, suiker, probiotica, multivitaminen, producten met een hoge glycemische index (GI) en melk zijn thema geweest van onderzoek en speculaties. In de jaren zestig en zeventig werden enkele interventiestudies verricht naar de invloed van onder andere koolhydraten, zout, en vooral chocolade op acne vulgaris, waarbij geen associatie met de ernst van het huidbeeld kon worden aangetoond. Deze onderzoeken zijn veelal van matige kwaliteit, en zijn mogelijk onterecht vaak geciteerd in de acneliteratuur in de 40 jaar erna. Door toegenomen kennis rondom de pathogenese van acne, nieuwe epidemiologische bewijskracht, en een kritische analyse van eerder verrichte onderzoeken is de acne-dieetassociatie opnieuw onderwerp van onderzoek geworden.

De exacte invloed van voeding is op dit moment nog altijd niet volledig opgehelderd, hoewel de bewijs-



kracht voor specifieke voedingsmiddelen de laatste jaren lijkt toe te nemen, en er meer zicht lijkt te komen op onderliggende pathofysiologische mechanismen.<sup>4</sup> De onderzoeken richten zich voornamelijk op acne vulgaris, en nauwelijks op HS.

## ACNE IN DE (NIET-)WESTERSE BESCHAVING

Verscheidende onderzoeken tonen aan dat acne vulgaris minder prevalent is in de rurale, niet-westerse samenleving dan in volledig gemoderniseerde westerse bevolkingsgroepen.<sup>5,7</sup> Dit verschil is mogelijk te verklaren door het verschil in voedingspatroon, hoewel een genetische component niet volledig kan worden uitgesloten. Cordain et al. beschrijven twee studies onder eilandbewoners van Kitava, Papoea-Nieuw-Guinea (n=1200), en de Aché stam in Paraguay (n=115), waarbij geen enkel geval van acne werd geconstateerd in de groep van meer dan 1300 onderzochte personen. Het dieet van deze bevolkingsgroepen bestaat grotendeels uit knollen, fruit, vis en kokosnoten, en wordt niet of nauwelijks beïnvloedt door westerse gewoonten. Opvallend genoeg zijn onder de eilandbewoners ook cardiovasculaire aandoeningen extreem zeldzaam, en komen overgewicht, hypertensie en ondervoeding niet voor. Daarnaast lijkt deze groep een hoge insulinegevoeligheid te vertonen, gebaseerd op lage serumconcentraties insuline, plasminogeenactivatorinhibitor 1 en leptine.<sup>8</sup> Bovenstaande bevindingen suggereren een rol voor voedingsmiddelen die de insulinegevoeligheid beïnvloeden in de pathogenese van acne.

## GLYCEMISCHE INDEX

Recentelijk zijn een drietal randomized controlled trials verricht, die het nut van een dieet met een lage GI voor patiënten met acne op biochemische en histopathologische gronden onderschrijven.<sup>9-11</sup> De resultaten worden ondersteund door enkele niet-gerandomiseerde of observationele studies. Overigens zijn er ook onderzoeken verricht die deze resultaten tegenspreken.<sup>12</sup> Een cochrane review uit 2015 naar aanvullende behandelingen van acne vulgaris spreekt van “enig laagkwalitatief bewijs uit enkele trials dat een dieet met een lage GI het klinisch huidbeeld van acne vulgaris verbetert”. De kwaliteit van de onderzoeken wordt vooral beperkt door limitaties in methodologie en rapportage.<sup>13</sup> De GI verwijst naar het glycemische effect van beschikbare koolhydraten in de voeding ten opzichte van het effect van een gelijke hoeveelheid glucose.<sup>14</sup> Producten met een hoge GI (70 of meer) zijn bijvoorbeeld gebakken aardappelen, brood, witte rijst of sommige zeer gesuikerde sportdranken.<sup>15</sup> Verondersteld wordt dat een dieet met een hoge GI leidt tot hyperinsulinemie, dat een signaalcascade initieert resulterend in een verhoogde insuline en insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1)-activiteit en een verminderde IGF-bindende proteïne 3 (IGFBP-3)-activiteit. De afname van IGFBP-3 verhoogt de biologische beschikbaarheid van IGF-1, wat directe activatie mogelijk maakt. IGF-1 staat bekend om de stimu-

latie van essentiële factoren in de acnopathogenese, waaronder proliferatie van keratinocyten en sebocyten, en lipogenese. Zowel insuline als IGF-1 verhogen de gonadale en adrenale androgeensynthese, verlagen de leversynthese van sekshormoonbindende globuline (SHBG), en ontremmen androgeenreceptoren, wat leidt tot directe activatie en verhoging van de biologische beschikbaarheid van androgenen. Androgenen zorgen voor toename van de talgproductie en dragen zo bij aan de pathogenese van acne. Daarnaast is IGFBP-3 een krachtige proapoptotische factor in keratinocyten en corneocyten.<sup>12</sup> De eerder genoemde studies tonen aan dat na een dieet met een lage GI het aantal laesies bij acne vulgaris afneemt. Daarnaast worden effecten gezien die het pathomechanisme hierachter kunnen verklaren, zoals verlaging van vrije androgenen, toegenomen insulinegevoeligheid en stijging van IGFBP, toegenomen ratio van verzadigde tot mono-onverzadigde vetzuren in triglyceriden aan het huidoppervlak en afname van de talgkliergrootte. Gewichtsverlies is daarbij mogelijk een confounder.<sup>12</sup>

## MELK

Naast voedingsmiddelen met een hoge GI, zorgt ook de consumptie van melk voor verhoogd insuline en IGF-1-levels en verlaagde IGFBP-3-levels. Melk bevat daarnaast ook dierlijk IGF-1 van het rund zelf, dat identiek is aan humaan IGF-1, evenals verschillende dihydrotestosteron precursors.<sup>12</sup>

Door Abedamowo et al. worden drie studies beschreven die de associatie tussen acne en de consumptie van melk onderzochten.<sup>16-18</sup> Het grootste retrospectieve cohort kwam hierbij uit de bekende *Nurses Health Study II*, die is verricht onder 47.355 vrouwen. In dit onderzoek werd een positieve associatie gevonden tussen ernstige acne en de consumptie van melk, in het bijzonder magere melk. Het laatste doet vermoeden dat melkvet in de pathogenese van acne vulgaris minder relevant is. Gesuggereerd wordt dat de verwerking van magere melk de relatieve biologische beschikbaarheid van bioactieve moleculen of hun interacties met bindende eiwitten verandert. Daarnaast zou het kunnen zijn dat de oestrogenen uit volle melk acne juist reduceren.<sup>18</sup> Omdat randomized controlled trials rondom dit thema ontbreken, komt het hoofdstuk melk ook niet voor in de eerder genoemde cochrane review.<sup>13</sup>

## VETZUREN

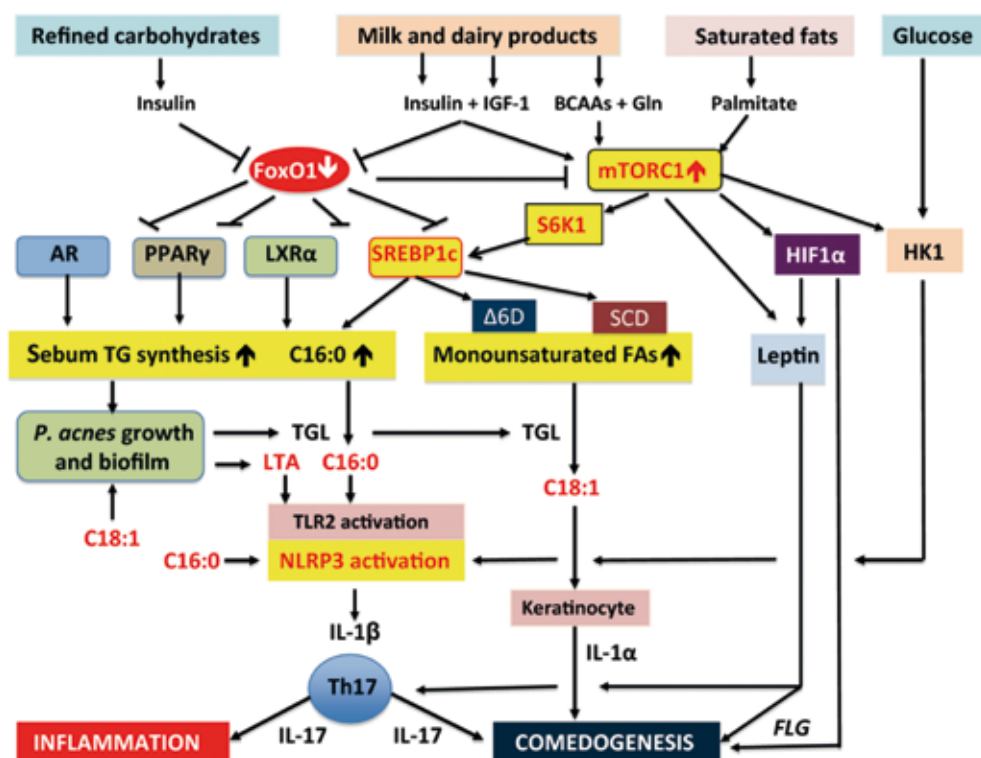
Naar de rol van vetten uit het dieet zijn slechts enkele cross-sectionele en case-control studies verricht.<sup>4,19-23</sup> Een aantal van deze studies benoemt een vetrijk dieet als risicofactor voor het ontstaan van acne, en de consumptie van omega-3-vetzuren juist als beschermende factor. De studies zijn echter methodologisch beperkt door gebruik van niet gevalideerde vragenlijsten, beperkte generaliseerbaarheid, en diverse confounders.

## ROL VAN FOXO1 EN MTORC1

Door Melnik wordt in de literatuur veelvuldig gefilosofeerd over de centrale rol van *mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC1) en *forkhead box transcription factor O1* (FoxO1), die als link zouden kunnen fungeren tussen genetische en omgevingsfactoren in acne vulgaris. Verondersteld wordt dat het westers dieet leidt tot downregulatie van FoxO1 en hyperactivatie van mTORC1, dat op zijn beurt via andere mediators de eiwit- en lipidsynthese, celdgroei en proliferatie promoot, en daarmee de inflammatie en comedogenese (figuur 1).<sup>24</sup> Deze theorie werd zeer recentelijk ondersteund door de bevinding dat de FoxO1 en mTOR in vitro duidelijker tot expressie worden gebracht in acne dan in gezonde controles.<sup>25,26</sup> Bovendien sluit de hypothese aan bij de resultaten van klinische studies, die de associatie tussen acne, hoge body mass index (BMI) en insulineresistentie aantonen. Daarnaast is metformine, recent erkend als remmer van mTORC1-signalering en bekend om effecten als vermindering van insulineresistentie, effectief gebleken in de behandeling van acne vulgaris en HS.<sup>24,27</sup>

## VOEDING IN RELATIE TOT HIDRADENITIS SUPPURATIVA

In tegenstelling tot acne vulgaris is het thema voeding in de HS-research vooralsnog sterk onderbelicht gebleven. Vanwege de associatie met onder andere acne vulgaris, obesitas, metabool syndroom en polycysteus ovariumsyndroom lijken de mechanismen rondom insulineresistentie ook in de pathogenese van HS een rol te spelen. Recent werd in een basaal wetenschappelijke studie aangetoond dat mTOR in lesionale en non-lesionale huid van HS-patiënten overmatig tot expressie wordt gebracht vergeleken met normale huid, en dat mTOR-genexpressie significant correleert met de ernst van de HS. BMI is hierbij een mogelijke confounder.<sup>28</sup> In hoeverre HS door dieetmaatregelen beïnvloed kan worden is niet duidelijk. Danby oppert het nut van een zuivelvrij dieet vanwege goede persoonlijke ervaringen in een serie van 47 patiënten.<sup>29</sup> Daarnaast wordt in veel richtlijnen aangestuurd op gewichtsreductie, hoewel ook dit advies niet ondersteund wordt door wetenschappelijk bewijs.<sup>30</sup>



Figuur 1. Veronderstelde 'nutrigenomic' pathogenese van acne vulgaris met mTORC1-gecentreerd model van NLRP3-gemedieerde activering van het inflammasoom. De signaaltransductie geïnduceerd door voedingsstoffen uit het westers dieet verandert via downregulatie van FoxO1 en hyperactivatie van mTORC1 de hoeveelheid en samenstelling van het sebum, dat het NLRP3-inflammasoom activeert. (Melnik, *Experimental Dermatology*24).

AR, androgen receptor; BCAAs, branched-chain amino acids; C16:0, palmitic acid; C18:1, oleic acid; D6D, D6-desaturase; FLG, filaggrin; FoxO1, forkhead box class O1; Gln, glutamine; HIF1α, hypoxia-inducible factor-1α; HK1, hexokinase 1; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IL-1α, interleukin-1α; IL-1β, interleukin-1β; IL-17, interleukin-17; LTA, lipoteichoic acid; LXRα, liver X receptor-α; mTORC1, mechanistic target of rapamycin complex 1; NLRP3, Nod-like receptor family, pyrin domain-containing 3 inflammasome; *P. acnes*, *Propionibacterium acnes*; PPARc, peroxisome proliferator-activated receptor-γ; SCD, stearoyl-CoA desaturase; S6K1, ribosomal protein S6 kinase, 70-KD, 1; 1; SREBP1c, sterol response element-binding protein-1c; TG, triglyceride; TGL, triglyceride lipase; TLR2, toll-like receptor 2; Th17, Th17 T cell.

## CONCLUSIE EN ADVIEZEN VOOR IN DE PRAKTIJK

Voeding is opnieuw een actueel thema geworden in de acne vulgaris research. De meeste evidence wordt gevonden voor de invloed van producten met een lage GI op de ernst van de acne. Bovendien wordt deze evidence ondersteund door concrete ideeën ten aanzien van het pathofysiologisch mechanisme hierachter. De kwaliteit van de verschillende verrichte studies wisselt echter zeer, wat de vertaalslag naar adviezen voor in de praktijk lastig maakt. Op HS zijn mogelijk dezelfde mechanismen van toepassing, maar wetenschappelijk bewijs ontbreekt. In het algemeen lijkt het zinvol om bij patiënten met acne vulgaris en HS aan te dringen op een gezond en gevarieerd dieet, rijk aan vezels, groente en fruit en waarbij de hoeveelheid voedingsmiddelen met een hoge glycemische load wordt beperkt. Dit heeft mogelijk niet alleen een gunstig effect op de huid, maar beperkt ook het risico op onder andere overgewicht, kanker en diabetes mellitus. Zoals voor veel andere thema's geldt, is meer onderzoek, vooral in de vorm van randomized controlled trials, nodig om tot gedegen leefstijladviezen te komen. De vraag of een dieet laag in glycemische load, zuivel of vetten de ontwikkeling van acneïforme huidbeelden kan tegengaan blijft vooralsnog onbeantwoord.

### TAKE HOME MESSAGES

Er zijn aanwijzingen dat de ernst van acne vulgaris, en mogelijk ook hidradenitis suppurativa, wordt beïnvloed door westerse eetgewoonten. Er lijkt een centrale rol weggelegd voor insulineresistentie binnen de pathofysiologische mechanismen. Het verdient aanbeveling om patiënten met acne vulgaris en hidradenitis suppurativa een gezond en gevarieerd dieet te adviseren.

## LITERATUUR

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J*

- Dermatol* 2013;168:474-85.
3. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2016.
4. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:384-92.
5. Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP. The prevalence of facial acne in Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity. *J Adolesc Health* 1998;22:480-4.
6. Park RG. The age distribution of common skin disorders in the Bantu of Pretoria, Transvaal. *Br J Dermatol* 1968;80:758-61.
7. Steiner PE. Necropsies on Okinawans; anatomic and pathological observations. *Archiv Pathol* 1946;42:359-80.
8. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002;138:1584-90.
9. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86:107-15.
10. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:247-56.
11. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Dermato-Venereol* 2012;92:241-6.
12. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1039 e1- e12.
13. Cao H, Yang G, Wang Y, Liu JP, Smith CA, Luo H, et al. Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD009436.
14. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr* 2008;87:237S-43S.
15. Glycemische index: Voedingcentrum; 2016. Available from: <http://www.voedingcentrum.nl/encyclopedie/glycemische-index.aspx>.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Al jaren wordt door onderzoekers gespeculeerd over de rol van voeding in de pathogenese van acne. Met name voor de invloed van voedingsmiddelen met een hoge glycemische index lijkt het wetenschappelijk bewijs toe te nemen. De klinische resultaten worden daarbij steeds vaker ondersteund door bevindingen uit basaal wetenschappelijk onderzoek. Voor melkproducten en vetten is de bewijslast lager.

### TREFWOORDEN

acne – hidradenitis suppurativa – voeding

### SUMMARY

For years, researchers have been speculating about the role of diet in the pathogenesis of acne. In particular there appears to be increasing scientific evidence for the influence of foods with a high glycemic index. Clinical results are increasingly supported by findings from basic scientific research. The burden of proof is lower for milk and dietary fat.

### KEYWORDS

acne – hidradenitis suppurativa – diet

# Effect van genotsmiddelen op de huid

H. Lapeere

*Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Gent*

*Correspondentieadres:*

*Hilde Lapeere, MD, PhD*

*E-mail: hilde.lapeere@Ugent.be*

Onder genotsmiddelen worden natuurlijke of synthetische stoffen verstaan die na inname een effect op de hersenen hebben. Ze beïnvloeden gevoelens, zintuigen en bewustzijn en kunnen een oppeppend, verdovend of bewustzijnsveranderend effect hebben. Sommige middelen combineren meerdere effecten, zo heeft XTC een bewustzijnsveranderend en oppeppend effect. Kenmerkend is dat ze een lichamelijke en/of geestelijke verslaving veroorzaken. Nicotine, cafeïne en alcohol zijn legale genotsmiddelen. Cannabis, XTC, cocaïne, heroïne, speed, LSD zijn courant gebruikte illegale drugs. Genotsmiddelen kunnen onder meer gedronken (cafeïne, alcohol), gesnoven (cocaïne, organische oplosmiddelen), gerookt (nicotine, cannabis, crack, methamfetamine) of geïnjecteerd (heroïne, cocaïne, crack, morfine) worden.

In de literatuur worden talrijke huidletsels beschreven ten gevolge van drugsgebruik. De meest frequent voorkomende huidletsels en enkele typische complicaties worden besproken en onderverdeeld volgens de manier waarop de drugs gebruikt worden.

## DRINKEN

Alcohol is het meest frequent gebruikte genotmiddel in België. In 2012 dronken de Belgen gemiddeld 9,75 liter pure alcohol per hoofd van de totale bevolking. Dit komt overeen met 4,61 liter bier, 3,59 liter wijn en 1,49 liter sterke drank.<sup>1</sup> In Nederland wordt per persoon per dag een kwart liter alcoholische drank gebruikt.<sup>2</sup>

Bij alcoholmisbruik zijn er een aantal typische vasculaire afwijkingen. Bij incidenteel alcoholgebruik kan transiënte flushing optreden. Daarnaast kan alcohol ook rosacea uitlokken. Bij langdurig alcoholgebruik ontstaat faciaal erytheem en ook typisch palmar erytheem. Spidernaevi komen vooral voor op het gelaat, de nek, borst, armen, handen en de buik. Gedilateerde periumbilicale venen of 'caput medusa' ontstaan door portale hypertensie.

In de literatuur wordt vermeld dat nummulair eczeem en seborroïsch eczeem vaker voorkomen bij alcoholmisbruik. Pruritus komt vaak voor in het kader van alcoholmisbruik, vooral bij leveraantasting met cholestase. Er kunnen excoriaties, lichenificatie, prurigonodules en hyperpigmentatie gezien worden. Nagelveranderingen die kunnen voorkomen maar niet specifiek voor alcoholmisbruik zijn, zijn onder andere clubbing, Terry's nails (het proximale 2/3 van de nagel is wit), Muehrcke nails (transversale witte banden, parallel met de lunula), rode lunula en koilonychia.

Bij alcoholmisbruik worden ook vaak nutritionele deficiënties gezien. Het ontstaansmechanisme is multifactorieel, enerzijds kan alcohol de inname van voedingsstoffen vervangen en anderzijds interfereert alcohol met absorptie en vertering van nutriënten. De klinische beelden bij voedingsdeficiënties worden elders besproken.<sup>3</sup>

## SNUIVEN

Na inhalatie van cocaïne kunnen abscessen, granulomata of necrose van het septum ontstaan. Ook wratten in de neus werden beschreven.<sup>4</sup>

## INJECTEREN<sup>4-7</sup>

Het ontstaan van de huidletsels door injecteren van drugs is afhankelijk van:

- Het type drug en de farmacologische effecten
- Stoffen die gebruikt worden om de drugs te versnijden (bijvoorbeeld lactose, zetmeel, mannitol, sucrose en levamisole)
- Contaminatie met partikels of bacteriën, virussen of fungi
- Het gebruikte injectiemateriaal
- De injectietechniek
  - Intraveneus (=IV)
  - Subcutaan, ook wel skin popping genoemd. Kan per ongeluk of bewust gedaan worden.

De huidletsels die ontstaan door injecteren van drugs kunnen onderverdeeld worden in acute complicaties en letsels die later ontstaan.

### Acute complicaties

Bij alle intraveneuze drugsgebruikers zijn *punctie-wondjes* zichtbaar, deze kunnen om het even waar op het lichaam voorkomen. Aanvankelijk wordt in

de elleboogplooi geïnjecteerd maar naarmate de tijd vordert, worden de venen beschadigd. Intraveneuze toegang wordt gezocht op de bovenarmen, de handen, de nek, de voet, het been en ten slotte ook in de liezen, genitaliën, de vingers en tenen. Door het gebruik van een tourniquet kunnen *petechiën* ontstaan.

*Infecties van huid en weke delen* in de vorm van abscessen, erysipelas of cellulitis komen voor bij 22 tot 65% van de IV-drugsgebruikers en is dus een zeer frequent voorkomend probleem. Risicofactoren voor het ontstaan van infecties zijn onder meer intradermale injectie, slechte hygiëne (besmette materialen, huid wordt niet ontsmet), malnutritie, hiv-infectie en het gebruik van speedballs (combinatie van heroïne en cocaïne). De infectieuze pathogenen zijn vaak afkomstig van de eigen huidflora of mucosa. Bacteriën uit de mondholte kunnen overdragen worden omdat drugsgebruikers soms aan de naald likken of speeksel gebruiken om de huid te reinigen. Ook in de drugs zelf worden bacteriën aangetroffen. De meest frequente pathogenen zijn *S. aureus*, groep A  $\beta$  hemolytische streptokokken en andere streptokokken maar ook anaeroben en fungi kunnen aanwezig zijn.

*Necrotiserende fasciitis* is een zeldzame maar potentieel levensbedreigende aandoening die vooral ontstaat door subcutane injectie. Necrotiserende fasciitis is een acute fulminante infectie van het subcutaan weefsel en wordt gekenmerkt door hevige pijn, zwelling, onscherp begrensd erytheem, crepitaties en in een latere fase ook uitgebreide zwarte necrose. Necrotiserende fasciitis in het perineum wordt *fourniergangreen* genoemd en werd beschreven na injectie van cocaïne in de penis.

*Necrotiseren ulcera* kunnen ontstaan als gevolg van skin popping. Sommige versnijdingsmiddelen hebben immers een caustisch effect. Drugs zoals cocaïne hebben een krachtig vasoconstrictorisch effect. 'Krokodil' of desomorphine is een relatief goedkope drug die gemakkelijk zelf bereid kan worden door codeïnetabletten te koken met een solvent zoals benzine of aanstekervloeistof. De onzuiverheden in deze drug zijn verantwoordelijk voor een aantal ernstige complicaties die vooral zichtbaar zijn op de huid. Door injectie van deze drug ontstaan groene, korstachtige letsels vandaar de naam 'Krokodil'. Door de toxische onoplosbare partikels in Krokodil ontstaan infarcten, trombosen en uitgebreid gangreen. Osteomyelitis kan uitgelokt worden door hematogene spreiding of door directe inoculatie met bacteriën.<sup>8</sup>

Bij een *intra-arteriële injectie* voelt de patiënt zeer snel een intense pijn en brandend gevoel, gevolgd door cyanose. Door een intra-arteriële injectie kunnen trombi uitgelokt worden die leiden tot necrose. Daarnaast kan het geïnjecteerde mengsel micro-partikels bevatten die embolen vormen. Een ernstige complicatie van intraveneus drugsgebruik is het ont-

staan van valse aneurysmata door vasculaire schade na drugsinjecties. Patiënten presenteren zich met een pulserende massa in de buurt van grote arteriën en kunnen verward worden met abscessen. Dit probleem kan enkel behandeld worden door middel van vasculaire chirurgie.

### Complicaties na langdurig gebruik

*Track marks* of *skin tracks* komen voor bij meer dan de helft van de IV-drugsgebruikers. Deze track marks zijn een postinflammatoire hyperpigmentatie in het verloop van de venen die ontstaan door frequente schade aan de venen en recidiverende flebitiden.

*Skin popping* daarentegen laat diepe, ronde tot ovale, atrofische en gehyperpigmenteerde littekens na. Injectie van additieven zoals plastic, glas, metaalpartikels, talk, zetmeel of bloem in de huid lokt vreemdlichaamgranuloma's uit. Shooting tattoos zijn tattoos die ontstaan door het injecteren van roet, een contaminatie die ontstaan door het opwarmen van de drugs.

Heroïne en morfine zijn krachtige, niet specifieke histamineliberatoren en veroorzaken na IV-injectie vaak *pruritus* die 10 min tot 24 uur kan aanhouden. Ook kunnen deze producten een *urticaria* opstoot uitlokken die tot meerdere dagen na injectie kan aanhouden.<sup>9</sup>

*Chronische veneuze insufficiëntie en ulcera* worden bij de meerderheid van de IV-drugsgebruikers vastgesteld. Het frequent aanprikken van de venen, necrotische ulcera, veneuze trombosen, obstructie van de lymfevaten door infecties en het scleroserend effect van de ingespoten producten zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van veneuze insufficiëntie.

Een specifieke vorm van gelokaliseerd lymfoedeem bij drugsgebruikers is het *puffy hand syndrome*, wat uitgelokt wordt door het injecteren van drugs in de handen (vooral in de handruggen en vingers). De zwelling persisteert na het stopzetten van het drugsgebruik.

Onderzoek heeft uitgewezen dat *levamisole* frequent gebruikt wordt als versnijdingmiddel in cocaïne. In de VS wordt levamisole in 69% van de in beslag genomen cocaïne aangetroffen. Het zou de psychotrope effecten van cocaïne potentiëren. Levamisole werd oorspronkelijk op de markt gebracht als ontwormingsmiddel maar heeft ook immunomodulerende eigenschappen. Het werd echter van de markt genomen omwille van bijwerkingen.

De huidruptie die door de levamisol-cocaïne combinatie veroorzaakt wordt bestaat uit purpurische letsels in een reticulair patroon die kunnen evolueren tot necrose. Deze letsels komen vooral voor op de onderste ledematen. Aantasting van de oren komt ook zeer frequent voor en is pathognomonisch



voor deze aandoening. Bij een dergelijk klinisch beeld moet in de differentieëlediagnose vooral gedacht worden aan spetische embolen en cryoglobulinemie.<sup>10-12</sup>

Andere geassocieerde afwijkingen zijn leukopenie, agranulocytose en zelden renale en pneumologische aantasting. Meestal zijn de patiënten positief voor p ANCA en ongeveer 2/3 is positief voor MPO en PR3.

## ROKEN

Cannabis wordt gebruikt voor het ontspannende en euforisch effect, vooral bij adolescenten en jong volwassenen. Cannabis wordt vooral gerookt maar kan ook gebruikt worden door het te eten, kauwen, of vaporizeren. IgE-gemedieerde reacties, waarbij het allergeen Can s3, een *non-specific lipid transfer protein* nsLTP, vermoedelijk een belangrijke rol speelt, werden beschreven. Het cannabisallergeen kan aero-geen worden en rinitis, conjunctivitis en/of astma en urticaria of angio-oedeem uitlokken. Dit nsLTP komt ook in ander voeding voor zoals perzikken en tomaten, waardoor kruisallergie met voeding kan ontstaan.<sup>13</sup>

Cannabis arteritis is een subtype van thromboangiitis obliterans en resulteert in perifere necrose. Het kan zich presenteren als raynaudfenomeen en digitale necrose. Claudicatio kan een eerste teken zijn voor het ontstaan van ulcera en gangreen. Behandeling bestaat uit het stoppen van cannabis en starten van aspirine.<sup>7</sup>

*Methamphetamine* kan gesnoven, geslikt en geïnjecteerd worden maar roken lijkt de meest populaire weg te zijn. Kenmerkend voor methamphetaminegebruik is xerosis, een intense lichaamsgeur en hyperhidrosis, gewichtsverlies en vroegtijdige veroudering. Op het internet circuleren fotomontages van methamphetaminegebruikers die de desastreuze effecten van deze drug illustreren. Deze plaatjes worden toegepast als afschrikkingsmiddel in preventiecampagnes.

Eén van de meest opvallende afwijkingen is *meth mouth*, een combinatie van uitgebreide cariës en erosies van het tandglazuur. Dit wordt veroorzaakt door xerostomie, bruxisme (onbewuste beweging van de tanden), tandenknarsen, slechte hygiëne en het gebruik van suikerrijke voeding.<sup>6,7</sup>

## LITERATUUR

1. Hoeveel alcohol drinken de Belgen? <http://www.druglijn.be/over-ons/schoolopdracht-drugs/cijfers-en-statistieken/alcohol>. Last accessed 31-01-2016.
2. Hoeveel mensen gebruiken alcohol? <http://www.nationaal-kompas.nl/gezondheidsdeterminanten/leefstijl/alcohol-gebruik/hoeveel-mensen-gebruiken-alcohol>. Last accessed 31-01-2016.
3. Liu S, Lien M, Fenske N. The effects of alcohol and drug abuse on the skin. *Clin Dermatol* 2010;28:391-9.
4. Fink B, Landthaler MK, Hafner C. Skin alterations due to abuse of illegal drugs. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:633-9.
5. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 2004;150:1-10.
6. Lee K, Ladizinski B. Mucocutaneous manifestations of illicit drug use. *Int J Dermatol* 2014;53:1048-51.
7. Hennings C, Miller J. Illicit drugs: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:135-42.
8. Canales M, Gerhard J, Younce E. Lower extremity manifestations of "Skin-popping" an illicit drug use technique: A report of two cases. *Foot* 2015;25:114-9.
9. Swerts S, Van Gasse A, Leysen J et al. Allergy to illicit drugs and narcotics. *Clin Exp Allergy* 2014;44:307-18.
10. Gross R, Brucker J, Bahce-Altuntas A, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol* 2011;30:1385-92.
11. Auffenberg C, Rosenthal L, Dresner N. Levamisole: A common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics* 2013;54:590-3.
12. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, et al. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: a review of the literature. *Dermatol Online J* 2012;18:1.
13. Decuyper I, Ryckebosch H, Van Gasse A et al. Cannabis Allergy: What do We Know Anno 2015. *Arch Immunol Ther Exp* 2015;63:327-32.

## SAMENVATTING

Genotsmiddelen zijn natuurlijke of synthetische stoffen die gevoelens, zintuigen en bewustzijn kunnen beïnvloeden. Deze stoffen kunnen legaal zijn (zoals nicotine of cafeïne) maar de meeste zijn illegaal. Huidletsels komen zeer frequent voor bij drugsgebruikers. Het herkennen van deze letsels is nodig om een correcte therapie te kunnen instellen en een multidisciplinaire aanpak te kunnen voorstellen.

## TREFWOORDEN

genotsmiddelen – drugsgebruik

## SUMMARY

Drugs are natural or synthetic drugs that can influence feelings, senses and consciousness. These substances can be legal but most of them are illegal. Skin lesions occur very frequently in drug abusers. Recognizing these lesions is essential to start adequate therapy and to organize a multidisciplinary approach for each patient.

## KEYWORDS

skin complications – illicit drugs – addiction



# Voeding en de huid: de rol van microbiota anno 2016

H. Thio

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:  
Burg. s'Jacobplein 51  
3015 CA Rotterdam  
Tel: 010-7031781  
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl*

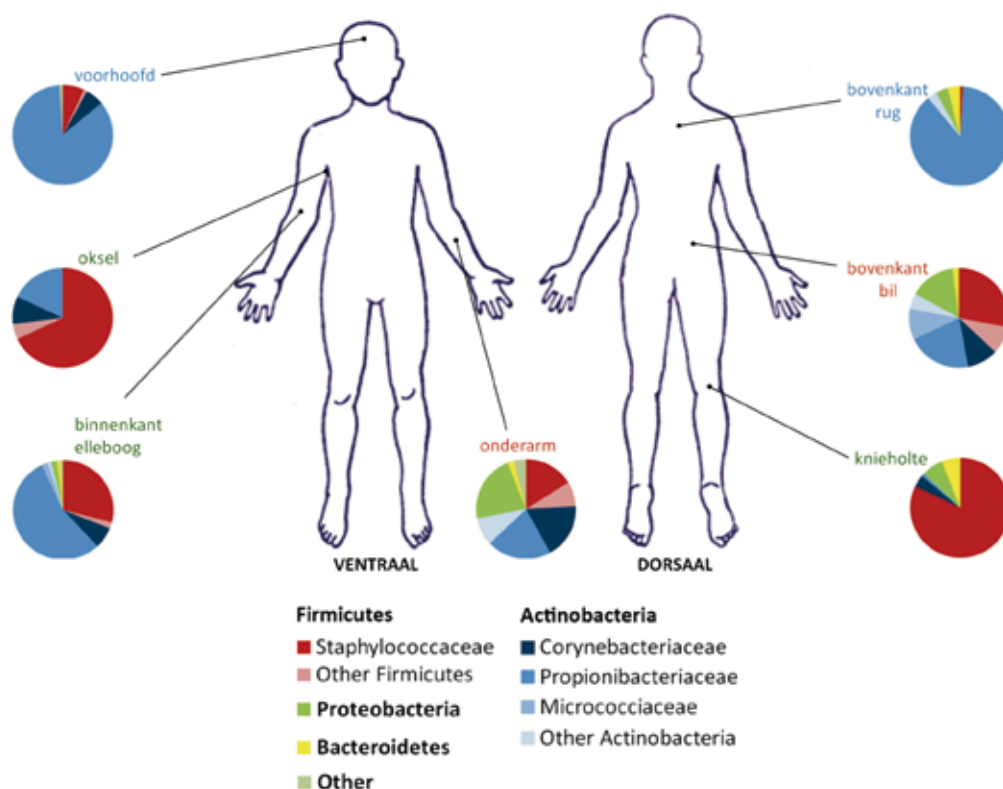
Het is al heel lang bekend dat onze maag- en darmflora invloed kunnen hebben op de gezondheid van de huid. De Chinese gezondheidsleer gaat al eeuwen uit van een link tussen wat er zich afspeelt in de maag en darmen en de huid. In 1908 beschreef Nobelprijswinnaar Elie Metchnikoff reeds deze relatie.<sup>1</sup> De huid is een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem. Het is de laatste tijd bekend dat het gastro-intestinale microbiom invloed kan hebben op het in de huid acterende immuunsysteem, met name op de functies van interleukine-17 producerende T-helpercellen (Th17) en van regulatoire T-cellen (Treg).<sup>2</sup> Bepaalde voedingsbestanddelen kunnen via deze weg van het gastro-intestinale microbiom een modulatie van het immuunsysteem bewerkstelligen wat uiteindelijk ofwel ongunstig ofwel gunstig is voor bepaalde chronische immunologische gemedieerde huidziekten. In het maag-darmstelsel bevinden zich van nature ongeveer 2 kg aan bacteriën (100 biljoen bacteriën van 1100 verschillende soorten), virussen en schimmels (dit ecosysteem wordt microbiota/microbiom genoemd).<sup>3</sup> Deze 'wonen' daar en veroorzaken – in de juiste balans – geen maag- en darmproblemen. Alles wat je eet gaat door deze 'ecodierentuin'. De bacteriën reageren in principe op alles wat je eet; de ene bacterie kan er harder van gaan groeien, terwijl de andere wordt geremd. Dit kan resulteren in een overtal situatie van een bepaalde bacterie en een verstoorde balans in het ecosysteem. Een dergelijk proces wordt dysbiosis genoemd en leidt tot een effect op het immuunsysteem. In de huid vinden naast immunologische tevens zelfstandig regulerende (neuro)endocriene processen plaats met lokaal acterende feedbacksystemen. De mestcel is de spil en de verbindende cel tussen het lokale neuro-endocriene systeem en het immuunsysteem.

## 'OER'MICROBIOTA

Volgens een recente studie wordt het gastro-intestinale microbiom voornamelijk gevormd door de zogenaamde 'Microbiota-Accessible Carbo hydrates' (MACs) die aanwezig zijn in met name vezelrijke voeding.<sup>4</sup> Deze MACs hebben een belangrijke rol bij het opzetten van het gastro-intestinale microbiële ecosysteem. In de vaak vezelarme westerse voeding is er sprake van grote hoeveelheden vetten en eenvoudige koolhydraten. Door dit MAC-arme dieet zou een ander microbiële ecosysteem worden gecreëerd waardoor immunologische functies en metabolisme anders worden gereguleerd. Het veranderen van dergelijke 'westerse microbiota' vraagt veel tijd. Het is in het algemeen niet gemakkelijk om met een dieet blijvende veranderingen teweeg te brengen in een bestaand microbiom. Hiervoor is een langdurige dieetaanpassing nodig. Het is bekend dat in verscheidene ethnische groepen de huidmicrobiota verschillend kunnen zijn.

## HUIDMICROBIOTA

De meest voorkomende bacteriën in huidmicrobiota behoren tot de vier volgende phyla: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) en *Bacteroidetes* (6,3%). De welbekende *Staphylococcus epidermidis* en *Staphylococcus aureus* vormen samen slechts 5% van de huidmicrobiota en komen met name in de lichaamsplooiën voor. De huid kan onderverdeeld worden in vettig/talgklierrijk, vochtig en droog. *Propioni*-bacteriën en *Stafylokokken* zijn in talgklierrijke gebieden de meest prominente bacteriën. In de meer vochtige huidregioenen (met name de lichaamsplooiën) zien we voornamelijk *Corynebacteriëna* en de *Stafylokokken*. In droge huidgebieden domineert een mix van *Proteobacteria* en *Flavobacteriales* (figuur 1).<sup>5</sup> In vergelijking met de vochtige en droge huidgebieden is er bij de talgklierrijke huidregioenen ecologisch gezien de grootste diversiteit aan bacteriën. Bij de mens zijn de huidgebieden met de minste gelijkenis in soorten bacteriën de ruimten tussen de vingers, tussen de tenen, de oksels en de navel terwijl de meeste gelijkenis van microbiota wordt gevonden bij de neusgaten en op de rug. Een vergelijkende studie van de microbiota ter plaatse van de oksels van de niet-humane primaten



Figuur 1. Samenstelling van huidmicrobiota (op stam- en familieniveau) op verschillende huidregio's (figuur van Zeeuwen PLJM en Schalkwijk J).<sup>5</sup>

chimpansees, gorilla's, resusmakaken en bavianen met die van de mens laat zien dat de menselijke huid vrij uniek is ten opzichte van die van andere primaten ten aanzien van diversiteit en samenstelling.<sup>6</sup> Deze verschillen zijn waarschijnlijk ontstaan tijdens miljoenen jaren van evolutie maar ook meer recent als gevolg van de moderne hygiëne.

### MICROBIOTA BIJ HUIDZIEKTEN

We weten dat bij acne naast de bekende hormonale factoren de *Propionibacterium acnes* in de talgklier waarschijnlijk een pathofysiologisch belangrijke rol speelt. Recent is gebleken dat *Malassezia* ook betrokken is bij acne.<sup>7</sup> Bij seborroïsch eczeem is de aanwezigheid van *Malassezia* mede bepalend voor het ziektebeloop. Bij rosacea speelt mogelijk *Demodex*, die ook van nature voorkomt in de haarfollikels en talgklieren, een rol. *Staphylococcus aureus* speelt bij exacerbaties van constitutioneel eczeem een grote rol.<sup>8</sup> De effecten van voeding, vooral kruiden, planten en vruchten, worden steeds vaker onderzocht vanuit de gedachte dat voeding via invloed op microbiota de huidziekte kan beïnvloeden. Pro- en prebiotica kunnen dan worden ingezet voor de behandeling van inflammatoire huidziekten. Zuid-Koreaans onderzoek laat zien dat de farmacologisch actieve triterpenoid lupeol (een stofje in o.a. mango en aloë vera) anti-inflammatoir werkt bij acne.<sup>9</sup> Een Zuid-Koreaanse studie stelt dat het misschien mogelijk is om de prevalentie van constitutioneel eczeem bij volwassenen te verlagen door het eten van gefermenteerde voedingsmiddelen zoals kimchi (gefermenteerde kool, een veel gegeten gerecht in Zuid-Korea).<sup>10</sup> Van tomaten is al langer bekend dat ze door hun antioxiderende werking de huid enige

bescherming kunnen bieden tegen exogene veroudering. Bij (huid)kanker lijkt ook een rol te zijn weggelegd voor het gastro-intestinale microbiom.<sup>11</sup>

### DE EFFECTEN VAN VOEDING OP DE HUID EN HUIDZIEKTEN

De voeding kan direct impact hebben op de huid. Zo zullen bepaalde voedingsbestanddelen die rijk zijn aan carotenen de huidskleur direct kunnen beïnvloeden.<sup>12</sup> Daarnaast kunnen bepaalde voedings-elementen de talgklierfunctie beïnvloeden zoals capsaïcine afkomstig van chilipepers, en chocolade.<sup>13</sup> Beide substanties hebben een stimulerende invloed op de talgklier waardoor meer talg wordt aangemaakt. Hierdoor kan de *Propionibacterium acnes* (en de *Malassezia*) bij acne en de *Demodex*-parasiet bij rosacea sneller groeien waardoor lokaal meer inflammatie kan ontstaan. Verder kan de voeding via de gastro-intestinale microbiota een effect hebben op de huid. Prebiotica worden ingezet om met behulp van specifieke voedings-elementen de groei van specifieke bacteriën te stimuleren terwijl bij probiotica de bacteriën zelf worden toegediend om een effect te bewerkstelligen.<sup>14</sup> Bij huidkanker is het interessant dat in een studie is gebleken dat in voeding aanwezige nicotinamide (= vitamine B3) beschermend zou werken tegen huidkanker.<sup>15</sup> De voedingsmiddelen die deze vitamine bevatten zijn onder andere vlees, vis, gevogelte, noten, zaden en graanproducten. Voor inflammatoire huidaandoeningen zoals psoriasis en eczeem zijn er tot op heden eigenlijk nog maar weinig op evidence-gebaseerde data aanwezig om voeding daadwerkelijk klinisch te kunnen toepassen bij patiënten.<sup>8</sup>

Van het adaptieve immuunsysteem spelen de Th17 en de regulatoire T-cellen de belangrijkste coördinerende rol tussen het maag- en darmstelsel en de huid.<sup>3</sup> Daarnaast kunnen de gastro-intestinale microbiota voedingsbestanddelen verwerken tot moleculen die via de bloedbaan in de huid effect kan hebben. Zo werd in een muismodel aangetoond dat een dieet rijk aan L-tyrosine leidt tot een verhoogde hoeveelheid van p-cresol en fenol in de bloedbaan die vervolgens de expressie van keratine 10 in keratinocyten kan inhiberen.<sup>16</sup> Op deze manier heeft het nuttigen van L-tyrosine impact op epidermale differentiatie en de barrierefunctie. De productie van p-cresol en fenol, die metaboliëten zijn van aromatische aminozuren, wordt gedaan door bepaalde bacteriën in de gastro-intestinale microbiota, met name *Clostridium difficile*. Daarnaast kunnen de gastro-intestinale microbiota neuropeptiden produceren die vervolgens in het lichaam allerlei functies kunnen uitoefenen.

*Bifidobacterium*-soorten zijn in staat acetylcholine en GABA te produceren. Deze GABA heeft in een diermodel een anti-jeukeffect.<sup>17</sup>

De *Enterococcus*-, *Streptococcus*- en *Escherichia*-soorten zijn in staat serotonine aan te maken die vervolgens weer invloed heeft op de synthese van melatonine.<sup>3,17</sup> Verschillende bacteriën in de gastro-intestinale microbiota (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Prevotella*) zijn in staat kortketenvetzuren (= short-chain fatty acids (SCFAs)) aan te maken zoals butyraat, acetaat en propionaat. Deze moleculen hebben anti-inflammatoire effecten.<sup>3,18</sup> Zoals men weet worden dimethylfumaraat (DMF) tabletten voorgeschreven voor de behandeling van psoriasis vulgaris.<sup>19</sup> Mogelijk zou DMF eveneens zodanig verwerkt worden door de gastro-intestinale microbiota dat er SCFAs ontstaan die vervolgens anti-inflammatoire effecten elders hebben. Dit zou een onderdeel van de verklaring kunnen zijn van de werkingsmechanisme van DMF in psoriasis en multipale sclerose.

Het is al langer bekend dat bij psoriasis een caloriebeperkt dieet goede effecten kan hebben. Uit een recente studie van Million M. et al. blijkt dat ondervoeding kan leiden tot een verandering van de gastro-intestinale microbiota. Borstvoeding, voedsel en schoon water zijn de belangrijkste factoren voor het ontwikkelen van gezonde gastro-intestinale microbiota gekarakteriseerd door een transiënte overgroei van de *Bifidobacterium* en vervolgens van de anaeroben. Bij een kind kan ondervoeding en of continue 'slechte voeding' leiden tot een depletie van *Bifidobacterium longum* die bekend staat als een maternaal probioticum. Dit leidt uiteindelijk tot het verdwijnen van de Healthy Mature Anaerobic Gut Microbiota (HMAGM). Dit kan dan leiden tot slechtere vitaminebiosynthese en immunologische functie.<sup>20</sup> In een recent verschenen artikel blijkt dat capsaïcine, het deactieve component van chilipepers, een belangrijke voedingsfactor is die via de *transient receptor potential vanilloid subfamily 1* (TRPV1) kanaal invloed kan hebben op biologische effecten zoals sebumproductie door talgklieren en jeukperceptie.

Hierdoor kan het invloed hebben op auto-immuunaandoeningen.<sup>21</sup> Ten aanzien van wondgenezing blijkt dat een voeding rijk aan arginine, glutamine en beta-hydroxy-beta-methyl butyraat de genezing kan verbeteren van ischemische wonden in ratten.<sup>22</sup> In muizen werkt het gebruik van n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren beschermend tegen imiquimodgeïnduceerde psoriatische ontsteking in de huid waarbij interleukine-17 en interleukine-23 prominent betrokken zijn.<sup>23</sup> De verlaagde aantallen Th17-cellen en verhoogde aantallen Tregs vormen de verklaring van de anti-inflammatoire effecten van n-3 onverzadigde vetzuren. Het dagelijks nuttigen van meer dan 5 liter water per dag kan effect hebben op verschillende functies van de huid waaronder de hydratatie. Een studie gedaan bij vrouwen laat zien dat een hoge waterinput via het dieet een positieve impact kan hebben op de huidfysiologie juist bij die vrouwen die normaal gesproken weinig water gebruiken bij hun voeding.<sup>24</sup> Een meta-analyse laat zien dat cafeïnehoudende koffie mogelijk chemo-preventieve effecten heeft tegen maligne melanoom.<sup>25</sup> In een studie met haarloze muizen lijkt knoflook in de voeding een gunstige invloed te hebben op de UV-geïnduceerde huidveroudering.<sup>26</sup> Een CME/review-artikel, gepubliceerd in 2014 in de J Am Acad Dermatol, bespreekt de toepassing van dieet in de dermatologie.<sup>27,28</sup> Concluderend kunnen we stellen dat er op dit moment de beschikbare interessante voedingsdata voornamelijk uit diermodel afkomstig zijn waarbij mogelijk voeding indirect via de gastro-intestinale microbiota een rol kan spelen bij het beloop van een bestaande huidaandoening.

Het is goed denkbaar dat de dermatoloog in de nabije toekomst vaker zal moeten samenwerken met een in microbiota geïnteresseerde diëtiste, medische microbioloog en mdl-arts waardoor een geprotocolleerd additioneel dieet ingezet kan worden bij de behandeling van een bepaalde huidaandoening.

## LITERATUUR

1. Gordon S, Elie Metchnikoff, the Man and the Myth. J Innate Immun 2016 Feb 3. [Epub ahead of print]
2. Lora V, Hooper, Dan R, Littman, Andrew J, Macpherson. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. Science 8 June 2012: Vol. 336 no. 6086 pp. 1268-73.
3. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. Digestion 2016;93(3):176-81. [Epub ahead of print]
4. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature 2016;529(7585):212-5. doi: 10.1038/nature16504.
5. Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Huidmicrobiota en dysbiose. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2015;25:111-3.
6. Council SE, Savage AM, Urban JM, Ehlers ME, Skene JH, Platt ML, Dunn RR, Horvath JE. Diversity and evolution of the primate skin microbiome. Proc Biol Sci 2016;283(1822). pii: 20152586. doi: 10.1098/rspb.2015.2586.
7. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Microorganisms inhabiting folli-

- cular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *J Dermatol* 2015 Dec 24. doi: 10.1111/1346-8138.13245. [Epub ahead of print]
8. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy* 2016;14:2.
  9. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Kim YI, Park JY, Lee YS, Thiboutot DM, Suh DH. Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1491-500.
  10. Park S, Bae JH. Fermented food intake is associated with a reduced likelihood of atopic dermatitis in an adult population (Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2012-2013). *Nutr Res* 2016;36(2):125-33.
  11. Erdman SE, Poutahidis T. Gut bacteria and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug;1856(1):86-90. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.05.007. Epub 2015 Jun 4. Review.
  12. Tan KW, Graf BA, Mitra SR, Stephen ID. Daily Consumption of a Fruit and Vegetable Smoothie Alters Facial Skin Color. *PLoS One* 2015;10(7):e0133445.
  13. Tóth BI, Géczy T, Griger Z, Dózsa A, Seltmann H, Bíró T, et al. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling as a regulator of human sebocyte biology. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):329-39.
  14. Sheth RU, Cabral V, Chen SP, Wang HH. Manipulating Bacterial Communities by in situ Microbiome Engineering. *Trends Genet*. 2016 Feb 22. pii: S0168-9525(16)00015-9.
  15. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, Damian DL, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17):1618-26.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Onze maag- en darmflora kunnen invloed hebben op de huid. De voeding kan direct invloed hebben op de huid of indirect via het immuunsysteem. Van het adaptieve immuunsysteem spelen de Th17 en de regulatoire T-cellen de belangrijkste coördinerende rol tussen het maag- en darmstelsel en de huid. Voeding wordt in het maag-darmstelsel verwerkt tot biologisch actieve metabolieten, zoals de korteketenvetzuren (= short-chain fatty acids (SCFAs)). De op dit moment beschikbare interessante data zijn voornamelijk uit diermodel afkomstig. Er lijkt een rol te zijn weggelegd voor voeding bij de behandeling van van oncologische en inflammatoire huidaandoeningen.

### TREFWOORDEN

voeding – dieet – huid – maag – darmstelsel – microbiom – microbiota – immuunsysteem – Th17 – Treg

### ABSTRACT

Our gastro-intestinal microbiota can affect the skin. Diet can have a direct impact on the skin, or indirectly through the immune system. With respect to the adaptive immune system the Th17 and the regulatory T cells play an important coordinating role between the gastrointestinal tract and the skin. Food stuffs are processed in the gastrointestinal tract into biologically active metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs)). The interesting data currently available are mainly from animal models. There seems to be a promising role for nutrition in the treatment of oncological and inflammatory skin disorders.

### KEYWORDS

diet – skin – bacteria – gastrointestinal and skin microbiota – immune system – Th17 cell

# Vitamines en mineralen, onmisbare bouwstenen van de huid

R. Speeckaert

*Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Gent*

*Correspondentieadres:*

*Dr. Reinhart Speeckaert*

*Dienst Dermatologie*

*UZ Gent*

*De Pintelaan 185*

*9000 Gent*

*België*

*E-mail: [reinhart.speeckaert@ugent.be](mailto:reinhart.speeckaert@ugent.be)*

Vitamedeficiënties lijken van de voorgrond verdwenen in de dermatologische praktijk. Door de vooruitgang in het algemene voedingspatroon verliezen begrippen als scheurbuik en pellagra aan belang in westerse landen. Toch zijn er verschillende situaties waarbij vitaminetekorten ook bij ons nog voorkomen. Daklozen, chronische alcoholici en druggebruikers vormen een eerste kwetsbare groep. Patiënten met eetstoornissen of personen die specifieke diëten volgen, ontwikkelen ook regelmatig

voedingsdeficiënties. Verder kunnen systeemziekten zoals kanker, lever- of nierziekten en aids leiden tot nutritionele tekorten ondanks een normaal voedingspatroon. Malabsorptiestoornissen door mucoviscidose, inflammatoire darmziekten, coeliakie en uitgebreide bariatrische chirurgie zijn andere bekende risicofactoren. De voedingsabsorptie kan ook verstoord worden door chronisch medicatiegebruik, onderliggende genetische metabole stoornissen en enzymdeficiënties. De dermatoloog kan een cruciale rol spelen bij de diagnostiek van vitaminetekorten door de specifieke huidaantasting die hiermee gepaard gaat.

## VERALGEMEENDE MALNUTRITIE

Een gebrek aan eiwitten en calorieën is zeldzaam in westerse landen. Het klinisch beeld zien we evenwel regelmatig opduiken bij kinderen in ontwikkelingslanden. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen twee klinische beelden: marasmus en kwashiorkor. Bij een volledig ondervoed kind jonger dan 1 jaar met een droge, dunne en rimpelige huid moet aan marasmus worden gedacht. Door verlies van het subcutaan vetweefsel ontstaat een uitgemergelde indruk. De haargroei vermindert, er blijft enkel wat dun, fijn en broos haar over. De nagels vertonen kloven en verminderde groei. Perlèche is ook een vaak voorkomend kenmerk.<sup>1</sup>

Indien er een duidelijke abdominale opzetting ontwikkelt, is kwashiorkor waarschijnlijk. Het oedeem ontstaat door hypoproteïnemie en dit beeld wordt nog versterkt door opzetting van de lever. Kwashiorkor treft kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar en gaat dikwijls samen met typische huidafwijkingen zoals een gecracqueleerd beeld met fissuren en een versterkte huidpigmentatie ter hoogte van de extensorzijde van armen en benen. De haren evolueren naar een rode schijn om uiteindelijk volledig te ontkleuren.<sup>1</sup>

Eiwitdeficiëntie kan ook bij volwassenen voorkomen, vooral bij chronisch zieken, patiënten met eetstoornissen en bejaarden. 25-50% van de dialysepatiënten zou een onvoldoende calorie- en eiwitname hebben. Dit is ook een complicatie van uitgebreide bariatrische chirurgie waarbij de overblijvende darm niet volstaat voor voldoende proteïneabsorptie. Bij volwassenen is het klinisch beeld discreter met xerosis of verworven ichtyose en hyperpigmentatie die perioraal, perioculair en malair is gelokaliseerd. Diffuus telogeën effluvium en fijne, droge lanugo-haren zijn ook kenmerkend.

Een tekort aan essentiële vetzuren (bron: visolie en olijfolie) wordt uitsluitend veroorzaakt door malnutritie of malabsorptie. Het is waarschijnlijk één van de belangrijkste oorzaken van de huidruptie gelinkt aan mucoviscidose. Premature kinderen zijn hier ook gevoelig voor. Typische kenmerken zijn een droge huid, diffuus erytheem en erosies in de plooien. Er is een slechte wondgenezing en bovendien zijn er vaak purpura, broze nagels en haarverlies.<sup>2</sup>

## SPECIFIEKE DEFICIËNTIES

Elk vitaminetekort heeft een eigen klinische presentatie. Een samenvattende tabel werd daarom bijgevoegd (tabel 1). Hieronder worden een aantal dermatologische tekenen belicht die uniek zijn voor voedingsdeficiënties of waarbij de dermatoloog de mogelijkheid van een vitaminedeficiëntie ten minste moet overwegen.

### Frynodermie ('paddenhuid')

Bij frynodermie ontstaan er keratotische folliculair gelegen papels op de posterolaterale zijde van de bovenarmen en de anterolaterale zijde van de dijen. Deze breiden geleidelijk uit naar de extensorzijde van de extremiteiten en de rest van het lichaam. In het begin kan dit beeld moeilijk te onderscheiden zijn van keratosis pilaris. Oorspronkelijk dacht men dat dit beeld specifiek was voor vitamine A-deficiëntie. Frynodermie is echter een aspecifieke bevinding die ook wordt gezien bij deficiënties voor vitamine B, C en E en bij een veralgemeende malnutritie.<sup>3</sup>

### Visusstoornissen

De belangrijkste vitamine gelinkt aan een verminderd zicht is vitamine A. Een tekort aan vitamine A uit zich meestal door nachtblindheid en droogheid aan de ogen. Later komen er witte plekken op de sclera genaamd bitotvlekken. In een eindstadium ontstaan er ulceraties en perforaties van de cornea en definitieve blindheid. De afwijkingen bij vitamine A-deficiëntie worden veroorzaakt door een abnormale keratinisatie. De huid wordt droog en schilferend en krijgt in ernstige gevallen diepe fissuren (= dermomalacia). Vitamine A-deficiëntie is de nummer 1 oorzaak van voorkomende blindheid bij kinderen. Buiten de klassieke oorzaken van malnutritie zijn stoornissen geassocieerd met vetmalabsorptie belangrijk met name pancreas- of galziekten, coeliakie, Crohn, mucoviscidose en gastroplastiek.<sup>4</sup>

### Bloedingen

Een gebrekkige bloedstolling kan veroorzaakt worden door een vitamine K-tekort. Vitamine K is een noodzakelijk element in de stollingscascade. Voedingsbestanddelen die veel vitamine K bevatten zijn groene groenten, sojabonen, granen en rundlever. Ongeveer de helft van de totale hoeveelheid vitamine K in het lichaam wordt opgenomen uit de voeding terwijl de andere helft gesynthetiseerd wordt door de gastro-intestinale flora. Neonaten zijn bijzonder gevoelig voor vitamine K-tekort ten gevolge van een slechte transfer via de placenta en de afwezigheid van bacteriële kolonisatie in de darm. De aandoening wordt hemorrhagische ziekte van de pasgeborene genoemd. De eerste tekenen zijn ecchymosen al kunnen hematomen overal ontstaan zoals nasaal, intestinaal en intracranieel. Bij oudere kinderen en volwassenen uit te weinig vitamine K zich klinisch met purpura, ecchymosen, bloedingen van het tandvlees en gastro-intestinale, genito-urinaire en retroperitoneale bloedingen.<sup>5</sup>



Tabel 1. Voedingsdeficiënties met de belangrijkste huidkenmerken.

| Belangrijkste kenmerken    | Xerosis | Schilfering | Haarafwijkingen | Nagelafwijkingen | Fissuren/erosies | Oedeem | Erytheem | Purpura/ecchymosen/hematomen | Oogstoornissen | Glossitis | Angulaire stomatitis | Seborroïsch eczeem | Hyperpigmentatie | Frynodermie |
|----------------------------|---------|-------------|-----------------|------------------|------------------|--------|----------|------------------------------|----------------|-----------|----------------------|--------------------|------------------|-------------|
| Marasmus                   | X       |             | X               | X                |                  |        |          |                              |                |           |                      |                    |                  | X           |
| Kwasjiorkor                | X       | X           | X               | X                | X                | X      | X        |                              |                |           |                      |                    |                  | X           |
| Essentiële vetzuren        | X       | X           | X               | X                | X                |        | X        | X                            |                |           |                      |                    |                  | X           |
| Vitamine A                 | X       | X           |                 |                  |                  |        |          |                              | X              |           |                      |                    |                  | X           |
| Vitamine D                 |         |             | X               |                  |                  |        |          |                              |                |           |                      |                    |                  |             |
| Vitamine E                 |         |             |                 |                  |                  |        |          |                              | X              |           |                      |                    |                  | X           |
| Vitamine K                 |         |             |                 |                  |                  |        |          | X                            |                |           |                      |                    |                  |             |
| Vitamine B1 (thiamine)     |         |             |                 |                  |                  | X      |          |                              |                | X         |                      |                    |                  | X           |
| Vitamine B2 (riboflavine)  | X       | X           |                 |                  | X                |        | X        |                              |                | X         | X                    | X                  |                  | X           |
| Vitamine B3 (niacine)      | X       | X           |                 |                  | X                |        | X        |                              |                |           | X                    | X                  | X                | X           |
| Vitamine B6 (pyridoxine)   |         |             |                 |                  |                  |        | X        |                              | X              | X         | X                    | X                  |                  | X           |
| Vitamine B9 (foliumzuur)   |         |             |                 |                  |                  |        |          |                              |                | X         | X                    | X                  | X                | X           |
| Vitamine B12 (cobalamine)  |         |             | X               |                  |                  |        |          |                              |                | X         | X                    |                    | X                | X           |
| Vitamine C (ascorbinezuur) |         |             | X               |                  | X                | X      | X        | X                            |                |           |                      |                    | X                | X           |
| Biotine                    | X       | X           | X               |                  |                  |        | X        |                              | X              | X         | X                    | X                  |                  |             |
| IJzer                      |         |             | X               | X                |                  |        |          |                              |                | X         | X                    |                    |                  |             |
| Zink                       | X       |             | X               |                  | X                |        |          | X                            | X              | X         | X                    | X                  |                  |             |
| Koper                      |         |             | X               |                  |                  |        |          |                              | X              |           |                      |                    |                  |             |
| Selenium                   | X       |             | X               | X                |                  | X      | X        |                              |                |           |                      |                    |                  |             |

Een andere beruchte oorzaak van bloedingen is vitamine C-deficiëntie. Na een initieel beeld van frynodermie wordt een perifolliculair erytheem zichtbaar dat uiteindelijk purpurisch wordt. De onderzijde van de benen is gezwollen en pijnlijk met vorming van ecchymosen. Er ontstaan eveneens splinterbloedingen in het nagelbed. In de mond zijn er typisch bloedingen van het tandvlees. De tanden komen los met een ernstige gingivitis. De huid wordt droog met vaak acneïforme ontstekingen. Bovendien is de wondheling sterk verstoord. Vitamine C-deficiëntie leidt ook tot orthopedische problemen en een algemene vermoeidheid. Vitamine C-opname is puur afhankelijk van het eten van voldoende groenten en fruit en is niet gelinkt aan systeemaandoeningen.<sup>5</sup>

#### Angulaire stomatitis/glossitis

Angulaire stomatitis is aanwezig bij verschillende deficiënties van het vitamine B-complex. De ontsteking rond de mond gaat hierbij vaak samen met glossitis en seborroïsche dermatitis. Vitamine B2-deficiëntie begint met kleine papels in de mondhoeken die langzaam vergroten, ulcereren en bloeden. Daarna komen er verticale kloven in de lippen. In het gelaat is het beeld sterk gelijkend op seborroïsch eczeem. Een andere belangrijke oorzaak is vitamine B12-tekort met vaak glossitis, ontkleuring van de haren en hyperpigmentatie van de huid. De tong is erythemateus en pijnlijk en bovendien verdwijnen de papillen. De hyperpigmentatie bij vitamine

B12 vertoont sterke gelijkenissen met de ziekte van Addison.<sup>6</sup> Als laatste kan ook vitamine B9-tekort (foliumzuur) naast perlèche een gelijkaardig beeld hebben van glossitis en hyperpigmentatie. Behalve vitamine B-tekort zijn ook biotine-, zink- en ijzertekorten geassocieerd met perlèche.

#### Pellagra

Pellagra is het gevolg van te weinig vitamine B3 (= niacine). Klassiek wordt pellagra samengevat met vier D's: dermatitis, diarree, dementie en dood. De typische huida eruptie begint met scherp begrensde erythemateuze, jeukende, pijnlijke huidplekken op zon blootgestelde plaatsen. De huid wordt geleidelijk aan oedemateus waarbij zich vesikels en blaren ontwikkelen die erosies achterlaten. De plaques worden geleidelijk aan dikker en gepigmenteerd. Er ontstaan pijnlijke fissuren aan de handpalmen en voetzolen. De dorsale zijde van de handen is vaak aangetast. Vitamine B3 is onder meer aanwezig in granen, noten en vlees. Omdat vitamine B3 wordt opgenomen via de darmen hebben patiënten met gastro-intestinale problemen een verhoogd risico. Bij alcoholici vormt de combinatie van slechte voeding en malabsorptie de oorzaak. Een bijzonder kwetsbare groep zijn patiënten met het carcinoïd-syndroom die te veel tryptofaan verbruiken omdat dit in grote hoeveelheden wordt omgezet naar serotonine. Hierdoor blijft er te weinig tryptofaan over om vitamine B3 te vormen. Ten slotte kan pellagra



ook medicamenteus uitgelokt worden door isoniazide, fluorouracil, fenytoïne, chlooramfenicol, azathioprine, sulfonamiden en antidepressiva.<sup>5</sup>

### Acrodermatitis enteropathica

Klassieke tekenen van acrodermatitis enteropathica zijn alopecie, diarree, lethargie en een acute eczema-teuze en erosieve huidruptie. Predilectieplaatsen zijn gelokaliseerd rond de mond, rond de ogen, anogenitaal en aan de handen en voeten. De huid is schilferend, erosief en het erytheem is scherp afge-lijnd. Vaak worden de huidletsels gesurinfected met candida en stafylococci. Acute paronychie, conjunctivitis en een vertraagde wondheling zijn bijkomende kenmerken. Onbehandeld is deze aan-doening fataal. Zinkdeficiëntie ontwikkelt zich bij kinderen tijdens de 4e-10e week na de geboorte, dik-wijls geassocieerd met het stoppen van de borstvoe-ding. De aandoening kan ook volwassenen treffen bij onvoldoende zinkinname, malabsorptiestoornis-sen en nefrotisch syndroom. Een milde zinkde-ficiëntie kan beperkt zijn tot een psoriasiforme huidruptie van de handen, voeten en uitzonderlijk de knieën. Biotinedeficiëntie kan soms sterk lijken op zinkdeficiëntie met een schilferende huidruptie startend aan de ogen, neus en mond. Later evolueert dit naar een erythroderm beeld.<sup>2</sup>

### Haarafwijkingen

Bij haarstoornissen wordt de ijzerstatus vaak gecon-troleerd. Dat is inderdaad terecht want een tekort aan ijzer leidt tot lusteloze, broze, droge haren. Het is evenwel eerder controversieel of deze deficiëntie ook leidt tot haarverlies. Andere tekenen van ijzer-tekorten zijn broze nagels met longitudinale hyper-keratosen. Bij een langdurig ijzertekort worden de nagels convex (koilonychie) waarbij de wijsvinger en middelvinger het meest frequent betrokken zijn. Te weinig ijzer is eveneens gelinkt aan de vorming van aften, angulaire stomatitis, glossodynie en verdwij-nen van de tongpapillen. Haarverlies kan bij heel wat deficiënties optreden en is dus eerder een aspe-cifiek symptoom. Stoornissen in het kopermetabo-lisme verdienen hierbij een specifieke vermelding.

De ziekte van Menkes, ook wel *kinky hair disease* genoemd wordt gekenmerkt door een laag koperge-halte door verminderde absorptie in de darmen. De haren zijn kort, verminderd in aantal en gedepig-menteerd. De wenkbrauwen vertonen hetzelfde 'sta-len wol'-uiterlijk. Pili torti is een pathognomonisch kenmerk onder de microscoop.<sup>7</sup>

### CONCLUSIE

Het herkennen van voedingsdeficiënties is vaak niet eenvoudig maar karakteristieke kenmerken zoals hierboven beschreven kunnen de diagnose vereen-voudigen. Simpele vuistregels zijn om bij angulaire stomatitis te denken aan vitamine B, biotine, ijzer en zink; bij bloedingen aan vitamine K en C; bij visusstoornissen aan vitamine A en bij haarafwij-kingen vooral aan biotine, ijzer, zink, koper en sele-nium.

### LITERATUUR

1. Grover Z, Ee LC. Protein Energy Malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1055-68.
2. Ryan AS, Goldsmith LA. Nutrition and the skin. *Clin Dermatol* 1996;14:389-406.
3. Stefani AD, Orlandi A, Chimenti S, Bianchi L. Phrynoderma: a cutaneous sign of an inadequate diet. *CMAJ* 2007;177:855-6.
4. Lee LW, Yan AC. Skin manifestations of nutritional deficiency disease in children: modern day contexts. *Int J Dermatol* 2012;51:1407-18.
5. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition. The McGraw Hill Companies*; 2008,1201-18.
6. Kannan R, Ng MJM. Cutaneous lesions and vitamin B12 deficiency An often-forgotten link. *Can Fam Physician* 2008;54:529-32.
7. Schmuth M, Fritsch PO. Cutaneous Changes in Nutritional Diseases. In: Krutmann J, Humbert P, editors. *Nutrition for Healthy Skin. Springer Berlin Heidelberg*; 2010, 3-13. Available from: <http://link.springer.com/chap-ter/10.1007/978-3-642-12264-4-1>.

### SAMENVATTING

De dermatologische manifestaties van vitaminedefi-cienties zijn vaak moeilijk te herkennen. Daarom worden vitaminetekorten vaak pas laat overwogen in de differen-tiële diagnose van huidaandoeningen. Bij een therapie-resistente perlèche, een hardnekkig seborroïsch eczeem gelokaliseerd op atypische plaatsen, onverklaarbare bloedingen, visusstoornissen en onverklaarbare haaraf-wijkingen moeten vitaminetekorten tot de differentiële diagnose behoren. Hoewel ondervoeding tegenwoordig maar een zeldzame oorzaak vormt, kunnen systeemziek-ten ook onverwachte deficiënties uitlokken. Dit enigszins onderbelichte deel van de dermatologie verdient dan ook de nodige aandacht.

### TREFWOORDEN

vitaminedeficiëntie – malnutritie – malabsorptie

### SUMMARY

The dermatological signs of vitamin deficiencies are often difficult to recognize. In cases of therapeutic resis-tent angular stomatitis, a persistent seborrheic derma-titis on atypical body locations, unexplained bleedings, visual impairment and unexplained hair abnormalities, vitamin deficiencies should be included in the differen-tial diagnosis. Although malnutrition is currently a rare cause, systemic diseases can unexpectedly trigger vitamin deficiencies. These currently under exposed dermatologi-cal disorders therefore deserve the necessary attention.

### KEYWORDS

vitamin deficiency – malnutrition – malabsorption

# Vitamine D, voeding en huid: is er nieuws onder de zon?

F.R. de Gruijl

*Afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:*

*Frank R. de Gruijl*

*E-mail: f.r.de\_gruijl@lumc.nl*

## GESCHIEDENIS VAN VITAMINE D

De geschiedenis van vitamine D is nauw verbonden met die van rachitis. De industrialisatie zou verantwoordelijk zijn voor een gebrek aan zonlicht bij werkende kinderen in de steden, wat afwijkingen in de lange beenderen veroorzaakte. Rachitis was echter al ruim voor de industriële revolutie wijdverbreid in de steden van het zeventiende-eeuwse Engeland, maar ook endemisch in de zuidwestelijke graafschappen Dorset en Somerset;<sup>1</sup> vandaar waarschijnlijk de traditioneel Nederlandse benaming Engelse ziekte. De ziekte was echter niet typisch Engels: aan het eind van de negentiende eeuw werd ook in Leiden bij obductie in ruim 80% van de kinderen rachitis geconstateerd.<sup>2</sup> Maar veel eerder nog, rond 100 AD, gaf de Romeinse arts Soranus al een duidelijke beschrijving van deze ziekte, waarbij het hem opviel dat die meer voorkwam bij kinderen in Rome dan in Griekenland.<sup>1</sup>

Er is door de eeuwen heen op velerlei manieren gespeculeerd over de oorzaak (kwalijske humoren, erfelijkheid, voeding, besmetting, gebrek aan frisse lucht of zonlicht enzovoort), maar die bleef in nevelen gehuld tot het begin van de twintigste eeuw. In kuststreken was men al eeuwen overtuigd dat levertraan uit kabeljauw goed was voor de gezondheid en in 1824 werd in de Duitse medische literatuur door Schütte voor het eerst melding gemaakt van de helende werking op rachitis.<sup>3</sup> In 1919 werd door de Engelse arts Edward Mellanby in experimenten met puppies onomstotelijk vastgesteld dat een slecht dieet rachitis veroorzaakte, en dat dit met voedingselementen rijk aan vetoplosbaar vitamine A (waaronder levertraan) gecorrigeerd kon worden.<sup>4</sup> Gelijktijdig voerde de chemicus Elmer McCollum dieetexperimenten uit met ratten aan de John Hopkins Universiteit in de VS. Op de vraag van de kinderarts prof. John Howland, verbonden aan dezelfde universiteit, of rachitis experimenteel bij dieren kon worden geïnduceerd, kon McCollum

hem als antwoord ratten uit zijn experimenten laten zien met de betreffende botafwijkingen. Ook McCollum kwam in eerste instantie tot de conclusie dat het vetoplosbare vitamine A de botafwijkingen zou kunnen genezen. Door oxidatie kon hij echter deze vitamine vervolgens onwerkzaam maken waardoor levertraan, zoals verwacht, de genezende werking op xerophthalmie verloor, maar tot zijn verrassing niet de antirachitiswerking.<sup>5</sup> Hiermee was in 1922 een nieuwe vitamine geïdentificeerd: vitamine D (naar later bleek eigenlijk geen vitamine maar een prohormoon).

## ZONLICHT EN VITAMINE D?

Ofschoon de wetenschappelijke ontdekking van een relatie tussen rachitis en zonlicht werd toegeschreven aan Theobald Palm, die dat in 1890 afleidde uit geografische gegevens, werd die relatie - en daarmee ook de mogelijke genezing van rachitis door zonlicht - al in 1822 onderkend door de Poolse arts Jędrzej Sniadecki.<sup>2</sup> Hij kwam tot zijn conclusies op grond van het feit dat rachitis voornamelijk voorkwam bij kinderen in de Poolse steden en niet op het platteland waar de kinderen veel meer blootgesteld waren aan zonlicht. Het uiteindelijke bewijs werd door Huldchinsky in 1919 en wat later door Hess en Unger in 1921 geleverd door rachitis in een paar maanden te genezen met herhaalde blootstellingen aan respectievelijk een hoogtezon of zonlicht.<sup>2</sup> Het verband tussen vitamine D en zonlicht bleef raadselachtig tot de Duitse chemicus Adolf Windaus uit Göttingen met zijn onderzoek naar steroïden, waarvoor hij in 1928 de Nobelprijs ontving, dit kon verklaren. In samenspraak met de rachitis-onderzoekers Hess in New York en Rosenheim in Londen, isoleerde hij uit een cholesterolpreparaat een 'onzuiverheid' (1:2000) die onder invloed van zonlicht (en thermische isomerisatie) overging in antirachitisch vitamine D. Uit een dertigtal steroïdepreparaten werd ergosterol uit de ergotschimmel geïdentificeerd als vergelijkbaar met de 'onzuiverheid'. Het plantaardige ergosterol ging fotochemisch over in vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciferol) dat in kippen antirachitisch werkte, maar niet zo sterk als vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciferol) uit varkenshuid.<sup>3</sup> In 1937 identificeerden Windaus en Bock 7-dehydroxycholesterol (7DHC) in varkenshuid als de voorloper van vitamine D<sub>3</sub>; 7DHC werd ook geïsoleerd uit de huid

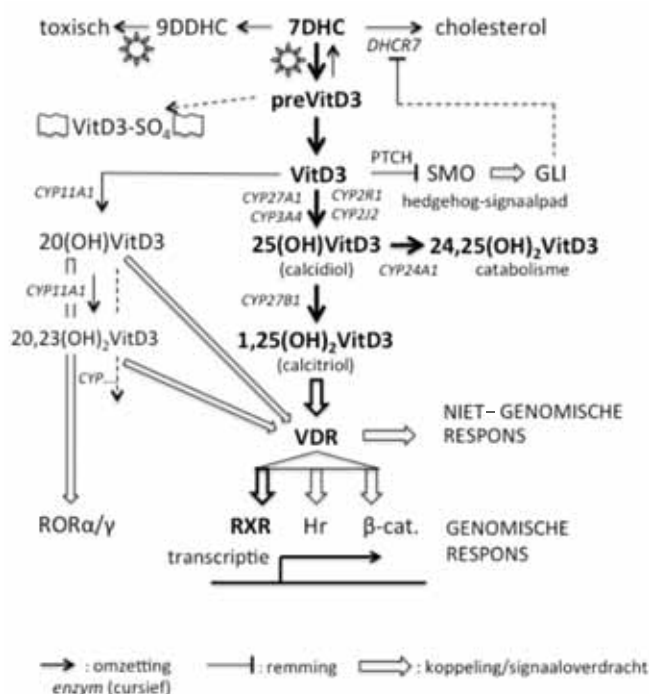
van de rat, andere zoogdieren en de mens, en uit koemelk, lever en dierlijk voedsel. Vanwege 7DHC in het botervet kon melk (ook in poedervorm) verrijkt worden in vitamine D<sub>3</sub> door blootstelling aan ultraviolette straling (UV), want kortgolvig UV (UVB golf lengten < 315 nm) in zonlicht bleek verantwoordelijk voor de omzetting van 7DHC in vitamine D<sub>3</sub>.

## METABOLIETEN EN WERKZAAMHEID

Omdat vitamine D belangrijk bleek voor de calcium-fosforhuishouding en botstofwisseling werd het canonieke metabole pad standaard tekstboekmateriaal (figuur 1): een lineair proces van fotochemische omzetting van 7DHC, als provitamine D<sub>3</sub>, in previtamine D<sub>3</sub> die thermisch isomeriseert naar vitamine D<sub>3</sub>. De lipofiele vitamine D<sub>3</sub> moet aan een transporteiwit (DBP, vitamine D bindend proteïne) koppelen om in circulatie te komen, evenals zijn hydroxyleringsmetabolieten: 25 hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcidiol) uit de lever en vervolgens 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol) uit de nieren. Alleen calcitriol bleek actief door binding aan de vitamine D-receptor (VDR), waardoor in de darmwand de opname van calcium en fosfaat wordt gereguleerd en in de botten de mobilisatie van calcium en andere mineralen (bij een laag calciumniveau wordt calcitriol verhoogd wat botresorptie door osteoclasten stimuleert). De calcitriolspiegel wordt in samenhang met het calciumniveau binnen nauwe grenzen gereguleerd, terwijl de calcidiolspiegel (40–120 nmol/l) grote seizoenschommelingen laat zien, in klaarblijkelijke afhankelijkheid van de vitamine D-productie in de huid door UVB in zonlicht (van oktober tot maart, als de zonkracht kleiner is dan 2 á 3, wordt er geen vitamine D<sub>3</sub> in de huid geproduceerd). Zomerse en winterse spiegels zijn wel significant maar slechts zwak gecorreleerd (met andere woorden een hoge zomerse spiegel impliceert niet noodzakelijk een hoge winterse spiegel). De winterse spiegel wordt mede bepaald door het dieet: bij kinderen in Nederland bleek met namen de melkconsumptie van significante invloed.<sup>7</sup>

Het is inmiddels duidelijk dat deze tekstboekken-nis aanvulling behoeft: calcitriol kan ook buiten de nier door allerlei cellen uit calcidiol gevormd worden, en bijna alle cellen in ons lichaam hebben de VDR. Hiermee blijkt vitamine D betrokken bij veel meer fysiologische processen dan alleen die voor de botstofwisseling. Zo remt in epitheel de lokale calcitriolproductie de celproliferatie en stimuleert die de celdifferentiatie. In het immuunsysteem moduleert calcitriol/VDR verschillende responsen: het heeft onder andere een remmende werking op ontstekingen en helper-T-cellen, en een stimulerende werking op regulatoire T-cellen en op de aangeboren immuniteit, met name op de productie van microbicide peptide zoals cathelicidine/LL-37, ook in huid en vooral in keratinocyten (tevens een effect van calcipotriol, een niet-calcemisch analogon van calcitriol).

De VDR behoort tot de familie van nucleaire steroidreceptoren en kan na binding van het flexibele calcitriol in een 'komvorm' dimeriseren met een familielid, de retinoïde-X-receptor (RXR), tot een transcriptiefactor, die onder meer genen kan activeren die betrokken zijn bij het calciumtransport.<sup>8</sup> Maar VDR kan ook binden aan beta-catenine en zo het canonieke Wnt-sig-naalpad onderbreken, en met zijn corepressor Hr ('hairless') reguleert VDR zonder calcitriol de haarcyclus (een defect Hr heeft alopecia vulgaris tot gevolg en een defect VDR alopecia bij een vitamin D-resistente rachitis). Als alternatief kan calcitriol in een vlakke configuratie binden aan VDR, wat tot een snelle niet-genomische respons leidt;<sup>7</sup> rigide vlakke analoga van calcitriol die op deze wijze binden zijn niet calcemisch. Langs deze signaalroute kan onder andere het herstel van DNA-schade in de epidermis worden verhoogd. De keratinocyt produceert zelf vitamine D<sub>3</sub> uit 7DHC onder invloed van UVB en bevat ook de beide hydroxyleringsenzymen (figuur 1) die nodig zijn om vitamine D<sub>3</sub> om te zetten in calcitriol. Het calcitriol kan vervolgens aan de VDR in keratinocyten binden en zo de proliferatie en differentiatie reguleren. Daarmee is de huid het enige orgaan dat in principe volledig zelfstandig kan voorzien in zijn vitamine D-huishouding.



Figuur 1. Metabole paden van vitamine D<sub>3</sub> en effecten. Middenkolom, vet gedrukt: het canonieke metabole pad voor vitamine D<sub>3</sub> uitmondend in activatie van VDR. Linkerkolom alternatieve metabolieten van vitamine D<sub>3</sub>, wateroplosbaar vitamine D-sulfaat en 9DDHC als oorzaak van lichtovergevoelig bij SLOS. Rechts het afbraakproduct van vitamine D<sub>3</sub> en het effect op het hedgehogsignaalpad met mogelijke remming van de vorming van cholesterol uit 7DHC.

## ALTERNATIEVE METABOLIETEN EN WERKING

De voorlopers van calcitriol, 7DHC tot en met calcidiol (figuur 1), werden verondersteld biologisch inactief te zijn omdat ze de VDR niet activeerden. Maar vitamine D<sub>3</sub> en in minder mate 7DHC en calcitriol zelf<sup>9</sup> remmen SMO in het celmembraan na door trimeren van de membraanreceptor PTCH uit de cel te zijn gepompt.<sup>10</sup> Daarmee wordt het hedgehogsignaalpad geremd dat in haarfollikels en basaalcelcarcinomen (BCC) actief is en uitmond in GLI-transcriptieactiviteit (figuur 1).<sup>9</sup> Als een hedgehogeiwit koppelt aan PTCH stopt de pompwerking en wordt SMO niet langer geremd waardoor de hedgehogsignaaltransductie actief wordt. Het toevoegen van vitamine D<sub>3</sub> of calcitriol remt in vitro de groei van BCC-cellen in synergie met de bekende SMO-remmers, cyclopamine of vismodegib, maar het had in vivo vooralsnog weinig effect, waarschijnlijk vanwege de lipofiliteit van de vitamine D waardoor de biologische beschikbaarheid in het interstitieel milieu van de tumor onvoldoende is. Interessant is verder dat er ook een wateroplosbare vorm is van vitamine D<sub>3</sub>, namelijk vitamine D<sub>3</sub>-sulfaat. Deze vorm van vitamine D<sub>3</sub> bleek (nagenoeg) niet actief in calciumtransport en werd daarom afgeschreven als niet werkzaam. Het is inmiddels de vraag of dit terecht is. Als deze variant in voldoende mate gevormd wordt – of dit het geval is en hoe is niet duidelijk – zou hij nog werkzaam kunnen worden via de niet-genomische route of als intermediair tussen PTCH en SMO in de hedgehogsignaalroute.

De recente ontdekking dat het enzyme CYP11A1 vitamine D<sub>3</sub> kan omzetten in een grote familie van alternatieve metabolieten<sup>10</sup> laat zien dat onze fixatie op de calcidiol-calcitriol-VDR-as waarschijnlijk in hoge mate onvolledig is (figuur 1). Omdat keratinoocyten en fibroblasten dit enzym bevatten kunnen deze alternatieve omzettingen ook plaats vinden in de huid. De eerste hydroxyleringsproducten via CYP11A1 zijn 17 hydroxy-, 20 hydroxy-, en 22 hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, waarbij de tweede overheerst. Deze metabolieten kunnen allemaal via diverse CYP-enzymen tot multiple gehydroxyleerde producten leiden. Van 20 hydroxyvitamine D<sub>3</sub> is vastgesteld dat die vergelijkbaar is met calcitriol in werking en effectiviteit: remming van proliferatie en stimulatie van differentiatie en DNA-herstel. In afhankelijkheid van VDR veroorzaakt deze metaboliet de koppeling van nucleaire eiwitten aan vitamine D-resonselementen, VDRE, in het genoom, dat wil zeggen een genomische respons, maar in afwezigheid van een hypercalcemisch effect. Bovendien bindt 20 hydroxyvitamine D<sub>3</sub> aan de retinoïde orphan-receptoren (ROR)-alfa en -gamma, die daardoor worden geremd. Remming van ROR-alfa kan onder andere de productie van de ontstekingscytokine IL17 onderdrukken. De eerste resultaten met chromatografie wijzen erop dat 20 hydroxyvitamine D ook in serum kan worden gemeten.

Tabel 1. Vitamine D-gehalte (in internationale eenheden, IE, en µgram; 1 µgram = 40 IE) van voedingssoorten, waarbij vette vis de rijkste bron is, maar de variatie in de metingen voor elke vissoort is groot. Vitamine D is stabiel bij verhitting.

| hoeveelheid | voeding                                                          | IE vitD    | µg vitD    |
|-------------|------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 14 g        | levertraan (1 eetlepel)                                          | 1400       | 35         |
| 100 g       | vette vis; meerval, wilde zalm, makreel, sardines, forel, paling | 400 - 1000 | 10 - 25    |
| 100 g       | gekweekte zalm                                                   | 160        | 4          |
| 100 g       | witte vis; bot, tong, schol                                      | 50 - 200   | 1,2 - 5    |
| 6           | oesters                                                          | 270        | 6,7        |
| 5 g         | margarine op 1 boterham (blue band halvarine)                    | 16 (30)    | 0,4 (0,75) |
| 5 g         | boter (op 1 boterham)                                            | 2,4        | 0,06       |
| 1 glas      | volle melk (150 ml)                                              | 6          | 0,15       |
| 1 glas      | halfvolle melk (150 ml)                                          | 0          | 0          |
| 1 schaalte  | yoghurt                                                          | 0          | 0          |
| 1 plak      | kaas                                                             | 5          | 0,12       |
| 1           | eidooier                                                         | 20         | 0,5        |
| 3 plakken   | salami                                                           | 17         | 0,4        |
| 100 g       | magere ham                                                       | 92         | 2,3        |
| 100 g       | rundertartaar                                                    | 34         | 0,9        |
| 100 g       | varkensvlees                                                     | 60         | 1,5        |
| 100 g       | runder/kalfslever                                                | 49         | 1,2        |
| 100 g       | portabello                                                       | 446*       | 11,2*      |
| 100 g       | tofu                                                             | 157*       | 3,9*       |
| 100 g       | champignons (witte paddenstoelen)                                | 28*        | 0,7*       |

\* plantaardig vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciferol) i.p.v. D<sub>3</sub> (cholecalciferol) van dierlijke oorsprong

## SMITH-LEMLI-OPITZSYNDROME (SLOS)

7DHC wordt gevormd als voorlaatste metaboliet in de synthese van cholesterol (figuur 1); SLOS (1:25000 geboorten, misvormingen en mentale retardatie) wordt veroorzaakt door mutaties in het enzyme 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) wat de laatste stap naar cholesterol verhindert en een ophoping van 7DHC tot gevolg heeft. Een groot percentage van de SLOS-patiënten is overgevoelig voor UVA (maximaal bij 350 nm). 7DHC is zelf niet fototoxisch, maar na reacties met singlet zuurstof of hydroxylradicalen ontstaat via een instabiel tussenproduct cholesta-5,7,9(11)-trien-3beta-ol (9DDHC) dat wel fototoxisch is (absorptie maximaal bij 324 nm). Dit product kan ook in het bloed worden gemeten. In het geval van lichtovergevoeligheid treedt al bin-



nen een paar minuten na UVA-blootstelling een erytheem op dat 24 tot 48 uur aanhoudt.

## ETEN OF DE ZON IN?

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van het vitamine D-gehalte in de diverse voedingssoorten. Om in een substantiële vitamine D-inname van honderden internationale eenheden (IE) te voorzien zou er veel vette vis gegeten moeten worden (zoals de Eskimo's doen). Opvallend genoeg blijft de inname met zuivelproducten laag, dat wil zeggen onder de 100 IE (2,5 µg) per dag. In tegenstelling tot de VS wordt in Nederland voeding niet verrijkt met vitamine D, met uitzondering van margarine (en bak- en braadproducten).

De door de Gezondheidsraad<sup>12</sup> aanbevolen dagelijkse vitamine D-inname van 400 IE (10 µgram voor mannen 4-70 jaar en vrouwen 4-50 jaar) wordt bij lange na niet gehaald met ons dieet (mediane inname 80-160 IE, 2-4 µgram). Maar in de zomer wordt over het algemeen meer dan voldoende vitamine D aangemaakt door de normale dagelijkse zonblootstelling op hoofd, onderarmen en handen (bijvoorbeeld tijdens een korte lunchwandeling). In de winter valt deze vitamine D-bron weg. Toch vindt de Gezondheidsraad vitamine D-suppletie (of verdere verrijking van ons voedsel) in de winter niet nodig omdat de meeste mensen een calcidiolniveau hebben boven de 30 nmol/l, wat voldoende zou moeten zijn voor gezonde botten en spieren – de enige effecten waarvoor het wetenschappelijk bewijs voldoende werd geacht.

## CONCLUSIES

De geschiedenis van rachitis is lang en de fortuinlijke anti-rachitische werking van vitamine D heeft in hoge mate onze kennis over dit prohormoon bepaald. In de afgelopen decennia is het onderzoek naar vitamine D opgeleefd met de ontdekking van de veelzijdige werkzaamheid buiten die voor gezonde botten - van ongeveer 1100 artikelen in 1998 naar ruim 4300 in 2015 (PubMed "vitamin D"). De discrepanties en controverses in de literatuur over de effecten van vitamine D op de gezondheid zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat wij alleen het topje van de ijsberg zien: wij hebben nog onvoldoende kennis van het uitgebreide netwerk van vitamine D-metabolieten en bijbehorende functies. Op basis hiervan is het voorstelbaar dat diëtair vitamine D of suppletie niet hetzelfde effect heeft als de UV-inductie van vitamine D (en metabolieten), natuurlijk vooral op de huid maar ook op afstand, bijvoorbeeld op interne kankers, met name darmkanker.<sup>13,14</sup>

Voortschrijdend inzicht zou tot de conclusie kunnen leiden dat het vaststellen van een vitamine D-status alleen op grond van de calcidiolspiegel – zoals nu het geval is - bijzonder onvolledig is. Verder zouden aanzienlijk hogere calcidiolspiegels dan 30 nmol/l wenselijk kunnen zijn voor andere gezondheidsaspecten dan gezonde botten en spieren. Deze

niveaus zouden vooral in de winter alleen gehaald kunnen worden met een dagelijkse supplement van enkele duizenden IE vitamine D (toxiciteit > 50.000 IE/dag). Of hoge niveaus zouden na de zomer onderhouden kunnen worden met om de 14 dagen een blootstelling aan een lage dosis geoptimaliseerd UVB over het hele lichaam.<sup>15</sup>

## LEERPUNTEN

- Vitamine D speelt bij veel meer fysiologische processen een rol dan alleen die voor gezonde botten
- Buiten het canonieke metabole pad van 7DHC naar calcitriol vormen zich andere werkzame vitamine-D-metabolieten
- In de huid reguleert vitamine D/calcitriol met name de celproliferatie, differentiatie, DNA-herstel en microbicide peptidproductie van keratinocyten, en mogelijk het hedgehogsignaalpad in de haarfollikels
- Effecten van orale inname van vitamine D kunnen vanwege metabole verschillen anders zijn dan die van door UVB gevormd vitamine D in de huid
- Een hoge zomerse calcidiolspiegel betekent niet noodzakelijk een hoge winterse spiegel, de eerste wordt voornamelijk bepaald door blootstelling aan de zomerzon terwijl de tweede daar slechts zwak mee samenhangt en mede bepaald wordt door het dieet

## LITERATUUR

1. Rajakumar K. Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics* 2003;112:132-5.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
3. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr* 2004;134:1299-302.
4. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407-2.
5. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
6. Windaus A, Bock F. Über das provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Z. Physiol. Chem* 1937;245:168-70.
7. Gaag E van de, Brekhoff L. Effect of Food and Vitamin D Supplements on the Serum 25(OH)D<sub>3</sub> Concentration in Children during Winter Months. *Foods* 2014;3:632-41.
8. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-59.
9. Tang JY, Xiao TZ, Oda Y, Chang KS, Shpall E, Wu A, et al. Vitamin D<sub>3</sub> inhibits hedgehog signaling and proliferation in murine Basal cell carcinomas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:744-51.
10. Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, Water S van de, Rezaee F, Peppelenbosch MP. Repression of smoothened by patched-dependent (pro-) vitamin D<sub>3</sub> secretion. *PLoS Biol* 2006;4:e232.
11. Slominski AT, Kim TK, Li W, Yi AK, Postlethwaite A, Tuckey RC. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A: 28-39.



12. Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. publicatienummer 2012/15, Den Haag, 2012.
13. Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1422-36.
14. Rebel H, Spek CD der, Salvatori D, Leeuwen JP van, Robanus-Maandag EC, Gruijl FR de. UV exposure inhibits intestinal tumor growth and progression to malignancy in intestine-specific Apc mutant mice kept on low vitamin D diet. *Int J Cancer* 2015;136:271-7.
15. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012;166:430-3.

### SAMENVATTING

De ontdekking van vitamine D hing nauw samen met de genezende werking ervan op rachitis, wat bepalend was voor onze kennis over vitamine D. Vitamine D blijkt echter bij meer fysiologische processen betrokken te zijn dan die voor gezonde botten. Het onderzoek hiernaar staat eigenlijk nog in de kinderschoenen. Tegen deze achtergrond is het begrijpelijk dat er veel onduidelijkheid bestaat over (mogelijke verschillen in) de gezondheidseffecten van vitamine D door orale inname of door zonblootstelling.

### TREFWOORDEN:

vitamine D – (alternatieve) metabolieten – niet-calciotropische (effecten)

### SUMMARY

The discovery of vitamin D was closely related to curing rickets. This determined our knowledge of vitamin D. It has become clear that vitamin D is involved in many more physiological processes than only related to healthy bones. The research into these novel processes is really still in its infancy. Hence, it is understandable that there is uncertainty about (possible differences in) health effects from vitamin D by oral intake or by sun exposure.

### KEYWORDS

vitamin D – (alternative) metabolites – non-calciotropic (effects)

# Lokale corticosteroïden en de relatie met obesitas

E.F.C. van Rossum<sup>1</sup>, M. Savas<sup>2</sup>, V.L. Wester<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Internist-endocrinoloog, afdeling Inwendige geneeskunde en Centrum Gezond Gewicht, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup>. Arts-onderzoeker, afdeling Inwendige geneeskunde, laboratorium endocrinologie en Centrum Gezond Gewicht, Erasmus MC, Rotterdam

#### Correspondentieadres:

Dr. E.F.C. van Rossum  
Erasmus MC, kamer D428  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
E-mail: e.vanrossum@erasmusmc.nl

Corticosteroïden behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen vanwege hun effectieve anti-inflammatoire en immunosuppressieve werking. In Nederland gebruikten in 2014 bijna 800.000 mensen systemisch toegediende corticosteroïden. Het aantal mensen dat een corticosteroïd gebruikt met een locale toedieningsvorm, zoals nasale, topicale of inhalatiecorticosteroïden, is nog veel groter.

In 2014 waren dit ruim 2 miljoen personen in de Nederlandse bevolking.<sup>1</sup> Van systemische corticosteroïden is bekend dat deze een breed scala aan bijwerkingen op lichaam en de psyche kunnen hebben (zie tabel 1).<sup>2,3</sup> Recent is in dit tijdschrift een leidraad gepubliceerd voor het gebruik van systemische corticosteroïden voor dermatologische aandoeningen, waarin ook alle bijwerkingen uitgebreid beschreven zijn.<sup>4</sup> Bijwerkingen op cardiometabool gebied bestaan uit toename van de buikomvang en spieratrofie van de extremiteiten (sarcopenie, obesitas), hypertensie, hyperglycemie, dyslipidemie, leversteatose, spieratrofie en oedemen.<sup>2</sup> Ook kan de eetlust aanzienlijk toenemen, met name de trek in calorierijk voedsel.<sup>5</sup>

Van locale corticosteroïden is het veel minder bekend dat er ook belangrijke systemische bijwerkingen kunnen ontstaan. Dit geldt in belangrijke mate voor inhalatiecorticosteroïden, maar ook voor in de dermatologie toegepaste topicale corticosteroïden.<sup>6</sup> Er bestaat een schril contrast tussen de enorme hoeveelheden topicale corticosteroïden die wereldwijd gebruikt worden, zowel op recept als in

Tabel 1. Bijwerkingen van corticosteroiden, die bij systemische toediening, en in mindere mate ook bij lokaal gebruik, voor kunnen komen.<sup>2,3,7,17</sup>

| Gebieden waar bijwerkingen van corticosteroiden zich kunnen manifesteren | Klinische verschijnselen                                                                                                                                                                                                                  | Receptor  |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Metabool en endocrien                                                    | Abdominale obesitas, opgezet gelaat, hyperglycemie, dyslipidemie, toegenomen eetlust, leversteatose                                                                                                                                       | GR        |
| Vasculair                                                                | Hypertensie, oedemen                                                                                                                                                                                                                      | MR* en GR |
| Bewegingsapparaat                                                        | Osteoporose, avasculaire kopnecrose, spierzwakte, spieratrofie                                                                                                                                                                            |           |
| Huid                                                                     | Rosacea, vertraagde wondgenezing, huidatrofie, teleangiëctasieën, striae, purpura, periorale dermatitis, pigmentstoornissen, hypertrichosis                                                                                               | GR        |
| Oculair                                                                  | Glaucoom, cataract, oculaire hypertensie                                                                                                                                                                                                  |           |
| Infectieus                                                               | Mucocutane candidiasis, tinea incognito, verergering van cutane herpes, scabiës en andere infecties.                                                                                                                                      | GR        |
| Gastro-intestinaal                                                       | Peptische ulcera (met name in combinatie met NSAID's)                                                                                                                                                                                     | GR        |
| Psychisch                                                                | Insomnia, depressie, manie, psychose                                                                                                                                                                                                      | MR* en GR |
| Na staken corticosteroid-gebruik                                         | Bijnierschorsinsufficiëntie (lage cortisolproductie) door suppressie hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Dit kan leiden tot: algehele malaise, spierpijnen, gastro-intestinale klachten (buikpijn, nausea, diarree), somberheid en hoofdpijn | GR        |

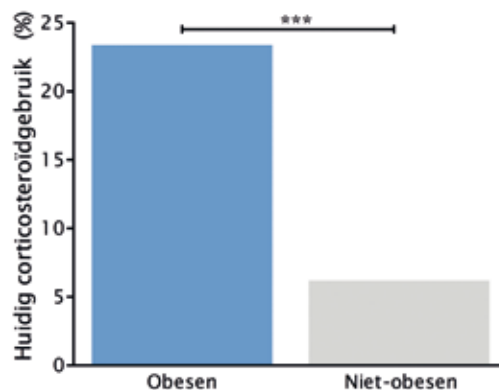
De receptoren die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor het mediëren van specifieke corticosteroïdeffecten, staan vermeld in de rechterkolom. Afkortingen: GR, glucocorticoïd receptor, MR, mineralocorticoïd receptor, NSAID's, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. \*Synthetische corticosteroiden die ook mineralocorticoïde activiteit vertonen zijn: hydrocortison (identiek aan het natuurlijke corticosteroid – cortisol – van de bijnier), prednisolon, prednison en 9- $\alpha$ -fluoroprednisolon.<sup>25</sup>

veel landen over the counter, en de beschikbare data over het precieze voorkomen van bijwerkingen van deze topicale middelen. Hoewel hierover wel databestanden beschikbaar zijn, worden met name de levensbedreigende bijwerkingen gerapporteerd.<sup>7</sup>

### SYSTEMISCHE BIJWERKINGEN DOOR GEBRUIK VAN LOCALE CORTICOSTEROÏDEN

Een van de te verwachten bijwerkingen van lokale corticosteroidgebruik is gewichtstoename, zoals ook veelal gezien wordt bij systemische corticosteroiden.<sup>2</sup> Recent vonden we in obese patiënten van het Centrum Gezond Gewicht (locatie Erasmus MC, Rotterdam) dat meer dan de helft van de patiënten rapporteerde ooit enige vorm van glucocorticoiden te hebben gebruikt.<sup>8</sup> Opvallend was dat het actueel gebruik van glucocorticoiden op het moment van eerste polikliniekbezoek significant hoger was bij obese patiënten in vergelijking met niet-obese controles (23,4% vs. 6,2%, respectievelijk; odds ratio [95% BI] 5,92 [3,16-11,1]; gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht,  $p < 0,001$ , [figuur 1]).<sup>8</sup> Gezien het feit dat dit een cross-sectionele studie betreft kunnen er geen conclusies getrokken worden over causaliteit. Echter, bij zowel endogene overproductie van cortisol zoals bij een ACTH-producerend hypofyseadenoom (ziekte van Cushing) als bij hoge doses systemisch toegediende corticosteroiden is het ontstaan van abdominale obesitas een van de typische kenmerken.<sup>2</sup> De bevinding dat glucocorticoidgebruik, en met name ook het gebruik van de lokale corticosteroiden, veel vaker voorkomt bij obese patiënten dan bij niet-obese personen suggereert dat deze middelen kunnen hebben bijgedragen aan het ontwikkelen dan wel het in stand houden van het

overgewicht. In dit licht is het interessant dat een recente meta-analyse van Broersen et al. toonde dat alle soorten locale corticosteroiden bijnierschorsinsufficiëntie kunnen geven, zelfs in lage doseringen. Dat percentage varieerde van 4,7% bij topicale corticosteroiden en 7,8% bij inhalatiecorticosteroiden tot 48% bij orale corticosteroiden en zelfs 52% bij intra-artculaire injecties.<sup>9</sup> Dit toont heel duidelijk aan dat systemische effecten van deze lokale middelen zeker niet zeldzaam zijn en gezien het grote aantal gebruikers dus geregeld in de klinische praktijk zullen voorkomen. De negatieve terugkoppeling op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wordt namelijk gemedieerd door de glucocorticoïdreceptor (GR) en de suppressie van deze as wijst op systemische effecten ten gevolge van deze lokaal toegediende corticosteroiden. De effecten van toename van gewicht en met name het buikvetweefsel wordt



Figuur 1. Het actueel gebruik van corticosteroiden is significant hoger in obese personen ( $n=66/282$ ) dan in niet-obese personen ( $n=16/258$ ).

gemedieerd door dezelfde receptor. Opvallend in deze studie was ook dat bij gebruik van meerdere (lokale) corticosteroiden bij 42,7% bijnierschorsinsufficiëntie optrad. Er zijn natuurlijk een aantal veel voorkomende aandoeningen, die bijvoorbeeld in het kader van een atopische constitutie vaak in combinatie voorkomen, zoals astma, hooikoorts en eczeem.<sup>10</sup> Hierbij is de kans aanzienlijk hoger dat een individu aan meerdere lokale corticosteroiden wordt blootgesteld. Hier zal een voorschrijvend arts zich dus van bewust moeten zijn en extra alert blijven op het ontstaan van systemische bijwerkingen zoals genoemd in tabel 1.

### CREAMY CUSHING EN SECUNDAIRE BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE

Systemische bijwerkingen van in de dermatologie toegepaste locale corticosteroiden kunnen extreme vormen aannemen. In de klinische praktijk wordt dit ook wel 'creamy Cushing' genoemd.<sup>11</sup> Dit is een evident klinisch syndroom van Cushing, hetgeen kan ontstaan bij langdurig en veel gebruik van een potent topicaal corticosteroid. De verschijnselen hiervan zijn onder andere vetredistributie met ophoping van vet ter hoogte van de buik (centrale adipositas) en simultaan een afname van de omvang van de extremiteiten en afname van de proximale spierkracht, een rond opgeblazen gelaat (*moon face*), vetbult in de nek (*buffalo hump*), huidatrofie, spontane hematomen, paarse striae, psychische klachten, vermoeidheid, slaapproblemen, haaruitval en hypertensie. Hierbij zullen de lichaamseigen cortisolwaarden in het bloed en in de urine sterk onderdrukt zijn. Bij langdurig gebruik van topicale corticosteroiden, met name de potentere vormen, op bijvoorbeeld grote oppervlakken of beschadigde huid, kan het ook voorkomen dat in plaats van een subtiele toename van de buikomvang meerdere tekenen van het spectrum van de systemische verschijnselen ontstaan (tabel 1). Hierbij dienen de voordelen van de therapie nauwkeurig tegen de nadelen afgewogen te worden. Ook moet de patiënt bij de keuze voor (eventueel versneld) afbouwen van de corticosteroiden begeleid worden, en is van belang om bijvoorbeeld een nuchter glucose en lipidenprofiel te bepalen en eventueel de patiënt hiervoor naar de huisarts of internist (-endocrinoloog) te verwijzen. Een potentieel levensbedreigende bijwerking die kan ontstaan indien er sprake is van een ernstig klinisch beeld van dit exogene syndroom van Cushing, is dat er na het staken van het corticosteroidgebruik een ernstige centrale bijnierschorsinsufficiëntie op kan treden ten gevolge van langdurige suppressie van de endogene hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn: algehele malaise, spierzwakte, gastro-intestinale klachten (buikpijn, nausea, diarree), somberheid en hoofdpijn. Een bijnierschorsinsufficiëntie bij een ernstig cortisoltekort en een acute stressor (bijvoorbeeld een koortsende ziekte of operatie) kan leiden tot een levensbedreigende addisoncrisis. Een dergelijke crisis wordt gekenmerkt door milde bewustzijnsdaling tot coma,

hypotensie en bovenstaande algemene klachten, en kan uiteindelijk leiden tot overlijden.<sup>12</sup> Een van de consequenties van een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie door lokaal corticosteroidgebruik, is dat indien een patiënt aan ernstige stress blootgesteld is, zoals bij een grote operatie, er een stressschema gegeven moet worden.<sup>12</sup> Zo hebben we eerder een aantal categorieën van topicaal corticosteroidgebruik gedefinieerd, waarbij er een reëel risico bestaat (mede bepaald door hierna besproken factoren) de kans op systemische bijwerkingen te beïnvloeden) op een relevante secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, en waarbij een stressschema overwogen moet worden. Voor de topicale corticosteroiden zijn dit: (1) topicale sterkwerkende corticosteroiden  $\geq 2$  g/dag gedurende  $\geq 2$  weken, (2) topicale corticosteroiden én een klinisch fenotype van het syndroom van Cushing of symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. Om te beoordelen of dit noodzakelijk is, hebben we recent aangeraden om 's ochtends de serum cortisolconcentratie te bepalen.<sup>12</sup> Als om 08.00 uur een cortisolwaarde gemeten wordt  $< 100$  nmol/l (waarbij minstens gedurende 24 uur geen corticosteroiden gebruikt zijn), is dit een indicatie voor een perioperatief stressschema. Bij een cortisolwaarde om 08.00 uur  $> 470$  nmol/l, kan de actuele corticosteroiddosering voortgezet worden op de dag van de operatie. Als de cortisolwaarde om 08.00 uur  $100-470$  nmol/l is, kan een ACTH-stimulatietest verricht worden. Indien de gestimuleerde cortisolwaarde  $> 500$  nmol/l is, zijn er geen perioperatieve extra corticosteroiden noodzakelijk. Pragmatisch kan er ook voor gekozen worden om deze patiënten extra corticosteroiden toe te dienen, met name als er sprake is van een spoedoperatie.<sup>12</sup>

### BIOLOGISCHE MECHANISMEN VAN CORTICOSTEROÏDEN DIE LEIDEN TOT GEWICHTSTOENAME

Corticosteroiden die in de circulatie terechtkomen kunnen op verschillende manieren leiden tot (abdominale) obesitas.<sup>2</sup> Ten eerste stimuleren deze hormonen hypertrofie van adipocyten door toename van de synthese en opslag van lipiden. Ook leiden ze tot hyperplasie van vetweefsel door toegenomen differentiatie van preadipocyten tot uitgerijpte adipocyten ('adipogenese'). Tegelijkertijd leiden corticosteroiden tot afname van de activiteit van het enzym lipoproteïnolipase en toename van lipolyse in het perifere vetweefsel en daarmee zorgen ze voor redistributie van vet naar de buikstreek.<sup>2</sup> Ten tweede stimuleren corticosteroiden de eetlust en met name ook de inname van calorierijk voedsel. Tot slot leiden corticosteroiden tot een afname van de activiteit van bruin vet, hetgeen kan leiden tot een trager rustmetabolisme en daardoor tot een toename van vetmassa. Aangezien het bekend is dat ook lokaal toegediende corticosteroiden de circulatie kunnen bereiken is het goed voorstelbaar dat dit soort effecten op de vetmassa optreden als bijwerking, met name bij een hogere dosering en langere toedieningsduur.<sup>6</sup>

## DETERMINANTEN VAN HET ONTSTAAN VAN SYSTEMISCHE BIJWERKINGEN VAN TOPICALE CORTICOSTEROÏDEN

De mate waarin bijwerkingen van topicale corticosteroiden optreden is van vele factoren afhankelijk: dosering, het type en de potentie van het corticosteroid, de toedieningsduur, de individuele gevoeligheid voor corticosteroiden en de snelheid van afbraak van deze hormoonpreparaten door metaboliserende enzymen.<sup>12</sup> Zo kan bijvoorbeeld de afbraak van corticosteroiden sterk worden vertraagd in interactie met medicijnen die het enzym CYP3A4 remmen.<sup>13</sup> Hiernaast is het bekend dat de individuele gevoeligheid voor de effecten van corticosteroiden deels genetisch bepaald is. Zo zijn er mensen die polymorfismen dragen van het GR-gen die gepaard gaan met een relatief grotere gevoeligheid voor corticosteroiden. Anderzijds komen er ook genetische GR-varianten voor die individuen enigszins resistent maken voor de effecten van corticosteroiden.<sup>14,15</sup> Van belang voor het al dan niet ontstaan van bijwerkingen van topicale corticosteroiden, zijn ook de leeftijd van de patiënt, de plaats van toepassing, de epidermale integriteit en de mate van ontsteking, de toepassingsvorm, type drager (vehiculum) en de potentie van het gebruikte corticosteroid.<sup>7</sup> Kinderen zijn gevoeliger voor het optreden van systemische effecten van topicale medicatie vanwege hun toegenomen verhouding van het totale lichaamsoppervlak ten opzichte van hun lichaamsgewicht (ongeveer 2,5 tot 3 maal die van volwassenen).<sup>16</sup> De kans op systemische effecten wordt tevens vergroot door het gebruik onder occlusie, gebruik op grote huidoppervlakken of huidplooien en gelijktijdig gebruik van penetratiebevorderende geneesmiddelen (zoals salicylzuur, ureum, propyleenglycol). De absorptie kan niet alleen variëren tussen verschillende individuen, maar tussen verschillende anatomische locaties. Zo is de opname op de onderarm circa 1%, op de hoofdhuid ongeveer 4% en op het scrotum tot 35% van het topicale corticosteroid.<sup>7</sup> Ook de liezen, oksels, nek en gezicht absorberen grotere hoeveelheden lokale corticosteroiden. Berucht voor systemische bijwerkingen is het gebruik van lokale corticosteroiden bij kleine kinderen met luierslag, waarbij de luier zelf ook enige occlusie geeft.<sup>17</sup>

## CAUSALITEIT

Zoals hierboven vermeld zijn er meerdere redenen om te vermoeden dat lokale corticosteroiden een bijdrage leveren aan het ontstaan of in stand houden van overgewicht. Een andere verklaring voor het verhoogd voorkomen van corticosteroidgebruik bij obesen zou kunnen zijn dat obesen gemiddeld meer aandoeningen hebben, waarvoor corticosteroiden voorgeschreven worden. Zo komen bijvoorbeeld gewrichtsklachten vaker voor bij obesen, en zouden daarvoor vaker intra-articulaire injecties toegediend kunnen worden.<sup>18</sup> Echter, ook als deze injecties buiten beschouwing worden gelaten is het percentage gebruikers van lokale corticosteroiden nog steeds

hoger in de obesen ten opzichte van niet-obesen.<sup>8</sup> Ook laten sommige studies zien dat andere aandoeningen die frequent met lokale corticosteroiden behandeld worden, zoals astma en atopische dermatitis, vaker voorkomen bij mensen met overgewicht en obesitas.<sup>19,20</sup> Hierbij moet wel opgemerkt worden dat ook hier een aantal studies cross-sectioneel zijn, dus is er voorzichtigheid geboden met het trekken van conclusies over oorzaak en gevolg. Overigens zijn er ook andere recente studies die géén verhoogde prevalentie van atopische dermatitis, rinitis of astma bij obesen laten zien.<sup>21,22</sup> Onder de inhalatiesteroidgebruikers zullen er naast astmapatiënten veelal ook patiënten met COPD zijn, die zelfs in het algemeen een lagere BMI hebben.<sup>23</sup> Interessant is dat in een grote studie van Suissa et al. in astma- en COPD-patiënten werd aangetoond dat het gebruik van inhalatiecorticosteroiden gepaard gaat met een significante toename van 34% van het risico op incidentie diabetes mellitus, gedefinieerd als de initiatie van antidiabetische geneesmiddelen, en ook een verhoogd risico op de behoefte aan insulinebehandeling bij eerder alleen gebruik van orale glucoseverlagende middelen.<sup>24</sup> Dit risico nam sterk toe met hogere doses inhalatiecorticosteroiden.

Samenvattend kan worden gesteld dat er veel aanwijzingen zijn dat lokale corticosteroiden zorgen voor een toename van de hoeveelheid abdominale vetmassa en de bijbehorende metabole complicaties, zoals insulineresistentie. Met name indien er meerdere vormen van lokale corticosteroiden voorgeschreven worden, al dan niet gecombineerd met systemische vormen, dient een voorschrijvend arts alert te zijn op systemische bijwerkingen en het mogelijk ontstaan van een bijnierschorsinsufficiëntie na het staken. Toekomstige longitudinale studies in gebruikers van lokale corticosteroiden zullen nog meer duidelijkheid kunnen verschaffen over de frequentie en de mate van het ontstaan van systemische effecten zoals onder andere gewichtstoename.

## LITERATUUR

1. GIP databank, Zorg Instituut Nederland. 2015. (Accessed March 13., 2016, at <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp>.)
2. Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014;74:1731-45.
3. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014;171:1045-51.
4. Lubeek SF, Stikkelbroeck MML, Jong EMGJ de, Seyger MMB. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoiden binnen de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:83-9.
5. Udden J, Bjorntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rossner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med* 2003;253:225-31.
6. Mortimer KJ, Tattersfield AE. Benefit versus risk for oral, inhaled, and nasal glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:523-39.

7. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15; quiz 6-8.
8. Savas M, Staufienbiel SM, Wester V, et al. High Prevalence of Glucocorticoid Use in Obese Patients Compared to Non-Obese Controls: a Retrospective Comparative Study. *The Endocrine Society's 98th Annual Meeting*. Boston, USA 2016.
9. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
10. Kobyletzki LB von, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
11. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2014;25:495-500.
12. van Rossum EF, Feelders RA. When is a perioperative glucocorticoid stress-dose regime indicated? *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8277.
13. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med* 2008;9:389-96.
14. Rossum EF van, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent progress in hormone research* 2004;59:333-57.
15. Manenschijn L, Akker EL van den, Lamberts SW, Rossum EF van. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:179-98.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

### SAMENVATTING

Van systemische corticosteroiden is bekend dat zij een iatrogeen syndroom van Cushing kunnen veroorzaken. Recent onderzoek wijst uit dat ook lokale corticosteroiden, waaronder in de dermatologie breed toegepaste topische corticosteroiden, systemische effecten kunnen hebben. Eigenschappen van het corticosteroid en de patiënt, behandelingsduur, grootte van het huidoppervlak en anatomische locatie spelen een grote rol. Deze bijwerkingen kunnen variëren van een evident syndroom van Cushing of een potentieel levensbedreigende bijnierschorsinsufficiëntie tot subtielere bijwerkingen zoals gewichtstoename en insulineresistentie.

### TREFWOORDEN

corticosteroiden – obesitas – bijwerkingen

### SUMMARY

Systemic corticosteroids are known to cause an iatrogenic Cushing's syndrome. Recent research indicates that topical corticosteroids, including widely used topical corticosteroids in dermatology, may have systemic effects. Properties of the corticosteroid and the patient, duration of treatment, size and location of the skin surface play a major role. These side effects can range from obvious Cushing's syndrome or a potentially life-threatening adrenal insufficiency, to more subtle effects such as weight gain and insulin resistance.

### KEYWORDS

corticosteroids – obesity – side effects

# Voedselallergie en atopische dermatitis: de link tussen smeren en diëten?

M. Morren<sup>1</sup>, J. Leus<sup>2</sup>, K. Coppens<sup>2</sup>, M. Raes<sup>2</sup>, D.M.A. Bullens<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Dienst Dermatologie, UZ Leuven

<sup>2</sup> Dienst Kinderallergie, UZ Leuven

<sup>3</sup> Labo pediatrie Immunologie, UZ Leuven

Correspondentieadres:

Dominique MA Bullens

8ste CDG, pb 811

Herestraat 49

3000 Leuven

E-mail: [Dominique.Bullens@med.kuleuven.be](mailto:Dominique.Bullens@med.kuleuven.be)



In iedere klas vind je vandaag wel een kind dat angstvallig elke traktatie moet overslaan als gevolg van ei-, noten-, of pinda-allergie en een leerkracht die smeekt om instructies (in België bovendien nog op een door een arts ondertekend attest) over het gebruik van zelfinjecteerbare adrenalinepenningen. Daartegenover leeft in de publieke opinie het idee dat ouders van voedselallergische kinderen flink overdrijven en hun kinderen alle lekkers verbieden voor wat 'vlekjes op de huid'. En laat het nu net deze verdeeldheid zijn, die ook ons artsen, allergologen versus dermatologen, kenmerkt als we het over die 'jeukende letsels' hebben, die atopisch eczeem typeren.

Kunnen we deze standpunten begrijpen en onze visies dichter bij elkaar brengen? Kan de literatuur ons hierbij helpen?

## RELATIE TUSSEN ATOPISCHE DERMATITIS EN VOEDSELALLERGIE

### Hoe frequent kan bij zuigelingen of peuters met atopisch eczeem een voedsel- of omgevingsallergie gevonden worden?

Een antwoord op die vraag zouden we enkel kunnen vinden als bij elk kind met chronisch eczeem ook allergietesten zouden gebeuren, wat in de praktijk zeker niet te verkiezen valt. In onze eigen steekproef op 25 peuters onder de leeftijd van één jaar die zich voor het eerst op onze polikliniek in UZ Leuven presenteerden in 2015, had iets meer dan de helft minstens één positieve allergietest. Uiteraard is dit een verwezen, dus gebiasde populatie bij wie de huidverzorging alleen niet tot het gewenste resultaat geleid heeft. In de *Melbourne atopy cohort study* (MACS, bestaande uit 487 kinderen opgevolgd tot de leeftijd van 12 maanden) bleek in de groep met matige atopische dermatitis 34% minstens één positieve huidpriktest voor voeding te vertonen terwijl dit in de groep met ernstige atopische dermatitis 69% was. In deze studie hadden kinderen met mild eczeem een kans op sensibilisatie die vergelijkbaar was met deze van de kinderen zonder eczeem (respectievelijk 17 en 12%).<sup>1</sup> De frequentie van voedselallergie (positieve huidtest op minstens één voedingsmiddel met positieve provocatietest) in een niet-geselecteerde algemene Australische populatie (n=2848 kinderen van ongeveer 12 maanden) bedroeg in een andere studie ongeveer 10%, terwijl ongeveer 20% op die leeftijd reeds een positieve huidtest voor een omgevings- of voedselallergeen vertoonde.<sup>2</sup> In een Franse studie bij 386 iets oudere kinderen met atopische dermatitis (gemiddeld 4 jaar oud) was bij ongeveer 18% een positieve huidtest voor voeding vastgesteld.<sup>3</sup> Ook hier was bij kinderen met ernstige atopische dermatitis (43%) de sensibilisatiegraad groter dan bij kinderen met matige (27%) of milde (13%) atopische dermatitis. Daarnaast viel op dat hoe jonger het eczeem optrad, hoe groter de kans was op een allergische sensibilisatie. Boosdoeners waren vooral ei, pinda, melk, boomnoot en ...mosterd.<sup>3</sup> Globaal kunnen we dus stellen dat de kans op sensibilisatie voor voeding groter is naarmate het

eczeem ernstiger is en op jongere leeftijd (met start onder het eerste levensjaar) optreedt. Het lijkt dan ook te verantwoorden testen naar onderliggende atopie bij kinderen met *uitsluitend atopische dermatitis* als manifestatie van een potentiële allergie, te bewaren voor kinderen met matig tot ernstig eczeem. Voorwaarde is uiteraard wel dat naar andere klachten wordt gekeken.

### Is sensibilisatie aan voedselallergenen oorzaak of gevolg van de atopische dermatitis?

Het antwoord op die vraag lijkt uitermate simpel: Als tijdens een provocatietest met een voedingsmiddel waarvoor sensibilisatie bestaat, bij het jonge kind eczeem ontstaat, is het oorzakelijk verband tussen deze beide bewezen. In ongeveer 12% van de kinderen met een positieve provocatietest, manifesteert deze zich uitsluitend als een laattijdige eczeemreactie.<sup>4</sup> De werkelijkheid is echter veel genuanceerder. Inderdaad, bij een provocatietest vertrekken we bij kinderen met eczeem, zelden van een perfect gave huid, en doorgaans is sensibilisatie aan meerdere voedselallergenen tezamen met eventueel ook sensibilisatie aan omgevingsallergenen hieraan geassocieerd. Bovendien kunnen infecties, koorts, en stress eveneens tot eczeemopvlammingen leiden, wat zelfs tijdens een provocatietest in het ziekenhuis, bij jongere kinderen vaak de interpretatie van toegenomen huidletsels bemoeilijkt. Nog moeilijker is het aantonen van een causaal verband tussen de overgevoeligheid voor een voedingsmiddel waarvoor geen sensibilisatie aangetoond kan worden (voorbeeld laattijdige type IV-voedselallergie voor koemelk, soja of tarwe) en het ontstaan van eczeemletsels. Indirect kon men bijvoorbeeld uit de (toch wel gecontesteerde) GINI-studie afleiden dat het percentage kinderen met door een arts vastgestelde atopische dermatitis groter is bij kinderen van één jaar gevoed met een klassieke koemelkeiwitformule vergeleken bij kinderen die koemelkvrij gevoed werden; een resultaat dat ook 15 jaar later nog standhoudt.<sup>5</sup> Het lijkt dan ook zo te zijn dat wie geen koemelkproducten inneemt, minder frequent atopisch eczeem ontwikkelt. Evengoed werd in andere studies bewezen dat bij weglaten van koemelk, en vervangen door een andere allergeenrijke bron, zoals soja, de kans op eczeem even groot is en geassocieerd voorkomt met sensibilisatie aan soja.<sup>6</sup> Kunnen we dan wel van sensibilisatie voor een bepaald voedingsmiddel als oorzaak van het eczeem spreken? Bovendien viel op dat in een cohortstudie waarbij de sensibilisatie aan voedingsmiddelen bij kinderen gevolgd werd en ze geregeld met voedingsmiddelen geprovoceerd werden, deze kinderen vaak al atopisch eczeem vertoonden voordat sensibilisatie aan voedselallergenen aangetoond kon worden.<sup>7</sup> Uiteraard kan ook de gevoeligheid van de allergietesten (in bloed of op de huid) bij jonge kinderen hiervoor verantwoordelijk zijn; maar misschien kan een eczeemrijke huid toch beschouwd worden als risico voor sensibilisatie? Pindasensibilisatie en pinda-allergie kwam significant vaker voor bij patiënten die een pindarijke olie op een eczeemrijke huid gebruikten, dan bij

patiënten die hiervoor andere oliën gebruikten.<sup>8</sup> Een analoge bevinding met toegenomen haverensensibilisatie werd gezien bij gebruik van haverrijke emollentia.<sup>9</sup> Sensibilisatie via de (eczeemrijke) huid lijkt hiervoor de verklaring te kunnen zijn. Bovendien kon men waarnemen dat bij patiënten met bewezen filaggrinemutaties, (en dus gekende risicofactor op het ontstaan van atopisch eczeem), de kans op pinda-allergie sterk was toegenomen.<sup>10</sup> Ook hier lijkt sensibilisatie via de aangetaste huid een plausible verklaring voor het fenomeen te kunnen geven. Opvallend is ook dat personen met een filaggrinemutatie tevens de meest ernstige atopische eczeemletsels lijken te bezitten<sup>11</sup>, wat ons meteen terugbrengt bij de eerste paragraaf: moeten we dan veronderstellen dat hoe ernstiger het eczeem is, hoe groter de kans is op sensibilisatie via de huid? Even gesteld dat atopische dermatitis de oorzaak van de sensibilisatie is, moeten we dan het voedingsmiddel uit ons dieet weglaten na sensibilisatie? Voedselallergenen kunnen natuurlijk allerhande andere symptomen veroorzaken, alleen al daarom is een dieet wellicht aangewezen:

*Manifestaties van voedselallergie:* Iedereen kent wel iemand die bijvoorbeeld na het innemen van een borrelnootje snel urticaria vertoont die vrijwel onmiddellijk veralgemenen, en gepaard gaan met opzwellen van lip of ogen, met naderhand braken, diarree en kortademigheid, neus- en ooglast. Dergelijke anafylactische reacties kunnen aanleiding geven tot shockbeeld en zelfs overlijden. Deze acute symptomen kunnen ook milder zijn en/of apart voorkomen, maar ook chronische symptomen zoals chronische urticaria of *failure to thrive*, kunnen het gevolg zijn van voedselallergie met geassocieerde sensibilisatie. Acute snelle symptomen na inname van een voedingsmiddel, blijken in ietwat minder dan de helft van de gevallen tevens aanleiding te geven tot het ontstaan van late (na 6 tot 48 uur) reacties, die dan vooral een opstoot van eczeem lijken te zijn.<sup>12</sup>

Vraag blijft of sensibilisaties aan voeding ook zonder enig symptoom kunnen verlopen? Uiteraard is dit gekend bij positieve allergietesten voor bv pinda of hazelnoot als kruisreactiviteit bij een sensibilisatie voor o.a. berkenpollen<sup>13</sup>, maar intussen kunnen componentanalyses hierover uitsluitsel geven.<sup>14</sup> Bij provocatietesten bleken ook bij bijvoorbeeld pinda-allergie, steeds proefpersonen te bestaan die ondanks sensibilisatie geen enkel klinisch symptoom vertoonden.<sup>15</sup> Hierdoor bleef de provocatietest als gouden standaard overeind. Vraag blijft of een provocatietest bij iedereen echt nodig is, aangezien het risico op een anafylactische reactie tijdens een provocatietest toch niet te verwaarlozen valt. Hierbij is de grootte van de papels bij een huidtest of het gehalte van specifiek IgE bij de bloedtest voor sommige allergenen doorslaggevend: bij kinderen ouder dan 2 jaar zijn papels van 7, 8, 8 en 6 mm doorsnee voor respectievelijk ei, koemelk, pinda en aardappel<sup>16-21</sup> of specifieke IgE-gehalten van 1,6, 1,5 en

0,35-4 kUa/L voor respectievelijk ovalbumine- en/of ovomucoid(allergeen van kippe-ei), caseïne(allergeen van koemelk), en Ara h 2-(allergeen van pinda), zowat altijd met klinische reactiviteit geassocieerd.<sup>22-24</sup> In dat geval is een provocatietest overbodig.

### Waarom zouden we dan nog twijfelen aan het nut van een dieet bij atopisch eczeem?

Een recente meta-analyse bij (ongeselecteerde) kinderen met atopisch eczeem toont in de eerste plaats aan dat een dieet vrij van melk of ei enerzijds of meer uitgebreide voedingsmiddelen anderzijds, nauwelijks voordeel heeft op de eczeemletsels<sup>25</sup>. Ten tweede bleek zelfs bij kinderen met een positieve ei-allergietest weinig effect van een eivrij dieet te bestaan.<sup>25</sup> Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de eventuele impact van andere voedselallergenen op het voortbestaan van de letsels niet werd onderzocht. In onze eigen praktijk zien we daarentegen dagelijks sterke verbetering van eczeem bij kinderen met ernstig atopisch eczeem, waarbij alle voedingsmiddelen waarvoor een positieve allergietest werd gevonden uit het dieet werden weggelaten. Moeten we dit dan allemaal toevalstreffers noemen? Het uitvoeren van gerandomiseerde trials is in de praktijk echter erg moeilijk. Als een zuigeling met multiële voedselallergie bovendien ook een vacht-dier- (zoals kat)allergie ontwikkelt en de kat in huis aanwezig blijft, is het vaststellen van verbetering van het eczeem door dieet zo goed als onmogelijk. In de praktijk is het ontstaan van een dergelijke omgevingsallergie bij kinderen met voedselallergie en eczeem, helaas zeer waarschijnlijk (dit fenomeen wordt de 'Atopische Mars' genoemd).<sup>26</sup> We hebben dus dringend behoefte aan betere studies om de invloed van voedselallergie en dieet op het eczeem aan te tonen, en dit vooral bij kinderen waarbij de huid eerst grondig werd gehydrateerd en de barrièrefunctie werd hersteld als hoeksteen van de eczeembehandeling.<sup>27</sup>

### BESLUIT

Bij alle kinderen met atopisch eczeem is het nuttig andere potentiële manifestaties van voedselallergie te bevragen en, in geval die aanwezig zijn, kunnen we stellen dat allergietesten aangewezen zijn. Bovendien kunnen bij kinderen met vroegtijdig (vóór de leeftijd van 2 jaar) ontstane letsels van matig tot ernstig atopisch eczeem, met persisterende klachten na een eerste fase van goede hydratatie van de huid<sup>27</sup>, het best allergietesten worden uitgevoerd. Een gebalanceerd dieet, vrij van de vermeende verantwoordelijke voedselallergenen, kan het best in overleg met de allergoloog en de diëtiste gebeuren en de mogelijkheid tot tolerantie-inductie dient op geregelde basis te worden nagekeken. We pleiten dan ook voor een multidisciplinaire aanpak van deze kinderen met nog een lange Atopische Mars voor de boeg. Ten slotte blijft de vraag bestaan of invoeren van bepaalde allergenen (zoals pinda) vermeden dient te worden tot de letsels goed geheeld zijn,

om sensibilisatie via de huid te voorkomen? Met de aanwezigheid van pinda-allergeen in huisstof<sup>28</sup>, lijkt dit echter een onbegonnen taak. We dienen daarentegen toch te blijven wijzen op het risico op sensibilisatie via de huid door de potentiële aanwezigheid van allergenen in de emollientia!

## LITERATUUR

- Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421-7.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668-76.e1-2.
- Mailhol C, Giordano-Labadie F, Lauwers-Cances V, Ammoury A, Paul C, Rance F. Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *Eur J Dermatol* 2014;24:63-9.
- Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
- Berg A von, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. *Allergy* 2016;71:210-9.
- Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD003741
- Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009;64:1023-9.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- Vansina S, Deblide D, Morren MA, Goossens A. Sensitizing oat extracts in cosmetic creams: is there an alternative? *Contact Dermatitis* 2010;63:169-71
- Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:125-37.
- Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
- Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:153-63.
- Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, et al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy* 2015;13:27 (err 13:31).
- Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:261-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## SAMENVATTING

Bij kinderen met atopische dermatitis is het nut van een dieet omstreden. Wanneer de huidbarrière vooraf door smeren hersteld werd, kunnen vooral bij jonge kinderen met vroegtijdig optreden van (ernstig) atopisch eczeem, of bij aanwezigheid van andere symptomen dan deze van atopisch eczeem, allergietesten nuttig zijn. Dieetadvies kan het beste gebeuren in samenspraak met een diëtiste, en op regelmatige basis dient de mogelijkheid van het ontstaan van tolerantie te worden bekeken.

## TREFWOORDEN

atopisch eczeem – voedselallergie – dieet

## SUMMARY

The role of diet in childhood atopic dermatitis is controversial. If the skin barrier has been sufficiently restored by topical products, allergy testing can be useful in young children with early onset atopic dermatitis, severe atopic eczema or in those children with no other symptoms besides atopic eczema. Dietary advice should be given with the help of a dietician and the potential development of tolerance should be tested on a regular basis.

## KEYWORDS

atopic eczema – food allergy – diet

# Voedsel, urticaria en anafylaxie

A.C. Knulst, T.M. Le, H. Röckmann

*Dermatologen, Afdeling Dermatologie/Allergologie,  
UMC Utrecht*

*Correspondentieadres:  
E-mail: A.C.Knulst@umcutrecht.nl*

Acute urticariële reacties en anafylaxie op voedsel (in het kader van een voedselallergie) komen voor, maar meestal staan andere symptomen, zoals orale allergieklachten en gastro-intestinale klachten op de voorgrond. Bij chronische urticaria moet een voedselallergie worden uitgesloten, maar slechts zelden is een onderliggende voedselallergie de oorzaak. Voor een effect van diagnostische en therapeutische pseudo-allergeenvrije diëten is zeer beperkt bewijs. Als men hiervoor kiest is een goede follow-up belangrijk.

In dit artikel wil ik de volgende vragen aan de orde laten komen: Is er een relatie tussen bovengenoemde zaken en zo ja, welke? Hoe kun je er in de praktijk mee omgaan?

Patiënten met urticaria en anafylaxie worden frequent verwezen met de vraag of er sprake is van een voedselallergie. Het is niet altijd eenvoudig om het antwoord op deze vraag te vinden. Beide kunnen ook zonder causaal verband naast elkaar voorkomen bij dezelfde patiënt. Een systematische aanpak is nodig om tot een zo duidelijk mogelijk antwoord te komen.

## DEFINITIES

Het is goed om eerst de definities urticaria, anafylaxie en ook van voedselallergie duidelijk te hebben. Van urticaria is sprake bij een huidbeeld van jeuken- de erythemateuze kwaddels die komen en gaan en niet langer dan 24 uur op dezelfde plaats aanwezig zijn. Wanneer een dergelijk huidbeeld langer dan 6 weken aanhoudt, spreekt men van chronische urticaria. Als er geen oorzaak voor chronische urticaria wordt gevonden spreekt men van chronisch idiopathische urticaria en volgens de nieuwe internationale richtlijn en in navolging van de Nederlandse richtlijn: chronische spontane urticaria.<sup>1,2</sup> Volgens de meest recente richtlijn valt ook angio-oedeem (mits een oorzaak als bijvoorbeeld gebruik van een ACE-remmer is uitgesloten) onder deze definitie. Anafylaxie is de term die wordt gebruikt om een ziektebeeld te benoemen waarbij een ernstige systemische reactie gepaard gaat met respiratoire dan wel cardiovasculaire verschijnselen, al of niet als reactie op een allergeen, dus al of niet veroorzaakt door een allergische reactie. Soms wordt er namelijk geen

oorzaak gevonden. In dat geval spreekt men wel over idiopathische anafylaxie of anafylaxie e causa ignota (e.c.i.). Hoewel de term voedselallergie soms wat breder wordt gebruikt, wordt deze in dit artikel gebruikt voor een IgE-gemedieerde type I-allergische reactie op voedsel. In de praktijk gaat het meestal om klachten die binnen een half uur (maximaal 2 uur) na inname van een bepaald voedingsmiddel optreden. Bij de meeste patiënten begint de reactie mild, met orale jeukklachten, soms een gevoel van zwelling gevolgd door gastro-intestinale klachten als misselijkheid en buikpijn. Bij een ernstiger reactie treden ook braken, urticaria, angio-oedeem, respiratoire en cardiovasculaire klachten op. Bij kinderen gaat het meestal om koemelk, kippenei, pinda of noten. Bij volwassenen worden het vaakst reacties gezien op fruit (appel, perzik, kiwi), noten (hazelnoot, walnoot) en pinda.

## VOEDSEL EN ANAFYLAXIE

Anafylactische reacties kunnen het gevolg zijn van een voedselallergie. Reacties op geneesmiddelen, insectensteken en latex en ook mastocytose moeten worden uitgesloten. Meestal geeft een goede anamnese duidelijke aanknopingspunten voor een allergische oorzaak. Voor de differentiële diagnose dient ook aan een geneesmiddelenallergie te worden gedacht. Aanvullend sensibilisatieonderzoek met behulp van pricktesten met commerciële extracten, al of niet aangevuld met *prick to prick*-testen met vers voedsel en bepaling van specifiek IgE tegen voedingsmiddelen kunnen een goede aanwijzing opleveren voor het verdachte allergeen. Belangrijk is om te realiseren dat de positieve voorspellende waarde geen 100% is en fout-negatieve huidtestreacties kunnen voorkomen. Bij twijfel dient een (dubbelblinde) provocatie te worden overwogen.

Wanneer een goede anamnese en sensibilisatieonderzoek geen aanknopingspunten opleveren, kan de diagnose anafylaxie e.c.i. worden overwogen.

## VOEDSEL EN URTICARIA

Acute urticariële reacties op voedsel komen voor in het kader van een voedselallergie. Meestal zijn urticae dan niet het enige symptoom. Vaak begint een reactie met orale allergieklachten, gevolgd door gastro-enterale klachten als misselijkheid en buikpijn. In het verloop van de reactie kunnen dan ook urticaria of angio-oedeem optreden. In de regel is er sprake van een kortdurend beloop.

Sensibilisatieonderzoek kan ook in dit geval leiden tot het verdachte voedingsmiddel. Eliminatie zorgt ervoor dat de klachten niet terugkeren.

Bij chronische urticaria is voedsel zelden de oorzaak van de klachten. Omdat beide ziektebeelden niet zeldzaam zijn (prevalentie urticaria ongeveer 1% en voedselallergie 2-3%) komen ze ook tegelijkertijd voor zonder dat er een causale relatie is. Om deze aan te tonen dan wel uit te sluiten is de anamnese heel belangrijk. De recente richtlijn geeft aan dat zowel een type I-allergie als een relatie met pseudoallergenen overwogen moet worden.<sup>1</sup> Onder pseudoallergenen wordt verstaan stoffen die niet via een IgE-gemedieerd mechanisme maar via andere mediators leiden tot histaminevrijmaking en vervolgens een reactie die soms klinisch niet of moeilijk van een allergische reactie kan worden onderscheiden (zie ook tabel 1 en 2).<sup>3</sup> Bij verdenking op een type I-allergie kan sensibilisatieonderzoek

nuttig zijn, afhankelijk van wat de anamnese oplevert. Bij twijfel kan een (dubbelblinde) provocatie uitkomst bieden. Bij verdenking op een relatie met pseudoallergenen kan een korte diagnostische eliminatieprocedure worden overwogen. Hierbij is er wel verschil tussen de Amerikaanse *Practice Parameter* en de Internationale richtlijn.<sup>1,4</sup> In de Amerikaanse *Practice Parameter* is men erg terughoudend met het adviseren van pseudoallergeenvrije diëten, vanwege onvoldoende bewijs in de literatuur en ook vanwege de impact die diëten hebben op kwaliteit van leven en volwaardigheid van het dieet.

Voor de praktijk kan men kiezen voor een diagnostisch pseudoallergeenvrij dieet, als er duidelijke aanwijzingen voor betrokkenheid hiervan zijn in de anamnese. Als men hiervoor kiest is een goede follow-up heel belangrijk. De ervaring van de auteurs is dat er slechts in enkele gevallen en dan nog in beperkte mate effect van is te verwachten.

Tabel 1. Voedsel: natuurlijke bron van histamine (vrijmakers).

Chocola  
Noten, pinda  
Citrusfruit, ananas  
Kruiden en specerijen  
Schaaldieren, vis (tonijn, makreel, haring, ansjovis)  
(Gefermenteerde) kaas (camembert, roquefort)  
Gefermenteerde gist en sojaproducten  
Groenten (tomaat, spinazie, zuurkool)  
Worst, salami  
Alcohol

Tabel 2. Kleurstoffen, additieven met histamine vrijmakende werking.

AZO-kleurstoffen  
Benzoëzuur  
Glutamaat (Vetsin)  
Nitraat  
Nitriet  
Sulfiet  
Sorbinezuur  
Biogene aminen  
Histamine, tyramine, fenylethylamine, tryptamine, serotonine, cadaverine, putrescine

## CONCLUSIES

Acute urticaria en anafylaxie op voedsel komen voor. Meestal zijn er dan ook orale en gastro-intestinale symptomen.

Bij chronische urticaria moet een voedselallergie worden uitgesloten. Slechts zelden is een onderliggende voedselallergie de oorzaak.

Voor een effect van diagnostische en therapeutische pseudoallergeenvrije diëten is zeer beperkt bewijs.

## LITERATUUR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;DOI:10.1111/all.12313.
2. NL richtlijn (D-page).
3. Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Dubois AEJ. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005;63:244-9.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. Practice parameter. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.

## SAMENVATTING

Acute urticariële reacties en anafylaxie op voedsel (in het kader van een voedselallergie) komen voor, maar meestal staan andere symptomen, zoals orale allergieklachten en gastro-intestinale klachten op de voorgrond. Bij chronische urticaria moet een voedselallergie worden uitgesloten, maar slechts zelden is een onderliggende voedselallergie de oorzaak. Voor een effect van diagnostische en therapeutische pseudo-allergeenvrije diëten is zeer beperkt bewijs. Als men hiervoor kiest is een goede follow-up belangrijk.

## TREFWOORDEN

urticaria – anafylaxie – voedselallergie – histamine – kleurstoffen – additieven

## SUMMARY

Acute urticaria and anaphylaxis to food (due to food allergy) may occur, but usually other symptoms such as oral allergy and gastrointestinal symptoms predominate. In chronic urticaria, food allergy has to be excluded, but is only rarely the underlying cause. There is very limited evidence to support the efficacy of diagnostic or therapeutic pseudoallergen free diets. If used close follow up is important.

## KEYWORDS

urticaria – anaphylaxis – food allergy – histamine – colorings – additives



VERENIGING

# Perspectieven op de Huidkanker- kerdag: van primaire preventie tot aan juridische aspecten

K-P de Roos<sup>1</sup>, J.B. Terra<sup>2</sup>, F. Meulenberg<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, DermaPark, Uden, voorzitter NVDV

<sup>2</sup> Dermatoloog, UMC Groningen, voorzitter Commissie PR en Media van de NVDV, lid domeingroep Oncologie

<sup>3</sup> Directeur NVDV

Correspondentieadres :

Drs. Frans Meulenberg

E-mail: [f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl)

De Huidkankerdag is al vele jaren een groot succes voor de bezoekers, de deelnemende dermatologen en de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Naast de positieve kanten van deze dag, zijn er ook enkele ongewenste neveneffecten. In onderstaand artikel zetten wij de verschillende perspectieven van de Huidkankerdag uiteen.

## HISTORISCHE ACHTERGROND

Het is ruim 25 jaar geleden dat de 'Sproetenbuscampagne' plaatsvond. De initiatiefnemer daarvan was de Leidse hoogleraar Oncologische chirurgie, Kees Welvaart. In de 'sproetenbus', die op de boulevard van vier Zuid-Hollandse badplaatsen stond, werd van ruim 3.000 mensen de huid gescreend en kregen bezoekers informatie over moedervlekken en huidkanker. Bij 65 personen vond men een vermoedelijk maligne afwijking, waarvan zes melanomen (breslowdikte < 1 mm). Dit initiatief eindigde een paar jaar later. Mede omdat het op basis van onderzoek niet duidelijk was of deze vorm van bevolkingsonderzoek ook daadwerkelijk een bijdrage leverde aan een lagere sterfte door vroege opsporing van melanoom. Tevens leek het er op dat niet de juiste doelgroep bereikt werd. Risicogroepen, zoals de oudere mannen, bleven weg. Ongeveer tien jaar geleden blies Euromelanoma de vroegdiagnostiek van melanoom weer nieuw leven in. Een netwerk van Europese dermatologen organiseerde in verschillende Europese lidstaten een campagne gericht op huidkankerpre-

ventie, vroegtijdige diagnostiek en behandeling. In Nederland wordt sinds 2009 de Huidkankerdag georganiseerd, een initiatief van het Huidfonds. Oorspronkelijk heette deze dag 'Check je vlekje' en de volgende partijen waren hierbij betrokken: het Huidfonds, de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH) en de Stichting Melanoom. Deze betrokkenen organiseerden in samenwerking met La Roche-Posay de landelijke campagne ter voorkoming van huidkanker. Een toenemend aantal poliklinieken dermatologie waren op een zaterdag in juni open. Dermatologen gaven hier voorlichting over de risico's van huidkanker en over het herkennen van veranderingen op de huid. In apotheken verzorgde La Roche-Posay informatie over de preventie van huidkanker. In de daarop volgende jaren sloten andere (farmaceutische) partners zich aan. In 2013 nam de NVDV het initiatief over. Op 10 februari 2013 stuurde het bestuur een brief aan alle leden: 'Zoals u bekend worstelt de NVDV al jaren met de vraag of de dermatologen zich meer zouden moeten profileren op dit gebied. Officieel is er de Wet Bevolkingsonderzoek, die aangeeft dat je niet zomaar mensen mag onderzoeken op kanker als je daar vooraf geen toestemming voor hebt gekregen. Door de marktwerking en ontwikkelingen rond zelftesten is één en ander de afgelopen jaren echter in een ander daglicht komen te staan. Het standpunt van de overheid (bij monde van Inspectie en ministerie van VWS) is thans dat er niets op tegen is als mensen op de open dag naar hun huidafwijkingen laten kijken door dermatologen, mits de beroepsgroep en de patiëntenverenigingen een dergelijke open dag gezamenlijk organiseren en er geen commercieel oogmerk is.' Het bestuur wenste niet langer stil te zitten en organiseerde, samen met de partners op zaterdag 25 mei 2013 de Huidkankerdag. In dezelfde brief benoemde het bestuur als tweeledige doelstelling van deze dag: 1. Het creëren van een grotere bewustwording van de gevaren van overmatige UV-expositie;

2. Mensen bewust maken van het belang van regelmatige huidcontrole (= zelfcontrole), om zo huidkanker in een vroeg stadium te herkennen.

## RESULTATEN EN SAMENWERKINGSPARTNERS

In drie jaar tijd groeide de Huidkankerdag uit tot een fenomeen, met een stijging in het aantal deelnemende klinieken alsook het aantal bezoekers. In tabel 1 staan de cijfers van de afgelopen jaren (let wel, de rapportages vanuit de klinieken zijn onvolledig en is niet altijd standaard gebeurd, en dus zijn de gevonden afwijkingen hooguit indicatief).

## DE OPBRENGST VAN DE HUIDKANKERDAG IS MEERVOUDIG

Voor de bezoeker levert de meegekregen informatie over de positieve en negatieve aspecten van (overmatig) zongedrag meer bewustwording op van het risico op huidkanker. De huidcheck levert in de meeste gevallen geruststelling op, en in sommige gevallen verwijzing naar de huisarts. Door hierover met familieleden en vrienden te spreken, bereiken we veel meer mensen dan de feitelijke bezoekcijfers suggereren.

Voor dermatologen betekent de Huidkankerdag dé manier om zichzelf en de beroepsgroep te presenteren als dé deskundige op het gebied van het herkennen, de diagnostiek en de behandeling van huidkanker.

De NVDV profiteert als wetenschappelijke vereniging mede van de sterke positionering door dermatologen. Daarbij voorzagt het bestuur de Huidkankerdag in de afgelopen jaren van nog meer zeggingskracht, onder andere door een advies uit te brengen over Verstandig Zonnen op de NVDV website en een ferme stellingname inzake de rol van zonnebanken en het verhoogd risico op het ontwikkelen van huidkanker, op basis van een Rotterdamse publicatie.<sup>1</sup> Overigens is dit een stijlkenmerk van de Commissie PR en Media van de NVDV: elke campagne steunt op (recent) wetenschappelijk onderzoek. Dit alles heeft tot gevolg dat er altijd veel media-aandacht is voor de Huidkankerdag, en in 2015 zelfs overstelpend veel (televisie, radio en kranten). De samenwerking met de partners (NVH, HPN, Huidfonds en farmaceutische partners) verloopt goed. Bijzonder verheugd zijn we dat vanaf 2014 het KWF Kankerbestrijding zich heeft aangesloten bij het campagneteam. Sindsdien trekken de NVDV en het KWF samen op in veel andere initiatieven aangaande huidkanker. Toch blijft er genoeg te wensen over, zoals de samenwerking met huisartsen. Aanvankelijk was het NHG – de wetenschappelijke vereniging van huisartsen – tegen het initiatief, vanwege de onduidelijkheid of de Huidkankerdag een vorm van bevolkingsonderzoek is. Vanaf 2015 gedooft het NHG de actie, en adviseert het campagneteam van de NVDV aan deelnemende dermatologen om de huisartsen in de regio actief te benaderen om deel te nemen aan deze dag (de dermatoloog ziet samen met de huisarts

Tabel 1. Cijfers Huidkankerdag 2013-2014-2015.

|                                       | 2013        | 2014        | 2015        |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Deelnemende klinieken                 | 53          | 80          | 106         |
| Aantal huidcontroles                  | 3303        | 5913        | 7000        |
| Aantal respondenten evaluatie-verzoek | 29          | onbekend    | 44          |
| <b>Gevonden huidafwijkingen:</b>      | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> |
| > 90% zeker melanoom                  | 30          | 70          | 80          |
| > 90% zeker NMSC                      | 133         | 183         | 384         |
| Actinische keratose                   | veel        | veel        | veel        |

bezoekers op de polikliniek dermatologie). Het is nog steeds onze wens om de samenwerking met het NHG meer structurele vorm te geven.

De Huidkankerdag heeft ook enkele minder positieve neveneffecten, zoals enkele collegae in hun evaluatie aangaven. Met neveneffecten bedoelt men onder andere de opvatting van sommige huisartsen dat deze beoordeling van de huid in de huisartsenpraktijk thuis hoort en dat dermatologen bezig zijn hun eigen patiëntenstroom te creëren. Daarnaast zijn er patiënten geweest die de Huidkankerdag gebruiken om andere dermatologische klachten zoals eczeem aan de dermatoloog te laten zien. Ook zouden sommige patiënten via deze dag het verplichte eigen risico willen omzeilen en deze dag gebruiken als jaarlijkse controle. De Huidkankerdag schept soms verkeerde verwachtingen bij bezoekers en biedt volgens sommigen hooguit een schijnzekerheid of schijngeruststelling. De campagne vinden sommigen dan ook een 'gratis consult op de polikliniek dermatologie'.

## KLACHT NA HUIDKANKERDAG: EEN PRAKTIJKGEVAL

Net als bij de reguliere patiëntenzorg, kunnen bezoekers van de Huidkankerdag een klacht indienen als ze ontevreden zijn. Hoe gaan dermatologen daarmee om? Voor een praktijkgeval gaan we terug naar 17 mei 2014, naar een algemeen ziekenhuis in Nederland. Daar meldde zich op de Huidkankerdag een oncologisch verpleegkundige uit hetzelfde ziekenhuis met haar moeder. De moeder had een verdacht plekje op het onderbeen. De dermatoloog (X) in kwestie oordeelde op dat moment dat het een goedaardige afwijking betrof en stelde de bezoeker gerust. Driekwart jaar later werd deze bezoeker via de huisarts doorverwezen naar het spreekuur van dezelfde polikliniek, omdat de plek groeide. Een andere dermatoloog (Y) zag haar en verrichtte een diagnostische excisie en stelde de diagnose superfcieel spreidend melanoom (breslowdikte 0,7mm). De patiënte reageerde verontwaardigd en vroeg zich af hoe dit kon, gezien het feit dat ze was gerustgesteld tijdens de Huidkankerdag door dermatoloog X. Dermatoloog Y gaf aan bij patiënte dat ze geen vergelijkingsmateriaal had met driekwart jaar geleden (er was geen documentatie, gezien de opzet van de Huidkankerdag) en betoogde dat het plekje er inderdij hoogstwaarschijnlijk anders uitzag. Zij besprak

met patiënte deze ongelukkige gang van zaken en gaf aan dat ze het met dermatoloog X en de rest van de maatschap zou bespreken. Uiteindelijk fungeerde dermatoloog Y in dit gesprek als klachtenfuncti-onaris. Tot een formele klacht bij het ziekenhuis of het medisch tuchtcollege leidde het niet. Deze ervaring – alsook de eerder neveneffecten van de Huidkankerdag – deed de dermatologen uit dit zie-kenhuis besluiten niet meer deel te nemen, althans zolang de vormgeving van de Huidkankerdag ongewijzigd blijft, met een relatief grote kans op ongewenste neveneffecten. Wanneer tijdens de Huidkankerdag de nadruk komt te liggen op voor-lichting en educatie – zonder huidcheck – gaf deze maatschap aan weer graag deel te willen nemen.

De vraag naar mogelijke juridische consequenties speelt op meer plekken in het land, blijkt uit de evaluatieformulieren van de Huidkankerdag 2015 en uit diverse informerende telefoontjes van der-matologen naar het bureau van de NVDV. Het was zaak dit uit te zoeken, samen met een juriste van de Federatie van Medisch Specialisten (FMS).

## JURIDISCHE ASPECTEN: DE MENING VAN DE JURISTE VAN DE FMS

Er vond een gesprek plaats met een juriste van de FMS over de juridische verantwoordelijk-heid en aansprakelijkheid van de dermatoloog of de instelling tijdens de Huidkankerdag. Daarbij kwamen twee belangrijke vragen aan bod: 1) is de Huidkankerdag juridisch anders dan een regulier spreekuur op de polikliniek (en waarom wel of niet)? 2) Is vastlegging/dossiervorming gewenst, noodzakelijk, of niet nodig?

De antwoorden van de juriste vatten we hier samen: Ad 1) Het gegeven dat de dermatoloog deze werk-zaamheden in zijn vrije tijd verricht is niet relevant. Evenmin dat er geen vergoeding tegenover staat.

Ook het verschil tussen spreekuur op de polikliniek en spreekuur op de Huidkankerdag speelt geen rol. De dermatoloog is de medisch specialist en op deze dag presenteert hij/zij zich ook als zodanig. Voorts is de dermatoloog bekwaam en bevoegd en mag de ‘consument’ ervan uitgaan dat hij/zij kundig is. Zoals ook bepaald in de Wet BIG. De dermatoloog is daarmee onder de eerste tuchtnorm van de Wet BIG aan te spreken. Jurisprudentie in vergelijkbare casuïstiek met betrekking tot dit soort screeningsda-gen is er echter niet.

De juriste noemt de Huidkankerdag een goed initiatief en adviseert bescherming van de der-matologen, opdat participatie van hen niet wordt beperkt door mogelijke aansprakelijkstellingen. Deze bescherming kan bestaan uit goede voor-lichting van het publiek over wat een bezoeker van de Huidkankerdag kan verwachten en welke verantwoordelijkheid men zelf heeft. Beschrijf als NVDV de beperkingen van reikwijdte tijdens de Huidkankerdag (lees: verschillen met een regulier consult), zoals beoordeling op één bepaald moment,

zelf alert blijven op veranderingen. Tuchtrechtelijke en civielrechtelijke aansprakelijkheid is niet of nau-welijks te beperken. Een juridische disclaimer ten behoeve van deze dag heeft weliswaar een atten-derende functie maar biedt uiteindelijk niet meer juridische bescherming. Belangrijk is na te gaan bij de aansprakelijkheidsverzekeraar of eventuele claims onder dekking van de reguliere beroepsaansprake-lijkheidsverzekering vallen. Uit een eerste voorlopige steekproef onder enkele dermatologen blijkt dat een dermatoloog die een beroepsaansprakelijkheidsverze-kering heeft ook in deze situatie is gedekt, maar dat moet iedere dermatoloog wel voor zichzelf nagaan.

Ad 2) Past een consult op de Huidkankerdag onder de behandelingsovereenkomst volgens de WGBO? Zo ja, dan zou daarmee automatisch een dossier-plicht ontstaan en is ‘wenselijkheid’ van verslagleg-ging niet aan de orde. Maar documentatie (ten-minste NAW-[naam, adres, woonplaats] gegevens, beschrijving van de huidafwijking, foto, diagnose en advies) betekent veel meer administratie waardoor de dynamiek van deze dag verandert. Bovendien is de instelling verplicht dit ‘minidossier’ - van personen die niet als patiënt zijn ingeschreven - minimaal vijftien jaar te bewaren. Tevens moet het bewaren van de gegevens voldoen aan de WGBO. Of het onder de behandelingsovereenkomst past, kan de juriste ‘niet hard bevestigen noch ontkennen’. Letterlijk zegt zij: *“Niet per se, maar dat moet dan wel heel duidelijk worden gecommuniceerd naar het publiek. Dan vindt de behandelingsovereenkomst zijn begrenzing in de opdracht waarmee mensen bij de dermatoloog komen. Alles valt of staat met het verwachtingenma-nagement en publieksvoorlichting. Afgezien daarvan bestaat er uiteraard een wenselijkheid om ‘ergens’ gege-vens te noteren. Daarmee versterkt de dermatoloog zijn bewijspositie, echter opent hij/zij hiermee hoogstwaar-schijnlijk wel een behandelovereenkomst.”*

## Concluderend stelt de juriste van de FMS

1. Een huidcheck tijdens de Huidkankerdag is juri-disch vergelijkbaar met een regulier spreekuur.
2. De dermatoloog is onder het tuchtrecht van de Wet Big aan te spreken.
3. Jurisprudentie over dit soort screeningsactivitei-ten ontbreekt.
4. (Beperkte) vastlegging van gegevens is gewenst.
5. Of volledige dossiervoering nodig is, daarover durft ze geen uitspraak te doen.

## De juriste adviseert

1. Zorg voor adequate, juridische bescherming van deelnemende dermatologen.
2. Dermatologen moeten zorgen voor een goede dekking via de aansprakelijkheidsverzekering.
3. Zorg als dermatoloog voor (beperkte) vastlegging.
4. Wees duidelijk naar de bezoeker waar de Huidkankerdag wel en niet voor is bedoeld.
5. Probeer de verwachtingen van de bezoeker op die manier te managen.
6. Ga vooral door met de Huidkankerdag, want dat is een goed initiatief.

Is dit juridisch nu waterdicht afgedicht? Nee. Een jurist van een academisch centrum is een geheel andere mening toegedaan over het bijhouden van een minidossier. Deze stelt dat dermatologen tijdens de Huidkankerdag namens de NVDV en organiserende partners van de Huidkankerdag bezoekers ontvangen, om ze te voorzien van informatie over zongedrag en huidkanker. Hij stelt dat je de bezoekers goed moet inlichten over de opzet van de Huidkankerdag, waarbij informatievoorziening centraal staat. Indien je besluit om een minidossier bij te houden, dan open je in zijn optiek per definitie een behandelovereenkomst. Indien er dan een klacht volgt, is de eerste vraag: "waarom is er een minidossier bijgehouden en niet een volledig dossier?" Daarnaast mag je geen gegevens opslaan van bezoekers van de Huidkankerdag in de archieven van een ZBC of ziekenhuis indien het geen officiële patiënten zijn (volgens de WGBO). Het advies van deze jurist is om vooral door te gaan met de Huidkankerdag, omdat het een goed initiatief is. Hij adviseert bezoekers duidelijk te informeren over wat ze op de Huidkankerdag wel en niet kunnen en mogen verwachten, en geen dossier bij te houden.

Deze uiteenlopende juridische adviezen over het al dan niet bijhouden van een minidossier geven aan hoe complex deze materie ligt, mede gezien het ontbreken van jurisprudentie. Daarnaast is vanaf 1 januari 2016 de Wet meldplicht datalekken in werking getreden, waarbij er strengere controles en boetes zijn bij 'datalekken melden' dan wel niet adequaat opslaan van gegevens. Het gescheiden bewaren van gegevens van bezoekers vergoot de kans op datalekken of andere problemen met de WGBO.

## OVERWEGINGEN EN HUIDKANKERDAG 2016

De evaluaties van de eerdere Huidkankerdagen en de juridische adviezen zijn besproken in de Commissie PR en Media van de NVDV, het Campagneteam Huidkankerdag, de Domeingroep Oncologie en uiteindelijk in de bestuursvergadering van de NVDV. De Huidkankerdag is in de huidige opzet van toegevoegde waarde voor de vereniging. Deze dag positioneert de dermatoloog als de expert in het herkennen, diagnosticeren en behandelen van huidkanker in Nederland en zorgt voor zeer veel positieve PR. De samenwerking met het KWF/huisartsen/huidtherapeuten wordt als zeer nuttig ervaren. Wel maakt men zich zorgen dat er een trend lijkt te ontstaan dat bezoekers de dag gaan gebruiken als jaarlijkse controle van de huid (om het eigen risico te omzeilen of als second opinion te gebruiken). Tevens is er kennis genomen van de klacht van een patiënt over een gemist melanoom (zie eerder in dit artikel). Let wel: er is sprake van slechts 1 klacht waarbij ongeveer 15.000 bezoekers in de afgelopen drie jaar de Huidkankerdag bezochten.

### Besloten is de Huidkankerdag voort te zetten, om drie redenen

1. Bijdrage aan de groeiende awareness over huid-

- kanker bij het algemeen publiek is waardevol.
2. Met lichte aanpassingen is de organisatie van Huidkankerdag binnen veilige juridische grenzen goed mogelijk.
3. De Huidkankerdag is uitstekende PR voor de dermatoloog.

### De lichte aanpassingen betreffen:

- Op de website ([www.huidkankerdag.nl](http://www.huidkankerdag.nl)) nog duidelijker aangeven wat het doel is van deze dag, wat de bezoeker mag verwachten van de dermatoloog plus de verschillen met een regulier spreekuur. Deze informatie zal ook beschreven worden in de bevestigingsmail die bezoekers ontvangen na inschrijven.
- Een verruiming van de consulttijd naar zeven minuten.
- De dermatologen kiezen zelf voor welke variant zij willen inschrijven: op de 'aloude' wijze zonder verslaglegging, of voor een Huidkankerdag met minidossier (zie kader) dat, analoog aan de wetelijke termijn van een poliklinisch dossier, een bewaartermijn heeft van vijftien jaar.
- Dermatologen gaan na of hun inspanningen op zaterdag ook vallen onder beroepsaansprakelijkheidsverzekering.

Het NVDV-bestuur geeft expliciet *geén* advies over het format van die dag (de 'aloude' wijze zonder verslaglegging, of een Huidkankerdag met minidossier bijhouden). De keuze is aan de individuele leden.

#### Inhoud (mini)dossier.

- Naam
- Geboortedatum
- Hulpvraag bezoeker
- Dermatologisch onderzoek
- Werkhypothese
- Advies

Bewaartermijn: 15 jaar

## CONCLUSIE

De Huidkankerdag heeft in drie jaar naam gemaakt, met per jaar stijgende aantallen. Potentiële bezoekers bellen of mailen zelfs naar het bureau: "Wanneer is de volgende Huidkankerdag?" De positieve uitstraling van de campagne is groot en draagt bij aan een goede PR voor individuele dermatologen, beklemtoont de positie van de dermatoloog als 'orgaanspecialist' van de huid, en zet de schijnwerper op de beroepsgroep dermatologie. Om die reden hopen wij dat dermatologen ook in 2016 massaal intekenen voor de Huidkankerdag op 21 mei 2016. Met 'wij' bedoelen we niet alleen onszelf als auteurs, maar vooral ook de Commissie PR en Media, het Campagneteam Huidkankerdag, de Domeingroep Oncologie en het bestuur van de NVDV.

## LITERATUUR

1. Hollestein LM, Bos RR van den, Nijsten TEC. De tegens & tegens van de zonnebank. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2015;4:170-3.

# De volgende huidkanker: wie, wat, wanneer en hoeveel?

L.M. Hollestein<sup>1,2</sup>, J.A.C. Verkouteren<sup>1</sup>, R.J.T. van der Leest<sup>1</sup>, T. Nijsten<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

<sup>2</sup> Afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Utrecht

Correspondentieadres:

E-mail: l.hollestein@erasmusmc.nl

## DE EPIDEMIE VAN DE EERSTE HUIDKANKER

Dat huidkanker epidemische vormen aanneemt, is reeds bekend. In 2014 werden 38.000 mensen voor het eerst gediagnosticeerd met een basaalcelcarcinoom (BCC), 9.000 mensen voor het eerst met een plaveiselcelcarcinoom (PCC) en 5.600 mensen werden met een melanoom gediagnosticeerd.<sup>1</sup> Tezamen zijn dit meer dan 50.000 nieuwe huidkankerpatiënten. Ter vergelijking, er waren 90.000 andere invasieve tumoren in 2014. Dit zijn op zichzelf al schrikbarende aantallen, maar daarnaast zal een aanzienlijk deel van deze patiënten twee of meerdere huidkankers ontwikkelen. Het totaal aantal huidkankers per jaar ligt dus nog veel hoger dan 50.000 per jaar. Hoeveel huidkankers er jaarlijks precies in Nederland zijn, is onbekend, omdat de aantallen zo groot zijn, dat alle opeenvolgende BCC's en PCC's niet landelijk geregistreerd kunnen worden.

## DE VOLGENDE(N): WAT, WANNEER EN HOEVEEL?

De volgende huidkanker kan al aanwezig zijn bij de diagnose van de eerste huidkanker. Van alle patiënten met een eerste BCC, werd 11% binnen een half jaar met een tweede gediagnosticeerd.<sup>2</sup> Het BCC is een langzaam groeiende tumor, dus dit tweede BCC was waarschijnlijk al aanwezig tijdens de consultatie voor het eerste BCC. Dit onderstreept de noodzaak om het gehele lichaam van een patiënt na te kijken wanneer hij of zij zich met een verdacht plekje op de huid presenteert.

Patiënten met een eerste huidkanker hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van alle andere typen huidkankers, die geassocieerd zijn met overmatige zonblootstelling, maar de kans op een tumor van hetzelfde type is het grootst.<sup>3,4</sup> Vaak hebben deze mensen gedurende hun leven een

hoge blootstelling aan ultraviolet (UV)-licht gehad. De patronen van overmatige zonblootstelling kunnen verschillen. Overmatige zonblootstelling kan ontstaan door: acute blootstelling (bijvoorbeeld verbranding), intermitterende blootstelling (bijvoorbeeld pieken van hoge UV-blootstelling tijdens wintersport of zomervakantie) of cumulatieve blootstelling (bijvoorbeeld gedurende het leven veel buiten geweest voor hobby of werk). Mensen met overmatige blootstelling aan UV-licht hebben vaak een zonbeschadigde huid. Daarom blijft het vaak niet bij één huidkanker, maar omdat een groot deel van de huid zonbeschadigd is, zullen zij meerdere huidkankers ontwikkelen.<sup>4</sup> Zo hebben patiënten met een melanoom een 12-15 maal verhoogd risico op een tweede melanoom en daarnaast ook een 4-6 maal verhoogd risico op een BCC of een PCC.<sup>5,6</sup> Dit betekent dat 10 jaar na het eerst melanoom deze patiënten een kans hebben van 5% op een tweede melanoom, 2% op een PCC en 8% op een BCC.<sup>5,6</sup> Een systematisch review en meta-analyse laat zien dat 36% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 22%-50%) van de patiënten met een keratinocytenkanker (BCC of PCC) binnen 5 jaar ten minste een tweede heeft ontwikkeld.<sup>7</sup> Data uit de *Rotterdam Study* laten zien, dat dit risico na 25 jaar opgelopen is tot 52%.<sup>8</sup> Uit het systematische review bleek ook dat literatuur over de tweede keratinocytenkanker schaars is, laat staan literatuur over de derde en opeenvolgende huidkankers.<sup>8,9</sup>

Het risico op een tweede huidkanker na een BCC, PCC of melanoom blijft verhoogd tot wel 20 jaar na diagnose.<sup>5,6</sup> Het is niet haalbaar en wenselijk om alle huidkankerpatiënten jaren te volgen, maar er zal een afweging gemaakt moeten worden tussen de voor- en nadelen. In aanvulling op de relatieve risico's, kunnen absolute risico's helpen om een afweging te maken. Na 20 jaar zullen jaarlijks 23 tot 27 extra melanomen gediagnosticeerd worden per 10.000 patiënten met een melanoom ten opzichte van het aantal gediagnosticeerde melanomen per 10.000 personen in de gewone Nederlandse populatie. In het eerste jaar na diagnose worden er tot wel 82 extra melanomen gediagnosticeerd bij deze patiënten. De meeste melanomen en recidieven van eerder behandelde melanomen worden in driekwart van de gevallen door de patiënt zelf gevonden.<sup>10</sup> Het grootste deel vindt de patiënt door toeval en 11% wordt door zelfcontrole gevonden. Nog ongepubli-



ceerde data van een Amerikaanse gerandomiseerde klinische studie lieten zien dat *skin self examination* het aantal gevonden melanomen verdriedubbelde in vergelijking met een controlegroep die geen instructies voor zelfcontrole kreeg.<sup>11</sup> Dus dit bevestigt dat geïnformeerde patiënten een rol kunnen spelen in hun eigen nacontroleschema zoals ook in de landelijke melanoomrichtlijn staat vermeld. Behalve epidemiologische informatie zullen ook de wensen van de patiënt in acht genomen moeten worden bij het maken van een nacontroleschema. De huidige richtlijn geeft aan dat patiënten met een dun melanoom (<1 mm) geen nacontrole nodig hebben. Artsen en patiënten zijn het hier waarschijnlijk niet mee eens, want 80% van de patiënten met een dun melanoom komt vaker op nacontrole dan de richtlijn voorschrijft.<sup>12</sup>

### DE VOLGENDE(N): WIE?

Het nacontroleschema zou idealiter per patiënt aangepast moeten worden aan het risico op een volgende huidkanker. Risicofactoren voor een eerste ziekte-episode zijn vaak niet voorspellend voor het krijgen van een tweede ziekte-episode (dit wordt de *index-event bias* genoemd).<sup>13</sup> Een voorbeeld hiervan is dat bijna alle patiënten met een eerste huidkanker een zekere mate van zonbeschadiging hebben en daarom is dit niet meer onderscheidend voor het voorspellen van een tweede huidkanker. Recent is een eerste predictiemodel voor een tweede BCC

ontwikkeld op basis van gegevens uit de *Rotterdam Study*. Er werden verschillende tumoreigenschappen en bekende risicofactoren voor een eerste BCC getest, zoals oog- en haarkleur en diverse UV-variabelen. Hieruit bleek dat leeftijd bij de diagnose van het eerste BCC, geslacht, dagelijkse koffieconsumptie, een superficieel eerste BCC en meer dan één BCC bij de eerste diagnose voorspellend waren voor het ontwikkelen van een tweede BCC binnen een periode van 5 jaar.<sup>14</sup> De sterkste voorspeller was het hebben van meerdere BCC's bij de eerste diagnose. Opvallend was dat gecaffeïneerde koffieconsumptie een risicoverlagend effect had op het ontwikkelen van een tweede BCC. Hiervoor kunnen twee redenen gegeven worden; enerzijds kan er sprake zijn van een biologisch mechanisme (de toename van apoptose van UV-beschadigde keratinocyten door cafeïne), anderzijds kan er sprake zijn van een gezondere levensstijl bij de koffiedrinkers. In tabel 1 is een praktijkvoorbeeld van het predictiemodel te zien. Voordat dit predictiemodel toepasbaar is in de klinische praktijk zal het discriminerend vermogen vergroot moeten worden en er een externe validatie moeten plaatsvinden.

Naast tumor- en patiëntkarakteristieken kunnen genetische factoren ook een rol spelen. In ongeveer 10% van alle melanomen is er sprake van een erfelijk melanoom (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma* [FAMMM]-syndroom).<sup>15</sup> Een aantal zeldzame genetische syndromen (*Xeroderma Pigmentosum* [XP] en *Nevoid Basal Cell Carcinoma*



Figuur 1. Een interpretatie van het ontstaan van meerdere huidkankers en de risicofactoren door de tekenaar en illustrator Marcel Ruijters voor het proefschrift van Robert van der Leest (verdediging 24 juni 2015, proefschrift te downloaden via: <http://repub.eur.nl/pub/78439>).

| Predictor                              | Waarde | Score | Totale score | 1-jaars risico | 3-jaars risico | 5-jaars risico |
|----------------------------------------|--------|-------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Leeftijd bij het eerste BCC (in jaren) | ≤ 55   | 0     | ≤ -5         | 1%             | 4%             | 6%             |
|                                        | 60     | 1     | -4           | 2%             | 5%             | 8%             |
|                                        | 65     | 2     | -3           | 2%             | 6%             | 9%             |
|                                        | 70     | 2     | -2           | 2%             | 6%             | 10%            |
|                                        | 75     | 1     | -1           | 2%             | 7%             | 11%            |
|                                        | 80     | 0     | 0            | 3%             | 9%             | 13%            |
|                                        | 85     | -3    | 1            | 3%             | 10%            | 16%            |
| Geslacht                               | ≥ 90   | -5    | 2            | 4%             | 11%            | 18%            |
|                                        | Vrouw  | 0     | 3            | 5%             | 13%            | 20%            |
| Dagelijks aantal koppen koffie         | Man    | 1     | 4            | 5%             | 15%            | 23%            |
|                                        | 0      | 2     | 5            | 6%             | 18%            | 28%            |
|                                        | 1      | 1     | 6            | 8%             | 21%            | 32%            |
|                                        | 2      | 1     | ≥ 7          | 10%            | 27%            | 40%            |
|                                        | 3      | 0     |              |                |                |                |
|                                        | 4      | -1    |              |                |                |                |
|                                        | 5      | -1    |              |                |                |                |
| Eerste BCC is superficeel              | ≥ 6    | -2    |              |                |                |                |
|                                        | Nee    | 0     |              |                |                |                |
| > 1 BCC bij de eerste diagnose         | Ja     | 1     |              |                |                |                |
|                                        | Nee    | 0     |              |                |                |                |
| Totale score                           | Ja     | 5     |              |                |                |                |
|                                        | ...    | ...   |              |                |                |                |

BCC: basaalcelcarcinoom

Tabel 1. Predictiemodel om het risico op een tweede BCC te voorspellen:<sup>14</sup> aan de linkerkant staat een scorekaart afgebeeld om het risico op een tweede BCC voor een individu te voorspellen op het moment van de diagnose van de eerste BCC. Aan de rechterkant staan de mogelijke totaalscores en de bijbehorende absolute risico's.

Syndroom [NBCCS]; 0.5-2.5 : 1 miljoen) zorgen voor de ontwikkeling van meerdere BCC's op jonge leeftijd, soms al vanaf 9 jaar.<sup>16-18</sup>

Vaak voorkomende genetische variaties (*single nucleotide polymorphisms* [SNPs]) kunnen ook een genetische basis vormen voor het ontwikkelen van meerdere BCC's. Uit een genetische studie bleek dat SNPs die eerder geassocieerd waren met het ontstaan van een eerste BCC niet voorspellend waren voor het ontwikkelen van meerdere BCC's.<sup>19</sup> Daarnaast werden enkele SNPs gevonden die mogelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van meerdere BCC's. Deze laatste resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het een kleine studie betrof en de resultaten nog niet zijn gerepliceerd.<sup>19</sup>

## ZORG OM DE ZORG

Het mag duidelijk zijn dat het aantal huidkankers enorm is en nog steeds toeneemt, maar dat dit in schril contrast staat met de beschikbare informatie over wie de hoogrisicopatiënten zijn. Voor een aanzienlijke groep patiënten met verschillende typen huidkankers vindt er een overconsumptie van nacontroles plaats ten opzichte van de huidige richtlijn.<sup>12,20</sup> Dit leidt tot een grotere zorgvraag, zowel in de eerste als de tweede lijn. De huisartsenzorg bestaat voor 14% uit dermatologische problemen.<sup>21</sup> Van alle dermatologische zorg bij de huisarts bestaat ten minste 13% uit naevi, benigne huidtumoren en huidkanker.<sup>21</sup> Het aandeel dermato-oncologische zorg door dermatologen wordt geschat op minstens een derde van de totale werklast.<sup>22</sup> Er is een discrepantie tussen deze grote zorglast en de plaats van dermatologie in het geneeskunde curriculum.

<sup>22</sup> Het huidige curriculum bevat gemiddeld zo'n 10 uur aan dermatologiecolleges en 0-3 weken aan stages tijdens de coschappen, afhankelijk van de faculteit. Dit impliceert een inhoudelijke achterstand op het gebied van de dermatologie bij het afronden van de geneeskunde opleiding.

De samenwerking tussen huisartsen en dermatologen kan worden verbeterd middels nascholing, het opstarten van een NHG-kaderopleiding (dermatologie & kleine huidchirurgie), het creëren van korte lijnen voor intercollegiale consultatie, door- en terugverwijzingen tussen de eerste en tweede lijn en geïntegreerde zorgpaden.<sup>22</sup>

De angst dat deze zorgverschuivingen de (financiële) positie van de dermatoloog zullen ondergraven wensen wij, net als H.A.M. Neumann en R.C.

Beljaards, te weerleggen met het concept van gepast en zinnige zorg.<sup>23</sup> Aan de onderkant van het dermato-oncologisch spectrum zullen wij zorg overdragen naar anderen, maar aan de bovenkant van het spectrum ligt de uitdaging voor de medisch specialist. Voor de dermatologen zal op termijn de laagcomplexiteit zorg verdwijnen of vervangen worden door meer complexe zorg als de dermatoloog daartoe uitgerust is. De grote werklast van huidkankerzorg vraagt om meer chirurgisch georiënteerde dermatologen, die ook de meer complexe reconstructies kunnen uitvoeren, zodat de toegevoegde waarde van de dermatoloog duidelijk blijft.<sup>22</sup> Dit heeft als voordeel dat het doorverwijzen naar andere specialisten, en dus de kosten, zal afnemen en de patiënt onder behandeling kan blijven bij de meest aangewezen medisch specialist; de dermatoloog. Natuurlijk moeten complexe patiënten behandeld blijven worden door een multidisciplinair team en moet er een hoofd-halstumorwerkgroep aanwezig zijn.

## Voorbeeld casus:

Een 60-jarige man wordt voor het eerst gediagnosticeerd met een BCC. Het is een nodulair BCC op de neus. De man heeft een licht huidtype en heeft 30 jaar buiten gewerkt. De man drinkt gemiddeld 1 kop koffie per dag.

## Voorbeeld predictiemodel:

Niet alle risicofactoren voor eerste BCC zijn van belang bij het ontwikkelen van een tweede BCC. Bovenstaande informatie levert een totale score op van 3 punten. Dit betekent dat deze man een absoluut risico heeft van 5% om een tweede BCC binnen 1 jaar te ontwikkelen en een absoluut risico van 20% om binnen 5 jaar een tweede BCC te ontwikkelen.

## ZONDER EERSTE, GEEN VOLGENDE

Om de cirkel weer rond te maken gaan we terug naar de eerste huidkanker. Het overgrote deel van de huidkankers wordt veroorzaakt door overmatige blootstelling aan UV-licht. Huidkanker is daarom gelukkig weer één van de speerpunten van de preventiecampagnes van het KWF. Zowel primaire preventie (voorkomen van de eerste huidkanker) alsmede tertiaire preventie (voorkomen van de volgende huidkankers) zijn belangrijk.<sup>24</sup> Voor een groot deel vallen de primaire en tertiaire preventie voor huidkanker samen; geniet van de zon, maar bescherm jezelf: 1) smeer je in; 2) bedek je huid; 3) zoek de schaduw op.

## LITERATUUR

1. (IKNL) IKN. Cijfers over Kanker, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) [accessed on 9 Feb 2016]
2. Flohil SC, Koljenovic S, Haas ER de, et al. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011;165:874-81.
3. Keim U, Pols JC van der, Williams GM, et al. Exclusive development of a single type of keratinocyte skin cancer: evidence from an Australian population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2015;135:728-33.
4. Verkouteren JA, Leest RJ van der, Nijsten T. Cohort studies (and skin cancer) never come alone. *J Invest Dermatol* 2015;135:649-51.
5. Leest RJ van der, Hollestein LM, Liu L, et al. Risks of different skin tumor combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population based cohorts: 1989-2009. Submitted 2016.
6. Leest RJ van der, Liu L, Coebergh JW, et al. Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol* 2012;167:1321-30.
7. Flohil SC, Leest RJ van der, Arends LR, et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocytic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2365-75.
8. Verkouteren JA, Nijsten T, Hollestein LM. Competing risk of death in Kaplan-Meier curves when analyzing subsequent keratinocyte cancer. *JAMA Dermatol* 2016; accepted for publication.
9. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:382-8.
10. Francken AB, Thompson JF, Bastiaannet E, et al. [Detection of the first recurrence in patients with melanoma: three quarters by the patient, one quarter during outpatient follow-up] Detectie van her eerste recidief bij patiënten met melanoom: driekwart door de patient zelf, een kwart bij poliklinische controle. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:557-62.
11. Robinson JK. A Comparison of Interventions to Teach Melanoma Patients Skin Self-examination (NCT01432860), <https://clinicaltrials.gov> [accessed on 23 February 2016]
12. Holterhues C, Poll-Franse LV van de, Vries E de, et al. Melanoma patients receive more follow-up care than current guideline recommendations: a study of 546 patients from the general Dutch population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1389-95.
13. Smulders YM. [Index event bias: why causal factors appear not to apply to disease recurrence] 'Index-eventbias': waarom causale factoren niet op lijken te gaan voor recidiefziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3458.
14. Verkouteren JA, Smedinga H, Steyerberg EW, et al. Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2015;135:2649-56.
15. Kanker.nl, [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl) [accessed on 10 Feb 2016]

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

## Perianaal ecZEEM

S.A.S. van der Bent<sup>1</sup>, J.J.A.J. van der Velden<sup>2</sup><sup>1</sup> Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht; thans aios dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

Correspondentieadres:

Drs. Sebastiaan A.S. van der Bent

E-mail: s.bent@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 25-jarige man met blanco voorgeschiedenis bezocht de polikliniek Dermatologie in verband met sinds één jaar bestaande perianale jeuk. De anamnese meldt geen gastro-intestinale klachten, onveilige seksuele contacten of gebruik van uitwendige irritantia. Lokale behandeling met zinksulfaat vaselin-crème gaf geen verbetering van de klachten.

Bij lichamelijk onderzoek zien wij, verlopend van perianaal over het perineum tot aan het scrotum, een 8 cm grote erythematosquameuze plaque met lichenificatie. Bij proctoscopie worden enkele graad I-hemorroiden aangetroffen. De hemorroiden werden behandeld met bandligatie. Desondanks persisteren de jeukklachten. Bij epicutaan allergologisch onderzoek werd de Europese standaardreeks getest; hierbij zagen wij geen positieve reacties.

Vanwege de hevigheid van de klachten en het persisteren ervan hebben wij de anamnese uitgediept. De patiënt blijkt een fervent wielrenner te zijn. Bij het wielrennen gebruikt hij, zoals gebruikelijk in de wielwereld, een wielrenbroek met in het zadelge-

bied een inleg van zeem. Wij hebben het epicutaan allergologisch onderzoek herhaald, waarbij we de zeem uit de fietsbroek van de patiënt (nat en droog) testten. De zeem toonde na 72 uur (zowel nat als droog) een sterk positieve reactie (2+) met erytheem en papels.

## Bespreking

Geconcludeerd werd dat er sprake was van een contactallergische reactie op de zeem in de fietsbroek. Patiënt werd geadviseerd de zeem te vermijden. Na het wisselen van de fietsbroek verdwenen de klachten volledig.

De door wielrenners gedragen fietsbroek bevat frequent als onderdeel aan de binnenzijde een zogeheten 'zeem': deze zorgt voor absorptie van vocht, beperken van wrijving en een goede pasvorm en drukverdeling (figuur 1).<sup>1</sup> Reeds sinds het begin van de twintigste eeuw wordt de zeem als onderdeel van de fietsbroek gebruikt en werd deze voornamelijk gemaakt van leer. Tegenwoordig worden echter, sinds enkele decennia, geen leren zemen, maar synthetische zemen gebruikt. Helaas was de exacte samenstelling van de verantwoordelijke fietsbroek van patiënt niet bij de fabrikant te achterhalen. Eén van de voornaamst gebruikte bestanddelen in synthetische zemen is polyurethaanschuim. Contactallergieën tegen polyurethaan (gemaakt van onder andere di-isocyanaten) zijn frequent beschreven en mogelijk het verantwoordelijke allergeen in deze casus.<sup>2</sup> Niet eerder is in de literatuur een casus beschreven met een contactallergische reactie op een synthetische zeem in een fietsbroek. Pruritus ani is een veelvoorkomende klacht op het dermatologisch spreekuur. De differentiële diagnose is breed en grofweg onder te verdelen in inflammatoir, infectieus, neoplastisch, systemisch en anorectale aandoeningen. Anorectale aandoeningen, zoals hemorroiden, kunnen zelfs in 52% van de gevallen de oorzaak zijn van anale jeuk.<sup>3</sup> Behandeling van hemorroiden geeft frequent een gehele of gedeeltelijke verbetering van de klachten.

Bij perianaal eczeem kunnen contactallergieën optreden. Reacties op topicale medicamenten zoals anesthetica, antibiotica, antihistaminica en corticosteroiden worden frequent beschreven. Andere frequent waargenomen allergenen zijn verschillende over the counter-producten (zalven en crèmes) en geurstoffen.<sup>4-7</sup>



Figuur 1. Voorbeeld van een wielrenbroek met zeem.



Ook conserveermiddelen in onder andere vochtige toiletdoekjes kunnen contactallergische reacties veroorzaken, zoals eerder aangetoond bij Kathon CG (methylisothiazolinon met methylchlorisothiazolinon) en Euxyl K 400 (fenoxyethanol en methylglutaronitril).<sup>8</sup>

Oraal toegediende producten of etenswaren kunnen tevens anogenitaal contactallergische reacties veroorzaken, bijvoorbeeld verschillende kruiden en toevoegingen zoals kerrie, peper en pepermunt olie.<sup>9</sup> Excretie van de middelen via faeces of urine zorgt voor contact met de anogenitale regio. Ook via hand-anogenitaal contact kan contactallergisch eczeem ontstaan, bijvoorbeeld bij nagellak.

Belangrijk bij aanhoudende pruritus ani is dat overmatig gebruik van zeep of andere uitwendige irritantia, vocht en faecesresten een irriterend effect kunnen hebben en daarmee een onderhoudende factor kunnen zijn voor de jeuk. Ook kan chronisch krabgedrag de vicieuze cirkel van jeuk en krabben onderhouden. Tot de differentiële diagnose in onze casus behoort ook een ortho-ergisch eczeem, aangezien de positieve reactie in het epicutaan allergologisch onderzoek ook door irritatie veroorzaakt kan worden. In betreffende casus lijkt een irritatieve dan wel ortho-ergische factor echter minder van belang mede gezien de drastische verbetering na het mijden van het allergen bij een zelfde mate van wielrennen. Daarnaast wordt door het merendeel van de wielrenners de fietsbroeken langdurig gedragen (gebruikelijk in afwezigheid van ondergoed) zonder klachten, juist vanwege de beschermende functie hiervan.

Contactallergieën bij pruritus ani zijn minder frequent de primaire oorzaak van anale jeuk en om deze reden is epicutaan allergologisch onderzoek standaard niet geïndiceerd. Voor het opsporen van een mogelijke contactallergie bij persisterende pruritus ani is een gedetailleerde anamnese cruciaal.

## LITERATUUR

1. Marcolin G, Petrone N, Reggiani C, Panizzolo F, Paoli A. Biomechanical Comparison of Shorts With Different Pads: An Insight into the Perineum Protection Issue. *Medicine* 2015;94:e1186.
2. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP. *Contact Dermatitis*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, 5th ed.
3. Siddiqi S, Vijay V, Ward M, et al. Pruritus ani. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:457-63.
4. Bowyer A, McColl I. A study of 200 patients with pruritus ani. *Proc R Soc Med* 1970;63 Suppl, 96-8.
5. Harrington CI, Lewis FM, McDonagh AJ, Gawkrödger DJ. Dermatological causes of pruritus ani. *BMJ* 1992;305:955.
6. Goldsmith PC, Rycroft RJ, White IR, et al. Contact sensitivity in women with anogenital dermatoses. *Contact dermatitis* 1997;36:174-5.
7. Snoek E van der, Schouten R, Muris J, Thio B. *Anale klachten. Diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Elsevier, 2010.
8. Hulsmans RF, Kley AM van der, Weyland JW, Groot AC de. Vervangen van Kathon CG in cosmetica door Euxyl K 400; van de regen in de drup? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992;136:587-9.
9. Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, et al. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact dermatitis* 2008;59:233-7.

## SAMENVATTING

Een 25-jarige man bezocht de polikliniek Dermatologie in verband met sinds één jaar bestaande perianale jeuk. Epicutaan allergologisch onderzoek toonde een sterk positieve reactie op de binnenzijde van de fietsbroek (zeem). Bij pruritus ani zijn contactallergieën zelden klinisch relevant. Voor het opsporen van een contactallergie is een anamnese van cruciaal belang.

## TREFWOORDEN

contactallergie – pruritus ani – wielrennen

## SUMMARY

A 25-year old man visited the department of dermatology because of a persistent perianal itch. Patch testing revealed a positive reaction to the inside (synthetic cycling pad) of the cycling pants. Contact dermatitis in pruritus ani is rarely the primary cause. Taking a detailed history from a patient with pruritus ani is a key element in diagnosing contact dermatitis.

## KEYWORDS

contact dermatitis – pruritus ani – cycling



# Een bijzondere reumatologische aandoening met dermatologische verschijnselen: multicentrische reticulohistiocytose

C.A.M. Bouman<sup>1</sup>, D. Romijn<sup>2</sup>, W.A.M. Blokx<sup>3</sup>, M.C. Pasch<sup>4</sup>, M.E.C. Jeurissen<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker reumatologie, afdeling reumatologie, Sint Maartenskliniek Nijmegen

<sup>2</sup> aios dermatologie, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling pathologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>5</sup> Reumatoloog, afdeling reumatologie, Sint Maartenskliniek Nijmegen

Correspondentieadres:

C.A.M. Bouman, arts-onderzoeker reumatologie  
Sint Maartenskliniek, afdeling reumatologie, Nijmegen  
Tel. 024-3659284

E-mail: C.Bouman@maartenskliniek.nl

Multicentrische reticulohistiocytose is een zeldzame multisysteem aandoening van onbekende etiologie die wordt gekenmerkt door erosieve polyarthritis en papulonodulaire laesies aan huid en slijmvliezen. Wij presenteren een casus van een 67-jarige vrouw bij wie in eerste instantie werd gedacht aan pseudogicht, ook wel calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) genaamd. Met behulp van histopathologisch onderzoek van papulonodulaire laesies op de huid werd uiteindelijk de diagnose multicentrische reticulohistiocytosis (MRH) gesteld. Door vlotte en intensieve samenwerking tussen reumatoloog en dermatoloog kon de diagnose MRH in een vroege fase worden gesteld en kon succesvolle behandeling worden ingezet bij deze potentieel destructief verlopende aandoening.

## CASUSBESCHRIJVING

In deze casus beschrijven wij een 67-jarige patiënte die werd verwezen naar de polikliniek reumatologie in verband met sinds enkele weken bestaande algehele malaise, moeheid, diffuse zwelling aan de handen en pijn aan beide knieën. Daarnaast was

sprake van papulonodulaire afwijkingen rond de nagelriemen van beide handen en rond de mond en neus met tevens een pijnlijke laesie in de mond. De voorgeschiedenis vermeldde alleen een mammaugmentatie beiderzijds met tussentijds vervanging van de prothesen in verband met ruptuur. Patiënte raakte in de loop van de maanden steeds meer beperkt, met name bij haar belangrijkste hobby golf. Daarnaast bemerkte zij een toenemende vermoeidheid en stijfheid.

## Lichamelijk onderzoek

Wij zagen een niet-acuut zieke vrouw. Bij algemeen intern onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij inspectie aan de huid werden papulonodulaire afwijkingen gezien in het gelaat ter hoogte van de ala nasi (figuur 1), aan de onderlip (1-2 mm in doorsnede) en in de nek (figuur 2). Tevens was sprake van diffuus gezwollen handen met periunguaal oranjegele papels en teleangiëctasieën, 1-2 mm in doorsnede (figuur 3). Aan de onderbenen pretibiaal pitting oedeem. Bij reumatologisch onderzoek werd een polyarthritis geconstateerd aan met name DIP- en PIP-gewrichten van de handen en aan knieën en enkels.



Figuur 1. Oranjegele papels in het gelaat aan de ala nasi beiderzijds.



Figuur 2. Multipele oranjegele papels in de nek.



*Figuur 3. Diffuus gezwollen handen met periunguaal teleangiëctasieën en oranjegele papels 1-2 mm in doorsnede.*

#### Aanvullende diagnostiek

Laboratoriumdiagnostiek toonde normale ontstekingsparameters (BSE 5 mm/uur en CRP < 5 mg/l). Bloedbeeld, lever- en nierfunctie waren ongestoord. Immuunglobulines waren niet afwijkend en reumafactor, anti-CCP en ANA waren negatief. Serologie op EBV, CMV en Parvovirus B19 waren eveneens negatief. Beeldvorming van handen (figuur 4), voeten, knieën en schouders toonden behoudens een forse hallux valgusstand aan de voeten geen bijzonderheden, met name geen erosies. Bij een kniepunctie met aansluitend polarisatiemicroscopie werden grote hoeveelheden calciumpyrofosfaatkristallen intracellulair in het synoviaalvocht aangetroffen, passend bij CPPD of pseudojicht.



*Figuur 4. Enige versmalling en aanspitsing in de DIP- en PIP-gewrichten. Geen destructieve afwijkingen.*

#### Histopathologisch onderzoek

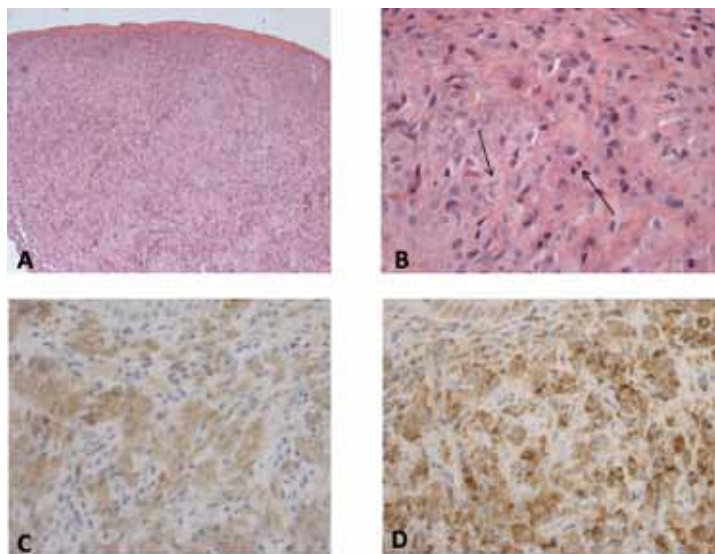
Via de dermatoloog werd een huidbiopt genomen van de afwijkingen rond de lip. Bij PA-onderzoek werd onder het epitheel een celrijke proliferatie gezien van grote histiocytoïde cellen (figuur 6B). Er was geen bijmenging van andere inflammatoire cellen, met name niet van eosinofielen. Tevens geen emperipolesis. De histiocytoïde cellen waren CD4-positief (figuur 5C, CD4 kleuring, 400x) en CD68-positief (figuur 5D, CD68, 400x). CD1a en S100 kleuringen waren beide negatief (hier niet getoond). Geen micro-organismen (PAS, Auramine negatief, niet getoond). Geen vetdruppeltjes in het cytoplasma in de Oil red O en Sudan Black kleuring. Differentiaal diagnostisch werd een xanthogranuloom of reticulohistiocytose overwogen.

Gezien het typische klinisch beeld in combinatie met bovenstaande uitslag van het PA-onderzoek werd de diagnose MRH gesteld.

#### Beloop

Onder de aanvankelijke verdenking CPPD werd colchicine gestart, waarop de knieklachten verbeterden, maar het overige huid- en gewrichtsbeeld persisteerde. Daarop werd prednison toegevoegd. Uit de literatuur blijkt dat behandeling van MRH met prednison meestal niet succesvol is. Bij bekendwording van de diagnose werden daarom colchicine en prednison gestaakt en werd gestart met methotrexaat 15 mg per week waarop een duidelijke verbetering ontstond. De zwelling van de handen nam af en het lopen lukte beter.

Gezien de associatie van MRH met onderliggende maligniteiten werd patiënte verwezen naar de internist en gynaecoloog. De internist vond op zijn gebied geen afwijkingen. Bij screening door de gynaecoloog werd middels echo en CT een forse cyste gevonden uitgaande van de rechter adnex, waarop een adnexextirpatie beiderzijds werd uitgevoerd. De cyste bleek benigne van aard te zijn. In verband met globusgevoel volgde onderzoek door de kno-arts en deze constateerde evenmin afwijkingen. Bij latere controles op de polikliniek reumatologie persisteerde met name artritis van de DIP-gewrichten. Bovendien behield patiënte forse stijfheid in haar handen en ook verdwenen de huidafwijkingen aan handen en gelaat niet volledig. Methotrexaat werd verder opgehoogd naar 25 mg per week en hydroxychloroquine 200 mg 2 maal daags werd toegevoegd. Verder werd prednison in een lage dosering herstart. Hierop trad een forse verbetering op van zowel de artritiden als het huidbeeld. Bij herhaling van de beeldvorming van de handen, één jaar na diagnose, waren inmiddels erosieve afwijkingen



*Figuur 5. In figuur B een detail (HE, 400x) van histiocytoïde cellen: ruim eosinofiel cytoplasma met overwegend kleine niet-atypische kernen; een enkele niet-atypische mitose figuur is aanwezig. Figuur 5C CD4 positief en in figuur 5D CD68 positief.*

zichtbaar in meerdere DIP- en PIP-gewrichten van beide handen, distaal meer dan proximaal (figuur 6).

## BESCHOUWING

MRH is een zeldzame aandoening met minder dan 300 beschreven case reports wereldwijd.<sup>1</sup> Het is onderdeel van de groep van histiocytosen en gaat gepaard met uitgebreide papulonodulaire laesies in gelaat en periunguaal, gecombineerd met uitgebreide artropathieën, artritis en vaak destructie van gewrichten. MRH is een voorbeeld van één van de meest destructieve vormen van chronische inflammatoire artritis. Over het algemeen is het beloop van deze aandoening agressiever dan bijvoorbeeld reumatoïde artritis of artritis psoriatica. Bij 45% van de patiënten met MRH ontstaat artritis mutilans. MRH komt wereldwijd voor en kan op iedere leeftijd ontstaan, maar voornamelijk tussen het veertigste en vijftigste levensjaar. Er is een man:vrouw verhouding van 3:1.<sup>2</sup>

De etiologie van MRH is onbekend. De aandoening ontstaat door granulomateuze proliferatie van histiocyten en het vrijkomen van cytokinen met macrofaagactivatie.<sup>1,2</sup> Dit proces wordt geactiveerd door een nog onbekende uitlokkende factor. Gesuggereerde triggers zijn mycobacteriële infecties, onderliggend auto-immuunlijden en onderliggende maligniteit. Tot op heden is voor geen van deze mogelijke factoren afdoende bewijs.

Daarnaast is MRH geassocieerd met een aantal aandoeningen. De associatie met de ontwikkeling van carcinomen is het sterkst: in 25% van de gevallen werd een maligniteit beschreven, die zich in vrijwel alle gevallen binnen 2 jaar na het ontstaan van MRH ontwikkelde. Mammacarcinoom, maagcarcinoom, cervixcarcinoom, coloncarcinoom, longcarcinoom, ovariumcarcinoom, lymfoom, leukemie, sarcoom en melanoom zijn beschreven.<sup>3,4</sup>

De symptomatologie van MRH kent vaak een sluipend begin. In 40% van de gevallen zijn de gewrichtsklachten het eerste symptoom van MRH. In 30% zijn de huidsymptomen de primaire presentatie, terwijl bij de overige 30% de huid- en gewrichtssymptomen samen voorkomen.<sup>5</sup> In de meeste gevallen is uiteindelijk sprake van een combinatie van polyartritis en papulonodulaire, roodbruine of vleeskleurige huidafwijkingen in gelaat, op de handen, nek en romp. Papeltjes rond de nagelriemen geven een 'kralensnoer-patroon' en deze afwijking wordt beschouwd als pathognomisch voor MRH. Het komt echter maar bij de helft van alle patiënten voor. Indien deze nodulaire afwijkingen over meerdere interfalangeaal gewrichten verspreid zijn, kunnen ze verward worden met Gottronse papels, zoals deze gezien worden bij dermatomyositis.<sup>6</sup> MRH kan zich ook presenteren met aspecifieke symptomen als koorts, gewichtsverlies en malaise.<sup>5</sup>

De polyartritis bij MRH is in 75% van de gevallen gelokaliseerd aan de interfalangeaal gewrichten van de handen. Destructieve artropathie is daarbij het klassieke beeld, met name van de DIP-gewrichten.<sup>7</sup>



*Figuur 6. Beeldvorming 1 jaar na de diagnose: evidente erosieve veranderingen, distaal meer dan proximaal. Beiderzijds peri-articulair onkalkingsbeeld.*

Indien ook de PIP-gewrichten zijn aangedaan, kan een zogenaamd 'opera glass' deformiteit ontstaan.<sup>4</sup> Met name in het begin van het ziekteproces kunnen pijn en swelling van de gewrichten ernstig beperkend zijn. Andere gewrichten die ook aangedaan kunnen zijn, betreffen knieën (65%), schouders (36%), polsen (46%), heupen (9%), enkels (9%), voeten (6%) en ellebogen (31%).<sup>4</sup> Er is over de jaren een lichte daling zichtbaar in het aantal destructieve artropathieën bij MRH. Waarschijnlijk is deze daling te verklaren door meer agressievere medicamenteuze interventies. MRH vertoont zowel klinisch als radiologisch overeenkomsten met reumatoïde artritis, waardoor er vertraging kan ontstaan in het stellen van de juiste diagnose. Een evident verschil tussen deze twee aandoeningen is de betrokkenheid van DIP-gewrichten bij MRH.<sup>8</sup> Tevens ontbreekt bij MRH radiologisch periostale botnieuwvorming die wel bij reumatoïde artritis gezien wordt.<sup>9,10</sup>

De diagnose is gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek in combinatie met de karakteristieke bevinding bij PA-onderzoek van een huidbiopsie: histiocytair, veelkernige reuscellen van het foreign body type. Daarnaast is beeldvorming van de aangedane gewrichten van belang.

Tot op heden bestaat er geen causale behandeling voor MRH en de medicamenteuze therapie is grotendeels empirisch. De huidafwijkingen kunnen erg beperkend zijn, maar met name de ernstige destructies van gewrichten vereisen een agressieve behandelstrategie.<sup>11</sup> In de meeste gevallen hebben corticosteroïden en NSAID's louter een symptomatisch effect.<sup>12</sup> Uit de literatuur blijkt dat behandeling met immuunsuppressiva bij het voorkómen van progressie van destructie zinvol is. Methotrexaat is hierbij de eerste keus. Bij het ontbreken van effect kan eventueel cyclofosfamide gekozen worden.<sup>12</sup>

Van behandelingen met biologicals (TNF $\alpha$ -blokkers, met name etanercept) zijn ook positieve effecten beschreven.<sup>13</sup> Vaak ontstaat gemiddeld acht jaar na de diagnose MRH permanente remissie.<sup>11</sup> De destructie van de gewrichten is dan helaas irreversibel.

## CONCLUSIE

MRH is een zeldzame systemische aandoening behorend tot de groep van histiocytosen. De ziekte wordt gekenmerkt door een combinatie van karakteristieke papulonodulaire huidafwijkingen naast een vaak destructieve artropathie/artritis van met name de handen. Aangezien er in bijna 50% van de gevallen sprake is van snel progressieve destructie van gewrichten, is diagnosestelling en behandeling in de vroege fase van de ziekte van groot belang. In verband met de associatie van MRH met maligniteit (in 25% van de gevallen) is het noodzakelijk om patiënten in een vroeg stadium te verwijzen naar andere specialisten zoals de internist en indien van toepassing de gynaecoloog. Een agressieve behandelingsstrategie met immuunsuppressiva wordt sterk aanbevolen.

Dit artikel is eerder geplaatst in het *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie*. 2015;2:43-46.

## LITERATUUR

1. Trotta F, Castellino G, Lo MA. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):759-72.
2. Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, Klippel JH, Davis JC, Jr. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):930-8.
3. El-Haddad B, Hammoud D, Shaver T, Shahouri S. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis. *Rheumatol Int* 2011;31(9):1235-8.
4. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore)* 1969;48(4):287-305.
5. Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(6):524-31.
6. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher HR, Werth VP. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2 Suppl):S11-S14.
7. Santilli D, Lo MA, Cavazzini PL, Trotta F. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):485-7.
8. Krause ML, Lehman JS, Warrington KJ. Multicentric reticulohistiocytosis can mimic rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(4):780-1.
9. Campbell DA, Edwards NL. Multicentric reticulohistiocytosis: systemic macrophage disorder. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5(2):301-19.
10. Gold RH, Metzger AL, Mirra JM, Weinberger HJ, Killebrew K. Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatitis). An erosive polyarthrititis with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;124(4):610-24.
11. Yap FB. Multicentric reticulohistiocytosis in a Malaysian Chinese lady: a case report and review of literature. *Dermatol Online J* 2009;15(1):2.
12. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol* 2006;24(6):486-92.
13. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004;140(8):919-21.