

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. C.J.W. van Ginkel

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. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

Dr. M.L. Grijns

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J. Hendriks

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

Dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. 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 > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl, e-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- 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

ARTIKELN

- Contactallergie voor tandpasta 103
Effect van dithranol bij UV-B-therapie voor psoriasis 106

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- Aplasia cutis bij moeder en kind: het adams-oliversyndroom 113
Het effect van melanotaninjecties op melanocytair laesies 115

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

- Deel 6: de wijnruit, een onbekende boosdoener 119

BEROEPSDEFORMATIE

- Deel 2: Wolvenscheet... 123

KENNISQUIZ

- Dermatopathologie 126

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

- KTP-laserbehandeling voor xanthelasma palpebrarum is effectief en veilig 127

QUIZ

- Dermatoscopie 130

VERENIGING

- Kwaliteitsdag: geen kiss-and-ride 131

PROEFSCHRIFT

- Drug Survival and Treatment Optimisation of Biological Therapies for Severe Psoriasis 133

DERMATOCHIRURGIE

- Hoe een stuk oor een neus weer heel maakt 136

BOEKBESPREKING

- De Huid 139

DERMATOLOGIE IN BEELD

- Blastair plasmacytoid dendritische cel neoplasma: zeldzaam en infaust 141

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

- Een zadelneus afgebeeld als uiting van congenitale syfilis 143

ANTWOORDEN

- 146

OPROEP

- John de Korte Travel Grant 111
Aan de leden en gepensioneerde leden van de NVDV 132

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij gemaakt door Maria Morales Arango (Colombia). Dit kunstwerk 'The real birds fly toward the inside' 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 chronisch inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, kenbaar te maken.

ARTIKELN

Contactallergie voor tandpasta

A.C. de Groot

Correspondentieadres:

A.C. de groot
Schipsootweg 5
8351 HV Wapserveen
Tel.: 0521 320332
E-mail: antondegroot@planet.nl

Onlangs was ik medeauteur van een artikel over contactallergie voor olaflur, een organische fluorideverbinding, in tandpasta.¹ Dit was de aanleiding om de literatuur over contactallergie voor tandpasta's (kritisch, het bleek namelijk al snel dat veel artikelen van slechte kwaliteit zijn) te beoordelen en samen te vatten. De belangrijkste vragen die beantwoord moesten worden waren: (1) wat is de samenstelling van tandpasta; (2) hoe vaak komen contactallergische reacties op tandpasta voor; (3) wat is het klinische beeld daarvan; (4) wat zijn de oorzakelijke bestanddelen (de allergenen/haptenen); en (5) hoe kan tandpasta het beste worden getest? Deze bijdrage aan het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is een korte samenvatting van de belangrijkste praktische aspecten van het binnenkort in *Dermatitis* te verschijnen overzichtsartikel over allergie voor tandpasta's.²

WAT IS DE SAMENSTELLING VAN TANDPASTA?

Tandpasta's worden samen met een tandenborstel gebruikt om de gezondheid van de tanden en mondholte in stand te houden en te verbeteren, evenals het cosmetisch aspect van het gebit. Het zijn complexe producten met vaak meer dan twintig bestanddelen. De belangrijkste functionele groepen en hun functies zijn de volgende:^{2,3}

1. Milde abrasieve stoffen verwijderen debris en vlekken op het tandoppervlak door hun polijstende werking;
2. Fluoride versterkt het tandglazuur en gaat tandbederf tegen door te hermineraliseren (preventie van cariës);
3. Humectantia verhinderen verlies van water in de tandpasta;
4. Smaakstoffen maskeren de vieze smaak van detergentia, zorgen voor frisse adem en geven een gewenste sensatie (koel, warm, tintelend, fris, kruidig);
5. Zoetstoffen verbeteren de smaak;
6. Verdikkingsmiddelen stabiliseren de tandpastaformule;
7. Detergentia zorgen voor schuimvorming en

Tabel 1. Voorbeelden van chemische stoffen in de functionele groepen tandpastabestanddelen.^{2,3}

Functionele groep	Voorbeelden van chemische stoffen
Abrasieve stoffen	Aluminiumoxide, calciumcarbonaat, calciumpyrofosfaat, magnesiumbicarbonaat, natriumcarbonaat, siliciumdioxide (silica)
Fluoriden	Anorganisch: natriumfluoride, natriummonofluorofosfaat, tin(II)fluoride (SnF ₂) Organisch: octadecenylammoniumfluoride (dectaflur), olaflur
Humectantia	Erythritol, glycerine, isomalt, propyleenglycol, sorbitol, xylitol
Zoetstoffen	Kaneel, kruiden-, citroen- en muntsmaakstoffen (menthol, pepermuntolie, groene munt[spearmint]olie), natriumsacharine, sucralose, xylitol
Verdikkingsmiddelen	Agar, carboxymethylcellulose, carrageen, colloïden uit zeewier, hydroxyethylcellulose, xanthaangom
Detergentia	Cocamidopropylbetaine, natriumcocoylsarcosinaat, natriumlauroylsarcosinaat, natriumlaurylsulfaat, steareth-30
Kleurstoffen	Kunstmatige kleurstoffen, titaniumdioxide (witte kleurstof)
Water	

- maken de tanden schoon;
8. Kleurstoffen verbeteren het aspect van het product.; het gebruik van meerdere kleuren, bijvoorbeeld strepen, suggereert verschillende werkingen en effecten;
 9. Water is nodig voor het oplossen van anorganische bestanddelen en fluoriden.

De belangrijkste bestanddelen van tandpasta's per functionele groep zijn opgesomd in tabel 1. Als detergens wordt verreweg het meest frequent natriumlaurylsulfaat gebruikt.

HOE VAAK KOMEN CONTACTALLERGISCHE REACTIES OP TANDPASTA VOOR?

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de frequentie van tandpasta-allergie in de algemene populatie of in groepen patiënten die vanwege verdenking op contacteczeem routinematig worden getest met plakproeven ('plakproefpopulatie'). Zoals hieronder zal worden besproken, zijn de meest voorkomende symptomen van allergische reacties op tandpasta cheilitis (eczeem van de lippen) en - in veel mindere mate - stomatitis en andere intra-orale symptomen. Daarom werd in de literatuur gezocht naar studies, waarin patiënten met deze diagnoses met plakproeven werden getest. Ik vond in de literatuur vanaf 1931 tot 2016 twaalf relevante studies bij patiënten met cheilitis, drie bij individuen met intra-orale afwijkingen zoals stomatitis en gingivitis en nog enkele andere relevante onderzoeken met andere patiëntenselecties. Daarnaast werden 36 publicaties gevonden waarin één tot zes patiënten met tandpasta-allergie werden beschreven, vier waarin gezamenlijk 31 patiënten allergisch voor kaneelaldehyde in cassia-olie in één bepaald merk tandpasta werden gepresenteerd⁴ en veel artikelen met (verwijzing naar) patiënten met allergie voor tandpasta, waarbij gebrekkige informatie goede evaluatie daarvan onmogelijk maakte.

Om een schatting te maken van de frequentie van contactallergie voor tandpasta werd vooral gekeken naar de studies bij patiënten met cheilitis. Het percentage patiënten met cheilitis dat allergisch bleek voor tandpasta varieerde van 0%⁵ tot 47%⁶, wat deels verklaard kan worden door verschillende onderzoeksprotocollen. Uit enkele studies bleek dat tussen de 1,2% en 3,4% van de patiënten in plakproefpopulaties cheilitis als enige of belangrijkste symptoom heeft.^{5,7} Op basis van de literatuur schat ik, dat ongeveer 10% van de gevallen van cheilitis (mede) veroorzaakt wordt door allergie voor tandpasta.² Dat houdt in dat tussen de 0,1% en 0,3% van de plakproefpopulatie allergisch zou zijn voor tandpasta. Gecombineerd met het geringe aantal gepubliceerde ziektegeschiedenissen is de conclusie, dat allergische reacties op tandpasta's weinig voorkomen, maar niet heel zeldzaam zijn.

Dat het gebruik van tandpasta weinig risico op allergie meebrengt is eenvoudig te verklaren: (1) onder normale gebruiksomstandigheden worden het product en de (potentieel allergene) bestanddelen sterk

verdund door water en speeksel; (2) door na het borstelen de mond te spoelen wordt veel van de nog aanwezige tandpasta verwijderd; (3) de contacttijd met de tandpasta is kort (gemiddeld twee minuten); en (4) de frequentie daarvan is laag (2-3x per dag). Daarnaast hebben de producenten bestanddelen, die eerder een groot aantal allergische reacties veroorzaakten, zoals kaneelaldehyde⁸ en formaldehyde⁸, uit hun producten verwijderd.

WAT IS HET KLINISCHE BEELD VAN ALLERGISCHE REACTIES OP TANDPASTA?

Contactallergie voor tandpasta komt zowel bij vrouwen als bij mannen voor, maar wordt vaker gezien bij vrouwen (waarschijnlijk omdat zij sneller hiervoor medische hulp zoeken dan mannen). Het tijdsinterval tussen het eerste gebruik van de tandpasta en het ontstaan van allergische verschijnselen varieerde in de diverse studies van (minder dan) twee weken tot enkele jaren. De meeste patiënten werden gesensibiliseerd door de tandpasta zelf, maar soms was men al allergisch voor een bestanddeel van een nieuwe tandpasta en ontwikkelden de symptomen zich binnen twee tot veertien dagen.

Verreweg de meest voorkomende verschijnselen zijn eczeem van de lippen (cheilitis) en eczeem rond de mond, het laatste vaak in combinatie met cheilitis. Patiënten met cheilitis hebben doorgaans droge lippen, mild erytheem en (enige) zwelling, barstjes in de lippen en/of perlèches. Acuut allergisch contacteczeem met vesiculae is zeldzaam.⁹ Sommige patiënten hebben (ook) eczeem van de hand, waarmee ze de tandenborstel vasthouden, door contaminatie met tandpasta.¹⁰ Afwijkingen van het mondslijmvlies door contactallergie voor tandpasta komen veel minder vaak voor, mogelijk doordat de slijmvliesen minder gevoelig zijn dan de huid voor zowel irritatie als sensibilisatie.² De reacties werden beschreven als stomatitis, glossitis/zwelling van de tong en gingivitis. De symptomen kunnen bestaan uit erytheem, zwelling, afschilfering, erosies, ulceratie en tijdelijk verlies van de smaak. Blaasjes in de mond worden zelden gezien, mogelijk doordat ze snel ruptureren en erosies vormen. De *subjectieve* symptomen zijn vaak meer uitgesproken dan de klinische verschijnselen. Patiënten kunnen klagen over een verdoofd gevoel, branderigheid en pijn in de mond.²

WAT ZIJN DE BELANGRIJKSTE ALLERGENEN IN TANDPASTA?

In veel studies wordt gesteld dat smaakstoffen de belangrijkste allergenen zijn in tandpasta's, waarbij vaak wordt verwezen naar twee publicaties uit Denemarken en Italië.^{11,12} Ten onrechte, want door de auteurs daarvan werd niet geverifieerd, dat de smaakstoffen, waarop de patiënten met verdenking op tandpasta-allergie reageerden, ook daadwerkelijk in hun tandpasta aanwezig waren en één ervan testte alleen maar met smaakstoffen. In tabel 2 zijn de bestanddelen opgesomd, die zeker of (zeer) waar-

Tabel 2. Bestanddelen die zeker of (zeer) waarschijnlijk contactallergie voor tandpasta hebben veroorzaakt.

Aluminium	Chlooracetamide	Guaiazuleen
Amine fluoride	Cinnamal	Natriumbenzoaat
Amylcinnamal	Cinnamon-olie	Natriumlaurylsulfaat
Anethol	Cocamidopropylbetaine	Olaflur
Azuleen	Dichlorofeen	Propolis
Carvon	Formaldehyde	Tin
Cassia-olie	Groene muntolie (spearmint oil)	Triclosan

schijnlijk één of meerdere gevallen van tandpasta-allergie hebben veroorzaakt. Geen enkele daarvan springt eruit wat het aantal gesensibiliseerde individuen betreft. Grotere series van patiënten die in het verleden werden waargenomen met tandpasta-allergie door bijvoorbeeld cinnamal⁴, formaldehyde⁸ en dichlorofeen¹³, zijn in de afgelopen dertig jaar niet meer beschreven.

HOE KAN TANDPASTA HET BESTE GETEST WORDEN?

Er is geen consensus over hoe tandpasta in een plakproef het beste getest kan worden. Wanneer het product onverdund getest wordt, bestaat de kans op een fout-positieve reactie door irritatie, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van abrasieve stoffen en detergentia zoals natriumlaurylsulfaat. Verdunning van het product tot 1-2% in water of 5% in petrolatum verlaagt het risico hierop, maar verhoogt de kans op fout-negatieve reacties. De literatuur geeft helaas onvoldoende informatie om te kunnen beslissen wat voor de meeste tandpasta's de optimale test-concentratie is.

Mijn advies is de tandpasta *onverdund* te testen in een semiopen test of een conventionele plakproef, om fout-negatieve reacties te vermijden. Bij de semiopen test wordt een kleine hoeveelheid van het product uitgestreken op een huidoppervlak van 2x2 centimeter en wordt, wanneer de tandpasta is opgedroogd, afgedekt met acrylaattape; de tape wordt na twee dagen verwijderd en de reactie op de gebruikelijke wijze afgelezen. Een positieve reactie hierop *alleen* mag echter niet als bewijs gelden van een tandpasta-allergie.

Aanvullend onderzoek is hiervoor noodzakelijk, bijvoorbeeld nog een keer testen, testen in een verdunningsreeks (puur, 50% en 20% in water of petrolatum) en/of controletesten bij minimaal tien individuen die de tandpasta niet gebruiken. Om de klinische relevantie te bepalen is het nuttig om het gebruik van de tandpasta te staken en, wanneer de verschijnselen verdwenen zijn, de tandpasta opnieuw te laten gebruiken (provocatietest). Advies aan de patiënt kan alleen dan optimaal zijn, wanneer het oorzakelijke allergeen is geïdentificeerd. Daartoe zal getest moeten worden met de bestanddelen die bij de producent aangevraagd kunnen wor-

den (niet alle producenten zullen hun medewerking verlenen). Positieve reacties in tevens geteste reeksen, bijvoorbeeld voor smaakstoffen of etherische oliën, mogen alleen tot de conclusie leiden dat dit de allergenen zijn, wanneer aangetoond is dat de stoffen daadwerkelijk in de tandpasta aanwezig zijn, hetzij door informatie op het etiket, informatie verstrekt door de fabrikant of analytisch onderzoek van het gebruikte product.

LITERATUUR

1. Groot AC de, Tupker R, Hissink D, Woutersen M. Allergic contact cheilitis caused by olaflur in toothpaste. *Contact Dermatitis* 2017;76:61-2.
2. Groot AC de. Contact allergy to (ingredients of) toothpastes: a critical review. *Dermatitis* 2017;29: ter perse
3. Lippert F. An introduction to toothpaste - its purpose, history and ingredients. *Monogr Oral Sci* 2013;23:1-14.
4. Magnusson B, Wilkinson DS. Cinnamic aldehyde in toothpaste. 1. Clinical aspects and patch tests. *Contact Dermatitis* 1975;1:70-6.
5. Zug KA, Kornik R, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, et al. Patch-testing North American lip dermatitis patients: data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001 to 2004. *Dermatitis* 2008;19:202-8.
6. Lavy Y, Slodownik D, Trattner A, Ingber A. Toothpaste allergy as a cause of cheilitis in Israeli patients. *Dermatitis* 2009;20:95-8.
7. Strauss RM, Orton DI. Allergic contact cheilitis in the United Kingdom: a retrospective study. *Am J Contact Dermat* 2003;14:75-7.
8. Duffin P, Cowan GC. An allergic reaction to toothpaste. *J Irish Dent Assoc* 1985;31:11-2.
9. Robertshaw H, Leppard B. Contact dermatitis to triclosan in toothpaste. *Contact Dermatitis* 2007;57:383-4.
10. Baelen A van, Kerre S, Goossens A. Allergic contact cheilitis and hand dermatitis caused by a toothpaste. *Contact Dermatitis* 2016;74:187-9.
11. Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavors. *Contact Dermatitis* 1978;4:195-8.
12. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S, Pigatto P, Santucci B, Valsecchi R. Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis* 2000;43:216-22.
13. Fisher AA, Tobin I. Sensitivity to compound G-4 ('Dichlorophene') in dentifrices. *JAMA* 1953;151:998-9.

SAMENVATTING

In dit artikel worden enkele aspecten van tandpasta en contactallergie daarvoor besproken: (1) wat is de samenstelling van tandpasta; (2) hoe vaak komen contactallergische reacties op tandpasta voor; (3) wat is het klinische beeld daarvan; (4) wat zijn de oorzakelijke bestanddelen (de allergenen/haptenen); en (5) hoe kan tandpasta het beste worden getest?

TREFWOORDEN

tandpasta – samenstelling – contactallergie – allergisch contacteczeem – cheilitis – stomatitis – perioraal eczeem – testprocedure – smaakstoffen

SUMMARY

In this article, various aspects of toothpaste and contact allergy to toothpaste are discussed: (I) what is the composition of toothpaste; (II) frequency of contact allergic reactions to toothpaste (III) what is the clinical presentation of allergic reactions; (IV) which are the causative ingredients (the allergens/haptens); and (V) what is the best method for patch testing these products?

KEYWORDS

toothpaste – chemical composition – contact allergy – allergic contact dermatitis – cheilitis – stomatitis – perioral eczema – test procedure – flavours

Effect van dithranol bij UV-B-therapie voor psoriasis

M. Sturkenboom¹, W.P. Arnold²

¹ Keuze coassistent Dermatologie, ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen (11-04-2016 t/m 20-05-2016)

² Dermatoloog, ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

Correspondentieadres:

Dr. W. Peter Arnold, dermatoloog
Ziekenhuis Gelderse Vallei
W. Brandtlaan 10
6716 RP Ede
Tel.: 0318 - 43 5007
E-mail: arnoldp@zgv.nl

Psoriasis is een veelvoorkomende (0,5-3% van de bevolking), T-celgemedieerde ziekte, met name bekend vanwege de potentieel uitgebreide uiting in de huid.¹ Topicale middelen vormen de basis voor de behandeling van enkele circumscripte plekken; wanneer dit echter niet afdoende lijkt of wanneer de psoriasis meer dan 5% van het lichaamsoppervlak bedekt, zijn er nog veel andere behandelingsmogelijkheden.²⁻⁴ Een veelgebruikte methode bij uitgebreide psoriasis is lichttherapie. Tegenwoordig wordt er met name gebruikgemaakt van smalspectrumultraviolet-B (NB-UV-B) aangezien deze vrijwel even effectief en minder carcinogeen is dan de behandeling met psoralenen & ultraviolet-A (PUVA) en conventionele breed spectrum UV-B.⁵ Meerdere behandelingschema's met UV-B zijn beschreven en een veelgebruikt middel hierbij is dithranol, ook wel cignoline of anthraline geheten.

De werkzaamheid van dithranol tegen psoriasis werd in het begin van de twintigste eeuw ontdekt en is na meer dan honderd jaar nog steeds in gebruik. Sinds de beschrijving van Ingram in 1953 wordt dithranol onder andere gebruikt in combinatie-schema's met lichttherapie. Dithranol kent geen systemische bijwerkingen, doch huidirritatie en verkleuringen van huid en kleding komen veel voor en worden door patiënten soms als zeer storend ervaren. Verandering in het gebruik door de zogenoemde short contact-therapie in dagbehandeling heeft de bijwerkingen doen verminderen.^{6,7}

De Padbergkliniek te Ede maakt al meerdere decennia gebruik van zoutbaden, (NB-)UV-B en dithranol voor de behandeling van uitgebreide psoriasis. In 1990 is door de Hoop et al. in deze kliniek het behandelingsregime beschreven waarin een PASI-reductie van gemiddeld 84,3% en remissietijd met een mediaan van twee maanden gevonden is.⁸ Recent is de vraag ontstaan tot in hoeverre er daadwerkelijk bewijs is voor de toegevoegde waarde van dithranol bij UV-B-lichttherapie. Wat is de invloed van dithranol toevoegen bij UV-B-therapie op de tijd en mate van psoriasisreductie? In deze literatuurstudie wordt getracht antwoord op deze vraag te geven.

METHODE

Met behulp van de syntaxen, beschreven zoals onder, is op 28-04-2016 literatuur gezocht in Cochrane, Pubmed en Embase. De syntaxen zijn per zoekmachine aangepast om aan specifieke zoekcriteria te voldoen waarmee de zoekmachines

werken (bijvoorbeeld MeSH in Pubmed), de zoektermen zijn gelijk gebleven.

Syntax domein: (psoriasis[MeSH] OR psoriatic* OR Pustulosis of Palms and Soles OR Pustulosis Palmaris et Plantaris OR Palmoplantaris Pustulosis OR Pustular Psoriasis of Palms and Soles) AND (photochemotherapy OR UVB OR ultraviolet B OR ultra violet B OR ultraviolet light therapy OR ultra violet light therapy OR UV light therapy OR photoradiation therapy OR photo radiation therapy OR Photo chemotherapy OR photo chemo therapy OR light therapy)

Syntax determinant: (dithranol OR dithranol OR anthralin OR antralin OR cignolin OR cignolini OR chrysarobin OR micanol OR dithrocream OR Psorin OR sorin)

Na ontduubeling zijn de artikelen gescreend op titel, abstract en indien nodig fulltext op relevantie en de volgende in- en exclusiecriteria:

Inclusiecriteria

- Dithranol gebruikt in combinatie met UV-/licht-therapie
- Uitkomst: mate van en/of tijd van/tot remissie psoriasis

Exclusiecriteria

- Therapie voor ander doel gebruikt dan psoriasis-behandeling
- Studie niet verricht op mensen
- Artikel in andere taal dan Engels, Nederlands of Duits
- Full-text niet beschikbaar (via Universiteit Utrecht)
- Case report

Ter beoordeling van de level of evidence van de artikelen is er gebruikgemaakt van de gradering volgens de Oxford Centre of Evidence-based medicine.⁹

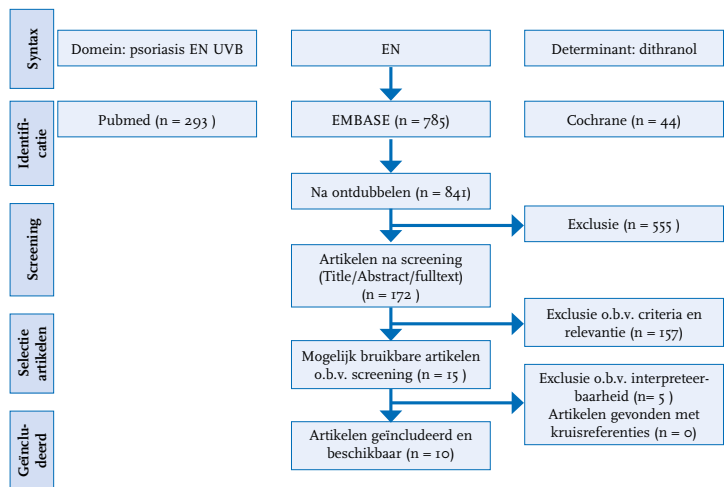
RESULTATEN

De syntax leverde in Pubmed 293, in Embase 785 en in Cochrane 44 artikelen op. Na ontduubelen bleven er 841 individuele artikelen over. Na de screening met behulp van de in- en exclusiecriteria bleven tien artikelen over (tabel 1). Opvallend is dat de afgelopen decennia nauwelijks meer onderzoek naar dithranol is gedaan. Enkele artikelen die niet beschikbaar waren voor de uiteindelijke analyse vanwege de geschreven taal of omdat er geen fulltext beschikbaar was, maar op basis van titel/abstract mogelijk wel hadden kunnen bijdragen zijn genoemd in tabel 2. Er zijn geen additionele artikelen gevonden via kruisreferentie. De zoekstrategie met resultaten zijn gevisualiseerd in figuur 1.

ARTIKELN SAMENGEVAT

Er zijn acht controlled trials en twee retrospectieve cohortstudies van dagbehandelcentra geselecteerd.

Figuur 1. Flowchart syntax.



Beschrijvende studies zijn gezien de hoge heterogeniteit van behandelingsregimes, beperkte bewijskracht en vanwege het ontbreken van vergelijking aan- of afwezigheid van dithranol bij UV-B-therapie niet meegenomen in de uiteindelijke analyse. Vier controlled trials bestonden uit kleine patiëntengroepen (10 tot 36 patiënten).¹⁰⁻¹³ In de vier onderzoeken werd UV-B in combinatie met dithranol vergeleken met UV-B in combinatie met placebo of afwezigheid van dithranol. Binnen deze groepen is er geen significant verschil gevonden in remissiesnelheid of mate van remissie van psoriasis bij het al dan niet toevoegen van dithranol. Drie van de vier onderzoeken maakten gebruik van bilaterale vergelijking: lichaamshelften die ieder een ander behandelingsregime ondergingen (wel/geen dithranol bij UV-B) werden met elkaar vergeleken. Het andere onderzoek was een randomized controlled trial (RCT) en kwamen de baselines van de behandelingsgroepen met elkaar overeen. Ook al waren er verschillen tussen de onderzoeken (bijvoorbeeld wel/geen toevoeging zoutbaden, type lampen), er werd wel gebruikgemaakt van protocollair opgezette behandelingsschema's waardoor de hoofdvraag goed beoordeeld kon worden. De onderzoeken maakten tevens gebruik van verschillende beoordelingsschema's met betrekking tot de hevigheid van de psoriasis. In verband met de beperkte groepsgroottes hebben de onderzoeken volgens de Oxford-schaal een level of evidence van 2B.

Twee retrospectieve cohorten beschreven 580 en 79 patiënten die UV-B-therapie zijn ondergaan al dan niet in combinatie met dithranol.^{14,15} In beide onderzoeken werd er geen significant verschil gevonden in de tijd tot- en mate van remissie. Larkö et al. (580 patiënten) hebben tevens geen verschil gevonden in de tijd van remissie bij patiënten met een goede respons op de therapie. Larkö et al. hadden tevens een subgroep van 60 patiënten beschreven die refractair waren voor UV-B-monotherapie die vervolgens behandeld zijn met dithranol en UV-B. Hiervan vertoonde meer dan de helft (34 patiënten) alsnog een goede respons.

Tabel 1. Geïnccludeerde artikelen na beoordeling.

Artikel	Onderzoekvorm	Pt.	Regime 1	Regime 2	Regime 3	LOE	Conclusie
Lebwohl et al.	Open controlled trial	12	Dithranol + UV-B	UV-B	n.v.t.	2B	Geen significant verschil
Storbeck et al.*	Open controlled trial	23	Dithranol + UV-B	UV-B	n.v.t.	2B	Geen significant verschil*
Gerritsen et al.	Deels dubbel blind RCT	36	Micanol	Micanol + UV-B	Placebo + UV-B	2B	Geen significant verschil
Boer et al.	Open bilaterale controlled trial	15	Dithranol 0.3% + UV-B	Dithranol 0.3-3% + UV-B	Als 2 bij refractaire patiënten	2B	Geen significant verschil
Karrer et al.#	Retrospectief cohort	97	UV-B	+/- dithranol	+/- calcipotriol	3	Geen significant verschil
Larkö et al.	Retrospectief cohort	580	UV-B	UV-B + dithranol	n.v.t.	3	Geen significant verschil
Paramsothy et al.^	RCT	53	Dithranol	Dithranol + UV-B	n.v.t.	2B	Verlengde remissie-duur^
Brun et al.	RCT	42	Dithranol	Dithranol + UV-B	n.v.t.	2B	Geen significant verschil
Elbracht et al.	Open controlled trial	12	Dithranol	Dithranol + UV-B	n.v.t.	2B	Geen significant verschil
Schauder et al.◊	Open controlled trial	51	Dithranol	Dithranol + UV-B	Dithranol + UV-A	2B	Geen significant verschil

Pt. : patiëntenaantal. Regimes: waar van toepassing behandelingsvormen. LOE: Level of evidence

* : geen significantie wel een trend zichtbaar in het voordeel van dithranol + UV-B, grote confidence interval

: 4 regimes, alle met UV-B. Slechts 8 v.d. 97 patiënten UV-B-monotherapie

^ : verlengde remissieduur ten opzichte van monotherapie dithranol. GEEN significant verschil in mate en snelheid van remissie.

◊ : patiëntenaantal geeft vertekend beeld aangezien veel verschillende regimes met elkaar zijn vergeleken (zie uitgebreide omschrijving)

Andersom beredeneerd; UV-B als toevoeging bij topicale dithranoltherapie

Een RCT met 53 patiënten waarin UV-B werd toegevoegd bij short contact-dithranol toonde geen verschil in mate van- en tijd tot remissie van psoriasis.¹⁶ Echter werd wel een significant verlengde remissieduur beschreven in het voordeel van de combinatie met dithranol en UV-B ten opzichte van monotherapie met dithranol. In twee open controlled trials^{17,18} en een RCT¹⁹ werd tevens geen verschil in de tijd tot- en mate van remissie gevonden, er kon geen uitspraak gedaan worden over de totale remissieduur. Al de onderzoeken hadden in verband met groepsgrootte en bij 1 onderzoek > 80% uitval van de deelnemers een level of evidence van 2B.

ARTIKELN UITGEBREIDER BESPROKEN

Wel/geen dithranol bij UV-B

Larkö et al. beschreven in 1982 een retrospectief cohort van een dagbehandelingscentrum waar in totaal 580 mensen behandeld werden met UV-B. 60 patiënten werden tevens behandeld met dithranol, deze groep bestond uit met name patiënten die in het verleden refractair waren voor UV-B-monotherapie. 34 van deze patiënten zijn in het tijdsbestek van de studie overgestapt van UV-B monotherapie naar UV-B + dithranol in verband met gebrekkige respons op de monotherapie. In zowel de totale 60 patiënten als de 34 patiënten die tijdens de studie overstapte naar dithranol + UV-B

Tabel 2. Geëxcludeerde artikelen op basis van beschikbaarheid en taal. De meeste artikelen zijn waarschijnlijk beschrijvend en/of niet relevant en daardoor niet bruikbaar voor de analyse, op basis van beschikbare informatie was dit echter niet duidelijk.

Auteur	Titel	Jaartal	Reden van exclusie
Ernst et al.	Combined treatment with tropically applied Dithranol ointment and concentrated salt water/ UV light therapy	1989	Geen full-text
Zhang et al.	Efficacy of a day-care program in the treatment of psoriasis	2008	Geen full-text
Dugois et al.	Therapy of psoriasis by ultraviolet-anthralin combination. A method for the general practitioner. 308 treated cases.	1976	Geen full-text, Frans artikel
Ahn et al.	The effectiveness and remission time of modified Ingram therapy for psoriasis	1995	Geen full-text, Koreaans artikel
Youn et al.	The effectiveness of modified Ingram therapy compared with severity of psoriasis	1998	Geen full-text, Koreaans artikel

vertoonde iets meer dan de helft (respectievelijk 34 en 18) een goede respons op de therapie. Ongeveer 80% van de patiënten vertoonde verbetering met enkel UV-B-monotherapie. 190 patiënten zijn gecontroleerd op remissietijd: er was geen verschil in de totale remissietijd wanneer er een goede respons was tussen monotherapie en UV-B + dithranol (mediaan 9 weken). Er is geen verdere patiënt- of groepsinformatie beschikbaar waarin deze groepen verder met elkaar vergeleken worden. De enige informatie die is gegeven over de keuze waarom patiënten dithranol + UV-B therapie hebben gekregen is "slechte respons op UV-B-monotherapie" wat > 3 maanden therapie zonder gemeten verbetering inhoudt. Tevens was er heterogeniteit in de behandelingsregimes, bijvoorbeeld het aantal UV-B-behandelingen per week.

Karrer et al. beschreven in 2001 een retrospectief cohort waarin verschillende behandelingsregimes met lichttherapie werden beschreven. 97 patiënten hadden een behandelingsregime met UV-B gekregen: monotherapie of met dithranol en/of calcipotriol. Er werd geen significant verschil gevonden in de vermindering van de PASI bij al de behandelingsregimes, al moet vermeld worden dat slechts 8 van de 97 patiënten monotherapie UV-B hebben ondergaan. Er is geen onderscheid gemaakt tussen deze groepen bij het documenteren van relapstijd. Tevens is een duidelijke tekortkoming dat er geen toelichting is gegeven waarom de patiënten verschillende behandelingsregimes hebben ondergaan. Gerritsen et al. beschreven in 1998 een deels geblindeerd RCT met 36 patiënten. Het onderzoek werd uitgevoerd om de effectiviteit van dithranol in een nieuw vehikel te testen (Micanol), hiervoor werden de patiënten opgedeeld in 3 groepen: Micanol monotherapie, UV-B + Micanol en UV-B + placebo. Per behandelingsregime waren er 24 lichaamshelften beschikbaar. Er werden geen significante verschillen gevonden in de reductie van PASI.

Storbeck et al. beschreven in 1993 in een onderzoek oorspronkelijk bedoeld om UV-B te vergelijken met smal-spectrum UV-B ((NB-UV-B; 311nm). Bij 23 patiënten werd een lichaamshelft behandeld met UV-B, de andere helft met NB-UV-B. 13 patiënten werden tevens behandeld met 12-uursapplicatie van dithranol. Gedurende 4 weken werden de PASI-scores gemeten. Al werd er geen significant verschil gevonden tussen wel of geen dithranol, er leek wel een trend in het voordeel van de combinatie met dithranol te bestaan.

Boer et al. beschreven in 1986 een open controlled trial waarin bij tien patiënten per lichaamshelft UV-B met dithranol werd vergeleken met UV-B met petrolatum gedurende tien weken. Twee regimes werden tevens vergeleken: 0,3%, of 0,3% oplopend tot 3% dithranol. Er was geen verschil tussen de regimes en bij drie patiënten was er een matig voordeel met betrekking tot vermindering van psoriasisplaques bij de dithranolzijde. Tijdens

de studie meldden de patiënten echter dat zij liever geen dithranol meer wilden gebruiken vanwege de huidirritatie en moeite met (de uitgebreidheid van) het aanbrengen van de dithranol. Verder werden er vijf patiënten beschreven die bij eerdere UV-B-behandeling een slechte respons hadden. Ook zij werden per lichaamshelft vergeleken met 0,3% oplopend tot 3% dithranol in combinatie met UV-B. Hier werd echter geen duidelijk verschil gemeten tussen dithranol en de controle met petrolatum.

Lebwohl et al. beschreven in 1985 een open controlled trial waarin bij twaalf patiënten per lichaamshelft de toevoeging van (short contact) dithranol bij UV-B met monotherapie UV-B werd vergeleken. Patiënten werden maximaal twaalf weken behandeld. Een patiënt stopte voortijdig met de studie vanwege irritatie van dithranol. Bij twee van de overgebleven elf patiënten trad er een snellere remissie op aan de dithranol-behandelde kant. Echter gaven alle patiënten aan, inclusief de patiënten met snellere remissie, dat ze de voorkeur gaven aan monotherapie met UV-B.

UV-B als toevoeging op dithranol-therapie

Paramsothy et al. beschreven in 1988 een open RCT met 53 patiënten die allen behandeld werden met short contact-dithranol, 27 van deze patiënten werden tevens behandeld met UV-B. 5 patiënten trokken zich tijdens de studie terug vanwege onbekende redenen. Er werd geen verschil gevonden in de mate van psoriasisreductie. Echter was er een significant langere tijd tot terugkeer van de psoriasis bij de UV-B + dithranol-groep. De patiënten uit de UV-B + dithranolgroep kregen echter eveneens behandeling met een teerbadering terwijl de dithranol-monotherapiegroep dit niet kreeg. Of dit de resultaten heeft beïnvloed is niet duidelijk.

Brun et al. beschreven in 1984 summier een onderzoek waar in 42 patiënten die zelfbehandeling deden met short contact-dithranol vergeleken werden met 21 patiënten die in een dagbehandelcentrum UV-B + dithranol kregen. Er werden geen verschillen gevonden in de mate van psoriasisreductie. Aangezien tijdens de follow-up een deel van de patiënten in beide groepen een niet-volledig omschreven onderhoudstherapie kregen en een deel niet, kan er geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over de remissieduur. In beide groepen was er met onderhoudstherapie vrijwel geen terugkeer van de psoriasis < 3 maanden.

Schauder et al. beschreven in 1982 een open controlled trial waarin 51 patiënten behandeld werden met 1-uur therapie van 1% dithranol. Samenvattend werden 11 van de patiënten ambulant behandeld met dithranol + UV-B (volledig). Overige patiënten werden in een centrum behandeld. 5 patiënten kregen dithranol + UV-B voor het gehele lichaam, 13 patiënten dithranol volledig met eenzijdig UV-B NA dithranolbehandeling, bij 6 patiënten werd eenzijdig UV-B gedaan VOOR de dithranolbehandeling en

de andere zijde NA dithranolbehandeling. In totaal bij 16 patiënten werd hetzelfde gedaan voor UV-A-therapie. Er werden geen significante verschillen gevonden in de tijd tot en mate van remissie tussen de verschillende behandelingsregimes.

Elbracht et al. beschreven in 1982 een onderzoek waarin twaalf patiënten met 0,4% dithranol werden behandeld, unilateraal werd er vijfmaal/week UV-B-therapie gegeven. Eén patiënt heeft het onderzoek verlaten zonder opgave van reden, drie patiënten beëindigden de therapie vroegtijdig vanwege volledige genezing en één patiënt vanwege toename van de psoriasis ondanks behandeling. Tot het moment van verlaten zijn de patiënten meegenomen in de uitkomsten. Roodheid, infiltratie, schilfering, jeuk en irritatie werden gemeten als beter, onveranderd en slechter. In beide behandelingen waren de uitkomsten nagenoeg gelijk: geen (significant) verschil tussen beide behandelingen.

CONCLUSIES

Er is geen bewijs dat het toevoegen van dithranol meerwaarde heeft bij de behandeling van psoriasis met UV-B. Al de onderzoeken tonen geen significant verschil op de mate van remissie, al wordt de bewijskracht van de RCT's beperkt door de kleine groepen patiënten.

Een retrospectief cohort toont geen verlengde remissieduur aan bij combinatietherapie van dithranol met UV-B. Andersom beredeneerd zijn er vanuit een RCT aanwijzingen dat de combinatie ten opzichte van dithranol monotherapie wel een verlengde remissieduur heeft.

Mogelijk is een subgroep van refractaire patiënten gebaat bij combinatietherapie van dithranol met UV-B. Dit verklaart waarom enkele patiënten in de RCT's op individuele basis voordeel lijken te hebben met de combinatietherapie en het wordt tevens beschreven in een retrospectief cohort.

DISCUSSIE

De meeste gevonden onderzoeken zijn relatief gedateerd, hebben kleine patiëntenaantallen en het enige onderzoek met een groter patiëntenaantal is retrospectief uitgevoerd en heeft onder andere daardoor veel bias. Het feit dat er geen significante verschillen zijn gevonden met of zonder dithranol kan het gevolg zijn van de kleine patiëntenaantallen en dus een type 2-fout zijn. Dit kan verklaren waarom Storbeck et al. een niet-significante trend laten zien in het voordeel van dithranol. De Boer et al. en Lebwol et al. beschreven enkele patiënten waar bij bilaterale vergelijking een voordeel leek te bestaan voor behandeling met dithranol. Waarom deze patiënten baat leken te hebben met het toevoegen van dithranol is onduidelijk, mogelijk zijn er subgroepen waar het toevoegen van dithranol zinvol is.¹³ Larkö et al. voegden dithranol toe aan UV-B bij een deel van de patiënten waarbij UV-B-monotherapie faalde: meer dan de helft (18 van 33) vertoonden

vervolgens alsnog verbetering. Het is dus mogelijk dat patiënten baat hebben bij het toevoegen van dithranol wanneer zij refractair blijken voor UV-B-monotherapie.¹⁴ Toen Boer et al. deze groep onderzochten, vonden zij geen toegevoegde waarde bij het toevoegen van dithranol, al is het bewijs hiervoor met 5 patiënten binnen deze groep zeer zwak.^{9,10} In beide onderzoeken is niet onderzocht of de respons op de therapie puur als gevolg van de dithranol is en de combinatie met UV-B überhaupt iets toevoegt (eerder bleken zij immers refractair voor UV-B).

Paramsothy et al. beschreven een verlengde remissieduur bij het toevoegen van UV-B bij short contact-dithranol.¹⁶ Met een gevonden mediaan van achttien weken is dit ten opzichte van de literatuur over monotherapie met UV-B echter niet verlengd. Larkö et al. hebben geen verlengde remissieduur gevonden in hun retrospectieve cohort. Het bewijs dat de combinatie van UV-B met dithranol de remissieduur verlengt is tegenstrijdig en zeer beperkt. Paramsothy et al. beredeneerden vanuit een standaardbehandeling met dithranol terwijl Larkö berekent vanuit standaardbehandeling met UV-B wat de tegenstrijdige resultaten kan verklaren.

Ook al worden zowel de short contact-therapie als langere behandelingsvormen met dithranol beschreven in de onderzoeken, er zijn geringe verschillen en een in grote lijnen gelijke effectiviteit is beschreven tussen short contact-therapie met dithranol en de traditionele 24-uursbehandeling.⁶ Aangenomen kan worden dat de verschillen in deze behandelingen ook van ondergeschikt belang zijn in combinatie met UV-B.

Een lacune in de literatuur heeft te maken met de opkomst van NB-UV-B: enkel Storbeck et al. maakten gebruik van NB-UV-B terwijl dit tegenwoordig verreweg de meest gebruikte vorm van lichttherapie is. Ten opzichte van breed spectrum UV-B is NB-UV-B effectiever voor de behandeling van psoriasis.⁵ Of dit verschil invloed zal hebben op de uitkomsten is onbekend. Gezien de overlap in het werkingsmechanisme van NB-UV-B en UV-B, de hogere effectiviteit van NB-UV-B en de consistente bevindingen dat dithranol geen toegevoegde waarde heeft bij UV-B is het aannemelijk dat dit een kleine lacune zonder gevolgen is.

AANBEVELING

Aan de hand van de beschikbare literatuur wordt niet aangeraden dithranol standaard toe te voegen aan de therapie van (NB-)UV-B en zoutbaden.

1. Er is consistent bewijs dat toevoeging van dithranol de remissie niet versnelt of verbetert, al zijn de onderzoeken van beperkte grootte (aanbeveling graad B).
2. Ten opzichte van UV-B-monotherapie is er beperkt bewijs dat de combinatie met dithranol de remissieduur niet verlengt (aanbeveling graad C/D).

3. Overwogen kan worden om bij patiënten refractair voor UV-B-monotherapie dithranol toe te voegen aangezien bij deze groep patiënten een toegenomen respons is beschreven (aanbeveling graad C/D).

LITERATUUR

1. Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. : *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:665-75.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(2).
3. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.
4. Spuls PI, Boogaart L van den, Groot M de, Hees CLM van, Hulshuisen H, et al. Richtlijn Psoriasis 2011. Utrecht: Nederlandse vereniging voor dermatologie en venerologie (NVDV), 2011. Versie 16-12-2011.
5. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. [Online website] : *Cochrane Library*, *Cochrane Library*, 2013. 10.1002/14651858.CD009481.pub2.
6. Lowe NJ, Ashton RE, Koudsi H, Verschoore M, Schaefer H. Anthralin for psoriasis: short-contact anthralin therapy compared with topical steroid and conventional anthralin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:69-72.
7. Sehgal VN, Verma Prashant, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol* 2014;53:e449-e60.
8. Hoop D de, Andel P van, Kort WJA de, Heinhuis J, Vloten WA van, Korte J de. Behandeling van psoriasis in een dagbehandelingscentrum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134:1220-3.
9. Oxford Centre for evidence-based medicine - levels of evidence (March 2009). [Online] <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
10. Boer J, Smeenk G. Effect of short-contact anthralin therapy on ultraviolet B irradiation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(2 pt 1):198-204.
11. Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Applied Skin Physiol* 1998;11:133-9.
12. Lebwohl M, Berman B, France DS. Addition of short-contact anthralin therapy to an ultraviolet B phototherapy regimen: assessment of efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(5 pt 1):780-4.
13. Storbeck K, Hölzle E, Schröder N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 pt 1):227-31.
14. Larkö O, Swanbeck G. Psoriasis treatment and a day-care centre: clinical aspects and an attempt at a cost-benefit analysis. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1982;62:413-8.
15. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001;202:108-15.

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

Maak kans op de John de Korte Travel Grant voor een bezoek aan het ESDaP congres in Brest, Frankrijk!

Samen met Herman Musaph heeft John de Korte zich ingespannen om de psychodermatologie in Nederland op de kaart te zetten. John is nationaal en internationaal een pionier op het gebied van de psychodermatologie. Om zijn werk zoveel mogelijk voor te zetten en de psychodermatologie in Nederland te stimuleren is bij zijn afscheid tijdens het NVPD/AMC symposium in 2016 de John de Korte Travel Grant door de NVPD in het leven geroepen. Deze prijs wordt uitgereikt aan een persoon die een geaccepteerd abstract heeft voor het ESDaP congres dat één keer per twee jaar wordt gehouden. De prijs is een tegemoetkoming in de reiskosten ter hoogte van een maximaal bedrag van 200 Euro. Dit jaar vindt het ESDaP congres plaats van 21-24 juni in Brest, Frankrijk.

Is jouw abstract geaccepteerd door het ESDaP congres in Brest en zou je graag in aanmerking willen komen voor deze John de Korte Travel Grant, dan kun je een verzoek vóór 15 mei indienen door een mail te sturen naar: info@psychodermatologie.nl. Wij vragen je om bij dit verzoek het geaccepteerde abstract toe te sturen inclusief motivatie waarom jij deze travel grant toegekend zou moeten krijgen. Het bestuur van de NVPD zal uit de ingezonden abstracts een winnaar selecteren.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Aplasia cutis bij moeder en kind: het adams-oliversyndroom

F.O.L. Vehmeijer¹, S.A. Kluijfhout², M.C.G. van Praag³, A. Kamerbeek⁴

¹ Arts-assistent Kindergeneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam; thans arts-onderzoeker Kindergeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum – Sophia Kinderziekenhuis

² Coassistent Kindergeneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam; thans arts-assistent kindergeneeskunde UZ Brussel, België

³ Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

⁴ Kinderarts-neonatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres

Drs. F.O.L. Vehmeijer

E-mail: f.vehmeijer@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een aterm mannelijke neonat werd geboren na een sectio caesarea en had een goede start. Direct postpartum viel een paarskleurige laesie op, verlopend over de sagittale schedelnaad van de neonat (figuur 1). De schedelhuid bleek afwezig. De laesie had een afmeting van 10 bij 2 cm en bij verder



Figuur 1. Huiddefect ter hoogte van de sagittale schedelnaad van de neonat.

lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen geconstateerd.

Ter uitsluiting van een defect aan bot, dura, bloedvaten en meningen werd een MRI cerebrum verricht die geen afwijkingen liet zien. Op de tweede dag viel een gemarmerde huid van het hele lichaam van de neonat op (figuur 2), zonder verdere ziekteverschijnselen. Op de derde dag werd patiënt in goede gezondheid naar huis ontslagen. De ouders kregen adviezen over de wondverzorging.

Zijn moeder vertelde dat zij bij haar geboorte ook een dergelijke afwijking van de hoofdhuid had. Zij werd hiervoor behandeld met een huidtransplantatie. Daarnaast had zij aangeboren hypoplasieën van de vingers beiderzijds en de tenen van de rechtersoet. Er was bij de moeder sprake van zowel brachydactylie als hypoplasie van tenen en vingers en het ontbreken van sommige nagels (anonychia) (figuur 3).



Figuur 2. Cutis marmorata.



Figuur 3. Brachydactylie en hypoplasie van de vingers van de rechterhand van de moeder.

BESPREKING

Diagnose

Het beschreven huiddefect past bij aplasia cutis congenita (ACC)^{1,3}, een aandoening die meestal ter plaatse van de grote fontanel wordt gezien. De huidafwijking kan variëren van enkele millimeters tot meer dan tien centimeter lengte. De diagnose wordt aan de hand van het klinisch beeld gesteld. Het defect beperkt zich meestal tot de hoofdhuid, maar ook het schedelbot en de dura kunnen aangedaan zijn. Daarnaast kunnen abnormaal gedilateerde bloedvaten voorkomen direct onder het huiddefect. ACC komt in 70% van de gevallen geïsoleerd voor; maar is ook geassocieerd met syndromale aandoeningen, ernstige cardiovasculaire aandoeningen en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, het maag-darmstelsel en urogenitale stelsel.^{1,3} Bij de beschreven patiënt was er sprake van aplasia van de schedelhuid en tevens cutis marmorata. Daarnaast had zijn moeder afwijkingen aan schedelhuid en de extremiteiten. Deze combinatie van afwijkingen wordt beschreven als het adams-oliversyndroom (AOS).

ACHTERGROND

Het AOS werd voor het eerst beschreven in 1945 door Adams en Oliver.⁴ AOS is een zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door congenitale (huid)defecten aan de schedel, cutis marmorata en asymmetrische afwijkingen van de extremiteiten. Deze afwijkingen variëren van hypoplasieën of ontbreken van nagels, vingers en tenen, brachydactylie en syndactylie, tot het afwezig zijn van een hand of voet. Daarnaast kunnen congenitale hartafwijkingen, microftalmie, microcefalie en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel voorkomen.^{4,5} Symptomen variëren van mild tot levensbedreigend.^{4,5} In de friedenclassificatie uit 1986 waarin negen subtypes van ACC worden onderscheiden op basis van locatie en geassocieerde afwijkingen, valt het AOS onder groep 2.⁶ Het syndroom kan zowel autosomaal dominant als autosomaal recessief overerven. Inmiddels is bekend dat een pathogene variant van autosomaal dominant AOS-geassocieerde genen (*ARHGAP31*, *DLL4*, *NOTCH1* of *RBPJ*) en twee pathogene mutaties in autosomaal recessief AOS-geassocieerde genen (*DOCK6* of *EOGT*) leiden tot AOS.⁷ Ook kan AOS worden veroorzaakt door een de-novomutatie in *NOTCH1*.⁸ Omdat veel aangedane individuen geen mutaties hebben in één van deze genen, zullen er meer genen betrokken zijn bij het ontstaan van AOS. Elk van de bekende genen speelt een belangrijke rol in de embryonale ontwikkeling van met name ledematen, hart en schedel.⁷

BEHANDELING

Behandeling van de huiddefecten is afhankelijk van de grootte van het defect en de klinische conditie van het kind. Vaak wordt er voor een afwachtend beleid gekozen met actieve wondverzorging en zo

nodig met antibiotische zalf.^{3,9} Indien er een groot defect is, dient chirurgische sluiting plaats te vinden middels een rotatielap of een huidtransplantatie om complicaties in de vorm van infectie of bloeding te voorkomen.² Na genezing is soms revisie van het litteken nodig.

BELOOP VAN DE CASUS

De laesie op het hoofd droogde in en er ontstonden crustae. De cutis marmorata bleef de eerste maanden onverminderd aanwezig en verdween daarna geleidelijk. Patiënt werd verwezen naar de kinder cardioloog vanwege het risico op cardiovasculaire aandoeningen. Cardiologisch onderzoek toonde een structureel normaal hart met normale dimensies en functies. Op basis van de klinische kenmerken is er sprake van een autosomaal dominant overervende vorm van AOS. Aangezien *ARHGAP31*, en *RBPJ*-gerelateerd AOS autosomaal dominant overerft, werd mutatieanalyse van deze genen verricht bij de moeder van de patiënt. Er werden geen afwijkingen gevonden in *ARHGAP31* en *RBPJ*. Gezien het ontbreken van een verdere kinderwens vanwege het herhalingsrisico van 50% en de mogelijkheid dat de aandoening zich bij een volgend kind ernstiger uit, werd toen afgezien van verder genetisch onderzoek. De plastisch chirurg overweegt chirurgische behandeling in verband met een niet-sluitende fontanel en alopecia met instabiele huid ter plaatse van de sagittale schedelnaad met een afmeting van 5 bij 9 cm.

CONCLUSIE

Bij patiënt en moeder betreft het op basis van de klinische kenmerken een autosomaal dominant overervende vorm van het AOS. Beiden hebben een milde variant van het syndroom zich beperkend tot huidafwijkingen met bij moeder ook afwijkingen aan de extremiteiten. Er werd genetisch onderzoek bij de moeder van patiënt verricht, waarbij geen mutaties in de op dat moment bekende autosomaal dominant AOS-geassocieerde genen werden gevonden. Mutatieanalyse van *NOTCH1* en *DLL4* werd tot op heden niet verricht. Indien er toch weer een kinderwens bij de ouders ontstaat, zal mutatieanalyse van deze genen worden geadviseerd vanwege het risico op een ernstigere variant van het AOS bij een volgend kind.

LEERDOEL

Bij een relatief vaak voorkomende aandoening als aplasia cutis van de hoofdhuid, dient men bedacht te zijn op een onderliggend (erfelijk) syndroom en andere lichamelijke afwijkingen.

LITERATUUR

1. Beekmans SJA, Haumann ThJ, Vandertop WP, Mulder JW. Aplasia cutis congenita bij 4 zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1842-5.
2. Lynch PJ, Kahn EA. Congenital defects of the scalp.

- A surgical approach to aplasia cutis congenita. *J Neurosurg* 1970;33:198-202.
3. Muakkassa KF, King RB, Stark DB. Nonsurgical approach to congenital scalp and skull defects. *J Neurosurg* 1982;56:711-5.
4. Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man: due to arrested development. *J Hered* 1945;36:3-7.
5. Renfree K, Dell P. Distal Limb Defects and Aplasia Cutis: Adams-Oliver Syndrome. *J Hand Surg Am* 2016;41:201-10.
6. Frieden IJ. Aplasia cutis congenital: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:646-60.
7. Lehman A, Wuyts W, Patel MS. Adams-Oliver Syndrome, synonym: Aplasia Cutis Congenita with Terminal Transverse Limb Defects. *GeneReviews* 2016.
8. Stittrich AB, Lehman A, Bodian DL, et al. Mutations in NOTCH1 cause Adams-Oliver syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 95:275-84.
9. Starcevic M, Sepec MP, Zah V. A case of extensive aplasia cutis congenital: a conservative approach. *Pediatr Dermatol* 2010;27:540-2.

SAMENVATTING

Aplasia cutis congenita (ACC) wordt gekenmerkt door een congenitale afwezigheid van een deel van de huid. Bij de meerderheid van de patiënten betreft het een geïsoleerde afwijking van de hoofdhuid. Echter bij ongeveer 30% van de patiënten zijn ook afwijkingen aan de extremiteiten zichtbaar. Dan wordt gesproken van het adams-oliversyndroom (AOS). Deze diagnose is gebaseerd op het klinisch beeld. Zowel autosomaal dominante als autosomaal recessieve overerving is beschreven in de literatuur. Ook kan AOS door een de-novomutatie worden veroorzaakt.

TREFWOORDEN

aplasia cutis congenitale – adams-oliversyndroom – hypoplasie – cutis marmorata

SUMMARY

Aplasia cutis congenita (ACC) is characterized by a congenital defect of the skin. In the majority of cases it is an solitary lesion on the scalp. In 30% of patients defects are also present on the extremities. This combination is called the Adams-Oliver Syndrome (AOS). This diagnosis is made on the clinical presentation. According to the literature the syndrome results from both an autosomal dominant and recessive mode of inheritance. An de-novo mutation can also cause AOS.

KEYWORDS

aplasia cutis congenital – Adams-Oliver syndrome – hypoplasia – cutis marmorata

Het effect van melanotaninjecties op melanocyttaire laesies

L.A.J. van der Poel¹, Y.S. Elshot², S.M. van der Kleij³, M.B. Crijns⁴

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam; thans anios Afdeling Cardio-Thoracale Chirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentieadres:

Dr. M.B. Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 34-jarige vrouw was sinds begin 2015 bekend op onze polikliniek Dermatologie in verband met een pT1a-melanoom van de linkerknie. De fenotypische kenmerken bestonden uit huidtype II volgens Fitzpatrick, rossige haarkleur en donkerbruine ogen, waarbij er sprake was van > 100 naevi, waarvan > 5 klinisch atypisch. Tijdens controle zes maanden na het eerste consult vertelde patiënte de afgelopen maand wekelijks melanotaninjecties te hebben gebruikt. Via kennissen van het fitnessbedrijf van haar partner was zij in contact gekomen met het gebruik hiervan. Naast de melanotaninjecties gebruikte zij geen andere bruiningsmethode in de vorm van zonnebank of zelfbruiningscrème. Omdat

patiënte zelf de afgelopen weken had bemerkt dat haar moedervlekken donkerder van kleur waren geworden, was zij onmiddellijk gestopt met het gebruik van de injecties.

Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van twee iets wisselend gepigmenteerde klinisch atypische naevi ter hoogte van de linkerscapula en aan de ventrale zijde van het linkerbovenbeen, met duidelijke toename van de pigmentatie ten opzichte van de klinische foto's van tijdens het vorige bezoek (figuur 1). Beide laesies werden verwijderd door middel van een diagnostische excisie en follow-up werd toegepast met digitale sequentiële dermatoscopie.

De conclusie van het histopathologisch onderzoek van de naevus op de linkerscapula was een atypische melanocytaire proliferatie zien, te beschouwen als een *melanocytic tumour of uncertain malignant potential* (MELTUMP), waarvoor re-excisie met een marge van 5 mm plaatsvond. Histopathologisch onderzoek van de naevus op het linkerbovenbeen liet een samengestelde naevus naevocellularis zien.

In februari 2016 kwam patiënte terug voor follow-up middels sequentiële digitale dermatoscopie. In de afgelopen periode waren haar moedervlekken weer lichter van kleur geworden en werden er geen verdachte of veranderde naevi vastgesteld (figuur 2). Besloten werd de naevi het eerste jaar middels sequentiële digitale dermatoscopie iedere drie maanden te vervolgen.

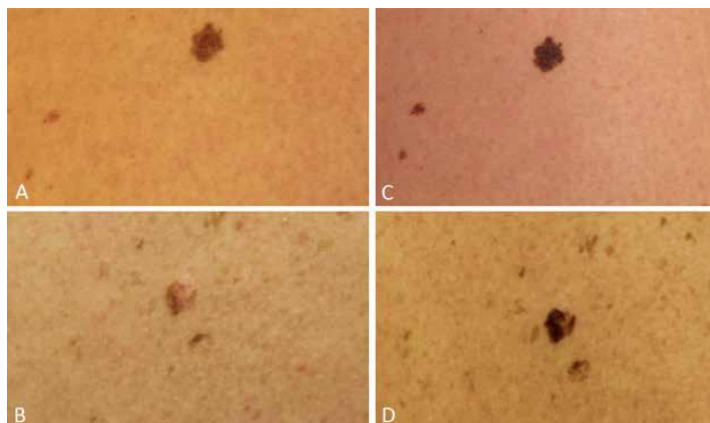
BESPREKING

Wij beschrijven een casus waarin een patiënt kort na het gebruik van melanotaninjecties gediagnosticeerd werd met een MELTUMP.

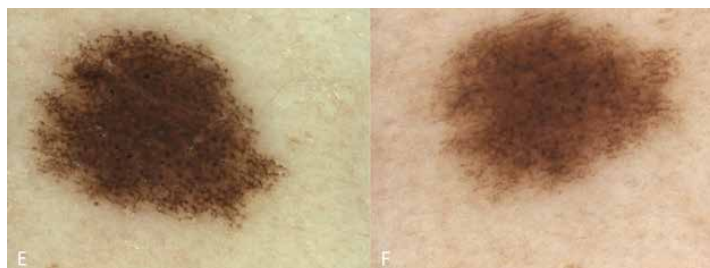
Het gebruik van een melanotaninjectie is tegenwoordig een populaire methode om zonder zonlicht de huid te bruinen. Deze ongelicenseerde injecties zijn illegaal via het internet, sportscholen en zonnestudio's te verkrijgen zonder enige medische controle of restrictie.¹ Uit in-vivo-onderzoek is gebleken dat de werkzame peptiden in deze injecties een beschermde functie hebben tegen schade van UV-straling. Klinisch onderzoek loopt nu om te onderzoeken of het daadwerkelijk werkzaam kan zijn bij bepaalde fotosensitieve huidaandoeningen of als profylaxe voor non-melanoma huidkanker. Ondanks deze beschermende werking zijn er een aantal casus beschreven van eruptieve of toegenomen pigmentatie bij naevi tijdens het ongereguleerde gebruik van de melanotaninjecties.²

PATHOFYSIOLOGIE

De melanotaninjecties zijn synthetische analogen van het α -melanocyststimulerend hormoon (α -MSH), dat een rol speelt in de huidpigmentatie via de productie van melanine.³ Deze analogen hebben net als het α -MSH-hormoon een werking op de



Figuur 1. Klinische afbeeldingen van de twee geëxcideerde naevi. (A) en (B) vóór het gebruik van melanotaninjecties. (C) en (D) tijdens het gebruik van melanotaninjecties. (A) en (C) samengestelde naevus naevocellularis. (B) en (D) MELTUMP ter hoogte van de linkerscapula.



Figuur 2. Dermatoscopische afbeeldingen van dezelfde gepigmenteerde macula tijdens sequentiële dermatoscopische follow-up, (E) tijdens het gebruik van melanotaninjecties en (F) zes maanden na het staken van de injecties.

MC1R-receptoren van de melanocyten wat een verhoogde expressie van eumelanine tot stand brengt.¹ Toename van eumelanine zorgt door toename van melanine voor een bescherming van de huid tegen UV-straling.²

Van het α -MSH-hormoon bestaan op dit moment twee verschillende analogen. Allereerst werd het [Nle4-D-Phe7]^{4,5}- α -MSH ontwikkeld, dat bekend staat onder de generieke naam afamelanotide en melanotan-I. Afamelanotide wordt in verschillende klinische trials onderzocht naar de werking als profylaxe bij bepaalde fotodermatosen en het ontwikkelen van non-melanoma huidkanker.^{2,6}

Een kortere variant van [Nle4-D-Phe7]- α -MSH die bij lagere cumulatieve dosis een toename geeft van de huidpigmentatie staat bekend als melanotan-II.² Hiervan is uit onderzoek gebleken dat het veel potentie heeft bij de toename van pigmentatie maar dat het ook meer bijwerkingen heeft in de vorm van misselijkheid, slaperigheid en erectiele disfunctie.⁷

Ondanks dat in-vitro- en in-vivo-onderzoek het carcinogene effect van de α -MSH-analogen nooit heeft aangetoond, zijn er toch verschillende casus beschreven van donker wordende bestaande naevi en/of eruptieve naevi waarbij dysplastische naevi of (in situ) melanomen werden gediagnosticeerd enkele maanden na toediening van de injecties.^{3,5,8,9}

Wanneer een egaal gebruinde patiënt zich presenteert met (klinisch atypische) naevi met verandering in de intensiteit van de pigmentatie, is het van belang alert te zijn op het gebruik van mogelijke bruiningsmiddelen en hiernaar in de anamnese te vragen. Hoewel er geen bewezen oorzakelijk verband is aangetoond over het ontstaan van melanomen, moet het recreatieve gebruik hiervan aan patiënten worden ontraden gezien de onbekende werking ervan op melanocyten. Tevens kan de bijhorende kliniek bij melanotaninjecties leiden tot diagnostische verwarring, met name omdat naevi in korte tijd donkerder worden. Gezien de veranderingen van de naevi gedurende en na het staken van de injecties tijdelijk aanhouden, adviseren wij de patiënt nauwkeurig te vervolgen.

LITERATUUR

1. Evans-Brown M, Dawson RT, Chandler M, McVeigh J. Use of melanotan I and II in the general population. *BMJ* 2009;338:b566.
2. Langan EA, Nie Z, Rhodes LE. Melanotropic peptides: more than just 'Barbie drugs' and 'sun-tan jabs'? *Br J Dermatol* 2010;163:451-5.
3. HJuler KF, Lorentzen HF. Melanoma associated with the use of melanotan-II. *Dermatology* 2014;228:34-6.
4. Paurobally D, Jason F, Dezfoulan B, Nikkels AF. Melanotan-associated melanoma. *Br J Dermatol* 2011;164:1403-5.
5. Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol* 2009;161:707-8.
6. Sawyer TK, Sanfilippo PJ, Hruby VJ, Engel MH, Heward CB, Burnett JB, et al. 4-Norleucine, 7-D-phenylalanine-alpha-melanocyte-stimulating hormone: a highly potent alpha-melanotropin with ultralong biological activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5754-8.
7. Dorr RT, Lines R, Levine N, Brooks C, Xiang L, Hruby VJ, et al. Evaluation of melanotan-II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase-I clinical study. *Life Sci* 1996;58:1777-84.
8. Cardones AR, Grichnik JM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009;145:441-4.
9. Ong S, Bowling J. Melanotan-associated melanoma in situ. *Australas J Dermatol* 2012;53:301-2.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een casus van een 34-jarige patiënte met eruptieve naevi en tevens in korte tijd toegenomen intensiteit van pigmentatie in bestaande naevi. Er werd bij patiënte een MELTUMP gediagnosticeerd. Anamnestic bleek patiënt al enige tijd wekelijkse melanotaninjecties toe te dienen. De melanotaninjecties zijn synthetische analogen van het α -melanocytstimulerend hormoon wat een rol speelt in de huidpigmentatie via de productie van melanine. Hoewel er geen bewezen oorzakelijk verband is aangetoond over het ontstaan van melanomen, kan dit leiden tot een verwarrend klinisch beeld en moet het recreatieve gebruik hiervan aan patiënten worden ontraden gezien de onbekende werking ervan op melanocyten.

TREFWOORDEN

melanotan – klinisch atypische naevi – MELTUMP

SUMMARY

We describe a case of a 34 year old female patient with eruptive naevi and an increase of pigmentation in existing naevi. In one of the naevi a diagnose of a MELTUMP was made. The patient had been receiving weekly injections of Melanotan, an synthetic analog of melanocyt-stimulating hormone which plays a role in melanine production. Although no causal effect has been shown in the development of melanoma, its use can cause diagnostic confusion, and recreational use of Melanotan should be discouraged as the effect on melanocytes is unclear.

KEYWORDS

Melanotan – clinical atypical nevi – MELTUMP

PLANTEN EN HUID

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

Deel 6: de wijnruit, een onbekende boosdoener

C.J.W. van Ginkel

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
Tel. : 06-51075168
E-mail: cjginkel@xs4all.nl*

De wijnruit (*L. Ruta graveolens*; Engels Garden/Common Rue; Duits Wein-/ Gartenraute) is een vrij onbekende, matig vorstbestendige tuinplant. Met zijn groenblauwe, wat leerachtige blaadjes, zijn vrij snelle groei tot bijna struikachtige afmetingen (40-60 cm hoog) en zijn talrijke geelgroene bloempjes in juli/augustus maken het tot een favoriet bij veel tuinliefhebbers (figuur 1 en 2). En passant is het ruimschoots aanplanten ervan een probaat middel om de tuin vrij van katten te houden. In de vrije natuur zal men voor de wijnruit richting Middellandse Zee moeten gaan, in ons eigen land zijn de winters te koud. Bij het kneuzen van de blaadjes komt etherische olie vrij met een intense geur die door sommigen gewaardeerd wordt maar door de

meesten inclusief alle katten verafschuwd wordt. In de benaming van Linnaeus komt deze eigenschap al duidelijk tot uitdrukking: grave-olens = onaangenaam-riekend. Vanwege deze intense en onmiskenbare geur is de wijnruit zowel in de parfumindustrie als in de mediterrane keuken zeer welkom. Het is een onmisbaar bestanddeel van zowel het meer meditatieve Joodse 'bittere kruid' als van het frivole Italiaanse grappa. Daarnaast wordt tot op de dag van vandaag de wijnruit veelvuldig in de alternatieve geneeskunde toegepast als een panacee voor allerlei kwalen. Reeds in de achtste eeuw nam de monnik Trabo op het eiland Reichenau (Bodensee) het op in zijn 'Hortulus': een beschrijving van 24 geneeskrachtige planten. De letterlijke tekst is: "Attactuque graves leni dispergit odores. Haec cum multiplici vigeat virtute medellae" (Bij het slechts licht aanraken komen zware geuren vrij. Krachtig kan het werken door een veelzijdige geneeskracht). In dezelfde betekenis wordt het door Shakespeare in de zeventiende eeuw omschreven als herb of grace. Een bizar verhaal is dat het perk met wijnruit in de



Figuur 1. De wijnruit (*Ruta graveolens*), een weelderige plant met groenblauwe, leerachtige blaadjes en veel gele bloempjes. De geur van het blad is onmiskenbaar intens en voor velen onaangenaam. Foto gemaakt in rozentuin van Bad Langensalza (Duitsland).



Figuur 2. Detail van de wijnruit.

botanische tuin van Parijs vroeger met een hoog hek omringd moest worden om te voorkomen dat ongewild zwangere meisjes de wijnruit meenamen. Het werd als abortivum gebruikt en kreeg zo de bijnaam *herbe a la belle fille*. In Litouwen daarentegen heeft de wijnruit het zelfs gebracht tot nationale bloem. Een onbekende schaduwzijde van deze veelzijdige tuinplant is het veroorzaken van een pijnlijke, erythemateuze induratie gepaard met bullae bij contact met de plant in combinatie met zonexpositie.¹ De ruim aanwezige furocoumarines (bergapten, psoralen en xanthotoxine) zullen na activatie door UV-A de fytofotodermatitis (PPD) veroorzaken die het onderwerp is van dit artikel.

CASUÏSTIEK

Casus 1

Enige jaren achtereen meldde zich stevast begin juli een 49-jarige docent Engels op de poli Dermatologie (UMC-Utrecht) met grote, branderige blaren op dorsum van zijn handen en onderarmen. De behandeling elk jaar met een stootkuur prednison plus lokaal indrogende therapie was weliswaar succesvol maar de oorzaak van de blaren bleef duister. Uiteindelijk bracht een huis/tuinbezoek helderheid in de zaak: ieder jaar aan het begin van de zomervakantie had deze docent nu de tijd om op een mooie zomerdag met korte mouwen de onstuimig opgegroeide wijnruit rondom zijn huis terug te snoeien tot aanvaardbare proporties. Na dat bezoek met bijbehorende uitleg is hij nimmer meer teruggezien op de poli.

Casus 2

Een 45-jarige medewerker van een vleeswarenfabriek had een soortgelijk verhaal: sinds ten minste drie jaar elke zomer jeukende, branderige blaren, vooral aan de onderarmen. Als hobby had hij naast zijn droefgeestige werk het onderhoud van twee grote siertuinen, totaal circa 4000 m²; geen groentes. De anamnese is feitelijk al bewijzend voor een PPD.

Bij volledige inventarisatie van de siertuinen bleek de vuurwerkplant (*Dictamnus albus*) de onverwachte boosdoener te zijn. Het gaat hier om een fraaie sierplant met witroze bloemen, behorend tot de ruit (*Ruta*) familie. De plant is vooral populair in de VS. In Nederland wordt de plant maar weinig aangeplant (moeilijk te kweken). De synoniemen als vuurwerkplant, gasplant of *burning bush* verwijzen naar de gemakkelijk ontvlambare etherische oliën die op een warme zomerdag ruimschoots door de plant worden afgescheiden. Deze oliën kunnen bij felle zon zelfs spontaan ontbranden zonder dat de plant zelf verbrandt. Dit fenomeen zou de verklaring kunnen zijn van de brandende braambos van Mozes (*Exodus* 3).

Casus 3

De volgende casus is ontleend aan een recent *Ikje* uit de *NRC* (NRC, 30 juli 2016, Marloes Swets). "Afgelopen zonnige woensdag gingen twee collega's



Figuur 3. Het drinken van een Mexicaans biertje, op smaak gebracht met een schijfje limoen in de flessenhals, is de laatste jaren erg populair geworden, vooral op zonnige dagen. Minder populair is de fytofotodermatitis die uit dit gebruik kan voortkomen.

en ik na werk naar het strand. De zon scheen, het was een prachtige, warme avond. We bestelden zo'n hip biertje met een scheutje tequila en een schijf limoen. Anne en ik kregen die limoen maar moeilijk in de fles, we lachten om onze onhandigheid. De volgende dag kreeg ik een rare plek boven mijn lip. Het prikkelde, deed stiekem ook pijn en zag er geïrriteerd uit. Het bleef rood.

Toen ik Anne weer zag, had zij precies hetzelfde rode plekje boven haar lip. Mijn collega's lachten ons uit. Zij wisten ook niet dat limoen leidt tot fytofotodermatitis of 'limoenziekte', een chemische reactie die je huid hypergevoelig maakt voor UV-licht."

Opvallend in deze casus is hoe haarscherp de dames de juiste diagnose hadden gesteld, mogelijk met hulp van internet. Voorts hoe een nieuwe gewoonte (schijfje limoen in flessenhals Mexicaans bier (figuur 3) tot een nieuw huidprobleem leidt, in de literatuur kernachtig aangeduid als *Mexican beer dermatitis*² of *the other lime disease*.³

WIJNRUITFAMILIE

Planten die tot deze familie behoren zijn onderling totaal verschillend (tabel 1). Voor een leek is het

Tabel 1. Wijnruitfamilie.

		Latijnse naam	Toepassing
1	Wijnruit	<i>Ruta graveolens</i>	sierplant, medisch, culinair, parfum
2	Vuurwerkplant	<i>Dictamnus albus</i>	sierplant
3	Citroen	<i>Citrus limon</i>	fruit, orangerieplant

moeilijk te bevatten dat een citroenboom en de wijnruit tot dezelfde familie behoren. Enig houvast om deze planten toch als één familie te ervaren zijn de volgende punten van overeenkomst: 1. De bladeren zijn wat leerachtig. 2. Ze bevatten allemaal veel welriekende en makkelijk ontvlambare etherische oliën. 3. De hele familie is liefhebber van een wat warmer klimaat. 4. Last but not least: ze kunnen allemaal PPD veroorzaken.

WIJNRUIT

Onbedoeld contact met de wijnruit zoals bij het plukken, snoeien of kneuzen ervan door ertegen/erin te staan/licgen kan een flinke PPD veroorzaken. Daarnaast kan ook bewust contact problemen veroorzaken zoals bij gebruik van de wijnruit als alternatief/homeopathisch medicijn. In 1995 rapporteerden collega's Van der Plas en Blanken in dit tijdschrift een fototoxische reactie bij drie patiënten op een homeopathische gelei gebruikt voor bloedingstoring, kneuzing, enzovoorts.⁴ Deze gelei bleek 5% *Ruta graveolens* moedertinctuur te bevatten. Een meer recente publicatie beschrijft een patiënte met een zeer uitgebreide huiduitslag nadat zij zich voor haar fibromyalgie geheel had ingesmeerd met een wijnruitextract en vervolgens in bikini was gaan zonnebaden.⁵

CITROEN

Van het citrusfruit geeft de citroen (figuur 4) en zijn gifgroene neefje de limoen (lemmetje of lime; *C. aurantifolia*) de meeste problemen. Van ander citrusfruit als sinaasappel, grapefruit en mandarijn worden in de literatuur geen problemen gemeld, ook niet vanuit de landen waar ze en masse verbouwd worden. De limoenziekte of Mexican beer dermatitis uit de bovenstaande casus zal zich meestal rondom de mond manifesteren. Door het bierflesje met schijfje limoen voor gebruik op zonnig strand of terras stevig te schudden kan het bier/limoen mengsel evenwel overal op het schaars geklede lijf gespreid worden. De schade van de daarop volgende PPD beperkt zich meestal tot ontsierende hyperpigmentatie.⁶ De PPD bij het uitpersen van citroen voor het maken van limonade⁷ of drankjes als mojito⁸, margarita of sangria⁹ of voor bereiding van een citroentaart¹⁰ zal meestal de handen als doelwit hebben. Het verwerken van citroenschil in geurbollen op een Amerikaans zomerkamp veroorzaakte een ware epidemie van PPD: huiduitslag aan handen, polsen en onderarmen bij 97 van de 622 kinderen.¹¹ Interessant is de waarneming dat ratten waarvan de rug met citroenschil is ingesmeerd, slechts 2,5 minuut expositie aan de (Braziliaanse) zon nodig hebben om een PPD te ontwikkelen.¹²

Een achterneefje van de citroen is de bergamot (*C. bergamica*). Het aroma van de schil werd begin twintigste eeuw in parfum verwerkt en veroorzaakte de bij oude dermatologen nog bekende Berloque



Figuur 4. Een citroenboompje (*Citrus lemon*) als orangerieplant op het eiland Mainau (Bodensee).

dermatitis: ontsierende bruine strepen in de hals bij dames na gebruik van parfum. In feite gaat het om hyperpigmentatie na PPD-reactie op de bergamot. Een extreem geval van Berloque dermatitis betrof een 37-jarige vrouw die een snelbruinende lotion bij de zonnebank had gebruikt.¹³ Deze suntanner bevatte een extract van de *Citrus sinensis* oftewel de gewone sinaasappel.

SAMENVATTEND

De belangrijkste boosdoeners uit de ruitfamilie zijn de wijnruit uit de tuin en de citroen uit de keuken.

LITERATUUR

1. Ginkel CJW van, Koers WJ. Wijnruit: een vergeten oorzaak van blaren. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994;4:25-6.
2. Flugman SL. Mexican beer dermatitis: a unique variant of lime phytophotodermatitis attributable to contemporary beer-drinking practices. *Arch Dermatol* 2010;146:1194-5.
3. Weber IC, Davis CP, Greeson DM. Phytophotodermatitis: the other "lime" disease. *J Emerg Med* 1999;17:235-7.
4. Plas M van der, Blanken R. Fototoxische reacties door *Ruta graveolens* in een homeopathisch geneesmiddel. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1995;5:11-112.
5. Arias-Santiago SA, et al. Phytophotodermatitis due to *Ruta graveolens* prescribed for fibromyalgia. *Rheumatology* 2009;48:1401.
6. Flugman SL. Mexican beer dermatitis: A unique variant of lime phytophotodermatitis attributable to contemporary beer-drinking practices. *Arch Dermatol* 2010;146:1194-5.



7. Wagner AM, et al. Bullous phytophotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes. *Am. J. Contact Dermat* 2002;13:10-4.
 8. Pomeranz MK, Karen JK. Phytophotodermatitis and limes. *N Engl J Med* 2007;357.
 9. Mioduszewski M, Beecker J. Phytophotodermatitis from making sangria: a phototoxic reaction to lime and lemon juice. *CMAJ* 2015;187:756
 10. Hankinson A, Lloyd B, Alweis R. Lime-induced phytophotodermatitis *J Community Hosp Int Med Perspect* 2014;4:10.3402.
 11. Gross TP, et al. An outbreak of phototoxic dermatitis due to limes. *Am J Epidemiol* 1987;125:509-14.
 12. Goncalves NE, et al. Experimental phytophotodermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:318-21.
 13. Ginkel CJW van. Berloque dermatitis door combinatie van zonnebank en snelbruiner. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:295-6.
-

BEROEPSDEFORMATIE

Deel 2: Wolvenscheet...

H.J. Bovenschen

*Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum,
locatie Veldhoven en Eindhoven*

*Correspondentieadres:
Dr. H.J. Bovenschen
Máxima Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
De Run 4600
5504 DB Veldhoven
E-mail: j.bovenschen@mmc.nl.*

Na een lange periode van regenval in de zomer van 2016 bemerkte ik na terugkomst van vakantie op mijn gazon een annulair groeiende achtvormige donkergroene plaque met op pustels gelijkende laesies in de actieve rand, die in twee weken tijd groeide in een patroon dat wij dermatologen centrifugale expansie noemen. Centraal waren er enkele kale bruine arealen (figuur 1). Het geheel deed mij denken aan een actieve mycose.

In deze casus koos ik voor curettage van de 'pustels', een calcium-veldbehandeling en drie oppervlakkige 'dermabrasie'-behandelingen met een elektrische grasmaaier met vier dagen tussenpoos. Nadat aanvankelijk enige angst ontstond voor het optreden van locoregionale verspreiding, verdwenen hiermee de laesies in twee weken tijd volledig met achterlating van een milde donkergroene restverkleuring in de rand. Ook de kale arealen herstelden zich langzaam.

Tabel 1.

Determinatie van de parelstuifzwam volgens de 'Index Fungorum' 2008. ^{1,2}	
Rijk:	Fungi (schimmels)
Stam:	Basidiomycota (steeltjeszwammen)
Klasse:	Agaricomycetes
Onderklasse:	Agaricomycetidae
Orde:	Agaricales
Familie:	Agaricaceae
Geslacht:	Lycoperdon



Figuur 1. Annulaire achtvormige plaque in het gazon met randactiviteit en centraal deels bruine verkleuring.

DETERMINATIE

Determinatieonderzoek via de *Index Fungorum* leerde mij dat het hier gaat om een schimmelinfectie met *Lycoperdon perlatum*, een geslacht uit de klasse van de agaricomycetidae (tabel 1).^{1,2} Het geslacht was makkelijk te traceren vanwege de typische karakteristieken van de 'pustels' (figuur 2). De Nederlandse benaming van *Lycoperdon perlatum* is parelstuifzwam.²



Figuur 2. Close-up randactiviteit: pustelformatie; i.e. '*Lycoperdon perlatum*'.

ETYMOLOGIE

Lycoperdon perlatum werd het eerst beschreven door destijds vooraanstaand mycoloog Christian Hendrik Persoon in 1796.³ In het Grieks betekent 'lyco' 'wolf', 'perdon' 'wind' en 'perlatum' 'veelvoorkomend', binnen de dermatologie wordt voor perlatum doorgaans ook wel het additief vulgaris gebruikt. Al met al gaat het hier dus letterlijk om de sinistere benaming 'veelvoorkomende **wolvenscheet**'. Het hoe en waarom hiervan werd mij etymologisch gezien niet geheel duidelijk.

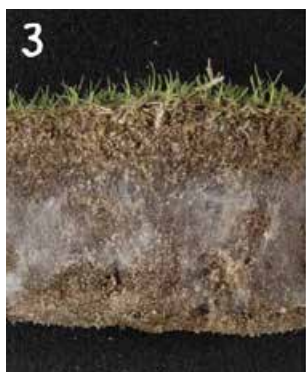
KARAKTERISTIEKEN

Lycoperdon perlatum is 3-8 cm hoog en heeft de vorm van een omgekeerde peer. De witte kleur verandert geleidelijk aan naar bruin. De hoed en de bovenkant van de steel zijn met dicht opeenstaande wratten bezet (resten van het gescheurde paddenstoelvlies, ofwel velum), die gemakkelijk kunnen worden weggewreven. Het vlees is bij jonge exemplaren wit, later ook verkleurend van geel naar olijfbuin. De parelstuifzwam komt in Nederland en België veel voor en wordt in zomer en herfst voornamelijk aangetroffen op humusrijke grond in loof- en naaldbossen. In de jeugd is de parelstuifzwam eetbaar. Hij ruikt naar radijs en smaakt zacht.²

HEKSENKRINGEN

Een 'heksenkring' zoals deze in mijn gazon is een natuurlijk voorkomende cirkel van paddenstoelen, ontstaan uit de zwamvlok (mycelium) van één individu. Hoewel nog onduidelijkheid bestaat over de precieze omstandigheden waaronder een heksenkring kan ontstaan, is door uitgebreid onderzoek wel veel bekend over onder andere de kinetiek van de uitbreiding, de soorten zwammen, de biologie en de ecologie van heksenkringen.

Het ondergrondse mycelium van bepaalde paddenstoelensorten groeit in alle richtingen tegelijk uit, zoals te zien in de doorsnede van een 'gazonbipt' in figuur 3.⁴ Daar waar de organische voedingsstoffen in de bodem uitgeput raken, sterft de zwamvlok af. Eigenlijk leeft dus alleen het buitenste gedeelte van de heksenkring. Het centrale gedeelte is dood.



Figuur 3. Doornede van een 'gazonbipt' met daarin ondergrondse myceliumdraden.⁴

De zich uitbreidende schimmeldraden scheiden enzymen af die de voedingsstoffen beter verteerbaar maken. Onder gunstige omstandigheden komen de vruchtlichamen – de paddenstoelen – uit de grond, die dan het bovengrondse gedeelte van de heksenkring vormen. De kring blijft zich uitbreiden tot barrières de groei tegenhouden. De groeisnelheid ligt tussen 99 en 350 mm per jaar. Een van de oudste heksenkringen leeft in Frankrijk, een kring van waarschijnlijk 700 jaar oud met een diameter van 600 meter!⁵

Heksenkringen worden vaak als een plaag gezien voor een gazon, omdat zij het hele jaar door lelijke verkleuringen veroorzaken. Waar de zwam de voedingsstoffen uitput, sterft het gras. Waar gestorven schimmeldraden ontbinden, komen extra voedingsstoffen vrij, zodat het gras beter kan groeien. Dat is ook zo aan de actieve buitenrand, waar de enzymen uit de schimmeldraden makkelijker op te nemen voedingsstoffen creëren voor het gras. Dit verklaart de bruine centrale verkleuring en de donkergroene actieve rand met 'pustelformatie' in figuur 1.

Pas in 1807 werd door Wollaston vastgesteld dat heksenkringen door schimmels worden veroorzaakt. Hiervoor waren er veel verschillende verklaringen in omloop: Ze zouden veroorzaakt worden door bovennatuurlijke wezens, heksen, mollen, parende slakken of bliksem. Heksenkringen hebben een geheimzinnig karakter door de typische vorm en het vaak zeer plotselinge ontstaan, soms zelfs in één nacht! De naam is afgeleid uit de gedachte dat heksen op die plek gedanst zouden hebben. Als men in een heksenkring stapte, kon men hier niet zelf meer uit weg komen. Vaak bleef men de hele nacht in de heksenkring of kwam zelfs nooit weer terug.⁵

BEHANDELINGEN

Heksenkringen zijn uiterst moeilijk te bestrijden. Men kan de paddenstoelen weghalen om te vermijden dat ze sporen vormen. Aangetaste delen van het gazon maai je best afzonderlijk om nadien het maaisel te verbranden om zo de verspreiding van de schimmel tegen te gaan. De meest effectieve en radicale behandeling is 'complete excisie met een marge van 30 cm'. Het aangetaste deel moet worden uitgespit tot op een diepte van minstens 30 cm en dat minimaal tot 30 cm buiten de heksenkring. De grond en de zoden moeten worden afgevoerd om nieuwe infecties te vermijden. Na het invoeren van verse teelaarde kan men dan opnieuw inzaaien.⁶

Alternatieve 'topicale' behandelingen die zijn beschreven zijn onder andere die met stikstof (in vaste vorm!), calcium, lokale antifungale middelen (VS) en camouflagestoffen.⁷ Laatstgenoemde kan echter aanleiding geven tot een hardnekkige 'tinea incognito' variant, i.e. slechts optische verbetering maar mycologisch gezien juist doorgroei van de schimmel.

In de huidige casus werd gekozen voor curettage van de lycoperdonspecies, calciumbehandeling (pH van zure grond verhogen) in combinatie met multiple 'dermabrasie'-behandelingen met mijn

grasmaaier waarbij al binnen enkele weken een complete remissie werd bereikt. Er zijn tot op heden (acht maanden follow-up) geen tekenen van recidief, locoregionale disseminatie of verspreiding op afstand in mijn gazon.

CONCLUSIE

Op dermatomycose gelijkende gazoninfectie met *Lycoperdon perlatum*

TOT SLOT

Bovengenoemde behandeling is volledig off-label gezien het grote risico op disseminatie door lokale verspreiding van de sporen bij het kapotgaan van de zwammen en via de grasmaaier zelf in de rest van het gazon. De auteur verklaart niet verantwoordelijk te zijn voor eventuele schade van uw gazon opgelopen door toepassing van boven beschreven behandeling. Ten tweede is het consumeren van de parelstuifzwam geheel op eigen risico.

LITERATUUR

1. <http://www.indexfungorum.org>
2. <https://nl.m.wikipedia.org/wiki/Parelstuifzwam>
3. https://en.m.wikipedia.org/wiki/Lycoperdon_perlatum
4. <https://www.slideshare.net/mobile/turfpathology/fairy-ring-prevention-and-management-in-golf-course-putting-greens>
5. <https://nl.m.wikipedia.org/wiki/Heksenkring>
6. http://www.tuinadvies.nl/artikels/ziek_gazon_gazonziektes.htm
7. <http://homeguides.sfgate.com/stop-lawn-fungus-21082.html>

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

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

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw Zeeland

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

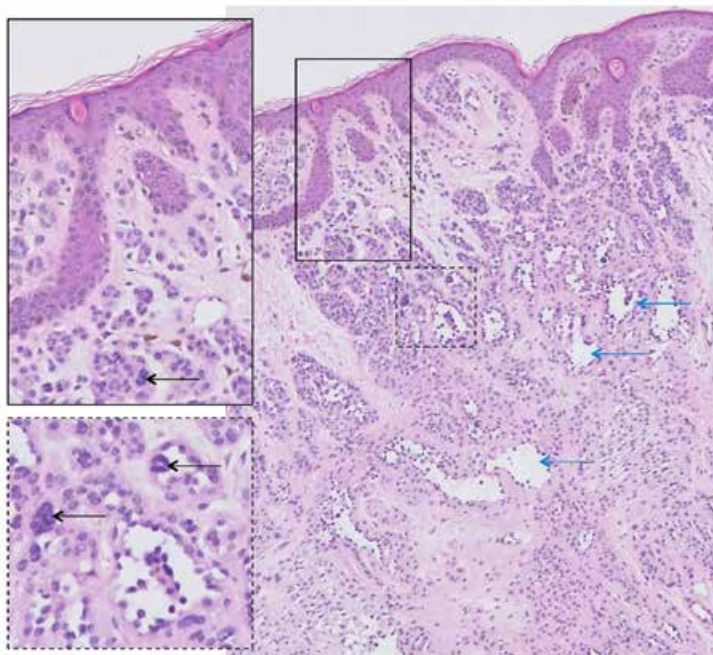
In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren en huid-depositaties aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over melanocyttaire proliferaties. Dit betreft histologisch een zeer complexe groep van aandoeningen. Het histologische beeld dient altijd op systematische wijze te worden beoordeeld waarbij de combinatie of het ontbreken van specifieke kenmerken tot de diagnose zullen leiden. Daarnaast dienen de klinische gegevens zoals leeftijd en geslacht van de patiënt, en het (dermatoscopische) aspect en de locatie van de laesie te worden meegewogen. Om het accent te leg-

gen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

CASUS 2 (FIGUUR 1)

- De melanocyttaire proliferatie is gelegen in:
 - epidermis
 - dermis
 - epidermis en dermis
- Stelling: De epidermis toont verlenging van retelijsen met pseudohoorn cysten.
 - waar
 - niet waar
- Stelling: De melanocyten tonen géén uitrijping (voor zover te beoordelen).
 - waar
 - niet waar
- Wat wordt aangegeven door de zwarte pijlen?
 - mitosefiguren
 - multinucleaire melanocyten
 - apoptosefiguren
 - histiocyttaire reuscellen
- Wat wordt aangegeven door de blauwe pijlen?
 - lymfbanen
 - bloedvaatjes
 - pseudovasculaire ruimten
- De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - naevoid melanoom
 - dysplastische melanocyttaire naevus
 - halo naevus
 - dermale melanocyttaire naevus
 - blue naevus

Het antwoord vindt u op pagina 146.



Figuur 1.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

KTP-laserbehandeling voor xanthelasma palpebrarum is effectief en veilig

H.J. Bovenschen

*Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum,
locatie Veldhoven en Eindhoven*

*Correspondentieadres:
Dr. H.J. Bovenschen
Máxima Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
De Run 4600
5504 DB, Veldhoven.
E-mail: j.bovenschen@mmc.nl.*

ACHTERGROND

Xanthelasmata palpebrarum (XP) zijn de meest voorkomende xanthomen van de huid. Hoewel deze onschuldig zijn, is er vaak vraag naar cosmetische behandeling van deze gele ontsierende perioculaire plaques. Er zijn diverse behandelopties beschikbaar, variërend van uitwendige therapie (trichloorazijnzuur, monochloorazijnzuur, cryotherapie, elektrocoagulatie), chirurgie (curettage of radicale excisie, soms zelfs in combinatie met ooglidcorrectie) en lasertherapie (tabel 1). Nadelen van behandeling zijn kans op littekenvorming en de hoge recidiefpercentages na behandeling. Er zijn in de literatuur diverse onderzoeken beschreven met verschillende typen lasers met variërende instellingen om selectievere aanpak van XP te bewerkstelligen. Tot op heden lijkt de fractionele CO₂-laser de beste cosmetische uitkomst te bieden.¹ Wij onderzochten de effectiviteit en veiligheid van onze 532-nm continuous wave (CW-)KTP-laser.

DOEL

Bepalen van effectiviteit (cosmetisch eindresultaat en recidiefkans) en veiligheid van de 532-nm CW-KTP-laser voor de behandeling van XP.

METHODE

Dertig achtereenvolgende patiënten met XP kregen tussen januari 2013 en januari 2015 behandeling met de CW-KTP-laser (ASAH MEDICO A/S, Hvidovre, Denemarken). Gestandaardiseerde instellingen: *spot size: 0.9 mm, power: 5.0 W, fluence: 36-38 J/cm, pulse width: 46 milliseconds, frequency: 2.0 Hz, passes per session: 3*. De data werd in een retrospectief *study design* door middel van statusonderzoek en beoordeling van klinische foto's verzameld en geanalyseerd.

RESULTATEN

In totaal had 97% van de patiënten een uitstekend cosmetisch eindresultaat na 1-2 behandelingen (29/30) (figuur 1). Er was gemiddeld 1 week *down-time* met vorming van perioculaire crustae. Hoewel er sprake was van lichte hypopigmentatie na behandeling, zoals bij iedere behandelingsmodaliteit gezien wordt, had slechts 3% van de patiënten een meer dan verwachte witte restverkleuring (1/30). Recidieven waren helaas eerder regel dan uitzondering (43% van de patiënten gedurende de 2 jaar onderzochte periode [13/30]), zodat jaarlijkse onderhoudsbehandeling noodzakelijk bleek om het cosmetisch eindresultaat bij te houden. Er werden verder geen ernstige bijwerkingen geconstateerd.

CONCLUSIE

CW-KTP-lasertherapie is een effectieve en veilige therapie voor xanthelasmata palpebrarum, hoewel onderhoudsbehandeling nodig is om het cosmetisch resultaat bij te houden gezien de hoge recidiefkans.

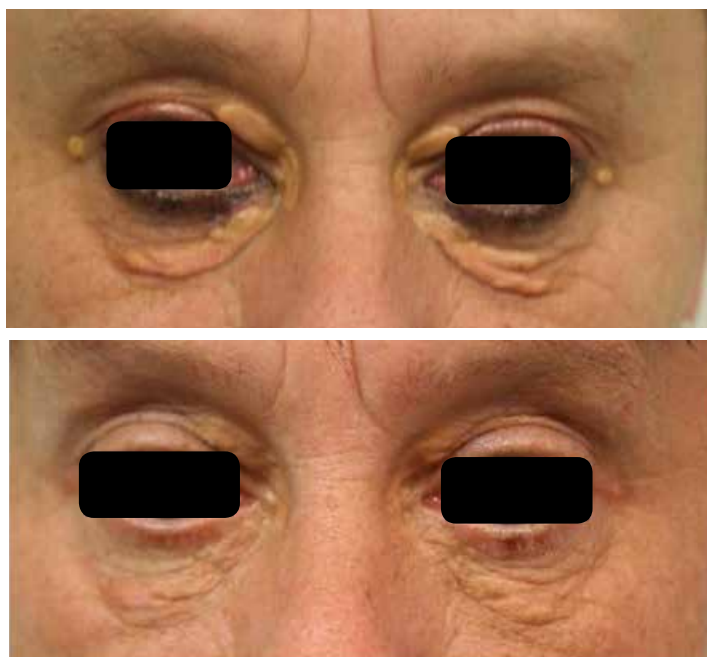
DISCUSSIE

Vergeleken met de huidige literatuur laten onze resultaten een zeer hoge effectiviteit zien met zeer goede cosmetische resultaten. Tevens hebben

andere behandelingsmodaliteiten vaak ongewenste neveneffecten zoals kans op littekenvorming (chirurgie), lagere kans op succes, meerdere benodigde behandelsessies (TCA) en/of excessieve hypo- of depigmentaties (cryotherapie), die in de huidige studie niet geconstateerd werden (tabel 1).

In de literatuur is enkel een studie van Berger et al. beschikbaar met gegevens over het gebruik van de KTP-laser voor XP. In deze studie met veertien patiënten had 85,7% een goed cosmetisch eindresultaat en in 70% van de gevallen werd de therapie uitstekend verdragen.² Esmat et al. lieten in een prospectieve gerandomiseerde studie met twintig patiënten superioriteit zien van de fractionele CO₂-laser ten opzichte van *super pulsed* CO₂ ablatieve lasertherapie.¹ De CW-KTP-laser behoort naar mijn mening samen met de fractionele CO₂-laser tot de top 2 van de behandelingsmodaliteiten voor XP. Het zou interessant zijn om deze twee lasers *head-to-head* prospectief te onderzoeken in een links-rechts vergelijkende studie.

XP is een dermatologische aandoening die bekend staat om zijn recidiefpercentage na behandeling. Ook in onze serie patiënten werd bij 13/30 patiënten binnen twee jaar een recidief gezien. Dit is een onderrapportage vanwege de korte follow-upduur en patiënten lost *to follow-up*. Naar mijn mening dient XP gezien te worden als een chronisch terug-



Figuur 1. Klinische foto vóór en na behandeling van XP met de CW-KTP-laser en nadelen.

kerend probleem dat onderhoudstherapie vergt. In dit licht bezien is de KTP-laser een uitstekende therapie vanwege zijn veiligheid en minimale kans op bijwerkingen, ook na multiple behandelsessies. Na één of twee behandelingen met een interval van

Tabel 1. Behandelingsmodaliteiten voor XP met de voor- en nadelen.

Treatment modality for XP		Cosmetic result	Advantages	Disadvantages	Recurrence rate
Chemical	MCA	++	Easy and cheap	Frequent applications	+++
	TCA	++	Easy and cheap	Frequent applications	+++
Laser	Ultrapulsed CO ₂	+++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	Fractional CO ₂	+++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	Argon	++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	Nd:YAG	++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	PDL	++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	CW-KTP	+++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	Erbium:YAG	++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
	Diode	++	Selective treatment effect / cosmetic result	Expensive	++
Surgical	Curretage/excochleation	+	Cheap	Scar formation risk	++
	Radical excision	+	Lowest recurrence rate	Scar formation	+
Other	Cryotherapy	+	Easy and cheap	Hypopigmentation	+++
	Electrodissection	+	Easy and cheap	Scar formation risk	+++

twee maanden is er in de regel sprake van *clearance* en is nadien jaarlijkse onderhoudstherapie een uitstekende optie.

Voordelen van de huidige studie is het relatief hoge aantal patiënten dat behandeld werd met consistente laserinstellingen, die direct effectief in de praktijk kunnen worden toegepast. Beperkingen van deze studie betreffen het retrospectieve *study design* en het ontbreken van een directe vergelijking met een andere behandeling voor XP.

De huidige studie is in 2016 gepubliceerd en kan in zijn geheel worden nagelezen in *Dermatologic Surgery*.³

LITERATUUR

1. Esmat SM, Elramly AZ, Abdel Halim DM, Gawdat HI, et al. Fractional CO₂ laser is an effective therapeutic modality for xanthelasma palpebrarum: a randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2014;40:1349-55.
2. Berger C, Kopera D. KTP laser coagulation for xanthelasma palpebrarum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:775-9.
3. Greijmans E, Luiting-Welkenhuyzen H, Luijckx H, Bovenschen HJ. Continuous wave potassium titanyl phosphate laser treatment is safe and effective for xanthelasma palpebrarum. *Dermatol Surg* 2016;42:860-6.

QUIZ

Dermatoscopie

M.L. Grijsen¹, N.A. Kukutsch²

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

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

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.



Figuur 1. Overzichtsfoto.

CASUS 12

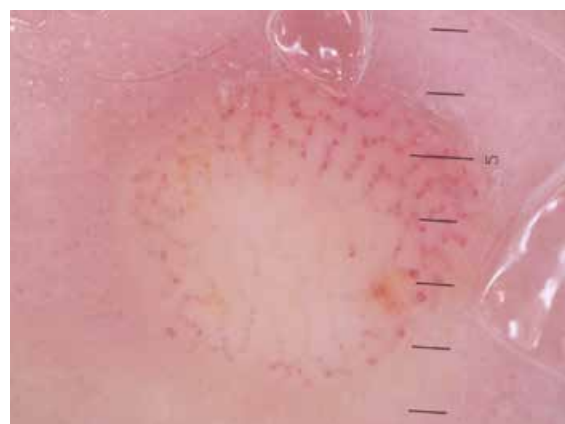
Een 59-jarige man met familiair melanoom (50% kans op gendragerschap, in de familie is geen bekende mutatie aangetoond), komt voor jaarlijkse huidcontrole. Bij inspectie in toto valt aan het onderbeen een asymptomatische rozerode bolronde papel op.

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?

Het antwoord vindt u op pagina 148.



Figuur 2. Macroscopische opname.



Figuur 3. Dermatoscopisch beeld.

NB. Gelieve niet te hard met de dermatoscoop op de laesie te duwen, aangezien het vasculaire patroon dan niet meer goed zichtbaar is.

VERENIGING

BESTUUR

Kwaliteitsdag: geen kiss-and-ride

Dr. Kees-Peter de Roos

Voorzitter NVDV

*Correspondentieadres:
E-mail: kpdr@dermapark.nl*

Kiss-and-ride is geen vaag vervolg op een Tinder-date maar een mogelijkheid om iemand dicht bij een bestemming te brengen zonder gedoe met parkeren. Stoppen, dikke zoen en wegwezen. Het medisch huis, de Domus Medica, ontbeert al jaren zo'n plek en misschien is dat maar goed ook. Op 10 februari organiseerde de NVDV de tweede Kwaliteitsdag 'nieuwe stijl'. Net als een jaar eerder waren tientallen dermatologen, veelal afkomstig uit de domeingroepen, naar de Domus gekomen om met het bestuur, maar vooral onderling, een dag lang van gedachten te wisselen over wat er speelt op de diverse terreinen van de dermatologie. Een inspannende en inspirerende dag. Enkele belangrijke besproken thema's wil ik hier onder de aandacht brengen.

CERTIFICATEN

De Domeingroep allergie en eczeem maakt zich zorgen over de positie van de allergologie in het zorgspeelveld. Steeds vaker wordt de kinderarts gezien als de eerst aangewezen zorgverlener bij kinderen met eczeem en allergie en voeren allergologen plaktesten uit. Hoewel de dermatoloog door zijn training nog steeds de meest aangewezen specialist is in het uitvoeren van plakproeven en het herkennen van geneesmiddelenreacties, gaat de complexe geneesmiddelenallergie, voedingsallergie en insectengifallergie grotendeels aan ons voorbij. Om het tij te keren pleitte de Domeingroep voor het introduceren van het certificaat dermatoloog-allergoloog. Er zijn nu internist-allergologen en kinderarts-allergologen. In Duitsland zijn er dermatoloog-allergologen. Het voorstel was om binnen de huidige opleiding een keuzemogelijkheid te creëren, waardoor de aios na een aanvullende opleiding gecertificeerd zou kunnen worden in de allergologie.

Suzanne Pasmans, onder andere opleider kinderdermatologie, sprak haar waardering uit voor het lef van dit voorstel. Zij vond dit een goede actie op wat er nu in het veld gebeurt, maar Vigfús Sigurdsson voorzag dat het consilium het opleidingsplan niet zo maar kan veranderen. De andere wetenschappelijke verenigingen moeten dit ook goedkeuren en hij verwacht dan veel weerstand van de internist-allergologen.

Jorrit Terra merkte op dat certificering iets is dat je voor de buitenwereld doet; patiënten en huisartsen zien dan dat men ook voor allergische problematiek bij de dermatoloog moet zijn. Maar dat certificaat heb je niet zomaar. Daar moet je eerst naartoe groeien. Het is zaak een eigen profiel op te bouwen. Hoe profileer je jezelf als dermatoloog-allergoloog tegenover de andere dermatologen en tegenover andere specialismen? Tamar Nijsten sloot hierop aan: een fellowship allergologie voor de dermatologie kan een goed begin zijn. Dat is een rechtvaardiging voor het werk en de positie van de dermatoloog. Het is zaak die certificering van onderaf uit te werken. Hij pleit voor het lokaal opstarten van het geheel, door in de centra met reeds een sterk allergologieprofiel extra-curriculaire activiteiten op te starten. Het bestuur vergaderde een week later en petit comité en wil deze ontwikkeling ondersteunen, vooral ook omdat het als blauwdruk kan dienen voor andere (deel-) certificaten.

De Domeingroep dermatochirurgie en Lasers heeft grote plannen met de ontwikkeling van een laserkaart, een PR-offensief met nieuwe folders plus filmpjes en een opleidingsverdieping die moet leiden tot een certificaat. Dit naar voorbeeld van de Amerikaanse Laser Society. Advies van de deelnemers: realiseer een uniforme opleiding laser met certificaat. Inclusief retrograde certificering voor mensen die al met lasers werken. Wellicht is eenzelfde aanpak als bij allergologie de juiste: opbouwen van onderaf.

GOVERNANCE: VERENIGINGEN EN WERKGROEPEN

Jaren geleden is er een vereniging voor kinder-dermatologie opgericht: de NVK. Deze was in het verleden heel actief en begon onlangs aan een tweede leven. Van deze vereniging zijn twee vertegenwoordigers aanwezig in de European Society of Pediatric Dermatology. De vraag is of dat wenselijk is. De verantwoordelijkheidsstructuur werd tijdens de Kwaliteitsdag besproken. De NVDV-organisatie leunt inhoudelijk/strategisch op de domeingroepen. De Domeingroep kinderdermatologie zou volgens de aanwezigen dan ook het mandaat van de NVDV moeten hebben om vertegenwoordigers af te vaardigen in richtlijnwerkgroepen en buitenlandse zuster- en koepelverenigingen.

Een vergelijkbare situatie doet zich voor binnen cosmetische dermatologie. Onlangs is een vereniging voor cosmetische dermatologie opgericht. Ook deze situatie wordt als ongewenst beschouwd. Analooq aan de kinderdermatologie zal de NVDV de vereniging laten weten dat de domeingroep 'leidend' is inzake alle beslissingen.

TOT SLOT

Het was een geslaagde dag waarbij naast bovenstaande, tal van onderwerpen de revue zijn gepasseerd waar het bestuur mee aan de slag kan en zal gaan. Want zoals al vaker gememoreerd, het bestuur kan niet zonder input en feedback van de leden en zeker niet van leden die zeer actief zijn in de verschillende domeingroepen. Daarbij past geen vluchtig afscheid als bij een kiss-and-ride.

Aan de leden en gepensioneerde leden van de NVDV

De Werkgroep Geschiedenis van de NVDV stelt zich onder andere ten doel het historisch materiaal van de NVDV en van de dermatologie in de meest uitgebreide zin zo goed mogelijk te bewaren en te rubriceren.

Het verenigingsarchief van de NVDV wordt grotendeels bewaard in het Noord-Hollands Archief in Haarlem.

Historische literatuur wordt bewaard in het Trefpunt voor Medische Geschiedenis in Urk, onder beheer van Prof. dr M.J. van Lieburg.

Thans is er slechts een kleine hoeveelheid historisch dermatologisch materiaal in de zin van boeken, monografieën en andere paraferalia aanwezig in het archief van het Trefpunt voor Medische Geschiedenis.

De Werkgroep Geschiedenis zou graag deze collectie aanzienlijk willen uitbreiden en verzoekt bij dezen aan degenen die dermatologisch historisch materiaal in hun bezit hebben, te overwegen dit over te dragen aan het Trefpunt voor Medische Geschiedenis waar het door iedereen ingezien kan worden en voor de toekomst behouden kan blijven.

Met vriendelijke groet
namens de Werkgroep Geschiedenis,
William R. Faber, Auguste Glastra

U kunt hierover contact opnemen met:

Auguste Glastra	auguste.glastra@gmail.com	035-5312881
William R. Faber	faber.aalders@hccnet.nl	06 53136905



PROEFSCHRIFT

Drug Survival and Treatment Optimisation of Biological Therapies for Severe Psoriasis

J.M.P.A. van den Reek

Postdoctoraal arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentie:

Juul van den Reek

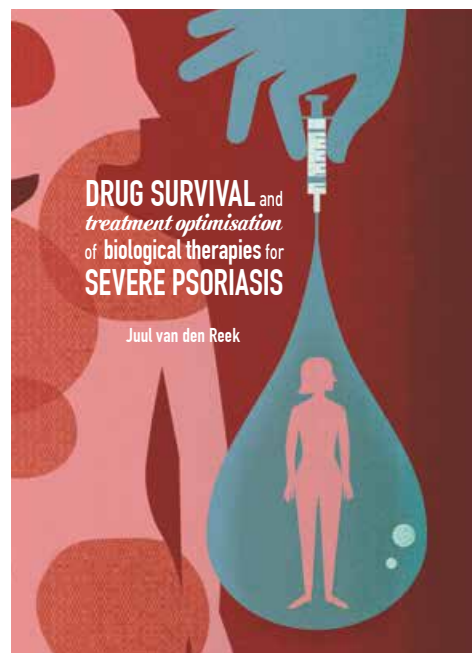
E-mail: Juul.vandenReek@radboudumc.nl

Op 22 juni 2016 promoveerde Juul van den Reek aan het Radboudumc op het proefschrift getiteld *Drug Survival and Treatment Optimisation of Biological Therapies for Severe Psoriasis*. Haar promotoren waren prof. dr. E.M.G.J. de Jong en prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, haar copromotoren waren dr. W. Kievit en dr. M.M.B. Seyger.

Ernstige psoriasis heeft een aanzienlijke negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en op de maatschappij. Dit proefschrift betreft onderzoeken over de behandeling met de beste middelen van de laatste jaren: biologicals. Deze middelen zijn zeer effectief gebleken in gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's). Echter, omdat RCT's zijn gebaseerd op strikte protocollen en met name relatief gezonde patiënten worden geïncludeerd, vormen observationele studies met langdurige follow-up een belangrijke aanvulling hierop. Deze geven namelijk informatie over de dagelijkse praktijk omdat ze ook patiënten includeren met comorbiditeit, medicatie en vaak een uitgebreide medische voorgeschiedenis.

Dit proefschrift is gebaseerd op het observationele prospectieve BioCAPTURE-cohort. Data voor de BioCAPTURE worden al meer dan tien jaar verzameld in het Radboudumc en meer dan vijf jaar in niet-academische ziekenhuizen in de omgeving. Data over effectiviteit, veiligheid, patiëntgerapporteerde uitkomsten en kosten worden geregistreerd.

Voor dit proefschrift evalueerden we de meestgebruikte biologics (etanercept, adalimumab en ustekinumab) en zochten naar mogelijkheden om deze behandelingen te optimaliseren.



Cover proefschrift.

DRUG SURVIVAL

Een groot deel van het proefschrift betreft onderzoeken naar *drug survival*. Hiermee wordt de duur dat patiënten een geneesmiddel gebruiken gemeten (*on drug-tijd*) en geëvalueerd met kaplan-meiersurvival-analyse. *Drug survival* is een parameter die de langetermijnprestaties van een geneesmiddel weerspiegelt en is inmiddels een belangrijke maat geworden om behandelingen te evalueren. *Drug survival* kan onder andere worden beïnvloed door het gedrag van patiënt en arts, en historische veranderingen (zoals introductie van nieuwe biologicals). In de dagelijkse praktijk onderzochten we de langetermijn-drug survival van etanercept en adalimumab. Voor etanercept toonden we aan dat 77% van de patiënten het middel na een jaar nog steeds gebruikte. Na 7,5 jaar gold dit nog slechts voor een derde van de patiënten. Voor adalimumab was het percentage *on drug*-patiënten 76% na een jaar en 52% na 4,5 jaar. Bij beide behandelingen was ineffectiviteit de

meest frequente stopreden. Bijwerkingen vormden minder vaak een reden om te stoppen. Een belangrijke bevinding was dat mannelijk geslacht en lagere body mass index (BMI) geassocieerd waren met langdurige *drug survival*. De bevinding dat mannen een langere *drug survival* hebben is inmiddels in meerdere onderzoeken gevonden, maar het exacte mechanisme hierachter is onbekend. Het mechanisme ontrafelen zou mogelijk een aangrijpingspunt vormen om de *drug survival* voor een grote groep patiënten te verbeteren; hetzelfde geldt voor BMI. We hebben tevens de eenjaars-*drug survival* van drie biologicals direct vergeleken, en lieten zien dat ustekinumab over het algemeen genomen een betere *drug survival* had dan etanercept en een trend vertoont naar een betere *drug survival* ten opzichte van adalimumab.

Daarnaast vergeleken we de *drug survival* van adalimumab in patiënten met reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en psoriasis. We toonden aan dat patiënten met reumatoïde artritis een kortere adalimumab *drug survival* hebben dan patiënten met psoriasis of de ziekte van Crohn. Deze verschillen zijn te verklaren door diverse factoren zoals eerdere behandelingen met biologicals en ziekte duur tot aanvang van de behandeling. Met de wetenschap dat adalimumab verschillend presteert in deze drie immuungemedieerde ziekten kunnen we concluderen dat resultaten die worden gevonden bij de ene indicatie niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar de andere. Tot nu toe werd dit in de dagelijkse praktijk wel vaak gedaan. Ook worden de nieuwe biosimilars slechts in één indicatie getest alvorens geregistreerd te worden voor verschillende aandoeningen.

Als laatste introduceerden we de *Happy Drug Survival*, waarbij we lieten zien dat het mogelijk is om *drug survival* te combineren met een maat voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (hier: *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Op deze manier geeft *drug survival* een nog breder beeld van de prestatie van een middel. Zoals verwacht had de meerderheid (73%) van de patiënten een slechte DLQI (score > 5, *unhappy*) op het moment van de start van een biological. Van de patiënten die hun biological na een jaar nog steeds gebruikten, rapporteerde 79% een goede DLQI (score ≤ 5, *happy*). Opvallend was dat 20% van de patiënten die het middel na een jaar nog gebruikten een slechte kwaliteit van leven aangaven. Deze laatste groep patiënten heeft meer aandacht nodig in de dagelijkse praktijk, bij voorkeur door vast te stellen wat hun onvervulde behoeften zijn.

OPTIMALISATIE VAN BEHANDELING

Bij sommige patiënten is een biological vanaf het begin niet effectief of verliest het zijn effectiviteit in de loop van de behandeling. Het is belangrijk om de therapie eerst te optimaliseren voordat wordt overgestapt op een andere biological, omdat

er relatief weinig alternatieve behandelingsopties bestaan. Bepaalde behandelstrategieën kunnen de effectiviteit verbeteren, zoals het ophogen van de dosis of het toevoegen van andere medicatie. We onderzochten de meerwaarde en risico's (bijwerkingen) van dosisverhoging van adalimumab en/of het toevoegen van methotrexaat (MTX) in de dagelijkse praktijk. Bij 25% van de patiënten die een episode van adalimumab-dosisverhoging ondergingen verbeterde het klinische effect van de behandeling significant. We adviseren echter om een adalimumab-dosisverhoging slechts gedurende een beperkte periode te proberen bij patiënten met onvoldoende respons op de normale adalimumab-dosis, omdat dit een dure interventie is. Het toevoegen van MTX aan adalimumab was zeer effectief, maar slechts bij een klein deel (9%) van de patiënten. Er werden geen veiligheidsproblemen bemerkt tijdens de studie.

Enkele jaren geleden zijn behandeldoelen (*treatment goals*) geformuleerd. Dit zijn afkappaarden die kunnen worden gehanteerd om het succes van behandeling te kunnen bepalen en waarbij een arts proactief dient te handelen (bijvoorbeeld door medicatie te wijzigen) indien de behandeldoelen niet worden bereikt. Echter, deze behandeldoelen zijn formeel niet in de klinische zorg geïmplementeerd. We onderzochten in hoeverre de huidige zorg al overeenkomt met deze behandeldoelen. Bij controleafspraken waarbij de behandeldoelen niet bereikt waren, werd in 64% geen actie ondernomen door de arts. We moeten dus concluderen dat behandeldoelen in de dagelijkse praktijk niet automatisch door de dermatoloog bij elke patiënt toegepast worden. Deze uitkomst laat ons ook zien dat een substantiële groep patiënten waarschijnlijk onvoldoende behandeld wordt. Implementatie van de behandeldoelen in de huidige zorg zou dit probleem op kunnen lossen. Echter, voordat wordt overgegaan tot implementatie, denken we dat herdefiniëring van de behandeldoelen overwogen moet worden. We zouden onder andere liever een absolute PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), in plaats van PASI₇₅ als eindpunt zien, omdat een absolute PASI minder wordt beïnvloed door baselinemetingen. Daarnaast zouden we graag willen zien dat er strategieën aan de behandeldoelen worden toegevoegd voor patiënten die de behandeldoelen wél behalen.

Het wordt steeds meer erkend dat patiëntgerapporteerde uitkomstmaten belangrijk zijn voor de evaluatie van behandelingen. Tevredenheid van patiënten over de behandeling met door hen gebruikte medicijnen is een dergelijke uitkomstmaat. We hebben dit gemeten met de *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) bij patiënten die zijn behandeld met biologicals. De TSQM geeft inzicht in vier domeinen: tevredenheid over effectiviteit, bijwerkingen, behandelgemak en de algehele tevredenheid van een geneesmiddel. Voor de totale groep van de patiënten die werd behandeld met adalimumab, etanercept of ustekinumab, werd



Juul van den Reek krijgt haar bul van professor Elke de Jong.

in vergelijking met de start van de behandeling na 3-6 maanden op alle domeinen van TSQM een statistisch significante verbetering waargenomen. Patiënten waren uiterst tevreden over de veiligheidsaspecten van biologicals. Wel was er volgens de patiënten nog ruimte voor verbetering op de domeinen 'effectiviteit' en 'behandelgemak'.

BIOMARKERS

Er is een grote behoefte aan (bio)markers die de respons op de behandeling of bijwerkingen bij psoriasispatiënten kunnen voorspellen. We onderzochten of genetische polymorfismen de verschillen in het behandel-effect van adalimumab, etanercept of ustekinumab kunnen voorspellen. De belangrijkste bevindingen van onze studie waren dat heterozygotie (GA) voor een polymorfisme in *CD84* geassocieerd was met een betere respons op etanercept dan de referentiegroep (meest frequente homozygote combinatie, GG); heterozygote dragers van het T-allel van de *IL12B*-variant hadden een betere respons op ustekinumab dan de referentiegroep (CC) en patiënten homozygoot (GG) voor de variant in *TNFAIP3* hadden een slechtere reactie op ustekinumab dan de referentiegroep (TT). In tegenstelling tot de resultaten van andere studies was *HLA-C*06*-dragerschap in ons cohort *niet* geassocieerd met een goede respons op ustekinumab. Het gebruik van farmacogenetische markers zou in de toekomst kunnen leiden tot beter op de patiënt toegesneden therapie.

Als laatste hebben we ons gericht op een biomarker die tot doel heeft de veiligheid van methotrexaat (MTX) te bewaken. MTX is een effectief middel voor psoriasis, maar wordt echter geassocieerd met de ontwikkeling van leverfibrose. Tot voor kort werden er bij iedere patiënt die MTX gebruikt periodiek leverbiopsieën uitgevoerd om tijdens de MTX-behandeling de ontwikkeling van leverfibrose te controleren. Biopsieën zijn echter invasieve procedures die geassocieerd zijn met morbiditeit en mortaliteit. Het detecteren van de ontwikkeling van leverfibrose met markers in het bloed heeft

daarom de voorkeur boven een biopsie. Dit wordt tegenwoordig uitgevoerd door middel van het meten van 'type III-procollageen aminoterminale peptide' (PIIINP), een afbraakproduct van fibronectine. Omdat er weinig bekend is over wat het meten van PIIINP in de dagelijkse praktijk oplevert, vonden wij het zinvol om de PIIINP-metingen en de consequenties hiervan in drie Nederlandse ziekenhuizen te onderzoeken. Van de 183 onderzochte patiënten werd in 78% normale seriële PIIINPs gevonden, waardoor onnodige leverbiopsieën in deze groep konden worden weggelaten. Van alle patiënten met verhoogde seriële PIIINPs had slechts één patiënt (0,5% van alle patiënten) leverfibrose, gedetecteerd middels leverbiopsie. Twee patiënten (1% van alle patiënten) vertoonden tekenen van fibrose op de FibroScan. Veel patiënten bleken leversteatose te hebben, dit werd zowel gezien bij patiënten met hoge PIIINPs, als bij patiënten met normale PIIINPs. Het is bekend dat leversteatose ook een risicofactor is voor leverfibrose. Op basis van onze bevindingen denken wij dat niet alleen MTX een risicofactor is voor leverfibrose bij psoriasispatiënten, maar ook leversteatose, een aandoening die veel voorkomt bij deze patiëntengroep.

CONCLUSIE

Dit proefschrift biedt inzicht in langetermijneffectiviteit, veiligheid en patiëntenperceptie van biologicals bij psoriasis, die relevant zijn voor de dagelijkse klinische praktijk. We hebben aangetoond dat er belangrijke verschillen zijn tussen de prestaties van verschillende biologicals door middel van *drug survival-analyses*. Daarnaast hebben we meer inzicht gegeven in de behandeltevredenheid en kwaliteit van leven van psoriasispatiënten en zijn optimalisatiestrategieën voor behandelingen verkend. Externe validatie van een deel van onze bevindingen (predictoren van *drug survival*, biomarkers) is een belangrijke volgende stap voor implementatie in de klinische zorg. Andere bevindingen kunnen onmiddellijk worden gebruikt om de gezondheidszorg te personaliseren, zoals de kennis over behandeltevredenheid, kwaliteit van leven, *drug survival* en PIIINP.



DERMATOCHIRURGIE

Hoe een stuk oor een neus weer heel maakt

Neusvleugelreconstructie met een samengesteld transplantaat

S. Mylle¹, B. Craggs², I. Blockeel³, L. Vanquickenborne³, M. Rottiers⁴

¹ Studente geneeskunde 3e master, Universiteit Gent

² Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Sint-Vincentius ziekenhuis, Deinze

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, zelfstandig, Deinze

⁴ Anatomopatholoog, afdeling Anatomopathologie, Sint-Vincentius ziekenhuis, Deinze

Correspondentieadres:

Sofie Mylle

E-mail: sofie.mylle@ugent.be

De reconstructie van de drie lagen (huid, fibrofatty tissue en mucosa) van een neusvleugel is een uitdaging voor de dermatochirurg. Behoud van de

3D-structuur met zo min mogelijk donorsitemorbiditeit is niet altijd eenvoudig. Een composite helical graft (samengesteld oortransplantaat) biedt een relatief eenvoudige oplossing.

CASUS

Excisie van een basaalcelcarcinoom (macroscopisch 1 cm²) met vriescoupe bij een 83-jarige vrouw leidde tot een aanzienlijk weefsel- en contourdefect van haar linkerneusvleugel (figuur 1,2).

Een composite helical graft werd gebruikt om het defect te sluiten vanwege de mogelijkheid de neusvleugel 3D te reconstrueren op een 'eenvoudige' manier en zonder verstoring van de nasolabiale plooi, hetgeen soms het geval is bij het gebruik



Figuur 1. Basaalcelcarcinoom op de neusvleugel.



Figuur 2. Status na excisie.



Figuur 3 en 4. Transplantaat direct na inhechten.

van een wangflap. Het defect werd eerst met een sjabloon afgetekend op het contralaterale oor nabij de aanhechting van de helix aan de scalp. Het driehoekvormig transplantaat werd geoogst en de donorsite werd als wigexcisie gesloten. Het transplantaat was een zogenoemd samengesteld transplantaat: het bestond uit twee lagen huid met hier-tussen kraakbeen. Het kraakbeen werd voorzichtig behandeld om luxeren vanuit de 'huid-sandwich' te voorkomen. Hoewel de middelste laag van de

neusvleugel zelf voornamelijk uit fibrofatty tissue bestaat, gaf het gebruik van kraakbeen een zekere stevigheid aan het transplantaat die het inzakken ervan bij inspiratie vermijdt. Bij plaatsing van het transplantaat werd eerst de mucosale zijde gehecht, daarna de externe huidzijde. We probeerden hierbij een zo groot mogelijk contactoppervlakte te creëren tussen recipiënt en het transplantaat om ingroei van nieuwe bloedvaatjes te bevorderen (figuur 3,4). Postoperatief werd een licht compressief vetverband aangebracht en werd patiënte aangeraden de neus warm te houden en niet te roken.

Het transplantaat was eerst spierwit, om in 12-24 uur na de operatie blauw te verkleuren (figuur 5).¹ Dit was -in tegenstelling tot gesteelde of vrije flap-pen- een goed teken aangezien dit wijst op ingroei van nieuwe vaten. Na 3-7 dagen nam het transplan-taat de definitieve roze kleur aan (figuur 6) met fraai aspect ook later postoperatief (figuur 7).

DISCUSSIE

Voor reconstructie van de neusvleugel is de anteri-eure helix, vlakbij de aanhechting van het oor aan de scalp, een betere donorsite dan de oorspronkelijke techniek waarbij het corpus van het oor gebruikt werd: de donorsite geneest beter en de curvatuur is meer geschikt.^{2,3} De helix van het oor is uitermate geschikt om de oorspronkelijke kleur en anatomie van de rand van de neusvleugel zo goed mogelijk na te bootsen.⁴

De ideale diameter van een transplantaat is 1,5 cm. Een maximale diameter van 2 cm wordt aanvaard.¹ Aangezien het transplantaat alleen langs de rand verbinding kan maken met doorbloed weefsel, is die diameter van groot belang voor het vermijden van necrose.



Figuur 5. Blauwe kleur minder dan 24 uur na operatie.



Figuur 6. Een week postoperatief.



Figuur 7. Een maand postoperatief.

Bij grotere defecten van de ala nasi worden voornamelijk kraakbeentransplantaten gecombineerd met onder andere nasolabiale flappen, voorhoofdflappen of septale mucoperichondriale flappen.⁵⁻¹⁰

Bij deze oudere patiënte werd voor een procedure gekozen waarbij het defect in één fase opgevuld kon worden met een korte operatieduur.² Andere voordelen zijn: goede kleur- en contourmatching, vermijden van extra littekens en minder kans op nasale obstructie.¹¹

Bij de beschreven procedure bestaat bij rokers en diabetici een verminderde kans op vaatingroei en neovascularisatie. In zeldzame gevallen kan chondritis of infectie optreden in de donorregio.

CONCLUSIE

De reconstructie van de neusvleugel bij een full-thickness defect blijft een grote uitdaging voor de dermatochirurg. De reconstructie van een defect, kleiner dan 2 cm diameter, werd hier weergegeven met een composite helical graft met fraai esthetisch resultaat zonder grote donorsitemorbiditeit.

LITERATUUR

1. McLaughlin CR. Composite ear grafts and their blood supply. *Br J Plast Surg* 1954;7:274-8.
2. Brown, et al. Composite free grafts of two surfaces of skin and cartilage from the ear. *Ann Surg* 1946;124:1101-7.
3. Argamaso. The ideal donor site for the composite auricular graft. *Br J Plast Surg* 1975;28:219-21.
4. Ozek, et al. Reconstruction of the distal third of the nose with a composite ear-helix free flap. *Ann Plast Surg* 2007;58:74-7.
5. Humphreys et al. Repair of defects of the nasal ala. *Dermatol Surg* 1997;23:335-49.
6. McLaren LR. Nasolabial flap repair for alar margin defects. *Br J Plast Surg* 1963;16:234-8.
7. Drisco B, Shan R. Reconstruction of nasal alar defects. *Arch Facial Plast Surg* 2001;3:91-9.
8. Seluk, et al. Reconstruction of full-thickness nasal alar defects using cartilage-supported nonfolded nasolabial flaps. *J Craniofacial Surg* 2012;23:1624-6.
9. Han, et al. Reconstruction of alar nasi defects in Asian patients. *Arch Facial Plast Surg* 2012;14:312-7.
10. Qian, et al. Repair of full-thickness alar defects. *Dermatol Surg* 2012;38:1639-44.
11. Klinger, et al. Reconstruction of a full-thickness alar wound using an auricular composite graft. *Can J Plast Surg* 2010;18:149-51.

BOEKBESPREKING

De Huid

J.J.E. van Everdingen

Dermatoloog, n.p.

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

Menig dermatoloog heeft de ambitie, een enkeling deed het - de een met meer succes dan de ander - het schrijven van een boek over de huid, bestemd voor het grote publiek. De meest bekende Nederlanders die een poging waagden zijn Max Polano en Jan Bos. Ook Kees-Peter de Roos en ik willen ons na de zomer in dit selecte gezelschap scharen, maar we hebben concurrentie gekregen van een Duitse dermatoloog, Yael Adler. Haar boek *De Huid* is wereldwijd een groot succes, want de rechten zijn inmiddels aan 21 landen verkocht. Op 6 februari 2017 trapte ze in *RTL Late Night* haar Europese tour af en ze kreeg grote boekbesprekingen in landelijke dagbladen. Het NTvDV kan niet achterblijven.

De schrijfrant van Adler is jaloersmakend makkelijk, vlot en leuk. Zij komt met leuke feitjes, zoals "per jaar produceert een mens 11 km aan talgskliertjes" en "zoenen is de beste manier om je lippen in te vetten". Daarbij wordt namelijk "talg van de rand van de lip over het lippenrood verdeeld, de lipdoorbloeding verbeterd en bovendien het immuunsysteem versterkt". En ze weet ons vak goed te verkopen. De huid is met alle tastzintuigen het grootste geslachtsorgaan. En seks is goed voor je huid. Om dat te staven haalt ze een onderzoek aan waaruit blijkt dat vrouwen minder vaak last hebben van depressie als ze onbeschermd met hun partner seks hebben. Daarbij wordt namelijk een deel van de geslachtshormonen (testosteron en oestrogenen) die in sperma zitten, via het slijmvlies van de vagina opgenomen, zodat ze in de bloedsomloop van de vrouw hun werking kunnen doen. Als de laatste vrijpartij dan alweer enige tijd achter haar ligt, nemen de depressieve gevoelens toe. En de auteur neemt geen blad voor de mond als ze haar mening geeft: "uit dermatologisch oogpunt behoren zonnebanken te worden verboden". En: "Inmiddels zal je vast ook duidelijk zijn geworden waarom crèmes en zalfjes niets tegen cellulitis kunnen uitrichten, of ze nou goedkoop zijn of schandalig duur. Ze trekken niet genoeg in en komen zeker niet diep genoeg in het vetweefsel om een weerbarstig en onbemind vezelnetwerk recht te breien. Dat lukt zelfs dure



*Auteur: Yael Adler
Uitgever: Luitingh-Sijthoff
ISBN 978-90-24573-30-1
Prijs: € 18,99*

medische invasieve behandelingen met lasers, radiofrequenties, het bevriezen van vet, vetoplossende injecties en ultrasone pulsen amper."

Veel mensen zullen dit boek lezen. Op welke vragen moet de dermatoloog zich voorbereiden als iemand op het spreekuur komt die dit boek heeft gelezen? Bij striae schrijft zij: "Om de huid genoeg bouw-materiaal te geven voor elastische vezels, moeten bovendien de microvoedingsstoffen in het bloed op peil zijn. Je huidarts kan dit meten, en zo nodig andere eetgewoonten of voedingssupplementen aanraden." Ze schrijft niet wat een dermatoloog moet meten. Eerlijk gezegd zou ik het niet weten. Een andere opmerkelijke uitspraak: Baby's mogen van Adler niet met olie worden ingesmeerd. Dat komt neer op het opzettelijk toebrengen van lichamelijke letsels, want een baby kan er volgens haar heel veel vocht mee kwijtraken. "Een betrouwbaardere



De meerderheid van de bevolking loopt met te lage vitamine D-spiegel, zelfs 's zomers, en zelfs mensen die regelmatig buiten zijn zoals tennisleraren, tuinmannen en zeilers.

manier om een droge huid te voeden is door een vethoudende crème of, zalf of lipolotion te gebruiken." Aan het eind van haar boek komt ze nog met een andere verrassing: "Veel mensen lopen met *Candida* rond zonder er ziek van te worden, maar juist bij gevoelige types als mensen met atopisch eczeem is hij vaak in grote hoeveelheden aantoonbaar. Het terugdringen van *Candida albicans* gaat in veel gevallen gepaard met genezing van netelroos. Ontlastingsonderzoek is bij netelroos dus beslist zinvol." Dat is ook iets waar de gemiddelde Nederlandse dermatoloog anders over denkt. Een andere opmerkelijke uitspraak luidt: "Het antibooskijkeffect van botox wordt ook in de psychiatrie toegepast, door botulinetoxine als antidepressivum te injecteren. Daarbij gaat het vooral om de terugmelding van de fronspijeren aan de hersenen. Als je de mogelijkheid tot fronsen ontnemt, denken de hersenen: O fijn, er is niets meer om boos over te zijn, dan kan ik gewoon weer gelukkig zijn! Dit effect kun je ook zelf uitproberen. Als je veel glimlacht, zelfs als je daar eigenlijk niet voor in de stemming bent, zul je je uiteindelijk beter voelen".

Terwijl ik dit tik, kijk ik met een half oog naar televisie en hoor ik een reclamestem zeggen "De huid kent op iedere leeftijd andere behoeften. Daarom heeft Biodermal voor iedere leeftijd een Anti Age product; deze sluiten perfect aan bij de behoeften

van je huid op een bepaald moment". Waar Adler echt in uitpakt is de cosmetica-industrie. "Die verkoopt ons niet alleen allerlei rampproducten, maar heeft ook meteen nieuwe paraat om de schade te herstellen die ze eerder met zeepjes en schuimsels heeft aangericht. De ironie wil dat er hele verzorgingslijnen met dat doel zijn samengesteld: eerst ontvetten met zeep, dan gezichtslotion om de huid te toniseren" – wat zo veel wil zeggen als 'versterken' of 'vitaliseren', ook zo'n verzinsel van de cosmetica-industrie - en tot slot een crème om de huid te voeden en vocht in te brengen." Ze houdt erg van vitamine D en stelt dat de meerderheid van de bevolking met een te lage vitamine D-spiegel rondloopt, zelfs 's zomers, en zelfs mensen die regelmatig buiten zijn zoals tennisleraren, tuinmannen en zeilers (figuur). Ik heb het gevoel dat ze de hele bevolking wil drogeren met vitamine D. Ze vergeet dat mensen vroeger ook overleefden zonder ooit een extra vitamientje te hebben ingenomen.

Maar wie deze paar uitglijers voor lief neemt en zich niet stoort aan enkele woorden die ongelukkig zijn vertaald (huidbloesems, plaatsloos (atopisch) eczeem en melkschurft (waarmee dauwworm wordt bedoeld) geniet vooral van de ludieke lofzang op ons mooiste orgaan, inclusief alle oorsmeer, zweet, schilfers, snot, talg en tenenkaas.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma: zeldzaam en infaust

D. Beemer-Kraag¹, E.H. Jaspars², A.H. Preesman¹, R.I.F. van der Waal¹

¹ Afdeling Dermatologie, Tergooi, Hilversum/Blaricum

² Afdeling Pathologie, Tergooi, Hilversum/Blaricum

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

Tergooi Hilversum/Blaricum

E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

BLASTAIR PLASMACYTOÏD DENDRITISCHE CEL NEOPLASMA (BPDCN)

In Tergooi zagen wij in een jaar tijd twee patiënten met een zeldzaam neoplasma. De eerste patiënt betreft een 81-jarige man met blanco medische

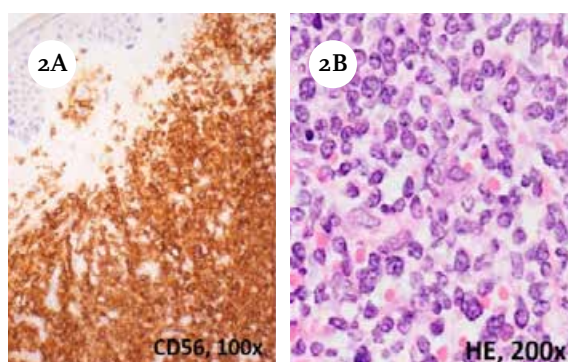
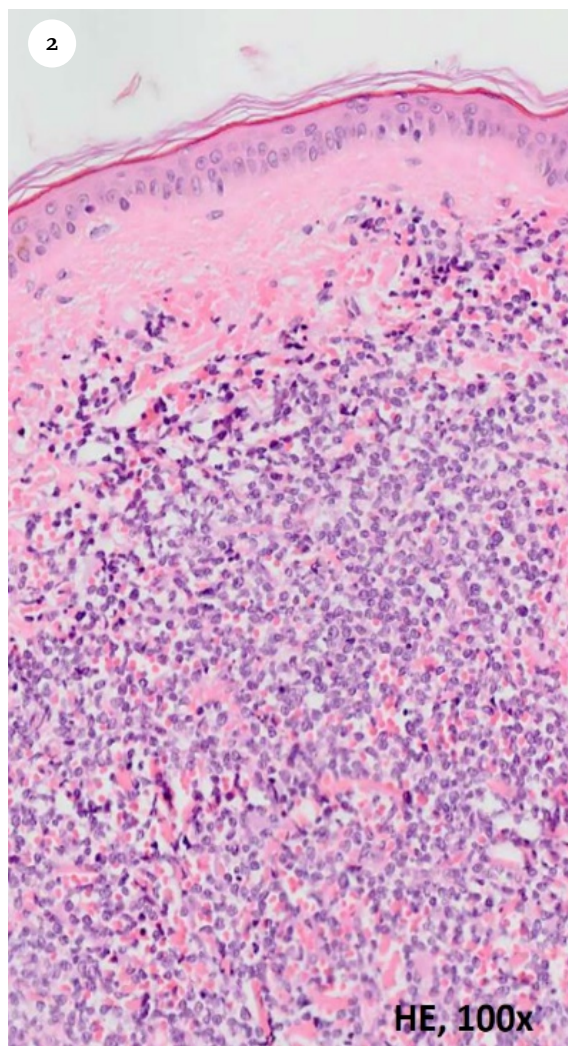


Figuur 1. Ronde, donkerrode plaques op de borst bij patiënt 1.

voorgeschiedenis. Hij presenteerde zich met sinds een jaar bestaande, uitbreidende asymptomatische huidafwijkingen op de romp en had geen andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek werden verspreid over de ventrale zijde van de romp meerdere paarsrode symmetrisch ronde plaques gezien met een diameter tot 6 cm, zonder wegdrubbare roodheid daarin (figuur 1). Op de buik en de laterale zijde van het rechterbovenbeen bestonden beige-bruine plaques die meer in de huid gelegen waren. Microscopisch onderzoek van het huidbiopt toonde een dicht dermaal infiltraat van atypische cellen met middelgrote onregelmatige kernen met blastair aspect (figuur 2 met detail in figuur 2A), suggestief voor een lokalisatie van cutane leukemie. Hematologische work-up toonde echter in het perifere bloed anemie, trombopenie en een neutropenie met tekenen van dysmyelopoiesis in perifere leukocyten en het beenmergaspiraats liet een normocellulair beeld zien met uitsluitend geringe dysplastische kenmerken.

Verder toonden de atypische cellen van het infiltraat in de huid een opmerkelijk immuunfenotype, waarbij geen B- of T-celreceptoren, noch myeloïde-markers konden worden aangetoond, maar wel een sterke expressie van CD56 (figuur 2B), CD4, CD43 en CD123, passend bij een blastair plasmacytoïd dendritisch cel neoplasma (BPDCN), een maligne woekering van zeer specifieke immuunmoduleerende (dendritische) cellen. Gezien de zeer slechte prognose van BPDCN en niet te verwachten duurzame reactie op chemotherapie, werd besloten tot beleid waarbij patiënt in redelijke conditie blijft. Deze behandeling bestond uit een lage dosis prednisolon, later gevolgd door palliatieve radiotherapie. Inmiddels is patiënt overleden.

De tweede casus betreft een vrouw van 62 jaar met blanco voorgeschiedenis. Zij had sinds enkele weken een progressieve irriterende laesie op de rug. Ze had geen andere klachten. Links op de rug zagen we een erythemateuze tumor met rondom



Figuur 2, 2A en 2B. H&E-beeld en sterke CD56-expressie van patiënt 1.

een diffuus geïnfiltreerd gebied (figuur 3). Onder DD dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoidose of een lymfoom werd gebiopteerd. Ook hier leidde het histologisch onderzoek en de karakteristieke bevindingen bij immuunfenotypering tot de diagnose BPDCN. Ook deze patiënt is vervolgens naar de hematoloog doorverwezen. Laboratoriumonderzoek liet geen noemenswaardige afwijkingen zien. Beenmergmorfologie toonde geen aanwijzingen voor lokalisatie van een lymfoblastaire of plasmablastaire dendritische celneoplasmie, noch voor MDS



Figuur 3. Patiënt 2 met erythemateuze tumor op de rug.

of AML. Immunofenotypering en cristaabiopt waren niet afwijkend. Op CT-hals, thorax en abdomen werden geen evidente afwijkingen gezien. Patiënte werd verwezen naar een tertiair centrum voor een second opinion ten aanzien van de behandeling. Radiotherapie of systemische therapie worden nog overwogen.

BESPREKING

Het BPDCN is een zeldzame, agressieve hematologische maligniteit met een infauste prognose. BPDCN vormt 0,44% van de hematologische maligniteiten in het algemeen en 0,7% van hematologische maligniteiten in de huid. De mediane leeftijd is 65-67 jaar met een man:vrouw-verhouding van 2,5:1. Bij 80% van de patiënten met BPDCN komen cutane manifestaties voor met of zonder beenmergbetrokkenheid en/of lokalisatie in het perifere bloed. Huidafwijkingen kunnen bestaan uit bruinviolette/hematoomachtige maculae, plaques en tumoren. Daarnaast wordt er vaak een cytopenie, lymfadenopathie en/of splenomegalie gezien. 10-20% van BPDCN-patiënten heeft een voorgeschiedenis van MDS, CML, CLL of AML. Uit therapeutisch oogpunt kan chemotherapie, allogene hematopoëtische celtransplantatie of radiotherapie worden overwogen, maar het effect daarvan is zeer beperkt.

SUMMARY

Two patients are presented with cutaneous lesions leading to the diagnosis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). BPDCN is a rare, aggressive hematologic malignancy with infaust prognosis. Management is often limited to palliative therapies.

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Een zadelneus afgebeeld als uiting van congenitale syfilis

J. Toonstra, M.B. Crijns

¹ Dermatoloog, Amersfoort

² Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Correspondentieadres:

Johan Toonstra

E-mail: johan.toonstra@gmail.com

Wie de recente boeiende tentoonstelling over De Lairese in Rijksmuseum Twente heeft bezocht (10 sept 2016 t/m 22 januari 2017) heeft daar een portret van de hand van Rembrandt van De Lairese kunnen zien waarop deze staat afgebeeld met de duidelijk zichtbare kenmerken van een zadelneus door aangeboren syfilis (figuur 1 en 2).

Gerard de Lairese (1641-1711) was in de laatste decennia van de zeventiende eeuw de belangrijkste schilder in de Nederlanden. Vanuit zijn geboortestad Luik, waar vandaan hij moest vluchten, kwam

hij via Utrecht in 1665 aan in Amsterdam waar hij ook Rembrandt bezocht in diens atelier. Deze schilderde zijn portret toen De Lairese 24 jaar oud was in grove penseelstreken waarin het aangetaste gelaat niet mooier wordt voorgesteld dan het in werkelijkheid is. Op het zelfportret dat De Lairese ongeveer tien jaar later maakt, zijn deze misvormingen duidelijk weggelaten (figuur 3).

Volgens de catalogus van de expositie schildert De Lairese tussen 1665 en 1690 voor schatrijke Hollandse regenten honderden historiestukken, portretten, wanddecoraties, plafondstukken en toneeldecors. "De onderwerpen die De Lairese verbeeldt, zijn bijna altijd ontleend aan de antieke mythologie en de geschiedenis. Zijn composities zijn perfect, zijn figuren sterk geïdealiseerd en zijn palet is helder en kleurrijk. Met fluwelen toets paart hij een uiterst verfijnde stofuitdrukking aan het grote gebaar van de klassieke meesters van de Italiaanse Renaissance en het Franse Classicisme.



Figuur 1. Portret van Gerard de Lairese, geschilderd door Rembrandt van Rijn (1665). Doek 112,4 x 87,6 cm. The Metropolitan Museum of Art, New York.



Figuur 2. Detail van het gelaat van De Lairese met ingezonken neus.

Zijn stijl wordt door talrijke schilders bewonderd en nagevolgd. Op het toppunt van zijn roem wordt Gerard De Laireesse door het noodlot getroffen, in 1689 wordt hij plotseling blind als gevolg van de syfilis. Belemmerd om ooit nog te kunnen schilderen, gaat hij schrijven en verkondigt hij het ideaal van de klassieke schoonheid. Zo ontwikkelt hij zich in de laatste twintig jaar van zijn leven tot de meest invloedrijke kunstpedagoog die Nederland ooit heeft voortgebracht".

De biograaf en tijdgenoot Arnold Houbraken (1660-1719) had zich laten vertellen dat toen De Laireesse net in Amsterdam was komen wonen en zich bij de kunsthandelaar Gerrit Uilenburg meldde, twee daar aanwezige schilders "hem, van wege zyn misselyk figuur, verzet stonden aan te kijken". Ook schreef Houbraken dat eens in een kroeg de schilder Emanuel de Witte De Laireesse had beledigd met zijn (gebrek aan) neus, " 't welk Lares euvel opnam". Houbraken vond de belediging nogal bot tegenover de arme De Laireesse, "want de Venusziekte had zijn neus dus wanstallig niet herschept, maar hy was met dezelve dus geboren, als my gebleken is aan zyn afbeeldzel door hem zelf geschildert toen hy 17 jaren oud was".¹

In 1729 memoreerde de biograaf Jacob Campo Weyerman nog eens dat De Laireesse een "misse-lijke platte kalamuksche tronie" had. Onvriendelijk voegde hij eraan toe: "hij was nog minder geneust als een Bolonees schoothondje, en kon gemakkelijk in de monsterring doorgaan van een onderdaan van den koning der Menschen-eters".¹



Figuur 3. Zelfportret van De Laireesse uit circa 1675, aanwezig op de expositie. Hier zijn de misvormingen keurig weggemoffeld. Uffizi, Florence.

Op het schilderij *De Waarzegster* van George de la Tour (1593-1652) is een oudere vrouw afgebeeld met een prominere voorhoofd en terugwijkende neusrug (figuur 4). De diepe groeven rond de mond pas-



Figuur 4. George de la Tour (1593-1652). *De Waarzegster* circa 1630-1635. Doek 102 x 123 cm. Metropolitan Museum of Art, New York.

sen ook bij een congenitale syfilis. Zij leest de hand van een jongeman en voorspelt de toekomst terwijl haar drie jonge medeplichtigen hem stiekem allerlei kostbaarheden ontfutselen. Volgens Dequeker betreft het ook een geval van congenitale lues.²

CONGENITALE SYFILIS

Huidverschijnselen kunnen bij congenitale syfilis bij de geboorte aanwezig zijn in de zin van confluërende maculeuze exanthenen, vaak gelokaliseerd op handpalmen en voetzolen (syphilis congenita praecox). Daarvoor werd ook de term pemphigus syphiliticus wel gebruikt. Andere kenmerken zijn: een snuffelneus, conjunctivitis, slijmvliespapels in de mond en vochtige papels rond de anus volgens het *Leerboek Geslachtsziekten* van Prakken uit 1948.³ Men spreekt van syphilis congenita tarda wanneer de verschijnselen tegen de schoolleeftijd of later ontstaan. De belangrijkste stigmata zijn: verdikte prominerende tubera frontalia, sabelbenen, een zadelneus, hutchinsonstanden, littekens rond de mond en verdikte claviculae (figuur 5). Een zadelneus is een gevolg van destructie van het neusskelet door een gummateuze osteomyelitis, waardoor de neusrug inzakt en de neusgaten min of meer naar voren gericht zijn. Niet zelden is er dan ook een perforatie van het verhemelte (meestal palatum molle) bij aanwezig. Volgens Prakken kan men patiënten met aangeboren syfilis herkennen aan hun gezichtsuitdrukking (facies syphilitica).³

LITERATUUR

1. Crijns MB, Leeuwen R van. *Huidziekten in de beeldende kunst*. Glaxo Zeist, 1992:65-7.
2. Dequeker J. *De kunstenaar en de dokter. Anders kijken naar schilderijen*. Uitgeverij Davidsfonds, Leuven, 2006:92-3.
3. Prakken JR. *Leerboek der geslachtsziekten*. Scheltema en Holkema, Amsterdam, 1948:118-23.



Figuur 5. Oude afbeelding met 'Hereditary or Congenital Syphilis' via de site drtenge.com.

ANTWOORDEN DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

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

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING

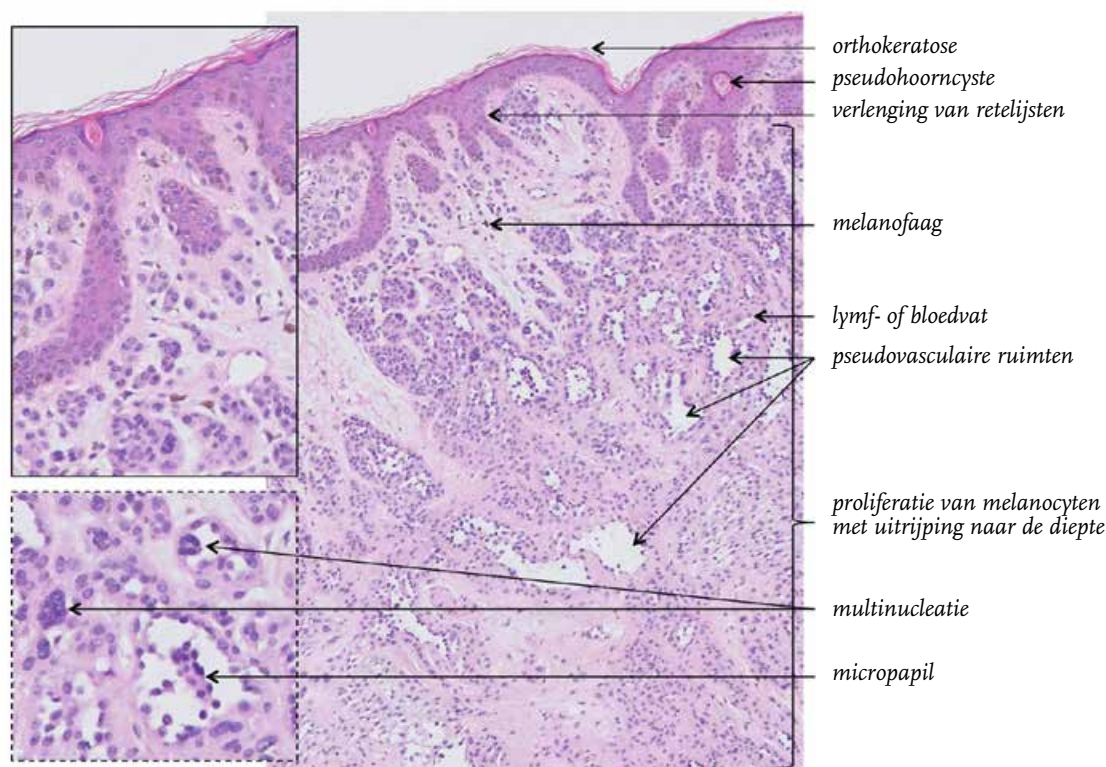
(Zie figuur 2) De epidermis toont verlenging van smalle retelijsten met een normale bouw en differentiatie van de keratinocyten en orthokeratotische verhoorning. Er worden enkele pseudohoorn cysten gezien. De dermis wordt vrijwel volledig ingenomen door een proliferatie van melanocyten die oppervlakkig overwegend in nesten zijn gelegen maar naar de diepte een meer diffuse ligging tonen. De melanocyten hebben regelmatige, ronde tot rondovale celkernen, sommige met kernvacuolen en verspreid met multinucleatie. Er is verkleining van kernen en verruiming van bleek, eosinofiel cytoplasma naar de diepte, passend bij uitrijping. Verspreid in de laesie wordt holtevorming gezien, waarbij de holtes bekleed worden door melanocyten met iets donkerdere (hyperchromatische) kernen die enigszins uitpuilen in het lumen (hobnailing) en daarbij op sommige plaatsen micropapillen vormen. In de papillaire dermis zijn enkele melanofagen aanwezig (pigmentincontinentie).

DIAGNOSE

Dermale melanocytaire naevus.

BESPREKING

Melanocyten ontwikkelen zich tijdens de vroege embryonale fase in de neurale lijst. De meeste melanocyten migreren daarna naar de huid, maar een kleiner aantal wordt uiteindelijk aangetroffen in onder andere de hersenvliezen, het oog, het binnenoer en in het kapsel van lymfklieren. De melanocyten die in de huid terechtkomen, migreren via de dermis naar de epidermis aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap. De meeste melanocyten komen daarbij te liggen in de basale laag van de epidermis en in de bulbus van haarfollikels. Een klein aantal blijft echter aanwezig in het dermale bindweefsel. Melanocyten zijn lang levende cellen en derhalve is de delingsactiviteit zeer laag. De functie van melanocyten is het produceren van melaninepigment voor het beschermen van de huid tegen schade van buiten, zoals UV-staling.



Figuur 2.

Het ontstaan van melanocyttaire naevi is niet geheel duidelijk. Gedacht wordt dat de meeste naevi ontstaan in het epidermale-dermale grensvlak waarbij de melanocyten op een lentigineuze wijze prolifereren (lentigo simplex) en/of samenklonteren tot nesten (melanocyttaire grensvlaknaevus). Vervolgens kunnen melanocyten 'afdruppelen' van het grensvlak waarbij ze deels in de papillaire dermis terechtkomen (samengestelde melanocyttaire naevus). Eenmaal in de dermis treedt proliferatie en migratie op, vaak tot in de reticulair dermis. Tijdens de volgende fase komt er een einde aan het prolifereren van de melanocyten en zullen de melanocyten geleidelijk involueren. Dit proces kan vele jaren duren. Dikwijls blijft in tweede instantie alleen de dermale component over: de (intra)dermale melanocyttaire naevus. Uiteindelijk kan ook de dermale component verdwijnen. Onder invloed van omgevingsfactoren, zoals zonlicht, kunnen de melanocyten echter weer geactiveerd worden waarbij de melanocyten opnieuw kunnen prolifereren: benigne, dysplastisch of maligne.

De melanocyten van een dermale melanocyttaire naevus liggen in nesten, strengen of velden, waarbij er een duidelijk verschil zichtbaar is tussen de melanocyten in de oppervlakkige dermis en de melanocyten in de diepe dermis. Deze laatste tonen verkleining van celkernen en afname van melanineproductie naar de diepte toe. Dit fenomeen wordt uitrijping genoemd. Deze term is enigszins verwarrend omdat de melanocyten naar de diepte toe niet verder differentiëren (zoals wordt gesuggereerd) maar juist functieverlies tonen en kleiner worden, een soort van atrofie. Andere kenmerken die aangetroffen kunnen worden in de dermale component van een melanocyttaire naevus zijn multinucleatie, kernvacuolisatie, inclusie van vetcellen en 'neurotisie'. In het laatste geval krijgen de melanocyten een fijndraderig cytoplasma en een gebundelde ligging waardoor ze morfologisch op cellen van een neurofibroom of schwannoom gaan lijken. In sommige gevallen kan ook vorming van pseudovasculaire ruimten optreden, zoals uitgebreid aanwezig in de casus. Dit is vermoedelijk een artefact bij de bewerking van het materiaal door cohesieverlies van de melanocyten. Indien dit zeer prominent aanwezig is, kan een vasculaire laesie in de differentiële diagnose staan. In die gevallen helpt immunohistochemie, bijvoorbeeld door het aantonen van melanocyten met SOX10.

In samengestelde en dermale melanocyttaire naevi kunnen epidermale veranderingen optreden, zoals verlenging van rete-lijsten, papillomatose, hyperkeratose en vorming van pseudohoorn-cysten. Indien deze veranderingen zeer uitgesproken zijn, betreft het een papillomateuze naevus waarbij het klinische en het histologische beeld op een verruca seborrhoea lijkt. Dermale veranderingen kunnen bestaan uit fibrose, toename van vaatjes en (in lang bestaande laesies) uit degeneratieve veranderingen zoals calcificatie, soms zelfs met vorming van kraakbeen of bot (osteonaevus van Nanta).

Andere vormen van benigne dermale melanocyttaire proliferaties betreffen onder andere blue naevi en dermale melanocytosen. Blue naevi zijn te herkennen aan (diep) dermaal gelegen spoelvormige melanocyten met een overmatige hoeveelheid melaninepigment in het cytoplasma (klinisch verklarend voor de blauwe kleur). Dermale melanocytosen zijn vlakke hyperpigmentaties die ontstaan door aanwezigheid van spaarzame dermaal gelegen melanocyten met een langgerekt, dendritisch aspect. Het verschil tussen deze specifieke aandoeningen, waartoe de mongolen-vlek en de naevi van Ota en Ito behoren, kan met name klinisch worden gemaakt. Soms komen deze aandoeningen voor in combinatie met een blue naevus. Het idee is dat deze laesies niet ontstaan vanuit gemigreerde melanocyten uit de epidermis, zoals hierboven besproken, maar uit achtergebleven dermale melanocyten.

Tabel. Dermale melanocyttaire naevus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Papel	Dermale proliferatie van melanocyten
Verruceuze veranderingen	Verlenging van rete-lijsten, papillomatose, hyperkeratose en aanwezigheid van pseudohoorn-cysten
Bruine kleur	Toename van melaninepigment, gelegen in melanocyten/ melanofagen
Erytheem/ kommavaatjes (bij dermatoscopie)	Toename van capillairen

LITERATUUR

- Massi & LeBoit. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*, 2nd edition, Springer 2014.
- Mooi & Krausz. *Pathology of melanocytic disorders*, 2nd edition, Taylor & Francis Ltd 2007.

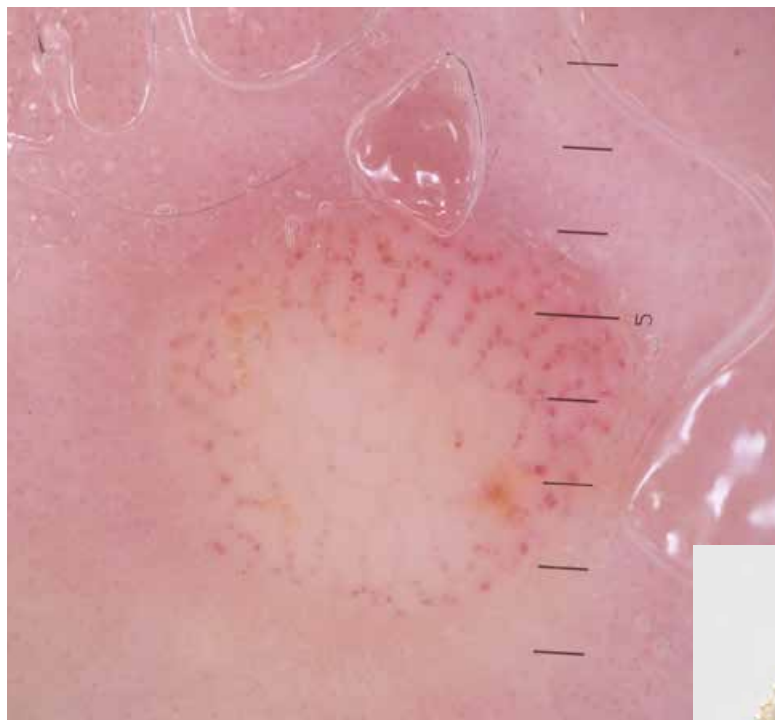
DERMATOSCOPIE

Antwoord

1. Bij dermatoscopie worden er geen melanocytair kenmerken gezien. Er is een monomorf beeld van een zelfde type lineair gerangschikte vaatstructuren, ook wel *string of pearls* genoemd. Tezamen vormen deze een vasculair reticulair netwerk. Het reticulair patroon is centraal minder goed zichtbaar door een drukartefact.
2. De diagnose is *clear cell acanthoma* (CCA). Dit is een zeldzame, benigne, langzaam groeiende, epidermale tumor, voor het eerst beschreven door Degos in 1962. CCA ontstaan vaak rond het zestigste levensjaar aan de onderste extremiteiten als solitaire, rozerode papels variërend van 3-20 mm in diameter, soms met collarette schilfering. De diagnose van een CCA kan lastig zijn. Zo werden bij onze casus een granuloma pyogenicum, dermale naevus, geïrriteerde verruca seborrhoea, dermatofibroom, basaalcelcarcinoom en een amelanotisch melanoom overwogen. Het dermatoscopische beeld is echter zeer specifiek met de typische *string of pearls* en geeft bij deze casus de doorslag om de diagnose definitief te kunnen stellen. In de literatuur wordt een variatie van verschillende vasculaire structuren beschreven, zoals rode dots, globules en glomeruloïde structuren.¹⁻³
3. Het beleid is expectatief. Patiënt werd gerustgesteld. Een klassieke CCA kan op basis van het dermatoscopische beeld goed worden onderscheiden van andere laesies en tumoren. Dermatoscopie kan in dit geval een eventuele biopsie of chirurgische excisie voorkomen.

LITERATUUR

1. Lyons G, Chamberlain AJ, Kelly JW. Dermatoscopic features of clear cell acanthoma: five new cases and a review of existing published cases. *Australas J Dermatol* 2015;56:206-11.
2. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:377-86.
3. Çetinözman F, Jansen P, Willemze R. Clear cell acanthoma on the dorsum of the hand. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:378-80.



Figuur 1. Dermatoscopisch beeld.

NB. Gelieve niet te hard met de dermatoscoop op de laesie te duwen, aangezien het vasculaire patroon dan niet meer goed zichtbaar is.



Figuur 2. String of pearls.