

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



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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. 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

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

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Nascholing Geriatrie dermatologie 458

PROGRAMMA

460

ARTIKELN

Veranderingen in de ouder wordende huid 463
Therapeutische en ethische aspecten van dermato-oncologie bij de oudere 470
Lokale behandeling van ulcera 474
Contactallergie bij de geriatrie patiënt 477
Polyfarmacie bij ouderen 479

DIAKLINIEK

Een Hongaarse rollercoaster 482
Je bent jong en je wilt... een gave huid! 483
Fotosensitief eczeem bij een moestuinhouder? 485
Een cellulitis met een maligne staartje 488
Jeuk in het verpleeghuis: nonbulleus cutaan pemfigoïd of scabiës? 490
Van leiomyoom tot renaalcelcarcinoom 493
Zeldzaam subtype van congenitale ichthyosis: ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS) 495
Incontinentia pigmenti 498

ARTIKELN

Anogenitale dermatosen bij ouderen 501
Sclerodermie, een teken van veroudering 507
Erythrodermie en paraneoplastische dermatosen 515

VERENIGINGSNIEUWS

Zonder context geen bewijs? 519

IN MEMORIAM

Dr. Pieter C. van Voorst Vader 1946-2017 523

AFBEELDING OMSLAG

Dit kunstwerk 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.

TEN GELEIDE

Nascholing

Geriatrische dermatologie

Het Bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 24e nascholingscursus op donderdag 9 en vrijdag 10 november 2017 in Utrecht.

Het thema van deze tweedaagse is Geriatrische Dermatologie. De oudere, vaak kwetsbare patiënt met jeuk, huidkanker, uitgebreide polyfarmacie en comorbiditeiten: dagelijks ervaren we de invloed van de vergrijzing op onze patiëntenpopulatie. De benadering van de geriatrische patiënt vraagt inzicht in de psychologie van het ouder worden en inachtneming van ethische naast praktische aspecten bij de behandelkeuze. Hoe groot is deze patiëntengroep en wat kunnen we verwachten in de toekomst? Hoe veroudert de huid en welke klachten heeft dat tot gevolg? Wat zijn veel voorkomende en specifieke dermatosen?

In de welhaast buitenaardse ambiance van Supernova in Utrecht nemen gerenommeerde sprekers van eigen bodem(s) u mee op een reis door de tijd!

Op donderdagavond zal een geweldig feest met walking dinner en live muziek niet ontbreken in Citysense in Utrecht.

Wij hopen u in grote getale te ontmoeten in Utrecht.

Namens het bestuur van de SNNDV,
Colette van Hees
Voorzitter

HOOFDSPONSORS

AbbVie, Celgene, Galderma, Janssen, Leo, Novartis

ORGANISATIE

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

LOCATIE

Congrescentrum Supernova/
Jaarbeurs – Utrecht
Jaarbeursplein – 3521 AL Utrecht
Tel.: 31-30-295 58 81
Website: www.jaarbeurs.nl/
Supernova/Utrecht

BESTUUR

Voorzitter:
Drs. Colette van Hees
Secretaris:
Prof. dr. Hilde Lapeere
Penningmeester:
Drs. Raf Lijnen
Algemene leden:
Dr. Veronique Meuleman
Drs. Patrick Kemperman
Dr. Martina van Geel-Kucharekova
Dr. Olivier Aerts
Dr. Caroline Van den Keybus

SECRETARIAAT

Prof. dr. Hilde Lapeere
UZ Gent
de Pintelaan 185
9000 Gent – België
E-mail: hilde.lapeere@Ugent.be

CONGRESBUREAU

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

PROGRAMMA**DONDERDAG 9 NOVEMBER 2017**

10.00 – 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 – 13.00 uur	Workshops Haren <i>Veronique Meuleman</i> E-compendium voor dummies <i>Hans Demeijer</i> Chirurgie bij oudere patiënten <i>Geert Bieseman</i> Dermoscopie pigmentletsels <i>Nicole Kukutsch en Wilma Bergman</i>
13.00 – 13.55 uur	Lunch en inschrijving
13.55 – 14.00 uur	Opening
Voorzitters:	<i>Raf Lijnen en Caroline Van den Keybus</i>
14.00 – 14.30 uur	Fysiologische huidveranderingen bij de oudere <i>Satish Lubeek</i>
14.30 – 15.00 uur	Geriatrische dermatologie: effect van getallen <i>Tamar Nijsten</i>
15.00 – 15.30 uur	Oncologie bij de oudere, geen standaard zorg <i>Nicole Kelleners-Smeets</i>
15.30 – 16.00 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Patrick Kemperman en Olivier Aerts</i>
16.00 – 16.30 uur	Het oude rode been <i>Tim Wentel</i>
16.30 – 17.00 uur	Lokale behandeling van ulcera <i>An Bervoets</i>
17.00 – 17.30 uur	Contactallergie bij de geriatrische patiënt <i>Hilde Lapeere</i>
19.30 uur	Avondprogramma

VRIJDAG 10 NOVEMBER 2017

Voorzitters	<i>Patrick Kemperman en Hilde Lapeere</i>
09.30 – 10.15 uur	Polyfarmacie bij ouderen, aandachtspunten voor de dermatoloog <i>Carolien van der Linden</i>
10.15 – 10.45 uur	Psychologische aspecten bij ouderen <i>Nele Van Den Noortgate</i>
10.45 – 11.15 uur	Zin en onzin van voedingssupplementen in de preventie van huidveroudering <i>Jo Lambert</i>
11.15 – 11.45 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Colette van Hees en Olivier Aerts</i>
11.45 – 12.30 uur	Veroudering van het immuunsysteem jeukt <i>Bing Thio</i>

12.30 – 13.30 uur	Lunch
Voorzitters:	<i>Martina van Geel-Kucharekova en Caroline Van den Keybus</i>
13.30 – 15.00 uur	Diakliniek
15.00 – 15.30 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Raf Lijnen en Veronique Meuleman</i>
15.30 – 16.00 uur	Anogenitale dermatosen bij ouderen <i>Eric van der Snoeck</i>
16.00 – 16.30 uur	Specifieke dermatosen bij de geriatrische patiënt <i>Valerie Verstraeten</i>
16.30 – 17.00 uur	Erythrodermie en paraneoplasie <i>Vigfus Sigurdsson</i>
17.00 – 17.05 uur	Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium

SPREKERS

Dr. An Bervoets
Dienst Dermatologie
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
an.bervoets@uantwerpen.be

Hans Demeijer
Trainer
CT Interactive bvba
Mosseveldstraat 34a
9290 Overmere
België
v-hansd@microsoft.com

Drs. Satish Lubeek
Afdeling Dermatologie
Radboud UMC
René Descartesdreef 1
6525GL Nijmegen
Nederland
satish.lubeek@radboudumc.nl

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

Prof. dr. Jo Lambert
Afdeling Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
Jo.lambert@uzgent.be

Prof. dr. Hilde Lapeere
Afdeling Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
Hilde.lapeere@uzgent.be

Dr. Carolien van der Linden
Klinisch geriater/klinisch farmacoloog
Catharina Ziekenhuis
Postbus 1350
5602 ZA Eindhoven
Nederland
carolien.vd.linden@catharinaziekenhuis.nl

Prof. dr. Tamar Nijsten
Afdelingshoofd Dermatologie
Erasmus MC
Burg. 's Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
Nederland
t.nijsten@erasmusmc.nl

Prof. dr. Nele Van Den Noortgate
Afdeling Geriatrie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
Nele.VanDenNoortgate@uzgent.be

Dr. Vigfus Sigurdsson
Polikliniek Dermatologie
UMC Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland
v.sigurdsson@umcutrecht.nl

Dr. Eric van der Snoek
Afdeling Dermatologie en Venereologie
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
e.vandersnoek@erasmusmc.nl

Dr. Bing Thio
Afdeling Dermatologie
Erasmus MC
Postbus 2040
3015 CE Rotterdam
Nederland
h.thio@erasmusmc.nl

Dr. Valerie Verstraeten
Afdeling Dermatologie
MUMC
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland
valerie.verstraeten@gmail.com

Drs. Tim D. Wentel
Dermatoloog
Pellegrinus Kliniek
Laan van Bol'Es 3f
3122 AE Schiedam
Nederland
Info@ntcmedical.nl

ARTIKELN

Veranderingen in de ouder wordende huid

S.F.K. Lubeek

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen en Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk

*Correspondentieadres:
Dr. Satish Lubeek
Radboudumc
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: satish.lubeek@radboudumc.nl*

Huidveroudering heeft invloed op de verschillende functies van de huid en hangt nauw samen met het (makkelijker) ontstaan van verschillende huidproblemen, zoals xerosis, ulcera, bepaalde infecties en huidtumoren. Het aantal ouderen in onze spreekkamer zal door de wereldwijde vergrijzing de komende decennia toenemen.¹ Het is dus belangrijk om voldoende kennis te hebben over het huidverouderingsproces en de gerelateerde huidproblemen, die in dit overzichtsartikel aan bod komen. Om overlap met het overige programma te voorkomen wordt het immuunsysteem in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

INTRINSIEKE VERSUS EXTRINSIEKE HUIDVEROUDERING

Veroudering van het lichaam, inclusief de huid, wordt veelal opgedeeld in intrinsieke en extrinsieke veroudering. Met intrinsieke huidveroudering wordt de fysiologische maturatie van de huid bedoeld die los van externe invloeden plaatsvindt (soms ook ‘chronologische veroudering’ genoemd), resulterend in een afname van fysiologische reservecapaciteit en een toename van kwetsbaarheid. Hierbij spelen onder andere genetische en hormonale factoren een rol. Extrinsieke huidveroudering wordt het best omschreven als het deel van de huidveroudering dat door omgevingsinvloeden wordt veroorzaakt, waarvan expositie aan ultraviolet (UV) licht verreweg de belangrijkste factor is. Andere factoren die extrinsieke huidveroudering tot gevolg kunnen hebben zijn bijvoorbeeld roken en luchtvervuiling. Aan de ene kant kunnen deze omgevingsinvloeden specifieke veranderingen in de huid teweegbrengen die anders

niet of nauwelijks zouden plaatsvinden (bijvoorbeeld het ontstaan van lentigines). Aan de andere kant beïnvloeden deze omgevingsinvloeden ook de verschillende intrinsieke huidverouderingsprocessen (bijvoorbeeld afname van de integriteit van dermaal collageen) en wordt er steeds meer bekend over de overlap en interactie van intrinsieke en extrinsieke huidverouderingsprocessen.^{2,5} De huid is een bijzonder interessant orgaan voor het bestuderen van beide verouderingsprocessen, omdat: (1) de huid veelvuldig blootgesteld is aan extrinsieke verouderingsfactoren, (2) er de vergelijking mogelijk is tussen verschillende gedeeltes van de huid die in wisselende mate aan deze factoren hebben blootgestaan, en (3) binnen de verschillende onderdelen van de huid uiteenlopende verouderingsprocessen een rol spelen. Klinische kenmerken van intrinsieke en extrinsieke huidveroudering zijn weergegeven in tabel 1 en figuur 1-3.

Tabel 1. Klinische kenmerken van intrinsieke en extrinsieke huidveroudering.

Intrinsiek verouderde huid	Extrinsiek verouderde huid
Homogene kleur	Pigmentverschillen
Relatief bleek	Geelbruinige kleur
Droog	Verlies aan translucentie (mat aspect)
Minder elastisch	Diepe(re) rimpels
Fijne rimpels	Vorming teleangiëctas-tieën en purpura
Toename expressie-lijnen	Verruwing

Intrinsieke huidveroudering

Vrijwel alle onderdelen van de huid vertonen structurele en functionele veranderingen op basis van intrinsieke veroudering.^{2,3} De afgelopen decennia is er steeds meer bekend geworden over de verschillende processen die een bijdrage hebben in de veroudering van het lichaam. Deze processen kunnen worden opgedeeld in negen hoofdgroepen met een belangrijke mate van interdependentie: instabiliteit van het genoom, telomeerverkorting, epigenetische

veranderingen, veranderingen in eiwitheostase, metabole veranderingen (waaronder deregulatie van *nutrient-sensing-systems* en mitochondriële dysfunctie), cellulaire veroudering, stamceldepletie en veranderingen in de intercellulaire communicatie.⁶ Ook voor de huid lijken al deze processen in meer of mindere mate relevant te zijn.⁷⁻¹⁰ Tot op heden is de meeste aandacht uitgegaan naar telomeerverkorting, cumulatieve oxidatieve stress en de relatie tussen beide. Het principe van telomeerverkorting gaat uit van het korter worden van de telomeren (terminale uiteinden van chromosomen) als limiterende factor in het aantal celdelingen, die onder invloed staat van verschillende factoren zoals telomeraseactiviteit, DNA-schade en de hoeveelheid schadelijke stimuli (onder andere UV-expositie).¹⁰ Bij cumulatieve oxidatieve stress wordt uitgegaan van een chronologisch optredende disbalans tussen de vorming van reactieve (zuurstof)verbindingen als product van het normale celmetabolisme (voornamelijk geproduceerd door mitochondriën) en de cellulaire beschermingsmechanismen (waaronder anti-oxidante enzymssystemen). Door deze disbalans kunnen reactieve (zuurstof)verbindingen in toenemende mate schade aanrichten en via diverse mechanismen huidverouderingsprocessen aanzwengelen. Naast het normale celmetabolisme kunnen verschillende extrinsieke factoren de vorming van reactieve (zuurstof)verbindingen doen toenemen.⁷⁻⁹

Extrinsieke huidveroudering

UV-expositie

Expositie aan UV-straling is verreweg de belangrijkste veroorzaker van extrinsieke huidveroudering. Via verschillende mechanismen kan UV-straling schade aanrichten aan verschillende structuren in de huid, waarbij directe DNA-schade (onder andere vorming van pyrimidine dimeren; met name door UVB-stralen) en indirecte schade optreedt (bijvoorbeeld door een toegenomen vorming van reactieve (zuurstof)verbindingen; met name door UVA-stralen). Tevens neemt het aantal pro-inflammatoire cytokinen toe, wat uiteindelijk leidt tot een chronische inflammatoire staat in de langdurig zonbeschenen huid. Tijdens de veroudering nemen daarbij de DNA-*repair*-mechanismen en het regeneratief vermogen van de huid af, waardoor opgelopen schade minder goed gerepareerd kan worden.^{4,5,11,12}

Roken

Sigarettenrook bevat veel stoffen met diverse effecten in de huid. In verschillende studies is er gekeken naar de effecten van roken op huidveroudering. Roken veroorzaakt meer rimpels (met name rond de mond en ogen), hyperpigmentatie en vergeling van de huid. Er is een duidelijke dosis-effectrelatie gevonden tussen de hoeveelheid roken en de mate van rimpelvorming. Er wordt geschat dat elke 10 jaar roken de huid 2,5 jaar ouder doet lijken naast de veroudering die zonder het roken zou zijn opgetreden. Onderliggende mechanismen die hierbij een rol spelen zijn de toename van transepidermaal waterverlies, een toename van de vorming van



Figuur 1. Diepe extrinsiek geïnduceerde rimpelvorming rondom de ogen, bij forse zonlichtexpositie en roken in het verleden.



Figuur 2. Typische diepe ruitvormige rimpelvorming in de nek (cutis rhomboidalis nuchae) door cumulatieve zonexpositie bij een landwerker. Hierbij is tevens een duidelijk verschil te zien met de huid op de rug die veel minder is blootgesteld aan zonlicht.



Figuur 3. Uitgebreide lentiginos solares op de arm van een patiënte die veel op zonnvakantie is geweest.

matrix metalloproteinases (zie ook verderop), en minder capillaire bloedstroom.^{13,14}

Luchtvervuiling

Verschillende studies hebben een relatie gesuggereerd tussen verschillende categorieën luchtvervuiling en huidveroudering. Zo is aangetoond dat onder andere fijnstof, polycyclische aromatische waterstofverbindingen, stikstofdioxide (NO₂), ozon van invloed kunnen zijn op het ontstaan van lentiginos en rimpels in verschillende populaties.¹³⁻¹⁵

Overig

Andere factoren die een (mogelijke) bijdrage leveren aan extrinsieke huidveroudering zijn voeding, arseencontact, zichtbaar en infrarood licht, warmte, alcohol, stress, slaapdeprivatie en temperatuur.^{13,16,17}

MORFOLOGISCHE EN FUNCTIONELE VERANDERINGEN IN DE VERSCHILLENDE ONDERDELEN VAN DE HUID (SAMENGEVAT IN TABEL 2)

Epidermis

Keratinocyten

Met het vorderen van de leeftijd neemt de turnover-tijd van de epidermis, het aantal cellagen in de epidermis en de dikte van de epidermis af. Het stratum corneum lijkt hierop een uitzondering, want hierin wordt niet of nauwelijks verandering in dikte waargenomen in relatie tot de leeftijd.^{3,18} De keratinocyten worden daarnaast korter en dikker van vorm en de responscapaciteit op verschillende signalen neemt af.³ De epidermale stamcellen blijven in aantal ongeveer gelijk bij het stijgen van de leeftijd, echter gedacht wordt dat met name door veranderingen in de signaleringsroutes functieverlies optreedt.¹⁹ Deze veranderingen hebben onder andere invloed op het regeneratief vermogen van de huid na traumata.^{3,4,7} Een belangrijke rol lijkt hierbij weggelegd voor epidermaal CD44 (transmembraan glycoproteïne), dat bijdraagt aan de keratinocytoproliferatie en de lokale hyaluronzuurhomeostase en waarvan de expressie afneemt met het vorderen van de leeftijd.²⁰

Een ander belangrijk eiwitcomplex in het celmembraan, waarvan de expressie afneemt bij het ouder worden is aquaporine-3 (AQP3). AQP3 is van belang bij het doorlaten van water en glycerol en heeft hiermee een belangrijke rol in de huidhydratie, huidelasticiteit, herstel van barrièrefunctie en wondgenezing na trauma. Het wordt zowel epidermaal (met uitzondering van het stratum corneum) als dermaal tot expressie gebracht. De leeftijdsafhankelijke afname in expressie van AQP3 is groter in zonbeschenen huid dan in zonbeschermde huid.^{22,23}

Verder neemt zowel de synthese en verwerking van lipiden af (endogene emollientia), waarbij er een nauwe relatie lijkt te bestaan met de zuurtegraadregulatie in het stratum corneum. Afname van expressie van een belangrijke Na⁺/H⁺-poort (NHE1) in het celmembraan van keratinocyten lijkt tot op heden

de belangrijkste oorzaak in de geleidelijke pH-verhoging van het stratum corneum bij het ouder worden, waardoor zuurtegraadgevoelige enzymen - betrokken bij de synthese en verwerking van lipiden - minder werkzaam worden.^{23,24} Hierbij spelen andere mechanismen die invloed hebben op de zuurtegraad mogelijk tevens een rol (onder andere filaggrine, *natural moisturizing factor*).²⁴⁻²⁶ Uiteindelijk resulteren deze veranderingen in een verminderde epidermale barrièrefunctie en integriteit, en lijken daarmee nauw betrokken bij het ontstaan van veelvoorkomende huidproblemen op oudere leeftijd zoals xerosis, pruritus en contacteczeem.

Melanocyten

Het aantal epidermale melanocyten neemt tot 20% per 10 jaar af in de intrinsiek verouderde huid en ook melanineaanmaak daalt. Aangenomen wordt dat dit, samen met vasculaire veranderingen, de oorzaak is voor het relatief bleke aspect van de intrinsiek verouderde huid.^{4,27} Een ander gerelateerd verschijnsel is het afnemen van het aantal melanocytair naevi na de vierde decade.²⁸ Deze veranderingen staan voor een belangrijk deel in contrast met de extrinsiek verouderde huid, die gekenmerkt wordt door een toegenomen en voor een groot deel inhomogene pigmentatie, afhankelijk van toegenomen basale keratinocyt-pigmentatie, een toename van melanocyten, een toename van melanineproductie per melanocyt en/of toename van melanofagen.^{4,27,29}

Dermo-epidermale overgang

Met het toenemen van de leeftijd vlakkt de dermo-epidermale overgang geleidelijk aan af en verzwakt de adhesie (onder andere door afname van collageen IV). Hierdoor neemt het risico op huidtraumata en blaarvorming toe.^{30,31} In de literatuur wordt tevens gesuggereerd dat deze afvlakking een belangrijke invloed zou kunnen hebben op de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen richting de epidermis en daarmee verouderingsprocessen aldaar kan versnellen.³

Dermis

Extracellulaire matrix (ECM)

Tijdens de huidveroudering neemt de dikte van de dermis af en er treden belangrijke veranderingen op in onder andere de ECM en de celpopulatie. Hoewel op intrinsieke basis verschillende veranderingen optreden, is het aandeel van extrinsieke factoren (met name UVA-expositie) hierin aanzienlijk. Gedurende de huidveroudering raakt het dermale collageen gefragmenteerd en minder fraai georganiseerd, waardoor de huid aan stevigheid inlevert. Geleidelijke elastineafbraak, met name onder invloed van UVA-expositie, resulteert in accumulatie van restproducten hoogdermaal (solare elastose) en functioneel in een afname aan huidelasticiteit.⁷ Centraal binnen deze veranderingen staan matrix metalloproteinases (MMP's). MMP's zijn zinkbevattende endopeptidases, die in staat zijn verschillende eiwitten af te breken, met name binnen de ECM. Ze worden afgegeven door keratinocyten en fibroblas-

Tabel 2. Een overzicht van een aantal belangrijke veranderingen in de ouder wordende huid.

Epidermis	
	• Afname van de dikte en een het aantal cellagen
	• Afname turnovertijd
	• Keratinocyten worden korter en dikker van vorm en de responscapaciteit op verschillende signalen neemt af
	• Afname expressie CD44, betrokken bij keratinocytoproliferatie en hyaluronzuurhomeostase
	• Afname expressie aquaporine-3, betrokken bij huidhydratatie en barrièrefunctie
	• Stijging pH stratum corneum met afname werkzaamheid enkele zuurtegraadgevoelige enzymen belangrijk bij endogene emollientia
	• Afname aantal melanocyten en melanineproductie
Dermo-epidermale overgang	
	• Afvlakking en verzwakking in adhesie (o.a. door afname van collageen IV)
Dermis	
	• Afname dikte dermis
	• Fragmentatie en verminderde organisatie collageen
	• Afbraak elastine en accumulatie restproducten hoogdermaal (solaire elastose)
	• Veranderingen in hoeveelheid en samenstelling glycosamino- en proteoglycanen
	• Fibroblasten worden kleiner en ronder van vorm, toename productie matrix metalloproteinasen, minder gevoelig voor verschillende aansturing
	• Afname doorbloeding van de huid, afname diameter bloedvaten
	• Afname hoeveelheid bloedvaten en architectuurverlies
	• Afname pericyten waardoor defecte vaatpermeabiliteit
	• Achteruitgang sensorische functie van de huid, o.a. drukgeïnduceerde vasodilatatie
Huidadnexen	
Zweetklieren	• Afname van zowel de hoeveelheid eccriene zweetklieren als de responscapaciteit op stimuli
	• Afname activiteit apocriene zweetklieren
Haartalgklierunits	• Veranderingen beharingspatroon beide geslachten
	• Afname groeisnelheid haren, miniaturisatie en haren worden dunner en kwetsbaarder
	• Haarverlies in verschillende patronen mogelijk
	• Grijs kleuren van de haren
	• Hyperplasie van de talgklieren en afname van de talgproductie
Nagels	• Vormverandering nagelplaat en vorming longitudinale groeven
	• Geler of grijs aspect nagels
	• Afgenomen transparantie (lunula minder of niet zichtbaar)
Subcutis	
	• Afname hoeveelheid subcutaan vet

ten onder invloed van diverse stimuli, waaronder oxidatieve stress, ultraviolette straling en verschillende cytokines. MMP's vormen een belangrijk onderdeel van de eiwithomeostase in de huid, maar kunnen bij een verhoogde aanmaak en/of verminderde remming een disproportionele afbraak veroorzaken van verschillende eiwitten. MMP-1 (interstitieel collagenase of collagenase 1) wordt beschouwd als de belangrijkste MMP in de afbraak van dermaal collageen, terwijl MMP-12 (macrofaag metallo-elastase) en MMP-7 (matrilysine) met name zorgen voor elastineafbraak.^{11,32} Er bestaan duidelijke verschillen

in de aanmaak van MMP's in de acuut zonbeschenen, de chronisch zonbeschenen en zonbeschermden huid.³³ Naast de effecten op de huidveroudering dermaal hebben diverse MMP's ook andere effecten, onder andere op afbraak van collageen in de dermo-epidermale overgang, maar tevens binnen de dermato-oncologie en wondgenezing.¹¹ Ook treden er leeftijdsgebonden veranderingen op aan de hoeveelheid en samenstelling van glycosamino- en proteoglycanen in de huid (bijvoorbeeld hyaluronzuur), waarbij er een verschil lijkt te bestaan tussen intrinsieke en extrinsieke huidveroudering.³⁴

Fibroblasten

Doordat fibroblasten relatief weinig delen en daarvoor als individuele cellen aan relatief veel cumulatieve schade blootgesteld (kunnen) worden, is er relatief veel onderzoek gedaan naar de veroudering van fibroblasten. Fibroblasten worden kleiner en ronder van vorm bij het verouderen -waarschijnlijk door de afname van mechanische tractie bij afnemende integriteit van de ECM- maar gaan juist meer MMP's aanmaken. Verder worden ze onder andere minder gevoelig voor aansturing door groeifactoren en hormonen en treden er belangrijke veranderingen op in diverse eiwitten die ze uitscheiden.^{32,33,35}

Vascularisatie

Er treedt een duidelijke afname in doorbloeding van de huid op bij het ouder worden en tevens een verminderd vermogen tot vasoconstrictie op verschillende stimuli (zoals kou-expositie), dat onder andere bijdraagt aan de achteruitgaande thermoregulatie tijdens de veroudering. Met name in de intrinsiek verouderde huid (weinig pigmentatie) heeft dit een bleek aspect tot gevolg.^{36,37} In zowel de intrinsiek als extrinsiek verouderende dermis neemt de diameter van bloedvaten af. Echter, alleen in de extrinsiek verouderde huid is het aantal bloedvaten vermindert en treedt er architectuurverlies op, met name in de superficiële papillaire dermis. Ook het aantal lymfevaten neemt af in de extrinsiek verouderde dermis. Dit staat waarschijnlijk in nauwe relatie met de processen die bijdragen aan de afbraak van de ECM.^{38,39} Afname van het aantal pericyten rond de bloedvaten in de intrinsiek, maar met name de extrinsiek verouderde huid draagt waarschijnlijk bij aan een verminderde functie van deze vaten en veroorzaakt een defecte vaatpermeabiliteit met lekkage, een suboptimale zuurstofvoorziening en chronische inflammatie tot gevolg. Met name in extrinsiek verouderde huid kan daarnaast een plaatselijke dilatatie ontstaan van bloedvaten in de dermis, waarbij de vaatwand afgeplatter en fragieler is. Deze factoren leiden klinisch tot de vorming van teleangiëctasieën en purpura.^{3,38,39}

Innervatie

Tijdens de huidveroudering treden er verschillende functionele en morfologische veranderingen op aan de huidinnervatie. Hoewel er geen consensus bestaat in de literatuur, tonen de meeste studies een afname van het aantal zenuwuiteinden met het vorderen van de leeftijd, sterk afhankelijkheid van de lokalisatie op het lichaam.⁴⁰ Daarnaast bestaat er een geleidelijke achteruitgang van de sensorische functie van de huid voor verschillende stimuli, waaronder druk en de hieraan gerelateerde drukgeïnduceerde vasodilatatie. Dit speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het ontstaan van decubitus en soms mogelijk ook bij pruritus sine materia.⁴⁰⁻⁴²

Huidadnexen

Zweetklieren

Er wordt een duidelijke afname gezien in de hoe-

veelheid eccriene zweetklieren met de stijgende leeftijd en daarnaast neemt het vermogen om te reageren op stimuli af (bijvoorbeeld adrenaline en acetylcholine). Dit draagt bij aan de leeftijdsgebonden afname van thermoregulatie.⁴³ Tevens lijken deze veranderingen een belangrijke bijdrage te leveren in de achteruitgang van de wondgenezing met de leeftijd.⁴⁴ De activiteit van apocriene zweetklieren vermindert tevens met de leeftijd, waardoor een vermindering van lichaamsgeur optreedt. Dit staat waarschijnlijk onder invloed van de dalende testosteronproductie.³

Haartalgklierunits

Veroudering geeft geen significante verandering in de absolute hoeveelheid haartalgklierunits. Wel treden er belangrijke veranderingen op in de lichaamsbehandling. Bij zowel mannen als vrouwen treedt er doorgaans een afname in axillaire en pubisbehandling op. Bij mannen neemt de beharing ter plaatse van de wenkbrauwen, externe gehoorgang en neus daarentegen toe. Bij vrouwen wordt vaak een toename gezien van beharing op kin en bovenlip, waarschijnlijk veroorzaakt door een relatieve toename van testosteron in relatie tot oestrogeen. De groeisnelheid van haren neemt af, waarbij meer haren in de telogene fase verkeren en miniaturisatie optreedt. Daarnaast worden de haren dunner en kwetsbaarder. Er wordt veelal onderscheidt gemaakt in twee verschillende patronen van haarverlies bij het ouder worden: (1) senescente alopecie, gekenmerkt door meer diffuus haarverlies bij zowel mannen als vrouwen, en (2) alopecia androgenetica, bij mannen gekenmerkt door met name verlies van beharing ter plaatse van de geheimratsecken en de kruin en bij vrouwen gekenmerkt door een meer diffuus verlies van beharing.^{3,45} Hoewel beide patronen een belangrijke overlap vertonen in zowel klinische als histopathologische kenmerken, zijn er ook belangrijke verschillen (onder andere in genexpressie en de rol van androgenen). Een ander verschijnsel is het grijs worden van haren met het stijgen van de leeftijd, dat onder belangrijke genetische en raciale invloed staat. Aan de basis hiervan staat een afname en verandering van melanocytaire stamcellen in de bulbos en de melanocyten die hieruit voortkomen.⁴⁵

Hoewel de talgklieren hyperplastisch worden, neemt de talgproductie met ongeveer 50% af. Dit lijkt onder andere te worden beïnvloed door zowel dalende testosteron- als oestrogeenspiegels en heeft waarschijnlijk belangrijke gevolgen voor de huidbarrière en daarmee de kans op xerosis, maar mogelijk ook bepaalde infecties.^{3,46}

Nagels

Vanaf gemiddeld 25-jarige leeftijd neemt de groeisnelheid van de nagel af. Daarnaast treden verschillende veranderingen op in de nagel, uiteenlopend van een vormverandering van de nagelplaat (transversaal toegenomen buiging, longitudinaal juist afplating), tot de vorming van longitudinale groeven, kleurverandering (geler of grijzer aspect)

en een afgenomen transparantie van de nagelplaat, waardoor de lunula minder of niet zichtbaar meer is.⁴⁷

Subcutis

De hoeveelheid subcutaan vet neemt tijdens het ouder worden af, vooral in het gelaat en op de handen en voeten. Gedacht wordt dat dit bijdraagt aan een verminderde thermoregulatie en tevens een achteruitgang van de bescherming tegen traumata.³

CONCLUSIE

De huid vertoont een verouderingsproces onder invloed van verschillende intrinsieke en extrinsieke factoren. Hierbij treden uiteenlopende morfologische en functionele veranderingen op die leiden tot een afname van fysiologische reservecapaciteit, een toename van kwetsbaarheid en een verhoogde kans op het ontwikkelen van verschillende huidaandoeningen.

LITERATUUR

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). *World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables*. New York: United Nations. Via: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (geraadpleegd op 19 juli 2017)
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci* 2008;30:87-95.
3. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* 2017;26:37-46.
4. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WJ, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1-19.
5. Gilchrist BA. Photoaging. *J Invest Dermatol* 2013;133(E1):E2-6.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.
7. Kanaki T, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Biomarkers of skin aging. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17:433-42.
8. Borman F, Rodríguez-Parades M, Hagemann S, et al. Reduced DNA methylation patterning and transcriptomic connectivity define human skin aging. *Aging Cell* 2016;15:563-71.
9. Birch-Machin MA, Bowman A. Oxidative stress and ageing. *Br J Dermatol* 2016;175 Suppl 2:26-29.
10. Buckingham EM, Klingelutz AJ. The role of telomeres in the ageing of human skin. *Exp Dermatol* 2011;20:297-302.
11. Pittayapruet P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2016;17 pii: E868.
12. Ringer TM. Chapter 86: Ultraviolet light. In: Bologna JL, red. *Dermatology*, 3e ed. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders, 2012:1455-65.
13. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci* 2017;85:152-61.
14. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:415-23.
15. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol* 2010;130:2719-26.

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

SAMENVATTING

De huid verouderd onder invloed van verschillende intrinsieke en extrinsieke factoren. Hierbij treden uiteenlopende morfologische en functionele veranderingen op die leiden tot een afname van fysiologische reservecapaciteit, een toename van kwetsbaarheid en een verhoogde kans op het ontwikkelen van verschillende huidaandoeningen.

TREFWOORDEN

huidveroudering – extrinsiek – intrinsiek – geriatrische dermatologie

SUMMARY

The skin ages under the influence of various intrinsic and extrinsic factors. There are several morphological and functional changes that lead to a decrease in physiological reserve capacity, an increased vulnerability and an increased chance to develop different skin conditions.

KEYWORDS

skin aging – extrinsic – intrinsic – geriatric dermatology

Therapeutische en ethische aspecten van dermato-oncologie bij de oudere

E. Burkink¹, F.H.J. Koekelkoren², I.B. Tan³, P.L.A. van de Ende⁴, N. Kelleners-Smeets⁵

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC+ Maastricht

² Semi-arts, afdeling Dermatologie, MUMC+ Maastricht

³ Keel-, neus- en oorarts/hoofd-halschirurg, afdeling KNO, MUMC+ Maastricht

⁴ Radiotherapeut, Maastricht Kliniek, afdeling Radiotherapie, MUMC+ Maastricht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+ Maastricht

Correspondentieadres:

Nicole Kelleners-Smeets

E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

In de afgelopen twintig jaar is de incidentie van huidkanker bijna verdrievoudigd.^{1,2} Veelvoorkomende non-melanoma huidmaligniteiten op oudere leeftijd zijn het basaalcelcarcinoom (BCC) en het plaveiselcelcarcinoom (PCC). Beide komen vaker voor op hogere leeftijd met een piekincidentie voor het BCC van 60-80 jaar en voor het PCC van 65-85 jaar.² Hoewel het BCC vrijwel nooit metastaseert (geschat op 0,03%) kent het een hoge morbiditeit door infiltratie en destructie van aangrenzende weefsels. Denk hierbij ook aan botdestructie en ingroei in vitale weefsels zoals de ogen en meningen. Het laagrisico-PCC kent een kans op metastasering naar locoregionale lymfeklieren van minder

dan 5%, echter bij het hoogrisico-PCC betreft deze kans 10-20%.³

Cutane maligniteiten worden steeds vaker ook bij kwetsbare ouderen gezien. Dit brengt een therapeutisch maar ook ethisch dilemma met zich mee. Gaan we nog behandelen en hoe gaan we behandelen? Wat wil de patiënt zelf? En is de oudere patiënt in staat om hierin een weloverwogen keuze te maken? Ter illustratie presenteren wij twee casus van kwetsbare ouderen met een huidmaligniteit, met beide een verschillend beloop. In de discussie gaan we verder in op de mogelijkheden en onmogelijkheden van de behandeling van de kwetsbare oudere.

CASUS 1

De eerste casus die wij beschrijven betreft een 92-jarige man die zich op ons hoofd-halsspreekuur presenteerde met een irradicaal geëxcideerd pT3 cNoMo (stadium 2)-PCC frontaal links met uit-



Figuur 1A. Beeld na radiotherapie met residu/recidief PCC.



Figuur 1B. Negen maanden later na Foscan®-PDT en 2x excisie met opnieuw een randrecidief.

gebreedde perineurale groei. Tijdens dit spreekuur wordt de patiënt gezamenlijk gezien door een dermatoloog, een hoofd-halschirurg (kno-arts), een radiotherapeut en een plastisch chirurg. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij frontaal links een 40 x 25 mm granulerend ulcus. Er werden geen pathologische lymfeklieren gepalpeerd noch gezien bij aanvullend echografisch onderzoek. Van verdere chirurgische behandeling (verwijderen van de tabula externa en een reconstructie met een uitgebreide rotatieplastiek onder algehele anesthesie) werd vanwege de broze gezondheid (WHO 2) bij deze 91-jarige patiënt afgezien. Er werd gekozen voor curatieve, adjuvante lokale radiotherapie.

De bestraling werd toegediend met behulp van de lineaire versneller door middel van een direct ingeschoten elektronenbundel met een energie van 9 MeV. Op de huid werd 1 cm weefseequivalent opbouw materiaal aangebracht om het huidsparende effect van de bestraling op te heffen. De totale dosis van 55 Gy werd toegediend in 22 fracties van 2,5 Gy in een periode van 30 dagen. Op de laatste dag van de radiotherapie ontstond een randrecidief (figuur 1a). Lokale excisie was opnieuw irradicaal in de bodem. Er waren op dat moment geen curatieve opties, gezien het feit dat radicale chirurgie niet wenselijk was. Patiënt ervoer echter forse pijnklachten van zijn rest-PCC waarop hij behandeld werd met Foscan® fotodynamische therapie (Foscan®-PDT). De Foscan®-PDT werd gegeven in een dosis van 0,15 mg/kg met een drug-light interval van vier dagen en belichting met een totale dosis van 20 joule/cm² en een lichtsterkte (*fluence rate*) van 100 mW/sec. De eerste vier weken na de Foscan®-PDT-behandeling had patiënt nog pijn, maar daarna was deze weg. Vanwege de pijn kreeg hij fentanylpleisters waarop hij verward werd, maar met OxyNorm met paracetamol was vervolgens de pijn voldoende onder controle en was patiënt niet meer verward. Vier weken na behandeling resteerde een pijnloze, necrotische crust, pijnmedicatie was niet meer nodig. Het afgelopen jaar heeft patiënt een viertal randrecidieven ontwikkeld die opnieuw zeer pijnlijk waren (figuur 1b). Lokale excisie gaf dan tijdelijk verlichting van de pijn waardoor zijn kwaliteit van leven acceptabel was.

CASUS 2

Een 89-jarige dame presenteerde zich enkele jaren geleden op ons hoofd-hals-oncologisch spreekuur in verband met een matig gedifferentieerd T1N0M0 PCC van 10 x 10 mm doorsnede op de neusrug links (figuur 2a). Behoudens artrose was patiënte verder gezond (WHO 1). Er werd geadviseerd de afwijking te laten excideren onder lokale anesthesie en ook het alternatief, radiotherapie, werd met patiënte besproken. Gezien haar hoge leeftijd zag ze af van beide behandelingen. Patiënte werd niet meer op controle gezien. Zes jaar na initiële presentatie zagen we haar opnieuw vanwege sinds een paar maanden snelle groei van de tumor met pijn en fetoor. Bij lichamelijk onderzoek was er nu sprake

van een grote, ulcererende tumor op de neusrug van 55 x 50 mm met destructie van het kraakbeen, tevens vastzittend aan het os nasale en maxilla zonder aanwijzingen voor lymfogene metastasering (cT3N0M0). Curatieve behandeling was echter niet meer mogelijk en een strikt palliatief beleid met lokale wondverzorging werd ingesteld. Binnen enkele maanden na haar bezoek aan onze afdeling werd palliatieve sedatie ingezet vanwege pijn van de zich verder uitbreidende tumor op haar neus.

DISCUSSIE

Het aandeel van de patiënten met huidkanker op het spreekuur van de dermatoloog stijgt nog steeds. Met een vergrijzende populatie stijgt het aantal oudere patiënten met huidkanker ook. De huidige



Figuur 2A. Het PCC links op de neusrug bij presentatie.



Figuur 2B. Het PCC zes jaar later (lokaal fusidine crème).

Tabel 1. WHO Performance status.

0	In staat om alle normale activiteiten zonder beperkingen te verrichten.
1	Beperkt in fysiek inspannende activiteiten maar ambulant en in staat tot het verrichten van lichte werkzaamheden.
2	Ambulante en in staat tot alle zelfzorg maar niet in staat werk te verrichten; meer dan 50% van de dag wakker.
3	Slechts beperkt in staat tot zelfzorg; beperkt tot bed of stoel meer dan 50% van de dag.
4	Volledig afhankelijk; niet in staat tot enige vorm van zelfzorg; volledig beperkt tot bed of stoel.

richtlijnen geven geen eenduidig advies hoe een oudere patiënt te behandelen. Er wordt veel gesproken over de kwetsbare oudere maar wat is eigenlijk de definitie van een kwetsbare oudere? Een duidelijke definitie ontbreekt en ook het herkennen van kwetsbare ouderen in de praktijk is niet eenvoudig. Een eerste stap is een beoordeling van het niveau van functioneren conform WHO (tabel 1). Door het uitvragen van de WHO-status kan er al een goed beeld gevormd worden van het functioneren van de patiënt. Daarnaast zijn er diverse geriatrische beoordelingsmethoden beschikbaar en gerelateerde screeningsmethoden om de medische, psychosociale en functionele capaciteiten van ouderen te bepalen. Deze beoordelingsmethoden kunnen helpen om de kwetsbaarheid van een patiënt in te schatten en helpen om behandelbeslissingen op maat te maken en zo de patiëntenzorg te optimaliseren.⁴⁷ Zo bestaat er de *Groningen Frailty Indicator* (GFI). Dit is een eenvoudige gevalideerd 15-item screeningsinstrument om bij patiënten ouder dan 65 jaar de mate van kwetsbaarheid te meten op fysiek, cognitief en psychosociaal gebied. De GFI bevat vijftien vragen; de maximale score is 15. De scores op de GFI zijn ingedeeld naar drie categorieën: < 4, 4-5 en ≥ 6, te omschrijven als niet-kwetsbaar, kwetsbaar en zeer kwetsbaar.⁸⁻¹⁰ Een andere scoringsmethode is: de frailty scale van Rockwood et al.¹¹ waarbij oudere mensen worden geclassificeerd op vier niveaus: mobiliteit, ADL, continentie en cognitie. Een derde methode is de frailty index van Brown et al.¹² die ouderen classificeren in drie groepen: niet-kwetsbaar, mild kwetsbaar en matig kwetsbaar. Dit wordt gebaseerd op een lichamelijke test voor: sterkte, bewegingsmogelijkheden, evenwicht en het looppatroon, coördinatie en reactiesnelheid en ten slotte zintuiglijke waarnemingen.

Er kunnen geen duidelijke conclusies verbonden worden aan de uitkomst van een schaal en hoe vervolgens een behandelplan voor een oudere patiënt op te stellen. Bij het grootste deel van de cutane maligniteiten blijft chirurgie de gouden standaard. In de meeste gevallen is excisie van een huidtumor een kleine ingreep die ook door veel ouderen goed getolereerd wordt. Indien de patiënt zich echter presenteert met een uitgebreidere huidmaligniteit, kan chirurgie en de daarbij behorende reconstructie veel gecompliceerder zijn. Behandeling onder algehele anesthesie kan dan noodzakelijk zijn met extra kans op complicaties. Niet alleen lichamelijke complica-

ties maar ook mentale problemen zoals een delier kunnen uitgelokt worden door een uitgebreide ingreep onder algehele anesthesie. Bij ouderen met comorbiditeit, moet zorgvuldig geëvalueerd worden of dit de beste oplossing is en of het in sommige situaties nodig is af te wijken van de huidige richtlijnen. De geriatrische beoordelingsschalen kunnen hierbij helpen maar in geval van twijfel moet een geriater laagdrempelig worden geconsulteerd.¹³ In de richtlijn *Basaalcelcarcinoom* wordt benadrukt dat het behandelen van een patiënt met een BCC maatwerk is en er ruimte moet zijn voor het gefundeerd afwijken van deze richtlijn.¹⁴ Het is hierbij echter van groot belang dat de patiënt en/of familie volledig geïnformeerd wordt over alle behandel-mogelijkheden passend bij zijn/haar tumor. Bij de 'kwetsbare oudere' kan het dus in het algemeen belang van de patiënt zijn om in overleg weloverwogen van behandeling af te zien of te kiezen voor een andere behandeling dan de gouden standaard. In een recente studie werden items, gedefinieerd door een multidisciplinaire werkgroep van experts, geselecteerd die geïntegreerd zouden moeten worden in richtlijnen voor non-melanoma huidmaligniteiten. Door implementatie van items zoals een 'beperkte levensverwachting' en 'behandeldoelen anders dan curatie' in richtlijnen zou dit mogelijk kunnen leiden tot een meer gepersonaliseerde patiëntenzorg waarbij de patiënt centraal staat.⁵

Een chirurgische behandeling blijft bij het BCC en het PCC over het algemeen eerste keus, waarbij de eenmalige behandeling met histologische controle grote voordelen heeft. Hierbij wordt gestreefd naar curatie maar soms kan er ook in een palliatieve setting (zoals bij patiënt 1) gekozen worden voor chirurgie. Indien een chirurgische behandeling op bezwaren stuit, is radiotherapie over het algemeen een goed alternatief.

Radiotherapie kan gegeven worden met een curatieve dosis bestaand uit veel fracties (35 x 2 Gy, 22 x 2,5 Gy), een curatieve dosis bestaand uit een veel beperkter aantal fracties (11 x 4 Gy, 6 x 6 Gy) of uit een palliatieve dosis (5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy). Een nadeel van een behandeling met radiotherapie zijn de frequente bezoeken en de lokale huidreacties. In geval van een lokaal recidief na een curatieve dosis, kan niet opnieuw behandeld worden met radiotherapie. Het te kiezen bestralingsschema hangt af van de intentie van de behandeling, het volume van het

te bestralen gebied, de nabijheid van kritieke organen, het belang dat door de patiënt wordt toegekend aan een optimaal cosmetisch resultaat en de inschatting van wat voor patiënt haalbaar is. Voor start van de radiotherapie vindt er daarom een uitgebreid gesprek plaats met patiënt en/of familie waarbij alle voor- en nadelen worden besproken.

Bij de eerste patiënt wordt er in een palliatieve setting gekozen voor behandeling met Foscan®-PDT. Dit betreft fotodynamische therapie waarbij de systemische fotosensitizer (meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) wordt gebruikt. Dit wordt met name voor behandeling van mucosale PCC's gebruikt. Het werd echter ook eerder beschreven voor de behandeling van cutane huidmaligniteiten. Er bestaat de mogelijkheid om in één sessie meerdere non-melanoma huidkankers te behandelen tot een diepte van 10 mm.¹⁵ Foscan®-PDT is in tegenstelling tot de bij dermatologen bekende lokale aminolevulinezuur (ALA) of methylaminolevulinezuur (MAL)-PDT een niet-pijnlijke behandeling en er wordt een grotere diepte bereikt. Het is een kortdurende, eenmalige behandeling waarbij zeer nauwkeurig behandeld wordt. Het kan worden ingezet na eerdere chirurgische of radiotherapeutische behandelingen of een eerdere behandeling met PDT. Het wordt vaak ter pijnbestrijding gegeven. Foscan®-PDT laat goede resultaten zien op lange termijn bij moeilijk te behandelen BCC's, zelfs bij hoogrisicolesies (recidieven en of dikke laesies) maar er is nog weinig literatuur over beschikbaar.¹⁶

In sommige gevallen zal geen behandeling de beste keuze zijn voor een patiënt. Wanneer er sprake is van een beperkte levensverwachting of wanneer vanwege ernstige comorbiditeit behandeling een grote belasting is voor een patiënt kan hiervoor worden gekozen. Zoals blijkt uit casus 2, kan een tumor echter in een paar jaar tijd veranderen, veel klachten veroorzaken en uiteindelijk de overlijdensoorzaak zijn. Follow-up blijft daarom geïndiceerd zodat bij uitbreiding/klachten opnieuw een gesprek gevoerd wordt en een (palliatieve) behandeling op tijd gestart kan worden. Idealiter zou dit (jaarlijks) bij de huisarts kunnen, mits deze zich hiervoor bekwaam voelt. Helaas is er weinig dermatologische scholing voor huisartsen in opleiding.¹⁷

Wij adviseren om patiënten met cutane maligniteiten in het hoofd-halsgebied minimaal een keer naar de dermatoloog te verwijzen voor beoordeling en advies. Zo nodig, bij uitgebreidere huidmaligniteiten, een consult bij een multidisciplinair team waar alle alternatieven besproken kunnen worden. Indien er gekozen wordt om geen curatieve behandeling te starten, moeten alternatieven duidelijk besproken worden en eveneens de consequenties van het niet behandelen. Wanneer overwogen wordt om een mogelijk belastende behandeling te starten bij een oudere patiënt of om juist niet te behandelen is het van belang om dit ook te bespreken met de huisarts. Deze kent in de meeste gevallen de patiënt goed, zowel zijn lichamelijke als mentale conditie.

CONCLUSIE

De behandeling van het non-melanoma huidkanker bij kwetsbare ouderen is over het algemeen niet gericht op levensduurverlenging, maar op handhaving dan wel verbetering van kwaliteit van leven. Een eenduidig advies voor behandeling van een kwetsbare oudere kan niet gegeven worden, maar bij deze groep patiënten is het extra van belang dat alle factoren worden meegenomen om tot een behandeling op maat te komen.

LITERATUUR

1. de Vries E, Nijsten T, Louwman MW, Coebergh JW. Skin cancer epidemic in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:A768.
2. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23:524-30.
3. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.
4. Lubeek SFK, Michielsens CAJ, Borgonjen RJ, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MP. Impact of High Age and Comorbidity on Management Decisions and Adherence to Guidelines in Patients with Keratinocyte Skin Cancer. *Acta Derm Venereol* 2017;97:825-9.
5. Lubeek SF, Borgonjen RJ, van Vugt LJ, Olde Rikkert MG, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Improving the applicability of guidelines on nonmelanoma skin cancer in frail older adults: a multidisciplinary expert consensus and systematic review of current guidelines. *Br J Dermatol* 2016;175:1003-10.
6. Lubeek SF, van Vugt LJ, Aben KK, van de Kerkhof PC, Gerritsen MP. The Epidemiology and Clinicopathological Features of Basal Cell Carcinoma in Patients 80 Years and Older: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2017;153:71-8.
7. Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA, Fragiele ouderen: De identificatie van een risicovolte populatie. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2007;38:59-68.
8. Steverink N, Slaets JPP, Schuurmans H, Lis M van. Measuring frailty: development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *The Gerontologist* 2014;41:236-7.
9. Schuurmans H, Steverink N., Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JPP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Med Sc* 2004;59A:962-5.
10. Bras L, Peters TT, Wedman J, Plaat BE, Witjes MJ, van Leeuwen BL, et al. Predictive value of the Groningen Frailty Indicator for treatment outcomes in elderly patients after head and neck, or skin cancer surgery in a retrospective cohort. *Clin Otolaryngol* 2015;40:474-82.
11. Rockwood K, MacKnight C, Bergman H. Measuring frailty in geriatric patients. *CMAJ* 2006;174:353.
12. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Prognostic Importance of Frailty Among Cancer Survivors. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2538-43.
13. O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *Eur J Cancer Care* 2015;24(4):547-589.
14. Kelleners-Smeets NW, de Haas ER, Beljaards RC, et

- al. Evidence-based richtlijn basaalcelcarcinoom (modulaire update 2015). Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2015. Beschikbaar op: <http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-professional/richtlijnen-2/>. Geraadpleegd op: 20-07-2017
15. Horlings RK, Terra JB, Witjes MJ. mTHPC mediated, systemic photodynamic therapy (PDT) for nonmelanoma skin cancers: Case and literature review. *Lasers Surg Med* 2015;47:779-87.
16. Betz CS, Rauschnig W, Stranadko E, Riabov MV, Volgin VN, Albrecht V, et al. Long-Term Outcomes Following Foscan W-PDT of Basal Cell Carcinomas. *Lasers Surg Med* 2012;44:533-40.
17. Van Rijsingen MCJ, Gorgels WJMJ, Lagro-Janssen ALM, Gerritsen MJP. De rol van de huisarts bij huidtumoren. *Huisarts Wet* 2015;58:526-9.

SAMENVATTING

De stijgende incidentie van huidkanker leidt tot een toename van de zorgvraag. De huidige cutane oncologische richtlijnen richten zich niet specifiek op de oudere patiënt, hoewel deze wel soms een andere behandeling behoeven. Dit artikel richt zich op de manier van aanpak voor behandeling van non-melanoma huidkankers bij deze specifieke patiëntenpopulatie.

In de meeste gevallen is de behandeling van non-melanoma huidkanker bij kwetsbare ouderen niet gericht op levensduurverlenging, maar op verbetering van kwaliteit van leven. Hierbij is het mogelijk dat er moet worden afgeweken van een richtlijn. Een persoonlijke benadering en samenwerking tussen patiënt en zijn/haar familie, de huisarts en de dermatoloog zijn hierbij van groot belang.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – plaveiselcelcarcinoom – non-melanoma huidkanker – kwetsbare ouderen

SUMMARY

The rising incidence of skin cancer causes an increased demand for health care. The current cutaneous oncology guidelines don't focus specifically on the elderly patient, although they sometimes require a different treatment. This article focuses on the treatment approach of non-melanoma skin cancer in this specific patient population. In most cases the treatment of non-melanoma skin cancer in the vulnerable elderly, is not aimed at prolonging life expectancy, but enhancing the quality of life. This may require deviation from the guideline. A personal approach and collaboration between the patient and his family, the general practitioner and dermatologist is of significant importance

KEYWORDS

basal cell carcinoma – squamous-cell carcinoma – non-melanoma skin cancer – fragile elderly/frail adults

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Lokale behandeling van ulcera

A. Bervoets

Dienst dermatologie, UZ Antwerpen en
UZ Leuven

Correspondentieadres:

An Bervoets

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem België

E-mail: An.Bervoets@uantwerpen.be

De keuze van de lokale behandeling van ulcera is in de praktijk vaak verschoven van de dermatoloog of arts in het algemeen naar de verpleegkundige/verpleegkundig specialist en het wettelijk kader is ook in die zin aangepast.^{1,2} Het blijft echter belangrijk om als arts in te kunnen schatten of een bepaald type wondzorg wel geschikt is voor een bepaald ulcus.

REINIGEN/ONTSMETTEN/SPOELEN

Een niet-geïnfecteerde wond kan best gereinigd worden door een eenvoudige douche. Hierbij laat men het water een minuutje lopen alvorens de wond uit te spoelen (mogelijke aanwezigheid van gramnegatieve bacteriën op de kalkaanslag van de kraan of de douchekop). Men kan hierbij desgewenst een zachte zeep zonder zeep gebruiken (type: Dermalibour® wasgel). Er is geen nood aan alternatieve reinigingsmiddelen zoals flamirins (met citroenzuur) of flamiclense (met azijnzuur in zeer lage concentratie). Dagelijks isobetadinezeep gebruiken is niet nodig. Het lijkt echter geen twijfel dat een geïnfecteerde wond ontsmet moet worden. Het ontsmettingsmiddel met het breedste spectrum dat we tot onze beschikking hebben, blijft isobetadine (contacttijd:

15 minuten). Bij een contactallergie is chloorhexidine in waterige oplossing een goed alternatief. Nieuwere producten die de biofilm debrideren zoals Microdacyn® of Prontosan® zijn onvoldoende krachtig om een surinfectie te behandelen, maar zijn wel goede hulpmiddelen voor ulcera die een biofilm vertonen, ook al is er duidelijk granulatie, en voor wonden met een adherent of los geel beslag.³ Zij hebben een lange inwerktijd nodig (standaard minimaal 15 minuten maar praktisch gezien is 30 minuten beter). Over het algemeen worden zij goed verdragen, soms spreekt de patiënt van een branderig gevoel. Zij kunnen ook gebruikt worden om vuile diepe wonden te spoelen of blijven ter plaatse op steriele kompressen tot de wonden een stuk schoner zijn (vervangen om de 12-24 u).

DEBRIDEMENT

Bij een adherente zwarte korst is de belangrijkste reflex de doorbloeding van de wonden nakijken. Indien men arteriële insufficiëntie vermoedt, is het beter surinfectie te voorkomen door ontsmettend te werken en snel door te verwijzen naar de vaatspecialist. Indien de doorbloeding matig tot goed is, wordt overgegaan tot een debridement. Een chirurgisch debridement is het snelst en kan vaak onder plaatselijke verdoving op de polikliniek. Andere opties zijn scarifiëren en een hydrogel aanbrengen (bijvoorbeeld Intrasite®, Purilon®, Flamigel® of Flaminal®). Ook isobetadinegel kan hiervoor gebruikt worden. In België is enkel Iruxol verkrijgbaar als enzymatische zalf om necrose op te lossen. Dit veronderstelt wel een goede bescherming van de wondranden en kan dus niet door de patiënt zelf worden uitgevoerd! Een vuil geel en nat beslag reageert meestal goed op hetzij vochtige kompressen (dat zijn steriele kompressen gedrenkt in fysiologisch water, steriel water, Prontosan® of Microdacyn®), hetzij een alginaat of een hydrofiber. Een matig geel beslag reageert goed op een hydrogel.

GRANULATIE VAN EEN WOND

De keuze van een wondverband wordt door verschillende factoren beïnvloed. De belangrijkste hiervan zijn de aan- of afwezigheid van infectie, de graad van vochtigheid van de wond en de vorm van de wond. Een diepe wond laat bijvoorbeeld niet toe om voor een schuimverband te kiezen, omdat dit onvoldoende soepel is voor een goed contact met de soms onregelmatige wondbodem.

In diepe, natte wonden zijn vochtige steriele kompressen een goede keuze, al dan niet met isobeta-dine gemengd met poedersuiker. Eventueel als het gaat om een relatief droge wond kan geopteerd worden voor een alginaatverband (zoals Biatain® alginaat of Melgisorb®). Gezien deze zacht en vezelig zijn en bij opname van wondvocht een gelstructuur krijgen, worden ze door de patiënt meestal heel goed verdragen. Het is geen goede keuze in heel droge wonden, gezien het verband dan vastkleeft en pijnlijk is bij verwijderen. Bij relatief droge wonden



Figuur 1. Chronische veneuze ulcera gecompliceerd door contactallergie en lymfoedeem.



Figuur 2. Gebruik van Hydrofera blue.



Figuur 3. Na volledige genezing.

die niet-bloederig en niet-geïnfecteerd zijn, zijn hydrocolloïdverbanden wel een goede keuze. Een natte rode wond kan men opdrogen door vochtige kompressen (zie hierboven) of beschermen met een schuimverband.

HEEL PIJNLIJKE WONDEN

Hydrofera blue is een nieuw verband dat sinds enkele jaren op de markt is. Het gaat om een blauwgekleurd schuimverband dat methyleenblauw en gentiaanviolet bevat (figuur 1-3).⁴ Dit heeft een

werking op gramnegatieve bacteriën. Uit de verpakking komt het als een harde blauwe plaat die vochtig gemaakt moet worden en dan aangebracht op de wondbodem. Het verwijdert een nat geel beslag op een atraumatische wijze en blijkt in de praktijk als weinig pijnlijk ervaren te worden. Het nadeel aan dit verband is dat het soms 2 tot 3 per dag langs de buitenkant nat gemaakt moet worden of het verliest zijn efficiëntie. Het heeft echter wel zijn plaats als kortdurend pijnstillend en debriderend verband, zodat nadien op een meer klassieke wondbehandeling overgegaan kan worden.

STAGNATIE IN DE WONDHELING

Indien een ulcus een mooie rode wondbodem heeft, gaat men er vaak terecht van uit dat de rest wel vanzelf zal gaan. Als zo'n wond stagneert, zijn er nog mogelijkheden. Een mogelijkheid is het nemen van (een) biopsie(s) in de wondrand. Door het creëren van een nieuwe acute wond, worden er groeifactoren geproduceerd en wordt de angiogenese gestimuleerd. Ook honingzalf heeft deze mogelijkheid. Een ander product is Granulox®, een hemoglobinespray voor oxygenatie van atone wonden zonder beslag.⁵ Het kan gebruikt worden in combinatie met andere, niet-occlusieve secundaire verbanden.

COMPRESSIETHERAPIE

Standaard hoort bij het klinisch onderzoek van een beenulcus een goede palpatie van de pulsaties. Indien palpaties niet goed voelbaar zijn, bijvoorbeeld door veel weefseloedeem, dan moet men eerst een enkel-armindex bepalen alvorens aan compressietherapie te kunnen denken. Bij contra-indicatie door te vergevorderde arteriële insufficiëntie blijft het mogelijk om een beenpomp aan te leggen voor intermitterende compressie na controle van de hartfunctie door middel van een cardiale echografie met bepaling van de cardiale output. Een beenpomp met plastic manchet is in België te huur bij het ziekenfonds voor € 12,50 per maand. Gewoonlijk wordt deze afwisselend twee uur wel en 2 uur niet aangedaan, zodat de patiënt nog wat bewegingsvrijheid heeft. In een situatie van plotseling toegenomen oedeem en heel erg vochtige wonden, kan het aanleggen van een beenpomp al na een periode van drie dagen een bijzonder gunstig effect hebben. Voor hele vochtige wonden bestaan er behalve de gewone absorberende verbanden ook de superabsorbers (bijvoorbeeld Curea®). Op het moment dat een groot deel van het oedeem geresorbeerd is, is het blijvend toepassen van compressietherapie voor de verdere wondheling en het vermijden van een recidief heel erg belangrijk. In de latere fases van de wondheling maken we soms gebruik van een combinatie van een verband dat langer dan vier dagen op de wond kan blijven, zoals een alginaat of hydrofiber, in combinatie met een vaste zwachtel type Coban®. Dit wordt meestal zeer goed verdragen door de patiënt, die hierdoor tijd wint en meer flexibiliteit heeft in zijn dagelijks leven. Het bevoor-

dert tevens de therapietrouw, gezien slechts 1-2 keer per week wondzorg nodig is. In de dagelijkse praktijk worden er veel fouten gemaakt met compressietherapie. Ook het verschil tussen langerekwachtels (type Dauerbinde®) en korterekwachtels (type Rosidal®) blijft verwarrend. Het gebruik van goede korterekwachtels blijft de gouden standaard. Korterekwachtels hebben immers een grotere arbeidsdruk (dit is de druk gemeten ter hoogte van de enkel bij rondstappen) en hebben dus een beter effect bij mobiele patiënten). Deze kunnen 's nachts aanblijven. Langerekwachtels oefenen een grotere druk uit in rust maar geven te weinig druk bij rondstappen. In de praktijk is het beter om deze enkel te gebruiken na behandeling van varices.

ADMINISTRATIEF KADER BELGIË

Een wond die meer dan zes weken oud is, wordt beschouwd als een chronische wond en geeft recht op terugbetaling van € 20,60 euro (+ indexering) na indienen van het 'Attest chronische wondzorg' geldig voor drie maanden, drie keer te hernieuwen. De voorwaarde is dat in het medisch dossier goed wordt gedocumenteerd wanneer de wond is ontstaan. Het ontstaansmechanisme is hierbij niet van invloed. Elk jaar publiceert het RIZIV een 'Lijst met actieve verbanden' waarbij verhoogde terugbetaling voorzien is voor verbanden die op die lijst vermeld staan. Men moet zich bij het voorschrijven wel houden aan de afmetingen en verpakkingsgrootten die op de lijst staan. De patiënt krijgt dan een forfaitair bedrag van € 0,25 per verpakking en de volledige prijs komt in aanmerking voor de maximumfactuur (MAF).

ADMINISTRATIEF KADER NEDERLAND

In Nederland hangt de terugbetaling van wondverbanden af van de zorgverzekeraar waarbij men aangesloten is en diens voorwaarden.

LITERATUUR

1. Koninklijk Besluit van 18 juni 1990 en Wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.
2. Experimenteerartikel 36A van de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg.
3. Leaper D, Assadian O, Edminston CE. Approach to chronic wound infections. *Br J Dermatol* 2015;173:351-8.
4. Woo KY, Heil J. A prospective evaluation of methylene blue and gentian violet dressing for management of chronic wounds with local infection. *Int Journal Wound* 2017;1:7.
5. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakiotis S, Dubská Z, Arenberger P. Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers. *Hautarzt* 2013;64:1806.

SAMENVATTING

De hoekstenen van een goede lokale behandeling van beenulcera blijven een correcte reiniging met een voorkeur voor douchen en goede compressietherapie in geval van veneuze ulcera. Deze compressietherapie bestaat bij voorkeur uit zwachtelen met korterekzwachtels. De keuze van een wondverband is hier eigenlijk ondergeschikt aan en wordt bepaald door de verschillende kenmerken van het wondbed en de wondranden met als uiteindelijk doel een optimale vochtigheid van het wondmilieu. In dit artikel worden voor verschillende wondtypes de meest geschikte verbanden voorgesteld.

TREFWOORDEN

ulcera – wondverbanden – ontsmettingsmiddelen – wondzorg – compressietherapie – reinigen van ulcera

SUMMARY

The cornerstones of an efficient local treatment of leg ulcers are a thorough cleaning of the wound (showering) and in case of venous insufficiency correct compression therapy. Compression therapy consists of short elastic bandages. The choice of wound dressing is less important and is determined by the various parameters of the wound bed and wound edges. Ultimate goal is an ideal level of moisture in the wound milieu. In this article the most suitable wound dressings are recommended for the various types of wounds.

KEYWORDS

ulcers – wound dressing – disinfectants – wound care – compression therapy – cleaning of ulcers

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Contactallergie bij de geriatrische patiënt

H. Lapeere

Dermatoloog, Dienst Dermatologie UZ, Gent

Correspondentieadres:

H. Lapeere

De Pintelaan 185

9000 Gent, België

E-mail: hilde.lapeere@Ugent.be

Epicutane testen worden uitgevoerd bij patiënten van alle leeftijden. Ook bij senioren worden relevante contactallergieën vastgesteld. Het klinisch beeld van een contactallergisch eczeem bij een geriatrische patiënt is eerder droog en schilferend en minder vesiculeus. In sommige studies werd opgemerkt dat het eczeem eerder chronisch is met lichenificatie en depigmentatie.¹ Omdat bij senioren het inflammatoir proces trager zou verlopen bevelen sommige auteurs aan om plaktesten bij senioren pas na dag vijf af te lezen.²

PREVALENTIE VAN CONTACTALLERGIE BIJ SENIOREN

Het is onduidelijk of de prevalentie van contactallergie in de geriatrische populatie verschilt van de jongere populatie.^{1,3} De prevalentiecijfers variëren sterk tussen de verschillende studies.^{1,2} Er kunnen

regionale verschillen zijn maar ook de leeftijdsindeling verschilt per studie. De leeftijdsgrens voor senioren wordt vaak op 60 jaar gesteld maar de activiteiten (en bijhorende blootstelling) van een vaak nog actieve 60-plusser verschilt sterk van een 80-jarige, opgenomen in een instelling.¹

Het is onduidelijk in hoeverre het verouderingsproces invloed heeft op de prevalentie van contactallergie bij de oudere patiënt. De verminderde epidermale huidbarrièrefunctie op latere leeftijd en jarenlange herhaaldelijke blootstelling aan verschillende allergenen zouden de kans verhogen op het ontwikkelen van een contactallergie. Anderzijds zou het afnemende immuunsysteem ook kunnen leiden tot een verlaagd risico op het ontwikkelen van contactallergie.²

In een Duitse studie werd een groep van bijna 15.000 65-plussers vergeleken met de min 65-groep. Handeczeem kwam vaker voor bij de min 65-groep (en tevens beroepsactieve groep). Eczeem op de onderbenen werd vaker gezien bij de senioren wat te verklaren valt door de vaststelling dat in deze groep ook vaker veneuze insufficiëntie en ulcera voorkwamen. Bij de oudere patiënten werd contactallergie veroorzaakt door cosmetica (42,7%), topica (28,9%) en systeem medicatie (12,3%). Bij de jongere populatie zijn ook cosmetica (37,2%), topica (13,6%) en systeemmedicatie (9,8%) frequente oor-

zaken van contactallergie maar de beroepsgebonden allergenen zoals handschoenen (9,0%), kappersproducten (5,1%), koelvloeistoffen (3,7%) speelden in de jongere groep een belangrijke rol.²

Wat haptenen betreft, werd in de seniorenpopulatie een frequentere sensitisatie voor geurstoffen en minder frequente sensitisatie voor nikkel, kobalt en chromaat gezien ten opzichte van de jongere populatie. In de groep patiënten met ulcera en veneuze insufficiëntie is er een hogere sensitisatie voor amerchol, wolaalcohol, cetylstearylalcohol, colofonium en propyleenglycol.²

Los van de frequente contactallergenen zoals nikkel, fragrances en bewaarmiddelen, moet bij de geriatrische patiënt ook gedacht worden aan een aantal specifieke contactallergieën die gerelateerd zijn aan medische problemen zoals oftalmologische problemen, reacties op wondzorgmiddelen of medische hulpmiddelen (bril, hoorapparaat).

CONTACTALLERGIE VOOR OFTALMOLOGISCHE PRODUCTEN

Contactallergie door oogdruppels kan uitgelokt worden door bewaarmiddelen maar ook door de actieve ingrediënten.

Benzalkoniumchloride, thiomersal en natriummetabisulfiet zijn de meest frequent gebruikte bewaarmiddelen in oftalmologische topica maar deze stoffen kunnen ook aangetroffen worden in producten voor verzorging van contactlenzen.⁴ Tegenwoordig zijn heel wat oogdruppels verkrijgbaar zonder bewaarmiddelen (monodosisperpakking).

Binnen de groep van antiglaucommiddelen worden het meest frequent reacties beschreven voor de bètablokkers (timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol). Cosenstisatie en kruisreactiviteit binnen deze groep is mogelijk zodat alle alternatieven meegetest moeten worden. De patchtesten met deze medicatie blijven echter vaak negatief, ook bij patiënten die een duidelijke positieve provocatietest hadden. Ook voor brimonidine oogdruppels wordt relatief vaak contactallergie gerapporteerd. Voor prostaglandine analogen, dorzolamide en pilocarpine is slechts uiterst zelden contactallergie beschreven.⁴

Binnen de topische antibiotica zijn vooral de aminoglycosiden te vermelden, met de hoogste frequentie van contactallergie gerapporteerd voor neomycine en eerder uitzonderlijk voor gentamycine en tobramycine. Kruisallergie binnen de aminoglycosiden is mogelijk maar niet obligaat.⁴

Wat mydriatica en cycloplegica betreft worden vooral problemen beschreven met atropinesulfaat en fenylefrine hydrochloride. Tropicamide en cyclopentolaat zijn mogelijke alternatieven omdat ze veel minder vaak contactallergie uitlokken.⁴

Sinds een tiental jaar zijn in België middelen op de markt ter behandeling van maculadegeneratie. Deze worden door middel van intravitreale injecties maandelijks toegediend. Tijdens een dergelijke procedure worden veel verschillende producten toegediend in het oog. In 2012 tot 2014 werden in het UZ Gent 16 patiënten van 49-87 jaar getest

omwille van fors periorbitaal erytheem, zwelling en prikkend gevoel in het oog ontstaan minder dan 24 uur na intravitreale injectie. 14/16 reageerden op 1 of meerdere producten die tijdens de injectieprocedure werd gebruikt. Er waren vooral reacties voor fenylefrine (56%), ontsmettingsvloeistof (31%) en natriummetabisulfiet (16%).⁵

CONTACTALLERGIE EN ULCERA

Eczeem rondom een ulcus kan veroorzaakt worden door irritatie door wondvocht maar kan ook uitgelokt worden door contactallergie. Patchtesten zijn nodig om de verantwoordelijke allergenen aan het licht te brengen. Contactallergie veroorzaakt namelijk een moeilijker wondgenezing en toename van de kosten voor behandeling.

Bij patiënten met ulcera worden hoge frequenties voor contactallergie aangetoond, gaande van 44,8% tot 72%. De beschadigde huidbarrière, de meestal talrijke toegepaste topica (met soms sterke sensitizerende stoffen) vaak onder een occlusief verband, zijn factoren die het ontwikkelen van contactallergie bevorderen bij ulcerapatiënten.^{6,7}

In een studie van Erfurt-Berge et al. werd de evolutie van contactallergie bij ulcerapatiënten over de jaren heen geanalyseerd. Er werden twee groepen vergeleken, namelijk patiënten getest in de periode 1994-2003 versus 2004-2013. Er werd gevonden dat er in de meest recente groep minder vaak contactallergie werd vastgesteld, namelijk 25,9% versus 16,9% wat de auteurs wijten aan het gebruik van nieuwere wondzorgmiddelen die minder sensitiserende stoffen bevatten. Deze dalende trend wordt dan weer door andere studies tegengesproken.⁶

In een prospectieve studie in Frankrijk werden 354 ulcerapatiënten met eczeem getest met de standaardreeks maar ook met wondverbanden. Men vond dat 60% minstens 1 positieve patchtest had. 16,2% reageerde op een wondzorgproduct.

De meest frequente allergenen zijn perubalsem, fragrances, lanoline en amerchol L-101, colofonium, neomycine en cetylstearylalcohol.⁷

Andere bekende contactallergenen zijn propyleenglycol (hydrogels), gemodificeerd colofonium (hydrocolloïdverbanden), chloorhexidine, hexamidine, povidonjodium en polyhexamethyleenbiguanide.⁸

Contactallergie voor de nieuwere wondzorgproducten vormt vaak een uitdaging omdat de allergenen nog onbekend zijn. Het is zeer moeilijk om de samenstelling van de wondverbanden te kennen.

MEDISCHE HULPMIDDELEN

Wanneer eczeem zich lokaliseert in de zone van een brilmontuur moet naast een irritatief probleem of een mechanische factor ook gedacht worden aan contactallergie. Nikkel en andere metalen blijven nog steeds een oorzaak van contactallergie op brilmonturen. Een metalen montuur is meestal behandeld met vernis. Echter, dit vernislaagje kan met de jaren afslijten waardoor het metaal van het montuur

contact maakt met de huid. Kunststofmonturen kunnen verschillende allergenen bevatten, zoals acrylaten, formaldehydeharsen, epoxyharsen, ftalaten, UV-stabilisatoren, kleurstoffen en zelfs methylisothiazolinone.^{9,10} Daarnaast moet ook gedacht worden aan de producten waarmee de bril onderhouden wordt. Contactallergie voor hoorapparaten wordt zelden beschreven. De allergenen zijn gelijkwaardig aan de allergenen in brillen.¹⁰

LITERATUUR

1. Collet E, Jeudy C. Eczéma de contact du sujet âgé. *Progrès en dermato-allergologie* 2008;1-12.
2. Mahler V. Contact allergies in the elderly. *Hautarzt* 2015;66:665-73.
3. Balato A, Balato N, Di Costanzo L, Ayala F. Contact sensitization in the elderly. *Clin Dermatol.* 2011;29:24-30.
4. Novitskaya E, Dean SJ, Craig JP, Alexandroff AB. Current dilemmas and controversies in allergic contact dermatitis to

ophthalmic medications. Clin Dermatol 2011;29:295-9.

5. Veramme J, de Zaeytijd J, Lambert J, Lapeere H. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. *Contact Dermatitis* 2016;74:18-21.
6. Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers of stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK).
7. Valois A, Waton J, Avenel-Audran M, et al. Contact sensitization to modern dressings: a multicentre study on 354 patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 2014;72:90-6.
8. Bervoets A, Aerts O. Polyhexamethylene biguanide in wound care products: a non-negligible cause of peri-ulcer dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016;74:53-5.
9. El-Houri R, Christensen L, Persson C, Bruze M, Andersen K. Methylisothiazolinone in a designer spectacle frame - a surprising finding. *Contact Dermatitis* 2016;75:310-2.
10. Castelain M. Eczéma de contact aux orthèses et prothèses. *Progrès en dermato-allergologie* 2008;101-12.

SAMENVATTING

Contactallergie komt voor bij patiënten van alle leeftijden. Ook bij de geriatrische patiënt is contactallergie een klinisch relevant probleem. Bij het plannen van patchtesten bij senioren moet vooral gedacht worden aan specifieke contactfactoren zoals topica, wondzorgmiddelen en medische hulpmiddelen.

TREFWOORDEN

geriatrische dermatologie – contactallergie – ulcera – wondzorgmiddelen – oftalmologische topica

SUMMARY

Contactallergy affects patients of all ages. It is also clinically relevant in the geriatric population. When organizing patch tests in seniors, specific contact factors should be taken into account, such as topical medication, wound care products and medical devices.

KEYWORDS

geriatric dermatology – contact allergy – ulcers – wound care products – ophthalmological topicals

Polyfarmacie bij ouderen

C.M.J. van der Linden

Klinisch geriater, klinisch farmacoloog, afdeling Geriatrie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

*Correspondentieadres:
Dr. Carolien M.J. van der Linden
Catharina Ziekenhuis Eindhoven
Postbus 1350
5602 ZA Eindhoven
E-mail: carolien.vd.linden@catharinaziekenhuis.nl*

Het percentage ouderen in de wereldbevolking neemt gestaag toe. In 2010 was 11% van de wereldbevolking 65 jaar of ouder, in 2050 zal dat 22% zijn. Ook het aandeel 80-plussers stijgt, in West-Europa was dit in 2010 4%, in 2050 zal dit 10% zijn.^{1,2} In Nederland waren er in 2016 3 miljoen 65-plussers en 700.000 80-plussers. Van deze ouderen

heeft een groot deel multimorbiditeit en (dus) ook polyfarmacie. Polyfarmacie wordt in het algemeen gedefinieerd als het gebruik van vijf of meer geneesmiddelen. Van de 65-plussers in Nederland heeft 30-45% polyfarmacie. Openbare apotheken verstrekken aan personen van 75 jaar en ouder ruim vijf keer zo vaak een geneesmiddel als aan een gemiddelde Nederlander.³

VERANDERINGEN FARMACOKINETIEK EN -DYNAMIEK

Ouderen met polyfarmacie hebben een groter risico op medicatiegerelateerde problemen zoals bijwerkingen en interacties onder andere door veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek. Qua farmacokinetiek (wat doet het lichaam met het middel?) treden er met het verouderen veranderingen

op in verschillende fasen waarvan verandering in verdelingsvolume en renale klaring de belangrijkste zijn. In de *absorptie* van geneesmiddelen lijken geen belangrijke veranderingen op te treden bij het ouder worden. In de *distributie* treden wel klinisch significante veranderingen op. Met het ouder worden neemt de hoeveelheid totaal lichaamswater en de *lean body mass* af. Dit leidt tot een relatieve toename van de hoeveelheid vet. Gevolg hiervan is dat wateroplosbare middelen een geringer verdelingsvolume hebben. Deze middelen (bijvoorbeeld gentamicine, digoxine) zullen een hogere serumspiegel bereiken. Daarentegen hebben vetoplosbare middelen (bijvoorbeels benzodiazepines, amiodaron) een groter verdelingsvolume wat leidt tot een langere eliminatie-halfwaardetijd. Ook in het *metabolisme* van geneesmiddelen treden er met het ouder worden veranderingen op. Het first pass-metabolisme neemt af met veroudering. De biologische beschikbaarheid van middelen die een uitgebreid first pass-metabolisme ondergaan zoals opioïden of metoclopramide kan hierdoor toenemen. Het is daarom raadzaam te starten met een lage dosering. Van middelen die door het first pass-metabolisme geactiveerd worden (prodrugs) zal de biologische beschikbaarheid juist minder zijn. De *klaring* van geneesmiddelen gebeurt in de lever en de nieren. In het algemeen neemt de klaring door de lever af met het stijgen van de leeftijd. Deze afname is echter in het algemeen weinig klinisch relevant. Ook de nierfunctie neemt af met het ouder worden en dit leidt tot belangrijke gevolgen voor de klaring van wateroplosbare middelen zoals antibiotica, diuretica, lithium en NSAIDs. Vooral bij middelen met een smalle therapeutische breedte zoals lithium en aminoglycosiden moet hiermee rekening worden gehouden.

Ook in de farmacodynamiek (wat doet het middel met het lichaam?) treden veranderingen op. Voor veel middelen is een oudere minder gevoelig door een afname van het aantal receptoren en/of gevoeligheid van deze receptoren. De gevoeligheid voor middelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden neemt juist toe waardoor ouderen vaker bijwerkingen ervaren van bijvoorbeeld benzodiazepines, antipsychotica en antihistaminica.⁴

RICHTLIJNEN

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan ouderen is het belangrijk te beseffen dat richtlijnen nooit zijn opgesteld voor ouderen met polyfarmacie met uitgebreide comorbiditeit. De studies waarop richtlijnen zijn gebaseerd includeren deze groep nauwelijks. Bij de behandeling van ouderen moet rekening worden gehouden met de evidence die er is bij ouderen, de biologische leeftijd (levensverwachting), de *time until benefit* van de therapie en het risico en de ernst van te verwachten bijwerkingen. Bij het inschatten van de levensverwachting is het belangrijk te beseffen dat de reeds gehaalde leeftijd deze mede bepaalt. In Nederland heeft een vrouw van 81 jaar nog een levensverwachting van 4,6 tot

13 jaar. Met name voor geneesmiddelen die de kans op negatieve uitkomsten in de toekomst moeten verkleinen moet de levensverwachting afgezet worden tegen de tijd die een geneesmiddel nodig heeft om effect te bereiken. Het gebruik van een statine bij ouderen met coronariaalijden laat na vijf jaar een reductie zien van het aantal myocardinfarcten. Bij patiënten met een korte levensverwachting is dus zeer de vraag of het voorschrijven van een statine zinvol is.

BIJWERKINGEN

Bijwerkingen komen bij ouderen frequenter voor en leiden vaker tot ernstige gevolgen. De Nederlandse HARM-studie laat zien dat 5,6% van alle acute ziekenhuisopnames medicatiegerelateerd is, waarvan bijna de helft vermijdbaar is. Bij ouderen is het percentage medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames bijna twee keer zo groot: 10%.⁵ De geneesmiddelen die het vaakst betrokken zijn bij deze opnames zijn middelen die bloeding kunnen veroorzaken (thrombocytenaggregatieremmers, orale anticoagulantia, NSAIDs), psychofarmaca, insulines, diuretica, corticosteroiden en antibiotica. Patiëntgebonden risicofactoren voor een medicatiegerelateerde ziekenhuisopname zijn verminderde cognitie, multimorbiditeit, verminderde nierfunctie, niet zelfstandig wonen, polyfarmacie en therapieontrouw. Om de kans op geneesmiddelenbijwerkingen te verkleinen en het voorschrijven van potentieel ongeschikte geneesmiddelen aan ouderen te verminderen kan gebruikgemaakt worden van de zogenaamde STOPP-criteria.^{6,7} Hierin staan bijvoorbeeld antihistaminica met sterk sederende werking genoemd.

INTERACTIES

Zoals eerder benoemd is het risico op klinisch relevante interacties bij ouderen verhoogd, onder andere door veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek en polyfarmacie. Interacties kunnen op verschillende niveaus plaatsvinden: van geneesmiddelen met voeding en van geneesmiddelen met andere geneesmiddelen. Geneesmiddelen waarvan de opname sterk verminderd wordt door voedsel zijn bijvoorbeeld bisfosfonaten, levothyroxine, ijzerpreparaten en levodopa. Deze middelen moeten dus nuchter worden ingenomen. Een beruchte interactie is die van grapefruitsap met geneesmiddelen zoals statines en calciumantagonisten.

Geneesmiddeleninteracties kunnen spelen op het niveau van de lever en van de nieren. Van de middelen die worden voorgeschreven door dermatologen zijn de antischimmelmiddelen ('azolen') berucht om potentieel klinisch relevante interacties op het niveau van de lever. Deze middelen zijn potente remmers van verschillende CYP-enzymen (CYP2C9 en 3A4). Deze CYP-enzymen zijn verantwoordelijk voor het metabolisme van verschillende geneesmiddelen (onder andere coumarinen, carbamazepine, calciumantagonisten en statines) die daardoor een hogere plasmaspiegel bereiken. Op het niveau van

de nier is het belangrijk aandacht te hebben voor de combinatie van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verslechteren (NSAID's, diuretica) met geneesmiddelen die door de nieren geklaard worden en een smalle therapeutische breedte hebben (bijvoorbeeld lithium en digoxine).

Therapietrouw en gebruiksgemak

De effectiviteit en veiligheid van medicijnen wordt onder andere bepaald door terapietrouw (*adherence*). De terapietrouw van chronische geneesmiddelen is notoir matig. Een simpele en effectieve manier om terapietrouw te vergroten is reductie van de doseerfrequentie. Daarnaast wordt terapietrouw vergroot als patiënten een sterkere perceptie hebben van de noodzaak van medicatie hebben. Hiervoor is het nodig om bij patiënten na te gaan wat zijn/haar behandeldoelen zijn en goede voorlichting te geven over de medicatie. Een groot deel (90%) van de ouderen geeft aan problemen te hebben met praktisch gebruik van geneesmiddelen.⁸ Verpakkingen van medicatie (strips, tubes, flesjes) zijn bijvoorbeeld soms moeilijk te hanteren (door verminderde kracht en coördinatie in handen en/of verminderde visus). Het aanbrengen van zalven of crèmes is soms bij ouderen fysiek niet goed mogelijk. Dan zal hiervoor hulp georganiseerd moeten worden door bijvoorbeeld een mantelzorger maar soms is het inschakelen van thuiszorg noodzakelijk.

Overzicht actuele medicatie

Om bij het voorschrijven te kunnen anticiperen op mogelijke bijwerkingen en interacties is het noodza-

kelijk om de beschikking te hebben over een actueel medicatieoverzicht. Om dit overzicht samen te stellen zijn een lijst van de openbare apotheek en een gesprek met de patiënt en/of mantelzorger nodig. Uiteraard is het van groot belang om de patiënt, de volgende zorgverlener (huisarts/verwijzer) en de apotheek op de hoogte te stellen van wijzigingen in de medicatie.

Literatuur

1. Lutz et al. *Nature* 2008;451:716-9.
2. United Nations 2011 "World Population Prospects: the 2010 Revision"
3. Stichting farmaceutische kengetallen, rapport data en feiten 2016 op www.sfk.nl
4. Jansen PAF, Brouwers JRB. *Clinical Pharmacology in old persons. Scientifica* 2012, article ID 723678.
5. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker IJ, et al. HARM study group: frequency and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
6. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8
7. Knol W, Verduijn MM, Lelie-van der Zande R et al. Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen, de herziene STOPP- en START-criteria. *Ned Tijdsch Geneesk* 2015;159:A8904.
8. Richtlijn Overdracht Medicatiegegevens in de keten. Nadere toelichting 2015. <https://www.medicatieoverdracht.nl/derichtlijn>.

Samenvatting

Het aantal ouderen in Nederland stijgt en een groot deel van hen gebruikt vijf of meer geneesmiddelen (polyfarmacie). Bij het voorschrijven van medicatie aan deze ouderen is het van belang rekening te houden met veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek. Bij polyfarmacie is het risico op bijwerkingen verhoogd. Let vooral op antihistaminica met een sterk sederende werking en corticosteroiden. Ook interacties komen vaak voor. Van de middelen in de dermatologie zijn vooral de antischimmelmiddelen (-azolen) bekend om een groot risico op interacties. Om met deze zaken rekening te kunnen houden is het noodzakelijk bij het voorschrijven van medicatie te beschikken over een actueel medicatieoverzicht. Tot slot zal rekening moeten worden gehouden met gebruiksgemak en factoren die de terapietrouw kunnen beïnvloeden. Polyfarmacie is geassocieerd met medicatiegerelateerde problemen maar is desondanks vaak geïndiceerd.

Trefwoorden

medicatie – ouderen

Summary

In the Netherlands the geriatric population is increasing and many of these persons use 5 or more medications (polypharmacy). When prescribing to elderly patients, one needs to take age related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes into account. In polypharmacy patients, the risk of adverse drug reactions and interactions is increased. To be able to anticipate on these medication related problems, it is necessary that medication verification is performed. Factors that limit ease of use and medication compliance must be taken into account. Still, multiple drug use in itself is not necessarily undesirable and polypharmacy is often indicated.

Keywords

medication - elderly

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling

Geen

DIAKLINIEK

Een Hongaarse rollercoaster

M. Bonny¹, G. Vanneste², P. Doubel³, P. Debruyne⁴, E. Suys¹

¹ Dermatoloog, Praktijk dermatologie, Handelskaai, Kortrijk en dienst dermatologie, AZ Groeninge, Kortrijk

² Anatoom-patholoog, Dienst pathologische anatomie, AZ Groeninge, Kortrijk

³ Nefroloog, Dienst nefrologie, AZ Groeninge, Kortrijk

⁴ Medisch oncoloog, Dienst medische oncologie, AZ Groeninge, Kortrijk

Correspondentieadres:

Michiel Bonny

Praktijk dermatologie

Handelskaai 1G

8500 Kortrijk

E-mail: michiel.bonny@telenet.be

Wij beschrijven de casus van een 67-jarige dame die zich presenteert met roodpaarse papels laag op het abdomen en suprapubisch (figuur 1). Een jaar eerder onderging zij een niertransplantatie omwille van eindstadium nierfalen op basis van autosomaal dominante hepatorenale polycystose. In de voorgeschiedenis heeft patiënte een endometriumcarcinoom waarvoor hysterectomie en radiotherapie is toegepast. Biopt van een papel toont het beeld van een kaposisarcroom (KS). Staging met PET-CT toont geen letsels op afstand. Patiënte wordt behandeld met aciclovir en radiotherapie. De huidige immuunsuppressie bestaat uit tacrolimus en mycofenolaatmofetil. In overleg met de nefrologen wordt tacrolimus vervangen door sirolimus. Dit leidt tot een volledige remissie van het KS.

Echter omwille van sirolimus-pneumonitis wordt opnieuw tacrolimus gestart. Zeven maanden later, twee jaar na de initiële presentatie, vertoont patiënte een recidief aan de benen en buikwand maar tevens

chyleus ascitesvocht, pleuritis, pericarditis en aantasting van de maagmucosa. Patiënte wordt behandeld met paclitaxel wekelijks met mooi resultaat. Omdat het hier gaat om een immuunsuppressie geïnduceerd KS, wordt besloten tot transplantectomie, vanwege de contra-indicatie voor sirolimus. Tot op heden is patiënte opnieuw in remissie.

KS is een lymfovascuoloproliferatieve aandoening uitgaande van de endotheelcellen waarvan het ware maligne karakter nog steeds ter discussie staat. Mogelijk betreft het eerder een reactieve proliferatie. Zoals vaak ligt de waarheid waarschijnlijk ergens in het midden.

KS werd voor het eerst beschreven door Moritz Kaposi in 1872 als idiopathische multiple gepigmenteerde sarcoma's van de huid.¹

KS wordt onderverdeeld in vier categorieën:^{1,2}

- 1) klassiek KS: oudere mannen van Oost-Europese of mediterrane afkomst;
- 2) endemisch KS: jonge populatie in zwart Afrika;
- 3) epidemisch KS: geassocieerd met aids;
- 4) immuunsuppressie of transplantatiegeassocieerd KS: stijgende prevalentie.

Immuunsuppressie na transplantatie balanceert tussen het bewaren van (de functie van) het transplantaat en het risico op infectie en maligniteit. Alle tumoren komen veel vaker voor in een transplantatiepopulatie. Als dermatologen zijn we goed vertrouwd met de hogere incidentie van BCC en SCC (tot 250 x meer kans). De incidentie van KS is ongeveer 500 x hoger.^{1,2} KS komt voor bij 0,5%-5,3% van de transplantatiepatiënten afhankelijk van de etnische achtergrond; meer bij Joodse, mediterrane, Afrikaanse, Arabische origine (0,01%-0,06% in de algemene populatie) en treft meer mannen dan vrouwen, 3:1; doch in mindere verhouding dan de klassieke vorm, 15:1. Gemiddeld manifesteert KS zich 13-21 maanden na transplantatie.³ Meestal is er louter cutane aantasting en zelden viscerale aantasting. De incidentie nam toe vanaf de jaren tachtig sinds de introductie van de calcineurine inhibitoren.¹

De pathogenese van KS wordt langzaam opgehelderd met recente moleculair biologische inzichten.¹ Een latente infectie met het in 1994 ontdekte KS-geassocieerde herpesvirus, ook bekend als humaan herpesvirus 8 (HHV8), is een noodzakelijke maar onvoldoende voorwaarde. De graad van immuunsuppressie is een belangrijke cofactor. De reactivatie van HHV8 brengt een hele chemokine



Figuur 1. Roodpaarse papels laag op het abdomen en suprapubisch.

machinerie op gang waarbij de upregulatie van VEGF en diens receptor Flk-1/KDR een centrale rol spelen.^{3,4}

De hoeksteen van de behandeling is het aanpassen van de immuunsuppressie. Dit omvat meestal het stoppen van de calcineurine inhibitoren (ciclosporine, tacrolimus). Daarvoor in de plaats kan een mTOR-inhibitor opgestart worden (sirolimus, everolimus). Hierbij wordt vooral ingewerkt op de angiogenese via downregulatie van VEGF en verminderde endotheliale respons op VEGF. Deze aanpak is frequent gerapporteerd en geeft vaak goede resultaten, zeker bij louter cutaan KS.¹⁻⁴ Mogelijke problemen zijn achteruitgang van de nierfunctie of intolerantie, zoals in onze casus. Andere opties zijn chemotherapie (doxorubicin, vincristine, bleomycine, paclitaxel).¹ Ondanks de rol van HHV8 lijkt antivirale therapie weinig zinvol.

LITERATUUR

1. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, et al. Kaposi's sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. *Transpl Int* 2008;21:825-32.
2. Najafi F, Kafaie P, Neamatzadeh H. Treatment of an early Kaposi's sarcoma case post kidney transplantation bij sirolimus: a case report. *Acta Med Iran* 2017;55:139-41.
3. Campistol J, Schena F. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients-the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 1):i17-i22.
4. Volkow P, Zinser J, Correa-Rotter R. Molecularly targeted therapy for Kaposi's Sarcoma in a kidney transplant patient: case report, "what worked and what did not". *BMC Nephrology* 2007;8:6.

SAMENVATTING

Een niertransplantatiepatiënte ontwikkelt een jaar na de transplantatie roodpaarse papels op het abdomen. Histologie toont het beeld van kaposisarcoom. De immuunsuppressie wordt gewijzigd naar sirolimus met goede respons. Omwille van intolerantie dient sirolimus gestopt te worden met recidief kaposisarcoom tot gevolg. Er wordt gestart met chemotherapie met goed resultaat. Er wordt nadien een transplantectomie uitgevoerd. Deze casus illustreert het belang van het type immuunsuppressie bij niertransplantatiepatiënten met kaposisarcoom.

TREFWOORDEN

kaposisarcoom – immuunsuppressie – niertransplantatie

SUMMARY

A renal transplant recipient developed reddish purple papules on the abdomen one year after transplantation. Skin biopsy revealed Kaposi sarcoma. Immunosuppressive medication was switched to sirolimus with a good response. Because of intolerance to sirolimus the medication was stopped resulting in a relapse of the Kaposi sarcoma. The patient was then successfully treated with chemotherapy. Afterwards the renal graft was removed. This case illustrates the importance of the type of immunosuppression in renal transplant recipients with Kaposi sarcoma.

KEYWORDS

Kaposi sarcoma – immunosuppression – renal transplant

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Je bent jong en je wilt... een gave huid!

E. Coussens¹, S. Lanssens², S. De Schepper³, M. Van de Kerckhove², K. Vossaert²

¹ Arts-assistent, Dermatologie Maldegem
² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem
³ Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Gent

E-mail: emma.coussens@ugent.be

Correspondentieadres:
 Emma Coussens
 Dermatologie Maldegem
 Stationsstraat 92
 9990 Maldegem

Onzuivere gelaatshuid is een vaak voorkomende klacht op een dermatologisch spreekuur, in het bijzonder bij jonge vrouwen. Wij stellen drie jonge vrouwen voor, met huidletsels die aanvankelijk als acné werden behandeld, maar bij wie verder onderzoek leidde tot een andere diagnose.

Patiënt 1, een 37-jarige vrouw, raadpleegde wegens papels verspreid over het gelaat, gepaard met hevige jeuk, op en af verlopend sinds twee jaar (figuur 1). Deze patiënte heeft een sterk atopische constitutie. Patiënt 2, een 36-jarige vrouw, klaagde over een 'bobbelige' huid van het gelaat met nu en dan ontstekingen (figuur 2). Patiënt 3, een 27-jarige vrouw, was zeer gefrustreerd wegens roodheid en een ruw aspect van de wangen sinds haar bevalling, drie jaar geleden (figuur 3). Patiënt 1 en 3 werden reeds behandeld met isotreti-noïne, zonder verbetering.

Omdat bij alle drie de patiënten het klinisch beeld toch enigszins afweek van typische acne vulgaris werd er bij elk van hen een biopsie verricht. Bij patiënt 1 kwam zo een eosinofiele folliculitis aan het licht, bij patiënt 2 een faciale lichen planopilaris. Bij patiënt 3 werd een histologisch beeld passend bij keratosis pilaris gezien, maar tegelijk toonde een oppervlakkig schrapen van de epidermis massieve infestatie met de demodexmijt, die leidde naar de uiteindelijke diagnose van demodex folliculitis. Patiënt 1 is intussen klachten- en letselvrij dankzij een behandeling met indometacine. Bij patiënt 3 gaf een lokale behandeling met ivermectine volledig herstel. Patiënt 2 vormt nog steeds een therapeutische uitdaging. Zij wordt sinds kort topisch behandeld met tretinoïne, waarmee verbetering lijkt op te treden.

Eosinofiele folliculitis is voor het eerst beschreven door Ofuji in 1970. Het komt vooral voor bij hiv-patiënten, bij neonaten en kleine kinderen, en bij patiënten met een gestoorde afweer. Deze aandoening wordt vaker bij mannen dan bij vrouwen gezien, de voorkeursleeftijd is 20 tot 40 jaar. Bij onze patiënte gaat het vermoedelijk om een eosinofiele folliculitis in het kader van haar atopische diathese, zoals in de literatuur is beschreven.¹

Faciale lichen planopilaris met aantasting van de vellusharen wordt vooral beschreven in associatie met frontofibroserende alopecie.³ Patiënt 2 maakt deel uit van een reeks van vijf patiënten die wij recent voorstelden vanwege faciale letsels zonder tekenen van alopecie ter hoogte van de frontale haargrens, wenkbrauwen of andere lichaamszones (orale poster EADV Brussel 2017).

Patiënt 3, demodex folliculitis, toont aan dat in sommige gevallen eenvoudige onderzoekstechnieken, zoals rechtstreeks microscopisch onderzoek van huidschilfers, de juiste diagnose onmiddellijk kunnen vrijgeven.²

Deze drie casus illustreren dat faciale papels kunnen voorkomen bij een brede waaier aan pathologieën. Het ontbreken van comedonen, een plotse onset, een monomorf aspect of een ongewone distributie van de letsels, en atypische klachten zoals jeuk kunnen belangrijke aanwijzingen zijn. Rechtstreeks microscopisch onderzoek, dermatoscopie en anatomisch-pathologisch onderzoek zijn onontbeerlijk voor de uiteindelijke diagnosestelling.



Figuur 1. Eosinofiele folliculitis.



Figuur 2. Faciale lichen planopilaris met aantasting van de vellusharen.



Figuur 3. Demodex folliculitis.

LITERATUUR

1. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:285-9.
2. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014;170:1219-25.
3. Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1183-4.

SAMENVATTING

Onzuivere gelaatshuid is een geregeld voorkomende klacht bij jonge vrouwen. Acne en rosacea zijn vaak de oorzaak, maar bij therapieresistentie of een afwijkend klinisch beeld moet ook aan minder frequente pathologieën worden gedacht. Rechtstreeks microscopisch onderzoek, dermatoscopie en anatomisch-pathologisch onderzoek zijn onontbeerlijk voor de diagnostische uitwerking. Wij stellen drie patiënten met faciale papules voor, bij wie we uiteindelijk tot drie verschillende diagnoses komen.

TREFWOORDEN

faciale papules – eosinofiele folliculitis – demodex folliculitis – faciale lichen planopilaris

SUMMARY

Impure facial skin is a frequent complaint in young women. Acne and rosacea are often the cause, however, we have to consider less common pathologies in therapy-resistant cases or in case of an atypical clinical image. Microscopy, dermoscopy and histopathology are indispensable in the diagnostic work-up of these patients. We present three patients with facial papules, in whom we find three different diagnoses.

KEYWORDS

facial papules – eosinophilic folliculitis – demodex folliculitis – facial lichen planopilaris

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Fotosensitief eczeem bij een moestuinhouder?

C.J.A. van Eijsden¹, J. Damman², A.C.M. Kunkeler³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatopatholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Claire J.A. van Eijsden

E-mail: c.vaneijsden@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

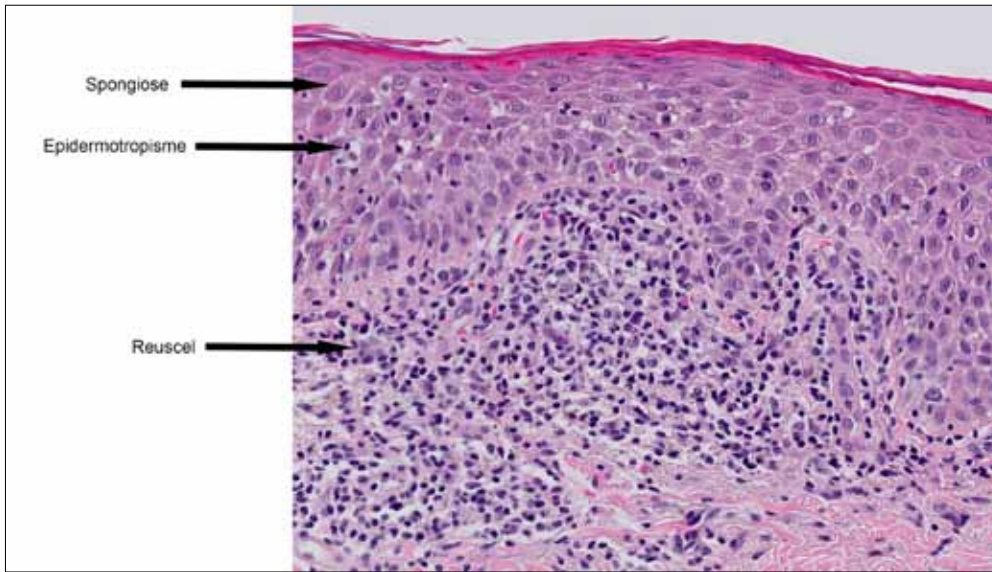
Een 76-jarige, niet atopische man werd verwezen vanuit een perifeer ziekenhuis in verband met een second opinion wegens een erythrodermie. Gezien verdenking op een maligniteit en specifiek op lymfoom, werd patiënt daar uitgebreid op onderzocht (CT-scan, beenmergpunctie, clonaliteitsonderzoek van huid en perifeer bloed). Er werden geen afwijkingen gevonden. Herhaaldelijke huidbiopsen lieten een beeld van eczeem zien. De voorgeschiedenis vermeldde jicht, nierstenen en diverticulitis. Patiënt was sinds opname gestart met pantoprazol en gebruikte verder geen andere medicatie.

Bij het lichamenlijk onderzoek werd er gegeneraliseerd erytheem en desquamatie gezien met her en der fissuren en nattende gebieden. Beharing van de wenkbrauwen was bijna volledig afwezig. Axillair

waren de lymfeklieren vergroot bij palpatie (figuur 1). Epicutaan allergologisch onderzoek toonde positieve reacties op de caïnemix, parfummix en joodpropylnylbutylcarbamaat. Ondanks dat patiënt fervent tui-



Figuur 1. Huidafwijkingen op zonblootgestelde lichaamsdelen.



Figuur 2. Histopathologisch beeld van patiënt.

nierde, was de composietenmix negatief. Het totaal IgE was verhoogd met 2541 U/l. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toonde focaal hyperkeratose en parakeratose, geringe epidermale hyperplasie en een oppervlakkig bandvormig lymfocytair ontstekingsinfiltraat met enkele eosinofiele granulocyten en meerkernige fibrohistiocytair cellen. De epidermis toonde hierbij uitgebreide lymfocytair exocytose en spongiose. Het infiltraat toonde geringe atypische lymfocyten met middelgrote kernen met irregulaire kerncontouren in zowel de dermale als epidermotrope component (figuur 2). Aanvullend immunohistochemisch onderzoek toonde voornamelijk CD3- en CD8-positieve atypische T-lymfocyten zonder markerverlies van CD5, CD2 of CD7.

Aanwijzingen voor een sézarysyndroom werden in een ander academisch centrum niet gevonden. De distributie van de huidafwijkingen veranderde in de loop der tijd. Erytheem, desquamatie en lichenificatie werden voornamelijk zichtbaar in het gelaat, de hals, de nek en de handruggen. Jaarlijks leken de klachten te verergeren in de lente- en zomermaanden. Patiënt gaf zelf ook aan dat zonlichtexpositie mogelijk zijn klachten deed toenemen. Bij fototesten werd er een sterk verlaagde minimale erytheemdosis (MED) gevonden voor UVB. Aanvullende MED-bepaling op UVA was op dat moment niet mogelijk wegens een mild erytheem op de rug.

Patiënt werd behandeld met een breed scala aan therapieën; onder andere topicale en systemische corticosteroiden, teerbehandeling tijdens opname of in dagbehandeling, tacrolimuszalf, ciclosporine, methotrexaat, mycofenolzuur, fumaraten, acitretine, hydroxychloroquine en azathioprine. Alle ingestelde therapieën gaven onvoldoende resultaat of leidden tot onacceptabele bijwerkingen.

Het vermijden van de positieve contactallergenen, zeer goede zonbescherming (het liefst vermindering

middels UV-werende kleding en zonnebrandcrème met SPF 50 gaven tot op heden nog de meeste klachtenvermindering.

Op de korte termijn zullen er aanvullend nog een MED-bepaling op UVA en fotopatchtesten worden verricht om patiënt nog specifiek te informeren over de nodige zonprotectie en om de aan- of afwezigheid van fotoallergische reacties in kaart te brengen.

BESCHOUWING

Chronische actinische dermatitis (CAD), ook wel actinisch reticuloïd genoemd, is een zeldzame persisterende fotosensitieve dermatose. Voorheen werd deze aandoening met name bij blanke oudere mannen beschreven. Recent werd er een toenemende incidentie onder jongere vrouwen, voornamelijk met een Zuid-Aziatische afkomst, gerapporteerd.

Bij lichamelijk onderzoek wordt er een eczeembeeld gezien op zongeëxposeerde lichaamsdelen. Echter het huidbeeld kan zich ook uitbreiden op niet zongeëxposeerde delen, leidend tot een erythrodermie. Voor de differentiële diagnose kan men denken aan atopisch eczeem, een polymorfe lichteruptie, airborne contactallergisch eczeem, een drug-induced fotoallergische reactie of een cutaan T-cellymfoom. Aanvullend onderzoek dient te bestaan uit fototesten, waarbij de minimale erytheemdosis wordt bepaald, die meestal is verlaagd voor UVA en/of UVB en soms voor zichtbaar licht.

Contactallergisch onderzoek is vaak positief voor meerdere contactallergenen bij CAD.

Veelvoorkomende positieve reacties beschreven in de literatuur zijn reacties op carbamix, parafenylenediamine, neomycinesulfaat, kaliumdichromaat, parfum- en zonnebrandbestanddelen. Positieve fotopatchtesten werden vaak gezien op avobenzon, oxybenzone en muskus ambrette.

CAD is geassocieerd met een atopische constitutie. Zo werd er in een studie een verhoogd serum IgE

bij 71% van de patiënten gerapporteerd.¹ Klinisch en histopathologisch is het onderscheid soms moeilijk te maken tussen een cutaan T-cellymfoom (CTCL), met name een CD8+ mycosis fungoides, en CAD. Het overgaan van CAD in een CTCL lijkt zeer onwaarschijnlijk. Wel is het zo dat bij het stellen van de diagnose een fotosensitief CTCL gemakkelijk kan worden aangezien voor een CAD.

Histopathologisch onderzoek toont bij vroege vormen van CAD vaak epidermale spongiose en een oppervlakkig of diep lymfocytair perivascular ontstekingsinfiltraat, soms met bijmenging van eosinofiele granulocyten en plasmacellen. In langer bestaande laesies toont de epidermis vaak hyperplasie en lymfocytair exocytose. Verspreid kunnen tevens pautriermicroabcesjes worden gezien, vaak van het langerhanstype. De papillaire dermis toont soms verticale fibrose en verspreid gelegen (niet specifieke) stellate- en multinucleaire fibrohistocytair cellen (montgomeryreuscellen). In ernstige vormen van CAD kan er focaal forse lymfocytair exocytose worden gezien met ook atypie van de lymfocyten, waarbij onderscheid met mycosis fungoides moeilijk kan zijn. Immunohistochemie toont soms een predominantie van CD8+T-cellen bij CAD en bij een mycosis fungoides in de meerderheid van de gevallen een CD4+-fenotype. Echter kan er ook een verhoogde CD8+T-cel populatie aanwezig zijn bij een CD8+-MF. T-celclonaliteit wordt in de gepubliceerde literatuur niet gevonden bij CAD. Onderscheid kan alleen gemaakt worden op basis van het fotosensitieve klinisch beeld aangevuld met

clonaliteitsonderzoek van de huid, het bloed en/of de lymfeklieren.^{2,3}

De behandeling van CAD kan een uitdaging zijn. Deze berust met name op goede zonprotectie middels sunscreens met een hoge SPF en UV-werende kleding. Ook dienen uiteraard positief geteste contactallergenen te worden vermeden. Azathioprine en topicaal tacrolimus worden als meest effectief in de literatuur beschreven, echter goede trials ontbreken. Verder wordt er een scala aan immunosuppressieve middelen genoemd (topicale corticosteroiden, methotrexaat, ciclosporine, PUVA, mycophenol mofetil). Uiteraard dient suppletie met vitamine D niet te ontbreken, die logischerwijs vaak verlaagd is bij deze patiëntenpopulatie.

Spontane resolutie vindt plaats bij 10% van de patiënten over 5 jaar, 20% over 10 jaar en 50% over 15 jaar.²

LITERATUUR

1. Tan KW, Haylett AK, Ling TC, et al. Comparison of Demographic and Photobiological Features of Chronic Actinic Dermatitis in Patients With Lighter vs Darker Skin Types. *JAMA Dermatol* 2017;153:427-35.
2. Sidiropoulos M, Deonizio J, Martinez-Escala ME, et al. Chronic actinic dermatitis/actinic reticuloid: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *Am J Dermatopathol* 2014;36:875-81.
3. Agar N, Morris S, Russell-Jones R, et al. Case report of four patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma and severe photosensitivity mimicking chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;160:698-703.

SAMENVATTING

Chronische actinische dermatitis is een vorm van fotosensitief eczeem die meestal bij oudere blanke mannelijke patiënten voorkomt. De aandoening gaat gepaard met een verlaging van de minimale erytheemdosis van meestal UVA en/of UVB, positieve fotopatchtesten en meerdere contactallergieën. Zowel klinisch als histopathologisch kan het beeld lijken op een cutaan T-cellymfoom. Immunohistochemisch en clonaliteitsonderzoek geven hierover uitsluitsel. De behandeling is moeizaam en berust voornamelijk op het vermijden van contactallergieën en zeer goede zonprotectie.

TREFWOORDEN

chronische actinische dermatitis – fotosensitief eczeem – actinisch reticuloid

SUMMARY

Chronic actinic dermatitis is a type of photosensitive eczema, most commonly found in older white males. A decreased minimal erythema dose for UVA and/or UVB, positive photopatch tests and multiple contact allergic reactions are frequently seen. Clinical and histopathologic features may resemble cutaneous T-cell lymphoma. Immunohistochemical analysis and T-cell clonality studies will help to differentiate between the two entities. Treatment may be a challenge and includes advice on sunlight and allergen avoidance measures.

KEYWORDS

chronic actinic dermatitis – photosensitivity dermatitis – actinic reticuloid syndrome

Een cellulitis met een maligne staartje

M.S. van Kester¹, R.E. Genders^{1,2}, K.D. Quint^{1,2}

¹ Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Afdeling Dermatologie, Roosevelt Kliniek, Leiden

Correspondentieadres:

Marloes van Kester

E-mail: M.S.van_Kester@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 83-jarige dame presenteerde zich met een in enkele weken tijd ontstaan 21x13 cm groot onscherp begrensd erytheem met daarin papels en nodi op de linkerbovenarm doorlopend over de axillaire sulcus (figuur 1). Het erytheem was in eerste instantie opgemerkt door de fysiotherapeut en door de huisarts behandeld met orale antibiotica onder verdenking van cellulitis, zonder effect. Acht maanden eerder werd bij haar een 2,5 cm groot slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC) pre-auriculair links met lymfekliermetastasen in de hals (T2N2bM0) gediagnosticeerd. Dit werd in opzet curatief behandeld met radicale tumorresectie, parotidectomie, halsklierdissectie links level 2,

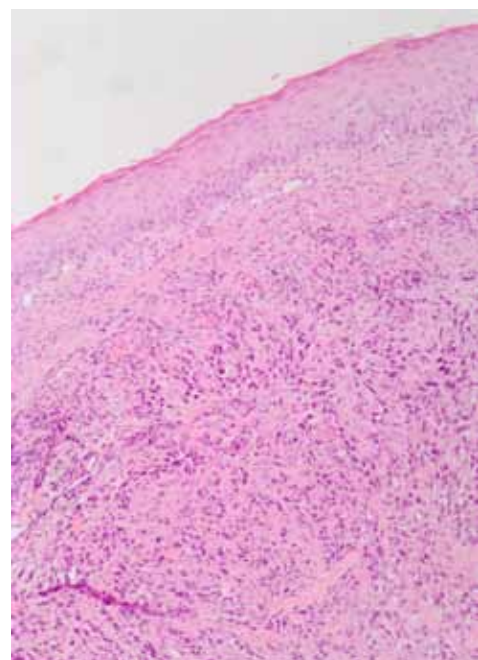
3 en 5 en postoperatieve radiotherapie. Klinisch en echografisch waren er geen tekenen van locoregionaal recidief. Bipten van de bovenarm toonden bij histopathologisch onderzoek lokalisatie van niet-verhoornend PCC (figuur 2). Op de PET-CT-scan werd irregulair sterk verhoogd metabolisme waargenomen ter plaatse van de huidafwijkingen en multiple laesies in de thorax passend bij thoracale lymfekliermetastasen en longmetastasen. Het hoofd-halsgebied toonde bijzonder genoeg geen afwijkingen. Concluderend is er sprake van uitgebreid systemisch gemetastaseerd cutaan PCC, waarbij het erytheem en de nodi op de arm passen bij een lymfangitis carcinomatosa.

BESPREKING

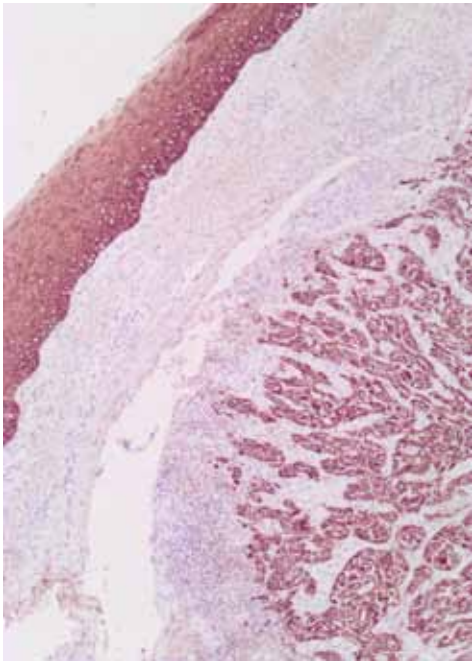
Het algehele risico op een lymfkliermetastase van een PCC is 3,7% tot 5,2%.¹ Meerdere risicofactoren voor metastase zijn bij onze patiënte in het resectiepreparaat van de primaire tumor waargenomen, te weten een diameter van meer dan 2 cm, slechte differentiatie en een invasiediepte van 6 mm.^{1,2} Het betreft een T2 PCC dat wordt beschouwd als een



Figuur 1. Erytheem met papels en nodi op de linkerbovenarm.



Figuur 2A. Histologie, HE-coupe, 100x vergroting toont atypische cellen in de dermis zonder relatie met de epidermis.



Figuur 2B. Histologie, keratinekleuring, 100x vergroting toont aankleuring, daarmee plaveiselcelorigine aantonend.

hoogrisicio-PCC. Reeds bij presentatie van de primaire tumor toonde de tumor een agressief karakter met lymfkliermetastasen in de hals (T₂N₂bM₀), waarvoor zij curatief behandeld is middels halsklier-

dissectie en postoperatieve radiotherapie. Opvallend genoeg was er klinisch geen locoregionale recidief en waren hier bij echografie en op de PET-CT-scan ook geen aanwijzingen voor. Meest waarschijnlijk zijn de tumorcellen verder verspreid via het lymfatische systeem uiteindelijk tot in de kleine lymfatische vaten van de huid, zichtbaar als lymfangitis carcinomatosa. Lymfangitis carcinomatosa wordt vaker in de longen gezien ten gevolge van hematogene verspreiding, waarbij de tumorcellen vastlopen in de lymfevaten. De vraag blijft of de long- en lymfkliermetastasen in de longen door hematogene of lymfogene verspreiding zijn veroorzaakt. De locatie van de lymfangitis carcinomatosa is bijzonder aangezien het valt buiten het drainagegebied van het primaire PCC. Tot nog toe is een lymfangitis carcinomatosa ten gevolge van een cutaan PCC nog niet beschreven.

LITERATUUR

1. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:419-28.
2. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014;110:876-82.

SAMENVATTING

Een 83-jarige vrouw presenteerde zich met erytheem op de linkerbovenarm. Eerder was zij behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom (PCC), op de linkerwang stadium T₂N₂M₀ met tumor- en halsklierdissectie en postoperatieve radiotherapie. Histologie van de arm en PET-CT-scan bevestigden de diagnose gemetastaseerd PCC, presenterend als lymfangitis carcinomatosa. Opvallend genoeg waren er geen tekenen van locoregionaal recidief, zowel klinisch als op beeldvorming en bevindt de lymfangitis carcinomatosa zich buiten het drainagegebied van de primaire tumor.

TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom – metastasen – lymfangitis carcinomatosa

SUMMARY

A 83-year-old woman presented with erythema on the left upper arm. Previously she was treated for a squamous cell carcinoma (SCC) stage T₂N₂M₀ with tumor and lymph node dissection and postoperative radiotherapy. Histology of the upper arm and PET-CT-scan confirmed the diagnosis of metastasized SCC, presenting as lymphangitis carcinomatosa. Remarkably there were no signs of locoregional disease recurrence either clinically or on imaging and the lymphangitis carcinomatosa presented outside the draining lymph node basin of the primary tumor.

KEYWORDS

squamous cell carcinoma – metastasis – lymphangitis carcinomatosa

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Jeuk in het verpleeghuis: nonbulleus cutaan pemfigoïd of scabiës?

A. Lamberts¹, G. Schaaf², M.F. Jonkman³

¹ Promovendus, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

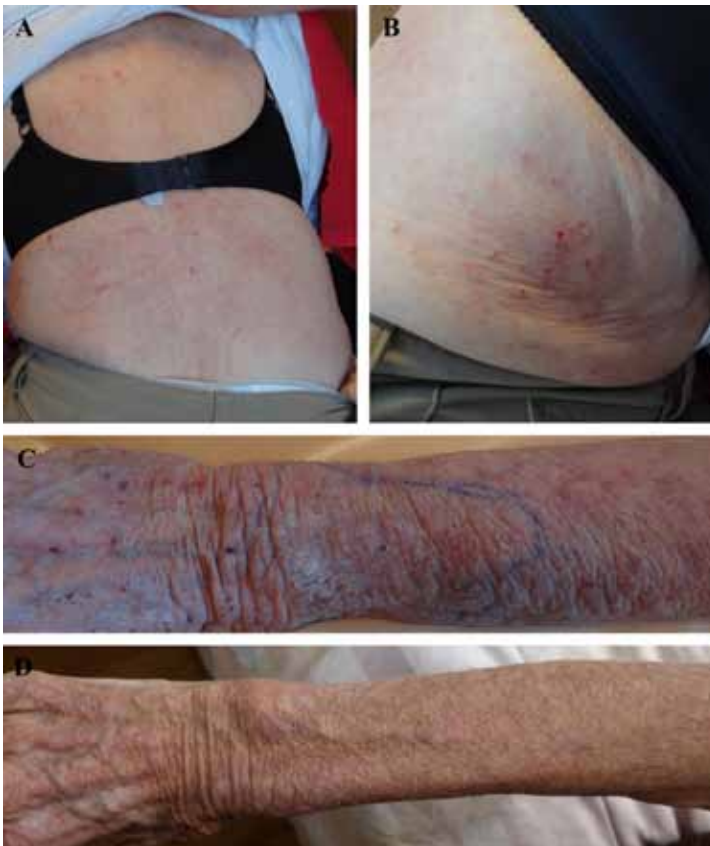
² Arts, verpleeghuis 't Blauwbörgje, Dignis, Lentis, Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

A. Lamberts

E-mail: m.a.lamberts@umcg.nl



Figuur 1. Nonbulleus cutaan pemfigoïd in casus 1. A. Op de rug diffuus onscherp begrensd erytheem met lineaire krabeffecten. B. Op de rechterflank matig scherpbegrensd erytheem, urticariële plaques en excoriaties. C. Op de dorsale zijde van de linkeronderarm erythemateuze geëxcorieerde papels en plaques met pityriasiforme schilfering en lichenificatie. D. Complete remissie na zes weken lage dosering methotrexaat (7,5 mg/week) in combinatie met transcutaan systemisch clobetasoltherapie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Een 91-jarige verpleeghuisbewoonster met dementie had sinds een jaar jeuk op de romp en extremiteiten met progressie sinds twee maanden. Behandeling met clobetasolcrème op de aangedane huid was onsuccesvol. Een zevendaagse kuur prednisolon 30 mg/dag was slechts kort effectief. Bij dermatologisch onderzoek werden geëxcorieerde erythemateuze papels en urticariële plaques op de bovenste en onderste extremiteiten gezien. Op de rug en in de flanken werd diffuus, onscherp begrensd erytheem gezien met urticariële plaques en excoriaties (figuur 1). Eerder verricht bloedonderzoek sloot internistische oorzaken van jeuk uit en toonde eosinofilie in het perifere bloed ($0,7 \times 10^9/L$). De differentiele diagnose bestond uit eczeem, scabiës, cutane geneesmiddelreactie en nonbulleus cutaan pemfigoïd. Een serumtest middels indirecte immunofluorescentie (IIF) op een substraat van zoutgespleten humane huid (SSS) toonde binding van IgG-antistoffen aan het dak van de blaarholte. ELISA en immunoblot toonden de reactiviteit van de antistoffen tegen het hemidesmosomale eiwit BP230 aan. Aanvullend werd ook directe immunofluorescentiemicroscopie (DIF) op een lesionaal huidbiopt verricht, maar deze bleek negatief. Zodoende werd de diagnose nonbulleus cutaan pemfigoïd gesteld na onderzoek van een bloedmonster. Wij adviseerden behandeling met methotrexaat 7,5 mg/week in combinatie met transcutaan systemisch clobetasoltherapie (20 g/dag, gehele huid van kaak tot teen). Binnen zes weken werd complete remissie bereikt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Een tweede verpleeghuisbewoonster, 81 jaar oud en eveneens bekend met dementie, presenteerde zich met hevig jeukende huidafwijkingen op de rug en armen sinds zes weken. Er werd gestart met clobetasolcrème op aangedane gebieden, waarop de jeuk enigszins afnam. Er ontstonden echter nieuwe jeukende huidafwijkingen. Dermatologisch onderzoek toonde een gemitigeerd beeld met postinflammatoire hyperpigmentatie, erythemateuze, licht schilferende papels en plaques met lineaire excoriaties



Figuur 2. Scabiës in casus 2. Er is sprake van een gemitigeerd beeld door topicale behandeling met clobetasolcrème. A. Op de rechterborst doorlopend in de tepelhof, scherpbegrensde erythemateuze papels en plaque met lichte schilfering. B. Op de dorsale zijde van de rechterarm geëxcorieerde erythemateuze papels. C. Op de rug geëxcorieerde papels en lineaire krabeffecten. Tevens diffuse hyperpigmentatie.

op de armen en romp (figuur 2). De differentiële diagnose was identiek aan die van de eerste casus. Algemeen bloedonderzoek sloot internistische oorzaken van jeuk uit en toonde eveneens een eosinofilie (1,6 109/l). Immunoserologisch onderzoek naar pemfigoïd was echter negatief. Kort na de bloedafname ontwikkelde haar echtgenoot rode papels op zijn pols. Bij dermatoscopie werd het karakteristieke deltateken (mijt) met *air trails* (gangetje) gezien die de diagnose scabiës bevestigde. De heteroanamnese van de zorgverleners vermeldde een twijfelachtige cognitie van de echtgenoot. Onze patiënte bezocht haar echtgenoot wekelijks thuis waar een slechte hygiëne bestond. De GGD werd geïnformeerd en de patiënte werd behandeld met permetrine 5% crème op het gehele lichaam, na twaalf uur verwijderen. Na een week werd de behandeling herhaald. De zorgverleners kregen instructies betreffende de hygiënische maatregelen. De echtgenoot werd door de huisarts behandeld en de thuiszorg werd ingeschakeld voor de naleving van de hygiënemaatregelen. De behandeling had een goed effect, helaas trad er na een maand recidief op, mogelijk doordat hygiënische maatregelen in de woning van de echtgenoot onvoldoende grondig werden uitgevoerd. Herhaling van de behandeling volgde, met begeleiding van de hygiënische maatregelen in de thuissituatie door de GGD, waarna een remissie van de klachten werd bereikt.

BESPREKING

Chronische jeuk op oudere leeftijd kent een verscheidenheid aan oorzaken. De gepresenteerde casus vallen volgens de classificatie van het International Forum for Study of Itch (IFSI) binnen de klassen *jeuk op inflammatoire huid* en *jeuk met*

secundaire krabeffecten, waaraan zowel dermatologische, internistische, neurologische, of psychogene oorzaken ten grondslag kunnen liggen.¹ Cutaan pemfigoïd, voorheen bulleuze pemfigoïd of parapemphigus genoemd, is de meest voorkomende auto-immuunblaarziekte met een prevalentie van 259,3 patiënten/miljoen inwoners en kent een forse toename in incidentie boven de leeftijd van 70 jaar.^{2,3} De ziekte is geassocieerd met polyfarmacie en neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie, de ziekte van Parkinson en multipale sclerose (MS).⁴ Naast de typische kliniek met bullae ontbreken deze bij ten minste een kwart van de patiënten, genaamd nonbulleus cutaan pemfigoïd.⁵ Deze jeukende aandoening met eczemateuze laesies, erythemateuze papels of urticariële plaques lijkt op prurigo door welke oorzaak dan ook.^{6,7} De diagnose pemfigoïd wordt eenvoudig gesteld door onderzoek van serum op circulerende antistoffen tegen de epidermale basale membraan.⁵ Voor de behandeling van cutaan pemfigoïd is eerste keuze transcutaan systemisch clobetasoltherapie (10-20 gram per dag, hele lichaam insmeren van kaak tot teen) of oraal systemisch prednisolon (0,5 mg/kg).⁸ Een lage dosering methotrexaat als monotherapie of in combinatie met steroiden lijkt bij uitstek effectief als behandeling van nonbulleus cutaan pemfigoïd.⁶ Scabiësinfecties, ook wel schurfft, worden veroorzaakt door de schurftmijt, *Sarcoptes scabiei*. Deze parasitaire infectie is overdraagbaar via lichamelijke contact (> 15 minuten) en komt voornamelijk voor bij kwetsbare geïnstitutionaliseerde ouderen, immuungecomprimeerde patiënten en als seksueel overdraagbare aandoening op adolescentie leeftijd.⁹ De klassieke presentatie toont gangetjes tussen de vingers, aan de zijkanten van de handpalm en de buigzijde van de pols. De diagnose wordt bevestigd

met het aantonen van mijten in een huidschraapsel onder de microscoop, of middels dermatoscopie. De atypische presentatie van scabiës kan gepaard gaan met diagnostische delay en misdiagnose.⁹ De grootste risicofactor voor een vertraagde diagnose is langdurige behandeling met topicale corticosteroiden, waarbij een gemitigeerd beeld ontstaat (scabies incognito).¹⁰ Een verwaarloosde scabiës kan zich ontwikkelen tot de zeer besmettelijke scabies crustosa (norvegica), gekenmerkt door hyperkeratotische plaques. Nonbulleus cutaan pemfigoïd kent door het gebrek aan blaarvorming eveneens een lange diagnostische delay.^{6,11,12} Daarentegen reageert de heftige jeuk veelal niet voldoende op topicale behandeling met clobetasolcrème beperkt tot de laesies, zoals de eerste casus illustreert. Ondanks de verschillen tussen cutaan pemfigoïd en scabiës worden de twee ziektebeelden in de literatuur samengebracht.^{13,14} Scabiës kan zich namelijk ook bulleus presenteren en zelfs pemfigoïdspecifieke autoantistoffen induceren met als gevolg cutaan pemfigoïd. Een hypothese is dat de secretie van lytische enzymen door de schurftmijt leidt tot subepidermale blaarvorming. Voorheen verborgen antigenen in de BMZ worden hierdoor blootgesteld aan het immuunsysteem (epitope spreading fenomeen¹⁵) en herkent als lichaamsvreemd, waarna antistoffen worden geproduceerd. Een tweede theorie is dat antistoffen tegen een component van de mijt kruis reageren met de pemfigoïd-specifieke antigenen waardoor er blaren ontstaan.¹⁴ Concluderend, deze casus illustreren dat jeuk op oudere leeftijd verschillende oorzaken kan hebben. Wees u ervan bewust dat jeuk veroorzaakt door cutaan pemfigoïd en scabies zich zowel nonbulleus als bulleus kunnen presenteren. Het is aan te raden om bij ouderen met therapieresistente jeuk serumscreening naar pemfigoïd te verrichten als mede gericht onderzoek naar scabies mijten.

LITERATUUR

1. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
2. Marazza G, Pham H, Scharer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in switzerland: A 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09300.x. Epub 2009 May 8.
3. Hubner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in germany. *J Invest Dermatol* 2016;136:2495-8.
4. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: A prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:637-43.
5. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4. Epub 2012 Dec 11.
6. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly a common presentation. *JAMA Dermatol* 2013;149:950-3.
7. Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng J-. Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2006;45:209-14.
8. Feliciani C, Joly P, Jonkman M, et al. Management of bullous pemphigoid: The european dermatology forum consensus in collaboration with the european academy of dermatology and venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77. doi: 10.1111/bjd.13717.
9. Suwandhi P, Dharmarajan TS. Scabies in the nursing home. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:453.
10. Lay CJ, Wang CL, Chuang HY, et al. Risk factors for delayed diagnosis of scabies in hospitalized patients from long-term care facilities. *J Clin Med Res* 2011;3:72-7.
11. Sun C, Chang B, Gu H. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 24 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:233-7.
12. Zhang Y, Luo Y, Han Y, Tian R, Li W, Yao X. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 181 cases. *J Dermatol* 2017;44:742-6.
13. Shahab RK, Loo DS. Bullous scabies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:346-50.
14. Konishi N, Suzuki K, Tokura Y, Hashimoto T, Takigawa M. Bullous eruption associated with scabies: Evidence for scabetic induction of true bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2000;80:281-3.
15. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: Results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol* 2011;131:2271-80.

SAMENVATTING

Jeuk op oudere leeftijd wordt veroorzaakt door een verscheidenheid aan ziektebeelden, waaronder de auto-immuunblaarziekte cutaan pemfigoïd (bulleuze pemfigoïd, parapemphigus) en scabiës. Naast de typische bulleuze presentatie van cutaan pemfigoïd bestaat er ook een variant zonder blaren, genaamd nonbulleus cutaan pemfigoïd. Deze variant zonder blaren is lastig te herkennen en kan lijken op andere jeukende dermatosen, zoals scabiës. Wij presenteren twee verpleeghuisbewoners met hevige chronische jeuk op de rug en extremiteiten. Bij de

ene casus werd met immuunserologisch onderzoek non-bulleus cutaan pemfigoïd vastgesteld en bij de andere casus met dermatoscopie scabiës. Beiden ontvingen een effectieve behandeling met respectievelijk methotrexaat 7,5 mg/week in combinatie met transcutaan systemisch clobetasoltherapie en permetrine 5% crème.

TREFWOORDEN

pruritus – pemfigoïd – nonbulleus cutaan pemfigoïd – case report – scabies – verpleeghuis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Pruritus at elderly age can be caused by a variety of diseases, among which the auto-immune bullous disease cutaneous pemphigoid (bullous pemphigoid, parapemphigus) and scabies. Besides the typical bullous presentation of cutaneous pemphigoid, there is a variant without blistering, called nonbullous cutaneous pemphigoid. This variant without blisters is difficult to recognize and can mimic other pruritic dermatosis, such as scabies. We present two nursing home residents with severe chronic

itch, caused by nonbullous cutaneous pemphigoid and scabies. Both received effective treatment respectively with methotrexate 7,5mg/week in combination with transcutaneous systemic clobetasol therapy and with permethrin 5% cream.

KEYWORDS

pruritus – pemphigoid – nonbullous cutaneous pemphigoid – case report – scabies – nursing home

Van leiomyoom tot renaalcelcarcinoom

S. Lanssens¹, E. Coussens², M. Van de Kerckhove¹, K. Vossaert¹

¹ Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

² Arts-assistent, Dermatologie Maldegem

Correspondentieadres:
Sven Lanssens
Dermatologie Maldegem
Stationsstraat 92
9990 Maldegem
E-mail: Sven.Lanssens@gmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 41-jarige vrouw consulteerde wegens sinds enkele maanden bestaande bruinrode papels ter hoogte van het decolleté en armen. De papels voelden relatief hard aan, veroorzaakten verder geen subjectieve last maar waren vooral esthetisch storend (figuur 1).



Figuur 1. Bruinrode papels op de schouder van de patiënte.

Pathologisch-anatomisch onderzoek toonde een piloleiomyoom aan. Opvallend in de anamnese was, dat de patiënte al vanaf relatief jonge leeftijd last had van uterine leiomyomen, een kwaal die in de familie voorkwam. De combinatie van cutane en uteriene leiomyomen, deed een onderliggend syndroom vermoeden. Inderdaad, bij de patiënte kon een mutatie worden vastgesteld in het fumaraathydratase (FH)-gen.

BESPREKING

Cutane leiomyomen zijn goedaardige gladdespierceltumoren, afkomstig van de M. arrector pili. Ze kunnen geïsoleerd voorkomen, maar wanneer meer dan één letsel aanwezig is, maken ze dikwijls onderdeel uit van het *Hereditairy Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma* (HLRCC)-syndroom, veroorzaakt door een mutatie in het FH-gen. Fumaraathydratase codeert voor een eiwit uit de krebscyclus, dat mogelijk ook een tumorsuppressorfunctie zou uitoefenen. Naast de cutane leiomyomen, gaat deze mutatie gepaard met uteriene leiomyomen en een verhoogde kans op type 2 papillaire nierceltumoren.¹ Op basis van een majeur criterium of twee mineure criteria kan de diagnose klinisch vermoed worden (tabel 1).^{1,2} Uiteraard blijft genetische confirmatie de gouden standaard.¹

BEHANDELING EN OPVOLGING

De cutane leiomyomen zijn moeilijk te behandelen en zijn in se goedaardig, al kunnen ze ook ontaarden. Omdat ze soms als pijnlijk kunnen worden ervaren, kunnen spierontspannende medicaties zoals nitroglycerine en nifedipine helpen. Bij weinig letsels is chirurgie een optie, anders is CO₂-ablatie

of cryotherapie te overwegen. Bij uitgebreide en pijnlijke letsels zijn soms krachtige pijnstillers/antidepressiva noodzakelijk.¹

De opvolging van patiënten met HLRCC is uitermate belangrijk. Hoe dit moet gebeuren is echter nog steeds voer voor discussie. Gezien het gen autosomaal dominant overgeërfd wordt, kan presymptomatisch genetisch onderzoek aangeboden worden aan eerstegraadsverwanten van patiënten met het HLRCC-syndroom. Bij dragers van het gen is een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk. Vanaf de leeftijd van 8 jaar wordt een jaarlijks dermatologisch onderzoek aangeraden om het vroegtijdig ontstaan van een eventueel leiomyosarcoom te kunnen ontdekken.³ Omdat type II-renaalcelcarcinomen zich agressief gedragen en vlug metastaseren, is een vlotte detectie hiervan onontbeerlijk. De eerste niercarcinomen bij HLRCC zijn gerapporteerd vanaf de leeftijd van 5 jaar, maar zijn al met al zeldzaam onder de 20 jaar. Jaarlijkse MR van de nieren wordt aanbevolen, maar wanneer te starten hiermee staat nog ter discussie. Echo is echter geen goed alternatief.^{1,3} Vanaf de leeftijd van 21 jaar wordt een jaarlijks gynaecologisch onderzoek aangeraden om de uteriene leiomyomen en leiomyosarcomen vroegtijdig op te sporen.³

Tabel 1. Diagnostische criteria voor HLRCC, gebaseerd op referentie 1 en 2. Een majeur criterium of twee mineure criteria zijn voldoende om HLRCC te vermoeden.

Majeur criterium	Mineure criteria
Multipelle cutane leiomyomen, waarvan minstens 1 op histologie bevestigd.	Solitair cutaan leiomyoom en familiaal verhaal van HLRCC of een eerstegraadsverwant die voldoet aan een ander mineur criterium.
	Type II-papillair renaalcelcarcinoom voor de leeftijd van 40 jaar.
	Ernstige, symptomatische uteriene fibromen voor de leeftijd van 40 jaar.

LITERATUUR

- Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:253-6.
- Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011;79:49-59.
- Lattouf JB, Pautler SE, Reaume MN, et al. Structured assessment and followup for patients with hereditary kidney tumour syndromes. *Can Urol Assoc J* 2016;10:E214-E22.

SAMENVATTING

Een mutatie in het fumaratehydratasegen, resulteert in een aandoening die *Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma*-syndroom wordt genoemd. Een eerste symptoom is vaak het ontstaan van multipelle cutane leiomyomen. Vrouwelijke patiënten kunnen ook vroegtijdig symptomatische uterusmyomen ontwikkelen. Het risico op een agressief renaalcelcarcinoom is substantieel verhoogd. Het herkennen van deze dermatologische letsels kan dan ook leiden tot een vroegtijdige detectie van deze tumor.

TREFWOORDEN

FH-gen – HLRCC – leiomyomatose

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

A mutation in the fumarate hydratase gene results in a syndrome called Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma. One of the first symptoms is often multiple cutaneous leiomyoma. Female patients can also develop symptomatic uterine myomas. The risk of developing an aggressive renal cell carcinoma is increased as well. Recognising the cutaneous lesions can lead to an early detection of the this tumor

KEYWORDS

FH gene – HLRCC – leiomyomatosis

Zeldzaam subtype van congenitale ichthyosis: ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS)

M. van Oosterhout¹, M. van Geel², K.E. Stuurman³, S. Pasmans⁴, P. Steijlen⁵,

A.L.A. Kuijpers⁶

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, MMC, Veldhoven/Eindhoven en arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

² Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdeling Klinische Genetica, MUMC+, Maastricht

³ Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Kinderdermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MMC, Veldhoven/Eindhoven

Correspondentieadres:

Marleen van Oosterhout

E-mail: marleen.van.oosterhout1@gmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

(Familie)anamnese

Een prematuur geboren meisje (amenorroeduur 35 + 6 weken) van Noord-Afrikaanse Sinti-afkomst werd geboren met een dikke, witte huidlaag op met name de ledematen en het hoofd. Ze is het zesde en jongste kind van consanguïne ouders (achterneef/nicht). Twee oudere broers zijn eveneens prematuur geboren met eenzelfde huidandoening. Daarna zijn twee oudere zussen aterm geboren zonder huidandoening.

Het vijfde kind uit dit gezin, een jongen, werd geboren na 33 weken amenorroeduur met hetzelfde huidbeeld. Hij overleed postpartum zonder duidelijke doodsoorzaak. Cytogenetische diagnostiek werd destijds verricht zonder identificatie van een causale oorzaak. Verder aanvullend genetische diagnostiek werd toen in verband met de emotionele belasting afgewezen door de ouders.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een neonaat met erythrodermie gezien. Met name op de scalp en op distale gedeelten van de ledematen. Zowel op hand-



Figuur 1A-C Hyperkeratotische epidermis en desquamatie van de ledematen en scalp. (D) Daarnaast werd preaxiale polydactylie van de rechterduim waargenomen bij onze patiënte (waarschijnlijk sporadisch en onafhankelijk van syndromale diagnose).

De foto's zijn geplaatst met toestemming van de ouders.

palmen, voetzolen en in de huidplooiën, werd een dikke witte huidlaag en milde desquamatie gezien (figuur 1A-C). Daarnaast was er sprake van preaxiale polydactylie van de rechterduim (figuur 1D), evenals simpel gevormde oren, milde retrognatie en veel debris in de smalle gehoorgangen. Er werd geen colodionhuid, ectropion of eclabian geconstateerd. Bij de geboorte had het meisje een goede start met een apgarscore van 8/8/10 en een saturatie van 95% zonder klinisch dyspneuklachten. Pulmonaal werd een symmetrisch inkomend ademgeruis zonder bijgeluiden gehoord.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan lamellaire ichthyosis, congenitale ichthyosiforme erythroderma, harlequin ichthyosis of een primaire immuundeficiëntie.

Aanvullend onderzoek

Microbiologisch onderzoek: huidkweek toonde wat proteus mirabilis mengflora.

Bloedonderzoek: opvallende eosinofilie van $2,27 \cdot 10^9/L$ ($n = 0,05-0,25$).

X-thorax: suggestie van diffuus verminderde luchthoudendheid ('interstitieel longbeeld').

Echo-cerebrum: geen echografische afwijkingen.

Genetisch onderzoek

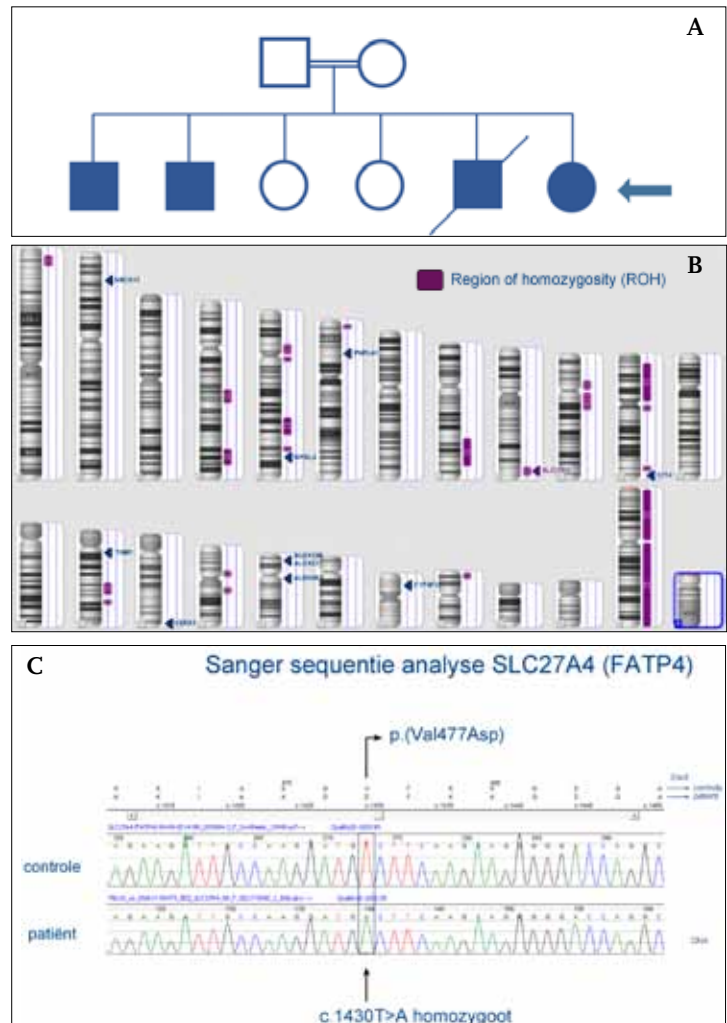
Bij DNA-analyse werd gebruikgemaakt van de cytogenetische array-data die eerder bij het overleden broertje was uitgevoerd. In verband met de overeenkomst in het klinisch beeld, vermoeden van een recessieve ichthyosis en consanguïniteit van de ouders, werd een homozygote mutatie in één van de ichthyosisgeassocieerde genen verwacht. Een gen gelokaliseerd in een regio van homozygotie (ROH) is een uitgesproken kandidaat voor DNA-diagnostiek. Slechts het SLC27A4-gen, gekoppeld aan ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS) was aanwezig in een ROH. Met behulp van Sanger-sequentieanalyse kon een homozygote pathogene mutatie c.1430T>A (p.[Val477Asp]) in het SLC27A4-gen (ook wel FATP4 genoemd) worden gedetecteerd (figuur 2A-C). Deze mutatie is eerder homozygoot en compound heterozygoot beschreven bij families met IPS.^{2,4}

Diagnose

Ichthyosis prematuriteitsyndroom

Beleid en beloop

In verband met een iets verlaagde saturatie postpartum, het bijzondere huidbeeld en de familiale belasting werd het meisje direct na geboorte opgenomen op de NICU, alwaar zij enkele dagen respiratoire ondersteuning kreeg en preventief intraveneus antibiotica. Na toestemming van beide ouders werd het meisje verwezen naar het Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis te Rotterdam ter nadere analyse van neonatale erythrodermie, en genetische diagnostiek werd ingezet in het Maastricht UMC. Gedurende de opname in het Erasmus MC-Sophia



Figuur 2. Familie historie en genetische diagnostiek. (A) Stamboom van de familie met consanguïne ouders van het meisje met ichthyosis prematuriteitsyndroom (aangegeven met pijl) en onder andere haar overleden aangedane broertje (aangegeven met een diagonale lijn door het symbool); autosomaal recessieve overerving. (B) De 'high resolution (HR) single nucleotide polymorphism' (SNP)-array DNA-analyse van de reeds overleden broer kon worden vervolgd na akkoord van ouders en toonde regio's van homozygotie (ROH) van > 5Mb (aangegeven met een balk naast ieder chromosoom). De pijlen naast het chromosoom geven de lokalisatie aan van de genen die verantwoordelijk zijn voor een ichthyosisvariant. Alleen SLC27A4 valt in een ROH. (C) Door middel van de Sanger-sequentieanalyse van de eiwitcoderende exonen en direct flankerende intronsequenties van het SLC27A4-gen is in exon 10 de homozygote mutatie c.1430T>A aangetoond (omkaderd, met bovenste sequentie van de controlereferentie en onderste sequentie van de indexpatiënt). De mutatie voorspelt een valine naar een asparaginezuur-aminozuursubstitutie op positie 477 (p. [Val477Asp]) van het fatty acid transporter protein 4 (FATP4) eiwit (met boven de referentie de eiwitsequentie en daaronder die van de patiënt).

kinderziekenhuis werd de huid acht keer per dag behandeld met vaseline/parafinezalf en de conditie van de huid verbeterde hierop zichtbaar. Er hebben zich geen respiratoire problemen voorgedaan, de betekenis van de X-thorax blijft echter onduidelijk. Met hulp van de laboratoriumdiagnostiek van het MUMC kon de mutatie worden getraceerd en kon een diagnose worden gesteld.

BESPREKING

Epidemiologie

IPS is een zeldzaam subtype van de autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI). De incidentie van ARCI wordt geschat op 1:200.000 nieuwgeborenen. Deze heterogene groep wordt gekarakteriseerd door genmutaties die leiden tot een keratinisatiestoornis.^{1,3} IPS is één van de vier subtypen en wordt ook wel omschreven als ichthyosis congenita type IV. Tot nu toe werd IPS omschreven als een uniek syndroom dat zich heden ten dage voornamelijk presenteert in Scandinavië met een homozygoot of compound heterozygoot dragerschap van de c.1430T>A-mutatie in het SLC27A4-gen, wijzend op foundermutatie. In bepaalde regionale Scandinavische gebieden wordt een heterozygoot dragerschap gezien bij 1 op 50 inwoners. Daarnaast zijn enkele patiënten beschreven uit Italië, Duitsland, IJsland, Midden-Oosten, India, Japan en Noord-Afrika.^{4,6} In Nederland is niet eerder een IPS-casus beschreven.

Pathologie/pathofysiologie

IPS wordt veroorzaakt door een homozygote of compound heterozygote mutatie in het SLC27A4-gen dat codeert voor het *fatty acid transport protein 4* (FATP4) dat voornamelijk tot expressie komt in de suprabasale laag van de epidermis. De aanwezigheid van een pathogene mutatie in het FATP4-eiwit resulteert in verminderde cellulaire opname en verminderde activatie van vetzuren.³ Dit leidt tot een defect in de epidermale barrièrefunctie gedurende de embryogenese en neonatale fase.⁷

Klinisch beeld

In het tweede trimester van de zwangerschap kan IPS leiden tot polyhydramnion met vroeggeboorte tot gevolg. Het klinisch beeld presenteert zich naast de premature geboorte met een dikke witte hyperkeratotische huidlaag, respiratoire complicaties en eosinofilie. Het karakteristieke fenotype kan gecompliceerd verlopen met name ten gevolge van vroeggeboorte, *insensible loss* en neonatale asfyxie. Perinataal kan IPS zelfs leiden tot sterfte (zoals waarschijnlijk gebeurd is met het broertje van de indexpatiënt). Binnen twee weken zien we desqua-

matie van de huid, wordt het fenotype aanzienlijk milder en ontwikkelt zich een levenslange milde ichthyosis en atopische constitutie.

Diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van een karakteristiek fenotype en dient te worden bevestigd met behulp van aanvullende diagnostiek. Vroegdiagnose is belangrijk in verband met mogelijke complicaties die vlak na de geboorte kunnen optreden (asfyxie). DNA-sequentieanalyse is de gouden standaard voor diagnose zoals in deze casus is verricht, daarnaast kan gebruik worden gemaakt van elektronenmicroscopie (EM) op een huidbiopt.^{4,7}

Behandeling

Tot op heden is er geen genezing mogelijk voor deze aandoeningen. De behandeling bestaat uit perinatale ondersteuning middels zuurstof en preventief antibiotica. Daarnaast dient de lokale therapie gericht te zijn op hydrateren en ontschilferen ter preventie van onderkoeling en uitdrogingen. Verbetering van de huid treedt spontaan op en een expectatief beleid kan verder opgevolgd worden.

LITERATUUR

1. Klar J, Gedde-Dahl Jr T, Larsson, et al. Assignment of the locus for ichthyosis prematurity syndrome to chromosome 9q33.3-34.13. *J Med Genet* 2004;41:208-12.
2. Sobol M, Dahl N, Klar J. FATP4 missense and nonsense mutations cause similar features in ichthyosis prematurity syndrome. *BMC research notes* 2011;4:90.
3. Stahl A. A current review of fatty acid transport proteins (SLC27). *Pfugers Arch* 2004;447:722-27.
4. Bueno E, Cañueto J, García-Patos V, et al. Novel mutations in FATP4 gene in two families with ichthyosis prematurity syndrome. *JEADV* 2017;31:e11-e13.
5. Ikuya Tsuge, et al. Identification of novel FATP4 mutations in a Japanese patient with ichthyosis prematurity syndrome. *Hum Genome Var* 2015;2:15003.
6. George R, Santhanam S, Samuel R, et al. Ichthyosis prematurity syndrome caused by a novel missense mutation in FATP4 gene-a case report from India. *Clinical Case Reports* 2016;4:879.
7. Klar J, Schweiger M, Zimmerman R, et al. Mutations in the fatty Acid Transport Protein 4 gene Cause the Ichthyosis Prematurity Syndrome. *Am J Hum Genet* 2009;85:248-53.

SAMENVATTING

Het ichthyosis prematuriteitsyndroom (IPS) is een zeldzaam subtype van autosomaal recessieve congenitale ichthyosis en wordt veroorzaakt door een mutatie in het SLC27A4-gen dat codeert voor het fatty acid transport protein 4 (FATP4). Het klinisch beeld presenteert zich met premature geboorte, een dikke witte hyperkeratotische huidlaag en desquamatie, respiratoire complicaties en eosinofilie. Het karakteristieke fenotype kan gecompliceerd verlopen met name ten gevolge van vroeggeboorte, *insensible loss* en neonatale asfyxie. Perinataal kan IPS zelfs leiden tot sterfte. Binnen twee weken na de

geboorte wordt het fenotype aanzienlijke milder met een rustig verloop en ontwikkelt zich een levenslange milde ichthyosis en atopische constitutie.

In dit artikel bespreken we een casus van een pasgeboren meisje van consanguïne ouders met bewezen IPS middels DNA-diagnostiek.

TREFWOORDEN

ichthyosis prematuriteit syndroom – autosomaal recessief congenitale ichthyosis – fatty acid transport protein 4 (FATP4) – SLC27A4-gen – genetische huidaandoening

SUMMARY

Ichthyosis prematurity syndrome (IPS) is a rare subtype of autosomal recessive congenital ichthyosis and is caused by a mutation in the SLC27A4 gene encoding the fatty acid transport protein 4 (FATP4). It is characterised by premature birth, a thick white hyperkeratotic skin layer and desquamation, respiratory complications and eosinophilia. The characteristic phenotype may be complicated, mainly due to premature birth, insensible loss and neonatal asphyxia. During the perinatal period

IPS can even lead to death. Within two weeks after birth the phenotype becomes significantly milder, developing a lifelong mild ichthyosis and atopic constitution. In this article we describe a newborn girl of consanguineous parents with IPS, determined by DNA diagnostics.

TREFWOORDEN

ichthyosis prematurity syndrome – autosomal recessive congenital ichthyosis – fatty acid transport protein 4 (FATP4) – SLC27A4 gene – genetic skin disease

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Incontinentia pigmenti

K. Vossaert¹, S. Lanssens¹, E. Coussens², M. Van de Kerckhove¹, S. De Schepper³

¹ Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

² Arts-assistent, Dermatologie Maldegem

³ Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Gent

Correspondentieadres

Katrien Vossaert

Stationsstraat 92

9990 Maldegem

België

E-mail: katrien.vossaert@pandora.be

Een moeder komt met haar 13-jarige dochter, Merel, op consultatie wegens nagelletsels sinds enkele maanden. Ze vermeldt dat zij en haar dochter incontinentia pigmenti (IP)-patiënten zijn. Ter hoogte van verschillende vinger- en teennagels van het meisje zijn er dystrofische afwijkingen te zien (figuur 1), passend bij deze aandoening. Alhoewel een - volledigheidshalve uitgevoerd - mycologisch

onderzoek een *Trichofyton rubrum* aantoonde, was dit waarschijnlijk een bijbesmetting, want onder behandeling met terbinafine trad er verdere progressie op van de nagelletsels. Een controlekweek was negatief.

IP is een X-gebonden dominant overgeërfd genodermatose, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het IKBKG-gen, coderend voor het NEMO-eiwit. De aandoening is zeldzaam en meestal lethaal bij jongens. De fenotypische expressie is zeer variabel, maar majeure criteria zijn de huidafwijkingen die typisch in vier stadia verlopen namelijk erytheem gevolgd door blaarvorming (0-4 maanden); wrachtige letsels (enkele maanden), maculaire hyperpigmentatie (6 maanden-16 jaar), lineaire hypopigmentatie (adolescentie-volwassen leeftijd).¹ Verder kunnen er afwijkingen optreden van haar, nagels en tanden. Op neurologisch vlak kunnen epilepsie, motorische achteruitgang en mentale retardatie deel uitmaken van het ziektebeeld. Verschillende oculaire afwijkingen kunnen voorkomen, waaronder retinale vaatafwijkingen met risico op netvliesloslating op kinderleeftijd. Skeletafwijkingen zijn eerder zeldzaam.

Onze patiënte, Merel, ontwikkelde kort na de geboorte over het gehele lichaam erytheemplaques met bullae (figuur 2). Deze symptomen, samen met het verhaal dat haar moeder al vier miskramen had gehad, leidden tot de diagnose van IP. Er werd bij Merel, evenals bij haar moeder - die tot dan ongediagnosticeerd bleef - een deletie in het IKBKG-gen vastgesteld. Een NMR tijdens haar eerste levensjaar was normaal, en ze werd enkele malen oftalmologisch onderzocht. Behalve tandheelkundig, werd Merel sinds 2007 niet meer opgevolgd. Zij ontwikkelde als een normaal kind. Het recente ontstaan



Figuur 1. Dystrofische afwijkingen van de teennagels.

van de nagelletsels, maakte de aandoening plots opnieuw 'zichtbaar'. Dit raketde bij de ouders sluimerende vragen op over de noodzaak van follow-up van hun dochter, en genetisch advies in verband met haar kinderen.

Wij konden de ouders geruststellen: wanneer IP gepaard gaat met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, of met ernstige oogafwijkingen, ontwikkelen de symptomen zich op heel jonge leeftijd, jonger dan de leeftijd van Merel nu. Ook tandafwijkingen kunnen vroeg worden opgemerkt. Enkel de nagelafwijkingen, volgens de meeste bronnen aanwezig in een kleine 10% van de patiënten, ontstaan later, meestal zelfs na de puberteit.² De nagelletsels zijn vooral esthetisch storend. Een aandachtspunt is wel een mogelijk ontstaan van sub- of periunguale tumoren. Deze zijn van het keratoacanthoomtype, en worden best behandeld vanwege onduidelijkheid over hun biologisch gedrag. Genetisch advies blijft natuurlijk een belangrijk punt. De ouders maakten zelf vier miskramen mee, en willen hun dochter hiervoor behoeden. Merel is nu 13, maar over een aantal jaren zal informatie over overervingsrisico, en prenatale diagnostiek, mede bepalend zijn voor haar latere kinderwens.

De huidafwijkingen zijn bij Merel de enige symptomen van haar zeldzame genetische aandoening. De ouders voelen zich een beetje verloren wat betreft



Figuur 2. Verspreide bulleuze huidletsels kort na de geboorte.

medische opvolging. Als dermatoloog kunnen we een rol spelen in het informeren van ouders en patiënt, en eventueel verdere medische opvolging coördineren

LITERATUUR

1. Minić S, Trpinac D, Obradović M. *Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update.* Clin Genet 2014;85:336-42.
2. Chun BS, Rashid R. *Delayed onychodystrophy of incontinentia pigmenti: an evidence-based review of epidemiology, diagnosis and management.* J Drugs Dermatol 2010;9:350-4.

SAMENVATTING

Incontinentia pigmenti is een X-gebonden genodermatose met een zeer variabele fenotypische expressie van de IKBKG-mutatie. Majeure criteria zijn de huidafwijkingen die kort na de geboorte optreden, meestal in vier stadia verlopen en genezen met beperkte restletsels. Oftalmologische en neurologische complicaties zijn gevreesd vanwege ernstige blijvende gevolgen. De meeste afwijkingen uiten zich op vroege kinderleeftijd; enkel de nagelletsels verschijnen later, meestal na de puberteit. Een vroegtijdige diagnose is cruciaal voor een strikte follow-up op kinderleeftijd. Op latere leeftijd is genetisch advies in verband met overerving zeer belangrijk.

TREFWOORDEN

incontinentia pigmenti – nagelafwijkingen – genodermatose

SUMMARY

Incontinentia pigmenti is an X-linked genodermatosis with a highly variable phenotypic expression of the IKBKG mutation. Skin manifestations develop shortly after birth, occur in four stages, and heal with limited residual lesions. Ophthalmologic and neurologic anomalies constitute the most serious complications. Most symptoms have a very early age of onset, except for nail anomalies that appear usually after puberty. An early diagnosis is crucial to allow for a strict follow-up protocol during childhood. Later in life, genetic advice concerning hereditary transmission is very important.

KEYWORDS

incontinentia pigmenti – nail disorders – genodermatosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

ARTIKELEN

Anogenitale dermatosen bij ouderen

E.M. van der Snoek, C.L.M. van Hees

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

*Correspondentieadres:
E.M. van der Snoek
Afdeling Dermatologie en Venereologie
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
E-mail: e.vandersnoek@erasmusmc.nl*

ANOGENITALE JEUK

Anogenitale jeuk is een vervelende klacht die irriteert tijdens het dagelijks functioneren. De jeuk beïnvloedt regelmatig de nachtrust. Veel patiënten hebben jarenlang klachten. Schaamte maakt het

voor hen moeilijker over hun klacht een arts te raadplegen. In verschillende onderzoeken is bekeken welke oorzaak van perianale en vulvaire jeuk het meest voorkomt (tabel 1).^{1,3}

PERIANAAL ECZEEM

Periaanale eczeem komt bij mannen en vrouwen voor. Wanneer het alleen periaanale gelokaliseerd is, blijken de klachten vaak geassocieerd met lokale ortho-ergische factoren zoals wasgedrag (veelvuldig gebruik van water en zeep), onvoldoende hygiëne of soiling (fecale incontinentie of lekkage). Contactallergische componenten kunnen hierbij ook een rol spelen bijvoorbeeld door het langdurig topicaal gebruik van anesthetica, antiseptica of antibiotica in het perianale gebied.

Tabel 1. Anogenitale dermatosen met jeuk bij ouderen.

Anogenitale dermatosen	Eczeem (atopisch, irritatief of contactallergisch) Lichen simplex (figuur 1.) Psoriasis inversa Lichen sclerosus Lichen planus
Xerosis cutis	Veroudering Atopie
Mucosale afwijkingen	Anale fissuren Hemorroiden (bij lekkage of prolaps)
Anogenitale (pre)maligniteiten	Ziekte van Bowen/High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL); AIN, PIN, VIN, VAIN Plaveiselcelcarcinoom Ziekte van Paget
Defecatie-/mictieproblemen	Chronische obstipatie Urine incontinentie Soiling
Afwijkende (endel)darmflora	Erythrasma (Corynebacterium) Schimmels en gisten (intertrigo, candidiasis) Enterobius vermicularis of Strongyloides stercoralis
Gastro-intestinale aandoeningen	Colitis ulcerosa of ziekte van Crohn
Hormonaal	Diabetes Postmenopauzale atrofie
Infestaties	Scabiës
Overige	Neuropathische scrotale, perianale of vulvaire pruritus Idiopatische anogenitale jeuk



Figuur 1. Anale lichen simplex met lichenificatie perianaal en perineum.

Anogeenitaal eczeem bij atopie kan heel subtiel zijn en jeuk zonder veel zichtbare afwijkingen veroorzaken. Duidelijke instructie over de behandeling van de droge huid kan dan al effectief zijn. Evident atopisch eczeem met een droge huid, schilfering en excoriaties vraagt om een eczeembehandeling met sterkwerkende corticosteroiden in een zalfbasis of calcineurineremmers, altijd in combinatie met veelvuldig invetten met bijvoorbeeld paraffine vaseline 50% zalf. Veel krabben en wrijven (handdoek of washandje) kan tot uitgebreide en hardnekkige vulvaire of scrotale lichen simplex leiden (figuur 2). Hierbij moet de jeuk-krabcyclus doorbroken worden en zijn opnieuw sterkwerkende corticosteroiden in combinatie met een emolliens nodig.

VULVOVAGINALE ATROFIE BIJ POSTMENOPAUAZALE VROUWEN

Huidveroudering treedt ook op aan de genitaliën. Atrofie en rimpelvorming kunnen verslapping van de vulvaire huid met plooien veroorzaken. Daarnaast zorgt de postmenopauzale afname van oestrogenproductie voor verminderde elasticiteit en lubricatie van de vagina. De kwetsbare droge



Figuur 2. Vulvaire lichen simplex met lichenificatie op beide labia majora.

vulvaire huid en het vaak wat erythemateuze, droge vaginaslijmvlies met afvlakking van slijmvliesplooien kunnen dan gemakkelijk geïrriteerd raken en postmenopauzaal bloedverlies en dyspareunie geven. Er kan sprake zijn van vulvaire jeuk. Soms is invetten met emollientia zoals paraffine vaseline 50% zalf voldoende tegen droogheid, jeuk en irritatie. Bij vaginale atrofie met (contact)bloedingen kan een lokaal oestrogeen zoals estriol worden gebruikt. Hierbij wordt geadviseerd zo laag mogelijk te doseren en zo kort mogelijk te behandelen, bijvoorbeeld estriolcrème of ovule 0,5 mg 1 dd voor de nacht inbrengen gedurende enkele weken waarna geleidelijk afbouw naar maximaal 0,5 mg tweemaal per week. Let wel op eventuele contra-indicaties, waaronder (een voorgeschiedenis van) mamma- en endometriumcarcinoom.

FISSURA ANI

Een fissura ani is een pijnlijk kloofje in de huid rond de anus. Jeuk is echter vaak de reden dat de patiënt een arts consulteert. Soms kan er sprake zijn van bloedverlies uit het kloofje. Meestal komt het voor bij jonge mensen maar ook bij ouderen kan het optreden ten gevolge van een verminderde doorbloeding van de perianale regio. Waarom fissura ani ontstaat, is onduidelijk. Mogelijk begint het met harde ontlasting. De harde ontlasting beschadigt de kwetsbare slijmvliesbekleding. Spierverkramping belemmert vervolgens de bloeddoodstroming, waardoor de klachten toenemen.

Een kloofje in de anus is hardnekkig. Door de pijn en de verhoogde spanning houdt iemand onbewust de ontlasting op. De ontlasting wordt daardoor hard en bij een volgende stoelgang scheurt het kloofje weer open.

In de eerste plaats zal de ontlasting zacht moeten worden gehouden. Vezelrijke voeding en voldoende drinken zijn het begin. Het voorschrijven van psylliumzaden kan nodig zijn.

Acute pijn kan worden behandeld met bijvoorbeeld lidocaïne gel 2%. Diltiazem 2%-gel moet tweemaal daags worden aangebracht gedurende minimaal zes weken. Soms is behandeling gedurende meer maanden nodig. Hoofdpijnklachten treden soms op, vooral tijdens de eerste dagen. Deze behandeling geeft mogelijk minder hoofdpijn en is gebruiksvriendelijker wat betreft de frequentie van gebruik in vergelijking met isosorbidedinitraat (ISDN)-vaselinezalf 1%. Dit product moet om de drie uur worden aangebracht gedurende minimaal zes weken.⁵

LICHEN SCLEROSUS

Bij lichen sclerosus kleurt de huid porseleinwit en verliest daarbij elasticiteit (figuur 3). De huidafwijking veroorzaakt pijn, jeuk en branderigheid maar is soms ook asymptomatisch. Ongeveer drie op de duizend mannen en een tot twee op de honderd vrouwen hebben lichen sclerosus. Het komt voor bij mannen en vrouwen op iedere leeftijd, maar vrouwen boven de 50 jaar komen vijf- tot tienmaal



Figuur 3. Vulvaire lichen sclerosus met verstreken labia minora en begraven clitoris, opvallende hypopigmentatie, hyperkeratose proximaal van de clitoris en op het perineum en een fissuur links naast de clitoris.

vaker met dit ziektebeeld in aanraking. Mannen met lichen sclerosus zijn meestal onbesneden en tussen de 30 en 50 jaar. Voorhuid en/of glans penis zijn aangedaan. Bij vrouwen betreft het vooral de huid van de schaamlippen. De aandoening kan in een klein percentage ook op andere plaatsen zoals in de nek en op de schouders voorkomen. Waarschijnlijk is lichen sclerosus een immuungemedieerde aandoening.

De huid- en slijmvlieesafwijkingen bestaan uit porseleinwitte tot erythemateuze maculae, papels en plaques. Bij actieve ziekte kunnen fissuren, ecchymosen en erosies of ulceraties ontstaan. Soms is er sprake van verlittekening van de huid, waarbij de huid een dun sigarettenpapierachtig uiterlijk krijgt. Bij mannen kan vernauwing van de voorhuid optreden, bij vrouwen kunnen de binnenste schaamlippen ‘verstrijken’ of ‘verschrompelen’, wat kan leiden tot deels of helemaal verdwijnen van de binnenste schaamlippen en het verkleven van de preputium van de clitoris waardoor deze minder of helemaal niet meer zichtbaar is.

De meest voorkomende klachten bij lichen sclerosus zijn jeuk, een schraal of brandend gevoel en pijn. Pijn bij seksueel contact en pijnlijke erecties zijn ook symptoom van de huidaandoening. Het krabben aan de aangedane huid kan excoriaties, lichenificatie en oedeem geven.

De meest voorgeschreven behandeling bestaat uit lokale toepassing van sterk werkende corticosteroiden zoals clobetasolpropionaat zalf eenmaal daags. Daarnaast wordt meerdere malen daags (bijvoorbeeld na iedere toiletgang) het aanbrengen van een emolliens zoals paraffine/vaseline in gelijke delen geadviseerd. Na twee tot vier weken, zodra deze

behandeling verbetering geeft, kan de behandeling worden afgebouwd naar eenmaal daags, gedurende drie tot vijf aaneengesloten dagen per week. Tacrolimuszalf is een goed alternatief.³ Remissies en exacerbaties wisselen elkaar af. Het is aan te raden een onderhoudsbehandeling te geven die exacerbaties voorkomt.⁴ Anogenitale lichen sclerosus gaat gepaard met een licht verhoogde kans op het ontstaan van *differentiated* VIN/AIN (vulvaire/ anale intraepitheliale neoplasie) en van plaveiselcelcarcinoom. Vanwege deze kans op ontaarding is periodieke, bijvoorbeeld jaarlijkse, controle – ook in een rustige fase – verstandig. Patiënten moeten het advies krijgen bij persisterende klachten ondanks adequate therapie, het optreden van bloedverlies, verandering van de huidafwijkingen of verergering of verandering van de klachten (bijvoorbeeld van jeuk naar pijn) eerder een controleafspraak te maken. Een biopt voor aanvullend histopathologisch onderzoek is dan zeer raadzaam (tabel 2).



Figuur 4. Vulvaire lichen planus met vrijwel geheel verdwenen labia minora en begraven clitoris.

LICHEN PLANUS

Lichen planus geeft vaak meer pijn en/of jeukklachten dan op basis van zichtbare afwijkingen waarschijnlijk lijkt. Kenmerkend voor mucosale lichen planus (penis/scrotum en vagina) zijn vooral de gerapporteerde pijn (figuur 4). Cutane lichen planus van bijvoorbeeld enkel en volaire zijde van de pols of de buitenzijde van de labia majora veroorzaakt eerder jeuk. Aan de slijmvliezen (wangslimvlies) zijn soms fijne, wittige lijntjes zichtbaar die de naam striae van Wickham dragen. Regelmatig komen hierbij ook nagelplaatafwijkingen voor. Bij lichen planus moet het medicatiegebruik van de patiënt worden geïnventariseerd en zo mogelijk gewijzigd. Geneesmiddelen die gerelateerd worden aan drug-induced lichen planus zijn NSAID's, statines, ACE-remmers, bèta-blokkers, quinine en methyl dopa.

Tacrolimuszalf en/of topicale sterkwerkende corticosteroiden gedurende meerdere aaneengesloten dagen per week geven vaak verbetering.

Tabel 2. Verschillen en overeenkomsten (ano)genitale lichen sclerosus en lichen planus.

		Lichen sclerosus	Lichen planus
Klachten	Vrouw	Jeuk (en pijn) Kleurverandering huid Dyspareunie	Pijn (en jeuk) Kleurverandering Fluorklachten Dyspareunie
	Man	Vernauwde voorhuid Vorming rhagaden Preputium Kleurverandering Dyspareunie	Jeuk, kleurverandering
Kliniek (anogenitaal)	Vrouw	Vulva en peri-anaal (8-figuur) Verstrijken en fusie labia minora en preputium clitoris Hypopigmentatie, excoriaties, ecchymosen en hyperkeratose	Vulva en vagina: glanzend erytheem, erosies, bloederige fluor Verstrijken en fusie labia minora en preputium clitoris
	Man	Hypopigmentatie Strakzittend preputium Ecchymosen en hyperkeratose	Glanzend erytheem al dan niet annulair
Localisaties (extragenitaal)		Rug, schouders, nek, pols, bovenbeen en submammar	Mondholte, enkels, pretibiaal, nek, onderrug, volaire zijden pols
Lokale therapie		Sterk werkende corticosteroiden en/of tacrolimus Emolliens bij de man: circumcisie	Tacrolimus en/of sterkwerkende corticosteroiden Emolliens

CANDIDA-INFECTIES EN INTERTRIGO

Een veelvoorkomend misverstand is dat vulvovaginale jeuk bij een postmenopauzale vrouw wel door een candida-infectie zal komen. Postmenopauzale vrouwen hebben zelden vaginale candida-infecties. Een candida vulvitis kan wel voorkomen bij vrouwen met diabetes en bij lokale of systemische immuunsuppressie, en geeft roodheid en vooral (veel) jeuk. Ook intertrigo kan hierbij voorkomen waarbij lokale factoren (obesitas, immobiliteit) ook belangrijk zijn.

Lokale behandeling bij een beperkte candida vulvitis met miconazolcrème gedurende veertien dagen is vaak afdoende. Oraal is fluconazol effectief.

Mannen ontwikkelen soms na seksueel contact een candida-infectie van de glans penis. Een candida balanitis is meestal goed behandelbaar met topicale antimycotica zoals miconazol- en clotrimazolcrème.

BALANITIS VAN ZOON

De balanitis plasmacellularis circumscripta van Zoon wordt omschreven als chronische, reactieve dermatose die vrijwel uitsluitend voorkomt bij onbesneden mannen van 40 jaar en ouder. De aandoening veroorzaakt soms minimale jeuk of gevoeligheid en is meestal gelokaliseerd aan zowel de glans penis als aan de binnenzijde van het preputium. Oorzakelijke factoren zouden chronische infecties kunnen zijn waarbij *Mycobacterium smegmatis* regelmatig wordt genoemd. Ook retentie van urine en frictie zouden een rol kunnen spelen.

Behandeling met de grootste kans op blijvend succes is een circumcisie. Ook blijkt tacrolimuszalf soms effectief, net als fusidinezuur en imiquimodcrème. Behandeling met de CO₂-laser werd ook als effectief beschreven. Behandeling met topicale corticosteroiden en antimycotica is wisselend effectief.⁶

SCABIËS

Van oudsher is scabiës een bekende oorzaak van anogenitale (jeuk)klachten ook bij ouderen. De verminderde immunestatus bij ouderen kan er voor zorgen dat zij weinig klachten hebben en scabiës pas laat ontdekt wordt wat verspreiding in de hand werkt.

Ook hebben ouderen een verhoogde kans op een ernstig beloop als gevolg van een sterke vermenigvuldiging van het mijtenaantal. Indien meerdere ouderen bij elkaar verblijven in zorginstellingen is het risico op verspreiding groot. Zowel personeel als bewoners van (zorg)instellingen lopen dus een verhoogd risico op scabiës. Andere risicofactoren zijn verminderde persoonlijke hygiëne en verminderde voedingstoestand.

Scabiës geeft vooral tijdens de nacht heftige jeuk. Onder de dekens wordt de jeuk erger. De huidafwijkingen bestaan uit erythemateuze papels en noduli die vaak geëxcorieerd zijn. Meestal zijn de bekende 'gangetjes' zichtbaar aan de binnenzijde van de pols, tussen de vingers, in de knieholten en aan de voetranden. Op de externe geslachtsorganen (bij mannen op penis en scrotum, bij vrouwen op de labia) ontstaan vrijwel altijd roodpaarse tot bruine papels

en noduli. Bij kinderen kunnen de jeukende plekken ook in het gezicht voorkomen. Behandeling moet plaatsvinden bij de patiënt en diens huisgenoten en (seks)contacten. Als eerste keus wordt meestal permethrinecrème 5% gebruikt. Bij volwassenen moet permethrine nauwkeurig vanaf kaakrand tot voetzool worden aangebracht en na acht uur worden afgespoeld. Beddengoed en kleding moeten gewassen worden bij 60 °C of gedurende minimaal 72 uur apart worden gehangen en aansluitend gewassen bij 30 °C. Orale behandeling van scabiës kan met ivermectine 200 microgram/kg bij voorkeur twee uur na de avondmaaltijd. Herhaling van de behandeling na veertien dagen moet worden overwogen als er nieuwe laesies ontstaan of als het parasitologisch onderzoek positief blijft. Tussen twee uur voor en twee uur na inname mag geen voedsel worden gebruikt. Na inname wordt soms een tijdelijke verergering van de jeuk gerapporteerd. Bij een uitbraak in een zorginstelling wordt de plaatselijke GGD betrokken bij behandeling en contactopsporing.⁷

ANOGENITALE PREMALIGNITEITEN; DE INTRA-EPITHELIALE NEOPLASIE (AIN, PIN, VIN, VAIN)

Het anogenitale plaveiselcelcarcinoom wordt voorafgegaan door een voorstadium, de zogenoemde ‘intra-epitheliale neoplasie’. Wat CIN (cervicale intra-epitheliale neoplasie) bij baarmoederhalskanker is, is AIN bij anuskanker, PIN bij peniskanker, VIN bij kanker aan de vulva en VAIN bij een vaginale maligniteit. AIN komt zowel intra-anaal als perianaal voor. Vooral hiv-positieve mannen en oudere vrouwen hebben een verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van AIN (figuur 5). Risicofactoren geassocieerd met de aanwezigheid van AIN zijn receptief anale seks en een voorgeschiedenis met (peri-) anale condylomata acuminata. Hoe vaak de verschillende stadia van intra-epitheliale neoplasie zich ontwikkelen tot anuskanker is nog onduidelijk. Wel is duidelijk dat laaggradige intra-epitheliale neoplasie in elk stadium spontaan in regressie kan gaan.



Figuur 5. Perianaal gelocaliseerde hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (HGAIN).

Bij ouderen, maar ook bij bijvoorbeeld patiënten na orgaantransplantatie, is immuunsuppressie geassocieerd met het chronisch worden van HPV-infecties en het ontstaan van AIN/PIN/VIN/VAIN (HSIL). Bij vulvaire premaligniteiten wordt onderscheid gemaakt tussen de HPV-geassocieerde laesies of SIL (*squamous intraepithelial lesion*) en de laesies die gerelateerd zijn met bijvoorbeeld lichen sclerosus. Voor deze laatste groep wordt de term *differentiated* VIN gebruikt.

SIL (SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION)

Het HPV-gerelateerde SIL kan worden ingedeeld in laag- (LSIL) en hooggradig (HSIL). Bij asymptomatische LSIL is een afwachtend beleid met jaarlijkse controle mogelijk. Indien klachten ontstaan als jeuk, pijn of bloedverlies, of als anogenitale of inguinale zwellingen optreden, is aanvullend hernieuwd onderzoek geïndiceerd. Bij HSIL kan behandeling bestaan uit applicatie van imiquimod of fluorouracilcrème of eventueel poliklinische behandeling met trichloorazijnzuur 80% of cryotherapie. Bij grotere of therapieresistente laesies kan CO₂ laserablatie, elektrocoagulatie of excisie plaatsvinden. Bij anogenitaal carcinoom zijn excisie of radio(chemo)therapie de behandelingsmogelijkheden. Na chirurgische behandeling van grotere HSIL-laesies treden recidieven frequent op. Net als voor de andere behandelingen geldt immers dat eradicatie van een HPV-infectie onmogelijk is. Behandeling met imiquimodcrème bij HSIL heeft het voordeel dat deze thuis door de patiënt zelf kan worden gedaan. Imiquimod heeft antivirale en immuunmodulerende eigenschappen, dankzij het activeren van cytokines, bepaalde eiwitten die een rol spelen in de afweer. Deze cytokines zijn waarschijnlijk ook verantwoordelijk voor de antitumoractiviteit van imiquimod. De behandeling dient minimaal vier maanden te worden voortgezet. Een groot deel van de behandelde patiënten ontwikkelt bijwerkingen als lokale roodheid, oppervlakkige, erosieve afwijkingen op de behandelde plek. Minder dan vijf procent heeft last van griepachtige verschijnselen, moeheid of stemmingsverandering.

MORBUS PAGET

Een aparte entiteit is extramammaire morbus Paget (EMMP). Morbus Paget werd voor het eerst beschreven aan de areola van de tepel in combinatie met een mammacarcinoom. Het betreft een zeldzame, langzaam progressieve premaligniteit die zich openbaart met scherp begrensde erythemateuze en deels schilferende gebieden waarin erosieve afwijkingen kunnen ontstaan. De afwijkingen komen voor in gebieden met veel apocriene zweetklieren zoals de perianale regio, de penis, de vulva, de bovenbenen, het scrotum en de liezen (figuur 6). Pijn maar vooral jeuk (60%) kan aanwezig zijn. Krabeffecten en lichenificatie van de huid kunnen hierdoor aanwezig zijn. EMMP komt drie- tot viermaal vaker voor bij vrouwen. Vooral vrouwen van het Kaukasische



Figuur 6. Vulvaire EMMP.

ras boven de 50 jaar ontwikkelen EMMP. In Japan komt EMMP vaker voor bij mannen. De oorzaak van EMMP is niet met zekerheid bekend. De tumoren ontstaan vermoedelijk in apocrine klieren. Oppervlakkige invasieve groei komt bij ongeveer 20% van de vulvaire Paget voor, onderliggend vulvaire adenocarcinoom bij ongeveer 5%.⁸ Vulvaire morbus Paget wordt wel geassocieerd met een ductaal mammacarcinoom. De meeste richtlijnen adviseren daarom bij een vulvaire Paget te screenen op borstkanker. Het gelijktijdig voorkomen van een intestinale of urogenitale maligniteit met een vulvaire morbus Paget lijkt zeldzaam: respectievelijk 0,8 en 1,3%. Screening op deze maligniteiten lijkt daarom alleen zinvol bij klachten.⁸ EMMP van de penis is nog minder vaak gerelateerd



Figuur 7. EMMP bij man op de mons pubis/rechter lies; status na 16 weken behandeling met 5-fluorouracilcrème.

aan een onderliggend carcinoom dan vulvaire of perianale laesies.

Zodra er sprake is van een onderliggende tumor, zal de chirurgische behandeling, chemotherapie of radiotherapie zich concentreren op deze primaire tumor. Bij primaire, tot de epidermis beperkte, laesies kan de behandeling bestaan uit excisie van de afwijking eventueel 1 tot 3 weken na topicale applicatie van fluorouracilcrème (figuur 7). Gerapporteerde postoperatieve recidiefpercentages variëren tussen 18-70%. EMMP op de penis keert terug bij 32-50% van de geopereerde gevallen. Mohschirurgie verlaagt het recidiefpercentage tot 28%.

Ook nu geeft topicale applicatie van imiquimod goede resultaten. Een recente publicatie adviseert imiquimodcrème als eerstekeustherapie driemaal per week gedurende 4 maanden.

Lokale recidieven zijn frequent beschreven. Ook bij EMMP werden elektrocauterisatie of CO₂/Erbium-lasertherapie beschreven. Mohschirurgische excisie werd geadviseerd bij persisterende en recidiverende afwijkingen.⁸

IDIOPATHISCHE ANOGENITALE JEUK

Bij idiopathische anogenitale jeuk is het meestal verstandig te beginnen met een sterkwerkend corticosteroid eenmaal daags gedurende enkele weken en daarna langzaam uit te sluipen. Het vrij abrupt staken van deze behandeling geeft vaak snel terugkeer van klachten. Het gebruik van een emolliens zoals paraffine/vaseline in gelijke delen is aan te raden. Als alternatief kan gekozen worden voor tacrolimuszalf. Het nadeel van deze behandeling is dat tacrolimus de eerste dagen direct na aanbrengen een branderig gevoel geeft. Deze branderigheid verdwijnt bij langer gebruik. Het is raadzaam patiënten hier van tevoren over te informeren.

Sederende antihistaminica zoals hydroxyzine verlichten soms hardnekkige nachtelijke jeuk. In een enkel geval is het gebruik van amitriptyline 10 tot 50 mg. of gabapentine 300 tot 1200 mg. effectief bij ernstige, therapieresistente jeukklachten.

LITERATUUR

1. Mattace Raso FUS. Ouderen. In: Thio HB, Ronner EM, Mattace Raso FUS, Van der Snoek EM, red. *Jeuk, diagnostiek en behandeling*, 2e ed. Maarsen, Springer, 2017:101-3.
2. Kiliç A, Gül Ü, Aslan E, et al. Dermatological findings in the senior population of nursing homes in Turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:93-8.
3. Snoek EM van der, Hees CLM van. Anogenitale jeuk. In: Thio HB, Ronner EM, Mattace Raso F, Van der Snoek EM, red. *Jeuk, diagnostiek en behandeling*, 2e ed. Maarsen, Springer, 2017:105-14.
4. Lee A, Bradford J, Fischer G, MD. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015;151:1061-7.
5. Smit JV, Vissers WHPM. Fissura ani. In: Van der Snoek EM, Schouten R, Muris J, Thio HB, red. *Anale klachten, diagnostiek en behandeling*, 1e ed. Amsterdam, Elsevier gezondheidszorg, 2010:33-44.

6. Singh S, Bunker C. Male genital dermatosis in old age. *Age Aging* 2008;37:500-4.
 7. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/scabies>
 8. Linden M an der, Hendriks IM, Meeuwis KAP, et al. Vulvaire morbus Paget. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:609-12.

SAMENVATTING

Door veroudering van de huid kunnen ook in het anogenitale gebied huidziekten ontstaan. Jeuk is hierbij een vaak genoemd symptoom. In deze bijdrage worden frequent en minder frequent voorkomende dermatosen besproken waaronder eczeem, lichen sclerosus, lichen planus, lichen simplex maar ook premaligne afwijkingen als VIN en AIN.

Minder vaak voorkomende beelden als balanitis van Zoon en de extra-mammaire morbus Paget komen daarbij ook aan bod.

TREFWOORDEN

anogenitale dermatosen – oudere patiënt – therapie

SUMMARY

In elderly patients, certain dermatoses are more prevalent than in the general population. They often cause itch and in some cases cause pain and/or a burning sensation. This article discusses both rare conditions like Zoon’s balanitis and extramammary Paget’s disease and more prevalent dermatoses like eczema, lichen sclerosus, lichen planus, lichen simplex and the premalignant conditions VIN and AIN.

KEYWORDS

anogenital dermatosis – elderly patient – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Sclerodermie, een teken van veroudering

V.L.R.M. Verstraeten

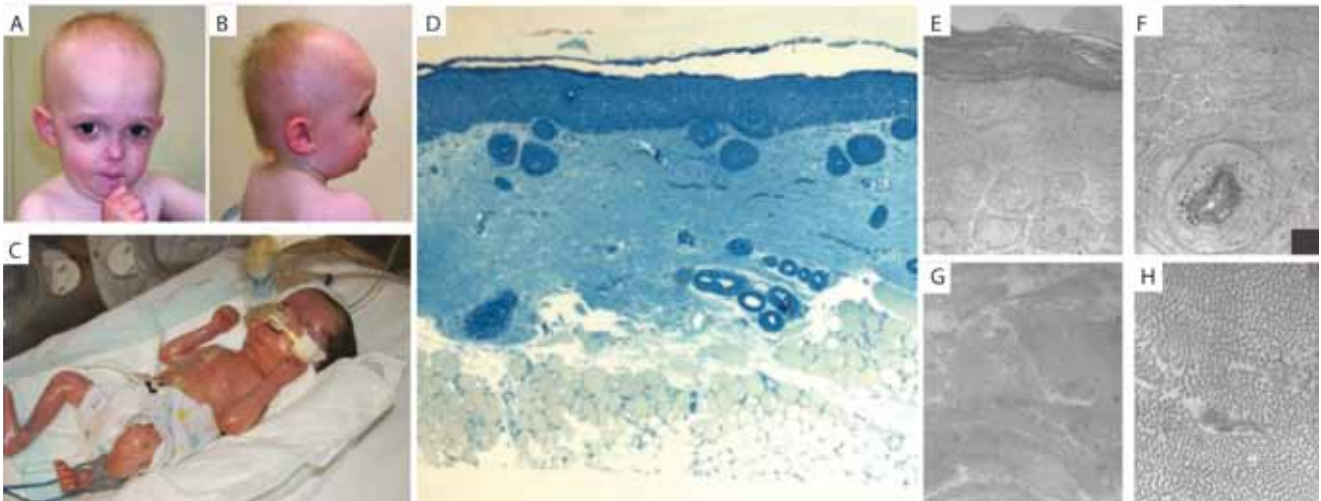
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht en Dermadok Huidkliniek, Antwerpen

*Correspondentieadres:
 Valerie L.R.M. Verstraeten
 Dermatoloog
 Maastricht Universitair Medisch Centrum
 Afdeling Dermatologie
 P. Debyelaan 25
 6202 AZ Maastricht
 E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl*

Als we denken aan een ouder wordende huid, denken we eerder aan atrofie dan aan sclerodermie. Toch zien we bij het prototype verouderingsziekten waaronder hutchinson-gilford-progeriasyndroom (HGPS), restrictieve dermopathie (RD) en het werner syndroom, sclerodermie als één van de eerste karakteristieke kenmerken van het ziektebeeld.^{1,5} Sclerodermie, afgeleid van het Griekse skleros en derma, duidt op een verharding en daardoor verstrakking van de huid. Ook in de recente literatuur wordt sclerodermie steeds meer gelinkt aan veroudering.⁶

SCLERODERMIE IN VEROUDERINGSZIEKTEN

HGPS is een zeldzame vroegtijdige verouderingsziekte klassiek veroorzaakt door een de novo puntmutatie in het LMNA-gen (c.1824 C>T; p.G608G).⁷ Het LMNA-gen codeert voor A-type lamines, intermediaire filamenteiwitten die een netwerk vormen gelegen onder de kernenvelop. Deze dragen bij aan de structurele stevigheid van de kernenvelop, maar zijn tevens betrokken bij de organisatie van DNA en tal van transcriptieprocessen. De p.G608G-mutatie resulteert in een verkorte lamine A-variant, progerine, die niet normaal verwerkt kan worden tot matuur lamine A en nog vaster dan het normale lamine A in de kernenvelop verankerd zit. Kinderen met progeria ontwikkelen binnen de eerste levensjaren afwijkingen in vetweefsel, huid, haren, bot en bloedvaten. Kinderen met HGPS tonen lipodystrofie, frontal bossing, alopecie, 'gekneusde' neus (i.e. Engels *beaked nose*), retro- en micrognathie (figuur 1 A,B).⁸ Daarnaast is er meestal reeds vanaf de eerste levensmaanden een sclerotisch veranderde huid, al dan niet met pigmentverschuivingen gepaard gaand.^{1,5,8,9} Kinderen met progeria overlijden in hun jonge tienerjaren als gevolg van een zeer progres-



Figuur 1A,B. Een twee jaar oude jongen met hutchinson-gilford-progeriasyndroom toont 'frontal bossing', spaarse wenkbrauwen en wimpers, een 'gekneusde' (Engels 'beaked') neus met prominente venentekening bovenop, retro- en micrognathie, en microstomie. De scalp toont een strak gespannen huid met duidelijke venentekening, dunne haarinplant op de occipitale en pariëtale regio, en alopecie frontaal. C. Patiënt met restrictieve dermopathie geboren op 31 weken toont een stugge, strak gespannen huid met prominente venentekening, micrognathie, microstomie en evidente contracturen. D. Histopathologie van een huidbiopt bij een patiënt met restrictieve dermopathie toont aflakking van de papiltoppen, een dense dermis waarbij collageenbundels parallel aan de epidermis zijn georganiseerd en weinig ontwikkelde adnexstructuren bevat. E-H. Elektronenmicroscopische opname van een huidbiopt bij restrictieve dermopathie toont (E) een orthokeratotisch, exfoliërend stratum corneum, prominente keratohyaline granules in het stratum granulosum, en (F) enkele rudimentaire haarfollikels. G,H. In de dermis zien we een regelmatig patroon van collageenbundels bestaande uit kleine fibrillen die dicht verpakt zitten in een 'op een pees lijkende' structuur, evenals enkele korte elastine vezels. Figuur opgemaakt aan de hand van figuren uit Verstraeten et al. 2006 en Sander et al. 2008.^{8,9}

sieve vorm van aderverkalking die uiteindelijk leidt tot een hart- of herseninfarct.^{4,10} Omdat de mutatie een 'verborgen' klievingsplaats in het transcript activeert, is men gaan onderzoeken of in de gezonde verouderende populatie progerine kan worden aangetroffen. Indrukwekkend genoeg zien we ook bij gezonde ouder wordende mensen progerine in de kern van de cel toenemen.¹¹

Restrictieve dermopathie, ook wel *thight skin contracture syndrome* genoemd, is de neonatale letale variant van progeria. Hierbij worden, naast de voor HGPS typische p.G608G-mutatie in lamine A, met name recessieve mutaties in zinkmetalloproteïnase 24 (ZMPSTE24) gevonden. Mutaties in ZMPSTE24 leiden tot accumulatie van het precursor eiwit prelamine A dat, net als progerine, een verhoogde tendens toont in de kernmembranen verankerd te blijven.⁹ Kinderen met restrictieve dermopathie vertonen dezelfde afwijkingen als kinderen met HGPS, alleen in een nog progressievere vorm. Deze kinderen overlijden weliswaar niet aan cardiovasculair falen, doch aan respiratoire insufficiëntie mede als gevolg van de zeer uitgesproken stugge en strak gespannen huid.^{7,12} Door de sclerose zijn er multiple contracturen en hebben deze kinderen de typische gefixeerde gelaatsuitdrukking met openstaand 'o'-mondje (figuur 1 C-H).

Patiënten met het wernersyndroom daarentegen, dat wordt beschouwd als atypische of 'volwassen' progeria, worden een stuk ouder dan patiënten met HGPS. Waar patiënten met HGPS en RD een mutatie hebben dat het structureel kerneiwit lamine A treft, vertonen patiënten met het klassieke wernersyndroom, een mutatie in een DNA-helicase-eiwit

gecodeerd door *RECQL2* dat bijdraagt aan herstel van dubbelstrengs DNA. Klinisch vertonen patiënten met het wernersyndroom een progeroid fenotype en een uitgesproken sclerose van de huid. De sclerose kan net zoals bij systeemsclerose gepaard gaan met uitgebreide ulceraties met een slechte helingstendens.² Bij systeemsclerose is dit een gevolg van een gecompromiteerde vascularisatie, atrofie van adnexstructuren en uitgesproken fibrose. Mogelijk is bij het wernersyndroom naast de evidente sclerose, eveneens sprake van een gecompromiteerde vascularisatie. Een recente publicatie toont immers een afwijkende capillaroscopie met evidente megacapillairen bij een patiënt met het werner syndroom.² Deze patiënt toonde verder geen sclerodactylie en geen raynaudfenomeen.



Het is uitermate boeiend hoe patiënten met deze prototype verouderingsziekten als één van de eerste klinische symptomen sclerodermie vertonen. De term sclerodermie refereert enerzijds naar een stugge huid waarbij je nagenoeg geen huidplooi meer kan maken, meestal door de uitgesproken fibrose. Anderzijds wordt de term sclerodermie ook gebruikt om systeemsclerose te benoemen, een zeldzame auto-immuunziekte waarbij sclerose van huid en interne organen centraal staat.

SCLERODERMIE IN SYSTEEMSCLEROSE

Pathofysiologie

Van systeemsclerose weten we dat de pathogenese op zijn minst drievoudig is. (I) Ten eerste is er een disfunctioneren van het immuunsysteem met een voorname rol voor Th2-cellen en toename van profi-

Tabel 1. Subclassificatie van systeemsclerose op basis van LeRoy et al. 1988.¹⁸
Tabel bewerkt vanuit Knobler et al. 2017.¹

Gelimiteerde systeemsclerose	Diffuse systeemsclerose
	
Acrale sclerose	Progressieve systeemsclerose
Huidbetrokkenheid van de ledematen distaal van de elleboog- en kniegewrichten; mogelijke betrokkenheid van het gelaat	Snelle betrokkenheid van de romp, gelaat en extremiteiten
Lang bestaand raynaudfenomeen	Raynaudfenomeen ontstaat meestal binnen het eerste jaar van huidveranderingen
Pulmonale arteriële hypertensie op langere termijn	Longfibrose
Vaak anticentromeer positief	Vaak antitopoisomerase 1 positief

brotsche cytokines zoals IL₄ en IL₁₃, daarnaast ook de productie van autoantistoffen. Deze antistoffen binden zich onder meer aan het endotheelceloppervlak bijdragend aan apoptose van endotheelcellen en lekkage van de bloedvaten. Dit resulteert in een prominente oedeemformatie die aan het proces van sclerose voorafgaat en zich onder meer uit als *puffy hands*. Daarnaast kunnen de autoantistoffen ook binden aan het oppervlak van fibroblasten wat leidt tot monocyt activatie. Recente onderzoeksresultaten tonen aan dat de monocyt een belangrijke initiërende maar ook onderhoudende rol heeft in het scleroseproces bij systeemsclerose. (II) Ten tweede is er de fibrose door accumulatie van collageen en extracellulaire matrixeiwitten. Hierbij is een rol weggelegd voor *connective tissue growth factor* (CTGF). (III) Ten derde is er een abnormale respons van endotheelcellen en vasculaire gladde spiercellen op vasoconstrictieve (bijvoorbeeld endotheline) en vasodilaterende (bijvoorbeeld stikstofoxide) prikkels leidend tot intima hyperplasie en stenose van de getroffen bloedvaten.

Een angiografie van de hand van een patiënt met systeemsclerose (figuur 2B) maakt het pathogenetisch proces van systeemsclerose heel inzichtelijk. Ter evaluatie beschouwt men met name de digitale arteriën van digitus II tot en met V.¹³ Bij deze 28-jarige patiënte met diffuse systeemsclerose zijn slechts drie van de acht digitale arteriën (gedeeltelijk) patent. Dit verklaart de uitgesproken ischemie in de handen bij patiënten met systeemsclerose, die samen met fibrose en al dan niet trauma aan vingertoppen en knokkels van de handen, leidt tot digitale ulceraties en *pitting scars*. Deze vasculaire schade treft niet alleen de kleine vaten zoals zichtbaar bij capillaroscopie van het nagelbed en bijdragend tot de vasospamen in het kader van Raynaud. Ook de grote vaten zijn berokken, leidend tot pulmonale arteriële hypertensie en hypertensieve niercrisis bij systeemsclerose.

Kliniek

Klassiek wordt systeemsclerose ingedeeld naar gelang huidbetrokkenheid in een gelimiteerde en diffuse variant, en de *systemic sclerosis sine scleroderma*-variant waarbij de typische interne orgaanafwijkingen aanwezig zijn doch zonder de karakteristieke huidbetrokkenheid. Het goed bekende CREST-syndroom gekenmerkt door calcinosis cutis, Raynaud, slikklachten, sclerodactylie en telangiëctasieën is dan weer een variant van de gelimiteerde systeemsclerose.

Bij de gelimiteerde variant staan de volgende kenmerken centraal: sclerose van handen en voeten met uitbreiding naar de distale extremiteiten, digitale ulceraties resulterend in *pitting scars* karakteristiek aan vingertoppen en over de digitale gewrichten, daarnaast ook de typische telangiëctasieën op orale mucosa (lippen, tong), handpalmen en gelaat. Bij de diffuse systeemsclerose zijn per definitie ook de proximale extremiteiten betrokken en de romp (tabel 1). Waar bij de gelimiteerde variant raynaudklachten reeds jaren aanwezig zijn, ontstaat het ray-



Figuur 2. Magnetische resonantieangiografie (MRA) van de rechterhand van een (A) 33-jarige gezonde vrijwilligster waarbij de digitale arteriën zeer mooi zichtbaar zijn, waar bij (B) een MRA van de hand van een 28-jarige patiënte met systeemsclerose slechts drie van de acht digitale arteriën van digitus II tot V (gedeeltelijk) patent zijn. Figuur overgenomen van Zhang W et al. 2011.¹³

Tabel 2. Classificatiecriteria voor systeemsclerose opgesteld door de ACR/EULAR in 2013.¹⁵ Enkel de hoogste score per criterium mag geteld worden. Patiënten met een totale score van 9 of meer worden geclassificeerd als patiënten met systeemsclerose. MCP = metacarpofalangeaal; PIP = proximaal interfalangeaal; ANA = antinucleaire antistoffen.

Criteria	Score
Verharding van de huid van de vingers, uitbreidend proximaal van de metacarpofalangeale gewrichten (afdoende criterium)	9
Verharding van de huid van de vingers: <i>Puffy fingers</i> (zwellings van de vingers in afwezigheid van dactylitis)	2
Sclerodactylie van de vingers (distaal van MCP maar proximaal van PIP)	4
Vingertiplaesies: Vingertipulceraties (distaal van of op PIP-gewrichten zonder geassocieerd trauma)	2
Vingertip <i>pitting scar</i> (verzonken litteken op de vingertip zonder geassocieerd trauma)	3
Telangiëctasieën (ronde tot vierkante, scherp begrensde telangiëctatische maculae op handen, lippen, orale mucosa)	2
Afwijkende capillaroscopie (reuzecapillairen; hemorragie; verlies van capillairen)	2
Pulmonale arteriële hypertensie (bevestigd bij rechterhartcatheterisatie) en/of interstitieel longlijden	2
Raynaudfenomeen (zelf gerapporteerde of door arts geobserveerde, op zijn minst twee fasen, verkleuring van de vinger(s) en meestal ook tenen bestaande uit witverkleuring, cyanotische verandering en/of reactieve hyperemie bij koude of emotie)	3
Antistoffen bij systeemsclerose (anticentromeer antistoffen of centromeer patroon bij ANA; antitopoisomerase I-antistof (dit is anti-Scl70); anti-RNA polymerase III-antistof)	3

naudfenomeen meestal binnen het eerste jaar van huidbetrokkenheid bij de diffuse systeemsclerose. Patiënten met systeemsclerose kunnen een uitgebreide sclerose in het gelaat vertonen waarbij een 'op een masker lijkende' gefixeerde gelaatsuitdrukking ontstaat met 'geknepen' neus (i.e. Engels *pinched nose*), microstomie met verkorting van de bovenlip, periorale groeven, en verminderde rimpelformatie elders in het gelaat. Deze gefixeerde gelaatsuitdrukking en microstomie doen denken aan die bij kinderen met restrictieve dermatopathie. Door de fibrosering van de huid treedt een verlies aan adnexen op dat leidt tot xerosis en daarbij gepaard gaande pruritus. Dit is één van de eerste symptomen bij systeemsclerose. Hierbij moet men evenwel altijd ook een mogelijk geassocieerde primaire billiaire cirrose of andere origine voor de pruritus in gedachte houden. De sclerose over de gewrichten leidt tot contracturen en de voor systeemsclerose kenmerkende sclerodactylie. De klassieke interne betrokkenheid omvat (a) interstitieel longlijden die ongeveer 65% van de patiënten met systeemsclerose treft, (b) pulmonale arteriële hypertensie in 15% van de patiënten en dan met name in patiënten met lange ziekte duur en anticentromeer antistoffen, (c) gastro-intestinale manifestaties waarbij 80% van de patiënten slokdarmbetrokkenheid heeft, (d) cardiale en (e) renale pathologie.¹⁴ De ernst van de cardiale pathologie wordt bepaald door de uitgebreidheid van de myocardiale fibrose, de fibrose in de long, en de fibrose van de kleine pulmonale arteriën. De chronische renale betrokkenheid is gebaseerd op de progressieve obliteratieve vasculopathie. De acute niercrisis is een ernstige en fatale complicatie die met name in patiënten met progressieve diffuse systeemsclerose en meestal binnen de eerste vier jaar van de ziekte

optreedt. Een derde van de patiënten met een acute niercrisis heeft anti-RNA-polymerase III-antistoffen.

Diagnose

Een recente consensus van de American College of Rheumatology (ACR) en European League Against Rheumatism (EULAR) heeft in 2013 classificatiecriteria voor systeemsclerose opgesteld (voor klinisch wetenschappelijk onderzoek) waarbij duidelijk wordt dat een symmetrische digitale sclerose proximaal van de metacarpofalangeale gewrichten uitbreidend, afdoende is om het ziektebeeld als systeemsclerose te classificeren (tabel 2).¹⁵ In de differentiële diagnose van systeemsclerose met andere scleroserende dermatosen is het symmetrisch begin van de sclerose aan de acra ook het belangrijkste differentiërende kenmerk (zie volgende sectie: "Differentiaal diagnose systeemsclerose in het kort"). In 90% van de patiënten met systeemsclerose is er eveneens sprake van het raynaudfenomeen en een afwijkende capillaroscopie met het ontstaan van megacapillairen, hemorragieën en verlies van capillairen ter hoogte van het nagelbed. Antinucleaire antistoffen (ANA) zijn aanwezig in ongeveer 95% van de patiënten, waarbij het in meer dan 85% van de gevallen gaat om voor systeemsclerose typische autoantistoffen. Het merendeel van de autoantistoffen herkent één van de volgende antigenen: centromeer, topoisomerase-I, RNA-polymerase III, exosomaal ribonucleoproteïne (PM/Scl) en uridine-rich small nuclear ribonucleoprotein (U1-snRNP). Voorts is de reumatoloog vaak de spilfiguur bij het verder onderzoek naar geassocieerd systeemlijden. Veelal zal men hierbij starten met een CT-thorax en de nodige longfunctietesten ter uitsluiting van interstitieel longlijden, evenals verwijzing naar de cardioloog voor een echocardiografie al dan niet gevolgd door een rech-

terhartkatheterisatie om een pulmonale arteriële hypertensie uit te sluiten dan wel aan te tonen.

Therapie

Naast het stellen van de correcte diagnose, kan de dermatoloog zeker ook een bijdrage leveren aan de therapie. Dit laatste met name op gebied van Raynaud en digitale ulceraties. Wat betreft het raynaudfenomeen kan in eerste instantie geopperd worden om zich in meerdere lagen te kleden, te stoppen met roken, genotsmiddelen die vasoconstrictie kunnen veroorzaken zoals cafeïne te laten en medicatie met een dergelijk effect onder andere betablokkers te vervangen. In de behandeling van Raynaud staan calciumantagonisten (bijvoorbeeld nifedipine, amlodipine) centraal. Indien hierbij een te forse bloeddrukverlaging wordt gezien, kan worden overgegaan op angiotensinereceptorantagonisten (bijvoorbeeld losartan). Eventueel kan ook een SSRI (selectieve serotonine heropnameremmer) zoals fluoxetine of een fosfodiësterase 5-remmer (onder andere sildenafil) worden opgestart. Als bovenstaande onvoldoende baat heeft, kan behandeling met botulinetoxine overwogen worden.¹⁴ Hierbij rekent men op ongeveer een 100 units per hand. Botulinetoxine-injecties zullen niet alleen de vasospasmen verminderen maar tevens leiden tot een snellere heling en verminderde pijn van bestaande digitale ulceraties. In geval van digitale ulceraties volstaat bovengenoemde soms niet en wordt een behandeling met intraveneuze prostanoiden (onder andere iloprost) aanbevolen. Dit laatste leidt tot een snellere heling van bestaande ulceraties maar zou ook anti-fibrotische effecten hebben.¹⁶ Bij patiënten met een geassocieerde pulmonale arteriële hypertensie in het kader van systeemsclerose wordt meestal een endothelinereceptorantagonist opgestart. Dit laatste vermindert het aantal nieuwe ulceraties maar beïnvloedt in mindere mate de heling van bestaande ulceraties. Zowel de intraveneuze prostanoiden als de endothelinereceptorantagonisten worden meestal in samenwerking met de immunoloog dan wel reumatoloog opgestart.

DIFFERENTIELE DIAGNOSE SISTEEMSCLEROSE IN HET KORT

Systeemsclerose blijft vaak een moeilijke diagnose daar meerdere huidbeelden op systeemsclerose kunnen lijken.¹⁷ (I) Morfea, en dan met name de uitgebreide al dan niet gegeneraliseerde variant, doch hierbij zijn de handen meestal niet betrokken in de sclerose en zijn de ledematen veelal niet symmetrisch aangedaan. Pansclerotische morfea daarentegen, die zich voor de leeftijd van 14 jaar manifesteert, karakteriseert zich door een sclerodermie die ook de handen kan betreffen, toch hierbij begint de sclerose proximaal in plaats van distaal aan de acra zoals het geval bij systeemsclerose. Tevens is er ook geen afwijkende capillaroscopie en zijn er geen raynaudklachten. (II) Eosinofiele fasciitis is dan weer een vrij acuut en snel progressieve sclerose die zich net als systeemsclerose symmetrisch mani-

festeert, doch ook hier zijn de handen gespaard, de capillaroscopie niet afwijkend en symptomen van Raynaud afwezig. (III) Net als bij eosinofiele fasciitis, begint nefrogene systeemfibrose, vrij acuut met een pijnlijke oedemateuze verdikking van de betrokken ledematen waarna zich in een ijtempo een progressieve fibrose inzet. Bij nefrogene systeemfibrose breidt de fibrose uit tot in de septa van de subcutis, terwijl bij eosinofiele fasciitis met name de fascie betrokken is. Bij nefrogene systeemfibrose kunnen de acra betrokken zijn, doch hier is veelal een duidelijk verhaal van een patiënt met ernstige nierinsufficiëntie die net een gadolinium houdend contrast kreeg toegediend. (IV) Scleredema betreft meestal een symmetrische, diffuse induratie van de nek, bovenste deel van de rug, schouders en in de minderheid van de gevallen ook het gelaat en de extremiteiten. In geval van scleredema diabetorum zien we vaak ook een diabetische cheiroarthropathie die begint met een mobiliteitsbeperking en positief *prayer sign* van digitus IV en V van de handen. Vervolgens kan de sclerose ook het dorsum van de handen betreffen. Doch ook hier zijn er geen symptomen van Raynaud en is de capillaroscopie niet afwijkend. (V) Bij scleromyxoedeem is sprake van monomorfe, lineair gerangschikte, papels op een sclerotische plaque. Waar je een nodulaire/keloïdale variant van morfea of systeemsclerose in gedachte moet houden, is de capillaroscopie hier normaal en zijn raynaudklachten afwezig.

CONCLUSIE

Sclerodermie is één van de typische kenmerken van progeroïde ziektebeelden zoals HGPS, zijn neonatale letale variant restrictieve dermopathie en het wernersyndroom. Sclerodermie lijkt dus ook in het kader van veroudering te staan. Dit laatste is zeer intrigerend en doet de vraag rijzen hoe onder andere afwijkingen in een structureel kernenvolpeiwit lamina A tot sclerotische huidveranderingen kunnen leiden. Sclerodermie is tevens het primordiale kenmerk van systeemsclerose waarbij steeds meer evidentie dat cellulair veranderingen geassocieerd met veroudering de ontwikkeling en progressie van fibrose bij systeemsclerose bevorderen. Misschien dat een nadere beschouwing van de sclerodermie in progeroïde ziektebeelden nieuw licht zal kunnen werpen op de sclerodermie bij systeemsclerose in de toekomst.

LITERATUUR

1. Chu Y, Xu ZG, Xu Z, Ma L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome caused by an LMNA mutation: a case report. *Pediatr Dermatol* 2015;32:271-5.
2. Ingegnoli F, Crotti C. Nailfold scleroderma-like capillary abnormalities in Werner syndrome (adult progeria). *Vasc Med* 2017;22:246-7.
3. Jansen T, Romiti R. Progeria infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma-like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:282-5.

4. Narazaki R, Makimura M, Sanefuji M, Fukamachi S, Akiyoshi H, So H, et al. Bilateral stenosis of carotid siphon in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Brain Dev* 2013;35:690-3.
5. Zhang S, Zhang K, Jiang M, Zhao J. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with scleroderma-like skin changes due to a homozygous missense LMNA mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:463-5.
6. Luckhardt TR, Thannickal VJ. Systemic sclerosis-associated fibrosis: an accelerated aging phenotype? *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:571-6.
7. Verstraeten VL, Broers JL, Ramaekers FC, van Steensel MA. The nuclear envelope, a key structure in cellular integrity and gene expression. *Curr Med Chem* 2007;14:1231-48.
8. Verstraeten VL, Broers JL, van Steensel MA, Zinn-Justin S, Ramaekers FC, Steijlen PM, et al. Compound heterozygosity for mutations in LMNA causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet* 2006;15:2509-22.
9. Sander CS, Salman N, van Geel M, Broers JL, Al-Rahmani A, Chedid F, et al. A newly identified splice site mutation in ZMPSTE24 causes restrictive dermopathy in the Middle East. *Br J Dermatol* 2008;159:961-7.
10. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2301-9.
11. McClintock D, Ratner D, Lokuge M, Owens DM, Gordon LB, Collins FS, et al. The mutant form of lamin A that causes Hutchinson-Gilford progeria is a biomarker of cellular aging in human skin. *PLoS One* 2007;2:e1269.
12. Smitt JH, van Asperen CJ, Niessen CM, Beemer FA, van Essen AJ, Hulsmans RF, et al. Restrictive dermopathy. Report of 12 cases. Dutch Task Force on Genodermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:577-9.
13. Zhang W, Xu JR, Lu Q, Ye S, Liu XS. High-resolution magnetic resonance angiography of digital arteries in SSc patients on 3 Tesla: preliminary study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1712-9.
14. Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1401-24.
15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
16. Gomez-Arroyo J, Sakagami M, Syed AA, Farkas L, Van Tassel B, Kraskauskas D, et al. Iloprost reverses established fibrosis in experimental right ventricular failure. *Eur Respir J* 2015;45:449-62.
17. Nashel J, Steen V. Scleroderma mimics. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:39-46.
18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.

SAMENVATTING

In meerdere modellen voor veroudering waaronder het hutchinson-gilford-progeriasyndroom en zijn neonatale letale variant restrictieve dermopathie worden sclerotische plaques tot zelfs een gegeneraliseerd stugge en strak gespannen huid gezien. Waar men doorgaans aan een eerder atrofische huid denkt bij veroudering, lijkt aldus ook sclerodermie in het kader van veroudering te staan. Sclerodermie is tevens het primordiale kenmerk van systeemsclerose, een auto-immuunziekte gekenmerkt door vasculaire dysfunctie, een dysfunctie van het immuunsysteem en fibrose. Klassiek wordt systeemsclerose ingedeeld op basis van huidbetrokkenheid, doch interne pathologie kan bij alle vormen voorkomen. De differentiele diagnose met andere dermatosen waarbij uitgebreide sclerose voorkomt, is vaak moeilijk. Een symmetrisch begin van sclerose aan de handen is veelal het meest onderscheidende criterium, evenals de aanwezigheid van het raynaudfenomeen en een afwijkende capillaroscopie bij patiënten met systeemsclerose.

TREFWOORDEN

Sclerodermie – veroudering – progeria – restrictieve dermopathie – systeemsclerose

SUMMARY

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is regarded as a model for aging. Moreover, the mutant protein accumulating in progeria is to some extent also found in healthy aged individuals. Patients with HGPS show sclerotic plaques and patients with the neonatal lethal variant of progeria, i.e. restrictive dermopathy, show a generalized taut and tense skin. These aging prototypes suggest that scleroderma is related to aging. Scleroderma is also the major characteristic of systemic sclerosis, a devastating autoimmune disease characterized by vascular and immune dysfunction as well as evident fibrosis affecting skin and internal organs. It is classified according to skin involvement into a limited variant, a diffuse variant and systemic sclerosis sine scleroderma. Importantly, regardless of the subtype, systemic attrition can be seen in all of these. The symmetrical distribution of scleroderma starting at the hands and evolving more proximally is the most characteristic feature. Also the presence of Raynaud's phenomenon and abnormal capillaroscopy findings including giant capillaries, hemorrhage and loss of capillaries aid to diagnose systemic sclerosis.

KEYWORDS

scleroderma – aging – progeria – restrictive dermopathy – systemic sclerosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Erythrodermie en paraneoplastische dermatosen

V. Sigurdsson

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. Vigfús Sigurdsson, huidarts
Afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124)
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Tel.: +31 (0)88 757 3607
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl*

ERYTHRODERMIE

Erythrodermie (ED) is een gegeneraliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering.^{1,3} ED komt niet vaak voor. In een epidemiologisch onderzoek in Nederland bleek de jaarlijkse incidentie 0,9 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners te zijn. De gemiddelde leeftijd bij de diagnose ligt rond de 60 jaar.⁴ Het ziektebeeld komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.^{1,2} Deze patiënten hebben ook diverse andere klinische verschijnselen, zoals vermoeidheid, jeuk, ectropion, een koud gevoel met soms ondertemperatuur, naast lymfadenopathie. Oedeem van de onderbenen, onychopathie, alopecie en hyperkeratose van handpalmen en voetzolen zijn ook symptomen die gezien kunnen worden. De verschillende klinische verschijnselen zijn niet specifiek voor een bepaalde diagnose.³

ED kan verschillende oorzaken hebben: exacerbatie van een pre-existente dermatose (45%), geneesmiddelenreactie (19%), cutaan lymfoom (8%), paraneoplasie (1-2%) of idiopatisch (26%).^{1,3} In de groep van

de pre-existente dermatosen is psoriasis de meest voorkomende oorzaak, gevolgd door constitutioneel eczeem, contactallergisch eczeem en seborroïsch eczeem.^{1,3} In tabel 1 staan pre-existente dermatosen die ED kunnen veroorzaken op een rij.^{1,3} Een groot

Tabel 2. Geneesmiddelen die erythrodermie kunnen veroorzaken.¹

Vaak	
Allopurinol	Fenobarbital
Bètalactamantibiotica	Fenytoïne
Carbamazepine/oxcarbazepine	Sulfasalazine
Goudpreparaten	Sulfonamiden
Minder vaak	
Captopril/Lisinopril	Lithium
Carboplatin/cisplatin	Minocycline
Cytarabine	Omeprazol/lansoprazol
Cytokines (IL-2/GM-CSF)	Ribavirine
Dapson	Teleprevir
Hydroxychloroquine/chloroquine	Thalidomide
Isoniazide	Tocilizumab
Isotretinoïne/acitretine	Vancomycine
Zelden	
Abacavir	Methotrexaat
Amiodaron	Mitomycine
Acetylsalicylzuur	Nifedipine/diltiazem
Aztreonam	NSAIDs
Bètablokkers	Penicillamine
Chloorpromazine	Pentostatine
Cimetidine	Pseudoephedrine
Ciprofloxacine	Rifampicine
Clofazimine	Sint-janskruid
Codeïne	Sulfonylureumderivaten
Erytopoëetine	Terbinafine
Fluorouracil	Tobramycine
Imatinib	Tramadol
Indinavir	Vinca-alkaloïden
Lamotrigine	Zidovudine

Tabel 1. Pre-existente dermatosen die erythrodermie kunnen veroorzaken

Psoriasis	Constitutioneel eczeem
Contactallergisch eczeem	Seborroïsch eczeem
Pityriasis rubra pilaris	Pemfigus foliaceus
Papuloerythroderma of Ofuji	Chronische actinische dermatitis
Hypereosinofiel syndroom	Scabies crustosa
Lichen planus	Graft versus host
SCLE	Dermatomyositis
Dermatomyose	Mastocytose

Tabel 3. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van het klinisch beeld.

Hyperkeratotische en prolifererende dermatosen	Hyperpigmentatie
Acanthosis nigricans	Hyperpigmentatie bij een ectopische cushingsyndroom
Teken van Leser-Trélat	
Acanthosis palmaris (tripe palms)	Purpura en petechiën
Ichthyosis acquisita	Kleinevatenvasculitis
Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)	Amyloïdosis
Inflammatoire dermatosen	Sclerodermieachtige dermatosen
Neutrofile dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	Scleromyxoedeem
Dermatomyositis bij volwassenen	Scleroedema
Erythrodermie	Overige paraneoplastische dermatosen
Erythema gyratum repens	Hypertrichosis lanuginosa (verworven)
Necrolytisch migrerend erytheem	Jeuk/Pruritus
Bulleuze dermatosen	Multicentrische reticulohistiocytose
Paraneoplastische pemphigus	Necrobiotisch xantogranuloom
Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)	Xanthoma planum

scala aan geneesmiddelen kan ED veroorzaken. De meest voorkomende zijn: allopurinol, bètalactamantibiotica en carbamazepine. In tabel 2 staan geneesmiddelen vermeld die ED kunnen veroorzaken.¹ Deze lijst is niet eindig, want elk jaar komen er meer geneesmiddelen bij.

Vaak is het mogelijk om de oorzaak van de ED te bepalen op basis van de anamnese en het klinisch beeld. Dit is in het bijzonder het geval bij een exacerbatie van een bekende dermatose en bij ED op basis van een geneesmiddelenreactie. In alle andere gevallen is verdere diagnostiek noodzakelijk, zoals histopathologisch onderzoek, immunohistochemisch onderzoek, immunofenotypering en klonaliteit van bloedlymfocyten. Een paraneoplastische ED moet uitgesloten worden wanneer er geen andere oorzaak gevonden wordt voor de ED.³ Als bovengenoemde onderzoeken niet tot een diagnose hebben geleid, heeft de patiënt een idiopathische ED.¹ In de acute fase, voordat een oorzaak van de ED gevonden is, is een indifferente therapie geïndiceerd. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.¹

PARANEOPLASTISCHE DERMATOSEN

Paraneoplastische verschijnselen doen zich voor bij 7-15% van de patiënten met kanker.^{5,6} Paraneoplastische dermatosen vormen hierbij echter een minderheid.^{5,6} Deze dermatosen zijn dermatosen die een indirect gevolg zijn van een onderliggend maligne proces dat doorgaans van interne aard is. Kenmerkend is het parallelle beloop van de opkomst van de dermatose met de maligniteit, verdwijning bij een succesvolle behandeling en recidief bij een progressie of metastasen van de maligniteit.⁷ Paraneoplastische dermatosen kunnen (maanden tot jaren) voor de ontdekking van de onderliggende maligniteit verschijnen. Daarom is het heel belang-

rijk om deze dermatosen te herkennen en zo nodig op zoek te gaan naar een mogelijke onderliggende maligniteit.⁷

In tabel 3 staan paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van het klinisch beeld.⁸ In tabel 4 zijn dezelfde dermatosen ingedeeld op basis van de relatie met de interne maligniteiten.⁷ En tot slot staan in tabel 5 deze dermatosen ingedeeld op basis van bij wat voor type maligniteiten (hematologische of solide tumoren) deze dermatosen vooral voorkomen.^{5,9} Het herkennen en het diagnosticeren van een paraneoplastische dermatose is meestal geen grote uitdaging. De uitdaging ligt meer in de beslissing om wel of niet, en hoe uitgebreid, aanvullend onderzoek te verrichten. Bij dermatosen die praktisch altijd een relatie hebben met een maligniteit (tabel 4) hoort bij alle patiënten uitgebreid gescreend te worden. Bij dermatosen waarbij de relatie minder sterk is (tabel 4), is dit veel gecompliceerder. In tekstboeken en artikelen worden hierover in het algemeen geen goede adviezen gegeven.^{5,9} Er is wel een uitzondering. De Nederlandse Richtlijn voor Dermatomyositis, die wel oud is, geeft wel concrete aanbevelingen.¹⁰ Bij dermatomyositis bij volwassenen dient in ieder geval te worden gescreend op de volgende tumoren: ovarium-, long-, borst- en maagdarmkanker. Aangezien beschreven is dat ook andere maligniteiten vaker voorkomen, dient steeds een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen en een zorgvuldig lichamelijk onderzoek te worden verricht.

De richtlijn geeft zelfs advies over wat te onderzoeken. Het screenen op maligniteit omvat de volgende aspecten: een volledige anamnese, waarbij onder meer gericht wordt gevraagd naar anorexie en gewichtsverlies, anaal/vaginaal bloedverlies, defecatiepatroon, nachtzweeten, koorts, roken en familie-anamnese (uitvragen op voorkomen van mamma-,

Tabel 4. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van de relatie met de interne maligniteit.

Dermatosen die praktisch altijd gerelateerd zijn aan een interne maligniteit	Dermatosen die zelden gerelateerd zijn aan een interne maligniteit
Acanthosis palmaris (tripe palms)	Amyloïdosis
Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)	Erythrodermie
Erythema gyratum repens	Ichthyosis acquisita
Hyperpigmentatie bij een ectopisch cushingsyndroom	Jeuk/Pruritus
Hypertrichosis lanuginosa (verworven)	Kleinevatenvasculitis
Necrolytisch migrerend erytheem	Multicentrische reticulohistiocytose
Paraneoplastische pemphigus	Necrobiotisch xanthogranuloom
Teken van Leser-Trélat	Scleromyxoedeem
Dermatosen die sterk gerelateerd zijn aan een interne maligniteit	Scleroedema
Acanthosis nigricans	Xanthoma planum
Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)	
Dermatomyositis	
Neutrofyle dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	

ovarium en colorectale tumoren). Verder een gedegen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor palpabele lymfeklieren, palpatie borsten, rectaal toucher en bij vrouwen gynaecologisch onderzoek. Aanvullend onderzoek: laboratoriumonderzoek (inclusief hematomorfologie), (spiraal-)CT-thorax, mammografie, en afhankelijk van bevindingen bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek eventueel CT-scan/echografie van het abdomen en bekken of een coloscopie.

Het verhoogde risico op maligniteiten vergt jaarlijks gedurende drie jaar een herhaling van de ‘volledige anamnese’ en van het ‘gedegen lichamelijk onderzoek’. In de twee volgende jaren is nog steeds verhoogde waakzaamheid nodig. Het screenen op maligniteit kan door de behandelend arts zelf

gebeuren als hij/zij de vereiste bekwaamheid daarvoor heeft, of patiënt moet worden verwezen naar een internist en/of gynaecoloog.¹⁰

Bij andere dermatosen ligt de beslissing over hoeveel onderzoek in te zetten bij de individuele dermatoloog/behandelaar. Het is wel aan te bevelen om bij alle patiënten met paraneoplastische dermatosen een uitgebreide en degelijke anamnese af te nemen met gerichte vragen over alle tracti. Ook vragen over recent gewichtsverlies, nachtzweeten en andere B-symptomen zijn op zijn plaats. Verder hoort er een degelijk lichamelijk onderzoek met, onder andere, palpatie van alle lymfklierstations bij. De beslissing om verder onderzoek te verrichten berust vervolgens op het desbetreffende ziektebeeld

Tabel 5. Paraneoplastische dermatosen ingedeeld op basis van of deze hoofdzakelijk bij hematologische maligniteiten of solide tumoren voorkomt.

Dermatosen die vooral gerelateerd zijn aan hematologische maligniteiten	Dermatosen die vooral gerelateerd zijn aan solide tumoren
Amyloïdosis	Acanthosis nigricans
Ichthyosis acquisita	Acanthosis palmaris (tripe palms)
Jeuk/Pruritus	Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom)
Kleinevatenvasculitis	Dermatomyositis
Necrobiotisch xanthogranuloom	Erythema gyratum repens
Neutrofyle dermatosen (sweetsyndroom en bulleuze pyoderma gangrenosum)	Erythrodermie
Paraneoplastische pemfigus	Hyperpigmentatie bij een ectopisch cushingsyndroom
Scleroedema	Hypertrichosis lanuginosa (verworven)
Scleromyxoedeem	Multicentrische reticulohistiocytose
Xanthoma planum	Necrolytisch migrerend erytheem
	Slijmvlies pemphigoid (anti-laminin 332)
	Teken van Leser-Trélat

(tabel 4) en de uitkomsten van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek. Een voorbeeld waar een anamnese en een lichamenlijk onderzoek belangrijk is, is bij patiënten met acanthosis nigricans (AN). AN is veruit in de meeste gevallen benigne en gerelateerd aan adipositas en insulineresistentie. Slechts in een minderheid van de gevallen is er sprake van onderliggende maligniteit. Bij maligne AN is vaker sprake van een acuut begin van de klachten en deze beginnen vaker op oudere leeftijd. De patiënt is in het algemeen niet dik en heeft vaak aanvullende klachten, zoals recent gewichtsverlies. De klachten van de AN maligna zijn ook vaak ernstiger en uitgebreider, zoals AN van de mondholte, handpalmen en de voetzolen. Deze patiënten hebben ook vaak last van uitgebreide fibromata pendulanta en snel opkomende verrucae seborrhoeicae (teken van Leser-Trélat).⁵⁻⁹ Bij een patiënt met bovengenoemde anamnese en lichamenlijk onderzoek is een uitgebreide screening op maligniteit meer dan gerechtvaardigd. Bij dermatosen waar vooral hematologische maligniteiten de onderliggende oorzaak zijn (tabel 5), is naast een anamnese en lichamenlijk onderzoek altijd een routine bloedbeeldonderzoek met onderzoek op paraproteïnen geïndiceerd.

Concluderend, bij paraneoplastische dermatosen met een sterke relatie tot een maligniteit en bij patiënten met dermatomyositis is het advies om altijd uitgebreid te screenen op een maligniteit. Bij de andere dermatosen is meer het advies om dit te overwegen op basis van het onderliggend ziektebeeld, een uitgebreide anamnese en lichamenlijk onderzoek.

SAMENVATTING

Erythrodermie (ED) is een gegeneraliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering. Het is een zeldzaam ziektebeeld, dat een uitingsvorm van verschillende huidziekten kan zijn. De behandeling van patiënten met ED is in de acute fase, voordat een oorzaak van de ED gevonden is, indifferent. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.

Paraneoplastische dermatosen zijn dermatosen die een indirect gevolg zijn van een onderliggend maligne proces dat doorgaans van interne aard is. Bij paraneoplastische dermatosen met een sterke relatie tot een maligniteit en bij patiënten met dermatomyositis is het advies om altijd uitgebreid te screenen op een maligniteit. Bij de andere dermatosen is meer het advies om dit te overwegen op basis van het onderliggend ziektebeeld, een uitgebreide anamnese en lichamenlijk onderzoek.

TREFWOORDEN

erythrodermie – paraneoplastische dermatosen – paraneoplastische verschijnselen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Sterry W, Steinhoff M. Erythroderma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV editors. *Dermatology 3e ed.* Mosby 2012:171-81.
2. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care* 2015;28:228-36.
3. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-7.
4. Sigurdsson V, Steegmans PHA, van Vloten WA. The incidence of erythroderma. A survey among all dermatologists in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:675-8.
5. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:593-600.
6. Tarin D. Update on clinical and mechanistic aspects of paraneoplastic syndromes. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32:707-21.
7. Schwarzenberger K, Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV editors. *Dermatology 3e ed.* Mosby 2012:761-83.
8. Owen C. Cutaneous manifestations of internal malignancy. In: *UpToDate (www.uptodate.com)*. Callen J, Ofori AO editors. Walters Kluwer 2017.
9. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:73.
10. Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Alphen aan den Rijn, Van Zuiden Communications BV, 2006.

SUMMARY

Erythroderma is characterised by generalized erythema and infiltration of the skin most often with exfoliation. It is a rare disease with many different causes. The treatment in the early stages is symptomatic but later on, when the cause is determined, more disease specific. Paraneoplastic dermatoses are a group of skin disorders that have a strong association with internal malignancies. In patients with paraneoplastic dermatoses with a very strong association with an internal malignancy and in patients with dermatomyositis an extensive screening for malignancy is recommended. For other paraneoplastic dermatoses a less extensive screening, is in most cases, sufficient.

KEYWORDS

erythroderma – cutaneous paraneoplastic syndromes – cutaneous manifestations of internal malignancy

VERENIGINGSNIEUWS

Zonder context geen bewijs?

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Directie NVDV

Correspondentieadres:
Frans Meulenberg
E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl

Evidencebased practice (EBP) als basis voor goede zorg is een illusie. De Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (RVS) vindt er in een recent verschenen advies (*Zonder context geen bewijs*, te downloaden via www.raadrvs.nl) geen doekjes om. Het is de context waarbinnen men de zorg verleent die centraal hoort te staan. Niet alleen in de dagelijkse praktijk, maar ook in beleid en financiering van de zorg.

Evidencebased handelen is inmiddels allang niet meer beperkt tot het strikte medische domein, maar heeft zich verbreed naar bijvoorbeeld de paramedische zorg, de jeugdzorg, de publieke gezondheidszorg, de langdurige zorg, en het sociaal werk. Volgens de raad heeft EBP veel goeds gebracht, zoals professionele richtlijnen, kwaliteitsindicatoren en volumennormen. Die hebben de kwaliteit en veiligheid van de zorg aanzienlijk verbeterd. Maar inmiddels is, meent de raad, in toenemende mate de keerzijde zichtbaar: de kennis waar EBP zich op baseert, is een “reductie van de werkelijkheid”.

NIEUWE AANPAK

Het RVS-advies signaleert een aantal tendensen in de zorg die nopen tot een nieuwe aanpak. Zo wordt zorg steeds meer toegesneden op de kenmerken en voorkeuren van de patiënt en diens persoonlijke context. De kennis waar EBP zich op beroept, is echter gebaseerd op gestandaardiseerde situaties, op dat wat meetbaar is, bij voorkeur in gerandomiseerde experimenten. Deze kennis houdt volgens de raad onvoldoende rekening met verschillen tussen patiënten, hun persoonlijke waarden, met variëteit in uitvoeringspraktijken, en met ‘de dynamische setting’ waarbinnen zorg plaatsvindt. Verder zijn de opvattingen over goede zorg veranderlijk. Dat maakt dat bewijsvoering altijd ‘waardegedreven’ is: van het programmeren en uitvoeren van onderzoek, het kiezen van uitkomstmaten en meetmethoden, tot de vertaling ervan naar richtlijnen en protocollen. Strikte toepassing van EBP kan daardoor potentieel goede maar onbewezen zorg in de weg staan. Anders gezegd: het niet-kritisch toe-

passen van (= het slaafs volgen van) richtlijnen en kwaliteitsindicatoren leidt tot ongewenste standaardisering van de zorg.

Eenduidig wetenschappelijk bewijs zou dus onvoldoende recht doen aan het morele en persoonlijke karakter van goede zorg. De vraag wat goede zorg is, is een zaak van permanente dialoog, met de context van patiënten als belangrijkste input. Contextbased practice of contextbased care zijn volgens de Raad betere termen voor de praktijk zoals die vorm krijgt. RVS-lid Jan Kremer, hoogleraar gynaecologie (Radboudumc), zei daarover in artsenblad *Medisch Contact* dat het gevolg onzekerheid zal zijn. “Die onzekerheid moeten we niet ontkennen maar juist omarmen.” (MC 25/2017:27).

Zijn collega Ben Willem Mol, hoogleraar gynaecologie in Adelaide, kwam onmiddellijk in het verzet in hetzelfde tijdschrift: “Laten we het kind niet met het badwater weggooien: goede zorg kan niet meer zijn dan bewezen effectieve zorg, goede zorg is zorg die wetenschappelijk bewezen goed is. Opinie moet het niet winnen van kennis, niet in de politiek en niet in de geneeskunde.” (MC 27/28/2017:13)

Hoe valt dit advies binnen dermaland? We vroegen het aan een aantal deskundigen en betrokken partijen.

ORIGINELE DEFINITIE

De eerste die reageerde was Bernd Arents, voormalig voorzitter van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), en vertegenwoordiger van Huidpatiënten Nederland in de Autorisatiecommissie van de NVDV: “Het is van groot belang dat de RVS dit rapport uitbrengt en dat hiermee de discussie over richtlijnen, evidencebased medicine (EBM) en EBP actief wordt gevoerd. Maar er is wel iets fundamenteel mis met zowel de constatering als de discussie die erop volgt. De bedenkers van EBM en EBP hebben nooit de bedoeling gehad dat alleen wetenschappelijk bewijs centraal moest staan in de behandeling en dat de klinische praktijk en de waarden en specifieke omstandigheden van de patiënt niet zouden meewegen. Dat is een aperte misvatting en het gevolg van de reductionistische interpretatie van het woord ‘evidence’. EBM is bedoeld als een construct waarin wetenschappelijke bewijs, voor zover voor handen, gewogen wordt met de klinische praktijk én de context, voorkeuren en waarden van patiënten. Lees het artikel in het *British Medical Journal* uit 1996

van David Sackett et al. er maar op na (Sackett et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ 1996;312:71).

In de Nederlandse wet is dit vertaald naar 'de stand der wetenschap en praktijk'. En dat is een juiste weergave van wat EBM inhoudt. Helaas is ook het Zorginstituut Nederland, die vergoedingen van behandelingen op basis van dit criterium moet vaststellen, in de valkuil gestapt dat er altijd wetenschappelijk bewijs moet zijn van de werking van een behandeling, zonder de stand van de praktijk mee te laten wegen, met alle gevolgen van dien. Anno nu is de door Sackett in 1996 geformuleerde vrees inderdaad uitgekomen: *'Some fear that evidence based medicine will be hijacked by purchasers and managers to cut the costs of health care. This would not only be a misuse of evidence based medicine but suggests a fundamental misunderstanding of its financial consequences.'* Richtlijnen bevatten aanbevelingen, niet meer en niet minder. Het zijn geen wetten. Die aanbevelingen komen tot stand door het beoordelen van het bewijs (van werking én bijwerking), de ervaring uit de praktijk én de waarden van patiënten. Op deze wijze komt keuze-informatie tot stand over wat de beste behandeling is in een specifieke situatie. Het is geen *'one size fits all'*. Is er sprake van ophef over niks? Nee, dat niet. Wat het advies naar mijn mening vooral signaleert is het misbruik van de term EBM. Mijn devies is dan ook: gewoon teruggaan naar de originele definitie."

BLIJVEN NADENKEN

Arents krijgt bijval van dr. Esther van Zuuren, dermatoloog in het LUMC en cochrane-reviewer. "Bernd Arents slaat de spijker op z'n kop. Het RVS-rapport wijst in het begin onder het kopje de 'Aanleiding' op het gedachtengoed van de *founding fathers* van EBM medicine met het citeren van Sackett et al, 1996: *"the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients."* In de loop van de jaren heeft het bewijs voor een gemiddeld effect in een vaak atypische patiëntenpopulatie (daar draait het in medisch onderzoek meestal om) echter een bijna heilige status gekregen. Richtlijnen kunnen geen rekening houden met wensen, omstandigheden en specifieke kenmerken van de individuele patiënt. Om uiteenlopende redenen worden richtlijnen echter vaak rücksichtslos gevolgd. Dat staat optimale zorg in de weg. Wetenschappelijk bewijs moet de basis blijven van goede medische zorg. Maar zorgverleners moeten de kennis, tijd en financiële compensatie krijgen om samen met de patiënt te besluiten wat voor haar of hem de beste behandeling is (shared decision-making). Laten we vooral met zijn allen blijven nadenken!"

DOORGESCHOTEN EFFECTIVITEITSDENKEN

Peter van den Broek, namens Huidpatiënten Nederland, ziet het RVS-Advies als "een hoognodige steun om het doorgeschoten effectiviteitsdenken in

de zorg een krachtig halt toe te roepen.

Wij hebben de afgelopen jaren rondom een aantal dossiers (antibacteriële verbandmiddelen, ureumpreparaten) met klem gepleit voor het nadrukkelijk meewegen van de opvattingen en ervaringen van patiënten. Dit sluit aan bij de door de RVS voorgestane contextbased practice.

Wij vinden dat het nu gehanteerde beoordelingskader *Wetenschap en praktijk* het vereiste bewijsniveau voor verstrekkingen zo hoog stelt dat dit geen recht meer doet aan de aard van de verstrekking. Wij onderschrijven de zienswijze van de RVS dat de huidige benadering uitgaat van een reductie van de werkelijkheid, waarin goede zorg dan alleen datgene is wat bewezen is, terwijl wat goed is per patiënt en situatie kan verschillen. Met RVS zijn wij van mening dat veel gangbare zorg onvoldoende is onderzocht en dat kennis afkomstig van patiënten en de context een belangrijke kennisbron vormen voor goede, patiëntgerichte zorg.

Wij zijn voor gepaste, passende en doelmatige zorg voor huid- en haarpatiënten. Wel zijn wij van mening dat veel meer rekening moet worden gehouden met het patiëntperspectief. Zo is bijvoorbeeld de ene eczeempatiënt meer gebaat bij een zalf met ureum, de ander met een zalf zonder, of een crème met vaseline met of zonder paraffine enz. De ervaring van de patiënt zelf geven de doorslag en dat telt zwaar mee voor elke dermatoloog en huisarts, en vormt de basis voor hun rationele farmacotherapie. Deze individuele verschillen in huidtype en dus resultaat zijn ons inziens ook debet aan verschillen in onderzoeksresultaten. Daarmee zou men veel meer rekening moeten houden. Contextbased practice biedt die mogelijkheid of sterker nog: geeft die opdracht!"

KLOK TERUGZETTEN

De laatste die wij vroegen om een reactie was dr. Tjerk Wiersma, huisarts-filosoof en senior wetenschappelijk medewerker van het Nederlands Huisartsen Genootschap, die gepromoveerd is op het proefschrift *Twee eeuwen zoeken naar medische bewijsvoering – De gespannen verhouding tussen experimentele fysiologie en klinische epidemiologie* (1999). "Het bewijs als basis voor goede zorg is dus een illusie, zo schrijft de Raad voor volksgezondheid en samenleving. Voor zover daarmee bedoeld wordt dat EBP niet in staat is een antwoord te geven op alle zorgvragen, heeft hij met die uitspraak gelijk. De voordelen van een bewezen effectieve interventie moeten immers ook voor de patiënt de moeite waard zijn en uitstijgen boven de lasten ervan. Bedenklijk is de suggestie dat de EBP-beweging dat ooit ontkend zou hebben. Voor zover er aberraties zijn in de zin van ongewenste standaardisering van zorg, zijn die uitgelokt door indicatorenfetisjisten en bijbehorende beloningssystemen.

Nog bedenkelijker wordt de materie als men zich realiseert dat de kritiek van de Raad op EBP zich in feite laat lezen als kritiek op de westerse medische wetenschap als geheel. EBP is immers als zodanig

niet veel meer dan het ordentelijk doorvlooiën en systematisch samenvatten van de resultaten daarvan.

Natuurlijk is de medische wetenschap reductionistisch, heeft ze een voorkeur voor meetbare en objectiveerbare zaken en het zoveel mogelijk neutraliseren van versturende variabelen en zijn de gekozen uitkomstmaten voor discussie vatbaar. Dezelfde kritiek viel ook al in de jaren zeventig van de vorige eeuw te beluisteren, waarbij men vaak kwam met holistische alternatieven. Aan het streven naar objectivering en meetbaarheid, heeft de westerse geneeskunde echter wel een groot deel van haar succes te danken.

Haar vlaggenschip, de randomized controlled trial, is niets anders dan een uitvinding om dikwijls subtiele verschillen in effectiviteit van behandelingen te meten onafhankelijk van gemakkelijk vertekende persoonlijke beoordelingen door onderzoekers.

Nogal eens zijn daar grotere aantallen patiënten voor nodig dan een arts in zijn praktijk ooit tegen zal komen.

Uiteraard moet een arts bij het gebruik van medische kennis in de praktijk ook rekening houden met 'context', zoals opvattingen, voorkeuren en waarden van patiënten. Het is evenwel onzin zoals de Raad voorstelt om besluiten die rekening houden met al deze variabelen te beschouwen als experimenten en het voor te stellen alsof deze experimenten bruikbare kennis zullen opleveren. De opbrengst zal doorgaans niet meer zijn dan een verzameling oninterpreteerbare casuïstiek. Als artsen daar inzichten aan gaan ontlennen, zal het doorgaans gaan om opvattingen waarvan de juistheid nog moet worden bewezen. Dergelijke opinies zijn geen kennis. Met dit pleidooi voor contextbased practice zet de Raad de klok twee eeuwen terug."

OPROEP

De Herman Musaph Literatuurprijs

Oproep tot inzending publicaties psychodermatologie



De Herman Musaph Stichting wil de aandacht en belangstelling voor de psychodermatologie, in de breedste betekenis van het woord, bevorderen. Het betreft aandacht en belangstelling voor activiteiten op het vakgebied van de psychodermatologie die kun-

nen leiden tot een beter begrip van de relatie tussen biologische, psychologische en sociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van dermatologische aandoeningen.

Het bestuur van de stichting is van mening dat de gewenste aandacht mede kan worden verkregen door het publiceren over psychodermatologische onderwerpen aan te moedigen.

Teneinde dit te bewerkstelligen heeft het bestuur besloten tot het instellen van een één keer per twee jaar uit te reiken prijs voor een daarvoor volgens de jury in aanmerking komend (al dan niet wetenschappelijk) artikel op het gebied van de psychodermatolo-

gie, geschreven door een Nederlandse auteur. Een onafhankelijke jury, bestaande uit: prof. dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog en prof. dr. M.F. Jonkman, dermatoloog is gevraagd de ingestuurde literatuur te beoordelen en te adviseren aan wie de prijs uit te reiken. Het onderhavige artikel zal besproken dan wel in zijn geheel gepubliceerd worden in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.

De prijs bestaat uit een uniek kunstwerk van Monique Broekman en een oorkonde. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking. De prijs werd eerder uitgereikt aan dr. Antoinette van Laarhoven, klinisch psycholoog Leiden University, aan Sanna Prinsen, onderzoeker/klinisch epidemioloog AMC en Stichting Aquamarijn, aan Harmieke van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog UMCU en aan Sylvia van Beugen, onderzoeker Universiteit Leiden.

De feestelijke prijsuitreiking vindt plaats tijdens het voorjaarssymposium op 26 januari 2018 van de Nederlandse Vereniging van Psychodermatologie (NVPD).

Publicaties kunnen worden ingezonden door de auteur zelf of door derden en dienen per e-mail vóór 10 december 2017 te worden gestuurd aan dr. M.B. Crijns, voorzitter van de Herman Musaph Stichting, e-mailadres: mb.crijns@nki.nl

IN MEMORIAM

Dr. Pieter C. van Voorst Vader 1946-2017

Met verslagenheid hebben wij kennis genomen van het overlijden van dr. Pieter Cornelis Voorst Vader op de leeftijd van bijna 71 jaar op vrijdag 8 september 2017 te Groningen. Pieter van Voorst Vader heeft zich van 1980-2011, gedurende 31 jaren, met volle energie ingezet als academisch dermatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Die inzet kenmerkte zich door buitengewone zorgvuldigheid met oog voor detail, waar menig nachtelijk uur aan werd opgeofferd. Zijn bijzondere verdiensten doen zich voor op het gebied van medische zorg, onderwijs en opleiding, en de kunsten.

ZIJN OPLEIDING

De opleiding Geneeskunde liep Pieter van 1964-1973 aan de Universiteit van Amsterdam. Op 18 april 1973 behaalde hij zijn artsexamen. Daarna werd hij waarnemend huisarts gedurende een jaar. Vervolgens was hij 4 jaar arts-assistent in opleiding dermatologie in het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit in Amsterdam tot 1978. Op 4 november 1978 volgde erkenning als medisch specialist.

Daarna is hij studiereizen gaan ondernemen. Hij bezocht van 1978-1979 afdelingen Dermatologie van de Stanford University in Palo Alto, de Mayo Clinic in Rochester, de Temple University in Philadelphia en als vertegenwoordiger van de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen, het National Cancer Institute in Washington, en de dermatologische kliniek van de Universiteit van München. Terug in Amsterdam heeft hij voor de GG & GD waargenomen op de polikliniek voor S.O.A. aan de Groenburgwal en voor verschillende dermatologen in Amsterdam, Amstelveen, Zaandam, Velzen en Bergen op Zoom. De rol van incidenteel waarnemend huisarts bleef hij tot 1980 volhouden naast zijn werkzaamheden als dermatoloog.

LOOPBAAN

Op 1 oktober 1980 trad hij als wetenschappelijk hoofdmedewerker/Chef de Policlinique/dermatoloog in dienst bij de afdeling Dermatologie van het Algemeen, Provinciaal, Stads en Academisch Ziekenhuis te Groningen, ook wel 'Takkedemies' genoemd. Het belangrijkste is dat hij al die jaren voor generaties Groningse studenten het icoon was van de dermatologie. 'Professor' Van Voorst kenden



Dr. Pieter C. van Voorst Vader (2011). Foto: Piet Toonder.

ze allemaal. Een leerstoel heeft hij nooit bekleed maar dat doet niets af aan zijn status als leermeester. Zijn inzet voor het onderwijs aan studenten en co-assistenten was veel hoger dan waarvoor hij werd afgerekend door de faculteit. De faculteit maakte hem speciaal daarvoor complimenten. Met een Koninklijke onderscheiding in 2011 zou hij de erkenning krijgen die hij zo verdient.

Na het vertrek van prof. Klokke in 1985 nam Van Voorst zijn lepraspreekuur over. Om zich voor te bereiden bezocht hij in de zomer van 1986 gedurende zes weken de lepracursus te Karigiri in India. Naast de drukke klinische werkzaamheden rondde hij een promotie af op 4 juni 1986 met als onderwerp: *High risk groups in cutaneous oncology: basal cell nevus syndrome, xeroderma pigmentosum and epidermodysplasia verruciformis. Immune surveillance and retinoid treatment.*

Hij bleef tot 1996 als chef de clinique verantwoordelijk voor het reilen en zeilen van de polikliniek en tot 2004 als waarnemend opleider nauw betrokken bij de opleiding dermatologie. Vanaf 2004 werd hij

door de MSRC erkend als stageopleider huisartsopleiding. Bij zijn pensioenering op 1 september 2011 werd hij benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau wegens zijn grote verdiensten als docent, bestrijder van geslachtsziekten en curator van het werk van de Groninger H.N. Werkman.

OPLEIDER

Ook voor generaties arts-assistenten die in Groningen zijn opgeleid tot dermato-venereoloog was dr. Van Voorst Vader hun strakke leermeester. Dit moeten in al die jaren ongeveer veertig assistenten zijn geweest, waaronder ikzelf. Met niet aflatende controledrang heeft hij velen behoed voor het afdwalen van het rechte pad der dermatologie. Hij schroomde niet om zijn instructies in nachtelijke e-mails tot ons te laten komen. Pieter van Voorst Vader vervulde op bijzonder consciëntieuze wijze zijn taken met een duidelijke voorkeur voor supervisie op papieren dossiers. Op de status van menig brief van assistenten kleefde een gele notitie, die wij onderling 'VVV-bon' noemden. Pieter had naast geslachtsziekten (vide infra) nog enkele aandachtvelden, te weten tropische dermatologie, cutane lymfomen, mastocytose en familiair melanoom.

GESLACHTSZIEKTEN

Van Voorst Vader heeft zich onbaatzuchtig en met tomeloze energie ingezet voor de publieke gezondheidszorg in het algemeen en de geslachtsziektenbestrijding in het bijzonder. Zijn eerste publicaties op dat gebied verschenen mid-jaren negentig. Hij trad toe tot de International Union against Sexually Transmitted Infections (UISTI), was de trekker voor de richtlijn Management of Syphilis en van de eerste soa-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie in 1997. Hij richtte het soa-centrum Noord-Nederland op, dat fungeerde als peilstation van geslachtsziekten. Het topjaar van de soa-polikliniek van het UMCG was tot nu toe 2004 met 75 vroege syfilispatiënten. In dit verband is het opvallend dat hij altijd speciale zorg had voor de extra kwetsbaren in onze samenleving, zoals zijn bemoeienis met mensen die seksueel misbruikt zijn en prostituees.

Hij toonde een onnavolgbare ijver met oog voor detail. Pieter aarzelde nooit te communiceren met collega's over hun opinies, ook al was het zondagmorgen, en onderhandelde op verlichte wijze

waarbij enige aandrang niet werd gemedend. Kort voor zijn naderende einde heeft hij nog met succes enkele verdwenen publicaties weer zichtbaar laten maken op de IUSTI-website.

KUNST

Pieter van Voorst had een grote interesse in kunst en literatuur. Hij hield de dermatologische literatuur strikt bij en deelde dat met de assistenten. In aanloop van het Werkmanjaar in 1995 maakte hij een studiereis naar het Klingspor Museum Offenbach, Museum für internationale Buch- und Schriftkunst in Offenbach, om de vele variaties en proefdrukken van Hendrik Nicolaas Werkman op dia te zetten en naar Nederland te halen. Voor collega's uit zijn werkkring organiseerde hij lezingen, waarbij de dia's het bijzondere van Werkmans kunst tot uitdrukking brachten. Ook geïnteresseerden buiten zijn werkkring wist hij te boeien met het zelf verworven materiaal en te verrassen met zelf ontdekte relaties met vroegere literatuur in het bijzonder die van Boris Pasternak en Toon Tellegen.

In zijn afscheidsrede op 1 september 2011 gaf Van Voorst aan dat het product expertise ook verkocht moet worden. "In de zorgvuldigheid van werken en van omgaan met de patiënt, daarin zit volgens mij een brok(je) magie. Die magie hebben sommigen meer dan anderen, die magie kan per dag, per uur wisselen, is afhankelijk van de interactie tussen individuen. Die magie is kostbaar, dient, Deo volente, niet opgeofferd te worden aan overheersende wetenschappelijke ambities. Kwaliteitsbewaking hoeft die magie niet in de weg te staan, integendeel. Inzet, ook naar de patiënt toe!"

Met de leeftijd komt het inzicht dat ons genoeglijke leven slechts kort duurt. Onder zijn overlijdensbericht was een motto geplaatst van Rilke: "Herr es ist Zeit, der Sommer war sehr gross".

Marcel F. Jonkman, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentie:

Prof. dr. Marcel F. Jonkman

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl