

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

ARTIKELEN

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 REDACTEUREN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede

Telefoon: 023 5514888

www.dchg.nl, e-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.

Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 526

PROGRAMMA

528

ALGEMENE DERMATOLOGIE

Pijn bij dermatologische ingrepen 531

Juvenile dermatomyositis 534

Rivaroxaban als behandeling voor pijnlijke ulceraties bij livedoïd vasculopathie 539

Pareltjes van de S.V.P. (SOA-Vulva-Proctologie) poli 543

ONCOLOGIE

Resistentie voor vismodegib bij de behandeling van het basaalcelcarcinoom 550

Topicaal ingenol mebutaat versus 5% 5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus fotodynamische therapie als behandeling van actinische keratosen 554

Cutane Waldenström 557

Een zeldzame oorzaak voor het basaalcelnaevussyndroom 561

Het cutaan neuro-endocriencarcinoom 565

Detectie en subtypering van het basaalcelcarcinoom met optical coherence tomografie: een prospectieve cohortstudie 568

Cutaan plaveiselcelcarcinoom na irradicale resectie van keratoacanthoom 574

GENODERMATOLOGIE

Palmoplantaire keratodermie type Nagashima 578

Ichthyosis vulgaris met populatiespecifieke filaggrine (FLG) mutaties 581

Groot infantiel hemangioom in het gelaat 585

Laserbehandeling bij morbus Hailey-Hailey 589

VERENIGINGSNIEUWS

Voorbij de verzekeringsdiscussie 593

Toelichting bij de nieuwe samenvattingsschaak 2018 diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen 595

AFBEELDING OMSLAG

Vakwerkhuis in Camerig
(foto Peter Steijlen)

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering

Maastricht, vrijdag 1 december 2017

De afdeling Dermatologie van het MUMC+ heet u van harte welkom op de 344e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Wie de omslagfoto van dit themanummer bekijkt, denkt door de vakwerkbouwstijl gelijk aan het pittoreske Zuid-Limburg. De verdeling in vakken en de gebruikte kleuren zien we ook terug in 'De Stijl'. Dit jaar is het exact 100 jaar geleden dat deze progressieve kunstbeweging is opgericht. Deze stroming hield gelijke tred met de technische, wetenschappelijke en sociale veranderingen in de wereld. Ook als vakgroep dermatologie in het MUMC+ streven wij voortdurend naar modernisering en hervorming in een wereld waarin technische en wetenschappelijke ontwikkelingen elkaar in sneltreinvaart opvolgen.

Dit weerspiegelen wij in ons dagprogramma. Het programma bestaat uit 3 blokken en we starten met bijzondere casuïstiek in de algemene dermatologie. Hierbij wordt tevens een inzicht gegeven in processen en visies van onze afdeling. Vervolgens zijn de speerpunten van onze afdeling, oncologie en genodermatologie, in het programma vertegenwoordigd. Naast interessante casuïstiek als topreferent centrum komen hierbij ook onze onderzoekslijnen aan bod.

Wij hopen u op 1 december te mogen verwelkomen in 'La Bonbonnière'. Mede namens de hele vakgroep wensen wij u een leerzame en plezierige dag toe!

Sharon Dodemont
Cas Sobczak
Peter Steijlen



Van links naar rechts

Bovenste rij: Klara Mosterd, Michel van Geel, Joep Veraart, Marloes Fransen (aios), Maud Jansen (aios), Marieke Reinders, Esther Burkink (aios), Lieke van Delft (anios), Betül Cosgun (aios), Charles Henquet

Middenste rij: Nicole Kelleners, Valerie Verstraeten, Kelly Sinx (anios), Astrid Vredenburg (aios), Marigje Vernooij (aios), Peter Steijlen, Eva van Loo (aios), Nadine Ramakers (aios), Frank van Leersum (aios)

Onderste rij: Ivo Nagtzaam, Herm Martens, Janna Havens (aios), Wouter Touwslager (aios), Marieke Roozeboom, Sharon Dodemont

Niet aanwezig op de foto: Aimee Arits, Firdaus Ibrahim, Cas Sobczak, Monique Thissen, Tjinta Brinkhuizen, Charlotte Chandeeck (aios), Julia Clabbers (aios), Valerie Joosten, (aios) Nina Kouloubis (aios), Luca Lammers (aios), Magali Maris (aios), Melissa Sprengers (aios)

**PROGRAMMA 344E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE****MAASTRICHT, 1 DECEMBER 2017**

Locatie: La Bonbonnière, Achter de Comedie 1, 6211 GZ Maastricht

www.bonbonniere.nl; info@bonbonniere.nl

09.15-10.00 uur **Ontvangst en inschrijving****10.00-10.10 uur** **Welkomstwoord**
prof. dr. P. Steijlen

10.10-11:20 UUR **THEMA ALGEMENE DERMATOLOGIE**

Voorzitters: *drs. C. Henquet en dr. V. Verstraeten***Wat doet een dermatoloog nog in een ziekenhuis?**
*drs. H. Martens***Hart- en vaatcentrum: samenwerking binnen de vaatzorg**
*drs. F. Ibrahim***Pijn bij dermatologische ingrepen**
*drs. E. van Loo***Juveniele dermatomyositis**
*drs. L. Lammers***Rivaroxaban als behandeling voor pijnlijke ulceraties bij livedoïd vasculopathie**
*drs. N. Kouloubis***Pareltjes van de S.V.P. (SOA-Vulva-Proctologie) poli**
*drs. C. Henquet***Better safe than sorry**
drs. M. Fransen

11.20-12.30 UUR **ALGEMENE LEDENVERGADERING NVDV**

12.30-13.30 uur **Lunch**

13.30-14.40 UUR **THEMA ONCOLOGIE**

Voorzitter: *dr. A. Arits en dr. K. Mosterd***Oncologie Maastricht in vogelvlucht**
*dr. K. Mosterd***Resistentie voor vismodegib**
*drs. M. Reinders***Topicaal ingenol mebutaat versus 5% 5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus fotodynamische therapie als behandeling van actinische keratosen.**
drs. M. Jansen

Cutane Waldenström

drs. J. Havens

Een zeldzame oorzaak voor het basaalcelnaevussyndroom

drs. B. Cosgun

Het cutaan neuro-endocrien carcinoom

drs. A. Vredenburg

Detectie en subtypering van het basaalcelcarcinoom met optical coherence tomografie: introductie van een prospectieve cohortstudie

drs. K. Sinx

Cutaan plaveiselcelcarcinoom na irradicale resectie van keratoacanthoom

drs. M. Maris

Melanoom en zwangerschap

dr. M. Thissen

25 jaar mohschirurgie in Maastricht

dr. N. Kelleners-Smeets

14.40-15.10 uur

Koffiepauze

15.10-16.20 UUR

THEMA GENODERMATOLOGIE

Voorzitter: prof. dr. P. Steijlen en drs. I. Nagtzaam

Whole exome sequencing als tool voor karakterisatie van autosomaal recessieve ichthyosis

drs. I. Nagtzaam

Een niet eerder beschreven mozaïekpresentatie van een autosomaal recessieve congenitale ichthyosis

drs. F. van Leersum

Palmoplantaire keratodermie type Nagashima

drs. N. Ramakers

Nierscreening bij patiënten met birt-hogg-dubésyndroom

drs. M. Vernooij

Ichthyosis vulgaris met populatiespecifieke filaggrine (FGL) mutaties

drs. F.L.G. Clabbers

Groot infantiel hemangioom in het gelaat

drs. E. Burkink

Laserbehandeling bij morbus Hailey-Hailey

drs. M. Sprengers

16.20 uur

Afsluitende borrel

abbvie

 GALDERMA

 gsk

 JANSSEN-CILAG

 LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

 L E O

 MEDA
PHARMACEUTICALS

 NOVARTIS

 Pfizer

ALGEMENE DERMATOLOGIE

Pijn bij dermatologische ingrepen

E. van Loo¹, N. Kelleners-Smeets²

¹ Dermatoloog i.o./promovendus, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

E. van Loo

E-mail: eva.van.loo@mumc.nl

Het aantal chirurgische ingrepen dat een gemiddeld dermatoloog per jaar uitvoert is de laatste decennia flink gestegen. Dit komt onder andere door de toename in het aantal gevallen van huidkanker, waarvoor de meest voorkomende behandeling chirurgie is. Behalve voor de behandeling van huidkanker wordt een excisie ook uitgevoerd voor diagnostiek van voor maligniteit verdachte huidafwijkingen en voor het verwijderen van benigne huidlaesies die bijvoorbeeld mechanische of cosmetische klachten geven. Bij een chirurgische behandeling wordt altijd wel enige vorm van pijn ervaren door de patiënt en pijn is ook de meest voorkomende postoperatieve klacht.¹ Met de toename van het aantal chirurgische ingrepen, worden dermatologen dus vaak geconfronteerd met de noodzaak van acute pijncontrole middels lokale anesthesie en soms ook postoperatieve pijncontrole. Toch is pijn tijdens de, veelal poliklinische, dermatologische ingrepen een weinig onderzocht fenomeen. Dit is opvallend, want aandacht voor pijn en het bijhouden van pijnscores is tegenwoordig een geïntegreerd onderdeel van de zorg tijdens ziekenhuisopnames. Adequate pijnbestrijding wordt gezien als basaal patiëntenrecht en is een belangrijke factor bij de beoordeling van kwaliteit van zorg, onder andere als *patient reported outcome measure* (PROM). Daarnaast draagt adequate perioperatieve pijnbestrijding ook bij aan een sneller herstel, minder SEH-bezoeken en ziekenhuisopnames, minder complicaties en een lager risico op chronische pijn.² Minder pijn leidt ook tot meer comfort voor de patiënt en een hogere patiënttevredenheid. Aandacht voor de pijnvervang van de patiënt zou dus een geïntegreerd onderdeel moeten zijn van de dermatologische patiëntenzorg. Hierbij vormt perioperatieve pijn een belangrijk uitgangspunt.

PIJN

Pijn is een complexe entiteit met een brede definitie. De *International Association for the Study of Pain*

(IASP) definieert pijn als “een onaangename sensorische en emotionele ervaring geassocieerd met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of beschreven in termen van dergelijke schade”.³ Pijn is een waarschuwingssignaal voor weefselbeschadiging, maar de acute pijnperceptie bij chirurgische ingrepen wordt door meer dingen beïnvloedt dan het weefseltrauma alleen. Ook psychologische factoren, zoals gemoedstoestand, angst en copinggedrag, beïnvloeden de uiteindelijke pijn die een patiënt beleeft.¹ Pijn is per definitie subjectief, echter om pijn zo goed mogelijk te kwantificeren zijn er verschillende gevalideerde meetinstrumenten. De *Wong Baker Faces*-schaal is een visuele schaal die werkt met gezichtsuitdrukkingen en is geschikt voor zowel volwassenen als kinderen.⁴ De *visual analogue scale* (VAS) vraagt patiënten om een markering te zetten op een lijn die het spectrum tussen ‘geen pijn’ (0) en ‘ernstige pijn’ (100) representeert. De schaal kan onbetrouwbare resultaten opleveren bij oudere patiënten wegens cognitieve en visuele beperkingen.⁵ De *numeric rating scale* (NRS) is een schaal van 1 tot 10 en is ook makkelijk telefonisch af te nemen. Over het algemeen correleren de waarden van de VAS en NRS goed. Ten slotte is er de *categorical rating scale* (CRS), die pijn onderverdeelt in categorieën variërend van ‘geen’ en ‘milde pijn’ tot ‘matig’ en ‘ernstig’. Deze schaal is minder sensitief voor veranderingen in de pijn vergeleken met de VAS en NRS.

RESULTATEN UIT STUDIES

Onderzoek naar pijnbeleving rond dermatochirurgische ingrepen is schaars. De beschikbare literatuur komt met name van enkele prospectieve observationele studies die focussen op postoperatieve pijn bij mohschirurgie. Pijn na Mohs komt het meest voor op de dag van de ingreep zelf, bij 32% tot 82% van de patiënten, en neemt daarna geleidelijk af.⁶⁻¹⁰ Gemiddelde pijnscores zijn in het algemeen laag en liggen tussen de 1,8 en 3,7 bij een maximale score van 10.^{6-9,11} In één studie rapporteerden 5% van de patiënten een hoge pijnscore van 10/10.¹¹ De onderzochte risicofactoren voor hogere postoperatieve pijnscores zijn niet in alle studies hetzelfde en de resultaten zijn soms tegenstrijdig (tabel 1). De invloed van geslacht is in meerdere studies onderzocht. Een prospectieve observationele studie naar angst voor pijn toonde dat vrouwen meer angst voor pijn ervaren en hierbij werden ook hogere pijnscores bij vrouwen gezien.¹¹ Postoperatieve pijn bleek dan ook positief gecorreleerd met hogere *pain anxiety*

Tabel 1. Mogelijke factoren die van invloed zijn op de pijnbeleving. Wisselende bevindingen uit verschillende studies.

Factor	Invloed op postoperatieve pijn na Mohs chirurgie	Refenties
Angst voor pijn	Hogere angstscores, hogere pijnscores Meer angst bij vrouwen en bij grotere tumoren	11
Geslacht	Pijnscores hoger bij vrouwen	11
	Geen invloed	6,7,8
Leeftijd	Geen invloed op pijn	6,11
	Gemiddelde leeftijd van patiënten met pijn was lager dan die van patiënten zonder pijn (65 vs. 69 jaar)	7
	Van de patiënten zonder pijn was 81% ouder dan de gemiddelde patiëntenleeftijd van 63 jaar.	9
	Gemiddelde pijnscore was lager bij patiënten jonger dan 66 jaar	8
Tumorlocatie	Scalp meest pijnlijke locatie	6
	Meer pijn bij onderste extremiteiten	11
	Vaker pijn bij periorbitale locatie en neus	7
	Lip was het meest pijnlijk, wang het minst	9
	Meeste pijn bij de lip, gevolgd door voorhoofd, borst, been en neus. Hoofd-hals versus lichaam was niet significant verschillend.	8
Type sluiting	Lagere pijnscores bij sluiting door secundaire granulatie	11
	Geen associatie met type sluiting	6
	Plastieken meer pijn dan andere typen sluiting	7
	De hoogste pijnscores waren geassocieerd met transplantaten en plastieken, significant minder pijn bij secundaire granulatie	8
	Hogere frequentie van postoperatieve pijn bij sluitingen middels transplantaat	10
Duur van ingreep	Patiënten met langdurende ingrepen rapporteerden vaker pijn dan patiënten met kortdurende ingrepen	7
Aantal mohsrondes	Geen invloed op postoperatieve pijn	11
	Bij meer dan 1 mohsronde: oddsratio van 1,66 voor pijn (95% CI: 0,97-2,84, $p=0,07$)	6
	6x meer kans op pijnrapportage bij 3 of meer mohsstadia (OR 6,1, 95% CI 2,9-12,7, $p<0,001$)	7
Aantal excisielocaties	Vaker pijn bij meerdere ingrepen op verschillende locaties	6,8

ety scores, oftewel de door de patiënt ervaren angst voor pijn.¹¹ Een drietal andere studies toonden geen invloed van geslacht op pijnervaring.⁶⁻⁸ Wel zouden vrouwen postoperatief meer gebruik maken van voorgeschreven analgetica.⁶

De leeftijd van de patiënt laat in twee studies geen significante invloed op pijnscores zien, maar in drie andere studies lijkt de pijnervaring toe te nemen met het dalen van de leeftijd.^{6-9,11}

De anatomische locatie van de ingreep is mogelijk van invloed op postoperatieve pijn. Pijnlijke locaties zijn de scalp, periorbitaal, de neus, de lip, en de onderste extremiteiten.^{6-9,11} Resultaten van verschillende studies zijn lastig te vergelijken omdat niet alle studies dezelfde groepering van locaties gebruiken. In meerdere studies worden lichaam en extremiteiten bijvoorbeeld als één groep beschouwd.^{6,7} In een andere studie waren de subgroepen per anatomische locatie erg klein waardoor eventuele bestaande verschillen mogelijk niet konden worden aangetoond.⁸

Van de tumorgrootte is tot heden geen invloed op postoperatieve pijn aangetoond.⁷ Wel hebben patiënten met grotere tumoren meer angst voor pijn na een ingreep.¹¹ De invloed van defectgrootte an sich op pijn is niet onderzocht, maar het is wel aangetoond dat het paracetamolgebruik toeneemt bij defecten groter dan drie cm.⁶ De defectgrootte is niet van invloed op het postoperatieve opioïdgebruik.⁸

Het type sluiting is van belang bij de postoperatieve pijnervaring. Er wordt meer pijn ervaren bij sluiting middels plastieken en transplantaten en minder pijn bij secundaire granulatie.^{7,8,10,11} De duur van de ingreep, het aantal mohsrondes en het aantal geëxideerde laesies zijn in meerdere studies positief gecorreleerd met pijn.⁶⁻⁸ In een andere studie werd juist geen invloed van het aantal mohsrondes gezien.¹¹

Van pijnmedicatie is aangetoond dat patiënten die geen medicatie nemen, significant lagere pijnscores hebben en dat opioïden vaker gebruikt worden na

een sluitingen met een plastic.⁸ In een prospectieve gerandomiseerde studie naar acute postoperatieve pijn na mohschirurgie kregen alle patiënten een vorm van pijnstilling in 1 tot 4 giften: paracetamol, paracetamol in combinatie met ibuprofen, of paracetamol in combinatie met codeïne.⁹ Hiervan bleek paracetamol in combinatie met ibuprofen het beste effect op postoperatieve pijn na Mohs te hebben. Overigens werd in deze groep geen enkele bloedingscomplicatie gezien, een vaak gevreesde bijwerking van postoperatief gebruik van NSAIDs.⁹

BEINVLOEDEN VAN PIJN BIJ LOKALE ANESTHESIE

Er zijn verschillende methoden om pijn tijdens een ingreep onder lokale verdoving zoveel mogelijk te beperken (tabel 2). Belangrijk is de keus van het anestheticum: snel- en kortwerkend bij kleine, kortdurende ingrepen zoals lidocaïne, en langzaam- en langer werkend bij grotere ingrepen, bijvoorbeeld bupivacaïne. Een anestheticum met een langere halfwaardetijd zal ook postoperatief nog een analgetische werking hebben. Lokale anesthetica veroorzaken zelf acute pijn wegens de producteigenschappen zoals een lage pH-waarde. Het is aangetoond dat het bufferen van lidocaïne 1% of 2% met epinefrine met natriumbicarbonaat 8,4% in een 10:1 verhouding significant minder pijn geeft tijdens de infiltratie van de vloeistof.¹³ Behalve het (gebufferde) anestheticum zelf kan het gebruik van een dunne naald (27-31 Gauge) en het langzaam injecteren van de verdovingsvloeistof helpen om pijn tijdens het verdoven te minimaliseren.¹² Andere methoden om de pijn tijdens injectie te beperken zijn het initieel plaatsen van een kleine bolus verdovingsvloeistof alvorens de naald verder op te voeren en om de re-insertie van de naald vanuit verbleekte (reeds verdoofde) gebieden te doen.¹⁴ Andere interventies die kunnen helpen zijn het verwarmen van lidocaïne naar lichaamstemperatuur en het koelen van de huid. Relatief nieuw zijn vibratieapparaatjes.¹⁵ Deze maken gebruik van het feit dat A β -zenuwvezels die gevoelig zijn voor tactiele stimuli, signalen vanuit de pijngevoelige C-zenuwvezels kunnen overheersen. Er zijn kleine caseseries die aantonen dat gebruik van een vibratieapparaat tijdens verdoving de injectiepijn kan verminderen.¹⁵ Daarnaast kunnen afleiding tijdens de ingreep met muziek of een gesprek, en zelfs alleen al de aandacht voor pijnbeleving van de patiënt, pijn verminderen en patiënttevredenheid verbeteren.

CONCLUSIE

Pijn is onlosmakelijk verbonden met een chirurgische behandeling en is de meest voorkomende postoperatieve klacht. Er is een schaarste aan studies over perioperatieve pijn bij dermatologische ingrepen en de beschikbare studies geven nog geen volledig overzicht van risicofactoren voor een verhoogde pijnbeleving. Verder onderzoek naar perioperatieve pijn bij chirurgische behandeling van benigne en

Tabel 2. Methoden ter minimaliseren pijn bij lokale anesthesie.

Keuze anestheticum: snel en kortwerkend vs. langzaam en langer werkend
Verwarmen anestheticum naar lichaamstemperatuur
Bufferen met natriumbicarbonaat 8,4% (verhouding 1:10)
Gebruik dunne naald (bijv. 27-31 G)
Langzame injectie
Plaatsen bolus
Naaldre-insertie vanuit verdoofd gebied
Koelen van de huid
Gebruik van vibratieapparaat
Afleiden van patiënt met gesprek of muziek.

maligne huidafwijkingen is van klinisch belang voor het verbeteren en ontwikkelen van methoden van pijnbestrijding en de daarmee samenhangende verbetering van patiëntcomfort en kwaliteit van zorg.

LITERATUUR

1. Richtlijn postoperatieve pijn 2012. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Utrecht.
2. Hernandez-Boussard T, Graham LA, Desai K, et al. The Fifth Vital Sign: Postoperative Pain Predicts 30-day Readmissions and Subsequent Emergency Department Visits. *Ann Surg* 2017 Jun 27. doi: 10.1097/SLA.0000000000002372. [Epub ahead of print]
3. IASP Task Force on Taxonomy. In: Classification of Chronic Pain, Second Edition Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Seattle 1994.
4. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17.
5. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, et al. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain* 2005;117:412-20.
6. Limthongkul B, Samie F, Humphreys TR. Assessment of postoperative pain after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2013;39:857-63.
7. Connolly KL, Nehal KS, Dusza SW, et al. Assessment of intraoperative pain during Mohs micrographic surgery (MMS): an opportunity for improved patient care. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:590-4.
8. Firoz BF, Goldberg LH, Arnon O, Mamelak AJ. An analysis of pain and analgesia after Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:79-86.
9. Sniezek PJ, Brodland DG, Zitelli JA. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction. *Dermatol Surg* 2011;37:1007-13.
10. Harris K, Calder S, Larsen B, et al. Opioid prescribing patterns after Mohs micrographic surgery and standard excision: a survey of American society for dermatologic surgery members and a chart review at a single institution. *Dermatologic Surg* 2014;40:906-11.
11. Chen AF, Landy DC, Kumetz E, Smith G, Weiss E,

- Saleeby ER. Prediction of postoperative pain after mohs micrographic surgery with 2 validated pain anxiety scales. *Dermatol Surg* 2015;41:40-7.
12. Glass JS, Hardy CL, Meeks NM, Carroll BT. Acute pain management in dermatology: risk assessment and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:543-60.
13. Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, Hudcova J, Arora Gandhi P, Schumann R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD006581. doi: 10.1002/14651858.CD006581.pub2.
14. Lalonde D, Wong A. Local anesthetics: what's new in minimal pain injection and best evidence in pain control. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:40S-49S.
15. Smith KC, Comite SL, Balasubramanian S, Carver A, Liu JF. Vibration anesthesia: a noninvasive method of reducing discomfort prior to dermatologic procedures. *Dermatol Online J* 2004;10:1.

SAMENVATTING

Het aantal chirurgische ingrepen dat een gemiddeld dermatoloog uitvoert is stijgende. Bij een chirurgische ingreep wordt altijd wel pijn ervaren. Onderzoeken naar pijn rond dermatologische ingrepen zijn schaars. De risicofactoren voor postoperatieve pijn, uit enkele prospectieve studies over pijn na mohschirurgie, zijn mogelijk leeftijd, locatie, type sluiting en het aantal mohsron-des of meerdere ingrepen op een dag. Dit overzicht is waarschijnlijk nog niet volledig. Er zijn verschillende methoden om peroperatieve pijn tijdens het injecteren van lokale anesthesie te verminderen, waaronder het bufferen van lokale anesthetica en het gebruik van een dunne naald. Het onderzoek naar perioperatieve pijn bij dermatologische ingrepen moet worden uitgebreid om risicofactoren voor verhoogde pijnvaring beter te identificeren zodat eventuele benodigde maatregelen genomen kunnen worden om zo de patiëntenzorg en patiënttevredenheid te verbeteren.

TREFWOORDEN

pijn – postoperatief – dermatochirurgie – Mohs

SUMMARY

The number of surgical procedures performed by the average dermatologist is increasing. During every procedure, some form of pain is experienced by the patient. Research investigating pain during dermatologic surgery is scarce. Some available prospective studies about postoperative pain after Mohs-surgery, identified possible risk factors for pain: age, type of closure, number of Mohs-stages and number of excision sites. This list is probably not yet complete. There are several methods to minimize pain during injection of local anaesthetics, such as the buffering of the anaesthetic with sodium bicarbonate and the use of a small needle size. Research dealing with peri-operative pain during dermatologic surgery needs to be expanded to identify risk factors associated with hyperalgesia and to improve patient care and patient satisfaction.

KEYWORDS

pain – post-operative – dermatologic surgery – Mohs

GEHELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Juveniele dermatomyositis

L. Lammers¹, V.L.R.M. Verstraeten²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

L. Lammers

E-mail: luca.lammers@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 13-jarige jongen werd door de kinderarts gezien vanwege pijn in de rug, armen en benen. Deze klachten waren sinds enkele weken aanwezig. Tevens gaf hij slapte in de beide benen aan, wat hem belemmerde bij sporten en gymen. Hij had

deze klachten niet eerder gehad en behalve astma had hij een blanco voorgeschiedenis. Omdat er tevens huidafwijkingen op de handen waren opgevallen, werd patiënt naar de polikliniek dermatologie verwezen.

Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van confluente, erythemateuze miliaire tot lenticulaire papels op de strekzijde van meerdere proximale interfalangeale gewrichten en in mindere mate op de metacarpofalangeale gewrichten van de handen. Ook op de strekzijde van de ellebogen werden soortgelijke erythemateuze tot livide lenticulaire matig scherp begrensde plaques vastgesteld. De nagelriemen waren erythemateus veranderd met macroscopisch een opvallende capillairtekening. Op de beide bovenoogleden werden onscherp begrensde erythe-

mateuze tot livide maculae gezien en mild oedeem. Overig werden in het hoofd-hals gebied geen livide maculae gezien (figuur 1).

Laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen, met name geen verhoogd creatine kinase. Behoudens een zwak positieve ANA met een titer van 1/80, was het immunologisch laboratoriumonderzoek negatief en konden geen dermatomyositis geassocieerde auto-antistoffen worden aangetoond. Een huidbiopsie van een papels van de vinger en elleboog toonde een beeld dat kan passen bij Gottronse papels met acanthose met bewaarde uitrijping van het epitheel, compacte orthokeratose, gering perivascular lymfocytair infiltraat en mucinedepositie in de dermis. Capillaroscopie toonde megacapillairen en verminderde dichtheid van capillairen wat duidt op verlies van capillairen.

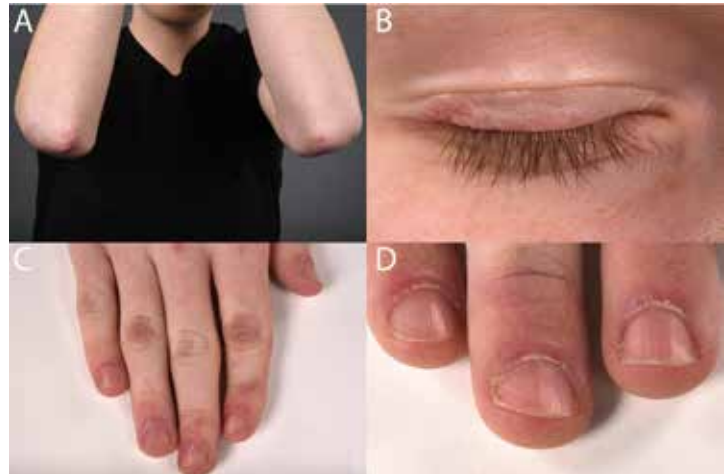
Op basis van de klinische presentatie, histologie en capillaroscopie werd de diagnose juveniele dermatomyositis gesteld. Er werd gestart met methotrexaat 10 milligram per week, foliumzuur 5 milligram per week en prednisolon 20 milligram per dag. Na 2 weken werd de prednisolon dosering verdubbeld. Na 6 weken werd gestart met een schema waarin prednisolon binnen 4 maanden werd afgebouwd en gestopt. Methotrexaat werd steeds in dezelfde dosering gecontinueerd.

Binnen enkele weken waren de huidafwijkingen grotendeels verdwenen (figuur 2). Het krachtsverlies verbeterde anamnestic langzaam gedurende de eerste maanden van de behandeling. Voor aanvang van de behandeling scoorde patiënt 40 van maximaal 52 punten op de childhood myositis assessment scale. Binnen 4 maanden trad geleidelijk herstel op tot 51 punten.

BESPREKING

Dermatomyositis is een zeldzame auto-immuunziekte waarbij huid- en spierklachten op de voorgrond staan. De juveniele variant is een zeldzaam subtype, waarvan de incidentie wordt geschat op 1,9-4,1 per miljoen kinderen. Het is de meest voorkomende vorm van juveniele idiopathische inflammatoire myopathieën.¹ Gemiddeld zijn patiënten circa 7 jaar oud bij aanvang van de ziekte en de aandoening komt twee keer vaker voor bij meisjes.² Er wordt een relatie gesuggereerd met infectieuze triggers van onder andere bovenste luchtwegen en maag-darmstelsel. Mogelijk speelt 'molecular-mimicry' hierbij een rol.^{1,2}

Het klinisch beeld presenteert zich met symmetrische spierzwakte, waarbij met name proximale spieren van de extremiteiten zijn aangedaan. Daarnaast kan er sprake zijn van betrokkenheid van romp- en halsspieren en kunnen de spieren pijnlijk, oedemateus of geïndureerd zijn. Regelmatig hebben kinderen last van algehele malaise en koorts.³ Huidafwijkingen kunnen voorafgaan aan de spierklachten, maar ontstaan meestal binnen enkele



Figuur 1. Gottronse papels op ellebogen (A), erythemateuze tot livide verkleuring en mild oedeem van de bovenoogleden (B), Gottronse papels op interfalangeale gewrichten en erythemateuze nagelriemen met opvallende capillairtekening (C, D).



Figuur 2. Resultaat 6 maanden na starten behandeling met verdwijnen van Gottronse papels op elleboog (A) en metacarp- en interfalangeale gewrichten (B). Forse afname van het erytheem bij de nagelriemen (B).

weken na krachtsverlies. De typische heliotrope rash presenteert zich in het gelaat met rood-paarse verkleuring van de oogleden, vaak met periorbitaal oedeem. Op de wangen, hals en coeur kan ook sprake zijn van deze heliotrope rash. Gottronse papels kunnen zichtbaar zijn op de strekzijde van metacarpofalangeale gewrichten, proximale en distale interfalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en malleoli. Rond de nagelbasis kan erytheem met abnormale capillairen worden waargenomen. Met name bij langdurig ziektebeloop kan er calcificatie optreden, wat met name rond knieën, ellebogen en heupen wordt gezien. Ook andere orgaansystemen kunnen betrokken zijn. Non-destructieve artritis komt regelmatig voor. Zeldzamer zijn interstitieel longlijden en gastro-intestinale verschijnselen zoals perforaties of bloedingen beschreven.^{1,2}

Voor de diagnose wordt veelal gebruikgemaakt van de criteria van Bohan en Peter uit 1975 (tabel 1). Naast typische huidafwijkingen worden spierzwakte, verhoogde spiegel van spierenzymen in bloed, elektromyografie met tekenen van denervatie en myopathie, en bijpassend spierbiopsie gescoord. Bij huidafwijkingen met minstens 3 andere criteria wordt de diagnose gesteld en bij 2 criteria wordt de diagnose overwogen. In de praktijk wordt bij kinderen vaak afgezien van invasieve diagnostiek, waardoor niet aan de criteria wordt voldaan. Na een grote internationale survey werd gesuggereerd om onder andere MRI, capillaroscopie en symptomen zoals dysfonie en calcinose in de diagnostische criteria op te nemen.⁴ Met behulp van een MRI-scan met vetsuppressie kan toegenomen signaalintensiteit worden gezien bij inflammatie van spierweefsel. Bij juvenile dermatomyositis kan dit focaal gezien worden in de proximale spiergroepen, maar ook diffuus waarbij subklinisch aangedane spieren verhoogde intensiteit tonen.⁵ Naast het stellen van de diagnose kan MRI ook worden gebruikt voor het inschatten van ziekteactiviteit. Er kan worden gekeken naar de mate van inflammatie van verschillende spiergroepen in het bovenbeen en oedeem in omliggende weke delen. Er bestaan echter geen gevalideerde scoringslijsten.⁶ Indien alsnog voor een spierbiopsie wordt gekozen kan een MRI helpen om een geschikte lokalisatie te kiezen, met name wanneer de spier niet diffuus is aangedaan.⁵

Capillaroscopie van de nagelriemen toont in de meerderheid van de patiënten afwijkingen, met name bij uitgebreidere ziekte en langdurige klachten. Verschijnselen die worden gezien zijn verlengde en tortueuze capillairen, verminderde dichtheid van capillairen met soms avasculaire gebieden en reuzencapillairen. Deze verschijnselen worden zeer beperkt gezien bij niet-aangedane kinderen, maar kunnen ook bij andere aandoeningen voorkomen zoals juvenile systemische sclerose.⁷

Ook wordt gebruikgemaakt van analyse naar auto-antistoffen. De eerst ontdekte antilichamen anti-Jo1, anti-Mi2 en anti-SRP zijn vooral bekend bij dermatomyositis, maar blijken bij de juvenile variant in minder dan 10% van de patiënten positief te zijn.¹ Anti-P155/140 (TIF1- γ) is het meest voorkomende autoantilichaam bij juvenile dermatomyositis en wordt bij circa 22-36% van de aangedane kinderen aangetoond. Het zou geassocieerd zijn met uitgebreidere cutane afwijkingen. Bij volwassenen is anti-P155/140 (TIF1- γ) gerelateerde dermatomyositis vaker paraneoplastisch, maar bij kinderen lijkt hiervan geen sprake te zijn. Hoewel anti-MJ (NXP-2) bij volwassenen minder duidelijk is geassocieerd met dermatomyositis, komt het bij 12-25% van de juvenile patiënten voor. Binnen deze groep zou er vaker sprake zijn van calcinose.⁸

Behandeling met orale corticosteroiden geeft binnen dagen tot weken resultaat. Er wordt vaak gestart met 1-2 milligram prednisolon per kilogram

Tabel 1. Diagnostische criteria juvenile dermatomyositis (Bohan, Peter. *Polymyositis and dermatomyositis*. *N Engl J Med* 1975;292)

Bohan-petercriteria:
Heliotrope rash, Gottronse papels
Symmetrische spierzwakte
Verhoogde serumwaarde spierenzymen
Denervatie en myopathie op elektromyografie
Necrose en inflammatie in spierbiopsie

lichaamsgewicht per dag verdeeld over 3 doses. Na 4 tot 6 weken kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd. Indien geen verbetering optreedt of bij ernstige klachten wordt intraveneus methylprednisolon beschreven.^{2,3,9} Meest gebruikte steroidsparende behandelingen bestaan uit methotrexaat of ciclosporine. Het toevoegen van deze medicatie geeft een significant snellere remissie van de ziekte en zorgt ervoor dat prednisolon eerder kan worden gestaakt. Op basis van bijwerkingen en veiligheid heeft methotrexaat de voorkeur boven ciclosporine. Vaak wordt de behandeling met methotrexaat tot 1 jaar na remissie gecontinueerd.^{9,10} Bij onvoldoende effect kunnen intraveneuze immunoglobulines worden overwogen. Er is casuïstiek beschreven waarbij werd behandeld met onder andere cyclofosfamide, azathioprine, mycophenolatmofetil of biologica zoals rituximab en infliximab. Er is echter beperkt bewijs voor deze behandelingen.⁹ Fysiotherapie ter preventie van contracturen en ter verbetering van spierkracht kan worden overwogen, hoewel hiervoor nog weinig bewijsvoering bestaat. Een recente studie suggereert dat inspanningsoefeningen veilig zijn en een gunstig effect hebben op de spierfunctie.^{1,3,11} Circa een derde van de kinderen heeft een monocyclisch beloop en gaat binnen 2 jaar in blijvende remissie. De overige patiënten hebben een polycyclisch beloop met periodes van remissie en recidief. De gemiddelde ziekteduur van juvenile dermatomyositis blijkt uit een groot cohort 7,7 jaar te zijn. Uit oude gegevens blijkt dat zonder behandeling een derde van de kinderen overlijdt aan gevolgen van de ziekte, een derde uitgebreide complicaties ontwikkelt en een derde restloos herstelt. Vroege start van behandeling geeft minder kans op complicaties.²

Er zijn verschillende meetinstrumenten ontwikkeld om spierzwakte te objectiveren voor follow-up. Een veelgebruikte methode is de Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS). Deze gevalideerde lijst bevat 14 items waarin spiergroepen worden gescoord op kracht en uithouding.¹² Ook capillaroscopie kan worden gebruikt voor follow-up. Er wordt gesuggereerd dat bij adequate behandeling en afname van ziekteactiviteit de capillaire dichtheid toeneemt. Persisterende afwijkingen bij capillaroscopie zou een hogere kans geven op langdurig ziektebeloop.⁷

CONCLUSIE

We presenteerden een patiënt met juveniele dermatomyositis. Zoals uit deze casus blijkt wordt bij kinderen meestal niet aan de bekende diagnostische criteria voldaan, omdat afgezien wordt van een spierbiopsie en elektromyografie. Nieuwe inzichten maken plaats voor niet-invasieve onderzoeken zoals MRI, capillaroscopie en screening van autoantilichamen die de diagnose juveniele dermatomyositis verder kunnen onderbouwen. De beschreven patiënt reageerde binnen enkele weken goed op de meest onderbouwde behandeling met methotrexaat en initieel prednisolon.

LITERATUUR

1. Ernste FC, Reed AM. Recent advances in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in rheumatology* 2014;26(6):671-8.
2. Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Current rheumatology reports* 2011;13(3):216-24.
3. Neurologie NVv. Richtlijn dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion-body' myositis. Diagnostiek en behandeling van kinderen. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2005. p. 99-111.
4. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford, England)* 2006;45(8):990-3.
5. Gardner-Medwin JM, Irwin G, Johnson K. MRI in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1154:52-83.
6. Davis WR, Halls JE, Offiah AC, Pilkington C, Owens CM, Rosendahl K. Assessment of active inflammation in juvenile dermatomyositis: a novel magnetic resonance imaging-based scoring system. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50(12):2237-44.
7. Gerhold K, Becker MO. Nailfold capillaroscopy in juvenile rheumatic diseases: known measures, patterns and indications. *Clinical and experimental rheumatology* 2014;32(6 Suppl 86):S-183-8.
8. Peixoto D, Costa J, Ferretti M, Malattia C, Martini A. New autoantibodies and their clinical associations in juvenile myositis - a systematic review. *Acta reumatologica portuguesa* 2013;38(4):234-41.
9. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatric drugs* 2017.
10. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2016;387(10019):671-8.
11. Habers GE, Bos GJ, van Royen-Kerkhof A, et al. Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training programme in children and adolescents with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2016;55(7):1251-62.
12. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group Arthritis and rheumatism* 1999;42(10):2213-9.

SAMENVATTING

Juvenile dermatomyositis is een auto-immuunziekte bij kinderen waarbij typische huidafwijkingen en spierklachten op de voorgrond staan. Omdat bij kinderen meestal van invasieve diagnostiek wordt afgezien, kan vaak niet aan de diagnostische criteria van Bohan en Peter worden voldaan. Er kan gebruik worden gemaakt van aanvullende bevindingen met MRI, capillaroscopie en autoantilichamen. De meest gebruikte behandeling bestaat uit prednisolon en methotrexaat. Vroeg starten met de behandeling geeft minder kans op ziekte-gerelateerde complicaties. We beschrijven een patiënt met een typisch klinisch beeld van juveniele dermatomyositis, die goed reageert op prednisolon en methotrexaat.

TREFWOORDEN

juveniele dermatomyositis – diagnostische criteria – behandeling

SUMMARY

Juvenile dermatomyositis is an autoimmune disease seen in children, which causes typical skin changes and muscle complaints. Invasive diagnostic procedures are often avoided in children and therefore the patient may not meet the criteria formulated by Bohan and Peter. Frequently additional investigations such as MRI, capillaroscopy and autoantibody screening are needed to reach a diagnosis. The most common treatment are prednisolone and methotrexate. The risk of disease-related complications is reduced if treatment is started in an early stage of the disease. We describe a patient with a typical clinical picture of juvenile dermatomyositis, who responded well to prednisolone and methotrexate.

KEYWORDS

juvenile dermatomyositis – diagnostic criteria – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Rivaroxaban als behandeling voor pijnlijke ulceraties bij livedoïd vasculopathie

N. Kouloubis¹, M. van Onna², V.L.R.M. Verstraeten³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

N. Kouloubis

E-mail: nina.kouloubis@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 33-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met extreem pijnlijke ulcera beiderzijds aan de onderbenen nabij de malleoli (figuur 1A). Een eerder afgenomen huidbiopt liet histopathologisch een beeld zien suggestief voor leukocytoclastische vasculitis. Behandeling met topicale steroïden,

prednison (0,5 mg/kg) en methotrexaat (waarbij foliumzuursuppletie) gedurende zes maanden had niet tot verbetering geleid. De pijnlijke ulceraties ontstonden binnen enkele dagen zonder voorafgaand trauma. Daarnaast was er sprake van enkeloedeem. De voorgeschiedenis vermeldde een neuritis optica en astma. Patiënte gebruikte ibuprofen als pijnstilling en rookte twintig sigaretten per dag.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de enkels (beiderzijds ter plaatse van mediale malleoli en links ook superior van de laterale malleolus) werden uitgeponste ulceraties gezien met geel fibrinebeslag en erythematuze tot livide, gekartelde, ondermijnde wondranden met een diameter van 1-2,5 cm. In nabijheid van de ulcera waren stervormige, porseleinwitte littekens met perifere hyperpigmentatie zichtbaar. Er was een spoor pitting oedeem.



Figuur 1. A. Ulceratie linkeronderbeen bij presentatie (tevens status na diagnostische elipseexcisie zichtbaar). B. Heling na twee weken rivaroxaban. C. Complete resolutie na acht weken rivaroxaban.

Aanvullend onderzoek

Revisie van het huidbiopt toonde fibrinetrombi die het lumen afsluiten van zowel de capillairen als de kleine en middelgrote arteriën. In de omgeving werd soms leukocytoclasie gezien. Er was tevens sprake van erythrocytenextravasatie.

Immunofluorescentie toonde depositie van IgM en C3 in de vaatwand. Aangezien fibrinetrombi het beeld domineren, is dit tezamen meest passend bij een trombotische microangiopathie.

Laboratoriumonderzoek toonde een normaal stolingsprofiel, lupus anticoagulans was negatief, complementfactoren waren normaal en ook het immunologisch panel (inclusief cryoglobulines) was negatief. Er werden in conclusie bij laboratoriumonderzoek geen hypercoagulatie risicofactoren gevonden.

Diagnose

Klinische correlatie met de histopathologie leidde tot de diagnose van een livedoid vasculopathie (voor de differentiële diagnose werden cryoglobulinemische vasculitis en antifosfolipidensyndroom overwogen).

Beloop

Er werd gestart met rivaroxaban (een directe factor Xa-remmer) 20 mg daags. Dit leidde tot forse pijnreductie en verkleining van de ulceraties binnen twee weken (figuur 1B) en complete resolutie van de ulcera binnen acht weken (figuur 1C). De prednison (30 mg daags) die patiënte nog gebruikte toen zij onze polikliniek bezocht, werd afgebouwd binnen een termijn van acht weken. Na genezing van de ulceraties werd een onderhoudsdosering van rivaroxaban 10 mg daags gecontinueerd. Als bijwerking van rivaroxaban rapporteerde patiënte menorrhagie. Aangezien de pijnklachten niet meer domineerden, gaf rivaroxaban patiënte snel een veel betere kwaliteit van leven.

BESPREKING

LLV is een chronische, recidiverende, primair vasculair occlusieve aandoening van de cutane microcirculatie, waarbij histologisch vaak tevens een mild perivascuair lymfocytair infiltraat wordt gezien en secundair extravasatie van erythrocyten. Dit resulteert in cutane ischemie, purpura, focale necrose en uiteindelijk ontstaan extreem pijnlijke, niet spontaan genezende ulceraties. Impact op kwaliteit van leven is groot. Karakteristiek zijn de ulceraties aanwezig rond de malleoli bij vrouwen van jonge tot middelbare leeftijd (incidentie ~1:100.000). De ulcera genezen tot porseleinwitte, stervormige, atrofische littekens (*atrophie blanche* genoemd). Hyperpigmentatie of een livedo-reticularisbeeld worden typisch rondom de ulcera gezien. LV wordt vaak verkeerd gediagnostiseerd als cutane vasculitis en behandeld met cyclofosfamide of andere immunosuppressiva. Hoewel de pathogenese van een LV grotendeels onbekend is, kunnen verscheidene hypercoagulatie risicofactoren een rol spelen (zoals proteïne C- of S-deficiëntie, factor V Leiden-mutatie,

antifosfolipidenantistoffen, hyperhomocysteinemie, trombocytenactivatie of veranderde fibrinolyse).

Naast een associatie met het antifosfolipidensyndroom is associatie met andere onderliggende auto-immuunziekten (waaronder sclerodermie en systemische lupus erythematosus) beschreven. In al deze gevallen wordt gesproken van een secundaire vorm van LV. In veel gevallen wordt de aandoening echter als idiopathisch/primair geduid.¹

LV is voor het eerst beschreven in 1929 door Milian en *Atrophie blanche en plaque* genoemd.² In 1955 beschreven Feldaker et al. het beeld als 'livedo reticularis met zomerulceraties'.³ Vervolgens heeft de aandoening vele benamingen en synoniemen gekend, waaronder de (voor lange tijd meest gebruikte) misleidende term 'livedoid vasculitis'.⁴ Deze benoeming is later verworpen, omdat het onderliggende pathofysiologische mechanisme geen vasculitis betreft. Huidige inzichten duiden LV als occlusieve aandoening van de capillaire microcirculatie leidend tot cutane ischemie en infarcten, waardoor het een zogenaamde vasculopathie betreft. Behandeling van LV is uitdagend. In de literatuur beperkt evidence zich vooral tot casereports. Gezien het gebrek aan geregistreerde middelen vindt behandeling in de praktijk off-label plaats. Bij secundaire LV is behandeling met name gericht op het onderliggend lijden (bijvoorbeeld hydroxychloroquine bij patiënten met lupus). Bij primaire LV zijn onder andere acetylsalicylzuur, dipyridamol, enoxaparine, warfarine, pentoxifylline, intraveneus immunoglobuline en hyperbare zuurstoftherapie beschreven.¹ Zoals blijkt uit deze casereports is snelle behandeling met systemische anticoagulantia geïndiceerd.^{1,5-8} Het doel is om (ischemische) pijn te reduceren en irreversibele verlittekening te voorkomen. Bovendien wordt in de eerste plaats, naast systemische therapie, geadviseerd patiënten aan te moedigen te stoppen met roken.¹ De meest recente literatuur betreffende systemische anticoagulantia toont aan dat de orale factor Xa-remmer rivaroxaban succesvol en snel cutane ulceraties kan genezen en voorkomen bij LV.^{6,7} Rivaroxaban is een oraal alternatief voor de laagmoleculaire heparine-injecties (zoals enoxaparine) en geregistreerd voor onder andere tromboseprofylaxe. Rivaroxaban is in de behandeling van veneuze trombo-embolie en longembolie in vergelijking tot enoxaparine en vitamine K-antagonisten superieur bevonden qua veiligheidsprofiel en patiënttevredenheid.⁹⁻¹¹ De extreme effectiviteit van een directe factor Xa-remmer op zowel pijnvermindering als snelle genezing van ulcera bij patiënten met LV, suggereert dat factor Xa een belangrijke rol speelt in de pathogenese van een LV. In de literatuur wordt geadviseerd na bereiken van remissie een onderhoudsdosering rivaroxaban te continueren, echter is er nog maar een maximale follow-up van een jaar beschreven.⁶

Samenvattend zijn pijnlijke ulceraties bij relatief jonge vrouwen rond de malleoli met *atrophie blanche*-achtige verlittekening, pathognomonisch voor

dit ziektebeeld. Dit rapport ondersteunt een indrukwekkend effect van rivaroxaban bij de behandeling van LV met snelle remissie, forse reductie van pijnklachten en het voorkomen van recidief.⁶⁻⁸ Het is vooralsnog onbekend hoelang rivaroxaban gecontinueerd moet worden om recidieven te voorkomen.

LITERATUUR

1. Callen JP. Livedoid Vasculopathy. *JAMA* 2006;142:1481-2.
2. Milian G. Les atrophies cutanees syphitiques. *Bull Soc Franc Derm Syph*. 1929;36:865-71
3. Feldaker M, Hines EA, Jr Kierland RR. Livedoid reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 1955;72:31-42.
4. Bard JW, Winkelmann RK. Livedoid vasculitis. *Arch Dermatol* 1967;96:489-99.
5. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy - current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:407-10.
6. Kerk N, Drabik A, Luger TA, Schneider SW, Goerge T. Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. *Br J Dermatol* 2013;168:898-9.
7. Wieshaupt C, Strölin A, Khale B, Kreuter A, Sneider SW, Gerss J, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Hematol* 2016;3:e72-9.
8. Chen W, Fan L, Wang Y, Deng X. Treatment application of rivaroxaban in Chinese patients with livedoid vasculopathy. *J Pain Res* 2017;10:621-24.
9. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.

SAMENVATTING

Livedoïd vasculopathie (LV) is een zeldzame, chronische, trombotische huidziekte, gekarakteriseerd door occlusie van de cutane microcirculatie in de onderste extremiteiten, resulterend in zeer pijnlijke ulceraties en irreversibele littekenvorming. Klassiek betreft het de huid rond de malleoli van vrouwen van jonge tot middelbare leeftijd. De ulcera genezen als porseleinwitte, stervormige, atrofische littekens (atrophie blanche). De verlittekening is irreversibel. LV wordt meestal niet onmiddellijk als dusdanig herkend. Ondanks dat de pathogenese van een LV grotendeels onbekend is, worden verschillende hypercoagulatie risicofactoren geacht een rol te spelen en blijkt behandeling met rivaroxaban succesvol. Rivaroxaban is een directe factor Xa-remmer die trombusformatie remt. De indrukwekkende effectiviteit van een directe factor Xa-remmer op zowel pijnvermindering als snelle genezing van de ulcera, suggereert een belangrijke rol voor factor Xa in de pathogenese van LV. Rivaroxaban wordt in lage dosis gecontinueerd om recidieven te voorkomen.

TREFWOORDEN

livedoïd vasculopathie – behandeling – rivaroxaban

SUMMARY

Livedoid vasculopathy is a rare, chronic, primarily vascular occlusive disorder mostly affecting the cutaneous microcirculation of the lower limbs resulting in extremely painful ulcerations with irreversible scarring. The ulcers typically occur around the malleoli of young to middle-aged women and heal with white round to stellate atrophic scars (atrophy blanche). Livedoid vasculopathy is often misdiagnosed. Although the pathogenesis of livedoid vasculopathy remains largely unclear, several hypercoagulability risk factors have been identified and treatment with Rivaroxaban appears to be successful. Rivaroxaban is a direct factor Xa inhibitor that prevents thrombus formation. The extreme efficacy of a direct factor Xa inhibitor both on pain relief and rapid healing of the ulcers suggests an important role for factor Xa in the pathogenesis of livedoid vasculopathy. In order to avoid recurrences continuous low doses of Rivaroxaban are being used.

KEYWORDS

livedoid vasculopathy – treatment – rivaroxaban

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Pareltjes van de S.V.P. (SOA-Vulva-Proctologie) poli

C.J.M. Henquet

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht
UMC+, Maastricht*

*Correspondentieadres:
Drs. C.J.M. Henquet
E-mail: cjm.henquet@mumc.nl*

Gepresenteerd worden zes korte casus als illustratie van enkele van de pathologieën op de SOA-Vulva-Proctologie-poli. Deze worden kort gepresenteerd omdat a). de betreffende diagnose waarschijnlijk vaak gemist wordt (casus 1), b). bijzonder en zeer zeldzaam is (casus 2,3) of c). de casus een bepaalde behandeling illustreert (casus 4,5,6.). Daarbij geven casus 5 en 6 aanleiding in te gaan op de verschillende indelingen van vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) omdat de classificatie hiervan niet altijd even duidelijk is en belangrijk is om onder de aandacht te brengen.

CASUS 1

De verwijzing betreft een patiënte met vulvaire gelokaliseerde gelijkmatige, min of meer symmetrische samengestelde gladde ronde tot vingervormige huidkleurige elementen zonder duidelijke keratose. Patiënte was verwezen met de veronderstelling dat sprake was van condylomata acuminata. Bij inspectie werden gladde ronde tot vingervormige, huidkleurige min of meer symmetrische afwijkingen gezien ter hoogte van het vestibulum vaginae waarop wij de klinische diagnose vulvaire vestibulaire papillomatose stelden. Dit betreft een goedaardige niet aan HPV-gerelateerde huidaandoening waarbij er een hypertrofie is van fysiologische kliertjes ter hoogte van het vestibulum vaginae. De huidafwijking is vergelijkbaar met pearly penile papules bij de man. Behandeling hiervan is niet aangewezen.

CASUS 2

Deze casus illustreert een zeldzame anogenitale huidafwijking met een bijzondere diagnose namelijk calcinosis cutis, die onlangs voor publicatie in het *NTvG* geaccepteerd is onder de rubriek *Diagnose in beeld*.¹

CASUS 3

In deze casus gaat het om een patiënt met opvallende huidafwijkingen onder andere in het anogenitale gebied waarop wij op grond van de lokalisatie en de histopathologie de diagnose porokeratosis ptychotropica stelden. Dergelijke cases zijn beschreven door Lucker et al.²

CASUS 4

Dit betreft een thans 71-jaar oude vrouw die wij zagen op verzoek van de chirurg. Patiënte is vanaf 2003 bekend hiv-positief, nadat zij tijdens vrijwilligerswerk met vluchtelingen een prikaccident had opgelopen. In 2006 was bij haar herpes genitalis geconstateerd. In 2015 bezocht zij de chirurg met perianale huidafwijkingen, waarbij bij histopathologisch onderzoek een forse niet nader gespecificeerde chronische ontsteking werd gezien. In 2016 werd zij middels ICC door de chirurg verwezen naar onze afdeling onder de differentiaaldiagnose condylom, HSV-infectie of plaveiselcelcarcinoom (PCC) (figuur 1).

Wij namen opnieuw een huidbiopt af met name ter uitsluiting van een PCC. Bij histopathologisch onderzoek werd toen een granulerende ulcererende ontsteking gezien met HSV-positieve inclusies. Aansluitend PCR-onderzoek was HSV-type 2-positief. Patiënte kreeg op dat moment HAART en werd reeds langer dan een jaar behandeld met valaciclovir 500 mg 1 dd 1. Overigens was het ons niet duidelijk waarom zij deze dosis had gekregen van de internist (de normale dosis bij immuunincompetentie is valaciclovir 500 mg 2 dd 1). Omdat in de literatuur enkele goede resultaten van behandeling van persisterende HSV-infectie met name bij HIV-positieve patiënten beschreven zijn, stelden wij behandeling voor met imiquimod crème (Aldara®). Van deze behandeling zijn soms goede resultaten beschreven, maar soms ook juist verslechtering van de klachten.³⁻⁶ Verbluffend snel, binnen een week, werd in dit geval een zeer goed resultaat bereikt met volledige resolutie van de huidafwijkingen (figuur 2).



Figuur 1. 'Tumoreus proces' periaanaal, persisterende HSV type 2-infectie bij hiv-positiviteit (casus 4).



Figuur 2. HSV type 2-infectie bij hiv-positiviteit, reactie na 1 week imiquimod lokaal (casus 4).

CASUS 5 EN 6

In deze twee casus gaat het om twee patiënten met VIN III die gezien werden op de vulvopoli in respectievelijk het CZE in Eindhoven en het MUMC in Maastricht. Beiden werden behandeld met imiquimodcrème met zeer goed resultaat.

Casus 5 betreft een 59-jarige patiënte die verwezen werd in verband met een sedert maanden bestaande huidafwijking paralabiaal rechts. Deze jeukt enigszins en bloedt soms in enige mate. Voor de differentieële diagnose dachten wij aan vulnus n.n.o.; vulvitis n.n.o.; vulvitis plasmocellulair en VIN. Op basis van de histopathologische uitslag VIN III hr-HPV-positief startten wij behandeling met imiquimodcrème tweemaal per week met goed resultaat (figuur 3,4).

Casus 6 betreft een patiënte met zeer uitgebreide lichtrode tot middeldonkerbruine verruceuze plaque

(para-)labiaal en periaanaal. Ook bij deze patiënte is er histopathologisch een hr-HPV positieve VIN III. Evenals de vorige patiënte werd zij behandeld met imiquimodcrème 2x per week, met goed resultaat. De behandeling werd bij beiden goed verdragen (figuur 5,6,7).

VULVAIRE INTRA-EPITHELIALE NEOPLASIE

Casus 5 en 6 waren aanleiding om stil te staan bij de indeling van patiënten met anogenitale squameuze dysplasieën, omdat over de indeling hiervan verwarring en vele onduidelijkheden bestaan, mede omdat verschillende indelingen naast elkaar gebruikt worden en deze ook regelmatig veranderen. Ook blijkt dat pathologen meestal indelingen gebruiken die waarschijnlijk beter niet meer gebruikt kunnen worden. In het navolgende wordt dit toegelicht.



Figuur 3. Histopathologische diagnose: VIN III, hr-HPV+; bij diagnosestelling op 16-8-2016 (casus 5).



Figuur 4. Histopathologische diagnose: VIN III, hr-HPV+; na lokale behandeling met imiquimod, bij follow-up op 18-4-2017 (casus 5).



Figuur 5. Histopathologische diagnose: VIN III, hr-HPV+; vulvaire bij diagnosestelling op 22-4-2013 (casus 6).



Figuur 6. Histopathologische diagnose: VIN/ PAIN III, hr-HPV+; periaanaal bij diagnosestelling op 22-4-2013 (casus 6).



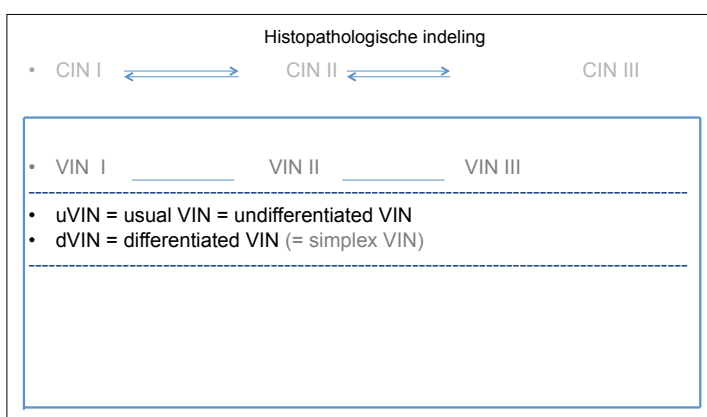
Figuur 7. Histopathologische diagnose: VIN III, hr-HPV+; na lokale behandeling met imiquimod op 22-6-2016 (casus 6).

Histopathologische indeling

Analoog aan de indeling CIN I-CIN II-CIN III, is lange tijd een indeling in VIN I-VIN II- VIN III gebezigd. CIN I kan overgaan in CIN II en vervolgens in CIN III en visa versa. Dus CIN III kan overgaan naar CIN II, maar voor VIN geldt de mogelijkheid te reverteren in de mate van dysplasie waarschijnlijk niet of in mindere mate. Ofschoon pathologen nog steeds meestal de indeling VIN I-III gebruiken, kan daarom VIN beter ingedeeld worden in uVIN en dVIN (figuur 8).

uVIN en dVIN zijn histopathologisch verschillend. Bovendien is uVIN geassocieerd met HPV, terwijl dVIN dit niet is. Er is bij dVIN een associatie met lichen sclerosus, terwijl deze bij uVIN er niet is (figuur 9).

Vanuit zowel een dVIN als uVIN kan er een PCC ontwikkelen. De kans om een PCC te ontwikkelen vanuit een dVIN is echter groter dan vanuit een uVIN.^{7,8} Voor uVIN wordt in de literatuur opgegeven ongeveer 1-3%, terwijl dit voor dVIN met een grote spreiding wisselend wordt opgegeven van 3-5-33%! Voor de individuele patiënt is de kans om een PCC te ontwikkelen bij dVIN dus veel groter dan bij uVIN. Toch is uVIN op populatieniveau belangrijk als het gaat om de ontwikkeling van PCC, omdat



Figuur 8. VIN: histopathologische indeling: uVIN-dVIN.

Histopathologische indeling

uVIN

Full-thickness (VIN (II)/III) epidermale atypie en verlies van architectuur. VIN III= carcinoma in situ

Dyskeratose, mitosen (in metafase)
Inclusion bodies in str corneum en str granulosum,

Vaak associatie met HPV 16,18. 95% van de VIN

dVIN

Acanthosis, parakeratosis, Verlenging retelijsen.
Nucleaire atypie basaal en parabasaal.

Mitosen vooral basaal

Geen associatie met HPV

Associatie met lichen sclerosus. 5% van de VIN

Figuur 9. VIN: histopathologische indeling, uVIN en dVIN: kenmerken.

HPV-geassocieerde huidafwijkingen binnen populaties een hoge prevalentie hebben (figuur 10).⁹

Om het misschien nog ingewikkelder te maken worden tegenwoordig voor de histopathologische indeling de termen LSIL en HSIL gebruikt voor de aan HPV-geassocieerde VIN; met separaat hiervan dVIN voor de aan lichen sclerosus-geassocieerde VIN.

LSIL staat voor Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions = uVIN I en HSIL voor High-grade Squamous Intraepithelial Lesions = uVIN II en uVIN III. Opgemerkt moet nog worden dat uVIN I feitelijk geen dysplasie is, omdat dit reactieve veranderingen zijn bij condylomata (figuur 11).¹⁰⁻¹²

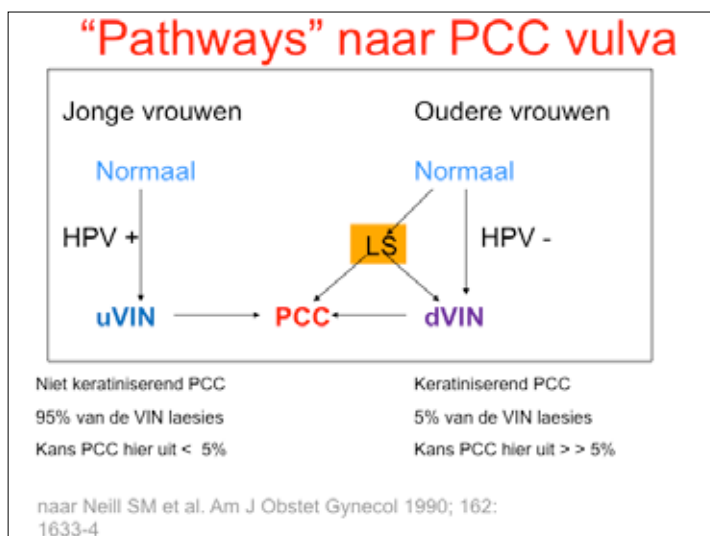
Klinische indeling

De termen bowenoïde papulose en M. Bowen worden door sommigen naast elkaar gebruikt als het histopathologisch gaat om anogenitaal gelokaliseerde intra-epitheliale neoplasieën. Anderen zijn van mening dat in alle gevallen van anogenitale intra-epitheliale neoplasie beter gesproken kan worden over bowenoïde papulose. Met name de histopathologisch georiënteerde(n) (clinici) zijn dan weer van mening dat deze termen beter helemaal niet meer gebruikt zouden moeten worden, omdat zij vinden dat deze terminologie alleen maar verwarrend is.

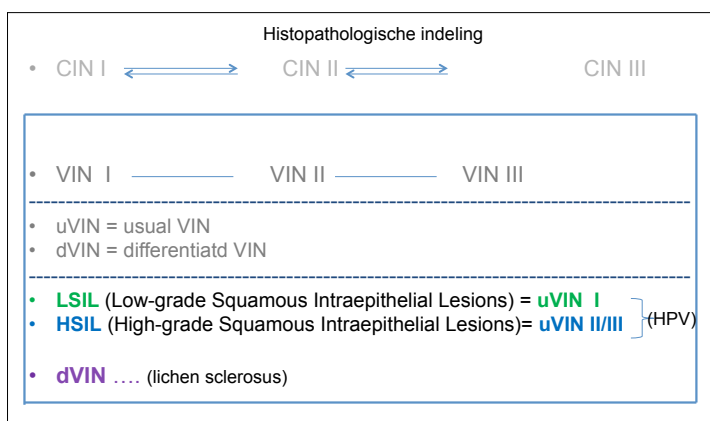
Ofschoon de histopathologische indeling misschien ook verwarrend is, is deze in vergelijking met de kliniek een 'wat harder criterium'; daarvandaan dat de deze ook in deze paper het eerste behandeld is. Ofschoon anogenitale bowenoïde papulose en M. Bowen histologisch identiek zijn, hecht auteur dezes wel aan de klinische indeling bowenoïde papulose versus M. Bowen omdat de kliniek (klinisch beeld en het beloop) verschillend is.¹³ Bowenoïde papulose zijn klinisch lenticulair grootte huidkleurige tot grijsbruine vrij vlakke papels, terwijl M. Bowen plaques zijn (figuur 12).

De klinische en histopathologische indeling samengevoegd leidt dit tot een indeling zoals weergegeven in figuur 13.

De relevantie van de gecombineerde klinische en histopathologische indeling is dat dit iets zegt over de verwachting ten aanzien van de kans op het ontwikkelen van een PCC. Patiënten met HSIL hebben in vergelijking met patiënten met LSIL een grotere

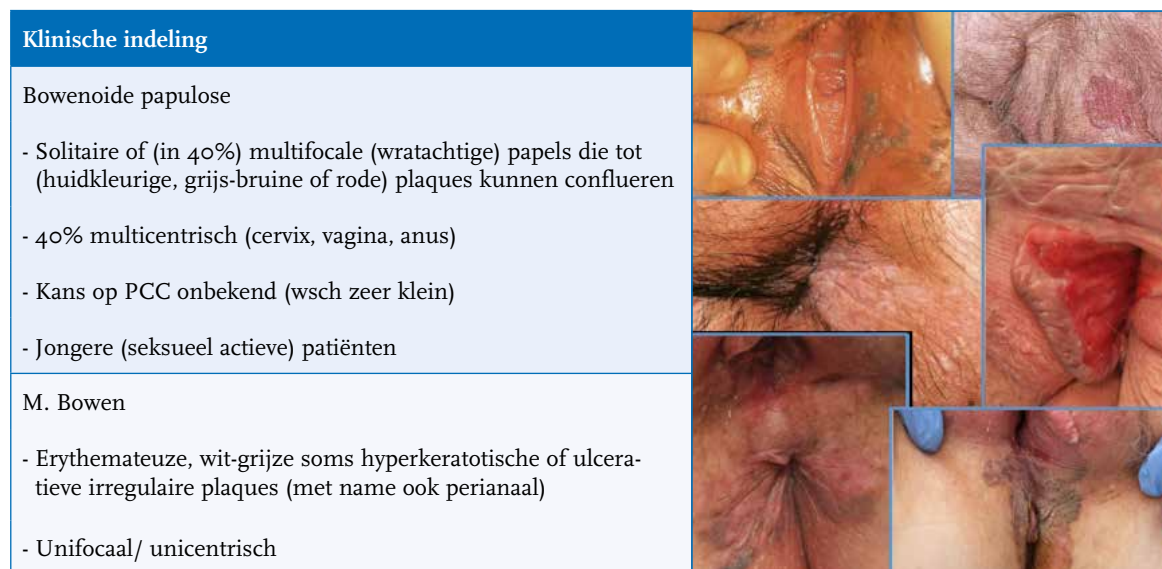


Figuur 10. 'Pathways' naar PCC vulva.



Figuur 11. VIN: histopathologische indeling: LSIL, HSIL en dVIN.

kans om een PCC te ontwikkelen binnen de vulvaire intra-epitheliale neoplasie en van de patiënten met een HSIL hebben de patiënten met een MB-like kliniek meer kans op het ontstaan van een PCC dan de patiënten met een BP-like kliniek. Patiënten met



Figuur 12. VIN: klinische indeling, bowenoïde papulose en M. Bowen: kenmerken.

een lichen sclerosus geassocieerde dVIN (LSAL-[kliniek]/dVIN-[histologie]) hebben, zoals bovenstaand al aangegeven werd, de meeste kans om binnen een VIN een PCC te ontwikkelen.^{7,8} De gecombineerde klinische en histopathologische indeling zoals hier aangegeven zegt iets over de kans om een PCC te ontwikkelen en heeft consequenties voor het te volgen beleid ten aanzien van therapie (figuur 14). Dat dit ook consequenties heeft ten aanzien van de verdere follow-up moge duidelijk zijn. Zie ook de 2016 European guideline for the management of vulval conditions.¹⁴

LITERATUUR

- Voeten LM, Sobczak C, Henquet CJM. Rare wratten, Ned Tijdschr Geneesk 2017, 'diagnose in beeld' (geaccepteerd voor publicatie juni 2017).
- Lucker GP, Happel R, Steijlen PM. An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis pychotropa? Br J Dermatol 1995;132:150-51.
- Perkins N et al. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. Sex Transm Infect 2011;87:292-5.
- Hirokawa D et al. Treatment of recalcitrant herpes simplex virus with topical imiquimod. Cutis 2011;88:276-7.
- Brummitt CF. Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Recurrent, Acyclovir-Resistant Genital Herpes. Clin Infect Dis 2006;42:575.
- Leeyaphan C, Surawan TM, Chirachanakul P, et al. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. Int J Infect Dis 2015;33:165-70.
- Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. Int J Gynecol Pathol 2007;26:248-53.
- Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort JA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. Crit Rev Oncol Hematol 2008;68:131-56.
- Neill SM et al. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1633-4.
- Hoang LN et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>

Klinisch	Histopathologisch		
			HPV
(condylomata acuminata)	uVIN I	LSIL	6,11
Bowenoide papulose (BP-like)	uVIN II/III	HSIL	16,18
Morbus Bowen (MB-like)	uVIN II/III	HSIL	16,18
Lichen sclerosus geassocieerde lesies (LSAL)	dVIN	-	-

uVIN= undifferentiated VIN; LSIL= low-risk squamous intra-epithelial lesions; HSIL= high-risk intralesional lesions; dVIN= differentiated VIN; LSAL= Lichen sclerosus associated lesions

Figuur 13. VIN: klinische en histopathologische indeling gecombineerd (indeling naar Henquet).

Diagnose			Kans PCC	Therapie
Klinisch	Histologisch	HPV		
BP-like	uVIN I uVIN II uVIN III	LSIL HSIL HSIL	6,11 16,18 16,18	- +/- +
MB-like	uVIN I uVIN II uVIN III	LSIL HSIL HSIL	6,11 16,18 16,18	(-) ++ +++
LSAL	dVIN	dVIN	-	****

uVIN= undifferentiated VIN; LSIL= low-risk squamous intra-epithelial lesions; HSIL= high-risk intralesional lesions; dVIN= differentiated VIN; LSAL= Lichen sclerosus associated lesions

Figuur 14. VIN: diagnose op basis van klinische, histopathologische en immunohistochemische kenmerken gecombineerd, in relatie tot de kans op het ontwikkelen van een PCC en therapeutische opties (indeling naar Henquet).

- Strickland S. 2003-2016, Premalignant lesions. Differentiated type, vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN). PathologyOutlines.com INC.
- IKNL, intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN), landelijke richtlijn, versie 1.3.
- Henquet CJM. Anogenital malignancies and pre-malignancies. JEADV 2011;25:885-95.
- Van der Meijden WI, Boffa MJ, ter Harmsel WA, et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. JEADV 2017;31:925-941. DOI: 10.1111/jdv.14096.

SAMENVATTING

Ter illustratie van de pathologie op de SOA-Vulva-Proctologie-polikliniek worden zes korte casus gepresenteerd. De selectie hiervan kwam tot stand; (casus 1) omdat het vermoeden bestaat dat de diagnose nogal eens gemist wordt en het daarom zinvol is deze onder de aandacht te brengen; (casus 2 en 3) omdat de diagnose bijzonder en zeldzaam is; of (casus 4) omdat deze het effect van een bepaalde behandeling illustreert. Casus 5 en 6 geven aanleiding stil te staan bij de classificatie van vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN). Casus 1 betreft vulvaire vestibulaire papillomatose; een

goedaardige niet aan HPV-gerelateerde huidaandoening waarbij er hypertrofie is van fysiologische kliertjes ter hoogte van het vestibulum vaginae. Deze huidafwijking heeft een typisch aspect en is vergelijkbaar met pearly penile papules bij de man, maar kan verward worden met condylomata acuminata.

Casus 2 betreft een patiënt met calcinosis cutis op het preputium (onlangs geaccepteerd voor publicatie elders, Rare wratten, Voeten LM et al.).¹

Casus 3 is een patiënt met de diagnose porokeratosis pychotropa. Dergelijke casus is beschreven door Lucker et al.²



Casus 4 betreft een hiv-positieve patiënte met persistente anogenitale HSV-type 2-infectie ondanks systemische antivirale HSV-therapie die succesvol werd behandeld met imiquimod lokaal.

Casus 5 en 6 betreft patiënten met de diagnose VIN III hr-HPV, die eveneens succesvol behandeld werden met imiquimod lokaal. Omdat de indeling van VIN vaak niet

duidelijk is en er tevens onduidelijkheid bestaat over de correlatie tussen kliniek en histopathologische indeling wordt hier verder op ingegaan.

TREFWOORDEN

anogenitale huidafwijkingen – klinische/histopathologische correlatie VIN

SUMMARY

To illustrate the pathology seen at the STI-Vulval-Proctology outpatient department 6 short cases are presented. The selection was based on; (case 1) because it needs to be highlighted that there is a suspicion that the correct diagnosis often is missed; (casus 2 en 3) because it is an interesting and rare diagnosis; or (case 4) to illustrate the effect of a specific treatment. Case 5 and 6 gave us reason to relook at the classification of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN).

Case 1 is a patient with vulvar vestibular papillomatosis; a benign non-HPV related condition in which there is hypertrophy of physiological glands located at the vaginal vestibulum. This skin condition has a typical aspect comparable with pearly penile papules in the male patient, which easily can be misinterpreted as condylomata acuminata.

Case 2 deals with a patient diagnosed with a rare diagnosis of calcinosis cutis of the prepuce (recently accepted

for publication. ('Rare wratten'. Voeten LM et al.).¹

Case 3 is a patient with a diagnosis of porokeratosis pychotropica. A similar case has been published by Lucker et al.²

Case 4 is a HIV seropositive patient with persistent anogenital HSV type 2 infection despite systemic HSV antiviral therapy who also was successfully treated with imiquimod locally.

Case 5 en 6 are patients diagnosed with VIN III hr-HPV, also successfully treated with imiquimod locally. This subject is given more attention because the VIN classification and the clinico-pathological correlation is often not clear.

KEYWORDS

anogenital skin pathology – clinical/histopathological correlation VIN

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen



ONCOLOGIE

Resistentie voor vismodegib bij de behandeling van het basaalcelcarcinoom

M.G.H.C. Reinders¹, K. Mosterd¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

M.G.H.C. Reinders

E-mail: marieke.reinders@mumc.nl

De hedgehog (Hh)-signaaltransductieroute is van belang in de embryogenese en is daarna betrokken bij stamcelonderhoud en weefselhomeostase. Extracellulaire Hh-eiwitten fungeren als ligand voor het Patched1 (PTCH1)-transmembraaneiwit, een tumorsuppressoreiwit dat het oncogene Smoothed (SMO)-eiwit remt. Ongecontroleerde activatie van de Hh-signaltransductieroute ligt ten grondslag aan de ontwikkeling van verschillende soorten kankers, waaronder het basaalcelcarcinoom.¹

BASAALCEL CARCINOOM EN VISMODEGIB

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Het grootste gedeelte van de sporadische BCC's heeft mutaties in het PTCH1-gen en daarnaast heeft ongeveer 10% activerende mutaties in SMO, die beide leiden tot een verhoogde activiteit van de Hh-signaltransductieroute.^{2,3} Het merendeel van de BCC's is eenvoudig curatief te behandelen. Langer bestaande onbehandelde tumoren kunnen leiden tot een zogenoemd lokaal uitgebreid BCC. Curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie is bij deze tumoren soms technisch niet meer mogelijk of heeft grote functionele gevolgen. De komst van doelgerichte systemische therapie met Hh-signaltransductieremmers heeft gezorgd voor nieuwe mogelijkheden in de behandeling van deze vergevorderde BCC's. In Nederland is nu vijf jaar ervaring met de Hh-remmer vismodegib. In eerste instantie werd dit middel enkel gegeven in studieverband, maar sinds 2014 is vismodegib in Nederland geregistreerd voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, of een combinatie van beide, dat geschikt is voor opera-

tief ingrijpen of radiotherapie. Het aantal patiënten dat in ons land jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met een Hh-remmer is klein. In 2015 werden in totaal 25 patiënten behandeld voor de indicatie BCC. Vanuit de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie is een forum opgericht, waarin vanuit ieder academisch centrum een dermatoloog participeert, met het doel een platform te creëren voor overleg en kwaliteitsbewaking rondom behandeling met vismodegib.

EFFECTIVITEIT

De werking van vismodegib berust op binding aan het SMO-eiwit, waardoor de Hh-signaltransductieroute geremd wordt. Omdat BCC's worden gekenmerkt door een verhoogde activiteit van de Hh-route ten gevolge van PTCH1-mutaties, is vismodegib in eerste instantie bij de meeste tumoren effectief. De STEVIE-studie is het grootste onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van vismodegib. Hierin worden patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC behandeld met vismodegib.⁴ Er heeft inmiddels een interim-analyse plaatsgevonden. Op het moment van analyse waren 499 patiënten gedurende minimaal 1 jaar gevolgd. Van de patiënten met lokaal uitgebreid BCC was de beste respons ergens gemeten tijdens de behandelperiode bij 34% een complete respons, bij 33% een partiële respons en bij 27% stabiele ziekte. Bij 2% van de patiënten was de best gemeten respons progressieve ziekte. Uiteindelijk wordt de therapie gestaakt vanwege progressieve ziekte bij 14% van de patiënten. De mediane progressievrije ziekteduur was 23 maanden. De effectiviteit van vismodegib bij gemetastaseerd BCC ligt lager. Of een patiënt wel of geen basaalcelnaevussyndroom (BCNS) heeft, maakt niet uit voor de effectiviteit van vismodegib bij het lokaal uitgebreid BCC.⁵ Voor de behandeling van de multiple tumoren bij patiënten met BCNS is vismodegib ook effectief. Bestaande tumoren gaan in regressie en er worden minder nieuwe tumoren gevormd.^{6,7} Bijwerkingen komen frequent voor en zijn bij ongeveer 40% van de patiënten een reden



Figuur 1A. Lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom linker schouderregio. 1B. Complete klinische respons na 16 weken behandeling met vismodegib. 1C. Multifocaal recidief tijdens behandeling met vismodegib met als onderliggende oorzaak mutaties in SMO. Bron: Brinkhuizen T, Reinders MG et al.¹¹

om de therapie te staken. Bij patiënten met BCNS stopt zelfs meer dan de helft van de patiënten de therapie vanwege bijwerkingen.^{6,7} Een opvallend fenomeen is, dat na staken van vismodegib de meeste tumoren op dezelfde plaats terugkomen.⁷

RESISTENTIE

Het is onbekend hoe groot de kans op vismodegib-resistentie exact is bij de behandeling van het BCC. Bij een follow-up van 1 tot 2 jaar zijn er percentages van 14 tot 20% in de literatuur gemeld.^{4,8} Resistentie wordt veroorzaakt door genetische veranderingen in de Hh-sigtaaltransductieroute downstream van PTCH1. Mutaties in SMO liggen het vaakst ten grondslag aan deze zogenoemde secundaire resistentie.^{9,10} Waarschijnlijk zijn deze mutaties pre-existent aanwezig in de tumor. Tijdens behandeling met vismodegib ontstaat er een selectievoordeel voor deze cellen. De mutaties zorgen er over het algemeen voor dat de bindingsplaats voor vismodegib op het targeteiwit geblokkeerd wordt of verandert. Ook bij een patiënte uit het MUMC vonden wij SMO-mutaties in haar tumoren als oorzaak voor de resistentie die zij ontwikkelde tijdens behandeling met vismodegib (figuur 1).¹¹

In de multiële BCC's bij patiënten met BCNS treedt minder vaak resistentie voor vismodegib op, dan in de lokaal uitgebreide BCC. Wanneer er wel resistentie optreedt, ligt een vergelijkbaar mechanisme eraan ten grondslag. Ook bij deze patiënten ligt de oorzaak in SMO-mutaties.⁷

Om de ontwikkeling van resistentie voor vismodegib bij behandeling van BCC's te voorkomen of te vertragen zijn verschillende strategieën mogelijk. Intermitterende doseringsschema's zijn in studieverband onderzocht bij patiënten met multiële BCC's. Deze worden in de praktijk al toegepast,

omdat ze de toxiciteit van de behandeling verlagen.¹² Het is nog niet bekend of intermitterende therapie ook de kans op resistentie verkleint. Een andere mogelijkheid om de kans op resistentie te verkleinen is het combineren van verschillende therapieën. Kandidaten voor combinatietherapie met vismodegib zijn bijvoorbeeld EGFR-remmers, PI3K-remmers of immunotherapie. Deze middelen grijpen op een andere plaats aan in de Hh-sigtaaltransductieroute.¹³

CONCLUSIE

De komst van Hh-sigtaaltransductieremmers heeft ons een nieuwe optie gegeven bij de behandeling van lokaal uitgebreide BCC's. Bijwerkingen komen echter frequent voor en zijn een reden om therapie te staken. Daarnaast treedt tijdens de behandeling regelmatig resistentie op en komen de tumoren terug na het staken van de therapie. Het is daarom van belang om chirurgie en radiotherapie nadrukkelijk te overwegen, ook als deze in eerste instantie geen optie lijken. Een multidisciplinair (hoofd-hals) chirurg, radiotherapeut, plastisch chirurg, dermatoloog en medisch oncoloog deelnemen, is hiervoor de juiste plek. In de toekomst kunnen hopelijk nieuwe strategieën worden ingezet om behandeling van het BCC met Hh-sigtaaltransductieremmers te optimaliseren.

LITERATUUR

1. Wu F, Zhang Y, Sun B, McMahon AP, Wang Y. Hedgehog Signaling: From Basic Biology to Cancer Therapy. *Cell Chem Biol* 2017;24:252-80.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8:743-54.

3. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Kohler B, Schönicke A, Scharwachter C, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005;152:43-51.
4. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16:729-36.
5. Chang AL, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, Day BM, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:120.
6. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New Eng J Med* 2012;366:2180-8.
7. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1720-31.
8. Chang ALS, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2012;148:1324-5.
9. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:342-53.
10. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguín N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic analysis of smoothed inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:327-41.
11. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJ, Paulussen AD, Winnepenninckx VJ, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1005-8.
12. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:404-12.
13. Dreier J, Dummer R, Felderer L, Nageli M, Gobbi S, Kunstfeld R. Emerging drugs and combination strategies for basal cell carcinoma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19:353-65.

SAMENVATTING

De komst van hedgehog-sigtaaltransductieremmers, zoals vismodegib, heeft gezorgd voor nieuwe mogelijkheden in de behandeling van het lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor operatief ingrijpen of radiotherapie. Bijwerkingen komen echter relatief vaak voor en zijn frequent een reden om de therapie te staken. Daarnaast is het optreden van resistentie een veelvoorkomend probleem. In de toekomst zouden combinaties van verschillende therapieën kunnen worden ingezet, om de kans op resistentie te verkleinen.

TREFWOORDEN

vismodegib – basaalcelcarcinoom – resistentie

SUMMARY

The hedgehog pathway inhibitor vismodegib provides a new treatment option for metastasized and locally advanced basal cell carcinoma for which surgical excision or radiotherapy is contraindicated. However, adverse events frequently lead to discontinuation of therapy and development of tumor resistance is quite common. In the future, combination therapy could reduce the occurrence of tumor resistance.

KEYWORDS

vismodegib – basal cell carcinoma – tumor resistance

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen



Topicaal ingenol mebutaat versus 5% 5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus fotodynamische therapie als behandeling van actinische keratosen

Een multicenter gerandomiseerde kosten effectiviteitsstudie: het protocol van de AKTI-studie

M.H.E. Jansen^{1,2}, J.P.H.M. Kessels^{2,3}, P.J. Nelemans⁴, B.A. Essers⁵, N.W.J. Kelleners-Smeets^{2,6}, K. Mosterd^{2,6}

¹ Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

⁴ Epidemioloog, afdeling Epidemiologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

⁵ Senior researcher, afdeling Klinische Epidemiologie en Medical Technology Assessment (KEMTA), Maastricht UMC+, Maastricht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

M.H.E. Jansen

E-mail: maud.jansen@mumc.nl

INLEIDING

Actinische keratose (AK) is een zeer veel voorkomende huidaandoening die met name voorkomt op de aan zonbloomgestelde huid. Voor de behandeling van AK zijn er diverse mogelijkheden. Deze behandelingen kunnen grofweg opgesplitst worden in twee groepen: behandeling van individuele laesies en de veldbehandelingen. Voor het behandelen van individuele laesies is cryotherapie de meest

toegepaste behandeling. Dit is een snelle, goedkope behandeling en het is makkelijk voorhanden. Echter, patiënten hebben vaak meerdere laesies, waarbij een zogeheten veldbehandeling geschikter is. Het arsenaal aan veldbehandelingen is groot, met een verschil in behandelduur, behandelsetting (intramuraal of thuisbehandeling), kosten en bijwerkingen. Momenteel is er geen consensus over de meest (kosten)effectieve behandeling.^{1,2} Door grote verschillen in behandelprotocollen en uitkomstmaten zijn de resultaten van beschikbare studies lastig te vergelijken. Directe vergelijking van behandelingen in eenzelfde studiepopulatie is nodig om de relatieve kosteneffectiviteit te evalueren.^{1,3}

STUDIEOPZET

Momenteel loopt er een prospectief gerandomiseerd multicenteronderzoek waarbij vier gangbare behandelingen van AK (0,015% ingenol mebutate gel, 5% 5-fluorouracil crème, 5% imiquimod crème, fotodynamische therapie [PDT]) met elkaar vergeleken worden. In dit onderzoek wordt geanalyseerd welke behandeling het meest (kosten)effectief is. Daarnaast wordt er gekeken naar patiëntvoorkeuren, kosten, cosmetisch resultaat, bijwerkingen, therapietrouw en pijn. Dit wetenschappelijk onderzoek vindt plaats op de afdeling Dermatologie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), het

Catharina Ziekenhuis Eindhoven, het Zuyderland Medisch Centrum Heerlen en het VieCuri ziekenhuis Venlo/Venray. In totaal werden 624 patiënten geïnccludeerd. De werving van patiënten is voltooid en alle patiënten zijn behandeld. Dit najaar zullen alle 3-maandencontroles voltooid zijn. De studie loopt tot eind 2018 om alle follow-upmetingen te verzamelen.

PATIËNTEN

Patiënten ouder dan 18 jaar met fitzpatrickhuidtype I t/m IV, met minimaal 5 AK's Olsen Grade I t/m III, in een gebied van minstens 25 cm² en maximaal 100 cm² gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied, werden geïnccludeerd. Behandeling van AK in de 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek, een huidmaligniteit in het studiegebied, een immuun-gecompromitteerde status, retinoïdengebruik in de 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek, gebruik van immunosuppressiva, porfyrie, een allergie voor soja of pinda, zwangerschap of borstvoeding, een genetische huidkankeraandoening of geen begrip van de Nederlandse taal waren redenen voor exclusie. De studie werd uitgevoerd conform de verklaring van Helsinki en werd goedgekeurd door de lokale medisch-ethische toetsingscommissie van het MUMC+.

UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat is het behandelsucces 12 maanden na het einde van de behandeling. Behandelsucces is gedefinieerd als de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal AK's ten opzichte van baseline. Secundaire uitkomstmaten zijn het behandelsucces 3 maanden na het einde van de behandeling, de proportie patiënten met partiële respons (gedefinieerd als 50-75% reductie in AK's ten opzichte van baseline), bijwerkingen, cosmetisch resultaat, patiënttevredenheid, therapietrouw en kosteneffectiviteit.

RANDOMISATIE EN BLINDERING

Randomisatie vond plaats aan de hand van minimalisatie in een verhouding van 1:1:1:1. Minimisasiatie is een randomisatiemethode waarbij bij de toewijzing van proefpersonen aan een groep rekening gehouden wordt met verdeling van risicofactoren over de groepen. Behandelcentrum en ernst van de AK's (Olsen Graad I en II vs III) werden daarbij als stratificatiefactoren gebruikt. Alle studievisites werden gedaan door één geblindeerde onderzoeker (MJ). Bij de eerste studievisite (baseline) bracht een onderzoeker, die geblindeerd was voor toewijzing van de behandeling, het studiegebied in kaart. Alle AK's met exacte lokalisatie werden ingetekend op een transparante sheet. Daarnaast werd de ernst van elke laesie genoteerd (Olsen Graad I t/m III). Dezelfde onderzoeker verrichtte de controle 3 en 12 maanden na het einde van de behandeling. Een tweede, ongeblindeerde, onderzoeker (JK) was

verantwoordelijk voor verschaafing van studiematerialen en medicatie en droeg zorg voor additionele ziekenhuisbezoeken in het geval van bijwerkingen.

PROCEDURES

Ingenol mebutaat 0,015% gel (Picato®, LEO Pharma B.V., Bellerup, Denemarken) werd gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags aangebracht door de patiënt. Voor elke 25 cm² behandelgebied werd één tube van 0,47 gram per applicatie gebruikt.

5-Fluorouracil crème (Efudix®, Meda Pharma B.V., Amstelveen, Nederland) werd voorgeschreven om twee keer per dag gedurende 4 weken aan te brengen. Elke patiënt kreeg een tube van 40 gram, onafhankelijk van de grootte van het behandelgebied. Voor 5%-imiquimod crème (Aldara®, Meda Pharma B.V., Solna, Zweden) werden de patiënten geïnstrueerd om de crème eenmaal daags aan te brengen voor het slapen en de volgende ochtend af te spoelen. Dit werd 3 dagen per week (maandag-woensdag-vrijdag) uitgevoerd, gedurende 4 opeenvolgende weken. Per gebied van 25 cm² werd 1 sachet van 250 mg per applicatiedag gebruikt.

PDT-behandeling werd uitgevoerd door getrainde verpleegkundigen. Methyl-aminolevulinezuur (MAL)-crème (Metvix®, Galderma SA, Penn Pharmaceutical Services, Gwent, UK) werd aangebracht in het behandelgebied in een dunne laag van 1 mm. Vervolgens werd het gebied bedekt met UV-blokkerende aluminiumfolie en een wondverband (Tegaderm®, 3M, Leiden, Nederland). Na 3 uur werd de crème verwijderd en werd het gebied belicht met een lichtemitterende diode (LED): Aktilite® (Galderma, SA, Lausanne, Zwitserland) of Omnilux® (Waldmann, Londen, Groot-Brittannië) met een optimale golflengte van 635 ± 18 nm, een fluence van 37 J/cm² gedurende ongeveer 7 minuten. Direct na de belichting werd het behandelgebied opnieuw afgedekt om UV-blootstelling gedurende 24 uur te voorkomen. Voor elke 25 cm² behandelzone werd 2 gram MAL-crème gebruikt. Alleen bij onvoldoende respons (gedefinieerd als $< 75\%$ laesierespons) 3 maanden na het einde van de behandelingen werd dezelfde behandeling herhaald. De patiënten werden maximaal 2 keer behandeld met de toegewezen behandeling. Indien patiënten 3 maanden na de tweede behandeling onvoldoende respons hadden ($< 75\%$ respons), werden deze laesies als non-responders meegenomen in de uiteindelijke analyses. Er werd geen verdere behandeling verricht, tenzij dit medisch noodzakelijk was (ernstige AK of verdenking op een maligniteit). Informatie over bijwerkingen, therapietrouw en tevredenheid over de behandeling worden verkregen door middel van gedetailleerde dagboekjes. De kosten omvatten personeel- en materiaalkosten voor onder andere poliklinische bezoeken, diagnostische procedures en directe kosten van de behandelingen. Indirecte kosten (algemene ziekenhuisposten) worden toegewezen aan de directe kosten als een totaal percentage, in overeenstemming met de

Nederlandse richtlijnen voor kostenberekening. Alle kosten worden berekend vanaf het moment van inclusie tot 1 jaar follow-up. De cosmetiek wordt beoordeeld 3 en 12 maanden na behandeling door de geblindeerde onderzoeker aan de hand van een 4-puntsschaal (excellent-goed-matig-slecht).

houdend met potentiële loss-to-follow-up van 10% werd gestreefd naar inclusie van totaal 624 (4x156) patiënten.

Tijdens de jaarvergadering zullen de eerste resultaten gepresenteerd worden.

STATISTISCHE ANALYSES

De sample size van deze studie is gebaseerd op het primaire eindpunt, gedefinieerd als het percentage patiënten dat 12 maanden na de behandeling $\geq 75\%$ vermindering heeft van het aantal AK's in het behandelgebied ten opzichte van baseline. Op basis van eerdere studies hebben we geschat dat 65% van de patiënten na de behandeling $\geq 75\%$ laesiereductie heeft. Om een minimaal klinisch relevant verschil van 15% te detecteren tussen behandelingsgroepen, met een power van 80% en $\alpha = 5\%$, waren er 140 patiënten per behandelgroep nodig. Rekening

LITERATUUR

1. Kessels JPHM, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Behandelingen van actinische keratosen: een overzicht. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2014;24(09):558-62.
2. Beljaards RC, van der Sande A. Update richtlijn actinische keratosen 2017. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2017;27(04):190-2.
3. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;12:Cd004415.

SAMENVATTING

Tot op heden is er geen consensus over de behandeling van actinische keratose (AK). In de huidige nationale en internationale richtlijnen wordt geen therapie van eerste keus aangegeven. Om te bepalen welke behandeling het meest effectief is in termen van laesiereductie, kosten en patiënttevredenheid, wordt momenteel een prospectief gerandomiseerd multicenter onderzoek uitgevoerd. Hierbij wordt behandeling met 0,015% ingenol mebutate gel, 5% 5-fluorouracil crème, 5% imiquimod crème en fotodynamische therapie bij de behandeling van AK in het hoofd-halsgebied met elkaar vergeleken. Patiënten ouder dan 18 jaar, met Fitzpatrickhuidtype I-IV, met 5 AK's Olsen klasse I-III, binnen een gebied van minimaal 25 cm² en maximaal 100 cm², werden geïnccludeerd. In totaal werden er 624 patiënten geïnccludeerd op de afdelingen Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum Heerlen en VieCuri Medisch Centrum Venlo/Venray. De primaire uitkomstmaat is behandelingsucces 12 maanden na het einde van de behandeling. Behandelingsucces is gedefinieerd als de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal AK's ten opzichte van baseline. Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere het behandelingsucces 3 maanden na het einde van de behandeling, bijwerkingen, cosmetisch resultaat, patiënttevredenheid, therapietrouw en kosteneffectiviteit. Tijdens de jaarvergadering zullen de eerste resultaten gepresenteerd worden.

TREFWOORDEN

actinische keratose – behandeling – ingenol mebutate – 5-fluorouracil – imiquimod – fotodynamische therapie

SUMMARY

To date, there is no consensus on the treatment of actinic keratosis (AK). Current national and international guidelines state no clear recommendations for the best choice of therapy. To determine the most effective treatment in terms of lesion reduction, costs and patient satisfaction topical treatment with 0.015% ingenol mebutate gel, 5% 5-fluorouracil cream, 5% imiquimod cream and photodynamic therapy were compared in a prospective randomized controlled multi-centre study. Patients older than 18 years with a Fitzpatrick skintype I-IV, with 5 AK's Olsen class I-III in an area of minimal 25 cm² and maximal 100 cm², localized in the head and neck area were included in the study. In total 624 were included in the Dermatology departments of the Maastricht University Medical Centre, Catharina hospital Eindhoven, Zuyderland Medical Centre Heerlen and VieCuri Medical Centre Venlo/Venray. Primary outcome measure is treatment success, defined as the proportion of participants with $\geq 75\%$ reduction of the number of AK lesions in the treatment area at 12 months post final treatment compared to baseline. Secondary outcome is treatment success at 3 months post final treatment, cost-effectiveness, side effects, patient satisfaction, cosmetic outcome and treatment compliance.

KEYWORDS

actinic keratosis – treatment – ingenol mebutate – 5-fluorouracil – imiquimod – photodynamic therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Deze studie wordt gefinancierd door een subsidie van ZonMW, goed gebruik geneesmiddelen programma (80-83600-98-3054).

Cutane Waldenström

J.M. Havens¹, M. Abdul Hamid², J.C.J.M. Veraart³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

J.M. Havens

E-mail: janna.havens@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 72-jarige mannelijke patiënt, bekend met de ziekte Waldenström (ook wel Waldenströms macroglobulinemie: WM), werd begin 2016 naar ons verwezen in verband met huidafwijkingen op de romp en de onderbenen. De patiënt had al enkele jaren asymptomatische huidlaesies op de romp en de benen, maar kreeg nu sinds enkele weken last van ernstig invaliderende jeukklachten ter plaatse van deze huidafwijkingen. Met name 's avonds en 's nachts waren de jeukklachten erg belastend. Er was reeds gestart met triamcinolonacetonide 0,1% zalf eenmaal daags, maar zonder effect.

Lichamelijk onderzoek

Symmetrisch verspreid over het coeur, de schouders en de bovenrug zagen wij deels confluerende matig scherp begrensde erythmateuze/roodbruine plaques (figuur 1A).

Op de onderbenen, met name pretibiaal, zagen wij enkele deels gehyperpigmenteerde/livide subcutane vast aanvoelende nodi (figuur 1B).

Beloop

Patiënt was in 2008 gediagnosticeerd met WM. Hiervoor heeft hij 8 R-CVP (cyclofosfamide, vincristine, prednison, in combinatie met rituximab) kuren ontvangen in 2011 en 2013. Dit gaf destijds zowel hematologisch als radiologisch een gunstige respons.

In 2012 ontwikkelde patiënt huidklachten. De klachten begonnen in eerste instantie met asymptomatische laesies op de romp en later ook op de onderbenen. De laesies breidden zich uit, en 3 jaar later ontwikkelde patiënt invaliderende jeukklachten. Zowel van de romp als de onderbenen zijn herhaaldelijk huidbipten genomen die cutane manifestaties toonden van een lymfoplasmacytair lymfoom, passend bij de bekende WM.

Hij is in eerste instantie behandeld met triamci-



Figuur 1A.



Figuur 1B.

nolonacetonide 0,1% zalf met onvoldoende effect. Hierna zijn de huidlaesies behandeld met behulp van totale elektronen huidbestraling, helaas ook met minimaal/onvoldoende effect. Uiteindelijk is patiënt topicaal behandeld door middel van clobetasol 0,05% zalf met redelijk effect.

De onderliggende WM is voor langere tijd rustig gebleven, ook tijdens de ontwikkeling van de cutane klachten, maar helaas liet dit het laatste jaar progressie zien.

Histopathologie

Beide klinisch verschillende huidbeelden van zowel de romp als de onderbenen toonden hetzelfde histologische beeld, maar waren het meest uitgesproken aan het onderbeen.

Bij histopathologisch onderzoek werd dermaal een diffuse proliferatie gezien bestaande uit lymfoïde cellen (figuur 2A), deels klein- en deels middelgroot. Tussen de lymfoïde cellen werden cellen gezien met een meer plasmacytoid aspect. De lymfoïde populatie toonde diffuse positiviteit voor CD20 (B-cel marker; figuur 2B) als ook voor IgM. De CD3 (pan T-celkleuring) toonde tussen de B-celpopulatie aankleuring van enkele T-lymfocyten. CD138 (plasmacelmarker) toonde, tussen de B-celpopulatie, zwakke aankleuring waarbij deze aankleurende cellen monotypische expressie vertoonden voor kappa. Ook werd zwakke expressie van de B-celpopulatie gezien voor kappa (figuur 2C). Lambda was negatief.

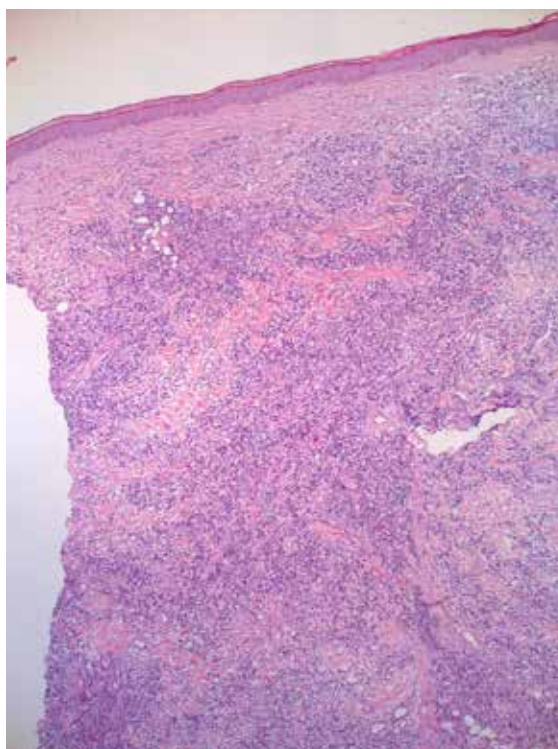
Op basis hiervan werd de diagnose gesteld van een lokalisatie van een lymfoplasmacytair lymfoom, passend bij een cutane manifestatie van de bij de patiënt bekende WM.

DIAGNOSE EN BEHANDELING

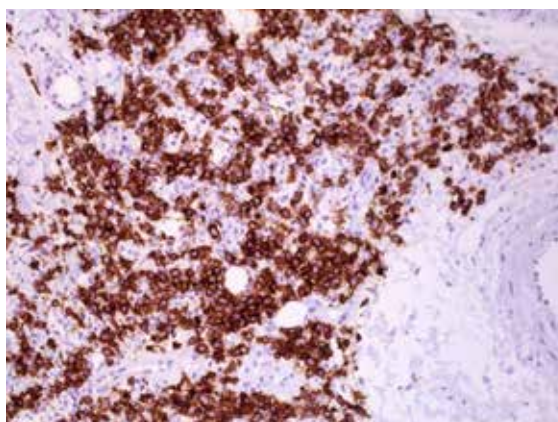
Bij de patiënt was er dus sprake van huidafwijkingen die veroorzaakt werden door een cutane manifestatie van zijn bekende WM.

In verband met de forse jeukklachten werd in eerste instantie, na multidisciplinair overleg, gekozen voor totale huidbestraling met behulp van elektronen. Wanneer er sprake is van dikkere plaques en/of nodi, is het oppervlakkige bereik van bijvoorbeeld lokale steroïden, UV-lichttherapie en/of topische cytostatica veelal niet afdoende.

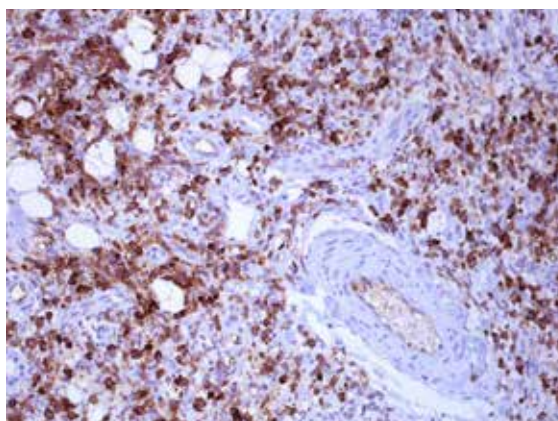
Bij radiotherapie zorgt ioniserende straling voor intracellulaire DNA-schade, waardoor celdelingen niet meer mogelijk zijn en dus celdood optreedt. Lymfocyten blijken zeer radiosensitief te zijn waardoor radiotherapie een effectieve behandeling kan zijn voor cutane lymfomen. Afhankelijk van de cutane uitgebreidheid kan worden gekozen voor lokale radiotherapie of behandeling door middel van totale huidbestraling. In Nederland wordt totale huidbestraling alleen in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden toegepast. Er wordt gebruikgemaakt van bestraling met elektronen. Deze elektronen hebben slechts een oppervlakkige penetratie, waardoor de dieper gelegen organen een minimale bestralingsdosis ontvangen. Om het gehele lichaamsoppervlak te kunnen bereiken, dient



Figuur 2A. HE-kleuring (vergroting: 25x).



Figuur 2B. CD20 (vergroting: 200x).



Figuur 2C. Kappa (vergroting: 200x).

de patiënt in 6 verschillende houdingen bestraald te worden. De stralingsdosis en het aantal behandelingen zijn afhankelijk van de presentatie en het subtype lymfoom. Mogelijke bijwerkingen van de behandeling zijn erytheem van de huid, oedeem aan handen en voeten, alopecia en dystrofie van de nagels.¹

Bij patiënt was het doel een totale stralingsdosering van 30Gy te bereiken, in 15 fracties (2Gy per keer). Helaas heeft patiënt maar 2 behandelingen kunnen ondergaan in verband met vergoedingsproblematiek, resulterend in een minimaal effect. Nadien is hij gestart met topicale behandeling door middel van clobetasol 0,05% zalf met matig effect.

BESPREKING

WM is een type non-hodgkinlymfoom (NHL). Het is een zeer zeldzame lymfoproliferatieve aandoening waarbij er sprake is van een overproductie van monoklonaal IgM door de maligne B-cellen of lymfoplasmatische cellen in het beenmerg, de lymfeklieren en de milt.¹ In de meeste gevallen gaat het om mannelijke patiënten rond hun 60e-70e levensjaar. Bij 50% van de patiënten met een systemisch NHL komen huidafwijkingen voor en bij slechts 5% van de patiënten met WM.²

De paraneoplastische huidafwijkingen kunnen tegelijkertijd ontstaan met het systemisch lymfoom, maar kunnen ook hieraan voorafgaan of zich pas veel later ontwikkelen.³

De huidafwijkingen die kunnen ontstaan bij patiënten met WM kunnen aan de hand van hun etiologie grofweg worden onderverdeeld in twee categorieën (tabel 1):

- I. Specifiek cutaan infiltraat van het lymfoplasma-cytair lymfoom;
- II. Aspecifieke cutane manifestaties (bijvoorbeeld secundair t.g.v. depositie van het verhoogde M-proteïne in bloed en/of direct in de huid).⁴

I. Het specifieke cutane infiltraat is het meest zeldzaam. In de meeste gevallen ontstaan deze huidafwijkingen enkele jaren nadat de diagnose WM is gesteld en meestal ontstaan deze op de romp, minder frequent in het gelaat, de oorlellen en de onderste extremiteiten.⁵ Bij verschillende casus worden de laesies omschreven als meestal asymptomatische geïnfilteerde, roodbruine tot livide papels en plaques. Er werd geen duidelijke relatie gezien tussen het ontstaan van de huidlaesies en mogelijke progressie van het systemische lymfoom.

II. De aspecifieke cutane manifestaties zijn veelzijdig en minder zeldzaam. De meest voorkomende hiervan is het verhoogde gehalte van het relatief grote eiwit IgM in het bloed wat kan leiden tot een hyperviscositeitssyndroom. Dit syndroom kan zich uiten als swelling van de voeten, bloeden van het tandvlees en petechiën aan handen of voeten. Soms kan de paraproteïnemie beïnvloed worden door koude (cryoglobulinemie), waarbij onder andere koude urticaria, acrale cyanose, raynaudfenomeen

Tabel 1. Cutane manifestaties bij de ziekte van Waldenström.

I. Specifieke cutane manifestatie	
	Cutaan infiltraat lymfoplasmacytoïde B-cellen
II. Aspecifieke cutane manifestaties	
A.	Hyperviscositeitssyndroom - Acrale pupura - Bloedingen slijmvlies - Perifeer oedeem
B.	Cryoglobulinemie geassocieerd - Koude urticaria - Acrale cyanose - Raynaudfenomeen - Livedo reticularis - Purpura - Cutane ulceratie - Leukocytoclastische vasculitis
C.	Depositie van immunoglobuline
D.	Overig - Amyloïd deposities - Paraneoplastische pemphigus - Schnitzlersyndroom* - Urticaria - Xanthoma disseminatum

* Chronische urticaria, een monoklonale IgM-gammopathie, leukocytoclastische vasculitis, botpijnen en intermitterende koorts

en livedo reticularis kunnen ontstaan.

Een andere meer zeldzame uiting van het verhoogde circulerende IgM is het direct neerslaan van IgM in de huid. Hierbij ontstaan zogeheten storage papules. Dit zijn parelmoerachtige, rozige/huidkleurige gladde papels op de strekzijden van de extremiteiten, billen en op de romp. De laesies kunnen soms crusteus zijn. Met directe immunfluorescentie kan de IgM-depositie aangetoond worden.^{6,7}

De laatste subcategorie binnen de aspecifieke cutane manifestaties bestaat uit een aantal huidaandoeningen waarbij de precieze pathofysiologie onbekend is maar die wel vaker beschreven zijn bij systemische maligniteiten en ook specifiek bij WM. Hieronder vallen onder andere paraneoplastische pemphigus, urticaria, schnitzlersyndroom en amyloïddesposities. De precieze mechanismen zijn onbekend, maar gedacht wordt dat bepaalde mediators zoals groeifactoren en cytokines betrokken zijn bij het ontstaan van deze aspecifieke cutane manifestaties.^{6,8,9}

LITERATUUR

1. Daniels LA, Vermeer MH, Willemze R, Neelis KJ. De rol van radiotherapie bij primaire cutane lymfomen, *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2016;13:40-6.
2. Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-103.

3. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:491-2.
4. Carlesimo M, Narcisi A, Rossi A, et al. Cutaneous manifestations of systemic non-Hodgkin lymphomas (NHL): study and review of literature *JEADV* 2014;28:133-41.
5. Abdallah-Lotf M, Bourgeois-Droin C, Perronne V, et al. Cutaneous manifestations as initial presentation of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Europ J Dermatol* 2003;13:90-2.
6. Libow COL, Jeffrey P, Mahwhinney MAJ, et al. Cutaneous Waldenstrom's macroglobulinemia; Report of a case and overview of the spectrum of cutaneous disease *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S202-6.
7. Oberschmid B, Siebolts U, Mechtel D, et al. M Protein deposition in the skin: a rare manifestation of Waldenstrom macroglobulinemia *Int J Hematol* 2011;93:403-5.
8. Pipkin C, Lio P. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview *Dermatol Clin* 2008;26:1-15.

SAMENVATTING

Een 72-jarige man, bekend met de ziekte van Waldenström (ook wel Waldenströms macroglobulinemie: WM), presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met jeukende erythematosquameuze plaques op de romp en livide nodi op de onderbenen.

Bij WM kunnen, behalve cutane manifestaties van het bekende onderliggende lymfoplasmacytaire lymfoom, ook andere huidziekten voorkomen. Cutane manifestaties van het lymfoom komen bij ongeveer 5% van de patiënten voor. Deze huidafwijkingen kunnen tegelijkertijd ontstaan met het systemisch lymfoom, maar kunnen hier ook aan voorafgaan of zich pas veel later ontwikkelen. Er wordt meestal geen duidelijke relatie gezien met mogelijke progressie van het systemische lymfoom. De cutane manifestaties kunnen worden onderverdeeld in specifieke en aspecifieke cutane manifestaties. De specifieke cutane manifestaties zijn zeldzaam, en bestaan uit een infiltraat van B-lymfocyten, plasmacytoïde cellen en plasmacellen. Klinisch manifesteert het zich meestal op de romp en het bestaat in de meeste gevallen uit asymptomatische geïnfiltreerde, roodbruine tot livide papels en plaques. De aspecifieke cutane manifestaties zijn veelzijdig en komen vaker voor. Het meest voorkomend is het hyperviscositeitssyndroom op basis van het verhoogde IgM-gehalte in het bloed. Klinisch is dit onder andere herkenbaar als zwelling van de voeten, bloeden van het tandvlees en petechiae aan handen of voeten. Overige aspecifieke cutane manifestaties zijn geassocieerd met cryoglobulinemie (o.a. koude urticaria, acrale cyanose en het raynaudfenomeen), veroorzaakt door depositie van immunoglobuline, of met onbekende etiologie zoals amyloïdeposities, paraneoplastische pemphigus of het schnitzlersyndroom.

Bij de patiënt toonden beide klinisch verschillende huidbeelden van de romp en de benen histologisch eenzelfde beeld van een dermaal lymfoplasmacytair infiltraat met IgM-expressie in de plasmacellen en plasmacytoïde cellen, passend bij een lymfoplasmacytair lymfoom, en dus een cutane manifestatie van zijn bekende WM. Hij werd kortdurend behandeld door middel van totale huidbestraling. Helaas bleek dit niet effectief. Uiteindelijk werd hij topicaal behandeld met clobetasol-zalf met redelijk effect.

TREFWOORDEN

cutane Waldenström – macroglobulinemie – cutane manifestatie – totale huidbestraling

SUMMARY

A 72 year old man, with Waldenstrom macroglobulinemia, presented with pruritic skin lesions on the trunk (erythematosquamous plaques) and the lower legs (purple nodules). Waldenstrom macroglobulinemia can present not only with cutaneous manifestations of the known lymphoma, but can also present with other cutaneous manifestations. These cutaneous manifestations occur in about 5% of the patients, and these skin changes may arise at the same time as the systemic lymphoma, but can also precede or develop much later. There is usually no clear relationship with possible progression of the systemic lymphoma.

The cutaneous manifestations can be divided into I. specific and II. non-specific cutaneous manifestations. The specific ones are rare, and consist of the lymphoplasmocytic B-cell infiltrate. The non-specific cutaneous manifestations are versatile and more common; the most common is the hyperviscosity syndrome because of increased IgM levels in the blood (presenting with, amongst others, swelling of the feet, bleeding of the gums and petechiae of the hands and feet). Other non-specific cutaneous manifestations are cryoglobulinemia associated (including cold urticaria, Raynauds phenomenon and acral cyanosis), caused by deposition of immunoglobulin, or with unknown etiology such as amyloid depositions, paraneoplastic pemphigus or the Schnitzler syndrome.

In this patient, the two clinical presentations showed an histologically similar picture of a dermal lymphoplasmacytic B-cell infiltrate with IgM expression, confirming the diagnosis of a specific cutaneous manifestation of his systemic Waldenstrom macroglobulinemia.

Short term treatment with total skin irradiation was unfortunately not effective. He was eventually treated with topical clobetasol ointment with a reasonable response.

KEYWORDS

cutaneous Waldenström – macroglobulinemia – cutaneous manifestation – total skin irradiation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

Een zeldzame oorzaak voor het basaalcelnaevussyndroom

B. Cosgun¹, L.M.C. Gijzen², M. Vreeburg³, M. de Boer⁴, M. van Geel⁵, K. Mosterd⁶

¹ Dermatoloog i.o., Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek, Den Haag

³ Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Internist Oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Onderafdeling Medische Oncologie, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁵ Moleculair Geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁶ Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

B. Cosgun

E-mail: betul.cosgun@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 28-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie met sinds een jaar bestaande laesies op de vertex, klinisch verdacht voor basaalcelcarcinomen. Op 3-jarige leeftijd werd hij gediagnosticeerd met een medulloblastoom waarvoor hij behandeld werd met chemotherapie (vincristine, carboplatin, etoposide en cyclofosfamide) en radiotherapie op de craniospinale as (54.5 Gray, 30 bestralingen). Hij wordt jaarlijks gecontroleerd door de neuroloog en kinderarts-oncoloog, en vanaf volwassen leeftijd op de LATER-poli (polikliniek voor late effecten van behandeling van kanker op kinderleeftijd). Zijn voorgeschiedenis vermeldde verder een groeihormoondeficiëntie, een trichoblastoom op zijn bovenlip en een milde scoliose. Hij gebruikt behoudens zo nodig desloratadine 5 mg vanwege hooikoorts geen medicatie. Hij is niet bekend met kaakcysten, ribafwijkingen, schisis of oculaire afwijkingen. Er zijn geen familieleden met huidmaligniteiten.

Lichamelijk onderzoek

Bij totale huidinspectie vielen naast de klinische basaalcelcarcinomen op de vertex (figuur 1) ook enkele palmaire pits (figuur 2 en 3) op.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose van superficiael en solide basaalcelcarcinomen.

Diagnose

Op basis van de voorgeschiedenis en het ontwikkelen van basaalcelcarcinomen (BCC's) nu werd de diagnose basaalcelnaevussyndroom (BCNS, #109400, OMIM) overwogen. Patiënt voldoet aan de klinische criteria volgens Bree voor deze aandoening (3 majeure criteria (medulloblastoom, multiple BCC's, palmaire pits) en 1 mineur criterium (scoliose)).¹

Beloop en behandeling

Patiënt werd multidisciplinair gezien op het huidkankersyndromensprek uur. Vanwege de verdenking op BCNS werd DNA-onderzoek naar het *PTCH1*-gen en het *SUFU*-gen ingezet. Het *PTCH1*-gen toonde geen mutatie. In het *SUFU*-gen werd een pathogene mutatie [c.142C > T, p.(Gln48*)] gevonden. Hiermee werd de diagnose van BCNS bij



Figuur 1. Basaalcelcarcinomen.



Figuur 2. *Palmaire pits.*



Figuur 3. *Palmaire pits.*

patiënt bevestigd. De basaalcelcarcinomen werden inmiddels behandeld middels chirurgische excisie en topicale imiquimodcrème voor 5 maal per week gedurende 6 weken.

Bespreking

Het basaalcelnaevussyndroom (BCNS), ook wel het gorlin-goltzsyndroom genoemd, is een zeldzame autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van ongeveer 1 op de 56.000-256.000.² Het werd voor het eerst beschreven door Gorlin en Goltz in 1960.³ Het BCNS is geassocieerd met een breed spectrum van zowel benigne als maligne afwijkingen in onder andere de huid, het skelet, het centrale zenuwstelsel, het urogenitale systeem, het hart, de ogen en de nieren. De meest kenmerkende symptomen zijn multipele basaalcelcarcinomen (BCC's), odontogene keratocysten (OKCs), calcificatie van de falx cerebri, palmoplantaire pits en skeletafwijkingen.

In 1997 is voor het eerst consensus bereikt over de diagnostische criteria door Kimonis et al.⁴ Deze diagnostische criteria voor BCNS zijn vervolgens herzien door Bree et al. in 2011¹, zoals weergegeven in tabel 1. De diagnose BCNS kan nu gesteld worden op basis van: 1) één majeur criterium en genetische bevestiging; 2) twee majeure criteria; of 3) één majeur en twee mineure criteria.¹ Met de gereviseerde criteria kan de diagnose nu dus ook met slechts één majeur criterium vastgesteld worden, mits er een onderliggende pathogene mutatie aangetoond kan worden. Ook bij de aanwezigheid van slechts één of meerdere mineure criteria aanbevolen om laagdrempelig genetisch onderzoek in te zetten. Bepaalde symptomen treden namelijk pas op latere leeftijd op, zoals BCC's en OKC's.

Pathogenese

De onderliggende genetische oorzaak van het BCNS is een heterozygote kiembaan mutatie in het *PTCH1*-gen, gelegen op chromosoom 9q22-31. Er zijn verscheidene typen mutaties beschreven, waarbij inserties of deleties leidend tot frameshift mutaties de meest voorkomende zijn.⁵

Het *PTCH1*-gen codeert voor het transmembrane glycoproteïne PTCH1, wat een tumorsuppressor is van de hedgehog-sigtaalroute. De hedgehog-sigtaalroute is betrokken bij de regulatie van verschillende

oncogene signaalroutes. In normale situatie heeft PTCH1 een remmende werking op smoothened (SMO), waardoor er geen activatie van de pathway plaatsvindt. Bij een mutatie in het *PTCH1* valt deze remming op SMO weg, waardoor de signaleringscascade geactiveerd wordt. Dit leidt tot activatie van transcriptiefactoren en tot celproliferatie.² Bij 40 tot 85% van de patiënten met klinisch BCNS kan er een *PTCH1*-mutatie worden aangetoond.⁶ Andere minder voorkomende oorzaken bij BCNS-patiënten zijn mutaties in het *PTCH2*-gen^{7,8} of het *SUFU*-gen.^{6,9} Bij 15-27% is het niet mogelijk een genetische oorzaak aan te tonen, ondanks een zekere klinische diagnose.⁶

Bij patiënten met BCNS op basis van een *PTCH1*-mutatie werd tot heden geen genotype-fenotypecorrelatie gevonden. Recentelijk is echter aangetoond dat dit bij patiënten met een *SUFU*-mutatie wel het geval is. Patiënten met een *SUFU*-mutatie hebben een 20 maal hoger risico op het ontwikkelen van een medulloblastoom op jonge leeftijd (33%), in vergelijking met patiënten met een *PTCH1*-mutatie (< 2%).⁶

Cutane manifestaties

De meest voorkomende cutane manifestaties van BCNS zijn (multipele) BCC's, zowel op zonblootgestelde als niet-zonblootgestelde lichaamsdelen. De voorkeurslokalisaties zijn het gelaat, het coeur, de rug en de vertex.² De gemiddelde leeftijd bij het eerste BCC is 20 jaar, maar BCC's op de kinderleeftijd zelfs al in het eerste levensjaar zijn beschreven.⁵ Er bestaat, net als bij sporadische BCC's, een sterke correlatie tussen de expositie aan zonlicht en het ontwikkelen van de tumoren. Overmatige zonexpositie moet daarom worden vermeden en adequate zonprotectieve maatregelen moeten worden getroffen.

Een andere veel voorkomende huidmanifestatie bij BCNS zijn asymmetrische palmaire of plantaire pits. Deze ontstaan gedurende het leven, waardoor de kans hierop groter wordt naarmate patiënten ouder worden. Zo heeft op 10-jarige leeftijd 30-65% van de BCNS-patiënten deze pits, dit loopt op tot 80% op 15-jarige leeftijd. Deze irregulaire, kleine putjes op handpalmen en voetzolen zijn 2-3 mm in diameter en 1-3 mm diep en worden veroorzaakt door gedeeltelijke of complete afwezigheid van het

Tabel 1. De diagnostische criteria voor het basaalcelnaevussyndroom.¹

Majeure criteria	Mineure criteria
1. BCC voor het 20e levensjaar of multipele BCC's	1. Ribafwijkingen
2. OKC's van de kaak voor het 20e levensjaar	2. Andere specifieke skelet malformaties en radiologische afwijkingen (o.a. vertebrale afwijkingen, kyfosciose, korte 4e metacarpale, postaxiale polydactylie)
3. Palmaire en plantaire pits	3. Macrocefalie
4. Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	4. Schisis
5. Medulloblastoom (desmoplastische variant)	5. Ovariële/cardiale fibromen
6. Eerstegraadsfamilielid met BCNS	6. Lymfomesenteriale cysten
	7. Oogafwijkingen (o.a. strabismus, hypertelorisme, congenitaal, cataract, glaucoom, coloboom)

stratum corneum. Andere huidafwijkingen zoals milia in het gezicht en epidermoidcysten worden ook vaker gezien bij BCNS-patiënten.²

Behandeling van de BCC's

De behandeling van BCC's bij BCNS kan complex zijn, bijvoorbeeld wanneer multipele postoperatieve recidieven optreden. Daarnaast kunnen lang bestaande en/of agressieve varianten uitgroeien tot grote, lokaal destructieve laesies waarbij excisie mutilerend is. Deze lokaal uitgebreide BCC's kunnen in zeer zeldzame gevallen (0,003-0,55%) metastaseren.¹⁰ Conventionele chirurgische excisie of non-invasieve behandelingen zoals fotodynamische therapie, 5-fluorouracilcrème of imiquimodcrème bieden dan geen oplossing. Radiotherapie is bij BCNS relatief gecontraïndiceerd, vanwege het verhoogde risico op BCC's in het bestraalde gebied.¹ Een relatief nieuwe behandeling voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde BCC's is de groep van de 'hedgehog-sigtaaltransductieremmers', waartoe vismodegib behoort. Vismodegib wordt oraal toegediend en is een remmer van SMO in de sonic-hedgehog-signalering. Onderzoek van Tang et al.¹¹ heeft laten zien dat vismodegib effectief is bij BCNS-patiënten. In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werden er significant minder nieuwe BCC's gevormd bij BCNS-patiënten die met vismodegib werden behandeld, ten opzichte van de placebogroep. Tevens werd gezien dat bestaande BCC's in grootte afnamen of in regressie gingen. In de studie van Basset-Sequin et al.¹² had 33,8% van de patiënten een volledige respons. De verwachting is dat na staken van de therapie de meeste laesies weer terugkeren. Beschreven bijwerkingen van vismodegib zijn onder andere spierkrampen, smaakverlies, haaruitval, gewichtsverlies, vermoeidheid, misselijkheid en diarree, waarvan de eerste 3 het vaakst leiden tot staken van de therapie.^{11,13,14} Deze bijwerkingen zijn de belangrijkste beperking voor het levenslang behandelen van patiënten met BCNS. In de studie van Basset-Sequin et al.¹² staakte 36% van de patiënten vanwege bijwerkingen.

In de praktijk wordt vismodegib niet vaak voorgeschreven bij BCNS-patiënten zonder lokaal uitgebreid BCC. Het middel is hiervoor niet geregistreerd

en de beslissing voor een dergelijke off-labelbehandeling, en dan met name de beoordeling van inoperabiliteit, zal multidisciplinair en in goed overleg genomen moeten worden.

Genetic counseling

BCNS is een autosomaal dominante aandoening. Geen van de familieleden van onze patiënt had anamnestic klinische kenmerken van BCNS. Waarschijnlijk is de mutatie in het *SUFU*-gen de novo (nieuw) bij onze patiënt ontstaan. Het beeld van *SUFU*-genmutaties is meer variabel in expressie en penetrantie dan *PTCH1*-genmutaties. Hierdoor zullen niet alle patiënten met een *SUFU*-genmutatie het volledige beeld van een BCNS laten zien. Aangezien een kiemcelmozaïcisme of een heel mild fenotype bij de ouders niet is uit te sluiten, komen de eerstegraadsfamilielieden in aanmerking voor aanvullend genetisch DNA-onderzoek naar de *SUFU*-mutatie. De patiënt heeft in geval van een kinderwens een herhalingskans van 50% om de *SUFU*-mutatie aan een nakomeling door te geven. Prenatale diagnostiek of eventueel in-vitrofertilisatie gecombineerd met pre-implantatie genetische diagnostiek zouden een overweging kunnen zijn om kinderen zonder BCNS te kunnen krijgen.

Follow-up en conclusie

Bij BCNS-patiënten is het advies om vanaf 8-jarige leeftijd controles bij de kaakchirurg te hebben met jaarlijks een orthopantogram. In de literatuur zijn bij patiënten met een *SUFU*-mutatie echter géén kaakcysten beschreven. Kaakchirurgische controles zijn daarom bij onze patiënt niet noodzakelijk. Wel wordt een halfjaarlijkse controle bij de dermatoloog aanbevolen. In het algemeen wordt na een eerste BCC de controlefrequentie opgehoogd van jaarlijks naar halfjaarlijks, of zo nodig nog intensiever. Onze patiënt zal vanwege craniospinale bestraling in de voorgeschiedenis in de toekomst waarschijnlijk meer basaalcelcarcinomen ontwikkelen in het bestralingsgebied en frequent op controle worden gezien. In verband met de late gevolgen van radiotherapie blijft patiënt ook onder controle bij de neuroloog. Het optreden van een meningeoom als gevolg van craniospinale bestraling is berucht.¹

In het MUMC+ is een multidisciplinair zorgpad opgezet om de zorg voor BCNS-patiënten zo goed en efficiënt mogelijk te organiseren. Er wordt diagnostiek, follow-up, behandeling en counseling geboden voor elke levensfase aan mensen met BCNS.

LITERATUUR

1. Bree AF, Shah MR, Group BC. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2091-7.
2. John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol* 2016;174(1):68-76.
3. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-12.
4. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69(3):299-308.
5. Fujii K, Miyashita T. Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): update and literature review. *Pediatr Int* 2014;56(5):667-74.
6. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol* 2014;32(36):4155-61.
7. Fan Z, Li J, Du J, Zhang H, Shen Y, Wang CY, et al. A missense mutation in *PTCH2* underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet* 2008;45(5):303-8.
8. Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, et al. Frameshift mutation in the *PTCH2* gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer* 2013;12(4):611-4.
9. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, Battistuzzi L, Cusano R, Marzocchi C, et al. Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(7):1539-43.
10. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(3-4):389-402.
11. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366(23):2180-8.
12. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):729-36.
13. Reinders MG, Dirix L, Mosterd K, Doorn R van. [Vismodegib in metastasized basal cell carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(12):A6011.
14. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2012;366(23):2171-9.

SAMENVATTING

Het basaalcelnaevussyndroom is een zeldzame autosomaal dominante aandoening. De meest voorkomende onderliggende genetische oorzaak is een mutatie in het *PTCH1*-gen. Andere minder voorkomende oorzaken zijn mutaties in het *PTCH2*- of *SUFU*-gen.

In deze casus werd een 28-jarige patiënt met basaalcelnaevussyndroom op basis van een *SUFU*-mutatie beschreven. Patiënten met een *SUFU*-mutatie hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een medulloblastoom op kinderleeftijd. In verband met de late gevolgen van radiotherapie zijn controles bij de neuroloog aangewezen. Tevens worden jaarlijkse controles bij de dermatoloog aanbevolen. Na het ontwikkelen van een eerste basaalcelcarcinoom wordt de frequentie opgehoogd naar halfjaarlijks. Kaakcysten zijn niet eerder beschreven bij patiënten met een *SUFU*-mutatie. Jaarlijkse follow-up bij de mond-kaakchirurgie is om deze reden bij patiënten met een *SUFU*-mutatie niet geïndiceerd.

TREFWOORDEN

basaalcelnaevussyndroom – *PTCH1*-gen – *SUFU*-gen – medulloblastoom – basaalcelcarcinomen

SUMMARY

Basal cell nevus syndrome is an autosomal dominant disorder. The most common underlying genetic cause is a mutation in the *PTCH1* gene. Mutations in *PTCH2* or *SUFU* gene are less common. In this case a 28 years old patient with basal cell nevus syndrome with a *SUFU* mutation is described. Patients with a *SUFU* mutation have an increased risk of developing a medulloblastoma at childhood. Due to the long-term side effects of radiation therapy, regular neurological assessment is recommended. Dermatologic examination was recommended yearly or every six months after developing the first basal cell carcinoma. Odontogenic keratocysts have not been described previously in patients with a *SUFU* mutation. For this reason, annual screening for jaw cysts is not indicated.

KEYWORDS

basal cell nevus syndrome – *PTCH1* gene – *SUFU* gene – medulloblastoma – basal cell carcinoma

Het cutaan neuro-endocrien-carcinoom

A.D. Vredenburg¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², A. zur Hausen³, M.A. Abdul-Hamid³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

A.D. Vredenburg

E-mail: astrid.vredenburg@mumc.nl

Bij een cutane neuro-endocriene tumor zullen de meeste dermatologen vaak onmiddellijk denken aan een merkelcelcarcinoom (MCC). In de literatuur worden deze termen ook vaak als synoniem gebruikt. Graag presenteren wij u twee casus met een zeer verschillend ziekteverloop, waarbij de vraag rijst of er niet verschillende entiteiten bestaan, verzameld in een groep van cutane neuro-endocriene tumoren.

CASUS 1

Een 81-jarige man presenteerde zich met sinds een jaar een asymptomatische erythemateuze nodus van 10 x 15 mm op de rechterwang (figuur 1). Het histologisch onderzoek van het huidbiopt toonde in de dermis gelegen nesten van basofiele cellen. Immuunhistochemische kleuring werd verricht. Cytokeratine (CK) 20 was positief (figuur 2). De leukocytenmarker CD 45, thyroid transcription factor (TTF-1), en de neuro-ectodermale marker S100 waren negatief. De neuro-endocriene markers chromogranine A, synaptofysine en CD56 waren positief. GATA3, oestrogeen- en progesteronkleuring en merkelcelpolyomavirus (MCPyV) waren alle negatief.

Beeldvormend onderzoek (MRI) toonde doorgroei van de tumor tot op de aangezichtsmusculatuur. Disseminatieonderzoek (echo-hals en X-thorax) liet geen aanwijzing voor metastasering zien. De diagnose MCC T1NoMo werd gesteld.

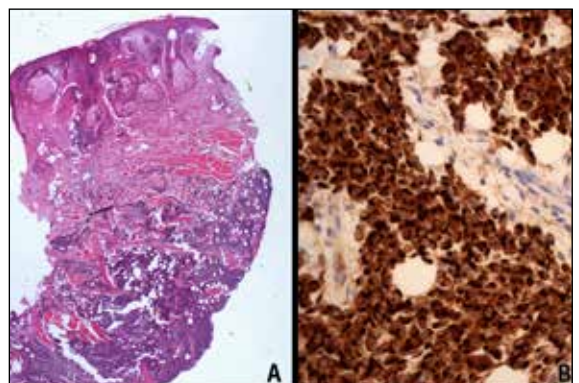
Patiënt werd besproken op het multidisciplinair hoofd-hals-oncologieoverleg. Besloten werd tot behandeling met Mohs micrografische chirurgie in combinatie met een reconstructie door de plastische chirurg en adjuvante locoregionale radiotherapie.



Figuur 1. Casus 1; erythemateuze nodus rechterwang passend bij merkelcelcarcinoom.



Figuur 1b. Detail merkelcelcarcinoom.



Figuur 2. Histologie (huidbiopt) van een merkelcelcarcinoom; hematoxylin- en eosinkleuring (A), positieve cytokeratine 20-kleuring (B).



Figuur 3. Satellietlaesies neus en rechterwang (aangegeven met paarse stift).

Zes maanden na beëindiging van de radiotherapie bemerkte patiënt een zwelling rechts op de neus, net buiten het bestraalde gebied. Bij inspectie werd een 13 mm grote erythemateuze nodus gezien. Een biopt laat morfologisch en immunofenotypisch MCC zien, gelijk aan het eerdere MCC.

Er vond opnieuw disseminatieonderzoek plaats, dat zonder afwijkingen was. Er werd besloten tot lokale excisie met reconstructie door de plastisch chirurg, echter ten tijde van de geplande OK drie weken later was de tumor fors gegroeid en werden een tweetal nieuwe satellietlaesies gezien op de rechterwang en een lymfkliermetastase submandibulair rechts (figuur 3). Er werd afgezien van uitgebreide chirurgie en patiënt werd, met lokaal succes, behandeld met palliatieve radiotherapie.

In de daarop volgende maanden ontwikkelde patiënt nog tweemaal nieuwe metastasen in het hoofd-halsgebied. Gezien de frequentie van opvolging en de achteruitgang in algehele conditie werd besloten om geen radiotherapie meer te geven en een strikt palliatief traject te starten.

CASUS 2

Op onze polikliniek presenteerde zich een 80-jarige vrouw met een 35 x 30 mm grote vaste nodus rechts occipitaal (figuur 4). De asymptomatische laesie was



Figuur 4. Casus 2; nodus rechts occipitaal caudaal van litteken na eerdere chirurgie en radiotherapie, passend bij een low-grade neuro-endocriencarcinoom.

sinds 1,5 jaar aanwezig ter plaatse van een litteken na behandeling van een CK 20-negatief MCC (stadium II).

Acht jaar eerder werd zij elders behandeld met ruime lokale excisie, sluiting middels *full thickness graft* en adjuvante locoregionale radiotherapie.

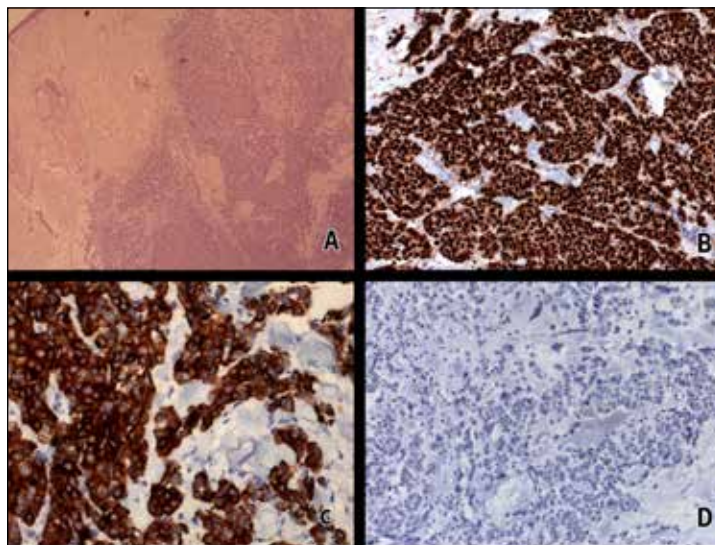
Aanvullend histologisch onderzoek middels biopsie vond plaats. De epidermis vertoonde geen afwijkingen maar in de dermis, reikend tot diep dermaal, bevond zich een discohesieve celpopulatie van compact gelegen kleine atypische cellen gelegen in nesten en celrijtjes. De cellen bevatten rond tot hoekige celkernen met een fijn verdeeld chromatinepatroon, een onopvallende nucleolus en een geringe hoeveelheid cytoplasma.

Immuunhistochemisch onderzoek was positief voor CD56, chromogranin A en CK7. CK20, TTF-I, CDX-2 en MCPyV waren negatief. De proliferatiemarkers Mib-1 toonde expressie in circa 60% van de tumorcellen. GATA3, oestrogeen- en progesteronkleuring waren positief (figuur 5).

De histiologie van de tumor die acht jaar eerder was geëxideerd werd gereviseerd. Het immuunhisto-



Figuur 4b. Detail.



Figuur 5. Histologie low-grade neuro-endocriencarcinoom; hematoxylin- en eosinkleuring (A), positieve GATA 3-kleuring, positieve cytokeratine 7-kleuring (C), negatieve merkel cell polyomavirus-kleuring (D).

chemische profiel was overwegend gelijk. Aan de hand van de nieuwe literatuur werd de diagnose CK20-negatief neuro-endocriencarcinoom gesteld. Beeldvormend onderzoek (PET-CT) toonde geen metastasen.

Patiënte werd besproken op het multidisciplinair hoofd-hals-oncologieoverleg waarna ze behandeld werd met een lokale ruime excisie en reconstructie door plastische chirurgie. Ruim 1,5 jaar na de behandeling zijn er geen aanwijzingen voor een lokaal recidief of metastasering.

BESPREKING

Het MCC werd voor het eerst in 1972 door Toker als trabeculaire tumor beschreven.¹ Het is een relatief zeldzame maar zeer agressieve huidtumor. De tumor komt met name voor in het hoofd-halsgebied maar kan zich overal op het lichaam presenteren.² MCC wordt vooral gezien bij oudere volwassenen (boven de 70 jaar) met een lichte huidskleur. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen.³ Immuunsuppressie, zonexpositie en infectie met MCPyV zijn risicofactoren.⁴

Een MCC vertoont immunoreactiviteit voor epitheliale en neuro-endocriene markers. De epitheliale marker is vooral CK20. Neuro-endocriene markers zijn synaptophysine en chromogranine A. *Neural cell adhesion molecule* CD56 wordt vaak in combinatie met deze twee markers als neuro-endocriene marker gebruikt.

Casus 1 betreft een man met klinische en histologische kenmerken passend bij het typische MCC. Ook het ziektebeloop is passend bij een MCC. Ongeveer 50% van de patiënten presenteert zich met gelokaliseerde ziekte. De 5-jaarsoverleving voor patiënten met stadium I MCC is 62,8%. Er is echter een hoog risico op regionale lymfkliermetastasering en lokale terugkeer na behandeling.³ Bij regionale en lymfkliermetasten daalt de overlevingskans snel.

De tweede casus is opmerkelijk vanwege de lange ziektevrije periode zonder metastasering en het niet-kenmerkend immuunhistochemisch profiel van de tumor. CK20 was negatief. CK7 en de neuro-endocriene markers lieten diffuus membraneuze aankleuring zien. De combinatie van CK7-positiviteit en CK20-negativiteit is eerder door Calder et al. beschreven.⁵ Zij publiceerden een caseserie van 7 patiënten met een primair cutaan NEC, immunofenotype CK20-/CK7+. Zij beschreven het carcinoom als MCC maar ook deze patiënten hadden geen aanwijzingen voor metastasen bij disseminatie-onderzoek.

Meer dan 80% van MCC is geassocieerd met MCPyV en is CK20-positief.⁶ 20% van de MCC is MCPyV-negatief maar wel CK20-positief. De meerderheid van de in de literatuur eerder beschreven

CK20-negatieve cutane NEC is MCPyV-negatief, zo ook in onze casus. Dit is suggestief voor een ander, virusonafhankelijk carcinoom.

Een 20-tal casus zijn beschreven van primair cutane NEC die immuunhistochemisch aankleuren voor progesteron, estrogeen en GATA-3. Deze tumoren gedragen zich indolent en worden daarom beschreven als *low-grade neuroendocrine carcinoma of the skin* (LGNECS).^{7,8} De tumor in onze tweede beschreven casus was ook positief voor deze kleuringen. Het ontstaan van metastasen bij LGNECS is maar bij twee patiënten beschreven. Onze patiënte presenteerde zich bij ons met een lokaal recidief zonder metastasering. Zover wij weten, is dit niet eerder vermeld in de literatuur.

We concluderen dat er twee verschillende neuro-endocriene carcinomen lijken te bestaan: het klassieke MCC CK 20+ en een meer laaggradig NEC, CK 20-/ CK 7+. De prognose van beide tumoren lijkt sterk te verschillen, wat van belang is in de voorlichting en mogelijk ook de behandeling van de patiënt.

LITERATUUR

1. Toker C. *Trabecular carcinoma of the skin*. Arch Dermatol 1972;105:107-10.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. *Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study*. J Cutan Pathol 2010;37(1):20-7.
3. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. *Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system* Ann Surg Oncol 2016;23:3564-71.
4. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Engels EA, et al. *Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation*. J Natl Cancer Inst 2015;107(2).
5. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. *A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin*. J Cutan Pathol 2007;34(12):918-23.
6. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Billings SD. *Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation*. Mod Pathol 2016;29(3):240-8. doi: 10.1038/modpathol.2015.154.
7. Goto K, Anan T, Nakatsuka T, Kaku Y, Sakurai T, Shibata A, et al. *Low-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Skin (Primary Cutaneous Carcinoid Tumor) as a Distinctive Entity of Cutaneous Neuroendocrine Tumors: A Clinicopathologic Study of 3 Cases With Literature Review*. Am J Dermatopathol 2017;39(4):250-8.
8. Chen TY, Morrison AO, Susa J, Cockerell CJ. *Primary Low-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Skin: An Exceedingly Rare Entity*. J Cutan Pathol 2017 Aug 16. doi: 10.1111/cup.13028. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Bij een cutaan neuro-endocriene tumor wordt vaak direct gedacht aan het merkelcelcarcinoom (MCC). Wij presenteren twee zeer verschillende casus van een cutaan neuro-endocriene tumor. Een casus van een tumor die histologisch en klinisch passend is bij een MCC en een casus die sterk afwijkt. Onderbouwd wordt waarom wij hypotheseren dat er twee verschillende cutane neuro-endocriene carcinomen lijken te bestaan: het klassieke MCC CK 20+ en een meer laaggradig cutaan neuro-endocrien carcinoom, CK 20-/CK 7+.

TREFWOORDEN

neuro-endocrien carcinoom – merkelcelcarcinoom – huidkanker – immunohistochemische kleuring

SUMMARY

Neuroendocrine carcinoma of the skin is generally considered as Merkel cell carcinoma (MCC). Here we present two cases of cutaneous neuroendocrine carcinomas of which one presents clinically and histopathologically as a typical MCC and the other does not. Based on our findings we hypothesize that cutaneous neuroendocrine carcinomas can be divided in two main groups, i.e. the classic MCC CK20+ and a more low-grade neuroendocrine carcinoma CK20-/CK7+.

KEYWORDS

neuroendocrine carcinoma – Merkel cell carcinoma – skin cancer – immunohistochemical staining

Detectie en subtypering van het basaalcelcarcinoom met optical coherence tomografie: een prospectieve cohortstudie

K.A.E. Sinx¹, E. van Loo², N.W.J. Kelleners-Smeets³, P.J. Nelemans⁴, K. Mosterd³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie en GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Department of Epidemiology, Care and Public Health Research Institute, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht

Correspondentieadres:

K.A.E. Sinx

E-mail: kelly.sinx@mumc.nl

INTRODUCTIE

In de afgelopen decennia heeft hoge blootstelling aan de zon en vergrijzing van de populatie geleid tot een hogere incidentie van huidkanker wereldwijd. Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm, met een life-timerisico van 16-20% in

Nederland.¹ De sterfte is laag, maar de morbiditeit kan hoog zijn door lokale agressiviteit van de tumor en de frequente lokalisatie in het hoofd-halsgebied. De gouden standaard voor diagnose en subtypering van BCC is het histopathologisch onderzoek middels een biopsie.² Het BCC-subtype bepaalt de gewenste therapie, variërend van topische behandeling tot (mohs)chirurgie. Het afnemen van een biopsie is een invasieve procedure waarbij pijn kan optreden tijdens de procedure, maar ook na de procedure kunnen er klachten optreden zoals nabloeding, infectie en littekenvorming. De uitslag van het histopathologisch onderzoek is na enkele dagen tot een week bekend, wat een onzekere periode is voor patiënten, maar ook leidt tot uitstel van behandeling. Vanwege bovengenoemde argumenten is er een behoefte aan niet-invasieve diagnostische methoden die direct toegepast kunnen worden, zoals optical coherence tomografie.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAFIE (OCT)

Optical coherence tomografie (OCT) is een beeldvormingstechniek die real-time in vivo dwarsdoorsne-



Figuur 1. OCT-apparaat.

debeelden van huidlaesies kan genereren met een diepte van 1,5-2 mm. OCT-beeldvorming is gebaseerd op lichtinterferometrie (veilige laser), waarbij het door de lichtbron uitgezonden licht wordt gereflecteerd door weefsel. Verschillende typen weefsel zullen het licht meer of minder reflecteren, waardoor deze van elkaar kunnen worden onderscheiden.³ Een andere non-invasieve methode voor detectie van BCC is reflectance confocale microscopie (RCM), waarbij de beelden horizontaal (en

face) worden weergegeven.^{4,5} Het voordeel van OCT vergeleken met RCM is dat de afbeeldingen verticaal worden weergegeven, gelijkend op histopathologische coupes. Hierdoor zijn OCT-beelden makkelijker te beoordelen en de trainingstijd voor klinische toepassing is korter dan bij RCM. Daarnaast is de penetratiediepte van OCT groter, zodat dieper groeiende en verschillende subtypes van BCC beter herkend kunnen worden dan met RCM.⁶

Recente studies toonden dat OCT een aanvulling kan zijn op de klinische blik. De sensitiviteit van de klinische blik voor het diagnosticeren van BCC is met 90% al hoog te noemen. Gebruik van de OCT leidde in onderzoek met name tot verbetering van de specificiteit, met een toename van 28,6%-49,9% (klinische blik) naar 75,3%-80% bij gelijkblijvende sensitiviteit (ongeveer 95%).^{7,8} Op basis van retrospectief onderzoek in ons eigen centrum is de specificiteit van de diagnostiek met de klinische blik voor het onderscheiden van superficiael versus nodulair/agressief BCC 64% en tussen nodulair en agressief BCC 77%.⁹

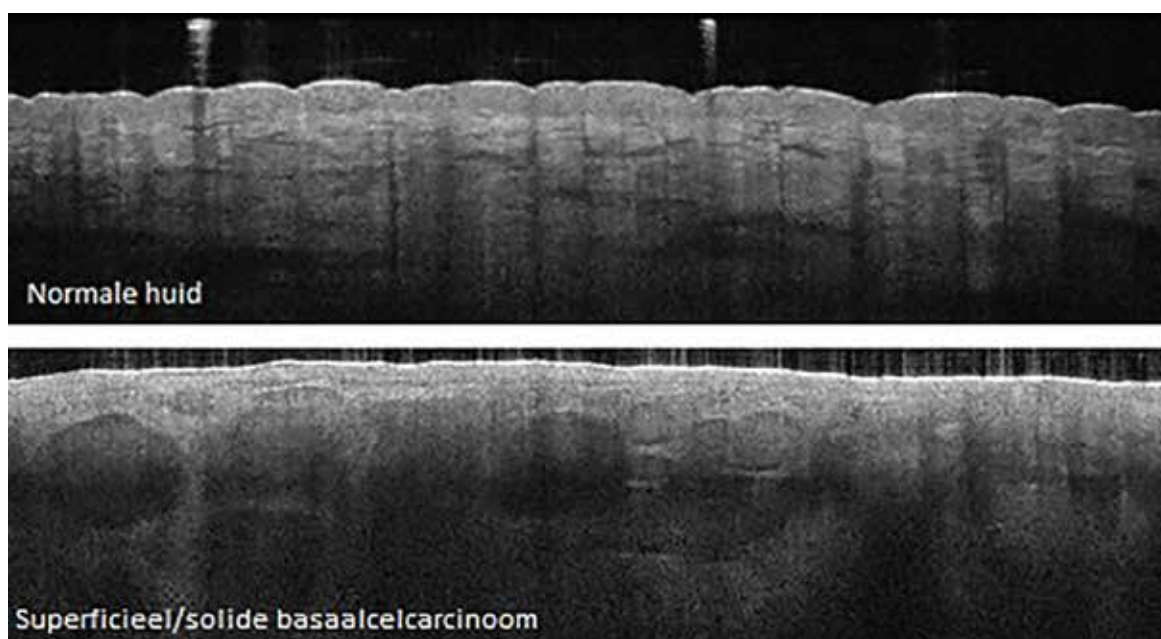
Voor het stellen van de diagnose superficiael BCC middels OCT werd een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 80% gerapporteerd.¹⁰

In de studie van Ulrich et al. 2015 wordt met OCT ook het subtype BCC (superficiael, nodulair, scleroserend, ander/niet gespecificeerd) bepaald, maar de diagnostische waarde van OCT voor subtypering blijft hier onbekend.

Voorgenoemde kleinere, gesponsorde studies laten veelbelovende resultaten zien. In deze onafhankelijke prospectieve studie werd in een grote patiëntenpopulatie gekeken naar de waarde van OCT bij de detectie en subtypering van BCC als aanvulling op de klinische blik.

Doelstelling van het onderzoek

Bepalen of het gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik de zekerheid over de diagnose en



Figuur 1. OCT-beeld.

Tabel 1. BCC-karakteristieken op OCT-beeld.

Verandering/onderbreking van de dermo-epidermale junctie
Donkere ovoïde nesten met soms een donkere hypo-reflectieve rand, omgeven door hyper-reflectief stroma (halo)
Afwezigheid van normale haar- en huidadnexen
Veranderde/verwijde dermale capillairen, richting de basale nesten
Donkere signaalarme gebieden (necrose)

subtypering van het BCC vergroot.

Studieopzet

Een prospectieve cohortstudie werd uitgevoerd op de dermatologieafdeling van het Maastricht UMC+, een expertisecentrum op het gebied van dermatoncologie. Volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar) kwamen in aanmerking voor deelname bij verdenking op een non-melanoma huidkanker of premaligniteit, waarvoor een biopsie moest worden afgenomen. Van deze patiënten werd vooraf informed consent verkregen. De behandelend arts gaf de zekerheid van de klinische verdenking op een BCC aan op een formulier, waarbij er gebruik werd gemaakt van een likertschaal. Scores varieerden van 0 tot 4, waarbij 0 staat voor 'met zekerheid geen BCC' en 4 voor 'met zekerheid een BCC en geen twijfel over subtype'. Bij verdenking op BCC werd ook gevraagd om het subtype BCC aan te geven (superficiaal, nodulair, spriet, micronodulair). Vervolgens werd de verdachte laesie gescand met het OCT-apparaat (Vivosight OCT, Michelson Diagnostics, Maidstone, Kent, United Kingdom, figuur 1) door een onafhankelijke onderzoeker. Daarna volgde de patiënt het reguliere diagnostische behandeltraject. Een biopsie werd afgenomen en via de reguliere diagnostiek op de afdeling Pathologie beoordeeld. OCT-beelden werden anoniem en gecodeerd opgeslagen. Twee onderzoekers, die geblindeerd waren voor de histologische uitslag, beoordeelden vervolgens de OCT-beelden (figuur 2). Ook hier werd de zekerheid omtrent de diagnose en het subtype gescoord op een likertschaal. De diagnose op de OCT-beelden werd bepaald op basis van de OCT-karakteristieken voor BCC (tabel 1).¹¹ De histopathologische uitslag van het biopsie werd gebruikt als gouden standaard.

Sample size

Aangenomen werd dat de sensitiviteit van de klinische blik al hoog is, maar dat gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik met name kan leiden tot een toename van specificiteit met behoud van hoge sensitiviteit. Op basis van eerder onderzoek werd uitgegaan van een specificiteit van 45% van de klinische blik alleen. Na retrospectief onderzoek in ons eigen centrum bleek van de patiëntenpopulatie (NMSC en premaligniteit) die een biopsie kregen 45% een BCC en 55% geen BCC te hebben. Om een klinische relevante toename in specificiteit van min-

stens 20% of meer te kunnen detecteren met OCT met een power van 80% ($\alpha = 5\%$) was inclusie van 106 patiënten zonder BCC noodzakelijk (55% van de populatie). In totaal werden daarom 106/0,55 = 193 patiënten geïncludeerd.

Statistische analyse

Diagnostische paramaters zoals sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden werden bepaald.

De eerste resultaten van dit onderzoek zullen tijdens de landelijke dag worden gepresenteerd.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91(1):24-30.
2. NVDV. Evidence-based richtlijn behandeling van het basaalcelcarcinoom, modulaire update 2015.
3. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015;173(6):1371-80.
4. Kadouch DJ, Elshot YS, Zupan-Kajcovski B, Haersma de With ASE van, Wal AC van der, Rie MA de, et al. One-stop-shop with confocal microscopy imaging vs. standard care for surgical treatment of basal cell carcinoma: an open-label, noninferiority, randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2017 Apr 9.
5. Peppelman M, Nguyen KP, Alkemade HA, Maessen-Visch B, Hendriks JC, Gerritsen MJ, et al. Diagnosis of Basal Cell Carcinoma by Reflectance Confocal Microscopy: Study Design and Protocol of a Randomized Controlled Multicenter Trial. *JMIR Res Protoc* 2016;5(2):e114.
6. Que SK. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol* 2016;136(4):e33-8.
7. Ulrich M, Braumuehl T von, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of non-pigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol* 2015;173(2):428-35.
8. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bienenfeld A, Bieber AK, Ellis J, et al. Evaluation of Optical Coherence Tomography as a Means of Identifying Earlier Stage Basal Cell Carcinomas while Reducing the Use of Diagnostic Biopsy. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(10):14-20.
9. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, Haas ER de, Kelleners-Smeets NW. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol* 2015;95(8):996-8.
10. Cheng HM, Lo S, Scolyer R, Meekings A, Carlos G, Guitera P. Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: a prospective, consecutive, cohort study of 168 cases. *Br J Dermatol* 2016 May 5. doi: 10.1111/bjd.14714
11. Hussain AA, Themstrup L, Jemec GB. Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2015;307(1):1-10.

SAMENVATTING

Introductie

Tot op heden wordt de diagnose en het subtype basaalcelcarcinoom (BCC) geverifieerd met histopathologisch onderzoek middels een huidbiopsie. Een niet-invasieve diagnostische strategie is optical coherence tomography (OCT). Deze innovatieve techniek zorgt voor een gedetailleerde weergave van de huidweefselarchitectuur en kan gebruikt worden om BCC te identificeren. In deze studie werd onderzocht of OCT als aanvulling op de klinische blik leidt tot verbeterde detectie en subtypering van BCC.

Materialen en methoden

In deze prospectieve observationele studie werd OCT gebruikt bij alle patiënten op onze polikliniek Dermatologie met verdenking op een non-melanoma huidkanker of premaligniteit, waarbij een biopsie moest worden afgenomen om de diagnose te bevestigen. Na toestemming voor participatie en voor bioptafname conform reguliere zorg vond OCT-beeldvorming van de laesie plaats. De OCT-beelden werden gecodeerd opgeslagen en vervolgens beoordeeld door twee onderzoekers die geblindeerd waren voor de histologische diagnose. Diagnostische nauwkeurigheid en zekerheid van de klinische diagnose en de combinatie van klinische diagnose en OCT-beeldvorming werden met elkaar vergeleken met de histopathologische diagnose van het biopsie als gouden standaard.

Doel van de studie

Bepalen of het gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik de zekerheid over diagnose en subtypering van het BCC vergroot en leidt tot meer accurate detectie en subtypering van het BCC. Diagnostische parameters zoals sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde werden bepaald.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – optical coherence tomografie – diagnose – subtype

SUMMARY

Introduction

To date, the diagnosis and subtype of basal cell carcinoma (BCC) is verified by histopathology by means of a skin biopsy. However, non-invasive diagnostic strategies such as optical coherence tomography (OCT) enable detailed examination of skin tissue architecture and may be used to identify BCC. In this study, the diagnostic accuracy and level of confidence in detection and subtyping of BCC by OCT was evaluated.

Materials & methods

In this prospective observational study, OCT imaging was used for all lesions suspected for non-melanoma skin cancer or pre-malignancy that were biopsied to confirm the diagnosis at our outpatient Dermatology clinic. Decisions on treatment were guided by clinical examination and biopsy conform standard care. The OCT images were assessed by two investigators, blinded to the histological diagnosis. Diagnostic accuracy and certainty of clinical diagnosis alone was compared to the diagnostic accuracy and certainty of the combination of clinical diagnosis and OCT imaging, using histopathological diagnosis of the biopsy specimen as the gold standard.

Aim of the study

The aim of the study is to investigate the diagnostic value of OCT in addition to clinical examination for the detection and subtyping of BCC. Diagnostic parameters such as the sensitivity, specificity, positive- and negative predictive value were evaluated.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – optical coherence tomography – diagnosis – subtype

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

Cutaan plaveiselcelcarcinoom na irradicale resectie van keratoacanthoom

M.J.A. Maris¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², L.W.J. Baijens^{3,4}, M.C. Hoeberigs⁵, F. Hoebers⁶,
M. Abdul Hamid⁷, S.M.H. Tuinder⁸, E.A. Dik⁹, K. Mosterd²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Kno-arts, afdeling KNO, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁵ Radioloog, afdeling Radiologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁶ Radiotherapeut, MAASTRO clinic Radiotherapie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁷ Patholoog-anatoom, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁸ Plastisch chirurg, afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁹ Mond- kaak- en aangezichtschirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

M.J.A. Maris

E-mail: magali.maris@mumc.nl

INLEIDING

Een keratoacanthoom (KA) is een snelgroeiende cutane tumor, die zich vaak presenteert als een solitaire kratervormige nodus in zonblootgestelde gebieden. Typisch wordt een snelle groeifase gevolgd door spontane regressie.^{1,2} Het feit dat spontane regressie optreedt, draagt bij aan de overtuiging dat een KA een benigne laesie is. Dit wordt onder andere ondersteund door een systematische review van 455 casus waar tijdens follow-up geen metastasering of overlijden ten gevolge van KA werd waargenomen en observationele studies die spontane resolutie bevestigden.^{1,3} Toch blijft er verdeeldheid bestaan tussen artsen die een KA als een variant van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) beschouwen en dusdanig behandelen en artsen die overtuigd zijn van de benigne aard van deze afwijking. Er zijn enkele casus beschreven waarbij een KA metastaseert en

de suggestie wordt gewekt dat zich vanuit het KA een PCC heeft ontwikkeld.⁴ Hier presenteren we een casus waarbij ook duidelijk wordt dat het histologisch onderscheid tussen een KA en een PCC niet altijd duidelijk is. Een keratoacanthoom blijkt op het moment van recidivering bij revisie toch een plaveiselcelcarcinoom met uitgebreide perineurale groei te zijn met grote gevolgen voor de patiënte. Er zijn complexe therapeutische beslissingen genomen, in een multidisciplinaire setting.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 66-jarige vrouw werd vanuit een perifere ziekenhuis verwezen naar de multidisciplinaire Hoofd-Hals werkgroep van het MUMC+. Negen maanden eerder had excisie plaatsgevonden van een voor basaalcelcarcinoom verdachte laesie onder het linker onderooglid. De conclusie van het histopathologisch onderzoek was een KA zonder maligne kenmerken, irradicaal geëxcideerd naar de bodem. Door de behandelaar werd op basis hiervan besloten geen herresectie te verrichten en het defect primair te sluiten. Een half jaar later werd tijdens poliklinische



Figuur 1. Defect met afgetekende marge van 1 cm bij eerste patiëntencontact. Status na irradicale re-excisie elders.

follow-up ter plaatse van het litteken een recidieftumor opgemerkt die opnieuw werd geëxcideerd. Dit keer toonde histopathologisch onderzoek een matig gedifferentieerd PCC, irradicaal geëxcideerd naar de bodem en meerdere zijsnijvlakken.

De dermatologische voorgeschiedenis vermeldt 15 jaar eerder een radicaal geëxcideerd basaalcelcarcinoom op de rug. Patiënte heeft een gemiddelde tot hoge zonexpositie, ze wandelt en fietst veel. De familieanamnese is negatief voor huidmaligniteiten. Haar algemene medische voorgeschiedenis is blanco en ze gebruikt alleen zo nodig hydrokinine (spierrelaxantium, bij nachtelijke krampen) als medicatie.

Lichamelijk onderzoek

Er werd een vrouw gezien met WHO-performance score nul. Ter hoogte van de wang/onderooglid links werd een 10 x 9 mm erythemateuze plaque met granulatieweefsel geobserveerd (figuur 1). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren bij palpatie niet pathologisch vergroot. Bij volledige huidinspectie werden geen voor cutane maligniteit verdachte laesies gezien.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

Revisie van het histopathologisch onderzoek van de eerste excisie toonde, in tegenstelling tot de eerder geformuleerde conclusie van keratoacanthoom, een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom met infiltratiediepte van minimaal 2,4 mm reikend tot in het bodemsnijvlak. Er werd geen perineurale of lymfangio-invasieve groei gezien. Revisie van de herresectie onder het linker ooglid toonde conform histopathologisch onderzoek elders, een uitgebreide lokalisatie van een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, microscopische diameter 9 mm, invasiediepte ten minste 9 mm zonder evidente perineurale of (lymf)angio-invasieve groei. Resectievlakken waren tumorpositief: de tumor reikte uitgebreid tot in de bodem van de excisie, in de diepte van de zijsnijvlakken. Voorts werd littekenweefsel gezien ter hoogte van het linker craniale uiteinde (status na eerdere resectie).

Echografie hals

Ter hoogte van de hals worden beiderzijds geen pathologisch lymfeklieren gezien. Normale submandibulaire en parotispeekselklieren. Normale schildklier.

MRI aangezicht

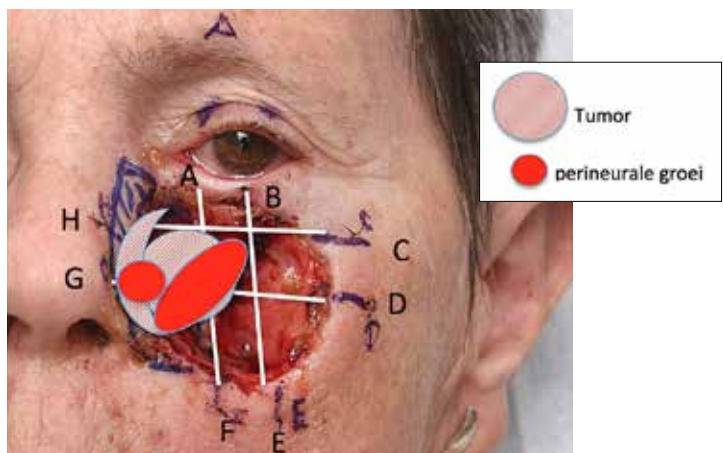
Laesie mediaal op de wang links, vrijwel direct infraorbitaal gelegen. Er wordt een aankleurende afwijking gezien op de linkerwang en ter plaatse van de mediale ooghoek, met uitbreiding in de gezichtsmusculatuur. Er zijn geen tekenen van ossale aantasting.

Diagnose

Stadium III cT₃N₀M₀ cutaan plaveiselcelcarcinoom infraorbitaal links, irradicaal geëxcideerd naar bodem en zijsnijvlakken.



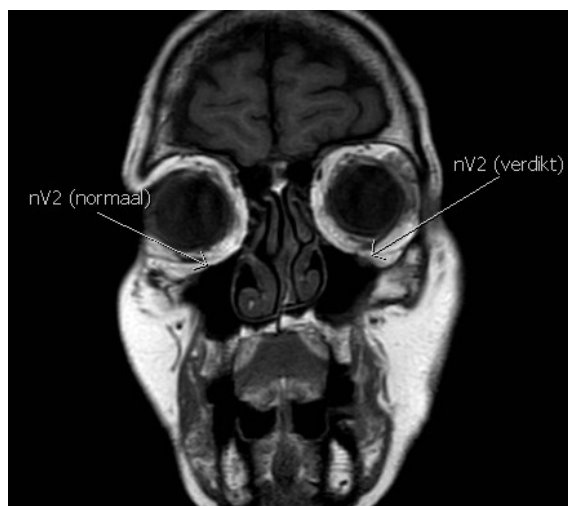
Figuur 2. Uitgangsfoto naresectie volgens 'Slow Mohs'-procedure. Afgetekend met assenstelsel.



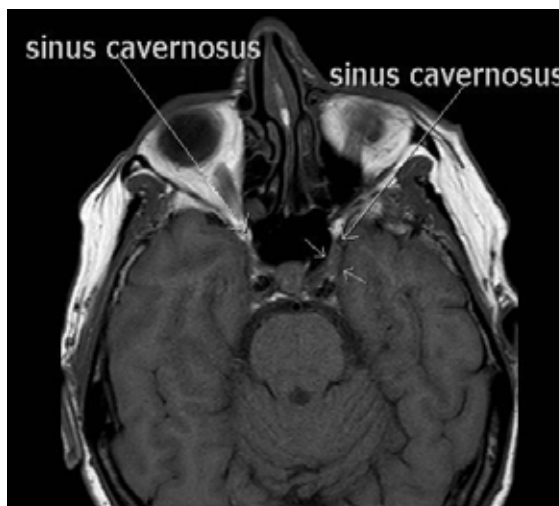
Figuur 3. Foto uit mohsverslag. Histopathologische uitslag na 'Slow Mohs'-procedure.

Beleid en beloop

Patiënte werd in een multidisciplinair team, bestaande uit een dermatoloog, kno-arts, radiotherapeut en plastisch chirurg gezien en aansluitend besproken in de gezamenlijke Hoofd-Hals werkgroep. Hierbij werd het advies geformuleerd patiënte in opzet curatief te behandelen door middel van re-excisie volgens een zogenaamde 'Slow Mohs'-procedure door de dermatoloog en kno-arts. Dit betreft micrografische resectie waarbij de volledige resectieranden op paraffine coupes worden onderzocht.⁵ Er werd een klinische marge van 1 cm (figuur 2 en 3) genomen, met medenemen van het periost richting de bodem, waarna het defect open werd gelaten in afwachting van de radicaliteit. Histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat toonde tumorgroei met uitgebreide perineurale invasie rondom de grote zenuwtakken van de nervus infraorbitalis richting de bodem en tumorpositieve zijranden. Vervolgens werd tijdens multidisciplinair overleg opnieuw besloten aanvullend radiologisch onderzoek te verrichten om de uitgebreidheid van de perineurale groei te bepalen. CT-aangezicht liet een uitgebreid wekedelendefect



Figuur 4. MRI-scan, natieve T1-gewogen opname. Perineurale uitbreiding van de tumor langs de nervus infraorbitalis-maxillaris (V2).



Figuur 5. MRI-scan, natieve T1-gewogen transversale afbeelding. Tumoruutbreiding via foramen rotundum tot in de sinus cavernosus.

op de linkerwang caudaal van de orbita zien ter hoogte van de uittrede plaats van de nervus infraorbitalis, waarbij het kanaal van deze zenuw verwijd was. Er was verdenking op ossale betrokkenheid van de voorwand van de sinus maxillaris. Gezien de verwijding van het infraorbitale kanaal op de CT was de verdenking op perineurale groei zeer hoog. Op een aanvullend verrichte MRI werd de perineurale uitbreiding langs de nervus infraorbitalis/maxillaris (V2) bevestigd. Ook was hierop zichtbaar hoe deze perineurale groei zich via het foramen rotundum uitbreidde tot in de sinus cavernosus (figuur 4 en 5). De tumorstadiëring werd aangepast naar cT4N0M0. Gezien de uitgebreide perineurale invasie werd multidisciplinair besloten dat chirurgische radicaliteit niet meer haalbaar was. Er werd gekozen voor reconstructie van het bestaande defect door middel van een gesteelde voorhoofdslap, gevolgd door adjuvante radiotherapie in een schema van 35 bestralingen met 2 Gy (totale dosis 70 Gy). Omdat het oog in het bestralingsveld lag en er een indicatie was voor radiotherapie tot aan de stam van de genoemde zenuwbundels (V2 en V3) werden tijdens het radiotherapeutisch informed consent de hoge kans op blindheid en het risico op heilkundige enucleatie met patiënte besproken.

BESPREKING

Een keratoacanthoom is een veelvoorkomende huidtumor waarvan de maligne potentie een controversieel onderwerp is.^{1,2,4} Ook de epidemiologie, histopathologische diagnostische criteria, prognose en behandeling zijn onderwerp van discussie. Onze casus onderschrijft de belangrijkste zorg in dit vraagstuk, namelijk de positie van het keratoacanthoom op het grensvlak tussen goedaardige en kwaadaardige huidmaligniteit.⁶ Histopathologisch is het vaak zeer moeilijk om onderscheid te maken tussen KA en een goed gedifferentieerd PCC. In recente literatuur worden het KA en het PCC als twee aparte entitei-

ten beschouwd, waarbij het KA wordt beschreven als neoplasie die regressie kan vertonen.⁸ Histopathologisch is er echter veel overlap en volledige excisie van een laesie is essentieel omdat het overzicht van de gehele laesie, inclusief bodem, kan helpen de diagnose te stellen. Invasie, een kenmerk van het PCC, kan worden gemist bij een oppervlakkige excisie of curettage. Cytonucleaire atypie en aberrante verhoorning zijn kenmerken die vaker in een PCC worden gezien dan in een KA, ook de maligne kenmerken perineurale groei en (lymf) angio-invasieve groei komen frequenter voor in een PCC. In een goed gedifferentieerd PCC kan de atypie echter beperkt zijn en zijn kenmerken zoals perineurale of (lymf) angio-invasieve groei vaak afwezig. Het onderscheid tussen beide diagnoses wordt met name lastig wanneer typische kenmerken van het KA, zoals endo- of exofytische groei, of kratervorming ontbreken. Omdat beperkte atypie en zelfs perineurale groei ook gezien kunnen worden in een KA, zijn de entiteiten niet altijd histopathologisch te onderscheiden. De klinische presentatie en het beloop kunnen in dit geval doorslaggevend zijn in het stellen van de juiste diagnose. De communicatie tussen dermatoloog en patholoog is dan ook erg belangrijk.

Transformatie van een KA in een PCC is beschreven, maar zeldzaam (5,7% van de KA). Er zijn echter aanwijzingen dat dit met name een grotere rol speelt bij de oudere patiënt: in 10% van de patiënten met een KA boven de leeftijd van 80 jaar werd dit gezien.^{4,6,7}

Naast de complexe discussie over de exacte classificatie van het KA en potentiële gevolgen van een onjuist gestelde diagnose, illustreert deze casus ook de waarde van een multidisciplinaire benadering. Bij deze zeer complexe aandoening werd door goede samenwerking tussen verschillende specialisten naar voortschrijdend inzicht gehandeld. De dermatoloog is bekend met de controverse rondom de diagnose van het KA, maar kan ook in de therapeutische fase een belangrijke rol spelen.⁹ De inzet

van de 'Slow Mohs'-techniek droeg in deze casus bij aan het accuraat in kaart brengen van de tumoruitbreiding op microscopisch niveau. Echter, ook het zorgvuldige radiologisch onderzoek en de multidisciplinaire benadering zijn essentieel geweest bij het bepalen van de verdere behandelstrategie.

CONCLUSIE

Deze casus laat zien dat een KA in het hoofd-halsgebied met grote voorzichtigheid moet worden benaderd. Histopathologisch kan het onderscheid met een goed gedifferentieerd PCC moeilijk zijn. Vanwege de potentiële gevolgen van het missen van een PCC adviseren wij radicale excisie, zeker in het aangezicht. Diagnostiek en behandeling door een multidisciplinair team verdient de voorkeur in complexe gevallen.

LITERATUUR

1. Savage JA, Maize JC. Keratoacanthoma Clinical Behavior: A Systematic Review. *Am J Dermatopathol* 2014;36(5):422-9.
2. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, et al. Keratoacanthoma: a distinct entity? *Experimental Dermatology* 2016;25:85-91.
3. Watchorn RE, Thomas S, Miller C, et al. Keratoacanthoma management: results of a survey of UK dermatologists and surgeons. *Br J Dermatol* 2017. Accepted for publication.
4. Weedon DD, Malo J, Brooks D, et al. Keratoacanthoma: is it really a variant of squamous cell carcinoma? *ANZ J Surg* 2010;80:129-130.
5. Breuninger H, Schaumburg LG. Control of excisional margins by conventional histopathologic techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988;154:167-71.
6. Kwiek B, Schwartz MPH. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1220-33.
7. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:1-19.
8. Ra SH, Su A, et al. Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma are distinct from a molecular perspective. *Mod Pathol* 2015;28:799-806.
9. Wouters LTCM, Mosterd K, Kross KW. Hoofd-halsteam kan niet zonder dermatoloog. *Medisch Contact*. 18 februari 2015.

SAMENVATTING

Keratoacanthoom is een veel voorkomende huidtumor met controverse over zijn benigne of maligne potentie. Veelal wordt het keratoacanthoom gezien als benigne huidtumor, vanwege het feit dat er zelden metastasering plaatsvindt. Metastasering wordt echter wel degelijk beschreven. Ook de ontwikkeling van een keratoacanthoom tot een plaveiselcelcarcinoom wordt beschreven. Daarnaast is het histopathologisch vaak lastig of zelfs onmogelijk om zeker onderscheid te maken tussen keratoacanthoom en goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Deze factoren leiden tot moeilijke therapeutische beslissingen, die grote gevolgen kunnen hebben voor de patiënt. Wij presenteren een casus van een patiënte verwezen met een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom in het litteken van een eerder als keratoacanthoom gediagnosticeerde laesie (irradicaal verwijderd). Zij werd verwezen naar de multidisciplinaire Hoofd-Hals werkgroep in het MUMC+. Er werd besloten tot herresectie volgens de zogenaamde 'Slow Mohs'-procedure. De herresectie was irradicaal en toonde uitgebreide perineurale groei rond grote zenuwbundels tot in het resectievlak. Na multidisciplinair overleg werd, vanwege uitgebreide perineurale groei via de uitredende tak van de nervus infraorbitalis tot in de sinus cavernosus, besloten te starten met adjuvante lokale radiotherapie aangezien chirurgische radicaliteit onmogelijk was.

Deze casus onderstreept niet alleen de controverse rond de benigne of maligne aard van een keratoacanthoom en de daaruit voortvloeiende ernstige gevolgen voor de patiënt, maar ook het belang van een adequate multidisciplinaire benadering bij dergelijke complexe problematiek.

TREFWOORDEN

keratoacanthoom – plaveiselcelcarcinoom – multidisciplinair team – casereport – behandeling

SUMMARY

Keratoacanthoma is a common cutaneous tumor, of which the benign or malignant potential remains controversial. Keratoacanthoma is often considered as a benign skin tumor, because metastases rarely occur. However, metastases of a keratoacanthoma are reported in literature. Furthermore, development of squamous cell carcinoma in keratoacanthoma is also reported. Besides this, it can histopathologically be difficult or even impossible to distinguish between a well differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. These factors lead to complex therapeutical decisions, that can have large implications for the patient.

In this report we present a case of an incompletely excised moderately differentiated squamous cell carcinoma of the left cheek (infraorbital), which was initially diagnosed as keratoacanthoma at the referring hospital. The patient was referred to our multidisciplinary head and neck team. It was decided to perform a re-resection, using a so-called 'Slow Mohs'-procedure. This re-resection appeared to be incomplete and showed extensive perineural growth. This perineural growth extended along the infraorbital/maxillary nerve via the foramen rotundum, into the sinus cavernosus. This made radical surgical resection impossible. It was decided to treat the patient with adjuvant radiotherapy.

This case emphasizes not only the controversy surrounding the benign or malignant nature of a keratoacanthoma and the implications for the patient, but also the importance of an adequate multidisciplinary approach in such complex cases.

KEYWORDS

keratoacanthoma – squamous cell carcinoma – multidisciplinary team – casereport – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

GENODERMATOLOGIE

Palmoplantaire keratodermie type Nagashima

N.A.M. Ramakers¹, M. Vreeburg², M. van Geel³, P.M. Steijlen⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Moleculair Geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

N.A.M. Ramakers

E-mail: nadine.ramakers@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de polikliniek werd een 15-jarige jongeman gezien met schilferende huidafwijkingen aan zowel de handpalmen als de voetzolen. De afwijkingen bestaan sinds de geboorte en gaan gepaard met klachten van hyperhidrosis. Vanwege deze klachten heeft patiënt in het verleden reeds verschillende artsen bezocht en behandelingen ondergaan (hydrocortisonzalf, aluminiumhydroxylchloride 15% lotion en oxybutynine 3dd 2,5mg), alle zonder bevredigend effect. De ouders zijn niet aangedaan en zijn niet consanguïen. Beiden zijn afkomstig uit China. Een

jonger zusje heeft geen klachten. Patiënt is verder gezond en gebruikt geen medicijnen.

Lichamelijk onderzoek

Beide handpalmen en voetzolen tonen een diffuse schilferende hyperkeratose met erytheem. De hyperkeratose grijpt iets over naar dorsaal (figuur 1 en 2). Na het onderdompelen van de linkerhand gedurende enkele minuten in lauwwarm water is er sprake van een witverkleuring en sponsachtige verandering van de hyperkeratose (figuur 3). Op de beide ellebogen bestaat tevens milde hyperkeratose.

Aanvullend onderzoek

Er werd bloed afgenomen voor DNA-onderzoek vanwege het vermoeden op erfelijke palmoplantaire keratose. Met behulp van de Sanger-sequentieanalyse van het Serpin peptidase inhibitor, ovalbumin, member 7 (*SERPINB7*) gen is in exon 6 de heterozygote mutatie c.522dupT en in exon 8 de heterozygote mutatie c.796C>T aangetoond. De eveneens geanalyseerde *KRT1*-, *KRT9*- en *SLURP1*-genen geassocieerd met respectievelijk diffuse palmoplantaire keratodermie en mal de Meleda toonden geen bijzonderheden. Beide ouders werden eveneens onderzocht. Elk van hen is drager van een van beide mutaties die gevonden werden bij hun zoon. De patiënt is compound heterozygoot voor twee mutaties in het *SERPINB7*-gen die de diagnose van palmoplantaire keratodermie van het Nagashima-type bij hem bevestigen.

Diagnose

Palmoplantaire keratodermie type Nagashima, op basis van compound heterozygotie van *SERPINB7* genmutaties (c.522dupT en c.796C>T).

Beleid en beloop

Patiënt en zijn familieleden werden gecounseld over de diagnose, de erfelijkheid en het te verwachten beloop. Er werd gestart met topicale behandeling bestaande uit emolliens (cetomacrogolcrème met 20% vaseline) en aluminiumhydroxylchloride oplossing 15% ante noctem.

BESPREKING

Palmoplantaire keratodermieën (PPKs) betreffen een heterogene groep van zowel erfelijke als verwor-



Figuur 1. Hyperkeratose met erytheem palmair.



Figuur 2. Hyperkeratose met erytheem plantair.

ven aandoeningen gekarakteriseerd door hyperkeratose van de huid op handpalmen en voetzolen. Men kan binnen de erfelijke PPKs een drietal hoofdgroepen onderscheiden: diffuus, waarbij het gehele palmoplantaire oppervlak is aangedaan; focaal, met gebieden van hyperkeratose met name gelokaliseerd boven drukpunten (te onderscheiden in het areata of striata type); en papuleus, bestaande uit kleine keratotische papels. Deze verschillende vormen kunnen geïsoleerd voorkomen dan wel in het kader van een syndroom.¹

Binnen de groep van PPKs is de diffuse geïsoleerde epidermolytische PPK type Vörner (Unna-Thost) de meest voorkomende vorm.² Deze PPK erft autosomaal dominant over en wordt veroorzaakt door mutaties in het *KRT9*- of *KRT1*-gen. Bij onze patiënt werden in deze genen geen mutaties gevonden. Palmoplantaire keratodermie type Nagashima (PPKN) behoort tot de groep van diffuse PPKs. Het betreft een autosomaal recessieve geïsoleerde (niet-syndromale) vorm. PPKN is zeldzaam en werd tot op heden enkel gerapporteerd in Japanse en Chinese populaties. Het is een relatief nieuwe entiteit die voor het eerst in de Japanse literatuur in 1977 door Nagashima werd beschreven. Lang is aangenomen dat PPKN een milder subtype van mal de Meleda (homozygote mutatie *SLURP1*-gen) was, echter konden geen mutaties bij patiënten worden aangetoond. Klinisch werd er desondanks reeds onderscheid tussen PPKN en mal de Meleda gemaakt. In 2013 onderzochten Kubo et al. drie ongerelateerde Japanse individuen met PPKN middels whole exome sequencing. Er kon bij geen van allen een *SLURP1*-mutatie worden aangetoond. Gezien het autosomaal recessieve overervingspatroon verwachtte men homozygote dan wel compound heterozygote verantwoordelijke mutaties. Enkel mutaties in het *SERPINB7*-gen voldeden aan deze criteria. Er werd bij alle drie de individuen een nonsense mutatie gevonden (c.796C>T) die resulteert in een argininesubstitutie naar een stop (p.Arg266*) in het *SERPINB7*-eiwit. Om deze mutaties als causaal voor PPKN te bevestigen werden aanvullend een tiental PPKN-patiënten geanalyseerd middels Sanger-sequencing. Bij allen konden homozygote dan wel compound heterozygote mutaties van c.796C>T (al dan niet samen met c.218_219delins12 of c.455-TG>A) worden aangetoond en *SERPINB7*-mutaties oorzakelijk gekoppeld worden aan PPKN.³ De c.796C>T-mutatie is in een voorouder ontstaan die in de nakomelingen doorgegeven wordt en zich uiteindelijk in de populatie nestelt (founder-effect). Dit verklaart het verschil in incidentie tussen de Aziatische en Westerse populaties waarbij de prevalentie in de Japanse populatie (1,12%) en Chinese populatie (1,52%) aanzienlijk is, terwijl in Westerse populaties deze mutatie nageenog afwezig is.⁴

Naast bovengenoemde mutaties waaronder de founder-mutatie c.796C>T, zijn in de jaren nadien nog andere mutaties in *SERPINB7* beschreven



Figuur 3. Witverkleuring en sponsachtige verandering (links) na het onderdompelen in lauwwarm water.

in de Aziatische bevolking te weten: c.455G>T, c.650_653del, c.122_127del en c.522dupT.^{5,7} De founder-mutatie werd in de hier beschreven patiënt compound heterozygoot aangetoond met de c.522dupT-mutatie.

Het *SERPINB7*-gen codeert voor een eiwit behorend tot de groep van intracellulaire serpine's. Dit zijn serineprotease-inhibitoren. Serpine's beschermen cellen tegen exogene en endogene protease-gemedeerde schade door inhibitie van deze proteasen. Voor de protease-inhibitoire activiteit moet een reactie-site gevormd worden in het eiwit die een irreversibele binding aangaat met het target-protease. Het centrum van deze actieve-site wordt gecodeerd door aminozuur 347 en 348 binnen het *SERPINB7*-eiwit. Bij pathogene mutaties is deze regio afwezig of verstoord. In de meeste gevallen wordt er een gemuteerd, verkort eiwit gevormd waarin deze hele regio (gecodeerd door aminozuur 331 t/m 352) ontbreekt. De actieve-site kan zich niet vormen en het gemuteerde eiwit kan hierdoor niet binden aan het protease dat geremd moet worden. Door deze disfunctie van *SERPINB7* in de epidermis (expressie in stratum corneum en stratum granulosum) is er een overactivatie van proteasen in de keratinocyten leidend tot een toegenomen permeatie van water in het stratum corneum. Klinisch uit zich dit als een sponsige verandering van de huid na contact met water gedurende enkele minuten. Dit kenmerk is een klinisch diagnosticum voor het stellen van de diagnose PPKN.

PPKN kent weinig fenotypische heterogeniteit en wordt gekenmerkt door scherp begrensd erytheem en hyperkeratose, dat zich uitstrekt over het dorsum van de handen en voeten, de binnenzijde van de polsen, enkels en het Achillespees gebied. Ook andere gebieden waar er sprake is van chronisch mechanische stress zoals ellebogen en knieën kunnen aangedaan zijn. Tevens is er vaak sprake van palmoplantaire hyperhidrose met hiermee gepaard gaand het frequenter voorkomen van dermatomycosen. Omdat PPKN een autosomaal recessieve aandoening



ning is, zijn zowel mannen als vrouwen even vaak aangedaan. Er is geen sprake van seizoensgebonden verandering.

Verschijselen van PPKN kunnen aanwezig zijn vanaf de geboorte maar kunnen ook gedurende de vroege kindertijd verschijnen. Hoewel de meeste patiënten al voor de schoolleeftijd verschijnen, hebben, zijn er ook cases beschreven waarbij de eerste klachten pas op tienerleeftijd manifest worden. Het beeld is niet progressief na de puberteit, in tegenstelling tot andere palmoplantaire keratodermieën, zoals mal de Meleda.⁸

Genezing is niet mogelijk, symptoomgerichte ondersteunende therapie bestaat uit emolliëns en middelen tegen hyperhidrosis. Bij forse hyperkeratose kunnen keratolytica worden overwogen.

LITERATUUR

1. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*: JDDG 2016;14(2):123-39; quiz 40.
2. Hamm H, Happle R, Butterfass T, Traupe H. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vorner: is it the most frequent type of hereditary palmoplantar keratoderma?

3. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, et al. Mutations in *SERPINB7*, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *American journal of human genetics* 2013;93(5):945-56.
4. Qiu M, Zou XB. Progressive Nagashima-type palmoplantar keratosis in a Chinese patient with recurrent c.796C>T mutation in *SERPINB7*. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2017;83(1):136.
5. Yin J, Xu G, Wang H, Zhao J, Duo L, Cao X, et al. New and recurrent *SERPINB7* mutations in seven Chinese patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis. *The Journal of investigative dermatology* 2014;134(8):2269-72.
6. Mizuno O, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Ohguchi Y, Fujita Y, et al. Highly prevalent *SERPINB7* founder mutation causes pseudodominant inheritance pattern in Nagashima-type palmoplantar keratosis. *The British journal of dermatology* 2014;171(4):847-53.
7. Zhang J, Zhang G, Ni C, Cheng R, Liang J, Li M, et al. Nagashima-type palmoplantar keratosis in a Chinese Han population. *Molecular medicine reports* 2016;14(5):4049-54.
8. Kabashima K, Sakabe J, Yamada Y, Tokura Y. "Nagashima-type" keratosis as a novel entity in the palmoplantar keratoderma category. *Archives of dermatology* 2008;144(3):375-9.

SAMENVATTING

We presenteren een 15-jarige jongeman met een middels genetisch onderzoek bewezen palmoplantaire keratodermie type Nagashima (PPKN). Dit is een autosomaal recessieve niet-syndromale vorm van diffuse palmoplantaire keratodermie met een herkenbaar fenotype die met name voorkomt binnen Japanse en Chinese populaties. PPKN berust op *SERPINB7*-mutaties waarbij een founder effect bestaat voor specifieke mutaties in deze populaties.

TREFWOORDEN

palmoplantaire keratodermie – Nagashima

SUMMARY

We describe a 15 year old patient diagnosed with Nagashima-type palmoplantar keratoderma (NPPK). NPPK is an autosomal recessive nonsyndromic diffuse palmoplantar keratosis mainly found in Japanese and Chinese populations. NPPK is caused by mutations in the *SERPINB7* gene, in which prevalent mutations exert a founder effect in these particular populations.

KEYWORDS

palmoplantar keratoderma – Nagashima

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Ichthyosis vulgaris met populatiespecifieke filaggrine (FLG) mutaties

J.M.K. Clabbers¹, S.R.P. Dodemont², M. van Geel³, P.M. Steijlen⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina ziekenhuis, Eindhoven

³ Moleculair geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

J.M.K. Clabbers

E-mail: julia.clabbers@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen een 17-jarige patiënt die sinds de kindertijd bekend is met constitutioneel eczeem. Sinds een maand is er toename van het eczeem met veel jeukklachten waardoor hij de huidlaesies openkrabt. Behandeling met eenmaal daags cetomacrogol-zalf, eenmaal daags cetomacrogolcrème, eenmaal daags hydrocortisoncrème en eenmaal daags 5 mg

desloratadine p.o. had onvoldoende effect. Patiënt doucht één keer per week enkel met water. Patiënt is bekend met meerdere inhalatie- en voedselallergieën (onder andere huisstofmijt, gras- en boom-pollen, honden, katten en pinda's). Zijn overige voorgeschiedenis vermeldt PDD-NOS. Behoudens een omphalocèle bij geboorte waren geen bijzonderheden rondom de zwangerschap en bevalling; er was met name geen sprake van een collodion. De familieanamnese is negatief voor atopie.

Dermatologisch onderzoek

Bij een huidtype V volgens Fitzpatrick was sprake van een uitgebreide xerosis cutis en squamæ en op romp en extremiteiten gepaard gaande met confluërende erythemateuze plaques en lichenificatie. Aan de onderbenen zagen we uitgebreide deels gele crusteuze plaques met craquelé aspect en gepaard gaande met rhagaden. Met name door het beeld aan de onderbenen werd gedacht aan een ichthyosis.

Aanvullend onderzoek

Genetische diagnostiek werd ingezet. Sanger-sequentieanalyse van het steroidsulfatase gen voor X-gebonden recessieve ichthyosis toonde geen pathogene mutaties. Verder onderzoek naar de in West-Europa frequent voorkomende filaggrine (FLG) mutaties voor ichthyosis vulgaris toonde tevens geen afwijkingen. In verband met de moeilijke DNA-samenstelling van het FLG-gen konden vooralsnog alleen deze specifieke mutaties geanalyseerd worden. Omdat patiënt een oorspronkelijk Aziatische komaf heeft, gaven de in Europa bekende mutaties ons echter onvoldoende informatie over het al dan niet aanwezig zijn van een filaggrine mutatie. Sinds korte tijd beschikken wij in het Maastricht UMC+ over een nieuwe methode om het volledige FLG-gen te analyseren, gebruikmakend van 'single molecule Molecular Inversion Probes' (smMIPs) en 'Next Generation Sequencing' (NGS). Middels deze technieken werden bij de patiënt alsnog twee pathogene mutaties gevonden, betreffende c.6950_6957del8 en c.7945delA (NCBI RefSeq: NM_002016.1). De gevonden mutaties werden vervolgens bevestigd met Sanger-



Figuur 1 en 2. Diffuus over de romp en bovenste extremiteiten zagen wij een droge, schilferende huid met confluërende erythemateuze plaques en lichenificatie.

sequenceanalyse. De mutaties zijn reeds eerder beschreven in de Chinese populatie.^{1,2}

Diagnose

Ichthyosis vulgaris met een uitgebreid en deels geïmpetiginiseerd constitutioneel eczeem.

Beleid en beloop

Patiënt werd behandeld met een kuur flucloxaciline driemaal daags 500 mg p.o. gedurende 7 dagen, vaseline-paraffinezalf tweemaal daags, betamethasonzalf eenmaal daags gedurende 4 dagen per week en tacrolimus 0,1% zalf eenmaal daags gedurende 3 dagen per week. Hiermee werden de exacerbatie van het eczeem en de secundaire impetiginisatie op dat moment adequaat behandeld. Desondanks bleef de xerosis cutis aanwezig en het eczeem matig actief.

BESPREKING

In 2006 ontdekte men de belangrijke rol van het filaggrine gen in het ontstaan van ichthyosis vulgaris (OMIM 146700).³ In datzelfde jaar vond men ook een sterke associatie tussen filaggrine mutaties en constitutioneel eczeem, waarmee de genetische verklaring was gevonden voor het vaak voorkomen van constitutioneel eczeem bij patiënten met ichthyosis vulgaris.⁴ Ongeveer 30-50% van de patiënten met ichthyosis vulgaris heeft bijkomend constitutioneel eczeem. Andersom heeft circa 8% van de patiënten met constitutioneel eczeem het klassieke fenotype van een ichthyosis vulgaris.⁵ In de hierop volgende jaren is een sterke associatie gevonden tussen filaggrine mutaties en andere atopische aandoeningen, waaronder allergische rhinitis en astma. Inmiddels zijn in verschillende populaties filaggrine mutaties onderzocht. Enkele daarvan zijn populatiespecifiek en frequent aanwezig in Europa en Azië.

Filaggrine ('filament-aggregating protein') speelt een belangrijk rol in de terminale differentiatie van de epidermis. Profilaggrine is de voorloper van filaggrine en is een belangrijk component in de keratohyaline granulae in het stratum granulosum. Het niet-functionele profilaggrine wordt gedurende het differentiatieproces van de keratinocyten door proteolyse omgezet naar meerdere actieve filaggrine eiwitten. Deze filaggrine eiwitten zorgen voor het samenklonteren van het cytoskelet in de granulaire cellen, waardoor deze cellen in elkaar vallen tot vlakke kernloze squamae. Het gecollabeerde cytoskelet wordt onderdeel van de 'cornified cell envelope': de fysieke barrierefunctie van het stratum corneum. Allergenen kunnen hierdoor minder goed doordringen in de huid. In het stratum corneum worden degradatieproducten van filaggrine enzymatisch omgezet tot onderdeel van de 'natural moisturizing factors (NMFs)'.^{1,6} De NMFs voorkomen transepidermaal waterverlies en houden de fysiologische pH-waarde van de huid intact.⁷

Bij deficiëntie van filaggrine leidt afname van de hoeveelheid NMFs tot xerosis cutis en bacteriële



Figuur 3 en 4. Met name aan de ventrolaterale zijde van de onderbenen zagen wij forse gelichenificeerde plaques met uitgebreide rhagaden en bruingele crustae.

overgroei van *Staphylococcus aureus* ten gevolge van stijging van de pH-waarde.⁷ Deze verminderde expressie van filaggrine is bij patiënten met ichthyosis vulgaris zichtbaar door reductie dan wel afwezigheid van keratohyaline granulae bij histopathologisch en electronenmicroscopisch onderzoek van het stratum granulosum. De verminderde aankleuring van filaggrine werd middels immunohistochemisch onderzoek aangetoond zowel bij patiënten met ichthyosis vulgaris als met constitutioneel eczeem.^{3,8} Ook de NMFs in het stratum corneum, die vanuit het profilaggrine wordt aangemaakt, is significant verminderd bij patiënten met filaggrine null-mutaties.⁹ Patiënten met loss-of-function (null) filaggrine mutaties hebben een jongere beginleeftijd en slechtere prognose van constitutioneel eczeem (5-6 keer hogere kans op het ontstaan voor de leeftijd van 2 jaar en 2,5 keer hogere kans op een ernstige vorm).^{1,10} Tevens hebben zij significant meer huidinfecties ten opzichte van patiënten met constitutioneel eczeem zonder filaggrine mutatie (gemiddeld 5 episoden per jaar tegenover 1 episode per jaar). Dit verhoogde risico is ook aanwezig bij patiënten met filaggrine mutaties en een relatief mild eczeem. Dit toont aan dat het barrièredefect op zichzelf van groot belang is voor het risico op secundaire infecties dan de activiteit van het eczeem.⁷

Het humaan profilaggrine gen bestaat uit 3 exonen. Het is onderdeel van het 'epidermal differentiation complex' (EDC) gelegen op chromosoom 1q21.¹¹ Tot op heden zijn 85 unieke filaggrine mutaties beschreven in de literatuur.¹² Er is een duidelijk onderscheid in het spectrum van filaggrine mutaties tussen verschillende bevolkingsgroepen, waarbij voornamelijk over de Europese en Aziatische bevolking wordt gerapporteerd. Dit spectrum bestaat uit zowel populatiespecifieke als familiespecifieke mutaties. De mutaties c.1501C>T (p.Arg501*) en c.2282_2285del4 zijn het meest voorkomend in Europa en vormen circa 80% van

de in Europa voorkomende filaggrine mutaties.^{3,13,14} In Japan zijn de mutaties c.7661C>G (p.Ser2554*), c.8666_8667delinsGA (p.Ser2889*), c.9887C>A (p.Ser3296*) en c.3321delA het meest frequent gerapporteerd.¹⁵ Onder de Chinese populatie is het aantal gerapporteerde filaggrine mutaties zeer hoog, echter hiervan zijn negen specifieke mutaties het meest voorkomend (c.1217C>G (p.Ser406*), c.1249insG, c.3321delA, c.4544C>A (p.Ser1515*), c.6950_6957del8, c.7249C>T (p.Gln2417*), c.7264G>T (p.Glu2422*), c.7945delA en c.12919C>T (p.Arg4307*)).^{2,6,14} Slechts een beperkt aantal mutaties is bij meerdere bevolkingsgroepen beschreven. Mogelijk kan een deel hiervan door migratie verklaard worden. Dragerschapfrequentie van specifieke filaggrine mutaties wordt gerapporteerd tussen de 3,7% (Japans) en 9% (Iers).^{16,17} De overerving van filaggrine mutaties is semidominant. Dit houdt in dat heterozygote mutaties een intermediair fenotype kunnen veroorzaken. Patiënten met homozygote en compound heterozygote mutaties hebben een relatief ernstig fenotype en nagenoeg allen zullen eczeem ontwikkelen. Heterozygote dragers hebben een beduidend verminderde, maar wel nog aanwezige, filaggrine expressie en hebben een milder huidbeeld met een matig verhoogd eczeem risico. In de 'gezonde' populatie varieert de filaggrine expressie in de epidermis met circa 10%. Mensen met 90 tot 100% van de normale hoeveelheid filaggrine hebben een licht verhoogd risico op eczeem, terwijl mensen met 100 tot 110% mogelijk lichte protectie hebben tegen dit ziektebeeld. De penetrantie bij heterozygote mutaties wordt geschat rond de 83-90%.^{3,13,17}

De behandeling van ichthyosis vulgaris bestaat uit wasadviezen en het frequent gebruik van emollientia, eventueel met toevoeging van hygroscopische (wateraantrekkend, zoals ureum) of keratolytische (ontschilferend, zoals salicylzuur) stoffen. Actieve eczeemlaesies kunnen worden behandeld met topische corticosteroïden, topische calcineurine inhibitoren, teerpreparaten en lichttherapie. Ernstige gevallen kunnen behandeld worden met retinoïden p.o. Onderzoek heeft aangetoond dat koolteer de expressie van filaggrine in de huid bij patiënten met constitutioneel eczeem significant verhoogt, wat mogelijk leidt tot een verbeterde barrièrefunctie van de huid.¹⁸

Bij de door ons gepresenteerde patiënt was klinisch sprake van een ichthyosiform huidbeeld met een geëxacerbeerd eczeem. Genetisch onderzoek toonde compound heterozygote mutaties in het filaggrine gen, namelijk c.6950_6957del8 en c.7945delA. Bij de initiële testronde werden geen afwijkingen gevonden, omdat naar in Europa voorkomende mutaties werd gezocht. Gezien de verscheidenheid aan filaggrine mutaties tussen verschillende etnische populaties, is het van groot belang het genetisch onderzoek te richten op mutaties in het volledige FLG-gen. Middels nieuw geïntroduceerde FLG-diagnostiek die gebruikmaakt van smMIPs en

NGS kon het volledige gen geanalyseerd worden en was het mogelijk bij de patiënt alsnog de uit de Chinese populatie afkomstige mutaties aan te tonen. Hiermee kon de diagnose ichthyosis vulgaris bevestigd worden. Beide ouders zijn heterozygoot voor een FLG-mutatie, maar zijn asymptomatisch, waaruit blijkt dat dragerschap niet altijd geassocieerd is met kliniek (onvolledige penetrantie). Introductie van mutatieanalyse voor het volledige FLG-gen geeft meer inzicht in de distributie tussen populatie- en familiespecifieke filaggrine mutaties en verbetert de diagnostiek voor patiënten met ichthyosis vulgaris en/of met een atopische constitutie.

LITERATUUR

1. Zhang H, Guo Y, Wang W, Shi M, Chen X, Yao Z. Mutations in the filaggrin gene in Han Chinese patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2011;66(3):420-7.
2. Chen H, Ho JC, Sandilands A, Chan YC, Giam YC, Evans AT, et al. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(7):1669-75.
3. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature genetics* 2006;38(3):337-42.
4. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics* 2006;38(4):441-6.
5. Fartasch M, Diepgen TL, Hornstein OP. Atopic dermatitis-ichthyosis vulgaris-hyperlinear palms-an ultrastructural study. *Dermatologica* 1989;178(4):202-5.
6. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *The British journal of dermatology* 2010;162(3):472-7.
7. Cai SC, Chen H, Koh WP, Common JE, Bever HP van, McLean WH, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* 2012;166(1):200-3.
8. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Archives of dermatological research* 1996;288(8):442-6.
9. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, Jongh CM de, Thio HB, Campbell LE, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(8):2117-9.
10. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121(4):872-7.e9.
11. Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L, et al. Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *Journal of human genetics* 2003;48(7):390-2.
12. Mutations in FLG. *Human Gene Mutation Database*. 2017.
13. Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4

- in ichthyosis vulgaris. *European journal of human genetics: EJHG* 2007;15(2):179-84.
14. Chen H, Common JE, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CS, et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *The British journal of dermatology* 2011;165(1):106-14.
 15. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, et al. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(6):1436-41.
 16. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H. FLG mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. *The British journal of dermatology* 2009;161(6):1387-90.
 17. McLean WH. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *The British journal of dermatology* 2016;175 Suppl 2:4-7.
 18. Bogaard EH van den, Berghoer JG, Vonk-Bergers M, Vlijmen-Willems IM van, Hato SV, Valk PG van der, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *The Journal of clinical investigation* 2013;123(2):917-27.

SAMENVATTING

Filaggrine ('filament-aggregating protein') speelt een essentiële rol in de terminale differentiatie van de epidermis. Het vormt een belangrijke barrièrefunctie van de huid en voorkomt transepidermaal waterverlies en het doordringen van allergenen in de huid. Het humaan profilaggrine gen bestaat uit drie exonen en is gelegen op chromosoom 1q21. Tot op heden zijn 85 unieke filaggrine mutaties beschreven in de literatuur. Met name de West-Europese en Aziatische populatie is onderzocht. Er is een duidelijk onderscheid in het spectrum van filaggrine mutaties tussen verschillende bevolkingsgroepen, kennis over de afkomst van de patiënt is daarom van groot belang voor het inzetten van gendiagnostiek. Homozygote en compound heterozygote mutaties veroorzaken een relatief ernstig fenotype van ichthyosis vulgaris, terwijl heterozygote dragers over het algemeen een mild huidbeeld vertonen. Patiënten met constitutioneel eczeem en een filaggrine mutatie hebben een significant jongere beginleeftijd van een relatief ernstiger eczeem, met een hogere kans op secundaire infecties. Wij presenteren een patiënt met een uitgebreid eczeembeeld en secundaire impetiginisatie, die bij genetisch onderzoek met behulp van smMIPs ('single molecule Molecular Inversion Probes') en NGS ('Next Generation Sequencing') twee pathogene filaggrine mutaties bleek te hebben: c.6950_6957del8 en c.7945delA.

TREFWOORDEN

ichthyosis vulgaris – filaggrine gen – mutatie – constitutioneel eczeem

SUMMARY

Filaggrin ('filament-aggregating protein') plays an essential role in the terminal differentiation of the epidermis. It forms an important barrier function of the skin preventing transepidermal water loss and penetration of allergens into the skin. The human profilaggrin gene consists of three exons, located on chromosome 1q21. At present, 85 unique filaggrin mutations are described in the literature. Especially the West-European and Asian population have been subject to investigation. There is a clear distinction in the spectrum of filaggrin mutations between different ethnic populations. Therefore knowledge of a patient's ancestry is very important for genetic testing. Homozygote and compound heterozygote mutations cause a relatively severe phenotype of ichthyosis vulgaris. Heterozygote mutation carriers generally show a milder form of ichthyosis vulgaris. Patients with atopic dermatitis and a filaggrin mutation are significantly younger and have a relatively more severe eczema with an increased incidence of secondary infection. We present a patient with an extensive eczema and secondary bacterial impetiginisation. Mutational analysis using NGS (Next Generation Sequencing) and smMIPs (single molecule Molecular Inversion Probes) revealed two pathogenic filaggrin mutations: c.6950_6957del8 and c.7945delA.

KEYWORDS

ichthyosis vulgaris – filaggrin gene – mutation – atopic dermatitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Groot infantiel hemangioom in het gelaat

E. Burkink¹, L. van Delft², C.J.M. van de Vleuten³, I.F. Nagtzaam⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc/Hecovan, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

E. Burkink

E-mail: esther.burkink@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese en dermatologisch onderzoek

Een gezonde à terme geboren jongen met geboortegewicht van 2915 gram presenteerde zich met vanaf de geboorte een livide macula met diffuus teleangiëctastieën op de rechterzijde van het gelaat (figuur 1a). Oraal waren er geen afwijkingen, op de rest van het lichaam waren er geen cutane afwijkingen en er was klinisch geen asymmetrie van spieren of botten.



Figuur 1a. Bij geboorte.

De verkleuring verergerde bij huilen. Er waren verder geen complicaties tijdens zwangerschap of geboorte, moeder was 36 jaar bij de geboorte van de patiënt. Er was een negatieve familieanamnese voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties. De macula veranderde in de dagen hierna, werd donkerder en vuriger.

Diagnose

We diagnosticeerden de huidafwijking klinisch als een segmentaal infantiel hemangioom.

Aanvullend onderzoek

Vanwege de uitgebreidheid hebben wij collega's van het Radboudumc expertisecentrum voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties HECOVAN gecontacteerd. Patiënt werd daar eenmalig gezien en vanwege de grootte en locatie in het gezicht moest gedacht worden aan een PHACE-syndroom; dit werd uitgesloten middels aanvullende onderzoek. MRI/MRA door de kinderneuroloog liet normale anatomie van het brein zien en normale vascularisatie, echografie liet geen coarctatie van de aorta of andere deformiteiten zien, en oogheelkundige evaluatie liet eveneens geen afwijkingen zien. De kno-arts zag aan de neus- en mondmucosa geen bijzonderheden.

Beleid en beloop

Op de leeftijd van zeven dagen ontstond ulceratie van de bovenlip en het hemangioom werd dikker ter plaatse van de periorbitale regio. Om verdere progressie en misvorming te voorkomen werd tijdens ziekenhuisopname gestart met behandeling van propranolol. Voorafgaand werd patiënt gezien door de kinderartsen waar bloeddruk, pols, saturatie en glucosemetingen werden gedaan. Er werd gestart op de leeftijd van elf dagen (figuur 1b) met propranolol in de dosis van 2,25 mg per dag (0,75 mg/kg/dag) verdeeld over drie doses tijdens voedingen. Daarnaast werd systemisch amoxicilline/clavulaanzuur gegeven om secundaire infectie van de ulceratie te voorkomen en lokaal vaseline-zinkoxidecrème ter bescherming van de huid. In vijf dagen werd de dosis propranolol langzaam opgehoogd naar 3 mg/kg/dag in drie doseringen zonder bijwerkingen waarop patiënt uit het ziekenhuis ontslagen kon worden. De ulceratie verbeterde binnen enkele weken. Bij poliklinische controle vier maanden later was het hemangioom duidelijk lichter van kleur.



Figuur 1b. 7 dagen na starten met propranolol en figuur 1c. op leeftijd van 11 maanden.

Ouders bemerkten geen bijwerkingen bij de propranolol. De dosering werd tussendoor aangepast bij stijgend lichaamsgewicht. Momenteel op leeftijd van 11 maanden (figuur 1c) zijn vooral teleangiëctasieën aanwezig en boven de bovenlip nog actief hemangioom waardoor we momenteel nog continueren met de propranolol.

BESPREKING

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende benigne tumoren bij kinderen. Deze vasculaire tumoren komen bij gemiddeld 5-10% van de kinderen voor. De meeste zijn niet zichtbaar bij de geboorte maar ontwikkelen zich in de eerste paar dagen tot maanden na de geboorte.^{1,2} Precursorleasies van IH worden bij zo'n 65% van de kinderen met IH gezien.³ Risicofactoren voor het ontwikkelen van een IH zijn laag geboortegewicht, prematuriteit, vrouwelijk geslacht, tweelingen en oudere maternale leeftijd.⁴

Het natuurlijk beloop van een IH is een snelle groeifase van vier maanden gevolgd door een langzamere groeifase tot twaalf maanden. 80% van alle IH bereikt hun maximale grootte op een leeftijd van vier maanden. Na afronden van de groeifase, na 9-12 maanden, gaan de IH in regressie of involutie. Volledige involutie is bij zo'n 80% bereikt na vier jaar.⁵ Hierbij is het belangrijk op te merken dat volledige involutie niet een 'normale' huid betekent; bij de helft van deze patiënten zijn er littekens, atrofie, teleangiëctasieën of zogenaamde fibrofatty-weefsel zichtbaar; dit is zachte weke huid.²

De meeste IH zijn solitair aanwezig en kunnen in drie subtypes worden onderverdeeld: superficieel, diep subcutaan of een combinatie van deze twee. Een superficieel IH, of aardbeivlek, is een vurige rode licht verheven papel, plaque of nodus. Diepere IH zijn huidkleurige of livide noduli, soms met centraal teleangiëctasieën. De combinatievari-

ant heeft karakteristieken van beide subtypes.² Voorkeursplaatsen zijn het hoofd-halsgebied (60%), romp (25%) en de extremiteiten (15%).¹

In de meeste gevallen is een klinische diagnosestelling voldoende. Soms is een IH een cutaan stigma van uitgebreidere problematiek en moet een onderliggend syndroom worden uitgesloten. Hieraan moet gedacht worden bij grotere en/of segmentale IH in het gelaat of luiergebied. Een belangrijk en niet ongewoon spectrum van anomalieën is het PHACE-syndroom, dit is een neuro-cutane aandoening. PHACE is het acroniem voor: posterior fossa and other brain malformations; hemangioma; arterial anomalies of cervical and cerebral vessels; cardiac defects (such as aortic coarctation); and eye anomalies. In sommige gevallen wordt een 'S' toegevoegd die staat voor 'sternal defects' of 'supra-umbilical raphe'. Patiënten met een groot IH in het gelaat of scalp moeten beeldvormend onderzoek ondergaan van het hoofd, nek en borst, daarnaast moest oogheeskundige onderzoek verricht worden, om het PHACE uit te sluiten.⁶⁻⁹

Snelle groeiende IH in de proliferatiefase worden eerder ulceratief. Deze complicatie kan leiden tot pijn, bloedingen, littekenvorming, secundaire infectie en zelfs tot permanente functionele beschadiging. Andere complicaties die kunnen voorkomen zijn gerelateerd aan de locatie van het IH zoals periorbitaal gelokaliseerde IH-oogproblemen als amblyopie, ptosis en strabismus kan geven.^{10,11} De meeste IH zijn ongecompliceerd en behoeven geen therapie vanwege hun self-limiting natuurlijk beloop. Behandeling wordt aanbevolen voor IH die door snelle groei en ulceratie, in het gelaat mogelijk misvorming en/of functionele schade zullen.^{1,2}

De huidige gouden standaardbehandeling voor IH met (mogelijke) complicaties is systemische behandeling middels de bètablokker propranolol. Sinds

de toevallige ontdekking van de effectiviteit van propranolol in 2008 zijn er meerdere onderzoeken verricht naar deze non-selectieve bètablokker.^{10,12,13} Sinds 2014 is propranolol FDA goedgekeurd voor de behandeling van gecompliceerde IH en is sindsdien ook eerstekeuzebehandeling in Nederland. Vóór 2008 waren de behandelingen intralesionale of systemische corticosteroïden, imiquimod, chemotherapeutische agents zoals vincristine en α -interferon, lasertherapie, chirurgie of een combinatie van bovenstaande.¹

Propranolol heeft een effect op zowel β_1 - als β_2 -receptoren, maar het werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd. Mogelijk is het een combinatie van: 1. vasoconstrictie, 2. afgenomen expressie van angiogenetische factoren zoals basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) en Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), 3. apoptose van endotheliale cellen veroorzaakt bij hypoxie en suppressie van Glucose Transporter Type 1 (GLUT1), die een belangrijke marker is voor IH, en 4. inhibitie van het renine-angiotensine aldosteron-systeem (RAAS) die verdere proliferatie voorkomt.^{1,2,10} Bijwerkingen als hypotensie, bradycardie, hyperkaliëmie, bronchospasme en hypoglycemie blijken weinig voor te komen. Nachtelijke onrust, gastro-intestinale problemen en koude extremiteiten komen vaker voor.^{1,2,13} Eerder werd propranolol klinisch opgestart, echter verschuift dit nu steeds meer naar een poliklinische initiatie.^{2,14} Momenteel wordt de laatste hand gelegd aan een consensusdocument voor de behandeling van IH, opgesteld door de vier erkende expertisecentra in Nederland, als update van de richtlijn uit 2013 (<http://hevas.eu/wp-content/uploads/2015/04/Richtlijnen-voor-de-behandeling-van-hemangiomen-2013.pdf>).^{14,15}

Daarom hebben wij nu de huidige richtlijn van de Hecovan-werkgroep gevolgd. Geadviseerd wordt om te starten met propranolol voor de leeftijd van 2-4 maanden omdat het IH dan nog in de proliferatieve fase is en zo het beste misvormingen kunnen worden voorkomen. Daarom wordt ook aanbevolen tot de leeftijd van 9-18 maanden te continueren, met gemiddelde behandelingsduur van 12 maand. Voorafgaand aan behandeling worden mogelijke pulmonale en cardiale aandoeningen uitgesloten. Aangezien jonge kinderen vatbaarder zijn voor hypoglycemieën is het controleren van serum glucose voorafgaand geïncorporeerd in onze richtlijn, hoewel hier wereldwijd geen consensus over is.^{15,16} Daarnaast adviseren wij bij patiënten zoals deze casus (gecompliceerde IH en leeftijd jonger dan één maand) voor minimaal drie dagen op te nemen in samenwerking van dermatoloog en kinderarts. Propranololstartdosering is 0,75-1,0 mg/kg/dag verspreid over drie doseringen met reguliere intervallen tussen 5-6 uur. Bijvoorbeeld 7 uur, 13 uur en 17 uur tegelijkertijd met voedingen. Indien dit niet goed verdragen wordt kan afgeweken worden en langzamer ophogen in 5-7 dagen. Vlak voorafgaand en 30 minuten na toediening moeten vitale functies (bloeddruk en pols) gemoni-

tord worden middels telemetrie.¹⁵ Tijdens behandeling moet regelmatig gecontroleerd worden voor symptomen van hypoglycemieën (zoals tachycardieën, honger, zweten, trillen of ernstige symptomen van hersenglucozetekort zoals lethargie, stupor, aanvallen, apneu, hypothermie en bewustzijnsverlies).¹⁵

Idealiter vindt follow-up plaats één maand na start van de behandeling en hierna elke 6 weken. Op geleide van het stijgende lichaamsgewicht, klinische verbetering en bijwerkingen wordt tot de leeftijd van negen maanden de dosis opgehoogd. Poliklinische controle houdt in inspectie van het hemangioom voor tekenen van progressie of involutie; hierbij wordt fotografische documentatie aanbevolen.² Daarnaast moeten ouders geïnstrueerd worden over mogelijke bijwerkingen of complicaties zoals eerder beschreven en/of allergische reacties op propranolol. Hierbij moet ook dosisaanpassing overwogen worden.¹⁵⁻¹⁸

CONCLUSIE

Overweeg bij gecompliceerde IH vroege start met propranolol. Vaak is er meer doctors- dan patients-delay: vanwege het over het algemeen gunstige beloop van IH worden ouders soms ten onrechte gerustgesteld, zelfs bij ernstige symptomen zoals ulceratie of (dreigende) functionele problematiek. Zoals in de gepresenteerde casus werd gestart op de leeftijd van elf dagen vanwege ulceratie bij de lip met hierbij het risico op korte termijn van voedingsproblemen en op lange termijn verdere deformiteiten. Het hemangioom werd vlakker en lichter, hoewel littekenvorming niet voorkomen kon worden. Teleangiëctasieën zullen niet geheel wegtrekken met propranolol maar kunnen in de toekomst eventueel behandeld worden met lasertherapie indien ouders of patiënt dit wensen.¹⁷ Binnenkort zal een Nederlands consensusdocument voor IH-behandeling, opgesteld door de vier Nederlandse expertisecentra in samenwerking met patiëntenvereniging HEVAS (www.hevas.eu), worden gepresenteerd.

LITERATUUR

1. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011;96(9):890-3.
2. Hermans DJ et al. [Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(40):A3482.
3. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012;130(2):e314-20.
4. Munden A et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170(4):907-13.
5. Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017.
6. Metry D et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009;124(5):1447-56.
7. Doesburg MH van et al. Segmental facial hemangio-

- mas and associated structural defects. *J Craniofac Surg* 2009;20(4):1224-7.
8. Garzon MC et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr* 2016;178:24-33 e2.
 9. Chamlin SL et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151(6):684-9, 689 e1.
 10. Hermans DJ et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168(4):837-43.
 11. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138(12):1567-76.
 12. Leaute-Labreze C et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51.
 13. Solman L et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child* 2014;99(12):1132-6.
 14. Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient Use of Oral Propranolol and Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Survey Results and Comparison with Propranolol Consensus Statement Guidelines. *Pediatric Dermatology* 2015;32(2):171-9.
 15. Drolet BA et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40.
 16. Hoeger PH et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):855-65.
 17. Adamic M et al. Vascular lasers and IPLS: guidelines for care from the European Society for Laser Dermatology (ESLD). *J Cosmet Laser Ther* 2007;9(2):113-24.
 18. Martin K et al. Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas: Anticipatory Guidance for Parents and Caretakers. *Pediatric Dermatology* 2013;30(1):155-9.

SAMENVATTING

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende benige (vasculaire) tumoren bij kinderen, maar vanwege hun natuurlijke self-limiting beloop behoeven deze normaliter geen behandeling; in het geval van ulceratie, bloeding of potentiële deformiteiten is behandeling noodzakelijk. Grote segmentale hemangiomen in het gelaat kunnen associaties hebben met het PHACE-syndroom. Hier presenteren we een casus van een jongen met een groot segmentaal IH in het gelaat. Ulceratie, grootte en de locatie waren indicaties voor het starten van propranolol elf dagen na de geboorte tot de dosis van 3 mg/kg/dag in drie doses. Vanwege de locatie en distributie werd een PHACE-syndroom uitgesloten: de patiënt werd gecontroleerd voor mogelijke brein, cardiale en vasculaire malformaties en oogafwijkingen.

Het hemangioom verminderde en op de leeftijd van elf maanden waren er geen bijwerkingen van propranolol of toename van het hemangioom.

Propranolol is een bètablokker, effectief in behandeling van IH. Het werkingsmechanisme is nog niet compleet opgehelderd. We geven een volledige beschrijving van onze aanpak bij de vroege behandeling van propranolol bij dit grote segmentale infantiel hemangioom in het gelaat. Gecomplieerde hemangiomen zoals deze kunnen veilig en effectief behandeld worden met propranolol; vroege behandeling is aan te bevelen om het ontwikkelen van anatomische afwijkingen te voorkomen. Dit geldt vooral bij het voorkomen van afwijkingen van hoogrisicogebieden zoals in het gelaat. Verder onderzoek is noodzakelijk voor het creëren van een uniforme aanpak en een universele richtlijn van de behandeling van hemangiomen met propranolol.

TREFWOORDEN

infantiel hemangioom – vasculaire tumoren – PHACE-syndroom – propranolol

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign (vascular) tumors in infancy but due to their natural self-limiting course do not necessarily need treatment. In case of ulceration, bleeding or potential deformity, treatment is necessary. Large segmental facial hemangiomas may be associated with the PHACE syndrome. We present a case of a boy with a large segmental facial IH. Ulceration, size and location of the IH were indications for starting propranolol eleven days after birth up to a dose of 3 mg/kg/day in three doses. Because of the location and distribution, PHACE syndrome was excluded. The patient was checked for possible brain, cardiac and vascular malformations and visual impairment. The IH improved and at the age of eleven months there were no adverse effects to the propranolol or IH progression.

Propranolol is a beta blocker effective in treating IH. Its working mechanism has not been completely clarified. We provide a detailed description of our approach to the early propranolol treatment for this large segmental facial hemangioma. Complicated hemangiomas as described here can be treated safely and effectively with propranolol. Early treatment is recommended to prevent the development of anatomic deformities and especially to prevent future disfigurement when it is located in a high risk area like the face. Further research is needed to provide consensus and a universal guideline for the treatment of hemangioma's with propranolol. Complicated hemangiomas like the one described here can be treated safely and effectively with propranolol; very early treatment initiation is recommended to prevent the development of anatomic deformities. Especially in order to prevent future disfigurement when it is located in a high risk area like the face. Further research is needed to create a uniform approach and universal guideline for the treatment of hemangioma with propranolol.

KEYWORDS

infantile hemangioma – vascular tumors – PHACE syndrome – propranolol

Laserbehandeling bij morbus Hailey-Hailey

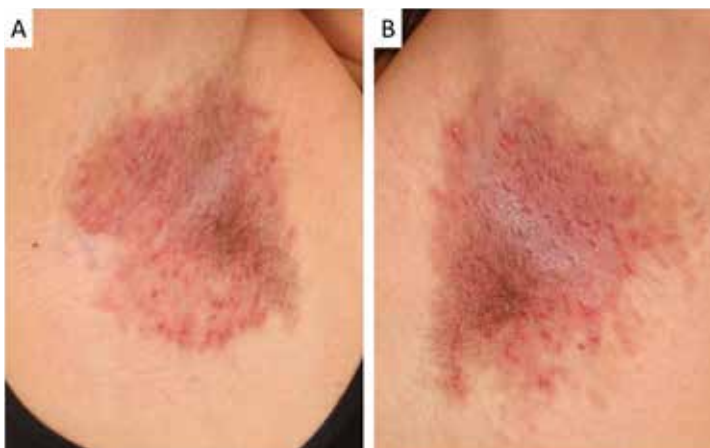
M. Sprengers¹, D. De Coster², A.H.M.M. Arits³, V.L.R.M. Verstraeten³

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ² Student geneeskunde, Universiteit Maastricht, Maastricht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:
V.L.R.M. Verstraeten
E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl

MORBUS HAILEY-HAILEY

Morbus Hailey-Hailey, ook wel pemphigus benignus familiaris chronicus genaamd, is een autosomaal dominante genodermatose die voor het eerst werd beschreven in 1939 door de broers Hugh en Howard Hailey. Deze huidaandoening manifesteert zich voornamelijk tussen het 20^e en 30^e levensjaar. Het betreft een chronische ziekte, gekenmerkt door terugkerende erosies die worden uitgelokt door wrijving, transpiratie, lokale infectie en UV-straling.¹ De erosieve plaques ontstaan met name in de lichaamssplooiën en ter plaatse van de nek.² De initiële huidmanifestaties zijn vaak slappe vesikels op een erythmateuze bodem, die makkelijk kunnen ruptureren en secundair infecteren, met pijnklachten tot gevolg. Uiteindelijk ontstaan uitgebreide erosieve plaques. Genezing gaat vaak gepaard met hyperpigmentatie.³



Figuur 1. Erosieve erythmateuze plaque in de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B) bij een 43-jarige patiënte met M. Hailey-Hailey.

M. Hailey-Hailey wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het *ATP2C1*-gen coderend voor hSPCA1, een ATP-gekoppelde Ca^{2+} -pomp die calcium naar het golgiapparaat transporteert. Een mutatie in het *ATP2C1*-gen resulteert in een verminderde Ca^{2+} -opslag. Normale Golgi Ca^{2+} -levels zijn essentieel voor de verwerking van eiwitten in het golgiapparaat, met name van desmosomale en tight junction-eiwitten.⁴ Afwijkende Ca^{2+} -levels leiden bijgevolg tot acantholyse. Mutatie in deze ATP-gekoppelde Ca^{2+} -pomp verstoort eveneens het cytoskelet en meer bepaald de organisatie van actine stress fibers die bijdraagt aan de acantholyse. Een aandoening verwant aan M. Hailey-Hailey is M. Darier, veroorzaakt door een defect binnen een andere ATP-gekoppelde calciumpomp gecodeerd door het *ATP2A2*-gen. Ca^{2+} -pompen zijn in het gehele lichaam aanwezig en van essentieel belang onder andere voor de hartspierfunctie. Hier betreft het echter andere Ca^{2+} -pompen dan deze die afwijkend zijn in M. Hailey-Hailey en M. Darier waardoor de systemische betrokkenheid in deze ziekten beperkt blijft.³

Naast de kiembaanmutatie zijn er eveneens mozaïekmanifestaties van M. Hailey-Hailey beschreven. De type 1-manifestatie betreft een postzygotische mutatie in plaats van een kiembaanmutatie. De letsels komen segmentaal voor met een ernst vergelijkbaar aan die bij de autosomaal dominante kiembaanvariant. Buiten het betrokken segment is de huid zowel op klinisch als genetisch vlak normaal. De type 2-variant betreft een verlies van heterozygositeit in een patiënt met een autosomaal dominante kiembaanmutatie waardoor beide allelen betrokken worden en de ziekte in het betrokken segment zich ernstiger manifesteert dan in de overige gebieden.^{5,6}

Verschillende behandelingen zijn beschreven, doch deze leveren met name symptoomverlichting of tijdelijke genezing op. Topicale corticosteroïden, al dan niet gecombineerd met lokale antiseptica, zijn de meest gangbare en effectieve aanpak. Intralesionale corticosteroïden zijn eveneens beschreven.³ Net als bij M. Darier zijn orale retinoïden een optie doch niet altijd effectief.⁷ Immunosuppressieve middelen waaronder prednison, dapsone, cyclosporine en methotrexaat worden beperkt ingezet bij ernstige en therapierefractaire M. Hailey-Hailey.³ Waar in het verleden sommige

letsels chirurgisch werden verwijderd, is er heden steeds meer ervaring met dermabrasie en ablatieve lasertherapie waaronder de CO₂ en Er:YAG-laser.³ Ook fotodynamische therapie is beschreven als behandeling bij M. Hailey-Hailey met matige resultaten binnen een zeer kleine patiëntpopulatie.⁸

CASUS

Onze patiënte betreft een 43-jarige dame, bekend met erythemateuze erosieve plaques in de axillae die histopathologisch karakteristiek zijn voor M. Hailey-Hailey (figuur 1). De patiënte ervaart de huidlaesies als pijnlijke brandwonden die haar zowel in dagelijkse activiteiten als tijdens het sporten beperken. Naast de fysieke beperking heeft patiënte ook te kampen met schaamte. Met lokale steroiden wordt de inflammatie reactief op de acantholyse onderdrukt, wat enige verlichting oplevert. Echter bovengenoemde therapie bleek niet afdoende. In ons centrum behandelden we patiënte met ablatieve Er:YAG-laser (2940 nm, Burane, LaserVision, Nederland) onder lokale verdoving op de poliklinische operatiekamer. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de laesies kan deze interventie ook onder algehele narcose op het chirurgisch dagcentrum plaatsvinden. Na de laserbehandeling ontstaat een erosieve plaque ten gevolge van ablatie tot op de reticulair dermis (figuur 2). Als nazorg wordt gewoonlijk fucidine zalf en urgotul verband gegeven. Daarnaast wordt op basis van de anamnese al dan niet profylactisch valaciclovir 500 mg eenmaal daags voorgeschreven gedurende tien dagen ter preventie van een herpesinfectie.⁹ Omdat patiënte meermaals herpes labialis had doorgemaakt, werd valaciclovir gestart.

Eén week na de behandeling is de erosieve plaque reeds volledig geheeld (figuur 3). Zes weken na de behandeling is het betreffende defect volledig hersteld met minimale littekenvorming (figuur 4). Vier maanden na behandeling ziet het litteken er nog fraaier uit, met tot op heden geen aanwijzingen voor recidief (figuur 5).

BESPREKING

Uit de literatuur blijkt ablatieve lasertherapie bij M. Hailey-Hailey een efficiënte behandeling die tot complete dan wel partiële remissie leidt. De meeste studies beschrijven een behandeling met de CO₂-laser, enkele studies hanteren de Er:YAG-laser. In alle gevallen is er een duidelijke winst in kwaliteit van leven. De maximaal beschreven follow-up was een periode van 19 jaar, in de minderheid der gevallen trad recidief op.^{1,5,6,10}

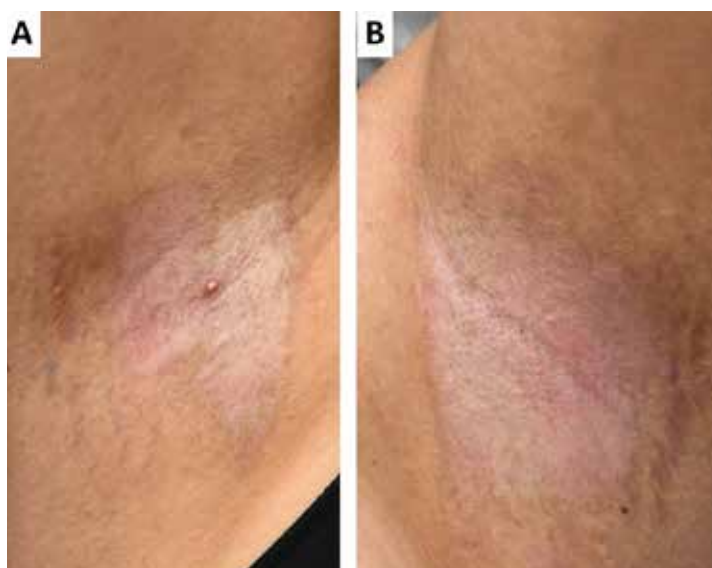
Zowel de CO₂-laser als de Er:YAG-laser kunnen in een volledig (niet-gefractioneerde) ablatieve modus gebruikt worden. De CO₂-laser heeft een golflengte van 10600 nm terwijl de Er:YAG-laser een golflengte heeft van nabij 2940 nm (figuur 6). De Er:YAG-laser reikt dan ook minder diep dan de CO₂-laser, maar belangrijker nog is dat de Er:YAG-laser een



Figuur 2. Erosie in de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B) onmiddellijk na de behandeling met de Er:YAG-laser. Het gehypopigmenteerde gebied op foto A betreft een reeds eerder behandelde proefplek.



Figuur 3. Heling een week na Er:YAG-lasertherapie van de plaque in de linkeraxilla.



Figuur 4. Litteken zes weken na behandeling van de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B).

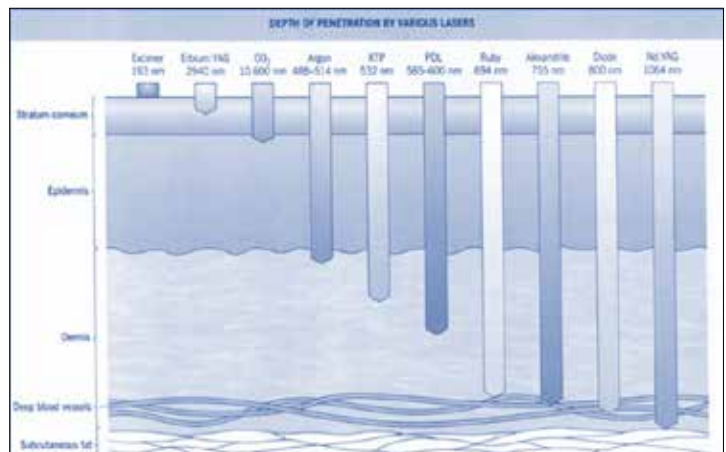
veel hogere absorptiecoëfficiënt voor water heeft vergeleken met de CO₂-laser (figuur 7). Hierdoor gaat er minder warmte naar de diepte. De Er:YAG-laser is daardoor een stuk veiliger en het effect beter te controleren. Dit laatste is zeker van belang bij behandeling van de ledematen alwaar de CO₂-laser makkelijker tot hypertrofische littekens leidt.³ Het is intrigerend hoe ablatie van een M. Hailey-Hailey-plaque kan leiden tot volledige genezing. Mogelijk is dit te herleiden tot de diverse stamcelpopulaties die voor de homeostase en regeneratie van de huid van belang zijn.¹¹ Een drietal stamcelpopulaties zijn beschreven in de huid: de interfolliculaire stamcelpopulatie, de stamcellen aan de isthmus nabij de inmonding van de talgklier in het haarfollikel en een laatste populatie in de 'bulge'-regio aan de basis van de musculus arrector pili (figuur 8). Wanneer we enkel de epidermis en begin van de papillaire dermis middels laserablatie verwijderen, treedt zeer snel een recidief op van de Hailey-Hailey-plaque. Ablatie die iets verder gaat tot op de reticulair dermis, en hierdoor zowel de interfolliculaire als de isthmus stamcelpopulatie treft - doch waarschijnlijk niet de iets dieper gelegen 'bulge'-populatie - is het meest effectief met herstel binnen de twee weken. De 'bulge'-stamcellen zijn normaliter enkel verantwoordelijk voor haarfollikelregeneratie, maar in geval van verwonding kunnen zij tot alle type huidcellen aanleiding geven.¹¹ Mogelijks bevatten deze 'bulge'-stamcellen niet de calciumpomp die betrokken is bij Hailey-Hailey waardoor na laser sanatio optreedt. Om deze hypothese te testen zouden we de 'bulge'-stamcellen moeten isoleren om te kijken of zij de in Hailey-Hailey getroffen calciumpomp hSPCA1 tot expressie brengen. Indien zij deze niet tot expressie brengen is dit een mogelijke verklaring waarom de heling zo snel optreedt en de huidtextuur die ontstaat na laserablatie vrij blijft van recidief.

Wanneer we met laserablatie tot op de reticulair dermis gaan, is de resulterende huidtextuur nog steeds soepel, vergelijkbaar met de omgevende gezonde huid, deels wel gehypopigmenteerd of gehyperpigmenteerd. Ook de haren blijven aanwezig in de gelaserde huidarealen. Patiënten zijn hierdoor zeer tevreden over de grote winst in kwaliteit van leven.

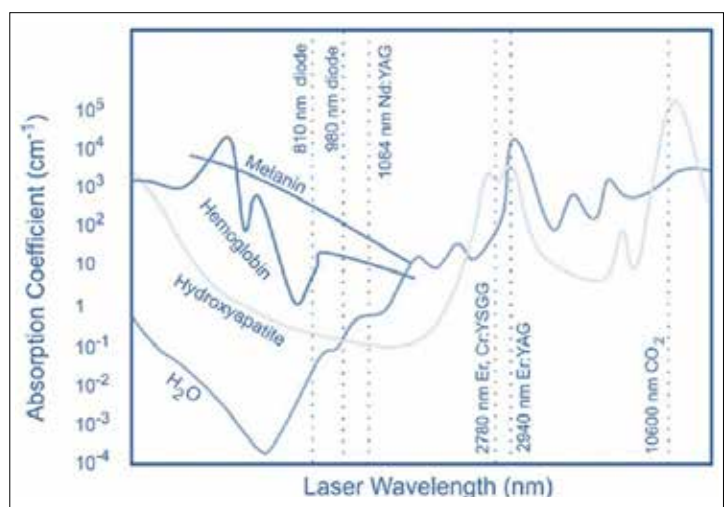
Ablatie kan zowel met de CO₂-laser als de Er:YAG-laser uitgevoerd worden. Echter, gezien de veel hogere absorptie van de Er:YAG-laser in water kan een zeer efficiënte ablatie met minimale warmtetransmissie naar de diepte bereikt worden. Hierdoor is er een minimale kans op storende littekens.³ Concluderend kunnen we stellen dat ablatieve laser het overwegen waard is als behandeling van de hardnekkige erosieve plaques bij M. Hailey-Hailey. In ieder geval ziet onze patiënte het voordeel van een éénmalige behandeling met heling binnen twee weken en een blijvend effect voor minstens een half jaar en hopelijk voor altijd.



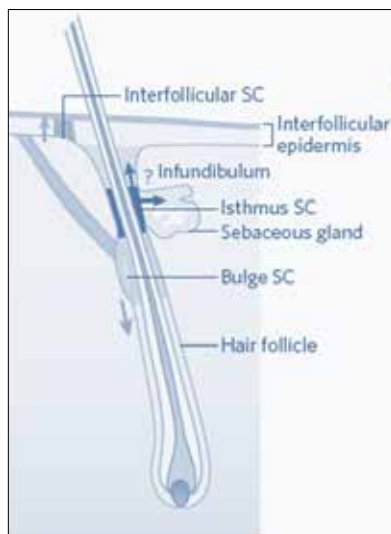
Figuur 5. Soepel en gehypopigmenteerd restlitteken vier maanden na behandeling van de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B).



Figuur 6. Op deze afbeelding wordt de penetratiediepte van de verschillende lasers weergegeven. De Er:YAG-laser heeft een golflengte van 2940 nm, de CO₂-laser een golflengte van 10600 nm. Afbeelding uit Bologna J. Et al, Bologna, 2^e druk.³



Figuur 7. In deze grafiek wordt de absorptiecoëfficiënt van de verschillende lasers voor de verschillende chromoforen weergegeven. De Er:YAG-laser vertoont een veel hogere absorptiecoëfficiënt voor water dan de CO₂-laser. Afbeelding uit Kolahi, J. & Birang, R. CO₂-lasers to destroy defiance of nanobacteria. Dent, 2015.¹²



Figuur 8. Tekening van een doorsnede van een haarfollikel in de huid met daarbij de lokalisatie van de drie voornaamste stamcelpopulaties in de huid: de interfolliculaire stamcelpopulatie (interfollicular SC), de stamcellen aan de isthmus (isthmus SC) nabij de inmonding van de talgklier in het haarfollikel en een laatste populatie in de 'bulge'-regio (bulge SC) aan de basis van de musculus arrector pili. Afbeelding overgenomen uit Blanpain, C. Stem cells: Skin regeneration and repair. *Nature* 464, 686–687, 2010.¹¹

LITERATUUR

1. Pretel-Irazabal M, Lera-Imbuluzqueta JM, Espana-Alonso A. Carbon dioxide laser treatment in Hailey-Hailey disease: a series of 8 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:325-33.
2. Tomaszewska KA, Gerlicz-Kowalczyk Z, Kregiel M, et al. The coexistence of Darier's disease and Hailey-Hailey disease symptoms. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34:180-3.
3. Bolognia J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology: 3th Edition* 2012.
4. Raiko L, Siljamaki E, Mahoney MG, et al. Hailey-Hailey disease and tight junctions: Claudins 1 and 4 are regulated by ATP2C1 gene encoding Ca(2+) /Mn(2+) ATPase SPCA1 in cultured keratinocytes. *Exp Dermatol* 2012;21:586-91.
5. Hochwalt PC, Christensen KN, Cantwell SR, et al. Carbon dioxide laser treatment for Hailey-Hailey disease: a retrospective chart review with patient-reported outcomes. *Int J Dermatol* 2015;54:1309-14.
6. Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Yazdani Abyaneh MA, et al. Laser therapy for the treatment of Hailey-Hailey disease: a systematic review with focus on carbon dioxide laser resurfacing. *Journal of the European Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1045-52.
7. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-82.
8. Alsahli M, Debu A, Girard C, et al. Is photodynamic therapy a relevant therapeutic option in refractory benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease)? A series of eight patients. *The J Dermatolog Treat* 2017:1-5.
9. Lee GH, Kim YM, Lee SY, et al. A case of eczema herpeticum with hailey-hailey disease. *Ann Dermatol* 2009;21:311-4.
10. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999;135:423-7.
11. Blanpain C. Stem cells: Skin regeneration and repair. *Nature* 2010;464:686-7.
12. Kolahi J, Birang R. CO₂ lasers to destroy defiance of nano-bacteria. *Dent Hypotheses* 2015;6(3).

SAMENVATTING

Morbus Hailey-Hailey is een zeldzame acantholytische genodermatose die zich kenmerkt door recidiverende erosies binnen matig scherp omschreven erythematuze plaques, voornamelijk in de lichaamsplooiën. Uitlokkende factoren zijn onder andere warmte, transpiratie en frictie. Patiënten ervaren veel pijnklachten met daarbij beperking in het dagelijks leven. Meerdere lokale en systemische therapieën zijn beschreven doch resulteren meestal in tijdelijke verbetering. Bij ernstige of therapieresistente letsels wordt zelfs chirurgie overwogen. Behandeling met de ablatieve laser kan een alternatief zijn. In de literatuur zijn goede langetermijnresultaten beschreven na behandeling met de Er:YAG-laser en de CO₂-laser. Hier beschrijven we onze resultaten met de Er:YAG-laser (Burane, LaserVision). Onze indexpatiënte meldt een goed resultaat na een eenmalige behandeling met tot op heden geen recidief.

TREFWOORDEN

morbus Hailey-Hailey – pemphigus benignus familiaris chronicus – genodermatose – ATP2C1 – behandeling – Er:YAG-laser

SUMMARY

Hailey-Hailey disease, also referred to as benign familial pemphigus, is a rare genodermatosis that results in painful erosions in erythematous plaques in the skin creases. Heat, sweat and friction usually worsen the disease. Beside pain, morbus Hailey-Hailey also restricts patients activities. Topical or systemic treatment aims to reduce pain and itch, and to prevent flare ups. Ablative laser therapy has been reported to eradicate disease in some cases or cause partial remission in others. Here, we present our results of Er:YAG ablative laser therapy in a patient with Hailey-Hailey disease. Our patient experienced significant improvement with no reported recurrences.

KEYWORDS

Hailey-Hailey disease – benign familial pemphigus – genodermatosis – ATP2C1 – treatment – Er:YAG laser

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

VERENIGINGSNIEUWS

Vorbij de verzekeringsdiscussie

M.T.W. Gaastra¹, C.H.A. Wittens²

¹ Voorzitter DCoP en voorzitter Domeingroep Vaten NVDV, dermatoloog, Centrum Oosterwal; Noord West Ziekenhuis groep

² Bestuurslid DCoP, vaatchirurg, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:
E-mail: info@dcop.nl

Het invoeren van nieuwe regels in de zorg brengt doorgaans een hoop vragen en onduidelijkheden met zich mee. Verzekeraars en zorgaanbieders hanteren verschillende interpretaties en voor de patiënt is er vaak helemaal geen touw aan vast te knopen. Binnen de variceszorg is de afgelopen jaren een heleboel veranderd op het gebied van vergoedingen en de DOT-systematiek. Dit leidde tot veel vragen in het veld, bij zowel zorgaanbieders, zorgverzekeraars als bij patiënten. Gezien de vele discussies en achterafcontroles rondom de voorgaande jaren was opheldering noodzakelijk, vooral bij de invoering van de nieuwe DOT-structuur in januari 2016.

Op initiatief van het Dutch College of Phlebology (DCoP) is daarom besloten een overzicht te maken van alle nieuwe regels binnen de variceszorg en te komen tot een eenduidige interpretatie. Vanuit de dermatologie, heelkunde en flebologie werd via het DCoP volop samengewerkt om de overeengekomen knelpunten te rubriceren. Belangrijk hierbij was dat de diverse medisch wetenschappelijke verenigingen op dit punt eerst consensus bereikten hoe we de meest optimale zorg konden waarborgen voor de patiënt. Vervolgens zijn zorgaanbieders en verzekeraars samen om tafel gaan zitten. Tijdens deze gesprekken kwam al snel naar voren dat iedereen graag een oplossing wilde teneinde de problemen uit het verleden te voorkomen. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars hebben uiteindelijk samen een eenduidige lijst opgesteld en geaccordeerd, waarmee arts en verzekeraar in praktijk aan de slag kunnen. Echter,

gezien het feit dat het Zorginstituut Nederland (ZiN) een standpunt had gepubliceerd over de variceszorg, was het wenselijk ook het ZiN bij de afspraken te betrekken. Met het ZiN en de patiëntenvereniging, de Hart&Vaatgroep, zijn de afspraken en interpretaties verder verduidelijkt en in een later stadium werden deze afspraken nog ter kennisname voorgelegd aan de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Op 20 februari 2017 is het document vervolgens ondertekend.

De uiteindelijk door alle gremia geaccordeerde afspraken bieden duidelijkheid over de nieuwe DOT-systematiek die sinds 1 januari 2016 van kracht is, het ZiN standpunt van 31 juli 2014 en het in 2016 aan de richtlijn Veneuze Pathologie toegevoegde addendum neo-varices van de beroepsgroep. Aangezien dit convenant getekend is op 22 februari 2017 is het vanaf dat moment effectief.

Het gevolg van dit initiatief is dat:

- zorg nu op de juiste wijze wordt geregistreerd;
- zorg nu bij de verzekeraar of patiënt gedeclareerd kan worden;
- inhoudelijke discussies, bij achteraf controles, grotendeels tot het verleden behoren;
- zorgaanbieders en verzekeraars nu eenvoudig de juiste regels kunnen hanteren en actuele informatie verstrekken;
- patiënten nu vooraf goed kunnen worden geïnformeerd over mogelijkheden en vergoedingen.

De vele constructieve gesprekken hebben geleid tot een groter respect en begrip tussen de betrokken gremia en een nieuwe start binnen de variceszorg. Op deze wijze kan de focus weer volledig liggen op het verlenen van goede patiëntenzorg. De actuele informatie betreffende de afspraken is te vinden en te downloaden via www.dcop.nl, onder de rubriek ledeninformatie.

Namens DCoP,
Menno Gaastra en Cees Wittens

SAMENVATTING

Afspraken tussen verschillende betrokken partijen in de variceszorg leiden tot meer duidelijkheid, zodat de focus weer volledig kan liggen op het verlenen van goede patiëntenzorg.

TREFWOORDEN

varices – afspraken – samenwerking – duidelijkheid

SUMMARY

Agreements between different involved parties in health-care lead to greater clarity, so that the focus can be entirely on providing good patient care.

KEYWORDS

varices – agreement – co-operation – clarity

Toelichting bij de nieuwe samenvattingskaart 2018 diagnostiek en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen

H.J.C. de Vries¹, dr. A.P. van Dam², namens de werkgroep Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn, Update 2018

¹ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam & soa-polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam & Amsterdam Infection & Immunity Institute (AI&II), Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

² Arts-microbioloog, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam & Amsterdam Infection & Immunity Institute (AI&II), Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, en Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog-venereoloog

Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam

Tel.: 020 566 25 82

E-mail: h.j.devries@amc.uva.nl

In dit nummer vindt u de samenvattingskaart die behoort bij de nieuwste en geheel herziene 2018 versie van de multidisciplinaire richtlijn (MDR) seksueel overdraagbare aandoeningen (soa).¹ De papieren versie van de samenvattingskaart verschijnt hiermee voor de laatste keer. Met de voordelen die digitalisering biedt hebben we gemeend om de essentie van de richtlijn in het vervolg via een mobiele app te ontsluiten. De MDR soa app kunt u downloaden via de appstore (voor de iPhone en iPad) of via Google playstore (voor Android bestuurd mobiele apparaten). Wij realiseren ons dat de papieren samenvattingskaart door een deel van de gebruikers zal worden gemist, maar zijn ervan overtuigd dat de MDR soa app in het gebruik minstens even veel gemak en

gebruiksvriendelijkheid zal bieden. Een bijkomend voordeel van de MDR soa app is dat updates en verbeteringen veel gemakkelijker zijn door te voeren dan een papieren versie die slechts eens in de paar jaar verschijnt. We staan open voor suggesties, opmerkingen en verbeteringen voor de volgende versie van de MDR soa app.

De richtlijn waarop de samenvattingskaart is gebaseerd, is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), met financiële steun van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS), en de inbreng van 9 overige medische beroepsverenigingen wiens leden in hun dagelijkse praktijk regelmatig geconfronteerd worden met soa; dit zijn het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Werkgroep Artsen Seksuele Gezondheid en SOA (WASS), de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB), de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), de Nederlandse Vereniging voor Neurologen (NVN), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Daarnaast hadden de volgende instanties zitting in de werkgroep die zich over deze richtlijn heeft gebogen; de HIV Vereniging, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Soa Aids Nederland, de Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), en de Nederlandse Vereniging voor Infectieziektebestrijding (NVIB).

In aanvulling op de vorige versie van 2012 zijn de volgende hoofdstukken toegevoegd: scabiës, *Mycoplasma genitalium*, het soa-consult, en een hoofdstuk gericht op soa bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) en hoogrisicogroepen waarin de volgende onderwerpen aan bod komen: biomedische interventies ter voorkomen van hiv-transmissie zoals Pre-expositie Profylaxe (PreP) en Post-expositie profylaxe (PEP), hepatitis C, en hpv-gerelateerde anuskanker.

De richtlijn is opgebouwd uit drie delen: deel A. soa-gerelateerde syndromen, deel B. speciale verwekkers en aandoeningen en deel C. procedures. In deel A worden syndromen met bijbehorende klachten besproken: urethritis, fluor en vaginitis, epididymitis, pelvic inflammatory disease, balanoposthitis, proctitis, genitale ulcera en inguinale lymfadenitis. In deel B worden de in Nederland meest voorkomende verwekkers van soa's behandeld: *Chlamydia trachomatis* infectie inclusief lymfogranuloma venereum, gonorroe, syfilis, herpes genitalis, hpv-infecties en anogenitale wratten en scabiës. Deze hoofdstukken kennen een vaste opbouw: beschrijving van de ziekte, diagnostiek, besmetting, desinfectie, epidemiologie, behandeling, primaire preventie en verdere maatregelen naar aanleiding van een geval. Als addendum is er een hoofdstuk gewijd aan *Mycoplasma genitalium*.

In deel C komen vier procedurele hoofdstukken aan bod: het soa-consult, soa bij MSM en hoogrisicogroepen, soa-screening bij (een vermoeden van)

seksueel misbruik bij kinderen en partnerwaarschuwing.

De richtlijn pretendeert niet compleet te zijn, maar geeft een overzicht van de in Nederland meest voorkomende soa's en de consensus handelwijze. Op diverse plaatsen zijn aan de hand van tevoren opgestelde uitgangsvragen, en in een beperkt aantal gevallen ook met behulp van specifiek hierop gericht literatuuronderzoek, waarbij getracht wordt de medicus practicus houvast te geven in zaken die controversieel of onduidelijk zijn. Wij hopen dat de samenvattingskaart, MDR soa app, en de richtlijn net als voorgaande versies nuttige handvaten zullen zijn voor zorgverleners die te maken hebben met de diagnostiek en behandeling van soa.

LITERATUUR

1. *Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn Update 2018*: H.J.C. de Vries, A.P. van Dam, C.J. Bax, J.E.A.M. van Bergen, Y.Y. Chung, N.H. ten Dam-van Loon, J.J.E. van Everdingen, K. Geelen, H. Götz, E. Hoornenborg, A.G.W. van Hulzen, S.H. Kardaun, E. Lanjouw, E. van Leeuwen, B. Meijer, J. Moorlag, T. Oomen, P. Portegies, K.D. Quint, B.J.A. Rijnders, G.I.J.G. Rours, A.A.J. van der Sande, M.A.B. van der Sande, H.J. Scherpbier, M. Schim van der Loeff, V. Sigurdsson, R. Soetekouw, J. van Steenbergen, A.H. Teeuw, H.T. Tjhe, C. E. Vergunst, L. Verlee. Te downloaden via: <https://www.soaaid.nl/nl/professionals/beroepsgroep/arts/professioneel-handelen/de-specialist> en <http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-professional/richtlijnen-2/>

TREFWOORDEN

soa – richtlijn

KEYWORDS

STIs – guideline

BELANGENCONFLICT

Geen

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Rectificatie

In nummer 9 is bij de diakliniek van M. van Oosterhout et al. per ongeluk een verkeerde auteursnaam geplaatst. De naam van (mevrouw) M. van Geel-Kucharekova had moeten zijn: (de heer) M. van Geel.