

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. M.J. Korstanje, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra, dr. M. Vermeer

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,
e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

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.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

150

PROGRAMMA

151

ARTIKELN THEMADAG

Medicamenteuze acneiforme erupties	154
Acne inversa of hidradenitis suppurativa: diagnostiek en medicamenteuze behandeling	159
Rosacea	165
Signal transduction pathways in acne and acne variants – role of dietary intervention	168
Medicamenteuze behandeling van acne	170
Licht in de behandeling van acne vulgaris	175
Behandeling van acnelittekens en rhinophyma	180

INTERVIEW

“Waarom zijn die plekken op je huid geschilderd?”	184
---	-----

QUIZ

187

ARTIKELN

Burning Mouth Syndrome: An Overview for Practitioners	189
Uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen hoeven niet per se te duiden op een syndroom	196

VERENIGING

In memoriam dr. Rosanne van Lingen	202
In memoriam Toon Baar	202

QUIZ

204

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met peri-oculaire huidkleurige papels en diabetes mellitus	205
--	-----

HUID, SEKS EN CURIOSA

Wie ziet wie?	207
---------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

‘Psoriasis’ van Annemarie Busschers.
Potlood, acryl, hout op katoen, 300 x 160 cm, 2009

www.annemariebusschers.com
(zie interview op pagina 184)

TEN GELEIDE

Themadag Acneïforme Dermatosen

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op de themadag Acneïforme Dermatosen.

De kliniek, pathologie en therapeutische opties (medicamenteus, fysisch en chirurgisch) van acneïforme dermatosen zullen worden besproken. Prof. B.C. Melnik zal in een Grand lecture de nieuwe inzichten in de pathofysiologie van acne bespreken.

We hopen velen van u te mogen ontvangen op **zaterdag 24 april 2010** op deze themadag in Koningshof te Veldhoven.

DE THEMADAGCOMMISSIE

Dr. Christa De Cuyper
Dr. Jorge Frank
Dr. Maurice van Steensel
Prof. dr. Siegfried Segaert

HOOFDSPONSORS

Abbott Immunology, Leo, Wyeth, Galderma

DATUM

Zaterdag 24 april 2010

LOCATIE

Koningshof Veldhoven
NH Koningshof
Locht 117
5504 RM Veldhoven
Nederland
Telefoon: +31 (0)40 2537475
Fax: +31 (0)40 2544415
nhkoningshof@nh-hotels.com

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: +31 (0)40 2852212
Fax: +31 (0)40 2851966
E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

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

Voorzitter

Dr. Gertruud Krekels

Penningmeester

Dr. Maurice van Steensel

Secretariaat

Prof. dr. Lieve Brochez
Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B 9000 Gent

Algemene leden

Dr. Arlette De Coninck
Dr. Annik van Rengen
Dr. Maarten Vermeer
Dr. Jos Vanhee
Prof. dr. Siegfried Segaert

PROGRAMMA

ZATERDAG 24 APRIL 2010

09.00 – 09.25 uur **Ontvangst en inschrijving**

09.25 – 09.30 uur **Opening**

ACNEÏFORME DERMATOSEN, DE KLINIEK

Voorzitters: *Dr. Christa De Cuyper en dr. Annik van Rengen*

09.30 – 10.00 uur **Klinische presentatie van acne**

Prof. dr. Jo Lambert

10.00 – 10.30 uur **Medicamenteus geïnduceerde acneïforme erupties**

Prof. dr. Siegfried Segaert

10.30 – 11.00 uur **Acne inversa**

Dr. Olivier Aerts

11.00 – 11.30 uur **Rosacea: kliniek en behandeling**

Dr. Christa De Cuyper

11.30 – 12.00 uur **Koffie**

GRAND LECTURE

Voorzitters: *Dr. Maurice van Steensel en prof. dr. Siegfried Segaert*

12.00 – 12.45 uur **Signal transduction pathways in acne and acne variants role of dietary intervention**

Prof. dr. Bodo Melnik

12.45 – 13.45 uur **Lunch**

HISTOPATHOLOGIE EN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Voorzitters: *Prof. dr. Lieve Brochez en Dr. Maarten Vermeer*

13.45 – 14.15 uur **Histopathologie en differentiële diagnoses van acneïforme dermatosen**

Dr. Arianne van Marion

14.15 – 14.45 uur **Medicamenteuze behandeling van acne**

Dr. Jorge Frank

14.45 – 15.15 uur **Theepauze**

AANVULLENDE BEHANDELINGSOPTIES VOOR ACNE

Voorzitters: *Dr. Arlette de Coninck en dr. Jos Vanhee*

15.15 – 15.45 uur **Licht in de behandeling voor acne**

Dr. Hanke de Vijlder

15.45 – 16.15 uur **(Laser)therapie van acnelittekens en rhinophyma**

Dr. Geert Biesemans

17.00 **Afsluiting met een borrel**

SPREKERS EN VOORZITTERS

Dr. Arianne van Marion

Pathologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Prof. dr. Jo Lambert

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België

Dr. Jorge Frank

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Geert Biesemans

Dermatologie
Aalst Dermatology Group
Leopoldlaan 43
9300 Aalst
België

Dr. Hanke de Vijlder

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Dr. Olivier Aerts

Dermatologie
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België

Prof. dr. Bodo Melnik

Dermatologie
Umweltmedizin und Gesundheitstheorie
Universität Osnabrück
Sedanstrasse 115
49090 Osnabrück
Germany

Prof. dr. Siegfried Segaert

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België

Dr. Annik van Rengen

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Dr. Jos Vanhee

Dermatologie
A.Z. Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
België

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België

Dr. Arlette De Coninck

Dermatologie en Pathologie
UZ Brussel
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
België

Dr. Maurice van Steensel

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland

Dr. Christa De Cuyper

Dermatologie
A.Z. Brugge
St. Jan Ruddershove 10
8000 Brugge
België

ROUTEBSCHRIJVING

Auto/motor

Via 's-Hertogenbosch:

Volg de A2/E25 richting Eindhoven en houd de richting Maastricht/Venlo A2/E25 aan.
Neem afslag 32 Veldhoven zuid.
Onderaan de afslag linksaf. Na ca 3 km rechtdoor vindt u aan de linkerkant NH Koningshof.

Via Breda/Tilburg:

Volg de A58/E312 richting Eindhoven en houd de richting Maastricht/Venlo A2/E25 aan.
Neem afslag 32 Veldhoven zuid.
Onderaan de afslag linksaf. Na ca 3 km rechtdoor vindt u aan de linkerkant NH Koningshof.

Via Maastricht/Venlo:

Volg de A67/E34 richting Eindhoven en houd de richting Amsterdam/Tilburg aan.
Neem afslag 32 Veldhoven zuid.
Onderaan de afslag linksaf. Na ca 3 km rechtdoor vindt u aan de linkerkant NH Koningshof.

Via Antwerpen/Turnhout:

Volg de A67/E34 richting Eindhoven.
Neem afslag 32 (Eersel) en verder richting Steensel (3/4 rotonde).
Ongeveer 2,5 km na Steensel in richting Veldhoven vindt u aan de rechterkant NH Koningshof.

Parkeren

NH Koningshof beschikt over een ruim parkeerterrein. Gasten kunnen hiervan gratis gebruikmaken.

Per openbaar vervoer

Bij aankomst in Eindhoven Centraal Station verlaat u het perron rechtsaf, richting busstation. U neemt buslijn 149/150 en stapt uit bij de halte voor de toegangspoort naar NH Koningshof. Duur van de rit bedraagt ongeveer 25 minuten.

ARTIKELN THEMADAG

Medicamenteuze acneïforme erupties

S. Segaert

*Dienst Dermatologie, UZ Leuven, België**Correspondentieadres:**Dienst Dermatologie UZ KUL – St Rafaël**Kapucijnenvoer 33**B3000 Leuven**België**E-mail: Siegfried.Segaert@med.kuleuven.be*

KLASSIEKE ACNEÏFORME ERUPTIE

Een acneïforme eruptie ontstaat zoals acne vulgaris in het infundibulaire epitheel van de talgklierfollikel. Maar de primaire letsels zijn in tegenstelling tot acne geen (micro)comedonen door infundibulaire hyperkeratose maar foliculaire inflammatoire papels of pustels. Deze ontstaan door cytotoxiciteit van in talg geëxcreteerde medicaties met spongiose van en een breuk in het foliculaire epitheel. Hierdoor komt de inhoud van de follikel in de dermis terecht met een inflammatoire reactie als gevolg.^{1,2}

Een acneïforme uitslag bestaat uit monomorfe papels en pustels in hetzelfde ontwikkelingsstadium, die vrij plotseling binnen enkele dagen of weken ontstaan na introductie van de oorzakelijke medicatie, met wijde verspreiding op het gezicht, de romp en vaak daarbuiten (armen, billen). De uitslag kan op alle leeftij-

den voorkomen. Soms treden koorts en malaise op. Comedonen zijn primair afwezig maar secundaire comedonen kunnen ontstaan door verkapseling van het primaire abces. De uitslag trekt vrij snel weg na het stoppen van de oorzakelijke medicatie.^{1,2}

Oorzakelijke medicaties zijn corticosteroiden, anabole steroiden, testosteron, vitamine B₁, B₆ en B₁₂, lithium, tuberculostatika (rifampicine, isoniazide, ethambutol), anticonvulsiva, iodide of bromide en cyclosporine.^{1,2}

EPIDERMALE GROEIFACTORRECEPTOR- OF EGFR-INHIBITOREN

EGFR-inhibitoren zijn anti-kankergeneesmiddelen in de vorm van parenteraal toegediende monoklonale antistoffen (bijvoorbeeld cetuximab, panitumumab, zalutumumab), orale tyrosinekinase-inhibitoren specifiek voor EGFR (bijvoorbeeld gefitinib, erlotinib) of niet-specifiek voor EGFR (bijvoorbeeld lapatinib, vandetanib).³ Hoewel EGFR-inhibitoren niet de ernstige systemische neveneffecten van klassieke chemotherapie met zich meebrengen, veroorzaken ze bijna steeds een karakteristieke klasse-specifieke huidtoxiciteit.⁴⁻⁶

Binnen de eerste twee weken na de start van de behandeling treedt er een acneïforme eruptie op, bestaande uit foliculaire papels en pustels zonder voorafgaande comedonen/meeëters in de huidgebieden die rijk zijn aan talgklieren, met name het gelaat (neus, wangen, voorhoofd), de nek, de scalp, de schouders, de borst en de bovenrug (figuur 1).⁴⁻⁶ Soms is de uitslag jeukend, maar gevoeligheid en branderigheid van de gelaatshuid staan ook vaak op de voorgrond. Samen met de teleangiëctasieën die soms optreden in de acneïforme eruptie, ontstaat hierdoor een rosacea-achtig beeld. De uitslag ontstaat al enkele dagen na de start van de behandeling, bereikt een maximum na drie weken en dooft dan zeer geleidelijk uit met soms mildere opstoten bij elk infuus. Zonbloomstelling is een uitlokkende factor en bleke fototypes zijn gevoeliger voor de acneïforme eruptie. De uitslag is aanwezig bij meer dan 80% van de patiënten en neemt een ernstige vorm (graad III) aan bij ongeveer 10%. De letsels zijn doorgaans steriel (geen infectie met bacteriën, schimmels of virus-sen) alhoewel superinfectie met *Staphylococcus aureus*



Figuur 1. Ernstige acneïforme eruptie door cetuximab.

	Klassieke acneïforme eruptie	EGFR-inhibitor geïnduceerd	mTOR-inhibitor geïnduceerd	Acne vulgaris	Rosacea
Papulopustuleuze uitslag seborroïsche gebieden	Ja	Ja	Ja	Ja	Enkel gelaat
Comedonen	Nee (soms secundair)	Nee	Nee	Ja	Nee
Scalp letsels	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee
Jeuk	Nee	Ja	?	Nee	Nee
Huidgevoeligheid	Nee	Ja	Soms	Nee	Ja
Teleangiëctasieën, diffuse roodheid	Nee	Ja	Soms	Nee	Ja
Xerosis/eczeem, paronychia, hypertrichose	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee
Afteuze stomatitis	Nee	Zelden	Frequent	Nee	Nee
Oedeem, epistaxis, nagelplaatafwijkingen	Nee	Nee	Frequent	Nee	Nee
Frequentie bij oorzakelijke medicatie	Laag	Zeer hoog	Hoog	-	-
Respons op orale tetracyclines	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Respons op lokaal metronidazol	?	Ja	?	?	Ja

Tabel 1. Vergelijkende tabel van klinische karakteristieken van klassieke acneïforme eruptie, EGFR-inhibitorgeïnduceerde acneïforme eruptie, mTOR-inhibitorgeassocieerde acneïforme eruptie, acne vulgaris en rosacea.

een vaak voorkomende complicatie is.⁴ Huidgebieden die tevoren radiotherapie hebben ondergaan, worden soms gespaard van de eruptie, terwijl gelijktijdige behandeling met cetuximab de incidentie van ernstige radiodermatitis lijkt te verhogen.⁷ Er is geen verband tussen het ontstaan of de ernst van de uitslag en een geschiedenis van vette huid, acne of rosacea.⁷

Wat de nomenclatuur en de exacte plaats van EGFR-inhibitorgeïnduceerde uitslag binnen de acneïforme dermatosen betreft, is deze eruptie toch wel een buitenbeentje. We noemen haar bij voorkeur acneïform omdat ze lijkt op acne door de folliculaire oorsprong in de seborroïsche gebieden en de papulopustulaire morfologie. Toch betreft het geen acne vulgaris want meeëters, *conditio sine qua non* voor acne, ontbreken. Het vaak explosief ontstaan, de jeuk en frequente scalpletsels onderscheiden haar niet alleen van acne vulgaris maar ook van klassieke acneïforme eruptie. De teleangiëctasieën, het diffuus erytheem, de cutane overgevoeligheid en de respons op lokaal metronidazol en orale tetracyclines doen denken aan rosacea, maar de lokalisatie buiten het gezicht en de jeuk differentiëren dan weer duidelijk hiervan (tabel 1). Sommige auteurs gebruiken dan weer de term 'folliculitis', die strikt genomen misschien wel correct is (folliculaire inflammatie) maar te weinig de specifieke distributie van de letsels in de seborroïsche gebieden in rekenschap neemt – ook acne vulgaris, rosacea of klassieke acneïforme eruptie worden immers niet als 'folliculitis' aangeduid. Bovendien wordt 'folliculitis' in de dermatologie meestal gebruikt voor infectieuze folliculitis wat hier duidelijk niet het geval is. Daarom is het wenselijk deze term niet te gebruiken.⁷

Acneïforme eruptie maakt deel uit van een constellatie van huidafwijkingen bij patiënten onder behandeling met EGFR-inhibitoren. Xerosis of droogte van de huid is een ander kenmerk, gewoonlijk optredend 1 à 2 maanden na de start van de behandeling. Vooral de ledematen en de huid die tevoren aangetast was door

acneïforme uitslag, zijn hiervoor gevoelig. De xerosis kan niet alleen uitmonden in eczeem, maar ook in pijnlijke huidkloven.^{4,6} Een aantal patiënten ontwikkelt nagelwalontsteking na enkele maanden behandeling. In ernstige gevallen ontstaan hierbij pyogene granulomen met een klinisch beeld dat erg lijkt op een ingegroeide teennagel. Ook deze ontsteking is in wezen steriel maar vaak zal bacteriële superinfectie optreden.⁴ Bij langdurige therapie merken we ook karakteristieke veranderingen van de haren: lange, gekrulde wimpers, stugge wenkbrauwen, ietwat haarverlies op de scalp, traag groeien van de baard.^{4,6} Hyperpigmentatie – vooral op zonblootgestelde en tevoren aangetaste huid – is een andere vaststelling.⁴ De slijmvliezen van mond, neus, vagina en ogen voelen droog aan. Orale aftose en conjunctivitis komen soms voor.^{4-6,8}

MTOR-INHIBITOREN

Inhibitoren van *mammalian target of rapamycin* (mTOR), in de eerste plaats rapamycine zelf (= sirolimus) werden aanvankelijk gebruikt in de transplantatiegeneeskunde als inhibitoren van interleukine-2-secretie. Bij niertransplantatiepatiënten die behandeld worden met sirolimus treedt een acneïforme eruptie op bij bijna de helft van de patiënten.^{9,10} De meeste transplantatiepatiënten krijgen ook andere bekende uitlokkers van acneïforme eruptie zoals steroïden, azathioprine of cyclosporine.^{1,2,11} Hierdoor werd het verband met sirolimus aanvankelijk niet gelegd, maar verdwijnen en heroptreden van de uitslag bij stoppen en herstarten van sirolimus tonen het oorzaaklijk verband onomstotelijk aan.¹¹ Opvallend genoeg treedt sirolimusgeïnduceerde acneïforme eruptie veel vaker op bij mannen (75%) dan bij vrouwen (6%).¹⁰ De uitslag vertoont opvallende gelijkenissen met de huidtoxiciteit door EGFR-inhibitoren (aantasting van de scalp en associatie met nagelwalontsteking en hypertrichosis).⁹ Mogelijk interfereert inhibitie van de mTOR-pathway met EGF-afhankelijke signaal-



Figuur 2. Acneïforme eruptie en hypertrichose door sirolimus.

transductie.¹⁰ Toch zijn er ook verschillen: zo zijn ook afteuze stomatitis (60%), epistaxis (60%), chronisch oedeem van de onderste ledematen (53%), *ridging* van de nagels (33%), onycholyse (31%), chronische gingivitis (20%), angio-oedeem (15%) en hidradenitis suppurativa (12%) vaak geziene bijwerkingen van sirolimus, maar niet van EGFR-inhibitoren.⁹ Naderhand werden andere mTOR-inhibitoren als temsirolimus, everolimus en deforolimus geïntroduceerd als antikankergeneesmiddelen.¹² Er zijn nauwelijks dermatologische rapporten over de cutane bijwerkingen, wat de interpretatie bemoeilijkt. Maar uit de oncologische verslagen van de klinische studies met deze medicijnen blijkt dat huiduitslag geregeld optreedt in een acneïform patroon: temsirolimus (47%),¹³ everolimus (34%)¹⁴ en deforolimus (25%).¹⁵ Daarnaast komt zeer vaak (41-79%) afteuze stomatitis voor met deze klasse van medicamenten.¹²⁻¹⁵ Ten slotte worden ook maculopapuleuze uitslag (50%; miskende acneïforme eruptie?), nagelafwijkingen (46%), droge huid/pruritus/eczeem (38%), herpesinfectie (21%) en alopecia (21%) beschreven, in dit geval met temsirolimus.¹³

BEHANDELING

Bij een klassieke medicamenteuze acneïforme eruptie zal men proberen de oorzakelijke medicatie zo mogelijk stop te zetten of te vervangen.¹⁻² Bij een levensverlengende oncologische behandeling zoals EGFR-inhibitoren of mTOR-inhibitoren is dat uiteraard niet wenselijk. Daarom is het van belang de patiënt vooraf in te lichten over deze huidafwijkingen,

preventieve maatregelen te treffen en te behandelen waar nodig. De dermatologische behandeling van EGFR- of mTOR-inhibitorgelerateerde huidtoxiciteit is ondersteunend en erop gericht om de behandeling met het antikankermedicijn zo lang mogelijk voort te zetten.¹⁶⁻¹⁷ Tot nu toe gebeurt de behandeling van deze huideffecten voornamelijk op empirische basis.^{4,6,7,16-17} aangezien gecontroleerde studies zeldzaam blijven.¹⁸⁻²⁰

Als algemene maatregelen vermelden we zonprotectie evenals het gebruik van hydraterende crèmes en persoonlijke hygiëne met badolie, overvette zeep en lauw water om uitdroging te voorkomen. Milde gevallen van acneïforme uitslag kunnen behandeld worden met metronidazolcrème of -gel (normaliter een antirosaceabehandeling).¹⁶ Topische anti-acnebehandelingen zoals erytromycine, clindamycine en benzoylperoxide vormen een alternatief maar zijn agressiever en drogen de huid meer uit.¹⁶ Lokale retinoïden (adapaleen, tazaroteen) dienen gemeden omdat ze niet werkzaam en te irriterend zijn;¹⁸ ze missen ook een rationale door de afwezigheid van comedonen.¹⁶ Topische calcineurine-inhibitoren (tacrolimus en pimecrolimus) zijn evenmin werkzaam,¹⁹ en ook irriterend voor de overgevoelige huid van deze patiënten. Lokale steroïden zijn dan weer te mijden omdat ze acne en rosacea kunnen uitlokken.¹⁶ Tegen de jeuk kan de patiënt mentholcrème aanbrengen of een antihistaminicum innemen (cetirizine, loratadine, hydroxyzine).¹⁶ Vanaf matig ernstige reacties (graad II) bestaat de behandeling bovendien uit orale tetracyclines (minocycline 100 mg/d, doxycycline 100 mg/d of lymecycline 300 mg/d) gedurende

Algemene maatregelen:

- zonprotectie
- gebruik bad/doucheolie, lauw water
- emollientia voor armen, benen, handen

Mild: metronidazolcrème 2/d

Matig: metronidazolcrème 2/d
minocycline 100 mg/d

Ernstig: kompressen met fysiologische zoutoplossing 2/d
metronidazolcrème tot 5/d
minocycline 200 mg/d
eventueel dosisaanpassing of onderbreking van de EGFR-inhibitor

cetirizine 10 mg/d bij jeuk

cefuroximaxetil 500 mg 2/d bij superinfectie met *Staphylococcus aureus*

Tabel 2. Therapeutische aanbevelingen voor acneïforme eruptie door EGFR-inhibitoren.¹⁶

drie maanden, gebaseerd op de anti-inflammatoire effecten van deze antibiotica.¹⁶ Voor ernstige reacties (graad III) kan de dagdosis tetracycline tijdelijk verdubbeld worden, naast de behandeling met kompressen met fysiologische zoutoplossing voor het gezicht. Bij superinfectie kan topisch fusidinezuur of oraal cefuroximaxetil of flucloxacilline toegevoegd worden.¹⁶ Het systemisch retinoid isotretinoïne is weliswaar werkzaam bij acneïforme eruptie,¹⁶ maar het gebruik valt af te raden vanwege de overlapende neveneffecten met EGFR-inhibitoren (xerosis, nagelwalontstekingen, pyogene granulomen, superinfectie met *Staphylococcus aureus*) en onzekerheid over mogelijke interferentie met de werkzaamheid van EGFR-inhibitoren (onderdrukking van EGFR-expressie door retinoïden).¹⁶ Ook systemische corticoiden kunnen de werking van de EGFR-inhibitor mogelijk remmen (door inhibitie van antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit) en zijn bovendien af te raden vanwege inductie van steroidacne en -rosacea.¹⁶ Recentelijk raakten de resultaten van twee studies bekend waarbij de werkzaamheid van profylactisch oraal minocycline of tetracycline werd aangetoond op de ernst van EGFR-inhibitor-uitgelokte acneïforme eruptie.^{18,20} Bij een dergelijke profylactische strategie kunnen echter een aantal vraagtekens geplaatst worden: is preventieve behandeling superieur aan reactieve behandeling (starten van orale tetracyclines bij optreden van matig ernstige acneïforme eruptie)? Is er behoefte aan profylaxe als slechts ongeveer 10% van de patiënten een ernstige reactie ontwikkelt? Verliest men bij een dergelijke strategie niet de oncologisch-therapeutisch voorspellende waarde van de huiduitslag?¹⁶

LITERATUUR

1. Plewig G, Kligman AM. Acneiform eruptions. In: Plewig G, Kligman AM eds. *Acne and rosacea*. 3rd edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000. pp. 432-439.
2. Plewig G, Jansen T. Acneiform dermatoses. *Dermatology* 1998;196:102-7.
3. Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem* 2006;13:3483-92.
4. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
5. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
6. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51.
7. Segal S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009;45Suppl:295-308.
8. Melichar B, Nemcova I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care* 2007;5:439-43.
9. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Le Quan Sang K-H, Mansouri R, Ducasse M-F, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 2005;79:476-82.
10. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Drappier J-C, Prost Y de, Kreis H, et al. Acne in recipients of renal transplantation treated with sirolimus: Clinical, microbiologic, histologic, therapeutic, and pathogenic aspects. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:139-42.
11. Kunzle N, Venetz J-P, Pascual M, Panizzon RG, Laffitte E. Sirolimus-induced acneiform eruption. *Dermatology* 2005;211:366-9.
12. Sankhala K, Mita A, Kelly K, Mahalingam D, Giles F, Mita M. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Targ Oncology* 2009;4:135-42.
13. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Maternan E, Boni J, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusions of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336-47.
14. O'Donnell A, Faivre S, Burris III HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1588-95.
15. Mita MM, Mita AC, Chu QS, Rowinsky EK, Fetterly GJ, Goldston M, et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26:361-7.
16. Segal S. Management of skin toxicity of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncology* 2008;3:245-51.
17. Segal S, Tabernero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted thera-

- pies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.
18. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
 19. Scope A, Lieb JA, Dusza SW, Phelan DL, Myskowski PL, Saltz L, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:614-20.
 20. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin RA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes. Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113:847-53.

SAMENVATTING

Een klassieke acneïforme eruptie is gekenmerkt door een vrij plots optredende, monomorfe, folliculaire papulopustuleuze uitslag zonder comedonen in de seborroïsche gebieden, uitgelokt door onder meer steroïden, anti-epileptica en vitamine-B-preparaten. Epidermale groeifactor-receptorinhibitoren (anti-kankergeneesmiddelen zoals cetuximab, panitumumab, erlotinib) veroorzaken een karakteristieke acneïforme eruptie (vaak jeukend, ook aantasting van de scalp) bij het merendeel van de patiënten naast andere huidafwijkingen zoals xerosis (met eczeem en kloven), nagelwalontsteking, haarveranderingen, teleangiëctasieën, hyperpigmentatie en slijmvlies-aantasting. Een gelijkaardige acneïforme eruptie kan ook optreden na inname van mTOR-inhibitoren zoals sirolimus. Omdat het vaak niet wenselijk is de oorzakelijke medicatie stop te zetten, is de behandeling meestal supportief met lokaal metronidazol en orale tetracyclines.

TREFWOORDEN

cetuximab – sirolimus – acneïforme eruptie

SUMMARY

A classical acneiform eruption is characterized by a sudden monomorphic, follicular, papulopustular rash without comedones in the seborrhoeic areas induced by steroids, anticonvulsive drugs, vitamin B,... Epidermal growth factor receptor inhibitor-targeted therapies (cetuximab, panitumumab, erlotinib) cause a characteristic acneiform eruption (often itchy, scalp involvement) in the majority of patients along with other skin manifestations such as xerosis (leading to eczema and fissures), paronychia, hair changes, telangiectasia, hyperpigmentation and mucosal changes. A similar acneiform eruption can be seen with mTOR-inhibitors such as sirolimus. Since the causal drug cannot always be stopped, treatment is mostly supportive with topical metronidazole and oral tetracyclines.

KEYWORDS

cetuximab – sirolimus – acneiform eruption

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Acne inversa of hidradenitis suppurativa: diagnostiek en medicamenteuze behandeling

O. Aerts

Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Correspondentieadres:

Dr. O. Aerts

Dienst Dermatologie

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem

E-mail: olivier.aerts@uza.be

INLEIDING

Bij acne inversa maakt folliculaire occlusie het primum movens van de ziekte uit, terwijl apocriene klieren en bacteriën slechts secundair betrokken zouden zijn.¹ Samen met acne conglobata, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens en sinus pilonidalis wordt deze entiteit tot de zogenaamde 'folliculaire tetrad' gerekend.

PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

De dermatose vangt doorgaans aan bij jonge volwassenen tussen 20 en 30 jaar oud. Prepubertair en postmenopauzaal voorkomen is zeldzaam. Een familiale voorgeschiedenis zou geassocieerd zijn met een sneller begin van de dermatose. Een concomiterende acne vulgaris is eerder weinig frequent en acne inversa start vaak pas nadat de gewone acne reeds uitgedoofd is.² De prevalentie wordt geschat rond 1:100 en de ziekte komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (de vrouw-manratio bedraagt 3:1). Roken en obesitas zijn de duidelijkst geassocieerde omgevingsfactoren.³ Zwangerschap en borstvoeding zijn periodes van relatieve remissie. Bij vrouwen is er vrijwel nooit sprake van afwijkingen van de hormonale balans, maar premenstruele opstoten zijn mogelijk. Lithium en siroli-mus kunnen de aandoening uitlokken of verergeren. Geleidelijke uitdoving van de ziekte (na 10 tot 15 jaar) is mogelijk, bij vrouwen vaak postmenopauzaal. Acne inversa betekent een ernstige aantasting van de levenskwaliteit, zelfs bij matige ziekteactiviteit.⁴

KLINISCHE ASPECTEN

Afhankelijk van het type letsels wordt de ziekte ingedeeld in drie stadia (tabel 1). De meerderheid van de patiënten (75%) vallen binnen het milde hurleystadium I, waarbij de diagnose ook vaker gemist wordt. Al naargelang het beloop wordt de ziekte onderverdeeld in een intermitterende en een continue vorm. Volgens sommigen is geleidelijke progressie van de aandoening mogelijk, terwijl anderen stellen dat de meerderheid van de patiënten toch binnen eenzelfde stadium blijft.² In de diagnostiek zijn anamnese (tabel 2) en klinisch onderzoek (tabel 3) primordiaal: typische letsels, typische lokalisaties en een typisch beloop zijn kenmerkend.⁵ Er is geen biologische marker en een biopsie is weinig zinvol. Doorgaans betreft het patiënten in een goede algemene conditie. Bij bloednames kan men wel geconfronteerd worden met chronische anemie of sedimentatiestijging, maar er is nooit koorts, algemene malaise noch zijn er vergrote of pijnlijke lymfeklieren. Een recente studie gaf aan dat vergrote lymfeklieren niet voorkomen bij de milde stadia van de aandoening.⁶ Bij de ernstige vormen kunnen vergrote lymfeklieren vastgesteld worden, vaak echografisch. Microbiële kweekafnamen zijn alleen nodig bij duidelijke (super)infectieverschijnselen (koorts, lokale cellulitis, vergrote en pijnlijke lymfeklieren, snel evoluerende letsels) hetgeen zelden het geval is. Oksels en liezen zijn het meest frequent aangetast. Vrouwen vertonen vaak ook letsels aan de binnenzijde van de dijen, de pubis en de grote schaamlippen.

Stadium I:

één of meerdere noduli en/of abscessen; geen fistels, geen sinussen, geen verlittekening.

Stadium II:

zoals stadium I, doch mét fistels, sinussen en/of verlittekening, maar nog tussenliggende normale huid.

Stadium III:

zoals stadium II, doch diffuse aantasting zonder nog normale, tussenliggende huid.

Tabel 1: Hurleystadia

Okselaantasting kan doorlopen tot de laterale helft van de thorax en axillaire letsels worden soms verward met ectopisch borstklierweefsel. Mannen zullen vaker te maken krijgen met anogenitale letsels, hoewel scrotaale aantasting zeldzaam is. Bij mannen is er vaker een differentiële diagnose met perianale ziekte van Crohn. Het anale kanaal is bij acne inversa doorgaans gespaard: onder de linea dentata kunnen zeldzaam letsels voorkomen, boven de linea dentata dient de ziekte van Crohn zeker te worden uitgesloten.⁷ Letsels die lijken op condyloma, zoals bij de ziekte van Crohn, zijn er bij acne inversa nooit. Bij vrouwen is naast submammaire aantasting ook intermammaire aantasting mogelijk, hetgeen soms een differentiële diagnose met acne vulgaris oproept.

Atypische lokalisaties werden beschreven, waarvan de meest frequente de billen zijn, vooral bij mannen. Soms betreft het een vrij gelokaliseerd, eerder asymmetrisch, inflammatoir proces met noduli en sinusopeningen, dat traag perifeer uitbreidt.⁸ Acne inversa geeft vaak juist wel een symmetrische aantasting, wat belangrijk is in de differentiële diagnose met infectieuze problematiek. Andere atypische lokalisaties zijn: de nek, flanken, abdomen, navel, externe gehoorgang, retro-auriculaire zone en oogleden. De activiteit van de ziekte kan per regio verschillen: ze kan uitdoven in één zone en net activeren in een andere.

Ongeveer de helft van de patiënten ondervindt lokale prodromen (jeuk, branderigheid, erytheem en hyperhidrose) voordat het letsel zich manifesteert. Het primaire letsel is een diepe, pijnlijke nodule, eerder afgerond, met een afmeting tot 2 cm diameter. Het diep gelegen karakter is kenmerkend. Opvallend is ook dat er zich meestal geen centraal puskopje of kleine necrose vormt (zoals bijvoorbeeld wel bij een furunkel). De letsels zijn soms beter voelbaar dan zichtbaar. Dit primaire letsel kan spontaan afkoelen en wegtrekken (na 7 tot 14 dagen) of aangroeien tot een abces en al dan niet openbreken. Vaak zal een diepliggende nodule afkoelen en persisteren om dan vervolgens na zekere tijd weer inflammatoir op te spelen. Dergelijke opstoten kunnen zich al dan niet frequent herhalen, vaak op dezelfde plaats of in de omgeving van een voorgaande ontsteking. De periodes van remissie kunnen geheel asymptomatisch zijn, hoewel soms diepliggende nodules palpeerbaar blijven. Het chronische en recidiverende karakter is typisch, zeker ook bij meer atypische presentaties. Gaandeweg ziet men enerzijds fibrose en anderzijds vorming van fisteltrajecten, die niet altijd palpabel zijn en een slechtgeurend sereus, purulent of bloederig secreet draineren. De fistelgangen persisteren maanden tot jaren en zijn nagenoeg onbereikbaar voor een louter medicamenteuze behandeling.⁸

Door de chronische inflammatie zijn pyogene granulomen mogelijk. Bovendien is de littekenvorming op sommige plaatsen (bijvoorbeeld in de oksels) erg kenmerkend: geïndureerde plaques of vingerdikke, koordvormige, hypertrofe littekenstrengen die de mobiliteit van een ledemaat ernstig kunnen beperken of aanleiding geven tot een chronisch oedeem. Ook pyoderma gangrenosum-achtige ulceraties werden beschreven. Uitzonderlijk zijn ook penetrerende fistels

- Hoelang heeft u al last van pijnlijke ontstekingen?
- Welke huidzones zijn aangetast en welk type letsels doen zich voor?
- Keren de letsels steeds terug op dezelfde plaatsen of op andere plaatsen?
- Hoe vaak heeft u dergelijke opstoten: episodisch of continu?
- Is er progressieve verergering, verbetering of geen verandering met de jaren?
- Zijn er prodromen die een opstoot aankondigen?
- Is er een verergering rond de menstruatie?
- Was er een verbetering tijdens eerdere zwangerschappen?
- Heeft iemand in de familie dezelfde symptomen?
- Rookt u of heeft u overgewicht?
- Bent u bekend met chronisch inflammatoir darmlijden?
- Neemt u medicatie?
- Hebben de eerder ingestelde behandelingen een goed effect gehad?
- Heeft u koorts op het moment van een opstoot?
- Heeft u gewrichtsklachten op het moment van een opstoot?
- Heeft u elders makkelijk infectieuze problemen?

Tabel 2: Anamnese: mogelijke vragen ter diagnose en differentiële diagnose

Specifieke letsels:

- open comedonen, dubbelcomedonen, nooit gesloten comedonen
- diep gelegen, afgeronde nodules zonder centrale puskop
- fluctuerende (steriele) abscessen
- al dan niet palpeerbare fistelgangen; cave: penetratie van omliggende organen
- drainerende sinusopeningen met slechtgeurend secreet
- geïndureerde littekenplaques en koordvormige littekenstrengen
- sinus pilonidalis

Aspecifieke letsels:

- milde (steriele) folliculitisletsels
- epidermale inclusiecysten
- pyogene granulomen
- pyoderma gangrenosum-achtige ulceraties
- chronisch gelokaliseerd oedeem
- cave: spinocellulair carcinoom in lang bestaande letsels

Specifieke lokalisaties:

- oksels, liezen, perineum, periaanaal, billen, binnenzijde van de dijen, pubis, grote schaamlippen, submammair, intermammair, scrotaal

Aspecifieke lokalisaties:

- nek, flanken, abdomen, navel, externe gehoorgang, retro-auriculair, oogleden
- een unilateraal, inflammatoir proces met noduli en sinusopeningen bijvoorbeeld op een ledemaat

Tabel 3: Klinisch onderzoek: specifieke en aspecifieke huidletsels en lokalisaties

mogelijk naar andere organen, bijvoorbeeld vanuit een axillaire haard naar de borst toe, naar de spieren, naar peritoneum, rectum, blaas, vagina en ureter. Mogelijk is er sprake van microcomedonen die de aanzet tot de aandoening geven, doch macrocomedonen worden slechts na verloop van tijd gezien, vaker in een gebied dat reeds inflammatoir uitgedoofd lijkt. Het betreft steeds open comedonen, vaak dubbelcomedonen, maar nooit gesloten comedonen.

Vaak vertonen patiënten ook aspecifieke, kleine papulopustels (steriele folliculitis), eender waar op de huid, vaak op de billen. Soms ziet men alleen de resterende, ingezonken littekentjes. Een andere subgroep van patiënten vertoont talrijke epidermale inclusiecysten, die naast de plooien ook op romp, gelaat (inclusief retroauriculair) en genitaal gelegen kunnen zijn.

Bij enkele patiënten treft men een sinus pilonidalis aan, hetzij onder de vorm van een drainerende, soms nodulaire sinusopening; hetzij als een inzinking (*dimple*) op de middenlijn net boven de bilnaad. Het laatstijdig verschijnen van spinocellulair carcinoom is mogelijk, vooral bij mannen met een lang bestaande anogenitale lokalisatie. Er kon aangetoond worden dat deze tumoren vaak HPV-16 geassocieerd zijn.⁹ Viscerale tumoren zouden mogelijk ook meer voorkomen in deze patiëntengroep.

Gewrichtsklachten, zowel perifeer als axiaal, werden beschreven, maar zijn niet frequent. Er zijn talrijke geassocieerde aandoeningen beschreven, waarvan inflammatoir darmlijden de meest intrigerende vormt. Onlangs werd nog aangetoond dat er een sterke associatie is met de ziekte van Crohn, maar ook met colitis ulcerosa.¹⁰

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Algemene principes

Er zijn weinig tot geen evidence-based studies. Geen enkele medicamenteuze behandeling is curatief, hooguit onderdrukkend. De enige kans op genezing lijkt te worden geboden door radicale heekunde, hetgeen echter ook niet vrij is van complicaties. In de aanpak dient men steeds rekening te houden met de aard en de ernst van de letsels (hurleystadium) en het beloop (intermittent of continu). Medicamenteuze therapie kan volstaan in stadium I, maar zodra er sprake is van fistelvorming en/of verlittekening dient ook heekunde te worden betrokken in de behandeling. In het ernstige, derde stadium lijkt heekunde soms de enige zinvolle therapie; medicamenteuze behandeling is dan hooguit adjuvant. Men onderscheidt actieve behandeling (op het moment van een opstoot) versus onderhoudsbehandeling (tijdens remissieperiodes). Het doel van elke behandeling is het aantal opstoten terug te dringen, hun bestaansduur en ernst af te zwakken en progressie naar ernstige hurleystadia te voorkomen. Hygiënische maatregelen worden aangeraden, zoals het gebruik van desinfecterende zepen en vermijden van lokale frictie, als ook stoppen met roken en gewichtsreductie, hoewel het effect daarvan op het beloop van de aandoening nog niet voldoende bestudeerd is.^{2,8,11}

LOKALE BEHANDELING

Lokale behandeling in monotherapie is nuttig in de onderhoudsbehandeling, maar door de diepte van de letsels vaak ontoereikend tijdens een opstoot. Zowel clindamycinelotion (1%) als -crème (2%) worden gebruikt, door sommigen afgewisseld met azelaïnezuurcrème (20%).⁸ Het combineren van lokale middelen kan de effectiviteit vergroten en de bijwerkingen

Algemene maatregelen:

- desinfecterende zepen, vermijden van lokale frictie
- stoppen met roken, gewichtsreductie
- adequate pijnstilling
- vrouwen: oraal anticonceptivum met gunstig progestageen

Verdere aanpak afhankelijk van stadium en beloop:

1) Stadium I:

* *zeer uitzonderlijke opstoten: doel = beloop en duur van de opstoot inkorten*

- O: geen onderhoudsbehandeling nodig
- A: korte kuur antibiotica bijvoorbeeld amoxicilline/clavulaanzuur, retardvorm, 2x2 g, 1 à 2 weken
- A: intralaesionele corticoïden bijvoorbeeld triamcinolonacetonide 0,1% 0,5-1,0 ml
- A: lokale nabehandeling: clindamycine 1-2% +/- azelaïnezuur 20%; of: resorcinol 10-15%
- A: uitzonderlijk: associatie van systemische corticoïden, snel af te bouwen

* *frequente opstoten: doel = opstoot voorkomen én beloop en duur van de opstoot inkorten*

- O+A: lokaal clindamycine 1-2% +/- azelaïnezuur 20%; of: resorcinol 10-15%
- O+A: zinkzouten 90 mg/d
- O+A: tetracyclines
- A: alternatief: isotretinoïne 0,5 – 1,0 mg/kg/d
- A: alternatief: botulinetoxine lokaal
- bij onvoldoende resultaat: cfr. stadium II

Heekunde? Geen heekunde noodzakelijk in dit stadium, tenzij uitzonderlijk incisies en drainages ter pijnverlichting.

2) Stadium II

- A: clindamycine 2x300 mg/d + rifampicine 2x300 mg/d gedurende tien weken
- O: na tien weken: lokale behandeling + zinkzouten en/of tetracyclines en/of dapson
- Alternatief: cyproteronacetaat 10-100 mg, acitretine 0,5-1,0 mg/kg/d, (finasteride 5 mg)

Heekunde? Noodzakelijk. Bijvoorbeeld verwijdering van fistelgangen door middel van marsupialisaties.

3) Stadium III

- A: te proberen: clindamycine 2x300 mg/d + rifampicine 2x300 mg/d gedurende tien weken
- A: alternatief: systemische corticoïden + ciclosporine of dapson; geen methotrexaat
- A: alternatief: biologicals (etanercept, infliximab, adalimumab)

Heekunde? Noodzakelijk. Vaak radicale excisies. Medicatie = adjuvant.

Tabel 4: Mogelijke therapieladder voor de behandeling van acne inversa

O = onderhoudsbehandeling

A = actieve behandeling

beperken, die doorgaans mild zijn en beperkt tot lokale irritatie. Een studie wees uit dat de effectiviteit van topisch clindamycine gelijkwaardig zou zijn aan het gebruik van systemische tetracyclines.¹² Een alternatief voor topisch clindamycine zou topisch erytromycine kunnen zijn. Lokale retinoiden en benzoylperoxide werden bij acne inversa niet bestudeerd. Resorcinol is een alternatieve lokale behandeling. Door zijn dosisafhankelijke comedolytische en exfoliërende eigenschappen heeft het een plaats bij milde tot matige vormen van hidradenitis. Een duidelijke peeling van aanwezige nodules en abscessen is het beoogde effect. De bestaansduur en de geassocieerde pijn van individuele letsels worden op deze manier sterk beperkt.¹³ Er kan gestart worden met een concentratie van 10% tweemaal daags; de concentratie kan verhoogd worden tot 15% (of ten minste tot er exfoliatie optreedt) en dit gedurende een zestal weken waarna er afgebouwd kan worden in applicatiefrequentie. Bij een opstoot kan de frequentie weer verhoogd worden. De maximale toepassing is 20% en hogere concentraties worden afgeraden gezien het risico op systemische intoxicatie. Resorcinol dient steeds in een w/o-crème verwerkt te worden en nooit in een crème met cetomacrogol. Naast lokale irritatie is ook reversibele bruine verkleuring van de huid mogelijk. Een opvallend effect werd beschreven na intralaesionele behandeling met botulinetoxine.¹⁴ Een duidelijke afname tot zelfs remissie van nodulaire ontstekingen werd vastgesteld en dit gedurende een zestal maanden. Intralaesionele corticoiden zoals triamcinolonacetonide (10 mg/ml, 0,5 tot 1,0 ml) of betamethason (7 mg/ml, 0,5 tot 1,0 ml) worden vaker gebruikt, vooral in en/of naast refractaire nodules.⁸ Ze geven aanleiding tot snelle pijnverlichting en reeds na enkele dagen kan een nodule regresseren of ruptureren. Lokale superinfectie is eerder zeldzaam. Een beperkt effect is te verwachten op hypertrofe verlittekening.

SYSTEMISCHE BEHANDELING

Antibiotica en zinkzouten

Het gebruik van een korte kuur antibiotica wordt door sommigen aangewend bij patiënten die slechts sporadisch een inflammatoire opstoot doormaken (en vaak ook waarschuwendende prodromen ondervinden). Zowel de anti-inflammatoir werkzame preparaten zoals claritromycine en clindamycine, maar ook penicillines worden hiervoor gebruikt en dienen binnen het uur te worden ingenomen om de duur van een opstoot te beperken en de ontwikkeling naar pijnlijkere abcedaties te verhinderen. Deze aanpak kan gecombineerd worden met een korte, systemische corticoidenkuur of met intralaesionele corticoiden.²

Voor patiënten die frequente opstoten doormaken, vormen zinkzouten in hoge dosis (90 mg/d) en tetracyclines de hoeksteen in de onderhoudsbehandeling.^{8,15} Beide worden aangewend vanwege hun anti-inflammatoir effect. Ze zijn reeds op zichzelf werkzaam, maar sorteren doorgaans slechts een effect bij milde tot matige vormen. De voornaamste bijwerking van beide is gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, krampen en diarree). Andere onderhoudsantibiotica zoals de

macroliden (erytromycine, claritromycine) zijn mogelijk, maar hierover ontbreken formele studies.⁸

Een recent beschreven behandeling omvat de combinatie van clindamycine (2 x 300 mg/d) en rifampicine (2 x 300 mg/d) gedurende tien weken.¹⁶ Partiële tot volledige remissie werd gezien bij milde tot matige stadia, soms zelfs bij ernstigere vormen. Langdurige remissies werden opgetekend, hoewel de tijd tot recidief in een recente studie toch vijf maanden bedroeg.¹⁷ De voornaamste limiterende factor is de mogelijkheid van (milde) diarreeklachten, die frequent optreden. In het bijzonder dient men beducht te zijn op pseudomembraneuze colitis. Biochemische monitoring van leverfuncties wordt aanbevolen voor de start van de therapie en met maandelijkse controles. Na tien weken kan overgeschakeld worden op een onderhoudsbehandeling, meestal een lokale behandeling aangevuld met zinkzouten en/of tetracyclines en/of dapsone.⁸

Anti-androgenen

Er wordt aangeraden bij vrouwelijke patiënten steeds te kiezen voor anticonceptiemiddelen met een weinig androgeen of anti-androgeen progestageen. Louter progestagene anticonceptiva moeten worden vermeden. Cyproteronacetaat zou, tezamen met ethinylestradiol in anticonceptiva, een lichte verbetering bieden, maar niet meer dan andere vormen van progestageen.¹⁸ Hogere dosissen (50 tot 100 mg/d) lijken wel beter werkzaam.⁸ Spironolacton werd slechts éénmaal vermeld, en wel in een relatief hoge dosis (200 mg) en met slechts partiële respons.⁸ Finasteride in een dosering van 5 mg/d gaf na enkele maanden een goed resultaat, zowel bij mannen als vrouwen, zelfs bij langbestaande vormen en zelfs indien er voorheen (bij vrouwen) geen respons was op cyproteronacetaat.¹⁹ Mogelijkheid tot feminisatie van de foetus en de onduidelijkheid omtrent het risico op borst- en prostaatkanker maken echter dat finasteride zeker nog niet als standaardtherapie wordt aanbevolen.²⁰

Retinoiden

In tegenstelling tot acne vulgaris is isotretinoïne weinig werkzaam bij acne inversa.²¹ Sommige auteurs menen dat isotretinoïne alleen nog een plaats heeft in de behandeling van vroegtijdige letsels.²² Globaal gezien is het effect toch beperkt en ook veel trager dan bij acne vulgaris. Acitretine in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/d lijkt veelbelovender door zijn relatief sterkere werking op het hyperkeratinisatieproces. Vooral mannen en postmenopauzale vrouwen komen hiervoor in aanmerking. Het bleek een spectaculair en langdurig effect te hebben, niet alleen op nodulaire ontstekingen, maar ook op bestaande fistels en sinussen, ook bij patiënten die voorheen duidelijk niet reageerden op isotretinoïne.²³ Op bestaande verlittekening is het niet werkzaam, hoewel de induratie relatief wel wat afneemt. Ook hier is het effect pas te verwachten na enkele maanden. Eventueel kan het de eerste drie maanden gecombineerd worden met anti-inflammatoire antibiotica zoals erytromycine.

Immunosuppressiva en immunomodulatoren

Deze groep van medicatie is door zijn potentiële bij-

werkingen voorbehouden voor de ernstigere vormen of om snel een opstoot te couperen, maar deze middelen zijn niet aangewezen voor een langetermijnbehandeling.⁸ Perorale corticoiden zoals prednisolon worden gebruikt in een dosis van 0,5-0,7 mg/kg en afgebouwd over verschillende weken. Er wordt aangeraden tijdig corticoidsparende medicatie (anti-inflammatoire antibiotica, dapson of een ander immunosuppressivum) te associëren om de afbouw van het steroïd vlot mogelijk te maken. Er zijn geïsoleerde gevallen beschreven met een gunstig resultaat van ciclosporine, in variabele doseringen (3-5 mg/kg/d) en met variabele behandelingsduur.²⁴ Ook dapson (25-100 mg/d) gaf in een kleine studie aanvaardbare resultaten.²⁵ Methotrexaat (12,5-15 mg/week) gaf aanleiding tot minder subjectieve klachten, maar de frequentie en de ernst van de optoten bleven nagenoeg hetzelfde, waardoor het eerder wordt afgeraden.²⁶ Tot slot werden tegenstrijdige resultaten gerapporteerd met infliximab, etanercept en recenter ook adalimumab, al dan niet gecombineerd met immunosuppressiva en/of antibiotica.²⁷ De meerderheid van de behandelde patiënten lijkt wel te reageren. Deze nieuwere medicatie heeft overigens ook slechts een onderdrukkend effect en is niet curatief. Soms werd echter toch een opvallende verbetering tot zelfs volledige remissie opgetekend met zelfs regressie van bestaande fistels. De therapie met biologicals zou een interessant alternatief voor radicale heekunde kunnen zijn. Bij infliximab (5 mg/kg) wordt soms een effect gerapporteerd na enkele dagen. Een duidelijk inflammatoire component lijkt beter te reageren op de behandeling, terwijl zeer uitgesproken fistelvorming en cysten slechts een partiële of geen respons lijken te vertonen. Gevallen die geen respons vertonen op etanercept, bleken soms toch te reageren op infliximab. Etanercept heeft een trager effect en geeft globaal toch een minder goede verbetering; door sommigen wordt de link gelegd met de slechte respons die etanercept heeft bij de ziekte van Crohn.⁸ De opgetekende doseringen variëren van 25 tot 50 mg, één of twee keer per week, gedurende twaalf weken. Hogere dosissen lijken beter te reageren. Soms geeft een tweede kuur van twaalf weken een bijkomende verbetering. Associatie met antibiotica wordt soms aanbevolen. Adalimumab, doorgaans in een dosering van 40 mg elke week of om de andere week, is vooralsnog het minst beschreven in de behandeling, maar lijkt ook veelbelovende resultaten te kunnen bieden. Soms kon er afgebouwd worden naar een dosis van 40 mg om de drie weken. Patiënten die niet (meer) reageren op infliximab, bleken soms wel nog te reageren op adalimumab.

LITERATUUR

1. Yu CCW, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990;122:763-9.
2. Revuz JE. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:985-98.
3. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
4. Vond der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-13.
5. Diagnostic criteria, adopted by the Congress of the Hidradenitis Suppurativa Foundation, San Diego, California, March 2009.
6. Wortsman X, Revuz JE, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:22-4.
7. Culp CE. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis Colon Rectum* 1983;26:669-76.
8. Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ. Hidradénite suppurée, 1e ed. Paris: Springer-Verlag, 2008.
9. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; DOI: 10.1159/000269836.
10. Van der Zee HH, Van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010;162:195-7.
11. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
12. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-4.
13. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40.
14. Bodokh I. Traitement de la maladie de Verneuil par injection de toxine botulique A. Poster Journées Dermatologiques de Paris 2004.
15. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007;214:325-7.
16. Mendonça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154:977-8.
17. Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143-7.
18. Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;115:263-8.
19. Farrell AM, Randall VA, Vafae T, Dawber RPR. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1999;141:1138-9.
20. Lee SC, Ellis RJ. Male breast cancer during finasteride therapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:338-9.
21. Soria A, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009;218:134-5.
22. Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ et al.

- Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. J Am Acad Dermatol* 1983;9:629-38.
23. Scheman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. *Cutis* 2002;69:287-8.
24. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2005;31:154-5.
25. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapson: a case series of five patients. *J Dermatolog Treat* 2006;17:211-3.
26. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:528-9.
27. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor- inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009;89:595-600.

SAMENVATTING

Acne inversa of hidradenitis suppurativa is een frequent voorkomende, maar onderschatte inflammatoire dermatose van de grote lichaamsplekken. Mede door de grote variatie in huidletsels (pustels, nodules, abscessen, fistels, sinussen en fibrose) alsook het variabele beloop (intermittent of continu) vormt deze aandoening soms een diagnostische uitdaging, zeker in haar vroege stadia. In dit artikel wordt vooral ingegaan op de patiëntkarakteristieken en enkele klinische aspecten (typische en atypische huidletsels, frequente en minder frequente lokalisaties). Ten slotte wordt een overzicht geboden van de momenteel beschikbare medicamenteuze behandelingen, zowel lokaal als systemisch.

TREFWOORDEN

acne inversa – hidradenitis suppurativa – behandeling

SUMMARY

Acne inversa or hidradenitis suppurativa is a frequent, yet underestimated inflammatory disease of the major skin folds. Because of the wide variety of skin lesions (pustules, nodules, abscesses, fistulas, sinus tracts and fibrosis) and also its variable course (intermittent or continuous), this condition is sometimes a diagnostic challenge, especially in its early phase. This article describes the diverse clinical presentations, including patient characteristics, typical and atypical skin lesions and possible localizations. An overview is also given of the currently existing medical treatments, both topical and systemic.

KEYWORDS

acne inversa – hidradenitis suppurativa – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Rosacea

Ch. De Cuyper

Dermatologie, AZ Sint-Jan, Brugge, België

*Correspondentieadres:
Christa De Cuyper
AZ Sint-Jan, Dermatologie
Ruddershove 10
8000 Brugge
België*



Figuur 1. Erythrosis faciei met teleangiëctasieën.



Figuur 2. Papuleuze rosacea met beginnend rinophyma.



Figuur 3. Tinea incognita met papels op de neus bij een patiënte met rosacea.

Rosacea is een frequente chronische dermatose die voorkomt bij 1 tot 10% van de bevolking van het Kaukasische ras, zowel bij mannen als bij vrouwen en voornamelijk tussen de leeftijd van 30 tot 50 jaar.¹ Rosacea heeft een gevarieerd klinisch spectrum waaronder faciaal erytheem, *flushing*, telangiëctasieën, inflammatoire papels en pustels en is meestal gelokaliseerd in het centrum van het gelaat. Vooral de wangen en de neus zijn aangetast, maar ook de kin en het voorhoofd kunnen erbij betrokken zijn. De hyperplastische vorm van rosacea of phyma ziet men meestal bij mannen ter hoogte van de neus (rhinophyma). Ook oculaire manifestaties kunnen voorkomen. Meerdere classificatiesystemen werden voorgesteld. Aanvankelijk werd aangenomen dat rosacea verloopt in stadia; de meest recente visie gaat er echter van uit dat de aandoening bestaat uit meerdere subtypes die elk afzonderlijk kunnen voorkomen en al dan niet in de loop der jaren in elkaar kunnen overgaan. Een standaard classificatiesysteem voor rosacea werd gepubliceerd door Wilkin in 2002 en aangepast in 2004.^{2,3} Hierbij behoren transiënt en persisterend erytheem, papels, pustels en teleangiëctasieën tot de primaire verschijnselen. Branderigheid, prikkeling, droogheid, oedeem, perifere letsels en phymateus aspect worden als secundaire verschijnselen beschouwd. In de classificatie worden vier belangrijke subtypes onderscheiden. Subtype 1 (erythemato-teleangiëctatische rosacea) is gekenmerkt door transiënt (*flushing*) of persisterend erytheem al dan niet met teleangiëctasieën (figuur 1). Subtype 2 (papulopustuleuze rosacea) omvat centrofaciaal erytheem met papels en pustels. Subtype 3 (phymateuze rosacea) is gekenmerkt door induratie, talgklierhyperplasie en teleangiëctasieën (figuur 2). Subtype 4 (oculaire rosacea) doet zich vooral voor als waterige rode ogen met branderig en prikkelend gevoel. Hierbij kunnen ook blefaritis, conjunctivitis en perioculair erytheem, droogtegevoel, jeuk en lichtovergevoeligheid voorkomen. Degreef en Lachapelle werkten in opdracht van Galderma en in samenwerking met de interuniversitaire advisory board een cd-rom uit die de Belgische visie op rosacea weerspiegelt.⁴ Naast de klassieke manifestaties, namelijk de vasculaire, papulopustuleuze en hypertrofische vorm van rosacea worden ook de andere varianten beschreven waaronder de oculaire vorm, de granulomateuze rosacea, de oedeemateuze vorm (ziekte van Morbihan) en rosacea fulminans. Daarnaast wordt ook het uitlokkend of bevorderend effect van medicatie (bijvoorbeeld steroïden) belicht. In de differentiële diagnose van rosacea denken we onder meer aan de verschillende

klinische manifestaties van lupus erythematoses, acne vulgaris, demodexfolliculitis, sarcoidose, lymfocytair infiltraat en lymphocytoma cutis; ook tinea incognito zal door een goede clinicus overwogen worden (figuur 3).

De etiologie en pathogenese van rosacea zijn nog niet helemaal opgehelderd. Inflammatoire mediators, vasculaire hyperreactiviteit, proliferatie van micro-organismen in de talgklieren en kolonisatie van de follikels door *Demodex folliculorum* worden als mogelijke factoren beschouwd. Ook de invloed van voeding, roken, medicatie, vitamines, *Helicobacter pylori* en omgevingsfactoren zoals zonlicht kan een rol spelen. Wat betreft de pathofysiologie zijn er momenteel twee theorieën, namelijk de traditionele theorie die de vasculaire oorsprong aanvaardt en een recentere theorie die de biochemische weg bewandelt.

Bij de behandeling moeten we verschillende aspecten voor ogen houden, enerzijds de klinische symptomen onder controle krijgen maar anderzijds ook de kans op recidief beperken, aangezien het om een chronische aandoening gaat die vaak met ups en downs verloopt. Daarnaast zijn het esthetische element en het psychologische impact van rosacea belangrijke uitdagingen voor de behandelend arts. Voor de behandeling hebben we zowel lokale als systemische middelen ter beschikking.⁵⁻⁸

Naast algemene adviezen zoals een zachte reiniging van de huid, goede hydratatie met verzachtende en kalmerende crèmes en zonprotectie geven we de patiënten met flushing meestal ook de raad inname van alcohol, sterke koffie en specerijen te vermijden. Ooghygiëne met synthetische tranen en beschermende gel kan de subjectieve last bij oculaire rosacea verminderen. Voor erythrosis en milde vormen van papuleuze en papulopustuleuze rosacea is metronidazol in een aangepast topicum de basisbehandeling. Topisch gebruik van metronidazol is ook een geschikte onderhoudsbehandeling en kan opflakeringen van inflammatoire papels voorkomen. Deze behandeling is doeltreffend, wordt goed verdragen en heeft weinig bijwerkingen. Ook lokaal gebruik van azelaïnezuur en calcineurine-inhibitoren zijn alternatieven.^{8,9} Sodiumsulfacetamide, zwavel, benzoylperoxide, erytromycine en clindamycine en recent ook gebruik van permethrinecrème worden vermeld.⁸ Voor sterk inflammatoire en uitgebreide vormen van rosacea is het systemisch gebruik van tetracyclines en derivaten (doxycycline, minocycline, lymecycline) de voorkeursbehandeling.⁵ De anti-inflammatoire werking van deze moleculen zou verantwoordelijk zijn voor het gunstig effect, veeleer dan de antibacteriële werking. Recente studies hebben aangetoond dat een lage subantimicrobiële dosis van doxycycline (40 mg/dag) het anti-inflammatoir effect behoudt en veilig en doeltreffend is zonder een invloed te hebben op microbiële flora waardoor de gastro-intestinale neveneffecten en het risico op bacteriële resistentie in belangrijke mate afnemen.^{10,11} Als alternatief voor tetracyclines kan orale behandeling met azitromycine voor oculaire rosacea en isotretinoïne voor thera-

pieresistente en hyperplastische rosacea overwogen worden.^{8,9,12,13}

Ook combinaties van lokale en systemische behandelingen worden frequent toegepast.⁵⁻⁹ Voor de cosmetische benadering van erythrosis en teleangiëctasieën bieden vasculaire lasers een uitstekende oplossing.^{13,14} Het nut van fotodynamische therapie is controversieel.^{15,16} Voor de chirurgische behandeling van hyperplasie en phyma beschikken we tegenwoordig naast de klassieke dermabrasietechnieken ook over ablatieve lasers.

LITERATUUR

1. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:918-9.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. 1 Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7.
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. National rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12.
4. Lachapelle JM, Degre H. Rosacea. Key Messages. CD Rom 2007 produced by Galderma.
5. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:499-512.
6. Van Zuuren E, Gupta AK, Gover MD, et al. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:107-15.
7. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *JEADV* 2009;23:876-82.
8. Mostafa FF, El Harras MA, Gomaa SM, et al. Comparative study of some treatment modalities of rosacea. *JEADV* 2009;23:22-8.
9. Sehgal VN, Sharma S, Sardanas K. Rosacea/acne rosacea: efficacy of combination therapy of azithromycin and topical 0.1% tacrolimus ointment. *JEADV* 2008;22:1365-8.
10. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg doxycycline USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791-802.
11. Del Rosso JQ. Anti-inflammatory dose doxycycline in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2009;8:664-8.
12. Bakar Ö, Demicray Z, Toker E, et al. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *JEADV* 2009;23:544-9.
13. Ortonne JP. Oral tretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology* 1997;195(suppl.1):34-7; discussion:38-40.
14. Clark SM, Lanigan SW, Marks R. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated rosacea.

Lasers Med Sci 2002;17:26-33.

15. Bryl L, Jemec GBE. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J EADV* 2007;21:1199-202.
16. Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC, et al. Short

and limited effect of long-pulsed dye laser alone and in combination with photodynamic therapy for inflammatory rosacea. *J EADV* 2009;23:200-1.

SAMENVATTING

Rosacea is een frequent voorkomende chronische dermatose met een gevarieerd klinisch spectrum waaronder faciaal erytheem, *flushing*, telangiëctasieën, inflammatoire papels en pustels en weefselhyperplasie (phyma), meestal gelokaliseerd in het centrum van het gelaat. Ook de ogen kunnen aangetast zijn. De etiologie en pathogenese van rosacea zijn nog niet helemaal duidelijk. Inflammatoire mediators, vasculaire hyperactiviteit, proliferatie van micro-organismen in de talgklieren en kolonisatie van de follikels door *Demodex folliculorum* worden als mogelijke factoren beschouwd. Voor milde vormen van rosacea is metronidazol in een aangepast topicum de basisbehandeling. Voor sterk inflammatoire en uitgebreide vormen van rosacea is het systemisch gebruik van tetracyclines de voorkeursbehandeling. Recente studies hebben aangetoond dat een lage anti-inflammatoire dosis van doxycycline (40 mg/dag) veilig en doeltreffend is. Als alternatieven kan orale behandeling met azitromycine voor oculaire rosacea en isotretinoïne voor therapieresistente en hyperplastische rosacea overwogen worden. Voor de cosmetische benadering van erythrosis bieden vasculaire lasers een uitstekende oplossing.

TREFWOORDEN

rosacea – metronidazol – tetracyclines

SUMMARY

Rosacea is a common chronic dermatosis presenting with telangiectasias, flushing, papules, pustules typically localized in the central areas of the face. Hyperplastic forms (phymas) and ocular rosacea also occur. The etiopathogenesis of rosacea is still under discussion. Inflammatory processes, vascular hyperreactivity, proliferation of micro-organisms in the sebaceous glands and colonization with *Demodex folliculorum* may play a role. Topical metronidazole is the first line treatment for mild rosacea. Oral tetracycline is still the first choice for inflammatory and severe rosacea. Recent studies have demonstrated that low anti-inflammatory doses of doxycycline (40 mg daily) are safe and effective. In ocular rosacea azithromycin can be used. Oral treatment with isotretinoin can be considered as an alternative for therapy-resistant and hyperplastic rosacea. Vascular lasers offer an excellent cosmetic approach of erythrosis.

KEYWORDS

rosacea – metronidazole – tetracyclines

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Dr. Christa De Cuyper maakte deel uit van de advisory board voor het opmaken van de CD-rom *Rosacea. Key Messages* in opdracht van Galderma.

Signal transduction pathways in acne and acne variants – role of dietary intervention

B. Melnik

Department of Dermatology, Environmental Medicine and Health Theory, University of Osnabrück, Germany

*Correspondence address:
Prof. dr. med. Bodo Melnik
Eickhoffstraße 20
D-33330 Gütersloh
Deutschland
E-mail: melnik@t-online.de*

It is the purpose of this lecture to demonstrate that the nuclear transcription factor FoxO1, a member of the class O subfamily of forkhead box (FoxO) transcription factors (figure 1), regulates the activity of most important target genes involved in the pathogenesis of acne, i.e., androgen receptor transactivation, follicular keratinocyte proliferation, sebaceous lipogenesis, and inflammation.¹ FoxO1 is proposed to be the key to understand the influence and link between genetic and environmental factors in acne, especially the role of insulinotropic “Western nutrition” and smoking.^{2,7} Upregulation of nuclear FoxO1 by retinoids may explain the beneficial effects of increasing nuclear FoxO1-levels in the treatment of acne.⁸ Forkhead box O (FoxO) transcription factors FoxO1, FoxO3a, FoxO4 and FoxO6, are emerging as an

important family of proteins that modulate the expression of genes involved in cell cycle control, DNA damage repair, apoptosis, oxidative stress, cell differentiation, glucose metabolism and regulation of inflammation. The potent functions of FoxO proteins are tightly controlled by complex signaling pathways under physiological conditions. Central to the regulation of FoxO factors is a shuttling system, which confines FoxO factors to either the nucleus or the cytosol (figure 2). Shuttling of FoxO requires protein phosphorylation of nuclear FoxO1 by activated phosphoinositide-3-kinase (PI3K) and phosphorylated Akt kinase. Dysregulation of FoxO1 and its nuclear export by insulin/IGF-1 or other growth factor-mediated activation of PI3K/Akt affects key target genes involved in acne pathogenesis. It will be shown that upregulation of nuclear FoxO1 content is the underlying mechanism of retinoid treatment, retinoid-induced downregulation of androgen receptor (AR) transactivation as well as retinoid-induced hypertriglyceridemia.⁶

Moreover, well-known endocrine, metabolic, pharmacological or environmental acne stimuli converge at the PI3K/Akt/FoxO1-pathway thereby inducing acne or acne-like eruptions. In fact, it can be demonstrated that milk and dairy product consumption, hyperglycemic food, smoking, psychological stress, acne in Apert syndrome,⁹⁻¹¹ acneiform nevus,¹² chloracne, and antidepressant-induced acne all up-regulate PI3K/Akt-signaling and may induce nuclear FoxO1 deficiency. Reduced nuclear FoxO1 levels would increase the expression of important acne target genes and depress inhibitory nuclear receptors, thus resulting in the clinical manifestation of acne.

Accumulated evidence of translational medicine supports the role of growth factor- and growth factor-like stimuli in posttranslational modification of FoxO1 and strengthens the concept of a nuclear FoxO1 deficiency as the underlying primary cause of acne vulgaris and its clinical variants.

The epidemic-like high prevalence of acne of more than 85% of adolescents exposed to westernized life style points to the role of nutritional factors.

Insulinotropic foods, especially milk, dairy products and carbohydrates with high glycemic index and smoking lead to pathological exaggeration of already

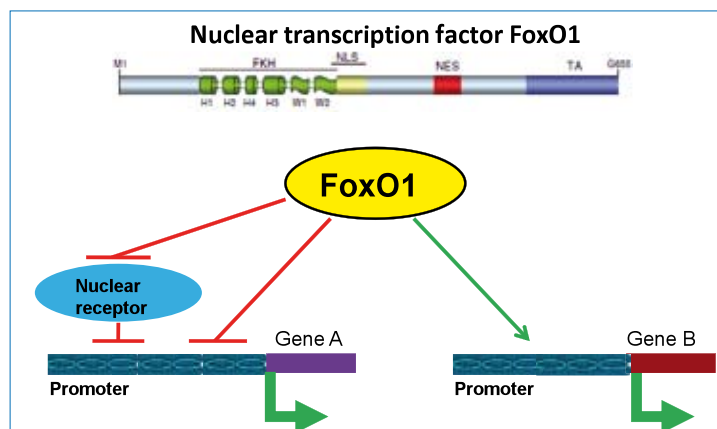


Figure 1. Regulatory role of transcription factor FoxO1. FoxO1 directly inhibits nuclear receptors like androgen receptor. FoxO1 activates or represses the promoter of target genes.

physiologically increased growth factor signaling of puberty.^{2,7} Insulin and insulin-like growth factor-1 reduce the concentration of the nuclear transcription factor and metabolic sensor FoxO1, which has recently been proposed to play the key role in acne pathogenesis.¹ Food-derived growth factors activate the well known oncogenic phosphoinositide-3-kinase/Akt signaling pathway, which increases androgen receptor transcriptional activity and de-represses FoxO1-suppressed target genes. Thus, acne is the visible outcome of exaggerated growth factor signal transduction of westernized malnutrition. Accumulating evidence allows a new classification of western life style acne as acne alimentaris and provides the rationale for dietary intervention.¹³ Consumers should be informed about the health threatening insulinotropic effector mechanism of milk, which has to be eliminated.⁴ Dietary restriction of food-derived growth factor signals and smoking and preference of n-3-fatty acid-containing food will be most promising measures for the prevention of acne as a metabolic syndrome of skin and even more serious civilization diseases associated with persistent growth factor-stimulated oncogenic signal transduction.¹³

REFERENCES

- 1 Melnik BC (2010) FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 8: 1-9.
- 2 Melnik B (2009) Milk consumption: aggravating factor of acne and promoter of chronic diseases of Western societies. *J Dtsch Dermatol Ges* 7: 1-10.
- 3 Melnik BC, Schmitz G (2009) Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 18: 833-841.
- 4 Melnik BC (2009) Milk – The promoter of chronic Western disease. *Med Hypotheses* 72: 631-639.
- 5 Melnik BC (2009) Permanent impairment of insulin resistance from pregnancy to adulthood: the primary basic risk factor of chronic Western diseases. *Med Hypotheses* 73: 670-681.
- 6 Melnik B, Jansen T, Grabbe S (2007) Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:110-117.
- 7 Melnik BC (2009) Androgen abuse in the community. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16:218-223.
- 8 Melnik BC (2010) Is nuclear deficiency of FoxO1 due to increased growth factor/PI3K/Akt-signaling in acne vulgaris reversed by isotretinoin treatment? *Br J Dermatol* (in press).
- 9 Melnik B, Schmitz G (2008) FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:721-728.
- 10 Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis CC (2009) Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol* 129:1868-1877
- 11 Melnik BC (2009) Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinol* 1:3 141-156.
- 12 Melnik BC, Vakilzadeh F, Aslanidis C, Schmitz G (2008) Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol* 158: 1397-1399.
- 13 Melnik BC (2010). Acne vulgaris: role of diet. *Hautarzt*: 61:115-125.

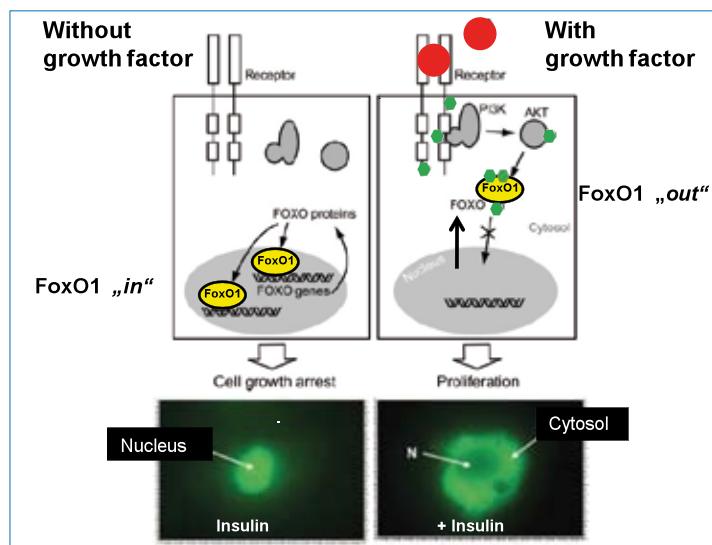


Figure 2. Growth factors activate the PI3K/Akt pathway. Activated Akt phosphorylates nuclear FoxO1 which is exported out of the nucleus. Growth factor signaling provides a switching mechanism for FoxO1 shuttling between the nucleus and cytoplasm.

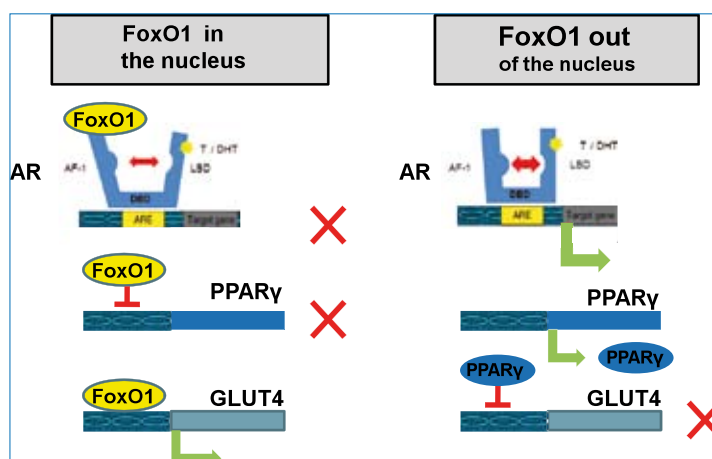


Figure 3. FoxO1 is a corepressor of the transactivation domain of androgen receptor (AR). FoxO1 suppresses the promoter of peroxisome proliferator-activated receptor- (PPAR) and activates the promoter of glucose transporter protein-4 (GLUT4).

a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol* 158: 1397-1399.

- 13 Melnik BC (2010). Acne vulgaris: role of diet. *Hautarzt*: 61:115-125.

SUMMARY

All major pathogenetic factors of acne and acne variants are explained at the genomic level by a nuclear deficiency of the transcription factor FoxO1 due to increased growth factor signaling either by elevated secretion of growth hormone/IGF-1 during puberty or increased growth factor-like acneigenic stimuli and insulinotropic western nutrition. Retinoid therapy and dietary intervention compensate the nuclear FoxO1 deficiency.

KEYWORDS

acne pathogenesis – FoxO1 – dietary intervention

Medicamenteuze behandeling van acne

H. Martens, J. Frank

Afdeling Dermatologie en Onderzoeksinstituut GROW,
Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)

Correspondentieadres:

Drs. Herm Martens, M.D.

Afdeling Dermatologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)

P. Debyelaan 25

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Telefoon: 043 3877292

Fax: 043 3877293

E-mail: hermmartens@mumc.nl

INLEIDING

Acne is een van de meest voorkomende huidziekten bij de mens. Bijna iedereen krijgt in zijn tienerjaren in meer of mindere mate met acne te maken en enkele patiënten hebben er zelfs op latere leeftijd nog steeds last van. Vaak wordt in de bevolking de term acne met acne vulgaris geassocieerd hoewel deze ziekte voor dermatologen veel meer bevat. Hoewel acne vulgaris verreweg het meeste voorkomt, is er een aantal zeldzamere acnevarianten en acneïforme dermatosen die de aandacht verdienen.^{1,2}

Voor de juiste behandeling zijn het stellen van de correcte diagnose en het bepalen van de ernst van de aandoening een vereiste. In dit artikel bieden wij een overzicht van de belangrijkste acnevarianten en acneïforme dermatosen met de huidige therapeutische opties.

Ernst	Omschrijving
Mild	Vooraf comedonen (non-inflammatoire laesies), papels en pustels kunnen in kleine hoeveelheden en grootte aanwezig zijn (< 10).
Matig	Een aantal papels en pustels (10-40) en comedonen (10-40). Rimpel kan deels aangedaan zijn.
Matig-hevig	Veel papels en pustels (40-100) met vaak veel comedonen (40-100). Soms grotere diepere nodulaire inflammatoire processen. Grote gebieden aangedaan op gelaat, borst en rug.
Hevig	Nodulocystaire acne en acne conglobata met veel grote, pijnlijke noduli of pustels. Ook kleine papels, pustels en comedonen.

Tabel 1. Gradaties van acne. Naar: Cunliffe et al., JAAD 2003, gemodificeerd van The Leeds Revised Acne Grading Scale.

ACNE VULGARIS

Acne vulgaris treft meer dan 85% van de mensen tussen de 12-24 jaar, ofwel 6% van de totale bevolking.³ Dit komt in Nederland neer op ongeveer twee miljoen aangedane personen.⁴

Vier primaire pathogenetische factoren spelen een belangrijke rol:

1. overmatige talgproductie;
2. kolonisatie met *Propionibacterium acnes*;
3. stoornissen in het keratinisatieproces;
4. activatie van pro-inflammatoire signaalmoleculen in de huid.⁵

Op basis van de hoeveelheid, het type en de verspreiding van de specifieke efflorescenties kan de acne vulgaris in mild, matig, matig tot hevig en hevig geclassificeerd worden (tabel 1).⁶

Deze classificatie van acne vulgaris is belangrijk ten opzichte van de keuze van de therapie. Daarom is er in 2003 een algoritme opgesteld (tabel 2),^{5,6} die in 2009 geactualiseerd werd door de *The Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*.⁵ De uitgangsgedachte van dit algoritme is het bestrijden van de vier bovengenoemde primaire pathogenetische factoren.

Topicale retinoïden werken anticomedogeen en anti-inflammatoir. Daarnaast verminderen ze de desquamatie waardoor andere lokaal toegediende substanties beter geresorbeerd kunnen worden. Als onderhoudstherapie verminderen topische retinoïden de kans op het ontstaan van nieuwe microcomedo's en comedo's en zij kunnen daarom bij iedere patiënt met acne vulgaris geadviseerd worden, behalve bij de ernstige varianten.⁵

Antimicrobiële middelen zoals antibiotica en benzoylperoxide hebben naast antibacteriële werking op *P. acnes* ook anti-inflammatoire eigenschappen en een mild keratolytisch effect, complementair aan retinoïden. Deze complementaire werking verklaart ook deels de verhoogde effectiviteit van een combinatietherapie van topische antimicrobiële middelen met topische retinoïden. Tevens is er bij gebruik van benzoylperoxide geen ontwikkeling van bacteriële resistentie.⁵

Orale antibiotica dienen bij voorkeur in combinatie met topische retinoïden gebruikt te worden, aangezien ook hierbij is gebleken dat dit de effectiviteit verhoogt. De duur van de antibioticabehandeling

	Mild		Matig		Ernstig
	Comedonica	Papulopustulair	Papulopustulair	Nodulair	Nodulair/Conglobata
1^{ste} keus	Topicale retinoïden	Topicale retinoïden + topische antimicrobiële middelen	Orale antibiotica + topische retinoïden +/- benzoylperoxide	Orale antibiotica + topische retinoïden + benzoylperoxide	Oraal isotretinoïne
Alternatieven	Alternatieve topische retinoïden of azelaïnezuur of salicylzuur	Alternatieve topische antimicrobiële middelen + alternatieve topische retinoïden of azelaïnezuur	Alternatieve orale antibiotica + alternatieve topische retinoïden +/- benzoylperoxide	Oraal isotretinoïne of alternatieve orale antibiotica + alternatieve topische retinoïden +/- benzoylperoxide/azelaïnezuur	Hoge dosis orale antibiotica + topische retinoïden + benzoylperoxide
Alternatieven voor vrouwen	Zie 1 ^{ste} keus	Zie 1 ^{ste} keus	Oraal anti-androgenen + topische retinoïden/azelaïnezuur +/- topische antimicrobiële middelen	Oraal anti-androgenen + Topische retinoïden +/- orale antibiotica +/- alternatieve antimicrobiële middelen	Hoge dosis orale anti-androgenen + topische retinoïden +/- alternatieve topische antimicrobiële middelen
Onderhoudstherapie	Topische retinoïden		Topische retinoïden +/- benzoylperoxide		

Tabel 2. Algoritme acne behandeling. Naar: Gollnick, Management of acne, JAAD 2003.

wordt geadviseerd tot maximaal drie à vier maanden, aangezien het effect afneemt. Vervolgens wordt aanbevolen om over te gaan op een onderhoudsbehandeling met topische retinoïden.⁵

Behandeling met oraal isotretinoïne is eerste keus bij ernstige vormen van acne en kan binnen vier tot zes maanden tot een enorme verbetering leiden. Isotretinoïne vermindert de talgproductie en normaliseert de keratinisatie in de haarfollikels wat gepaard gaat met een indirecte afname van *P. acnes*. Doseringen van 0,5 - 1,0 mg/kg/dag hebben goede resultaten getoond. Het middel heeft echter een breed bijwerkingenprofiel, variërend van droge slijmvliezen tot leverafwijkingen. Hierdoor is het noodzakelijk dat alle patiënten met isotretinoïne regelmatig gecontroleerd worden op zwangerschap, vetstofwisselingsstoornissen, depressie en skeletafwijkingen.⁷

Als alternatief bij vrouwen staan oraal anti-androgenen ter beschikking. Hierbij is het uiteraard zeer belangrijk een zwangerschap te voorkomen.⁷

ERNSTIGE ACNEVARIANTEN

Acne fulminans

Deze meest ernstige variant onderscheidt zich van acne vulgaris door de plotselinge en zeer hevige uitbraak en snelle progressie. Het betreft bijna exclusief adolescenten mannen tussen de 13-16 jaar met een voorgeschiedenis van milde acne vulgaris. Exacte cijfers van dit uiterst zeldzame ziektebeeld zijn niet bekend. Tot nu toe zijn er niet veel meer dan honderd patiënten beschreven.⁸ De etiopathogenese van acne fulminans is niet duidelijk en overwegend iatrogeen van aard. Daarnaast kan het ziektebeeld veroorzaakt worden door endogene hormoonafwijkingen zoals bij een adrenogenitaal syndroom.⁹

Naast plotseling ontstane pijnlijke, bloedende cystes en ulceraties op het coeum en de rug vertonen deze patiënten meestal systemische ziekteverschijnselen zoals koorts, spier- en gewrichtspijn, en verhoogde infectieparameters in het bloed.⁹ Daarbij kan er

sprake zijn van op osteomyelitis gelijkende botaan-tasting.

Patiënten met een acne fulminans reageren in tegenstelling tot patiënten met acne vulgaris niet op antibiotica. De behandeling kan bestaan uit topische toediening van klasse-III- of -IV-corticosteroiden om de inflammatie te temperen. Goede resultaten worden ook met systemisch isotretinoïne gezien. Dit middel lijkt echter soms ook acne fulminans uit te kunnen lokken. Indien isotretinoïne ingezet wordt, wordt geadviseerd niet lager te doseren dan 0,5 mg/kg/dag en de therapie ten minste gedurende drie tot vijf maanden te continueren in verband met mogelijke re-exacerbatie bij vroegtijdig stoppen.⁸ Ook is een therapie met systemisch prednison in een dosering van 0,5-1mg/kg/dag over twee tot vier maanden of een combinatietherapie met isotretinoïne een mogelijkheid.^{8,9}

Acne inversa

Acne inversa, ook wel hidradenitis suppurativa genaamd, is een chronische, inflammatoire, recidiverende ziekte van de apocriene klieren die zich gewoonlijk na de puberteit manifesteert met folliculair gebonden pijnlijke en diep gelegen nodi en cystes, en die meestal de liezen, oksels en/of de anogenitale regio aantast.¹⁰

De prevalentie van deze uiterst invaliderende aandoening ligt rond de 1%.^{11,12} De pathogenese van acne inversa is niet duidelijk. Een tegenwoordige hypothese beweert echter dat ten gevolge van een afsluiting van de haarfollikel dilatatie van het haar-talgkliercomplex en formatie van cysten plaatsvindt. Ruptuur van deze follicelcysten kan dan tot uitgebreide inflammatie met abcesvorming en, in een later stadium, tot fistelaanleg leiden.¹³ De klinische classificatie naar Hurley kent drie verschillende stadia, te weten: 1. slechts abcessen; 2. meerdere van elkaar gescheiden abcessen met fistelvorming; en 3. met elkaar verbonden fistels in een groot gebied.¹² De behandelopties verschillen per stadium en variëren van medicamenteuze therapie tot chirurgische interventie, waarbij een combinatie van beide meest-

Hurleygraad 1	Hurleygraad 2	Hurleygraad 3
Antibiotica, topisch of systemisch	CO ₂ -laserablatie	Radiotherapie
Hormonale therapie	Immunosuppressiva	Grootschalige excisies
Retinoïden	Beperkte excisies	Deroofing
Zinkzouten	Radiotherapie	
Cryotherapie		
Botox		
Kortdurend corticosteroïden		

Tabel 3. Behandelstrategie op basis van hurleyclassificatie. Naar: Alikahn et al., JAAD 2009

al noodzakelijk is (tabel 3).¹²

Er zijn verschillende behandelopties beschreven; alle gebruikelijke therapieën hebben echter een behoorlijke kans op recidief en deze ziekte is niet te genezen. Wij achten het belangrijk om dit feit goed aan de patiënt uit te leggen. Uit de groep van antibiotica gaf oraal clindamycine in combinatie met rifampicine lange periodes van remissie, variërend van één tot vier jaar.¹⁴ Dapson is bij een aantal patiënten ook effectief gebleken.¹⁵ Behandeling met isotretinoïne toonde tegenvallende resultaten met een dosering van gemiddeld 0,56 mg/kg/dag. Slechts 23% had klinische verbetering.¹⁶ Monotherapie met cyproteronacetaat in een dosering van 100 mg/dag gaf in een kleine studie verbetering bij alle vier behandelde patiënten;¹⁷ finasteride 5 mg/dag was bij ongeveer de helft van de patiënten voor gemiddeld één jaar werkzaam.^{18,19} Een hormonale combinatie-therapie van cyproteronacetaat 50 mg/dag met ethinyloestradiol 50 mg/dag of norgestrel 500 mg/dag leverde in ongeveer 50% van de gevallen verbetering op.¹⁷ Recentelijk toonden verschillende biologicals ook goede resultaten bij patiënten met acne inversa, voornamelijk middelen uit de groep van TNF- α -blokkers.²⁰ De meest gebruikte uit deze groep is het intraveneus toegediende infliximab waar door Haslund en collega's bij 45 van de 52 behandelde patiënten verbetering gezien werd. Echter na stoppen van de infusen werd bij 28 van deze patiënten weer een verslechtering van het huidbeeld gezien. Bij etanercept waren de resultaten vergelijkbaar. Slechts 12 van de 36 patiënten had een constante verbetering na staken van de behandeling. Adalimumab gaf in de onderzoeken alleen maar een tijdelijke verbetering gedurende de behandeling en er is blijkbaar geen voordeel op lange termijn.²⁰ In enkele casusbeschrijvingen worden goede resultaten gezien met prednison, cyclosporine en methotrexaat, maar er is slechts beperkte evidence voor de werkzaamheid van deze immunosuppressiva.¹³

NIET-KLASSIEKE ACNEVARIANTEN

Acne vulgaris is een klassieke huidaandoening bij tieners en jong volwassenen. Acne kan echter ook optreden bij kinderen en volwassenen, zij het minder frequent.

Acne neonatorum

Deze variant van acne manifesteert zich binnen de eerste drie maanden na de geboorte. Er zijn verschillende hypothesen over de etiopathogenese, te

weten: verhoogde neonatale talgproductie in hyperplastische talgklieren, verhoogde stimulatie van deze talgklieren door maternale of eigen androgenen, met name dehydro-epiandrosteron (DHEA) en in sommige gevallen ook een infectie met verschillende malasseziëspecies, zoals *M. furfur*, *M. globosa* en *M. sympodialis*.²¹

Er wordt geschat dat ongeveer 20% van alle neonaten wordt geboren met een vorm van acne. Echter, het beloop is normaal gesproken zo mild dat ofwel de diagnose niet gesteld wordt of er geen therapiebehoefte bestaat.^{22,23} Gewoonlijk is acne neonatorum een zelflimiterende ziekte en het heelt bijna altijd zonder verlittekening binnen vier tot twaalf weken. Indien een medicamenteuze therapie toch noodzakelijk is, oriënteert zich deze aan de behandeling van milde acne vulgaris.²¹

Comedonen kunnen behandeld worden met azelaïnezuur 20%-crème of tretinoïne-crème 0,025-0,05%. Ter bestrijding van de inflammatie zijn topische erytromycine, benzoylperoxide of een combinatie van benzoylperoxide met clindamycine aanbevolen.^{21,24}

Acne infantum

Acne infantum ontstaat tussen de drie en zestien maanden na de geboorte en de etiologie is voornamelijk niet geheel duidelijk. Echter ook hierbij wordt een belangrijke rol toegeschreven aan verhoogde DHEA-spiegels.²¹

Deze acnevariant is zeldzaam en kan over het hoofd gezien worden. Vergeleken met acne neonatorum blijft acne infantum vaak langer aanwezig en kan daarnaast ook terugkeren rond de puberteit. Patiënten met een voorgeschiedenis van acne infantum hebben dan ook meer kans op acne vulgaris of op een heviger beloop hiervan dan individuen zonder historie van acne infantum.²¹

Indien de acne persisteert, zou men een mogelijke hyperandrogenisme moeten uitsluiten.

De behandeling van acne infantum is vergelijkbaar met de behandeling van acne vulgaris. Het hierboven reeds beschreven algoritme kan dan ook worden toegepast bij kinderen, maar er moet voorzichtig te werk worden gegaan bij gebruik van systemisch isotretinoïne.²¹ Behandeling met isotretinoïne bij kinderen blijft betwistbaar. Er worden echter goede resultaten gezien met een dosis variërend van 0,2 tot 2,0 mg/kg/dag gedurende vier tot veertien maanden. Tijdens de behandeling dient regelmatig controle van cholesterol, triglyceriden en leverenzymen verricht te worden. De mogelijke bijwerkingen zijn bij kinderen meestal mild en reversibel, maar omvatten ook

enkele zeldzame ernstige complicaties, zoals vroegtijdige sluiting van de epifyseïschijven en osteoporose, calcificatie van ligamenten.²¹

Acne tarda

Acne tussen de leeftijd van 25 en 40 jaar betreft voornamelijk vrouwen, maar bij uitzondering ook mannen. De prevalentie ligt bij vrouwen rond de 11% en bij mannen rond de 3%.²⁵ Meer dan 80% van de patiënten met acne tarda heeft een voorgeschiedenis van persisterende acne sinds hun puberteit terwijl de overige betrokkenen tijdens de adolescentie geen last van acne hebben gehad.

De etiopathogenese van acne tarda is niet geheel duidelijk hoewel is aangetoond dat roken en een positieve familieanamnese voor acne tarda een rol kunnen spelen. Bij ongeveer een derde van de vrouwen gaat de aandoening gepaard met hyperandrogenisme met als mogelijke geassocieerde klinische symptomen hirsutisme, alopecie of menstruatiestoornissen.²⁵ Bij deze groep vrouwen dient een onderliggend ovarieel of bijnierhyperandrogenisme uitgesloten te worden.

Over het algemeen kent acne tarda een vrij mild beloop met lichte inflammatie en enkele comedonen. Daarom kan in de grote lijn gebruikgemaakt worden van het behandelingschema voor acne vulgaris, echter met enkele belangrijke aandachtspunten:

- Een onderliggende hormonale afwijking dient allereerst behandeld te worden.
- Topische antibiotica werken vaak niet voldoende en geven snel resistentie.²⁵
- Systemische antibiotica zijn bij 80% van de patiënten niet effectief.²⁶
- Vanwege de slechte respons op antibiotica is een snellere start met systemisch isotretinoïne in een dosis van 0,5 mg/kg/dag gerechtvaardigd. Hierbij moet rekening gehouden worden met de bekende, vaak voorkomende bijwerkingen van dit geneesmiddel zoals droge huid en slijmvliezen, verhoogde leverenzymen, cholesterol en triglyceriden. Vanwege de teratogene eigenschappen van isotretinoïne mogen vrouwelijke patiënten niet zwanger worden en dienen zij anticonceptie te gebruiken. Daarom is het gebruik van isotretinoïne bij vrouwen met een kinderwens en zonder anticonceptie contraïndiceerd.²⁵

OVERIGE ACNEÏFORME DERMATOSEN

Acne medicamentosa

Een breed scala aan medicijnen kan tot een acneïforme geneesmiddelen-eruptie leiden, voornamelijk steroïdhormonen (tabel 4). Indien de anamnese er aanleiding toe geeft dat het gaat om een medicamenteus geïnduceerde variant van acne, zou het betreffende middel gestaakt moeten worden dan wel omgezet naar een substantie met vergelijkbare werking maar uit een andere geneesmiddelen-groep.

Corticosteroiden		
	Topisch	Betamethason
	Oraal	Prednison
	Inhalatie	Budesonide
Adrenocorticotropine		
Anabole steroiden		Danazol
Antibiotica		Tetracycline, cyclosporine, penicilline
Anti-epileptica		Carbamazepine, fenytoïne
Antidepressiva		Lithium
Antipsychotica		Pimozide, risperidon
Antitubercula		Isoniazide
Antivirale middelen		
Halogenen		Jodium, broom
Groeihormoon		
Vitamines		Vitamine D2, B12 en andere B-vitamines
Overig		Azathioprine, chinidine, clofazamine, isoniazide

Tabel 4. Acne inducerende medicatie.

Naar: Jansen, *Klinische Former der Akne*, Hautarzt 2005

Hereditaire vormen en acne bij genetische syndromen

Acne kan ook een klinisch symptoom uitmaken van een aangeboren genetisch defect. In totaal zijn er tot op heden in de *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) database 39 ziektebeelden gemeld waarvan acne een onderdeel is.²⁷ Zo is er een familiale variant van acne tarda (OMIM 604324) en acne inversa (OMIM 142690), maar zijn er ook genetische syndromen bekend met acne.

Bij het APERT-syndroom (OMIM 101200) hebben patiënten naast milde tot ernstige acne over gelaat, rug en armen primaire verschijnselen van craniosynostose, gezichtshypoplasie en syndactylie van de handen en voeten. Verder kunnen ook een ventrikelseptumdefect, urogenitale afwijkingen, mentale retardatie en neurologische klachten bestaan.²⁸

Patiënten met het borronesyndroom (OMIM 211170) hebben naast pachydermie met ernstige acne vaak last van hartfalen, een klein postuur, osteolyse en scoliose, brachydactylie, aangeboren hartafwijkingen en vertraagde of verminderde tandaanleg.²⁹

Het onderliggende genetische defect is in de meeste van deze syndromen nog niet opgehelderd en een (doelgerichte) medicamenteuze behandeling is in bijna alle gevallen onmogelijk. In dit verband is onderzoek naar het verantwoordelijke gen en het geassocieerde proteïneproduct naar onze mening van groot belang. Het ontrafelen van de onderliggende moleculair-genetische mechanismen binnen deze zeldzame syndromen kan namelijk misschien ook een belangrijke bijdrage leveren aan het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van vaak voorkomende varianten van acne. Daarom is de familieanamnese bij alle patiënten met acne een belangrijk punt om hereditaire varianten niet te missen.

CONCLUSIES

Voor het maken van de juiste therapiekeuze is het van belang de klinische varianten van acne en hun gradaties te onderscheiden. Bij de diverse varianten zijn er verschillende therapeutische strategieën mogelijk, afhankelijk van de pathogenese en de ernst van de aandoening.

LITERATUUR

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition, McGraw-Hill Companies, 2008:690-702.
2. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2nd edition. Elsevier Mosby. 2008:495-508.
3. Kraning K, Odland G. Prevalence, morbidity and cost of dermatologic diseases. *J Invest Dermatol* 1979;73:Suppl:395-401.
4. <http://statline.cbs.nl/statweb/>
5. Thiboutot D, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *JAAD* 2009;60:S1-S50.
6. Cunliffe W, et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *JAAD* 2003;49:S218-S226.
7. Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. *JAAD* 2003;49:S1-S37.
8. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. *International Journal of Dermatology* 1998;37:254-7.
9. Jansen T, Grabbe S, Plewig G. Klinische Formen der Akne. *Hautarzt* 2005;56:1018-26.
10. <http://www.hs.foundation.org>
11. Jemec G. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *JAAD* 1996;35:191-4.
12. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J EADV* 2009;23:985-98.
13. Alikahn A, Lynch P, Eisen D. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *JAAD* 2009;60:539-61.
14. Mendonca C, Griffiths C. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154:977-8.
15. Kaur M, Lewis H. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J Dermatol Treat* 2006;17:211-3.
16. Boer J, Gemert M van. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *JAAD* 1999;40:73-6.
17. Mortimer P, Dawber R, Gales M, Moore R. A doubleblind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;115:263-8.
18. Sawers R, Randall V, Ebling F. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1986;115:269-74.
19. Joseph M, Javaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat* 2005;16:75-8.
20. Haslund P, Lee R, Jemec G. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor- α inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009;89:595-600.
21. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Katsambas A. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol* 2009;26:373-80.
22. Holm E, Jemec G. Acne neonatorum/acne infantum. *Ugeskr Laeger* 2000;162:6856-7.
23. Jansen T, Burgdorf W, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatric Dermatol* 1997;14:17-21.
24. Katsambas A, Katoulis A, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *International Journal of Dermatology* 1999;38:128-30.
25. Rivera R, Guerra A. Management of Acne in Women Over 25 Years of Age. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:33-7.
26. Shaw J, White L. Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol* 2001;137:1252-3.
27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
28. Apert M. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 23:1310-30, 1906
29. Borrone C, Di Rocco M, Crovato F, Camera G, Gambini C. New multisystemic disorder involving heart valves, skin, bones, and joints in two brothers. *Am J Med Genet* 1993;46:228-34.

SAMENVATTING

Acne is een van de meest voorkomende huidziekten met verschillende klinische varianten. Deze varianten met hun wisselende pathogenese behoeven elk een individuele therapeutische strategie. We geven een overzicht van de tegenwoordige topische en systemische behandelopties.

TREFWOORDEN

Acne – topische behandeling – systemische behandeling

SUMMARY

Acne is one of the most common skin diseases and

comprises different clinical variants. Based on the different pathogenesis these variants may require distinct therapeutic approaches. Here we provide an overview on the current topical and systemic treatment options.

KEYWORDS

Acne – topical therapy – systemic therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGERVERSTRENGELING

Geen

Licht in de behandeling van acne vulgaris

H.C. de Vijlder, J. de Leeuw, E.R.M. de Haas, H.A.M. Neumann

Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

H.C. de Vijlder

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Gebouw Rochussenstraat

Burgemeester 's Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: h.devijlder@erasmusmc.nl

INTRODUCTIE

Bij de huidige standaardbehandeling van acne vulgaris wordt gebruikgemaakt van keratolytische middelen, topicale en systemische antibiotica, anti-androgenen en isotretinoïne per os. Deze behandelingen zijn niet altijd voldoende effectief en bijwerkingen kunnen het gebruik ervan beperken. In de zoektocht naar een gunstigere ratio van effectiviteit en bijwerkingen kan lichtbehandeling een rol (gaan) spelen. Acne verbetert vaak na expositie van de huid aan zonlicht of kunstlicht.¹ De porfyrynes, waaronder protoporphyrine IX (PpIX), die *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) van nature in kleine hoeveelheden produceert, spelen hierbij een belangrijke rol. PpIX absorbeert zichtbaar licht bij verschillende golflengten tussen 400 nm en 700 nm, waardoor er reactieve zuurstofradicalen (reactive oxygen species, ROS) worden gevormd. Deze radicalen veroorzaken via fototoxische reacties inactivatie van de *P. acnes* en de talgklieren met als gevolg reductie van de acneactiviteit.^{2,3} Theoretisch zijn golflengten rond de 415 nm (blauw licht) het meest effectief voor de fotoactivatie van PpIX.⁴ Rood licht met golflengten rond de 635 nm wordt minder sterk geabsorbeerd door PpIX dan blauw licht, maar heeft het voordeel dat het dieper penetreert.⁵ Door de precursors 5-aminolevulinezuur (ALA) of methylaminolevulinezuur (MAL) van PpIX cutaan aan te brengen, gevolgd door belichting (PDT) wordt het hierboven beschreven fototoxische effect op de *P. acnes* en de talgklieren versterkt.

Sinds 2000 zijn er meerdere klinische onderzoeken verricht die de effectiviteit van PDT met zowel ALA als MAL in de behandeling van acne vulgaris hebben aangetoond (tabel 1).

In dit artikel worden de resultaten van verscheidene

(R)CT's betreffende PDT tot nu toe samengevat. Daarnaast zal er ingegaan worden op het effect van de verscheidene variabelen op de effectiviteit en bijwerkingen van PDT en zal de toepasbaarheid van PDT in de praktijk bij de behandeling van acne vulgaris besproken worden.

EVIDENCE

Sinds 2000 zijn meerdere studies gepubliceerd over de behandeling van acne vulgaris met licht, laser en PDT. Hoewel de meeste klinische studies veelbelovende resultaten laten zien, zijn ze van wisselende kwaliteit. Een systematische zoekactie in Cochrane CENTRAL, Medline en EMBASE en selectie daarna van de gevonden artikelen door middel van het CBO-beoordelingsinstrument voor systematische reviews en *clinical trials* om evidence te vinden voor de behandeling van PDT, uitgevoerd in het kader van de richtlijn Acneiforme dermatosen van de NVDV, heeft enkele relevante artikelen opgeleverd: een overzichtsartikel van Hædersdal et al.⁵ waarin literatuur over PDT, licht en laser bij de behandeling van acne vulgaris tot en met maart 2007 bestudeerd wordt en twee (*randomized*) *clinical trials* gepubliceerd na maart 2007 tot maart 2009 (tabel 1).^{6,7}

In het overzichtsartikel van Hædersdal et al. zijn in totaal zestien randomized clinical trials (RCT's) en zes controlled trials (CT's) opgenomen. Negen (R)CT's betreffen PDT. De follow-upduur van patiënten in de studies is maximaal twaalf weken. Op basis van deze studies concluderen Hædersdal et al. dat *intense pulsed light* (IPL), rood licht en blauw licht gecombineerd met MAL of ALA beter lijken te zijn dan behandeling met respectievelijk IPL, rood licht en blauw licht alleen. Er zijn geen studies waarin behandeling met PDT is vergeleken met conventionele therapie. In één RCT wordt MAL-PDT met ALA-PDT vergeleken (Wiegell et al. 2006).⁸ Er wordt een vergelijkbaar resultaat gezien in reductie van inflammatoire laesies (59% versus 57%). MAL-PDT lijkt minder pijnlijk in vergelijking met ALA-PDT, maar dit verschil blijkt niet significant. Verder concluderen Hædersdal et al. dat pijn, erytheem, oedeem, crustae, hyperpigmentatie en pustuleuze erupties de bijwerkingen van behandelingen met licht en PDT kunnen zijn. De bijwerkingen zijn veelal reversibel en zijn het ergst bij PDT.

De resultaten in de twee (R)CT's zijn grotendeels ver-

Ref	Studiotype/methoden	Inclusie-criteria	Interventie	Resultaten	Overige opmerkingen
Yeung CK et al. (2007)	Gecombineerde parallelgroep en within-patiënttrial N = 30 Randomisatie? Enkelzijdig geblindeerd FU = 12 wkn	Matig ernstige acne in het gelaat	4 weken Adapaleen dagelijks ILP (4x) en adapaleen dagelijks MAL-IPL (4x) en adapaleen dagelijks	Reductie inflammatoire laesies: IPL-adapaleen: 23% MAL-IPL-adapaleen: 65% Adapaleen: 88% (p = ns) Reductie non-inflammatoire laesies IPL-adapaleen: 41% MAL-IPL-adapaleen: 38% Adapaleen: 15 % reductie (p = 0,36)	Uitval n = 7 Uitval (n = 4) na behandeling IPL-adapaleen na verbranding en erytheem
Hörfelt C et al. (2006)	Split-facetrial N = 30 Randomisatie? Geblindeerd FU 12 wkn	Matig ernstige tot ernstige acne in het gelaat	MAL- PDT, rood licht (2x) Placebocrème –rood licht (2x)	Reductie van inflammatoire laesies MAL-PDT: 54% Placebo rood licht : 20% (p = 0,0006) Uitvallers N = 3	Significant meer pijn bij MAL-PDT
Wiegell SR et al. (2006)	Parallelgroeptrial Randomisatie? N = 36 Geblindeerd FU: 12 wkn	Matig ernstige tot ernstige acne vulgaris in het gelaat	MAL-PDT, rood licht (2x) Geen behandeling	Reductie inflammatoire laesies met MAL-PDT :68% Onbehandeld:0% (p = 0,002) Non-inflammatoire laesies: P = ns	MAL-PDT: pustulaire eruptie op dag 2 of 3 na behandeling Uitval n = 13
Wiegell SR et al. (2006)	Split-facetrial N = 15 Gerandomiseerd Geblindeerd FU: 12 wkn	Lichte tot ernstige inflammatoire acne in het gelaat	MAL-PDT, rood licht (1x) ALA-PDT rood licht (1x)	Reductie inflammatoire laesies met MAL-PDT:59% ALA-PDT: 57% (pP = ns) Pijn: MAL en ALA-PDT: ++ (p = ns)	Erytheem, pustels vervelling na MAL-PDT < ALA-PDT Uitval n = 2
Pollock B et al. (2004)	Split-facetrial N = 10 Randomisatie? Onduidelijk Ongeblindeerd FU: 3 weken	Milde tot matig ernstige acne op rug	ALA-PDT met rood licht (3x) ALA (3x) Rood licht Geen behand.	Reductie inflammatoire laesies met ALA-PDT Geen significante vermindering met rood licht, ALA of placebo	
Hongcharu W et al. (2000)	Split-facetrial N = 23 Randomisatie? Ongeblindeerd FU 20 weken	Milde tot matig ernstige acne op rug	ALA –PDT (1x of 4x) ALA (1x of 4x) Rood licht (1x of 4x) Placebo	Reductie acnelaesies: ALA-PDT (4x): significant Rood licht, ALA of placebo (1x en 4x): niet-significant	Bijwerkingen ALA-PDT: Erytheem (82%) en hyperpigmentatie (bij 55% langdurige (> 20 weken)) hyperpigmentatie na 4x ALA-PDT) Uitval = 1
Rojanamin J et al. (2006)	Split-face trial N = 14 Geblindeerd FU 12 weken	Patiënten met > 10 inflammatoire acne-laesies in het gelaat	ALA-IPL (3x) Placebocrème-IPL (3x)	Reductie acnelaesies: ALA-IPL:87.7% Placebo-IPL: 66.8% (p < 0,05)	Uitval = 1
Santos MAV et al. (2005)	Split-facetrial N = 15 Blinding: onduidelijk FU 6 weken	Patiënten met milde tot ernstige acne in het gelaat	IPL (2x) ALA-IPL (2x)	Reductie inflammatoire laesies ALA-IPL: 10/13 IPL:3/13	Uitval = 1
Goldman MP (2003)	Parallele groeptrial N = 22 Ongeblindeerd FU 2 weken	Patiënten met milde tot ernstige acne in het gelaat	Blauw licht (2x) ALA-PDT met blauw licht (2x)	Reductie ernst acne Blauw licht :25% ALA-PDT: 32% Reductie papels/pustels/comedo Blauw licht: 40%/65%/62% ALA-PDT: 68%/61%/62%	

Ref		Studiotype/methoden	Inclusie-criteria	Interventie	Resultaten	Overige opmerkingen
Haedersdal M (2008)	B	Split-facetrial N = 15 Geblindeerd voor beoordeelaars Links-rechts gerandomiseerd FU 12 weken	Patiënten met inflammatoire acne in het gelaat	Long pulsed dye laser (LPDL) (3x) MAL- PDT met LPDL (3x)	Reductie inflammatoire laesies MAL-LPDL: 70% LPDL :50%	Meer roodheid, oedeem en pustels bij MAL-PDT dan bij LPDL. Geen pigmentverandering Uitval = 3
Akaraphanth R (2007)	B	Split-facetrial N =28 Blinding onduidelijk Geen randomisatie FU 16 weken	Patiënten met matig tot ernstige acne vulgaris in het gelaat	Blauw licht (4x) ALA-PDT met blauw licht	Meer vermindering van acnelaesies ALA-PDT (71%) versus blauw licht (57%)	Meer pijn, roodheid, jeuk, pustels na ALA-PDT Uitval: 8
De Leeuw (2009) submitted		Prospectieve, gerandomiseerde, enkelblinde studie N = 32	Matige tot ernstige acne vulgaris in het gelaat	1x per 4-6 weken ALA 0,5% in liposomale spray iedere 5 minuten gedurende 1 uur, gevolgd door IPL, in combinatie met een peelingcrème voor 's nachts	Na gemiddeld 7,8 maanden en gemiddeld 5,7 behandelingen werd een gemiddelde verbetering bereikt van 68%	Uitval 9 patiënten wegens additionele anti-acnetherapie. Bijwerkingen: brandend gevoel tijdens behandeling en erytheem tot 1/2 tot 1 uur na de behandeling, 1x erytheem en desquamatie tot de 3e postoperatieve dag

Tabel 1: Overzicht (R)CT's betreffende fotodynamische therapie.

gelijkbaar met de conclusies uit het overzichtsartikel van Hædersdal et al. In de studie van Akaraphanth et al. wordt ALA-PDT vergeleken met de behandeling van blauw licht alleen. Vier behandelingen met ALA-PDT met blauw licht gaven een reductie van acnelaesies van 71% versus 57% na vier behandelingen met blauw licht alleen, bij een follow-up van zestien weken.⁶ In een studie van Hædersdal et al. wordt MAL-PDT met *long-pulsed dye laser* (LPDL) vergeleken met LPDL alleen. PDT met LPDL gaf een significante hogere reductie van acnelaesies in vergelijking met LPDL alleen, bij een follow-up van twaalf weken (70% versus 50%).⁷ In beide studies werden bij PDT meer bijwerkingen gerapporteerd.

Samenvattend: zowel uit het overzichtsartikel als de twee (R)CT's komt naar voren dat behandeling van acne vulgaris met licht en PDT effectief lijkt te zijn. Daarnaast geeft PDT ten opzichte van licht alleen een grotere verbetering van acne vulgaris; dit gaat echter gepaard met meer bijwerkingen.

SPELEN MET VARIABLEN

Hoewel de effectiviteit van PDT in de behandeling van acne vulgaris is aangetoond, wordt het gebruik ervan belemmerd door veelal reversibele bijwerkingen, zoals pijn, erytheem, oedeem, crustae, hyperpigmentatie en pustuleuze erupties. De pijn geassocieerd met PDT is een brandende stekende pijn, die meestal snel vermindert, maar ook kan persisteren tot 24 uur en in enkele gevallen tot zelfs enkele dagen na de behandeling.⁹ De ernst van de pijn kan een bepalende factor zijn of een behandeling wordt gecontinueerd of niet.¹⁰

Het mechanisme van PDT-pijn is onbekend, maar er zijn aanwijzingen dat de pijn een gevolg is van zenuwstimulering of zenuwschade toegebracht door de reactieve zuurstofradicalen die tijdens de belich-

ting gevormd zijn. Er zijn verscheidene factoren aangetoond die de pijn kunnen beïnvloeden, zoals de PpIX-precursor, de belichtingsinstellingen (*fluence*, *fluence-rate*), de golflengte en de protoporfyrine-IX-fluorescentie-intensiteit.¹¹

Er zijn twee studies waarin minder bijwerkingen gerapporteerd zijn bij MAL-PDT dan bij ALA-PDT, zowel bij de behandeling van huidkanker als bij de behandeling van acne vulgaris.^{12,8} Het verschil in pijnperceptie bij de behandeling van acne vulgaris was echter niet significant.

PDT uitgevoerd met lage fluence of lage fluence rate lijkt minder pijnklachten te geven in vergelijking tot hoge fluence-(rate)-PDT. Wiegell et al. rapporteerden dat MAL-PDT met lage fluence vergeleken met hoge fluence geassocieerd was met minder pijn bij de behandeling van acne vulgaris.¹³ Cottrell et al. deden een systematische klinisch onderzoek naar het effect van de fluence rate op pijn bij ALA-PDT bij de behandeling van superficiële basaalcelcarcinomen. Zij observeerden dat verlaging van de fluence rate de pijn verminderde, terwijl de effectiviteit van de behandeling bleef bestaan.¹⁴ De invloed van de golflengte is recent onderzocht door Mikolajewksa et al.¹⁵ Zij rapporteerden dat ALA-PDT met rood licht (632 nm) eerder pijn gaf dan ALA-PDT met blauw licht (405 nm). Daarentegen was er geen significant verschil in de pijnperceptie bij MAL-PDT uitgevoerd met rood óf blauw licht. Op basis van deze resultaten concluderen Mikolajewksa et al. dat indien diepere penetratie van rood licht niet noodzakelijk is (bijvoorbeeld bij de behandeling van acne vulgaris), blauw licht vanwege de lagere pijnperceptie voor ALA-PDT de voorkeur geniet. De keuze voor rood of blauw licht voor MAL-PDT is alleen afhankelijk van de dikte van de laesies die behandeld moeten worden, omdat er geen significant verschil in pijnperceptie werd gevonden.



Figuur 1 a. Voor de behandeling.



Figuur 1 b. Na de behandeling.



Figuur 2 a. Voor de behandeling.



Figuur 2 b. Na de behandeling.

Eind 2009 is er een literatuuroverzicht gepubliceerd door Taylor et al. waarin specifiek gekeken is naar het effect van verschillende variabelen op de effectiviteit en bijwerkingen van PDT bij de behandeling van acne vulgaris.¹¹ Op basis van vijf RCT's, twaalf controlled trials, twee casereports en twee abstracts trekken Taylor et al. de volgende conclusies: PDT na een korte incubatietijd van ALA of MAL (90 minuten of minder), gebruikmakend van een breed-spectrum continue-golflichtbron met behandelingsintervallen van twee tot vier weken met in totaal twee tot vier behandelingen geeft het beste effect, vooral op papulopustuleuze acne. Bij huidtypes van IV en hoger bestaat er een verhoogd risico op postinflammatoire hyperpigmentatie. De optimale *photosensitiser-precursor* (ALA of MAL), de concentratie van MAL of ALA, de golflengte van het zichtbare licht en andere belichtingsinstellingen behoeven volgens hen nog meer onderzoek. Lagere MAL- of ALA-concentraties geven minder hoge PpIX-spiegels en daardoor waarschijnlijk minder bijwerkingen. Echter door de lagere concentratie van MAL of ALA zal de dieptepenetratie minder zijn¹⁶ waardoor er onvoldoende effect zal zijn op de haartalgkliereenheid. Veelbelovend lijkt de liposomale formulering van ALA of MAL. Door ALA of MAL te verpakken in liposomen, welke de capaciteit hebben om de verpakte medicatie selectiever te vervoeren naar de talgklier, is vermindering van de concentratie van ALA of MAL mogelijk zonder het effect op de haartalgkliereenheid te verliezen.¹⁷ De Leeuw et al. verrichtten een studie bij 32 patiënten met hardnekkige acne vulgaris.¹⁸ De patiënten werden behandeld met PDT met IPL, waarbij gebruik werd gemaakt van 0,5% ALA in liposomale spray, in combinatie met tretinoïne-crème of adapaleengels voor de nacht. Er werd een gemiddelde verbetering van 68% bereikt

in gemiddeld 7,8 maanden en gemiddeld 5,7 behandelingen (figuren 1 en 2). Dit percentage is ongeveer vergelijkbaar met de resultaten van PDT met ALA 20%-crème (zie tabel 1). Het grote voordeel van de 0,5% ALA liposomale spray is het vrijwel ontbreken van bijwerkingen in tegenstelling tot de standaardformulering van ALA en MAL (20% ALA-gel en Metvix®-crème. Vergelijkende studies zijn echter (nog) niet gedaan.

Documentatie	Voorafgaand aan de behandeling overzichtsfoto's.
Voorbereiding	Aanbrengen van MAL-crème (Metrivix®:160 mg MAL/gram) of ALA-gel (20% ALA-gel, Fagron) op het te behandelen gebied en afdekken met lichtwerend materiaal gedurende 30 minuten.
Behandeling	Alvorens te belichten, resterende MAL-crème of 5-ALA-gel afspoelen met water (natte gazen). Positioneer een non-coherente lichtbron (bijvoorbeeld Aktillite® of Waldmann Omnilux®) met blauw licht en geef een lichtdosis (fluence) van 37,5 Jcm ⁻² en irradiance van 25-50 mW cm ⁻² .*
Schema	Behandelingsinterval: 2-4 weken, behandelingsfrequentie: tot tevredenheid (≈ 2-4 behandelingen).

Tabel 2: Behandelingsschema ALA-PDT of MAL-PDT bij acne vulgaris

*De lichtdosis dient 37,5 Jcm⁻² aan de oppervlakte van het te behandelen gebied te zijn. De lichtdosis is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de afstand van de lichtbron tot de oppervlakte van het te behandelen gebied, de grootte en vorm (concaaf, convex) van het te behandelen gebied en de belichtingstijd. Men dient te realiseren dat dubbele afstand de oppervlakte-energie met een factor vier doet verminderen. Daarom moet de lichtbron zo gepositioneerd worden dat er gelijke belichting is van het te behandelen gebied met de gewenste intensiteit.

In tabel 2 vindt u een door ons voorgesteld behandelingschema voor ALA-PDT of MAL-PDT gebaseerd op de huidige kennis. Deze dient up-to-date te worden gebracht als er nieuwe bewijzen beschikbaar komen.

Concluderend: PDT is effectief in de behandeling van acne vulgaris. Om het behandelingschema voor PDT te optimaliseren, in het bijzonder om de bijwerkingen van PDT te reduceren en de effectiviteit te behouden, is verder onderzoek naar het effect van de verschillende variabelen gewenst. Men moet zich realiseren dat het optimale behandelingschema voor ALA-PDT niet automatisch het optimale protocol voor MAL-PDT en vice versa is, vanwege de verschillend biofysische en biochemische karakteristieken van MAL en ALA.

LITERATUUR

- Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;42: 855-6.
- Papageorgiou P, Katsambas A, Chui A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:973-8.
- Divaris DXG, Kenedy JC, Poittier RH. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence. *Am J Pathol* 1990;136:891-7.
- Tzung TY, Kuan-Hsing W, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266-9.
- Haedersdal M, Togsverd-Bo, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol* 2008;22:267-78.
- Akaraphanth R, Kanjanawanitchkul W, Gritiyarangsarn P. Efficacy of ALA-PDT versus blue light in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:186-90.
- Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:387-94.
- Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:647-51.
- Wennberg AM. Pain, pain relief and other practical issues in photodynamic therapy. *Australas J Dermatol* 2005;46:S3-4.
- Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159:1245-66.
- Taylor MN, Gonzalez ML. Practicalities of photodynamic therapy in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009;160:1140-8.
- Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;157:87-91.
- Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HA. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol* 2008;158:727-33.
- Cottrell WJ, Paquette AD, Keymel KR, et al. Irradiance-dependent photobleaching and pain in d-Aminolevulinic acid-photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:4475-83.
- Mikolajewsksa, Lani V, Juzeniene A, et al. Topical aminolaevulinic acid- and aminolaevulinic acid methyl ester-based photodynamic therapy with red and violet light: influence of wavelength on pain and erythema. *Br J Dermatol* 2009;161:1173-9.
- Peng Q, Soler AM, Warloe T, et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B* 2001;62:140-5.
- Leeuw J de, Vijlder HC de, Bjerring P, et al. Liposomes in dermatology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:505-16.
- Leeuw J de, Beek N van der, Bjerring P, Martino Neumann HAM. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-ALA 0.5% liposomal spray and Intense Pulsed Light in combination with topical keratolytic agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Sep30. Epub ahead of print.

SAMENVATTING

De huidige stand van zaken over de behandeling van acne vulgaris met fotodynamische therapie wordt samengevat. Sinds 2000 zijn er meerdere klinische onderzoeken verricht die de effectiviteit van fotodynamische therapie met zowel 5-aminolevulinezuur als methyl-aminolevulinezuur in de behandeling van acne vulgaris hebben aangetoond. Behandeling van PDT is echter vaak geassocieerd met pijnklachten tijdens de belichting. Daarom zal er ook ingegaan worden op het effect van de verscheidene variabelen op de bijwerkingen van PDT.

TREFWOORDEN

fotodynamische therapie – acne vulgaris – aminolevulinezuur – methylaminolevulinezuur

ABSTRACT

The state of the art in the treatment of acne vulgaris with photodynamic therapy is summarized. Since 2000 several clinical trials have been done, showing the efficacy of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and methylaminolevulinic acid in the treatment of acne vulgaris. However, treatment with photodynamic therapy is often associated with pain during illumination. Therefore the influence of several variables on the side-effects will be discussed as well.

KEYWORDS

photodynamic therapy – acne vulgaris – aminolevulinic acid – methylaminolevulinic acid

Behandeling van acnelittekens en rhinophyma

G. Biesemans

Huidchirurgie, KULeuven; Aalst Dermatology Group

Correspondentieadres:

Dr. Geert Biesemans

Leopoldlaan 43

9300 Aalst

België

Zodra het inflammatoir stadium van acne voorbij is, kan gestart worden met de aanpak van eventuele littekens. De beste behandeling is en blijft de preventie van littekens door een vroegtijdige en zo nodig agressieve aanpak van de inflammatoire letsels. Tot voor kort was het vooral de dermabrasie die als behandeling voor acnelittekens uitgevoerd werd. Ondertussen zijn er andere methoden ontwikkeld en is het beseft gegroeid dat een combinatie van meerdere technieken de beste eindresultaten oplevert. In de literatuur worden vooral de acnelittekens van het gelaat besproken; de aanpak van littekens op de romp wordt weinig vermeld. Waarschijnlijk is dit omdat elke ingreep op de rug en de presternale regio op zich al aanleiding kan geven tot nieuwe littekens. Misschien bieden nieuwe minder agressieve technieken zoals de gefractioneerde CO₂-laser hier een oplossing.

Bij het klinisch onderzoek van acnelittekens valt meteen de grote verscheidenheid op: de lokalisatie van littekens, hun aantal, vorm, consistentie, kleur, uitrekbaarheid, relatie met de omgevende huid (verheven of ingedrukt) zijn allemaal factoren die verschillen en die een rol kunnen spelen bij de aanpak. Het is ook belangrijk littekens te bekijken met een verschillende invalshoek van het licht: door de afwis-

seling van donkere en heldere gebieden worden impressies en verhevenheden duidelijker zichtbaar. Vanwege deze verscheidenheid aan klinische presentatie is een classificatie van acnelittekens aangewezen. Een goede classificatie moet daarbij in staat zijn om vergelijkende studies van behandelingen mogelijk te maken. Tevens moet een classificatie de beste therapeutische aanpak bij elk type litteken aangeven. In de recente literatuur vinden we twee classificaties van acnelittekens terug die hieraan voldoen en die we eerst zullen bespreken. Daarna zullen we de verschillende behandelingsmethoden van acnelittekens meer in detail onder de loep nemen.

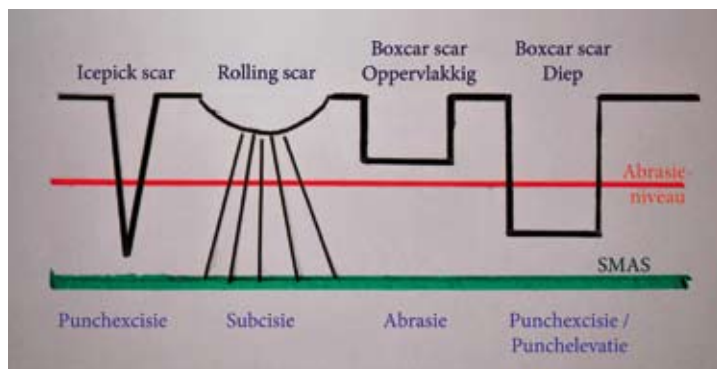
CLASSIFICATIE VAN ACNELITTEKENS

Jacob, Dover & Kaminer maken onderscheid tussen vier types acnelittekens: (1) *icepick scars*, (2) *rolling scars*, (3) oppervlakkige en (4) diepe *boxcar scars* (zie figuur 1).¹

- *Icepick scars* zijn smalle, diepe littekens die tot de diepe dermis of de subcutis reiken in een punt.
- *Rolling scars* ontstaan door een fibreuze verankering van de huidoppervlakte in de subcutis en geven een rollend tot golvend aspect aan de huid. Ze zijn meestal breder dan 4 mm.
- *Boxcar scars* zijn ronde tot ovale depressies met scherpe verticale rand. In tegenstelling tot *icepick scars* eindigen ze niet in een punt in de diepte. Dit type wordt nog eens ingedeeld in oppervlakkig en diep.

Elk type litteken heeft een optimale behandelingsmethode: *icepick scars* worden best behandeld met punchexcisie gevolgd door hechten. *Rolling scars* worden vlakker door subcisie al dan niet gevolgd door gebruik van fillers. Voor diepe *boxcar scars* kleiner dan 3 mm is punchexcisie met hechten de beste aanpak, terwijl bij bredere diepe *boxcar scars* (> 3 mm) punchelevatie meer aangewezen is. *Resurfacing* met laser of met dermabrasie is dan weer de beste keuze bij oppervlakkige *boxcar scars* en dient als afwerking zes tot acht weken na punchexcisie, punchelevatie en subcisie.

Kadunc & Trindade De Almeida gebruiken een meer gedetailleerde classificatie.² Zij maken onderscheid tussen: (1) verheven, (2) dystrofische en (3) ingezonken littekens. Deze drie groepen worden dan nog verder onderverdeeld (zie figuur 2).



Figuur 1. Jacob, Dover & Kaminer.

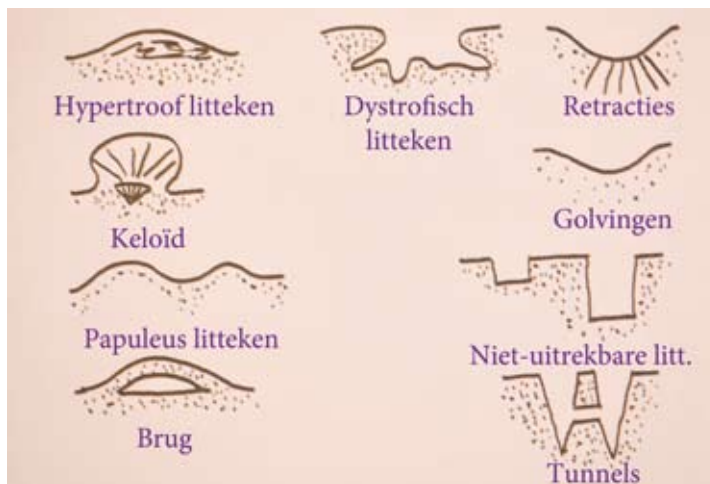
- (1a) Hypertrofe littekens zijn verheven littekens die niet groter zijn dan de oorspronkelijke beschadigde oppervlakte. Ze komen meestal voor op de kaakrand en de glabellaire regio.
- (1b) Keloïdale littekens zijn groter dan de oorspronkelijke beschadigde oppervlakte. Vooral de kaakrand, de schouders en de presternale regio zijn hiervoor gevoelig.
- (1c) Papuleuze littekens zijn zachte verhevenheden die op de kin en de romp aangetroffen worden.
- (1d) Een brug is een fibreuze streng over gezonde huid.
- (2) Dystrofische littekens zijn brede, onregelmatige littekens met een witte atrofische bodem.
- (3a) Ingezonken uittrekbare retracties blijven na opspannen van de huid alleen nog in hun centrum wat ingezonken doordat ze hier vast verankerd zijn met fibreuze strengen aan de onderliggende fascia.
- (3b) Ingezonken uittrekbare golvingen zijn littekens die volledig verdwijnen na opspannen van de huid.
- (3c) Ingezonken niet-uittrekbare littekens kunnen verder onderverdeeld worden in oppervlakkige, medium- en diepe varianten.
- (3d) Tunnels zijn geëpithelialiseerde gangen tussen twee of meer diepe ingezonken niet-uittrekbare littekens.

Ook deze indeling is nuttig bij het bepalen van de beste aanpak: hypertrofe littekens en keloïden kunnen in eerste instantie met steroïden in combinatie met 5-fluorouracil ingespoten worden. Bij onvoldoende resultaat kan soms verbetering bereikt worden door een intralaesionele excisie of radiotherapie. Papuleuze littekens vormen een goede indicatie voor CO₂-laservaporisatie. Bruggen kunnen geshaved worden. Dystrofische littekens moeten geëxcideerd worden waarbij de wond al dan niet met een W-plastiek of *broken line* gesloten wordt. Ingezonken uittrekbare retracties lenen zich best tot subcisie terwijl de ingezonken uittrekbare golvingen een goede indicatie voor fillers zijn. Ten slotte kunnen oppervlakkige uittrekbare littekens behandeld worden met abrasie, de medium diepe en diepe met punchexcisie.

BEHANDELINGSMETHODEN VAN ACNELITTEKENS (ZIE FIGUUR 3)

Isotretinoïne moet minimaal zes maanden voor elke heelkundige procedure die hierna volgt gestopt worden.

Bij de punchexcisie worden de randen en de bodem van het ingezonken litteken verwijderd, waarna de wonde gesloten wordt met Vicryl of PDS 6/0 subcutaan en Prolene 6/0 cutaan. De maximale punchdiameter mag daarbij niet groter zijn dan 3,5 mm omdat anders ezelsoeren ontstaan bij het sluiten van de wond. Littekens die een punch vereisen groter dan 3,5 mm worden beter met een wigexcisie verwijderd. De onderlinge afstand tussen de verwijderde littekens moet groter zijn dan 4 mm om overmatige

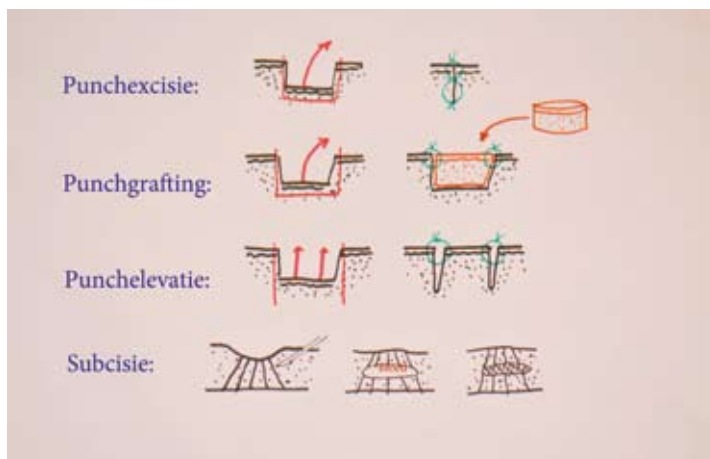


Figuur 2. Kadunc & Trindade De Almeida.

tractie bij het sluiten te vermijden. Zo nodig is een 2°-sessie punchexcisie aangewezen.

Punchexcisie met *full-thickness punchgraft* genomen postauriculair geeft minder goede resultaten dan punchexcisie met hechting omdat er vaak een kleur- en textuurverschil van de greffe zichtbaar blijft. Punchelevatie combineert de beide voorgaande technieken, maar is alleen mogelijk bij littekens met scherpe mooie randen. De punchdiameter moet dezelfde zijn als de diameter van het litteken. Met de punch worden de wanden en het litteken ingesneden tot in het vetweefsel, waarna het weefsel omhoog getrokken wordt tot het niveau van de omgevende huid en vervolgens gefixeerd wordt met Prolene 6/0 en steristrips. Weefsellijm kan hiervoor ook dienen.

Subcisie werd voor het eerst beschreven door Orentreich en Orentreich en wordt gedaan om de fibreuze strengen door te snijden die de huid naar beneden trekken en verankeren aan de subcutis en de fascia.³ Hiervoor kan een NoKor-naald gebruikt worden. Het snijvlak van de naald wordt daarbij horizontaal gehouden en in een heen- en weer-gaande beweging worden de fibreuze strengen in de subcutis onder het niveau van de junctie tussen subcutis en dermis doorgesneden. Bij hardere en dikkere strengen kan dit vanuit meerdere ingangspunten worden herhaald. De holte die hierdoor



Figuur 3. Behandelingsmethoden van acnelittekens.

ontstaat, vult zich eerst op met bloed, dat later vervangen wordt door bindweefsel. De voornaamste complicatie van deze techniek is bloeding die dan door overmatige fibroplasie aanleiding geeft tot een harde subcutane nodus. Dit verdwijnt meestal spontaan, maar zo nodig kan een intralaesionele injectie met steroïden de resolutie bespoedigen.

Fillers kunnen gebruikt worden na subcisie bij ingezonken uittrekbare golvingen en bij atrofische littekens. Bij deze laatste wordt de filler in de dermis geplaatst. Hierbij wordt de voorkeur gegeven aan collageenproducten omdat deze meer oppervlakkig in de huid geplaatst kunnen worden zonder het risico op een blauwe schijn die bij hyaluronzuur gezien kan worden. Daarnaast kunnen fillers ook gebruikt worden als algemene volumevervanging. We zien immers dat bij het verouderen en slapper worden van de huid met verlies van het volume van de weke weefsels, de acnelittekens ook meer opvallend worden. Diep geplaatste fillers kunnen dan gebruikt worden om het volume van subcutaan weefsel te vervangen waardoor de huid terug opspant en de littekens vervagen. Producten die zich hiertoe lenen, zijn autoloog vet, hyaluronzuur, calciumhydroxyapatiet of poly-L-melkzuur.

Abrasieve methoden zijn vooral aangewezen bij oppervlakkige boxcar scars en vormen de eindafwerking na één of meerdere van de vorige methodes. Daarbij is een periode van zes tot acht weken tussen littekenexcisie en abrasie de ideale tijdsperiode. Zowel CO₂-laserresurfacing al dan niet in combinatie met Er:Yag-laser, als dermabrasie lenen zich hiertoe. Nadeel is dat bij een uitgebreide oppervlakte algemene anesthesie nodig is. Alternatief hiervoor is de tumescantieanesthesie, zeker bij dermabrasie. Een nieuwere techniek is de gefractioneerde CO₂-laser, waarbij het principe van de gefractioneerde fothermolyse gecombineerd wordt met de ablatieve CO₂-laser.⁴ Deze behandeling kan zonder anesthesie uitgevoerd worden en heeft verder het voordeel dat de wondverzorging eenvoudig is en kort (vijf dagen). De behandeling moet wel meerdere keren herhaald worden. Peelings zijn minder efficiënt dan de vorige methoden omdat ze niet diep genoeg gaan. De voornaamste complicaties van abrasieve behandelingen zijn pigmentstoornissen, vorming van miliën en hypertrofische littekens. Indien nodig kan een behandeling herhaald worden na zes maanden.

Omdat bij eenzelfde patiënt meestal meerdere soorten littekens aanwezig zijn, is een belangrijk aspect bij de aanpak van acnelittekens dat men gebruikmaakt van een combinatie van de hierboven beschreven technieken en dat deze behandelingen eventueel herhaald moeten worden bij onvoldoende resultaat. Dit besef is misschien wel de voornaamste vooruitgang in de behandeling van acnelittekens de laatste tien jaar. Vroeger was de dermabrasie de voornaamste procedure bij de behandeling van acnelittekens, met echter zeer wisselende resultaten omdat abrasie bij alle types van acnelittekens gebruikt werd. Ondertussen weten we dat elk type



Figuur 4. Rhinophyma voor behandeling.



Figuur 5. Rhinophyma dermashaving.



Figuur 6. Rhinophyma na dermashaving en dermabrasie.

litteken een aparte aanpak vereist. De combinatie van meerdere procedures maakt dan ook dat we tegenwoordig met meer voorspelbaar resultaat onze patiënten kunnen behandelen. Wel kunnen we nog

altijd geen 100% verbetering beloven; een verbetering van 60 tot 70% is bij de meeste patiënten echter realistisch. Het eindresultaat van de behandeling is pas zes maanden na de laatste procedure zichtbaar. Deze lange duur samen met het feit dat er meerdere ingrepen nodig zijn en de kostprijs van al deze procedures maken dat de motivatie van de patiënt (en ook van de arts) om vol te houden belangrijk is. Een uitgebreide en duidelijke voorafgaande uitleg aan de patiënt zijn hierbij essentieel.

BEHANDELING VAN RHINOPHYMA

In het kader van rosacea is het vooral het rhinophyma dat zich door een heelkundige aanpak goed laat verbeteren. Met systemische toediening van isotretinoïne kan reeds bij een deel van de patiënten met rhinophyma een bevredigend resultaat bekomen worden. De overige patiënten kunnen goed behandeld worden met abrasieve methoden. Opnieuw zal isotretinoïne zes maanden op voorhand gestopt moeten worden om problemen met de wondgenezing te vermijden. Als abrasieve behandeling kan dermashaving met de scalpel gevolgd door dermabrasie en elektrocoagulatie van enkele bloederige puntjes gedaan worden (figuren 4-6). Minder bloederig is abrasie met CO₂-laser of het afpellen met elektrochirurgie. Bij al deze methoden kan men

– onder plaatselijke anesthesie – vrij dikke stukken weefsel verwijderen zonder risico op littekenvorming, zolang men maar boven het niveau van de bodem van de talgklieren blijft. Van hieruit volgt immers de reëpithelialisatie die meestal na tien tot veertien dagen voltooid is. Gezien de esthetische en sociale impact van het rhinophyma en de eenvoud van de behandeling, is dit een techniek die in elke dermatologische praktijk zijn plaats heeft.

LITERATUUR

1. Jacob CI, Dover JS, Kamina MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:109-17.
2. Kadunc BV, Trindade De Almeida AR. Surgical treatment of facial acne scars based on morphologic classification: a Brazilian experience. *Dermatol Surg* 2003;29:1200-9.
3. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg* 1995;21:543-9.
4. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers in Surgery and Medicine* 2008;40:381-6.

SAMENVATTING

De behandeling van acnelittekens behoort tot de meest uitdagende procedures in de huidchirurgie. Tot voor een tiental jaren was abrasie de voornaamste behandeling van acnelittekens. Tegenwoordig bestaat de aanpak uit een combinatie van technieken, waarbij abrasieve methoden meestal het eindpunt vormen. Een goede classificatie van de verschillende acnelittekens is daarbij onontbeerlijk. Verder is de motivatie van de patiënt en de arts essentieel om de verschillende procedures tot een goed einde te brengen.

TREFWOORDEN

classificatie van acnelittekens – behandeling van acnelittekens – behandeling van rhinophyma

SUMMARY

The treatment of acne scars is one of the most challenging procedures in dermatologic surgery. Until a decade ago abrasive methods were the most important treatment of acne scars. Nowadays the approach consists of a combination of techniques, of which abrasive methods are the final touch. A good classification of acne scars is for that purpose indispensable. Furthermore, the motivation of the patient and the doctor is of vital importance to bring the procedures to a good end.

KEYWORDS

classification of acne scars – treatment of acne scars – treatment of rhinophyma

INTERVIEW

“Waarom zijn die plekken op je huid geschilderd?”

Paola van de Velde over haar leven met psoriasis en het portret dat deze ziekte blootlegt

A. Houmes

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

A. Houmes

DCHG Medische Communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: Antje.houmes@dchg.nl



WIE IS PAOLA VAN DE VELDE

- Geboren: 25 augustus 1970 te Voorburg
- Heeft sinds 1978 psoriasis
- Studeerde kunstgeschiedenis aan de Universiteit van Leiden (1988-1993)
- Vervolgens een postdoctorale lerarenopleiding en postdoctorale opleiding journalistiek
- Was veertien jaar kunstredacteur bij de *Telegraaf*, de laatste jaren als souschef van de kunstredactie
- Is inmiddels anderhalf jaar verslaggever op de financieel-economische redactie van dezelfde krant
- Maakt onder andere de wekelijkse carrièrepagina
- Lid van International Association of Art Critics (AICA) Nederland
- Stond model voor het doek *Psoriasis* van Annemarie Busschers

Na een val – met een blauwe plek en wond als gevolg – tijdens het bokjespringen ontstond mijn eerste psoriasisplek, vertelt Paola van de Velde. Zij is de vrouw die we terugzien op de cover van dit tijdschrift, een verkleinde weergave van het (meer dan levensgrote) portret dat kunstschilderes Annemarie Busschers van haar maakte.¹ “Het heeft geen zin je te schamen voor je huidziekte”, vindt Van de Velde: “De celdeling van mijn huidcellen is op hol geslagen, daar kan ik niets aan doen. En ik vind het ook helemaal niet lelijk, juist mooi.”

Hoe was het om als kind psoriasis te hebben?

Ik was acht toen het eerste plekje ontstond, na een schaafwond tijdens de gymles. Toen er steeds meer vlekjes kwamen, ben ik naar de huisarts gegaan, die eerst dacht dat ik teveel chocolade gegeten had. Uiteindelijk werd ik doorgestuurd naar de dermatoloog, die de diagnose psoriasis stelde. Vanaf dat moment hoorde die huidziekte bij me, mijn ouders gingen niet ineens anders met me om, en ik bleef gewoon dezelfde Paola: ik droeg gewoon blote armen en benen in de zomer en ging naar het zwembad.

En hoe is het nu met je huid?

Best goed, mijn huid ziet er prima uit. Ik heb nu relatief weinig plekje, een paar in mijn hals, onder mijn borst en op mijn flanken. Omdat het goed gaat, ben ik soms wat slordig met het insmeren. De plekken op mijn buik of rug storen me niet zo, die ziet toch bijna niemand. Ik irriteer me wel aan die vlekjes in mijn hals, dus die stip ik aan met hormoonzalf.

Annemarie Busschers maakte een portret van je huid, hoe leerde je haar kennen?

De eerste kennismaking was toen ik haar over haar werk interviewde voor de kunstpagina van de *Telegraaf*. Toen hadden we het over de imperfecties van de huid en de schoonheid die Annemarie (Busschers) – en ik ook, ik vind littekens heel mooi! – ziet in de aangedane huid. Tijdens het meeschrijven lag een stukje van mijn onderarm bloot, waarop Annemarie reageerde: “Heb je psoriasis?” Ja, ant-

1. Zie ook het interview met Annemarie Busschers in *NTvDV* 2010;3:110-3.

woordde ik en trok mijn T-shirt een stukje omhoog om haar meer plekken te laten zien. Haar reactie “heel mooi, kan ik je schilderen?” verraste me erg, en ik dacht: waarom niet?

Waarom liet je je schilderen?

Ik vond het een leuk idee van Annemarie, ik vind haar werk erg goed. Het spreekt me aan dat ze imperfecties (van de huid) opzoekt in haar werk, dat werk wil ik graag steunen. En, het is goed om op deze positieve manier psoriasis onder de aandacht te brengen. Ik heb me nooit geschaamd voor mijn ziekte en hoop echt dat andere patiënten door het portret inzien dat ze dat ook niet hoeven te doen. Ze kunnen gewoon blote armen en benen dragen, naar het zwembad gaan zonder zich iets aan te trekken van de opmerkingen van mensen. De omgeving moet hen accepteren zoals ze zijn, en ik hoop dat mijn portret leidt tot meer compassie en begrip voor psoriasispatiënten.

Hoe was het om je naakt te laten vastleggen?

Door de integere houding van Annemarie had ik geen problemen om me aan haar bloot te geven. Voor een erotisch portret zou ik nooit poseren, maar zo is het doek niet bedoeld, de nadruk ligt vooral op mijn ziekte door de compositie van het schilderij. De aandacht wordt eerst naar mijn benen, buik, borsten en de plekken daarop getrokken. Het is in de eerste plaats een portret van mijn huid, niet van mij. Een naaktfoto zou meer een egodocument zijn, daar zou ik wel moeite mee hebben.

Wat vind je van het portret?

Het ontroert me, ik vind het een heel mooi werk. Het is een imposant portret geworden, ook door het formaat (1,6 x 3 m). De pose (schouders recht, schuin weggijkend, voeten een eindje uit elkaar) vind ik erg goed gekozen, daardoor straalt het portret zelfvertrouwen uit. Er staat een trotse vrouw en geen patiënt. Dit is de vrouw die ik ben, zoals ik mezelf accepteer en mooi vind.

En hoe zijn de reacties?

Afgezien van de “he, gatsies” zijn de reacties positief, en dat is leuk. Ik vond het vooral fijn dat de mensen van wie ik de mening hoog heb, het portret mooi vinden. Mijn ouders bijvoorbeeld, en Wim Pijbes, hoofddirecteur van het Rijksmuseum. Hij zei zoiets van “He, dappere vrouw. Wat is het mooi geworden.” Dat vond ik leuk. Hij is ook prachtig door Annemarie geportretteerd en onze doeken hingen op Art Amsterdam 2009 recht tegenover elkaar, heel apart. Er zijn ook mensen die niet weten dat ik psoriasis heb, maar er via het portret achter komen. Zo kreeg ik weleens een vraag: “Waarom zijn die plekken op je huid geschilderd?”

Wat vinden andere patiënten?

Dat weet ik niet goed. Ik heb weinig contact met andere patiënten, ik ben geen lid van een patiëntenvereniging dus ik weet niet of men het portret kent en het misschien discussie uitlokt. Het zou fijn zijn



Annemarie Busschers werkt aan Psoriasis.

als andere patiënten ook gaan denken: ik hoef me helemaal niet te schamen, mijn huid te verstoppen of iets aan te trekken van mijn omgeving.

Stoor je je aan negatieve reacties op het portret?

Niet echt. Maar reacties zoals “he, bah” vind ik wel dom. Ze zeggen iets over de persoon die het zegt. Je kunt er ook doorheen kijken, denk ik dan. Ik kan er niets aan doen, en ben verder gewoon gezond. En, zelf vind ik mijn huid helemaal niet lelijk, maar juist mooi. Ik houd bijvoorbeeld ook van littekens, sinds ik een litteken op mijn hand heb, vind ik hem veel mooier!

Wat mag er absoluut niet met het doek gebeuren?

Officieel heb ik inspraak in de bestemming van het doek, maar ik zal daar zeker niet flauw over doen. Het is geen optie om het zelf te kopen. Gezien de afmetingen past het niet in mijn huis. En bovendien gaat er ook een som geld mee gemoeid. Het liefst zou ik het in een museum zien hangen, bijvoorbeeld in een overzichtstentoonstelling van Annemarie – stel dat ze die krijgt. Maar ik zou er ook geen moeite

mee hebben als het in een collectie kwam bij een medische instelling, verzekeraar of bank. Mocht een particulier belangstelling hebben, dan zou ik graag de man of vrouw even willen zien.

Via de cover van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie bereikt je portret een groot aantal Nederlandse dermatologen

Ja! Ik ben benieuwd hoe ze reageren. Ik hoop dat ze

het interessant vinden en ook belangstelling krijgen voor ander werk van Annemarie. Zij is namelijk een van de weinige kunstenaar die aandacht heeft voor huidziekten. Wat mij betreft mogen dermatologen – na toestemming van Annemarie, uiteraard – mijn portret ook gebruiken in presentaties of voor andere doeleinden. Ik hoop dat mijn portret zijn weg vindt in de wereld en het uiteindelijk leidt tot meer begrip voor de ziekte psoriasis!

QUIZ

Dermatoscopie

V.R. Basdew¹, W.Bergman², N. Kukutsch²

¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag

² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

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

INLEIDING

Dermatoscopisch onderzoek heeft allang ingang gevonden in de dagelijkse praktijk van Nederlandse dermatologen. Talrijke cursussen op dit gebied bieden de mogelijkheid om zich regelmatig na te scho- len. Aan de hand van een serie van tien maal twee casussen, verpakt in een quiz, hebben wij gepro- beerd de aandacht voor dermatoscopisch onderzoek levend te houden. De antwoorden zijn in consensus gevonden. Wij hebben gemeend geen vertaling te moeten aanbieden voor de meeste Engelstalige der- matoscopiekenmerken.

CASUS 17

Man, 80 jaar, met sinds 1 jaar een soms jeukende zwarte laesie op de linker borst. In zijn voorgeschie- denis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Bij stap 1 van het dermatoscopiealgoritme kunnen bij deze laesie melanocytair criteria worden geïdentificeerd.

- a. juist
- b. onjuist

2. De ronde tot ovale zwarte structuren (witte pijlen) in deze laesie zijn pseudofolliculaire openingen.

- a. juist
- b. onjuist

3. De zwartgrijze kleur tot aan de randen is kenmer- kend voor een maligniteit.

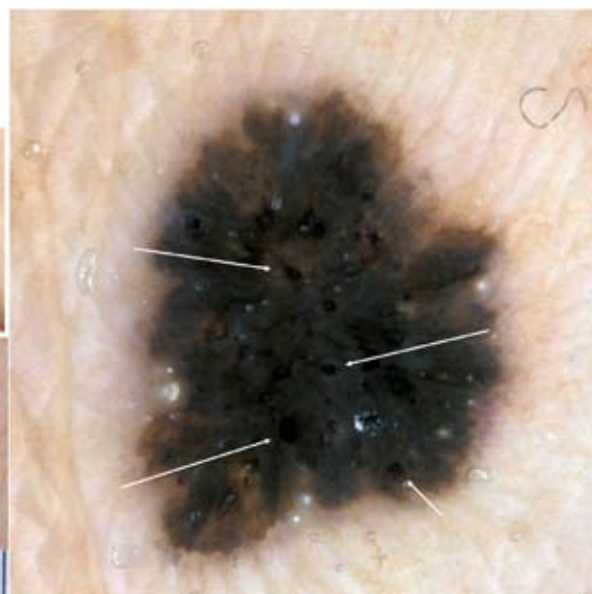
- a. juist
- b. onjuist

4. In deze laesie zijn ten minste 3 kleuren zichtbaar.

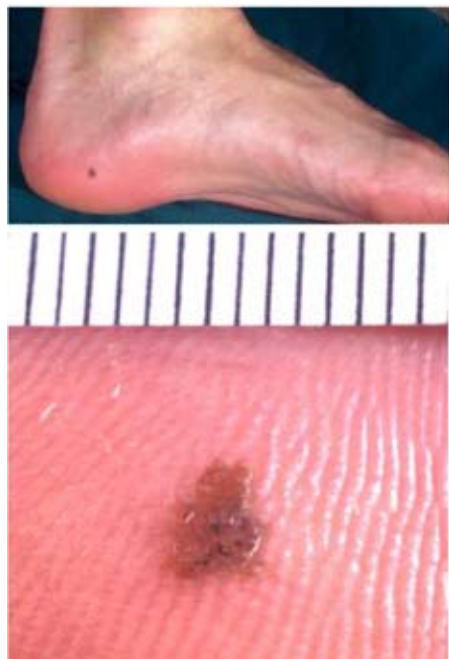
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom



CASUS 18



Man, 36 jaar, met een opvallende laesie op de linker voetzool sinds 1 jaar. Hij wordt jaarlijks gecontroleerd in verband met meerdere klinisch atypische naevi. In zijn voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. De donkerbruine ronde structuren (zwarte pijl) zijn getromboseerde bloedvaten.

- a. juist
- b. onjuist

2. De witte structuren (witte pijlen) in deze laesie zijn artefacten van de olie bij fotografie.

- a. juist
- b. onjuist

3. Het parallelle patroon van de bruine ronde structuren past bij een melanocyttaire laesie.

- a. juist
- b. onjuist

4. De homogeen bruine pigmentatie in deze afbeelding past bij een oude hemorragie.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 206.

ARTIKELLEN

Burning Mouth Syndrome: An Overview for Practitioners

G.D. Klasser

College of Dentistry, University of Illinois, Chicago

Corresponding author:

Gary D. Klasser, DMD

Assistant Professor

University of Illinois at Chicago

College of Dentistry

Dept. of Oral Medicine and Diagnostic Sciences

801 South Paulina Street, Room 569B (M/C 838)

Chicago, IL 60612-7213

Phone: (312) 413-4670

Fax: (312) 355-2688

E-mail: gklasser@uic.edu

INTRODUCTION

The enigma of Burning Mouth Syndrome (BMS) is evident by the various descriptions assigned to this puzzling phenomenon. The International Association for the Study of Pain¹ defines BMS as a burning pain in the tongue or other oral mucous membrane associated with normal signs and laboratory findings lasting at least four to six months^{2,3} while The International Classification of Diseases (version 9) has assigned the term glossodynia, which includes the adjunctive terms glossopyrosis and painful tongue.⁴ The International Headache Society describes BMS (ICHD-II:13.18.5) as an intraoral burning sensation for which no medical or dental cause can be found. It is further commented that pain may be confined to the tongue (glossodynia) with associated symptoms that include: subjective dryness of the mouth, paresthesia and altered taste.⁵ This article will aid the health practitioner in recognizing, understanding and managing BMS.

CLASSIFICATION

BMS has been classified into three sub-types according to variations in pain intensity over 24 hours.^{6,7} Type 1 (35% of BMS patients) is characterized by having burning every day and being maximal in the evening.⁸ Type 2 (55% of BMS patients) is characterized where burning occurs every day, is present upon awakening and often makes falling asleep at night difficult.^{2,9} Type 3 (10% of BMS patients)

is characterized by intermittent burning, present only on some days, with burning affecting unusual sites such as the floor of the mouth, buccal mucosa and throat.¹⁰ Interestingly, this classification is not universally accepted nor is it considered essential for BMS patient management. A simpler and more pragmatic classification system divides BMS patients into either primary (essential/idiopathic) BMS (no other evident disease) or secondary BMS (oral burning from other clinical abnormalities).

EPIDEMIOLOGY

The prevalence of burning mouth symptoms reported from international studies range from 0.6% to 15%.¹¹ The considerable variation in prevalence amongst these studies may be due to different definitions of BMS leading to different criteria for the selection of the populations. BMS usually first presents 3 years before to 12 years following menopause³ and rarely before the age of 30.^{12,13} The ratio between females and males varies from 3:1 to 16:1.^{3,14-17} with menopausal females having a particularly high incidence of burning mouth. No studies have reported prevalence of burning mouth by social, educational or occupational groups.

PATIENT HISTORY

Words used to describe BMS are: burning, tender, tingling, hot, scalding, numbness and annoying. BMS typically has both positive (burning pain, dysgeusia and dysesthesia) and negative (taste loss and paresthesia) sensory symptoms.¹⁸ The pain is mainly located bilaterally and symmetrically in the anterior two thirds of the tongue (71% to 78%) followed by the dorsum and lateral borders of the tongue, the anterior aspect of the hard palate and the labial mucosa of the lips while often occurring in multiple sites.^{3,16,19,20} The site(s) of pain do not appear to affect the course of the disorder or the response to treatments.^{10,21} Onset of symptoms (approximately 50% of patients) are usually spontaneous without any recognizable triggering factor.^{22,23} However, about 17% to 33% of the patients attribute the onset of their symptoms to an upper respiratory tract infection, previous dental procedure or medication use (including antibiotic

Local	Systemic	Psychologic
• Denture factors	• Deficiencies – Iron (anemia) – Vitamin B12 – Folate – Zinc – B complex vitamins	• Depression
• Dental treatment	• Endocrine – Diabetes – Thyroid disease – Menopause – Hormonal deficiencies	• Anxiety
• Mechanical	• Hyposalivation – Connective tissue disease – Sjogren's syndrome – Sicca syndrome – Drug-induced – Anxiety or stress	• Obsessive compulsive disorder
• Parafunctional habits – Clenching – Bruxism – Tongue posturing – Myofascial pain	• Medication – ACE inhibitors – Anti-hyperglycemic	• Somatoform disorder
• Allergic contact stomatitis – Dental restorations – Denture materials – Foods – Preservatives, additives, flavorings	• Esophageal reflux	• Cancerphobia
• Neurologic – Referred from tonsils or teeth – Trigeminal neuropathy – Acoustic neuroma		• Psychosocial stressors
• Infection – Bacteria – Fungal – Viral		
• Hyposalivation – Radiation therapy – Salivary gland disorders		
• Oral mucosal lesion – Lichen planus – Benign migratory glossitis – Scalloped and/or fissured tongue		

Table 1. Reported etiologic factors for burning mouth syndrome.

therapy).^{23–25} Others claim the onset of symptoms relate to traumatic life stressors.^{16,22,23} Typically, the symptoms occur continuously for months or years without periods of cessation or remission;²³ with some reports suggesting an average duration of 2 to 3 years.^{26,27} There have been reports²³ of complete/partial remission (with or without intervention) in approximately 50% of patients and a complete spontaneous remission in approximately 20% of patients within 6 to 7 years of onset. Contrary to these findings, it was reported that a complete spontaneous remission was observed in only 3% of the patients within 5 years after BMS onset.²⁸ Usually, the patient has a constant daily burning with approximately one third of patients experiencing symptoms both day and night.^{3,12,16} Most patients

report minimal symptoms upon awakening, after which the symptoms gradually increase during the day to culminate in the evening.^{2,3} About one third of the patients have difficulty with sleep onset and some may awaken during the night due to the burning pain.^{16,29} The intensity of the burning pain has been described as comparable to the intensity of toothache pain in regards to severity but not quality.⁹ In the majority of patients, the burning sensation intensifies in the presence of personal stressors, fatigue and acidic foods and in about half the patients, the intake of food or liquids and distraction seem to reduce or alleviate the symptoms.^{3,18} Over two thirds of patients complain of dry mouth^{3,12,19} and taste disturbances which manifest as a persistent alteration in taste (bitter and/or metallic) or

a change in taste intensity³⁰ despite the lack of objective data supporting decreased salivary flow rates.^{8,25,31,32} However, several studies have shown qualitative changes in salivary composition.^{25,32,33} BMS patients also report more non-specific health complaints and more severe menopausal symptoms as compared to healthy controls.³

ETIOLOGY

The cause of BMS is currently unknown. The etiology is presumed to be multifactorial involving the interaction between biological (neurophysiological mechanisms) and psychological factors.³⁴ A considerable number of local, systemic and psychologic factors have been found related to BMS, however, many of these factors should be considered as conditions important to the differential diagnosis of oral burning rather than as an etiological factor for BMS (table 1).

PATHOPHYSIOLOGY

1. Taste and sensory system interactions

Taste to the anterior two thirds of the tongue is innervated by a branch of cranial nerve (CN) VII (facial) via the chorda tympani nerve. Somatosensory innervation to this same area is supplied by a branch of CN V (trigeminal), the lingual nerve. The theory is that burning mouth pain symptoms occur when there is an abnormal interplay between the sensory function of these nerves within either the peripheral or central nervous systems.^{35,36} This theory proposes that certain individuals, labeled as supertasters due to the high density of fungiform papillae present on the anterior aspect of the tongue, are more at risk for developing burning mouth pain. Supertasters are mainly females, who are able to perceive the very bitter taste of a substance called PROP (6-n-propyl-thiouracil).^{37,38} While supertasters may be at increased risk, those who are not may also develop symptoms of BMS following damage to taste where disinhibition of sensory input leads to burning symptoms. This theory speculates that damage (mechanical, chemical and/or biologic) to the chorda tympani nerve impairs the normal ability of this nerve to inhibit sensations of pain from CN V. This impairment creates a type of disinhibition manifesting as an intensification of normal trigeminal sensations leading to spontaneous pain, altered sensations of touch, subjective sensations of oral dryness and taste alterations (dysgeusia and phantom tastes). Presently, this theory is lacking definitive data that a large proportion of BMS patients are indeed supertasters and this theory is also unable to account for all the various manifestations that are clinically seen in the BMS population.

2. Neural alteration

a. Peripheral

Studies suggest that peripheral and/or central nervous system alterations are present in BMS, however, they do not provide a definitive location as to where

• Hematological tests: Complete blood count/differential, glucose, thyroid studies, nutritional factors, autoimmune panel
• Oral cultures: fungal, viral or bacterial if infections suspected
• Imaging: Magnetic resonance imaging, computer tomography scans and nuclear medicine, if deemed necessary to rule out systemic considerations
• Salivary flow rates for whole unstimulated (WUS) and stimulated (WSS) saliva (0.3-0.4 gm/min WUS; 0.75-2.0 gm/min WSS)
• Salivary uptake scans if low salivary flow rates and Sjogren's syndrome suspected
• Allergy testing, if needed, especially for a dental panel and allergens
• Trial of discontinuation of certain medications including angiotensin converting enzyme inhibitors
• Psychometric tests: Symptom Checklist 90-Revised, Multidimensional Pain Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale and Beck Depression Inventory
• Gastric reflux studies

Table 2. Clinical tests for burning mouth syndrome.

in the somatosensory system these changes have occurred. A study³⁹ investigated innervation of the tongue epithelium to determine if damage of peripheral nerve fibers underlies the pathogenesis of BMS. Patients showed a significantly lower density of epithelial nerve fibers than controls, with a trend toward correlation with the duration of symptoms. Epithelial and sub-papillary nerve fibers showed diffuse morphological changes reflecting axonal degeneration. It was concluded that BMS is caused by a trigeminal small-fiber sensory neuropathy.

b. Central

Evidence from several studies implicates a more centrally mediated alteration in modulation of nociceptive processing. These studies involve the dopaminergic function in the striatum (putamen and caudatus), which is part of the basal ganglia in the midbrain. The basal ganglia is purported to be involved in the processing and sensorimotor gating of nociceptive information. These studies indicate that inhibition of the nigrostriatal dopaminergic system is reduced in BMS patients compared with healthy controls resulting in reduced central pain suppression. It was also found that BMS participants involved in these studies displayed no signs of motor dysfunction or psychiatric disorders, which supports the hypothesis that pain sensation in BMS is exclusively a nociceptive projection.⁴⁰⁻⁴² Overall, these studies suggest that brain function in the processing of nociceptive input is altered in BMS cases.

3. Steroid Dysregulation

A proposed hypothesis for BMS is based upon a cascade of events which occurs due to experiencing either chronic anxiety or posttraumatic stress. According to the authors, these conditions lead to a dysregulation of the adrenal production of steroids resulting in a decreased or modified production of precursors for neuroactive steroid synthesis in skin, mucosa and the nervous system. Under the influence of menopause, there are neurodegenerative altera-

Treatment (class of drug)	Dosage	Prescription	Evidence for Use
Behavioral Interventions			
Cognitive behavioral therapy			Two RCTs indicate decreased BMS symptomatology.
Topical Therapy			
clonazepam (benzodiazepine)	1 mg tablet tid	Let tablet dissolve and hold fluid in mouth in area of most intense burning for three minutes, then expectorate.	One RCT indicates decreased BMS symptomatology.
lidocaine (anesthetic)	Viscous gel 2%	5 ml qid. Rinse for two minutes and expectorate.	No published evidence for BMS.
Topical capsaicin	0.025% cream	Apply tid to qid.	No published evidence for BMS.
Topical doxepin	5% cream	Apply tid to qid.	No published evidence for BMS.
Systemic Therapy			
nortriptyline, amitriptyline (tricyclic antidepressants)	10 to 75 mg or more per day	10 mg at bedtime; increase dosage by 10 mg every four to seven days until oral burning is relieved or side effects occur.	No published evidence for BMS but used commonly for neuropathic pain.
paroxetine, sertraline (SSRIs)	Paroxetine: 20 mg per day Sertraline: 50 mg per day	Paroxetine: Maximum 50 mg per day. Sertraline: Maximum 200 mg per day.	One RCT indicates decreased BMS symptomatology.
amisulpride, levosulpride (atypical antipsychotic agents)	50 mg per day	50 mg tablets up to three times per day. Maximum dose not to exceed 400 mg/day	One RCT for amisulpride and open trial for levosulpride indicate decreased BMS symptomatology.
olanzapine (atypical antipsychotic)	2.5 mg per day	Start with 2.5 mg per day and after one week, if lack of effect, increase to 5.0 mg per day.	Two case reports indicate decreased BMS symptomatology.
clonazepam (benzodiazepine)	0.25 to 2 mg per day	0.25 mg at bedtime, increase dosage by 0.25 mg every four to seven days until oral burning is relieved or side effects occur. As dosage increases, medication is taken as full dose or in three divided doses.	Open trial indicates decreased BMS symptomatology. No RCTs have been performed.
gabapentin (anticonvulsant)	300 to 2400 mg per day	100 mg at bedtime; increase dosage by 100 mg every four to seven days until oral burning is relieved or side effects occur. As dosage increases, medication is taken in three divided doses.	One RCT indicates no decrease in BMS symptomatology. One case report suggests this agent may decrease burning in some patients.
pregabalin (anticonvulsant)	50 mg per day	50 mg per day for duration of symptoms.	One case report indicates decreased BMS symptomatology.
topiramate (anticonvulsant)	50 mg bid	After 4 weeks increase to 100 mg bid and then 2 weeks later increase to 150 mg bid.	One case report indicates decreased BMS symptomatology.
alpha-lipoic acid (antioxidant)	200 mg tid	200 mg tid for two months. Also prescribe gastroprotector.	Multiple RCTs indicate decreased BMS symptomatology.
capsaicin (atypical analgesic)	0.25% capsules tid	0.25% capsules tid for one month.	One RCT indicates decreased BMS symptomatology.
hypericum perforatum or St. John's wort (herbal supplement)	300 mg capsules tid	300 mg capsules tid for 12 weeks.	One RCT indicates a decrease in the number of sites with burning sensation but no improvement in pain.
lafutidine (histamine receptor antagonist)	10 mg bid	10 mg bid for 12 weeks.	One RCT indicates decreased BMS symptomatology.

Table 3. Summary of treatment interventions.

tions of small nerve fibers both peripherally and centrally thus precipitating BMS symptomatology.⁴³ From the above evidence, it seems apparent that there are both central and peripheral mechanisms

and a combination of such which may be involved in BMS. Additionally, it should be considered that these factors are not purely evident in all BMS cases, as BMS presents in multiple variations and themes.

DIAGNOSIS

A thorough and comprehensive history taking is the key to diagnosis of BMS as primary BMS is a diagnosis of exclusion based upon the presenting symptomatology and clinical characteristics reported by the patient. The clinical examination is more to rule out any possible local factors that may be responsible for the oral burning complaints. Neurological imaging and consultation should be a consideration if patients present with more complex, confounding and/or atypical symptoms, including sensory, motor and autonomic changes, to rule out any neurodegenerative disorders or CNS pathology. Table 2 provides an overview of clinical tests used to assist in the diagnosis of BMS.

MANAGEMENT

There is little research evidence to provide clear recommendations for management of patients with BMS. Initially, the clinician must determine if the patient is suffering from primary or secondary BMS. In primary BMS, the etiology is unclear, so treatment options are based upon patients' symptomatology often yielding unsatisfactory results whereas in secondary BMS, the appropriate diagnosis and treatment of the underlying condition needs to be managed. Regardless, three approaches or combinations of these can be considered part of the management strategy.

1. Behavioral Interventions

Studies have suggested the practitioner consider the involvement of a behavioral medicine practitioner (cognitive or psychotherapy) as part of a multidisciplinary approach when managing patients with BMS.⁴⁴⁻⁴⁵

2. Topical Medications

Topical capsaicin has been trialed in BMS; however, it may not be palatable for patients and its effectiveness is questionable.²⁹ Topical clonazepam, doxepin, lidocaine gel, benzydamine and lactoperoxidase mouthwashes have also been used.^{29,46-48} Topical clonazepam was effective but the other measures have not displayed positive outcomes.⁴⁹

3. Systemic Medications

Numerous studies have assessed systemic therapies for treatment of BMS, including antidepressants, anticonvulsants, GABA receptor agonists, atypical analgesics, H₂ receptor antagonists, atypical antipsychotics, herbal supplements and vitamin complexes.⁵⁰⁻⁶¹

Alpha-lipoic acid (ALA) is an antioxidant mitochondrial coenzyme which may be neuroprotective.⁶² Studies utilizing ALA have reported a significant improvement in BMS symptomatology.^{45,48,62-64} However, recent studies have disputed these claims.⁶⁵⁻⁶⁷

There have been a range of management strategies employed to alleviate symptoms of BMS resulting in an assortment of outcomes. Treatment interventions are summarized in table 3.

CONCLUSION

Clearly, one can see that diagnosis and management of BMS patients is not an easy task. Therefore, practitioners should be cautious upon diagnosis of a BMS case, as to whether or not this individual should be managed within his/her scope of care. If there is uncertainty then one may be wise to refer to an oral medicine/orofacial pain practitioner to assist in the management of these complex patients.

REFERENCES

1. Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Classification of chronic pain*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. p.74.
2. Grinspan D, Fernandez Blanco G, Allevato MA, Stengel FM. Burning mouth syndrome. *Int J Dermatol* 1995;34(7):483-7.
3. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(1):30-6.
4. ICD-9 CM: <http://icd9cm.chrisendres.com/>. accessed: October 15, 2009.
5. International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.
6. Lamey PJ. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 1996;14(2):339-54.
7. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: orofacial pain. *Br Dent J* 1989;167(11):384-9.
8. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6631):1243-6.
9. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain* 1987;28(2):155-67.
10. Lamey PJ, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(5):590-3.
11. Zakrzewska JM, Hamlyn PJ. Facial pain. In: Crombie IK editor. *Epidemiology of pain*. Seattle: IASP press; 1999. p. 175-82.
12. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28(8):350-4.
13. Waal I van der. *The burning mouth syndrome*. Copenhagen: Munksgaard; 1990. p. 5-90.
14. Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J* 1978;145(1):9-16.
15. Main DM, Basker RM. Patients complaining of a burning mouth. Further experience in clinical assessment and management. *Br Dent J* 1983;154(7):206-11.
16. Ploeg HM van der, Wal N van der, Eijkman MA, Waal I van der. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(6):664-8.
17. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning

- mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72(2):192-5.
18. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc* 2006;34(8):611-22.
 19. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Burning mouth syndrome: a review of 98 cases. *J Oral Med* 1987;42(1):7-9.
 20. Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain* 1993;9(3):207-15.
 21. Grushka M. Burning Mouth Syndrome: Evolving Concepts. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2000;12(2):287-95.
 22. Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 1991;35(1):171-84.
 23. Grushka M, Katz RL, Sessle BJ. Spontaneous remission in burning mouth syndrome. *J Dent Res* 1987;66:274.
 24. Hammaren M, Hugoson A. Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent J* 1989;13(3):77-88.
 25. Tammiala-Salonen T, Hiidenkari T, Parvinen T. Burning mouth in a Finnish adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21(2):67-71.
 26. Drage LA, Rogers RS. Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc* 1999;74(3):223-8.
 27. Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(2):171-4.
 28. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis* 2006;12(2):152-5.
 29. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;65(4):615-20.
 30. Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical evidence of taste dysfunction in burning mouth syndrome. *Chem Senses* 1986;11:485-98.
 31. Bergdahl J, Anneroth G, Stenman E. Description of persons with symptoms presumed to be caused by electricity or visual display units--oral aspects. *Scand J Dent Res* 1994;102(1):41-5.
 32. Glick D, Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R. Relation between idiopathic glossodynia and salivary flow rate and content. *Int J Oral Surg* 1976;5(4):161-5.
 33. Syrjanen S, Piironen P, Yli-Urpo A. Salivary content of patients with subjective symptoms resembling galvanic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58(4):387-93.
 34. Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain* 1995;62(3):253-7.
 35. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 2003;8(3):133-5.
 36. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, et al. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses* 2005;30(Suppl 1):i218-i19.
 37. Bartoshuk L. Comparing sensory experiences across individuals: recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception. *Chem Senses* 2000;25(4):447-60.
 38. Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav* 1994;56(6):1165-71.
 39. Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115(3):332-7.
 40. Jaaskelainen SK, Rinne JO, Forssell H, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluoro-dopa-PET study. *Pain* 2001;90(3):257-60.
 41. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain* 2003;101(1-2):149-54.
 42. Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002;99(1-2):273-9.
 43. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 2009;23(3):202-10.
 44. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995;24(5):213-5.
 45. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004;9(1):8-13.
 46. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108(1-2):51-7.
 47. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, et al. Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(6):683-6.
 48. Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 2002;51(9):405-9.
 49. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, Laa A de. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl:S39 e1-13.
 50. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(1):38-43.
 51. Demarosi F, Tarozzi M, Lodi G, Canegallo L, Rimondini L, Sardella A. The effect of levosulpiride in burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2007;56(1-2):21-6.
 52. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;13(2):83-8.

53. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(5):557-61.
54. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujóel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study. *Eur J Neurol* 2006;13(7):e6-7.
55. Petruzzini M, Lauritano D, Benedittis M de, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004;33(2):111-4.
56. Lopez V, Alonso V, Marti N, Calduch L, Jorda E. Marked response of burning mouth syndrome to pregabalin treatment. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):e449-50.
57. Siniscalchi A, Gallelli L, Marigliano NM, Orlando P, De Sarro G. Use of topiramate for glossodynia. *Pain Med* 2007;8(6):531-4.
58. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Tarozzi M, Canegallo L, Carrassi A. *Hypericum perforatum* extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo-controlled study. *J Oral Pathol Med* 2008;37(7):395-401.
59. Toida M, Kato K, Makita H, et al. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):262-8.
60. Ueda N, Kodama Y, Hori H, et al. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(3):359-61.
61. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):786-8.
62. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;6(5):274-7.
63. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;31(5):267-9.
64. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(6):676-8.
65. Steele JC, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS. Alpha-lipoic acid treatment of 31 patients with sore, burning mouth. *Oral Dis* 2008;14(6):529-32.
66. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil* 2009;36(1):52-7.
67. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2009;13(5):492-6.

KEYWORDS

burning mouth syndrome – oral burning – neuropathic

Uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen hoeven niet per se te duiden op een syndroom

M. Veenstra¹, M.A.M. van Steensel², P.F. Eskes³, M.T. Bousema⁴

¹ Semi-arts, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, locatie St. Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

³ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Meander Medisch Centrum, locatie Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, locatie St. Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

Correspondentieadres:

Mark Veenstra

Postbus 1502

3800 BM Amersfoort

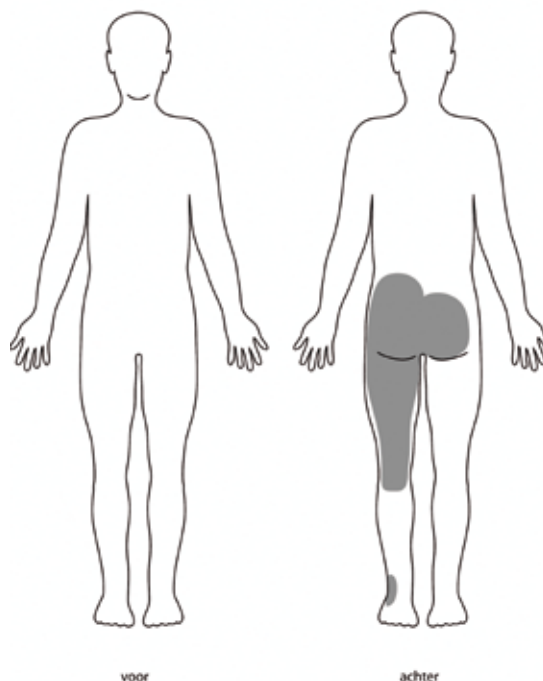
E-mail: mkveenstra@gmail.com

INLEIDING

Op het spreekuur van de dermatoloog verschijnen sporadisch jonge patiënten met uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen, waarbij in eerste instantie wordt gedacht aan cafe-au-lait-maculae (CALM). Met name wanneer er meerdere of uitgebreide laesies aanwezig zijn, ontstaat de vraag of er sprake zou kunnen zijn van een syndroom, zoals neurofibromatose, het syndroom van McCune-Albright of



Figuur 1. Patiënt A.



Poptekening patiënt A.

fanconianemie.¹⁻³ Op de polikliniek van het Meander Medisch Centrum werden de afgelopen jaren een aantal van deze patiënten met uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen (ULH) gezien waarbij er geen sprake was van een syndroom.

In de literatuur worden patiënten beschreven met dergelijke huidafwijkingen, waarbij een verschillende terminologie wordt gehanteerd. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van deze casus, de literatuur en de differentiële diagnose.

CASUÏSTIEK

Patiënt A, een jongen van veertien jaar oud, werd door de huisarts verwezen naar de poli dermatologie in verband met donkerbruine laesies sinds de geboorte, met de vraag om therapie voor deze cosmetisch storende huidafwijking. Patiënt heeft verder geen



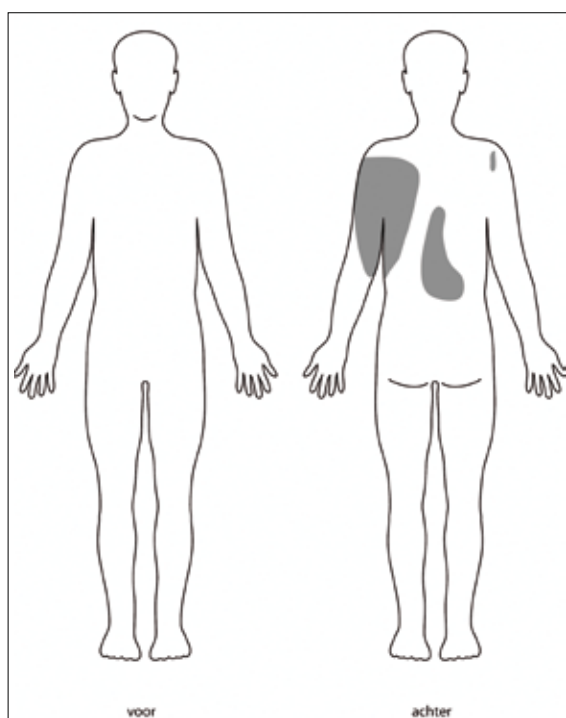
Figuur 2. Patiënt A.

klachten van de huidafwijking bemerkt en is niet bekend met onderliggend lijden. De huidafwijkingen zijn sinds de geboorte met patiënt meegegroeid, maar vertoonden geen progressie. Bij lichamelijk onderzoek werden op de linkerenkel, het linkerbovenbeen en op beide nates segmentele, enkele decimeters grote, langwerpige, scherp begrensde, egaal licht

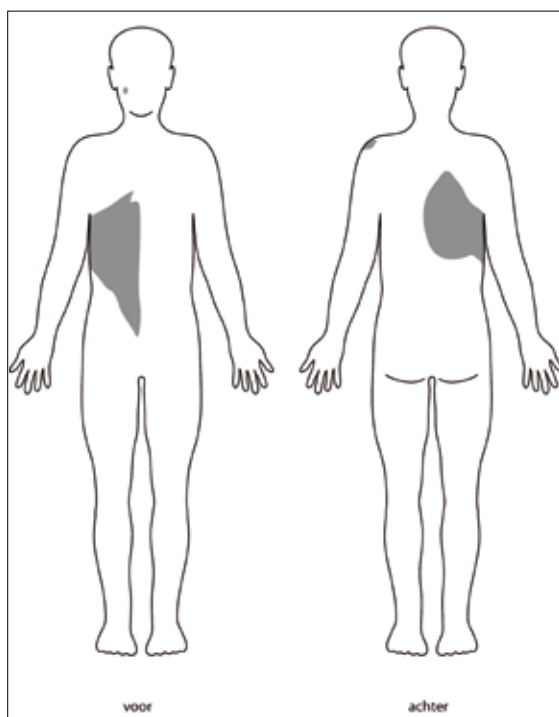
gehyperpigmenteerde maculae gezien (figuur 1,2). Patiënt heeft verder gering beenlengteverschil, maar heeft hier geen functionele belemmeringen van. Ook op school functioneert hij goed.

Patiënt B, een jongen van 6 jaar oud, verscheen op de poli dermatologie na een verwijzing van de afdeling kindergeneeskunde in verband met huidafwijkingen, waarbij gedacht werd aan neurofibromatose 1. Er waren geen aanwijzingen voor hormonale disregulatie. De huidafwijkingen bestonden sinds 2003 als grillige hyperpigmentatie. Patiënt was niet bekend met andere medische problematiek. Bij lichamelijk onderzoek werden links hoog op de rug en op beide schouders segmentele, enkele decimeters grote, scherp begrensde, grillig van vorm zijnde, egaal licht gehyperpigmenteerde, lentigineuze maculae gezien. De diagnose lentigineuze afwijkingen e.c.i. werd gesteld en een jaarlijkse controle werd afgesproken.

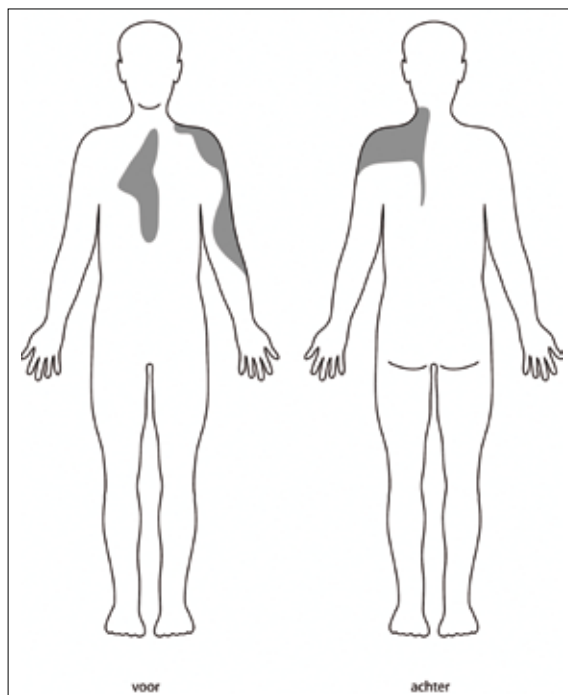
Patiënte C, een meisje van 7 jaar oud, kwam op de poli dermatologie in verband met sinds de geboorte bestaande bruine maculae, welke steeds bruiner en groter leken te worden. Patiënte had naast deze huidafwijkingen een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek werd ventraal op de rechterzijde van de romp een laesie gezien, segmenteel verdeeld, met een diameter van enkele tientallen centimeters, scherp begrensd en egaal lichtbruin gehyperpigmenteerd. Ook op de rechterwang en linkerschouder werden soortgelijke kleine maculae gevonden. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan het syndroom van McCune-Albright of aan neurofibromatose 1. Echter andere afwijkingen ontbraken en de huidafwijkingen werden beschreven als uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen e.c.i.



Poptekening patiënt B.



Poptekening patiënt C.



Poptekening patiënt D.

Patiënte D, een jongedame van 15 jaar oud, verscheen op de polikliniek dermatologie, met sinds jonge leeftijd bestaande, meerdere bruine huidafwijkingen op haar lichaam. Patiënte was verder gezond. Bij lichamelijk onderzoek werden op de linkerbovenarm, schouder en de linkerhelft van haar rug doorlopend tot op het coeur, multiële segmentele, confluerende, egaal gekleurde maculae gezien. Deze waren enkele tientallen centimeters van grootte, scherp begrensd op de middellijn en licht gepigmenteerd. Er waren geen andere afwijkingen. De afwijkingen werden beschreven als uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen e.c.i.

Voor een overzicht van de kenmerken van de patiënten zie tabel 1 en de poptekeningen.

Patiënt/leeftijd/ geslacht (M/V)	Lokalisatie	Huidafwijkingen
A/14 jaar/M	enkel en achterzijde li been, beide billen	segmentele, enkele decimeters grote, langwerpige, scherp begrensde, egaal licht gehyperpigmenteerde macula, sinds geboorte, geen progressie, geen klachten
B/6 jaar/M	li hoog op rug en schouder, re schouder	segmentele, enkele decimeters grote, scherp begrensde, grillig van vorm zijnde, egaal licht gehyperpigmenteerde, lentigineuze maculae, sinds 2003, meegroeïend met patiënt
C/7 jaar/V	re op romp, re wang, li schouder	segmentele, enkele tientallen cm diameter op linker schouder en tevens kleinere laesies van enkele centimeters in diameter, scherp begrensde, egaal lichtbruin gehyperpigmenteerde maculae. Sinds geboorte aanwezig, wordt donkerder en groter, geen klachten.
D/15 jaar/V	li bovenarm, dorsaal en ventraal romp	multiële segmentele, confluerende, enkele centimeters in diameter, scherp begrensd op de middellijn, egaal licht gepigmenteerde maculae, sinds 4e levensjaar

Tabel 1. Casusoverzicht.

LITERATUUROVERZICHT

Door middel van een systematische literatuurstudie in de belangrijke dermatologische leerboeken, PubMed-, EMBASE- en OMIM-databases, is er gezocht naar verwante terminologie voor de situatie van uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen. De gebruikte zoektermen zijn weergegeven in tabel 2a. De kenmerken van de resultaten van deze search zijn uiteengezet in tabel 2b.

Taïeb geeft in zijn artikel een uiteenzetting van hyperpigmentaties van de pasgeborenen. Hij omschrijft hierin het ziektebeeld als *segmental hypermelanosis*.⁴ Taïeb ziet het als een vorm van cutaan genetisch mosaïcisme. Typisch is het unilateraal aanwezig, waarbij de maculae met name in de middellijn een scherpe begrenzing laten zien. Vaak volgt het de lijnen van Blaschko. Het heeft een segmentaal patroon van homogeen gehyperpigmenteerde maculae, welke ontstaan in de vroege kindjaren. Histologisch onderzoek is niet specifiek en een fontana-massonkleuring laat een toename van de hoeveelheid pigment zien, zonder dat er sprake is van melanocytaire hyperpigmentatie. De maculae groeien mee met de patiënt.

Harper, Oranje en Prose omschrijven in het *Textbook of Pediatric Dermatology* 'linear and whorled nevoid hypermelanosis'.⁵ Het gaat hierbij om een maculaire huidafwijking gekenmerkt door verhoging van cutane pigmentatie primair door verhoging van de hoeveelheid melanine in de epidermis. De huidaandoening komt meestal bij de geboorte aan het licht of ontstaat in de eerste twee jaar. Het is reticulair of lineair in configuratie.

Eichenfield en Larralde omschrijven in het hoofdstuk *Neonatal skin disorders van Schachner's Pediatric Dermatology* het ziektebeeld 'nevoid hypermelanosis and segmental hyperpigmentation'.⁶ Het betreft een hyperpigmentatie met een segmenteel patroon. Het volgt de lijnen van Blaschko, is echter vaak disconti-

nu en kruist de middellijn. De afwijkingen variëren van sproeten tot meer homogene maculaire hyperpigmentatie. Ze ontstaan in de eerste weken na de geboorte en breiden zich vaak uit tot het tweede levensjaar. Daarna is het stabiel of is er een afname van de helderheid.

Landau en Krafchik beschrijven in hun artikel de diagnostische waarde van CALM's.⁷ Als subgroep van de CALM's, wordt het ziektebeeld 'segmental pigmental disorder' genoemd. Het betreft een huidaandoening welke zich meestal op de romp bevindt in een dermatomale verdeling met een scherpe begrenzing op de middellijn. De aandoening komt regelmatig tijdens de kindertijd voor. Het is meestal wat groot voor een CALM en heeft zowel een hyper- als een hypopigmentatievorm. Histologisch onderzoek liet alleen een verhoogde melanineconcentratie zien.

DIFFERENTIAALDIAGNOSTISCHE OVERWEGINGEN

Drie ziektebeelden staan hoog in de differentiële diagnose en zijn belangrijke overwegingen: het syndroom van McCune-Albright, neurofibromatose type 1 en de fanconianemie.

De belangrijkste kenmerken van het syndroom van McCune-Albright bevinden zich in het benige skelet, de huid en het endocriene systeem.⁸ Oorzaak van het ziektebeeld zijn GNAS1-mutaties, die leiden tot een monoklonale populatie van gemuteerde cellen in aangedaan weefsel. De gegeneraliseerde variant is waarschijnlijk lethaal voor de foetus, het mozaïek niet en dat leidt tot de klassieke drie kenmerken; polyostotische fibreuze dysplasie, cafe-au-laitpigmentatie en vroegtijdige puberteit. De aandoening is echter door aanwezigheid van mozaïcisme erg heterogeen en kan onder andere leiden tot het cushingsyndroom en gigantisme van de hypofyse. De kenmerken van de huid bij McCune-Albright bestaan uit grote CALM-

Linear and whorled nevoid hypermelanosis	Reticulate hyperpigmentation of Iijima
Linear and whorled nevoid hyperpigmentation	Reticulate hyperpigmentation of Maito
Mosaic segmental lentiginous hyperpigmentation	Reticulate hyperpigmentation of Uyeno
Segmental hyperpigmentation	Reticulate hyperpigmentation
Zosteriform lentiginous nevus	Zebra like hyperpigmentation
Lentiginous mosaicism	Non-blaschkoid segmental hypermelanosis
Segmental pigmented disorder	Blaschkoid segmental hypermelanosis
Segmental pigmentary disorder	Segmental hypermelanosis of linear nevoid hypermelanosis
Mosaic hyperpigmentation	Nevoid hypermelanosis
Reticulate hyperpigmentation distributed in a zosteriform fashion	Segmental hypermelanosis of whorled nevoid hypermelanosis

Tabel 2a. Gebruikte zoektermen.

achtige laesies met onregelmatige begrenzing, ook wel de 'coast of Maine'-begrenzing genoemd. Dit in tegenstelling tot de meer reguliere begrenzing van een typische CALM bij neurofibromatose, ook wel een 'coast of California' genoemd. De pigmentafwijkingen zijn vaak unilateraal aanwezig en hebben een scherpe afgrenzing op de middellijn.

Neurofibromatose type 1, ook wel de ziekte van Von Recklinghausen genoemd, is het andere ziektebeeld dat hoog in de differentiële diagnose staat.⁹ Het is een autosomaal dominant overervende ziekte die zich met name kenmerkt door CALM en fibromateuze tumoren van de huid. Andere kenmerken zijn zeer variabel. In vergelijking met de CALM's bij McCune-Albright zijn ze bij neurofibromatose niet alleen minder irregulair begrensd, de zogenaamde 'coast of California', maar vaak wat kleiner, meer uniform gedistribueerd en gaan ze vaak gepaard met axillairy

Bron	Naamgeving	Omschrijving ziektebeeld
Taïeb et al. 2007	Segmental hypermelanosis	Typisch unilateraal, scherp begrensd in middellijn, vaak volgen van blaschkolijnen, segmentaal patroon, homogeen gehyperpigmenteerde macula, ontstaan bij geboorte of vroeg in kinderjaren. Expressie van cutaan mozaïcisme. Histologisch non-specifiek, géén melanocyttaire hyperplasie
Harper, Oranje, Prose 2006	Linear and whorled nevoid hypermelanosis	Verhoging van cutane pigmentatie primair door verhoging van de hoeveelheid melanine in de epidermis. Ontstaan meestal bij geboorte of in de eerste twee jaar, reticulair of lineair in configuratie
Eichenfield et al. 2003	Nevoid hypermelanosis and segmental hyperpigmentation	Segmenteel / kransvormig patroon, volgt de lijnen van Blaschko, discontinu, kruist de middellijn, variërend van sproeten tot meer homogene maculaire hyperpigmentatie. Ontstaan in eerste weken na de geboorte, uitbreiding tot 2e levensjaar, daarna stabiel /afname helderheid
Landau, Krafchik 1999	Segmented pigmental disorder	Meestal op romp, dermatomale verdeling, scherp begrensd rond middellijn, meestal groter dan CALM, hyper/hypopigmentatie, histologisch melanine verhoogd, veel voorkomend tijdens kindertijd

Tabel 2b. Literatuuroverzicht.

freckling. Daarnaast behoren uiteraard neurofibromen tot het ziektebeeld. Over het algemeen ontwikkelen de kenmerken van neurofibromatose zich gedurende het leven waardoor de diagnose vaak niet op jonge leeftijd gesteld kan worden. Ook fanconianemie kan zich uiten door cutane afwijkingen die geduid worden als CALM's van enkele centimeters in omvang. Het betreft een autosomaal recessief overervende aandoening welke gepaard gaat met afwijkingen van alle beenmergelementen en leidt tot een pancytopenie. Pigmentveranderingen van de huid, malformaties van het hart, nieren en het skelet (aplasie van de radius, duimdeformaties), afwijkingen van het urogenitale stelsel en de tractus digestivus zijn geassocieerde klinische kenmerken. Ook ontstaat bij 15% van de patiënten met fanconianemie acute myeloïde leukemie of preleukemie. Een overzicht van de differentiële diagnose is weergegeven in tabel 3.

ETIOLOGIE

Over de etiologie van uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen (ULH), welke een zeldzame aandoening vormen, is helaas weinig bekend. Waarschijnlijk is het een vorm van mosaïcisme. Mosaïcisme ontstaat wanneer twee of meer celpopulaties die genetisch verschillen, afgeleid zijn van een enkele zygoet.¹⁰ Mutaties die leiden tot dit fenomeen vinden tijdens de embryogenese plaats en zitten daarom slechts in een beperkt aantal cellen tijdens de ontwikkeling. Het fenotype wat wordt geuit bij mozaïsisme van een celpopulatie, hangt af van het moment en het type mitotische fout dat wordt gemaakt. Met name in de huid geeft mozaïcisme vreemde patronen die vaak duidelijk zichtbaar zijn. Deze werden voor het eerst omschreven door de dermatoloog Blaschko in 1901. De blaschkolijnen, die zich niets aantrekken van dermatomen, bloedvaten of het lymfevatenstelsel, werden later door Happle als uiting van mozaïcisme erkend en hij rangschikte de cutane uitingvormen hiervan. Het type 2, speckled lentiginous naevus, het zogenaamde checkerboard mozaïcisme komt het meest bij ULH in de buurt; dit kan echter ook mozaïekneurofibromatose zijn. Echter bij ULH is nog een grote variatie in de kenmerken waargenomen die niet met deze rangschikking kan worden verklaard, zodat meer onderzoek noodzakelijk is. Meer informatie over dit onderwerp vindt u in het artikel van Siegel.¹⁰

DISCUSSIE

Door de diversiteit van de gehanteerde terminologie binnen de groep van ULH was het lastig een zoekopdracht voor het literatuuronderzoek te formuleren die zowel sensitief als specifiek genoeg was. Om dit te bereiken zijn synoniemen uit de handboeken gebruikt en de resultaten van elke term afzonderlijk gescreend op relevante artikelen. Er is een kans dat een artikel dat hetzelfde ziektebeeld omschrijft, is gemist. Het aantal patiënten verwerkt in dit artikel is klein. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat het ziektebeeld zelden voorkomt. Desalniettemin laat

Ziektebeeld	Belangrijkste kenmerken
Mccune-albrightsyndroom	Unilaterale verdeling, irregulair begrensd; 'coast of Maine', homogene hyperpigmentatie. Naast cutane afwijkingen zijn ook skeletafwijkingen en endocriene hyperfunctie mogelijk
Neurofibromatose	≥ 6 café-au-laitvlekken ('coast of California'-begrensing), ≥ 2 neurofibromen / 1 plexiform neurofibroom, axillary/groin freckling. Tevens oogafwijkingen (glioma opticum, lisch nodules) en multiple organaafwijkingen
Fanconianemie	Cutane pigmentveranderingen, onder andere café-au-laithyperpigmentatie, enkele centimeters in omvang. Tevens pancytopenie, skeletmalformaties, urogenitale en digestivus abnormaliteiten
Tevens behoren de volgende ziektebeelden tot de differentiële diagnose; incontinentia pigmenti, conradi-hünemannsyndroom, goltzsyndroom, naegeli-franceschetti-jadassohnsyndroom, epidermal nevussyndroom/schimmelpenning-feurerstein-mimssyndroom, LEOPARD-syndroom, generalized lentiginos, carneycomplex, peutz-jegherssyndroom, centropacial lentiginosis.	

Tabel 3. Differentiële diagnose.

deze selectie van patiënten voldoende klinische kenmerken zien om het doel van dit artikel te bereiken: het herkennen van uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen als een differentiaaldiagnostische mogelijkheid binnen de groep van huidafwijkingen welke in eerste instantie worden geduid als grote CALM's. Bij patiënten met ULH kan een expectatief beleid worden gehanteerd indien er geen andere klachten of afwijkingen aanwezig zijn. Vanzelfsprekend moet er actie worden ondernomen wanneer er aanwijzingen zijn voor een syndroom als dat van McCune-Albright of neurofibromatose.

LITERATUUR

- Albright F, Butler AM, Hampton AO. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937;216:727-47.
- Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ. McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *JAMA* 1986;256:2980-4.
- FANCONI ANEMIA; FA OMIM 227.650 (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
- Taïeb A, Boralevi F. Hypermelanosis of the newborn and of the infant. *Dermatologic Clinics* 2007;25:327-36.
- Harper J, Oranje A, Prose N. Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation, disorders of hyperpigmentation. In: Harper J, Oranje A, Prose N, red. *Textbook of pediatric dermatology*, 2e ed. Blackwell Publishing, 2006:1017-29.
- Eichenfield L, Larralde M. Neonatal skin disorders,

- Birthmarks. In: Schachner LA, Hansen RC, red. *Pediatric Dermatology*, 3e ed. Edinburgh: Elsevier, 2003;216-22.
7. Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:877-90.
8. MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME; MAS, OMIM 174.800 (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
9. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I; NF1, OMIM 162.200 (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
10. Siegel D. Genetics for pediatric dermatologists. Recent updates on genetics: teaching old dogs new tricks. *Pediatric Dermatology* 2008;25:99-108.
11. Braun-Falco O. Melanocytic nevi, speckled lentiginous nevus. In: Wolff HH, Burgdorf WHC, red. *Dermatology*, 2e ed. Berlin/Heidelberg: Springer-Verslag, 2000;1518.
12. Rook A. Disorders of skin colour, lentiginosis. In: Rook A, Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, red. *Rook's textbook of dermatology*, 2e ed. Blackwell Science, 2004; 39.16.
13. Bolognia JL. Benign melanocytic neoplasms, partial unilateral lentiginosis In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, red. *Dermatology*, 2e ed. Elsevier, 2008;17-112:1727-28.
14. Traupe H. Functional X-chromosomal mosaicism of the skin, Rudolf Happle and the lines of Alfred Blaschko. *American Journal of Medical Genetics* 1999 85:324-9.
15. INCONTINENTIA PIGMENTI; IP, OMIM 308.300 (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

SAMENVATTING

Introductie: Op spreekuur van de dermatoloog verschijnen sporadisch jonge patiënten met één of meerdere uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen waarbij in eerste instantie wordt gedacht aan grote café-au-lait maculae (CALM). Vooral bij aanwezigheid van meerdere laesies wordt gedacht aan een syndroom, zoals neurofibromatose of het syndroom van McCune-Albright.^{1,2} Op de polikliniek van het Meander Medisch Centrum werden de afgelopen jaren een aantal patiënten met uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen gezien zonder aanwijzingen voor een syndroom. In de literatuur worden patiënten beschreven met dergelijke huidafwijkingen, waarbij een verschillende terminologie wordt gehanteerd. In dit artikel wordt een overzicht van deze casus en de huidige literatuur gegeven.

Methode: Een systematische literatuurstudie in PubMed, EMBASE, OMIM-database en de belangrijkste dermatologische boeken is uitgevoerd.

Conclusie: Bij patiënten met uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen (ULH) kan een expectatief beleid worden gehanteerd indien er geen andere klachten of afwijkingen aanwezig zijn. Vanzelfsprekend moet er actie worden ondernomen wanneer er aanwijzingen zijn voor een syndroom als dat van McCune-Albright of neurofibromatose.

TREFWOORDEN

hyperpigmentatie – uitgebreide lentigineuze huidafwijkingen – grote café-au-lait maculae

SUMMARY

Introduction: At the outward patient clinic of a dermatologist sporadically young patients with one or more extended lentiginous skin lesions are seen which appear to be large café-au-lait maculae (CALM). Especially at the presence of multiple lesions a syndromal origin like neurofibromatosis or McCune-Albright syndrome is expected.^{1,2} During the last years patients with extended lentiginous lesions were seen without proof of a syndromal origin at the outward patient clinic of the Meander Medisch Centrum. In current literature similar cases are reported though in different terminology. In this article these cases and current literature on this subject are discussed.

Methods: A systematic search of literature in PubMed, EMBASE, OMIM-databases and the major dermatology books was performed.

Conclusion: Patients with extended lentiginous skin lesions without any other symptoms should be treated conservatively. Naturally an active strategy should be taken when symptoms of a syndromal origin like McCune-Albright or neurofibromatosis are present.

KEYWORDS

hyperpigmentation – extended lentiginous skin lesions – large café-au-lait maculae

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGERVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

IN MEMORIAM

dr. Rosanne van Lingen



Rosanne van Lingen was werkzaam vanaf 2005 op de afdeling Dermatologie van ons UMC. Zij heeft onderzoek verricht naar pathogenese en nieuwe behandelingen van psoriasis. Per 1 januari 2008 was zij dermatoloog in opleiding binnen ons UMC. Op

15 januari 2009 is zij gepromoveerd op het proefschrift *Between pathogenesis and treatment of psoriasis: a search for discriminating markers and therapeutic applications*.

Een maand later openbaarde zich een niet te genezen ziekte. Zij heeft met haar behandelend artsen er alles aan gedaan om deze ziekte te overwinnen. Dat is echter niet gelukt. In de avond van 21 februari jl. is zij overleden.

Rosanne was een innemend persoon, met een warm hart voor haar patiënten en haar collegae. Zij was zeer betrokken bij de afdeling Dermatologie. Een persoon met veel warmte, openheid, kracht en groot invoelend vermogen met een groot verstand zowel sociaal als wetenschappelijk.

Wij zijn bedroefd dat een jonge collega met zoveel hartelijkheid en talent niet haar ambities heeft kunnen voortzetten. Wij wensen haar man Joep en haar dierbaren veel sterkte bij het dragen van dit grote verlies.

Wij zullen Rosanne niet vergeten.

Prof. P.C.M. van de Kerkhof
Afdeling Dermatologie
UMC St Radboud

Toon Baar (1939-2009)



TOON IS NIET MEER

Toon studeerde medicijnen in Nijmegen en Rotterdam. Hij behaalde zijn artsenbul in 1966. Twee jaar later, na de tropencursus vertrok hij met Marijke naar Tanzania om daar in Tanga meer dan vijf jaar voor het Ministry of Health te werken, de eerste jaren als algemeen arts, de laatste jaren als oog- en lepra-arts. Door zijn werk als lepra-arts was een opleiding tot dermatoloog een logische stap. Hij solliciteerde met succes naar een opleidingsplaats bij prof. Klokke in Groningen, net als Toon geïnteresseerd in lepra. Dankzij die gezamenlijke belangstelling kon hij tijdens zijn opleiding een aantal maanden in Ethiopië doorbrengen. Zijn opleiding sloot hij in 1977 af.

Toon vestigde zich in Leeuwarden waar hij met Wim Bos een tweemans-maatschap vormde. De maatschap praktiseerde bij Wim thuis, in drie Leeuwarder ziekenhuizen, in ziekenhuis de Sionsberg in Dokkum en in Ziekenhuis Oranjeoord in Harlingen. Daarnaast deden Wim en Toon consulten in verschillende verpleegtehuizen. Voorwaar, dat moet een heftig bestaan zijn geweest. Met de andere dermatologen in Friesland onderhield men middels het *Frysk Húddokters Selskip* goede contacten. Toon deed een belangrijk deel van het management van de maatschap. Hij was actief in verschillende ziekenhuiscommissies en van 1985 tot 1988 was hij voorzitter van de medische staf van het MCL.

Toon was een harde en zorgvuldige werker. Iedere patiënt werd uiterst hoffelijk en vriendelijk benaderd, dames nog meer dan heren. Het dossier werd zorgvuldig en bovendien uiterst leesbaar bijgehouden. Spreekuren liepen altijd uit. Door zijn werkwijze en deelname aan allerlei commissies maakte Toon lange dagen. Het lukte hem maar af en toe het dicteerwerk overdag af te krijgen. Dat werd in de late uurtjes, onder het genot van een goed glas wijn, thuis gedaan.

Toon was een prima dermatoloog die verstand van zaken had. Nascholing en het geven van

onderwijs waren voor hem vanzelfsprekend. Zijn speciale aandacht ging uit naar de dermatochirurgie, de flebologie en de tropendermatologie. Hij bleef volop in de praktijk meedraaien tot hij na ruim 26 jaar op 31 december 2003 met pensioen ging.

Ook na zijn pensionering bleef Toon dermatoloog. Heel belangrijk voor hem was dat hij zijn oude liefde, de tropendermatologie weer kon oppakken. Ieder jaar ging hij drie maanden naar Tanzania naar de dermatologische opleidingskliniek in Moshi, eerst alleen, later samen met Marijke die de apotheek reorganiseerde. Toon superviseerde de polikliniek en gaf dagelijks les. Uit zijn beeldende e-mailverslagen kon je opmaken hoe bijzonder deze periode voor hem en Marijke was.

Toon was een dokter van de oude stempel, toegewijd aan zijn vak. Een belangrijk deel van zijn leven heeft in het teken van het arts-zijn gestaan. Voor ons was hij een uitstekend dermatoloog, een fijne betrokken collega, een goede vriend en bovenal een goed mens. Wij zullen hem missen.

Rob Blanken en Ben Naafs

QUIZ

J. Toonstra

*Afdeling Dermatologie, UMC Utrecht
Meander Medisch Centrum Baarn, Amersfoort*

*Correspondentieadres:
Dr. J. Toonstra,
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht
E-mail: johan.toonstra@gmail.com*

Een 31-jarige vrouw, moeder van twee gezonde kinderen, bezoekt uw spreekuur met een langzaam groeiende laesie in de navel sinds negen maanden. Eén à twee keer per maand werd deze groter en had dan een meer blauwige kleur. Bovendien was deze dan pijnlijk bij druk. Een relatie met de menstruatie werd niet opgemerkt. Patiënte is verder gezond. Beide kinderen werden met de keizersnede geboren. Bij het lichamelijk onderzoek ziet u in de navel een 0,5 x 1,0 cm grote, bruine- tot wat blauwig uitziende nodulus.

Waar denkt u aan?

Het antwoord vindt u op pagina 206.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met peri-oculaire huidkleurige papels en diabetes mellitus

R.I.F. van der Waal¹, M.F.M. van Oosterhout²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Patholoog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

Een 42-jarige vrouw presenteerde zich op het spreekuur wegens in enkele jaren tijd ontstane asymptomatische, maar cosmetisch storende papels rondom beide ogen. Anamnese van patiënte en familie was blanco. Er bestonden geen huidafwijkingen elders. Bij onderzoek bleken peri-oculair rondom beide ogen enkele tientallen huidkleurige tot gelige papels te bestaan met diameter van 2-3 mm. Histopathologisch onderzoek van het afgenomen

biopt toonde afgeronde veldjes met karakteristieke komma-achtige buisvormige structuren bekleed met tweelagig, deels helder cytoplasma bevattende cellen. Voorts was er PAS-positief materiaal in lumina. Syringomen zijn benigne zweetkliertumoren, die zich manifesteren als huidkleurige tot gele papels van 1-3 mm, meestal in groepjes rond de ogen of op de oogleden, minder frequent op andere lokalisaties in het gelaat, in de oksels, navel of op het coeur. Ze ontwikkelen zich veelal geleidelijk vanaf de puberteit en komen bij vrouwen vaker voor dan bij mannen. Syringomen worden vaker gezien bij patiënten met diabetes mellitus (DM), maar het voorkomen van DM is geen conditio sine qua non. Indien patiënten niet bekend zijn met DM, wordt geadviseerd hierop te screenen.

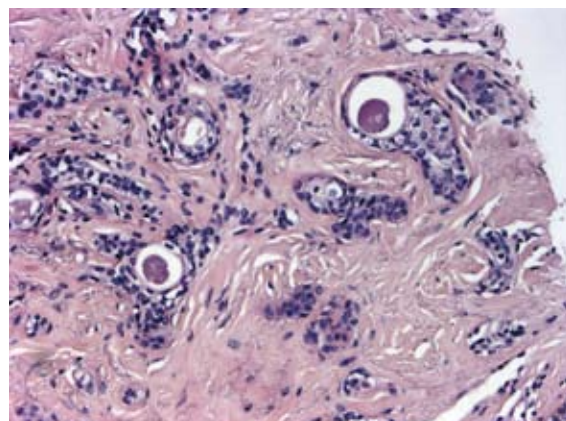
Behandeling kan plaatsvinden met elektrochirurgie of laser, waarbij kleine littekens resteren.

Diagnose

Syringomen.



Figuur 1. Rechts perioculair: meerdere huidkleurige tot gelige papels.



Figuur 2. Microscopisch beeld (H&E, 20x): Komma-achtige buisvormige structuren met deels helder cytoplasma bevattende cellen (clear cell syringomas) en PAS+-materiaal in lumina.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 17

Antwoorden: 1 B, 2 A, 3 B, 4 A, 5 G

Verruca seborrhoica

Verrucae seborrhoicae zoals deze vertonen geen diagnostische criteria van een melanocytaire laesie. Primaire diagnostische kenmerken zijn: multiële pseudohoorn cysten (aanwezig), comedoachtige openingen (aanwezig), fissuren en ridges (brain-like) en lichtbruine vingerafdrukstructuren. Secundaire kenmerken zijn: afwezigheid van een pigmentnetwerk (zoals in deze laesie), haarspeldvaten in geïrriteerde verrucae seborrhoicae en een pseudoblauw witte kleur en pseudoradiaal streaming. Enkele pseudohoorn cysten kunnen ook voorkomen bij melanomen en papillomateuze naevi naevocellulares.

Casus 18

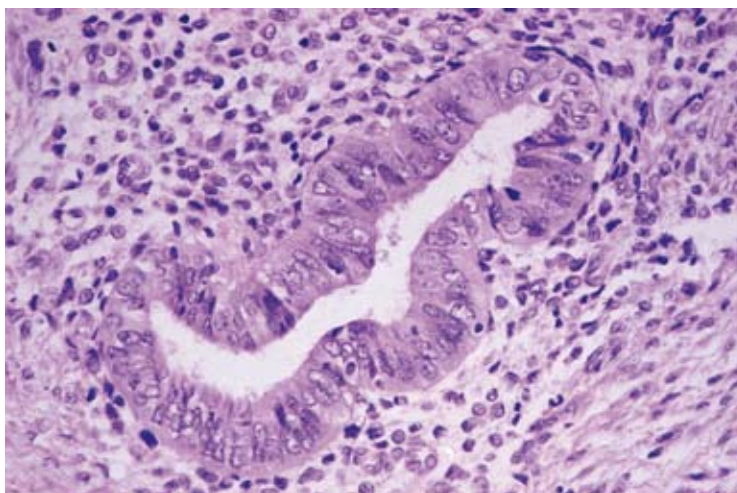
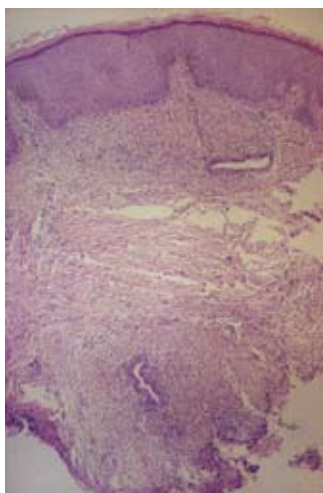
Antwoorden: 1 B, 2 B, 3 A, 4 B, 5 B

Dysplastische naevus

Vanwege de anatomische bijzonderheden aan de handpalmen en voetzolen presenteren gepigmenteerde huidafwijkingen zich anders dan op andere delen van het lichaam. Histopathologisch liggen de melanocytair nesten langs de sulci superficiales. De uitmonding van de zweetklieren, te zien als witte structuren (witte pijl), bevinden zich juist in de cristae superficiales. In deze laesie is een parallel patroon van aan elkaar geschakelde dots en globules (zwarte pijltjes) zichtbaar met een vervaging van de laesie naar de randen toe. Door de variatie van de dots en globules en door de asymmetrie komt het beeld overeen met een dysplastische naevus.

Quiz pagina 204

Een huidbiopt bracht de oplossing. In de dermis wordt een aantal buisvormige structuren aangetroffen, bekleed met een enkel cellaagdikke wand van hoogcilindrisch epitheel ingebed in losmazig stroma (figuur 2a,b).



De diagnose werd gesteld op een cutane endometriose.

Bij een tumor in de navel moet gedacht worden aan een congenitale malformatie (bijvoorbeeld persisterende ductus omphalomesentericus) of een neoplasma (bijvoorbeeld een melanoom of een metastase van een inwendige tumor uitgaande van maag, ovarium, cervix of pancreas en dergelijke). Dit laatste staat bekend als de Sister Mary Joseph's nodule. Overige laesies in de navel kunnen zijn: omphalith, naevi, verruca seborrhoica, granuloma pyogenicum, hernia umbilicalis, keloïd of poliep.

De behandeling kan bestaan uit afwachten, excisie, pijnbestrijding met NSAID's, of progestagene therapie (bijvoorbeeld Mirenaspiraal). Danazol wordt meestal niet meer voorgeschreven gezien de bijwerkingen.

Patiënte koos na uitleg voor een afwachtend beleid.

Bij een laesie in de navel welke geen relatie heeft met de menstruatie moet men endometriose toch ook in de differentiële diagnose opnemen.

HUD, SEKS EN CURIOSA

Wie ziet wie?

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenber

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:
E-mail: jannesev@planet.nl

Toen zag ik een onthalsd lijkend hoofd op het tafelblad liggen: het lichaam was buiten mijn gezichtsveld. Dit hoofd, dat hard op de tafel werd gedrukt, was dat van mijn moeder, de hand van mijn vader omklemde haar hals en hield haar stevig in deze ongemakkelijke en zo vreemde positie. Van mijn vader zag ik alleen een stuk arm; maar dat was voldoende om te begrijpen dat hij achter haar stond, met zijn volle gewicht op haar rustte en haar dwong zich over het schrijfbureau te buigen. Het idee van geweld, een geweld dat onverklaarbaar werd geaccepteerd en verdragen, werd mij niet alleen gesuggereerd door de onnatuurlijke positie van mijn moeder, maar ook door de uitdrukking van haar gezicht dat precies leek op een afgehakt hoofd na de terechtstelling, met starende open ogen en de mond vertrokken in een voortaan geluidloze kreet.

Alberto Moravia¹

In de film *Eyes Wide Shut* zien we Tom Cruise met Nicole Kidman beiden op de rug, naakt voor de spiegel staan. Cruise en Kidman vormden toen niet alleen op het witte doek, maar ook daarbuiten een echtpaar. Tom lijkt in deze scène hopeloos naar zichzelf te zoe-



Figuur 1. Scène uit *Eyes Wide Shut* met Nicole Kidman en Tom Cruise in gelukker tijden.

ken, terwijl Nicole wazig over zijn rug kijkt naar wat zich achter hem tot kijken leent, haar kijkers en die van de op haar gerichte camera: allemaal voyeurs.

MEDEPLICHTIGE ZWIJNEN

De scène doet denken aan een schilderij van John William Waterhouse van een schaars geklede Circe die Odysseus een gifbeker overhandigt. In de spiegel achter haar is niet alleen een glimp te zien van de bedachtzame Odysseus, op zijn hoede voor het dreigende gevaar, maar ook de open rug van Circe. De makers van Odysseus zijn reeds door haar in zwijnen veranderd en kijken met medeplichtige ogen toe. Dat geldt ook voor de kijker. Om meer rond Circe te willen zien moet men een paar stappen opzij doen. Dat verhoogt het gevoel een voyeur te zijn.



Figuur 2. Circe met Odysseus als spieder in de spiegel.

Maar in het witte licht dat uit de winderige voorjaarslucht valt, logenstrafte zijn lid dat tussen het dikke schaamhaar op de grote, dikke testikels ligt, de afgetakelde aanblik van het lichaam; en daarbij is het zo buitensporig groot alsof het voortdurend in een toestand van semi-erectie verkeert. Dat buitengewone geslacht was mij als kind al opgevallen door de duidelijk zichtbare, cilindervormige bult die zijn aanwezigheid onder de broek aangaf. Later, ik weet niet waarom, kon ik mij niet weerhouden een logisch, hoewel onduidelijk, verband te leggen tussen de enorme omvang van het geslacht en de schoonheid, die ik academisch noem van mijn vader. Waarom? Wat had de waarheid van de docent te maken met de seksuele potentie van de man? En dan, waarom kan ik nu mijn ogen niet afwenden van het lid van mijn vader?

Alberto Moravia



Figuur 3. Meg Ryan als de ideale schoondochter.

Waterhouse was een Engelse schilder uit de tweede helft van de negentiende eeuw, de Victoriaanse tijd. Hij schilderde vooral realistisch en figuratief, veel natuur en vrouwen, betoverende vrouwen. Karakteristiek aan Waterhouse is dat hij altijd een bijzonder moment kiest uit het gedicht of het verhaal waar hij zich door laat inspireren. Vaak een spannend moment waardoor je aan het fantaseren slaat. De vrouwen die hij schildert, kijken je soms aan, het lijkt alsof je als toeschouwer in de ban van zo'n vrouw raakt. Waterhouse, maar ook Gautier, Ingres en Beardsly gaven de Victorianen wat in het gewone leven taboe was maar op het canvas zonder blikken of blozen kon worden getoond omdat het oosterse of mythologische vrouwen waren. De erotische uitstraling van de afgebeelde schamel geklede huid werd nog prikkelender en schokkender door de 'aangeklede' entourage: sofa's, kussens, waaiers en uitbundige draperieën. De begeerlijkheid van de nauwelijks verhulde naakte huid werd gegarandeerd door de oosterse vrouwenfiguren af te beelden conform het toen geldende Europese schoonheidsideaal: met een blanke huid.

HET GENOEGEN VAN BESPIEDEN

In 1862 legde Ingres in Parijs de laatste hand aan *Het Turkse bad*. Op dit schilderij zijn zesentwintig naakte vrouwen afgebeeld die zonder schroom samen genieten van een Turks bad. De huid is blank en wulps gerond door borsten, buik en dijen. Geen enkele vrouw blikte in de richting van de toeschouwer, want die zou er niet moeten zijn. De collectieve naakt-

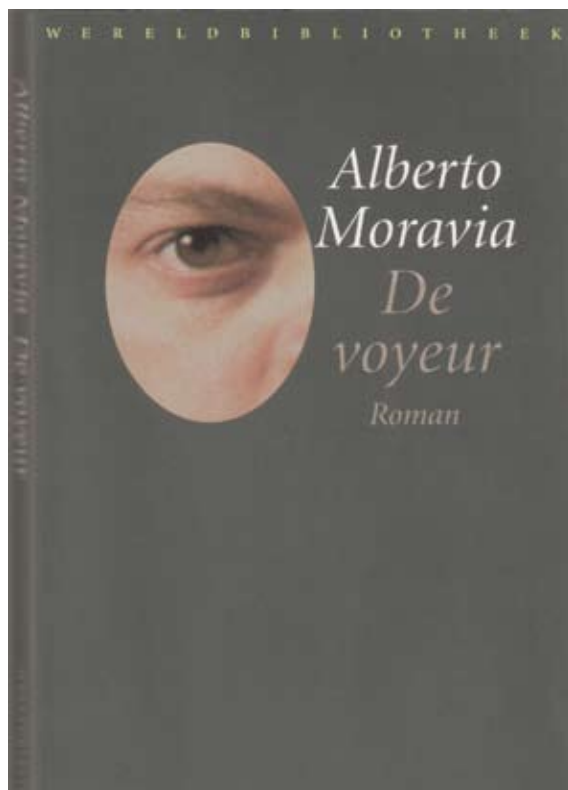
Dan komt de gedachte bij mij op dat ik dankzij mijn intuïtie, zoals men zegt, alle troeven in handen heb: niet ik ben degene die wil kijken en fotograferen, zij is het die mij zou willen bespieden, terwijl ik kijk en fotografeer.

Alberto Moravia

Ze zit wat achterover, de buste gegoten in haar gebruikelijke rode truitje; vanaf haar middel is zij naakt. Haar hoofd ligt tegen de leuning van de fauteuil en ze kijkt in een boek dat ze opengeklapt in de hand houdt, even boven haar buik. Onder het boek, contrasterend met de kuise en geconcentreerde aandacht die bij het lezen hoort, onbehoorlijk blootgegeven als om een ander soort aandacht te trekken, de zwarte schaamheuvel tussen haar gespreide dijen. Fausta is klein; ze heeft magere benen; des te reusachtiger lijkt de zwarte beharing die haar geslacht bedekt en vals lijkt, alsof ze er een stuk van een berenvel op had gelegd.(...) Ik kan niet nalaten te denken dat er een wonderlijke gelijktijdige en genuanceerde verstrengeling van blikken is: Fausta kijkt naar het boek, mijn vader kijkt naar dat soort berenvel tussen Fausta's gespreide benen en ik kijk naar Fausta en naar mijn vader, ook al zie ik de laatste niet, om de betrekkelijkheid te observeren die tussen hen is ontstaan.

Alberto Moravia

heid wordt verborgen door de omsloten ruimte. Het schilderij is echter rond, een tafereel dat een gluurder waarneemt als hij door een sleutelgat loert. Via de kunstenaar is de kijker tot voyeur geworden. Veel schilders hebben om onder het mom van een verheffende, religieuze en moreel verantwoorde context, een naakte vrouw uitgebeeld op het moment dat haar naaktheid een probleem voor haar en een genoegen voor haar bespieders was. Een grootmeester op dit terrein was ook Rembrandt met zijn badende *Bathseba* (1654: olie op doek, 142x142, *Gesigneerd en gedateerd, Parijs, Louvre*). Men denkt dat Hendrickje voor dit schilderij model heeft gestaan. Hendrickje is zittend afgebeeld, naakt op een flard stof voor haar schaamstreek na. Een dienaar wast en parfumeert haar voeten, omdat de wellustige koning David haar zojuist naar zijn sponde heeft ontboden. Helemaal zonder opsmuk is ze niet: ze draagt een collier, om haar rechterarm zit een armband, en over haar sleutelbeen hangt, als een vluchtige visuele streling, een rood lint. Als we het schilderij met andere ogen zien, met die van een röntgenoloog, dan blijkt dat Rembrandt tijdens het schilderen vrij veel veranderingen aanbracht, vooral in de stand van het hoofd, dat eerst meer omhoog was gericht. Door dit te veranderen in een licht gebogen houding en door de gelaatsuitdrukking met de neergeslagen ogen gaf hij de hele figuur een wat deemoedig en melancholiek karakter. Doordat Rembrandt David niet afbeeldt en Bathseba van links belicht, accentueert hij het voyeurisme van de koning. Een ander tafereel dat Rembrandt inspireerde, was het apocriefe Bijbelverhaal over de kuise huisvrouw Susanna, die door twee ouderlingen werd bespied bij het baden en vervolgens onder dreigementen bijna werd verkracht. Op het eerste gezicht niet meer dan oppervlakkig voyeurisme, maar bij nader inzien toch een inkijk in de beleving van de schilder die daarmee niet alleen zijn visie op kijken in schilderen blootgaf, maar ook zijn eigen gezicht. Een vorm van zelfreflectie.



Figuur 5. Omslag Handboek voyeurisme.

VOYEUR VERSUS EXHIBITIONIST

De koning van het voyeurisme was ongetwijfeld Alberto Moravia (1907-1990), niet alleen omdat het Vaticaan zijn boeken op de Index van verboden boeken plaatste, maar ook omdat zijn bekendste roman *De voyeur* verfilmd werd door Bernardo Bertolucci en Jean-Luc Godard, met onder andere Brigitte Bardot in de hoofdrol. De seksgodin van de jaren zestig die net nooit helemaal uit de kleren ging. Op meesterlijke wijze ontleedt Alberto Moravia de complexe relatie tussen voyeur en exhibitionist.

OP HET SCHERP VAN DE SNEDE

Heel origineel weet Susanna Moore in haar roman *In de snee* een dubbelvoyeurisme te introduceren. Frannie is een docente literatuur, belust op ruwe en gore seks. Ze zoekt in een kroeg in een hippe buurt naar het toilet en stuit op een tafereel waarbij

een man – wiens hoofd onzichtbaar is – zich laat pijpen door een roodharige vrouw: "Op de vloer zat een vrouw. Haar haren lagen uitgespreid in zijn schoot. Ze zat op haar knieën, haar handen op zijn dijbenen. Ze bewoog haar hoofd met een knikkende beweging terwijl ze zijn pik in en uit haar mond liet gaan. Ik dacht, hé, zo doe ik het niet, met een ruk van de kin, als een hond die tegen de hand van zijn baas wroet. Ze smakte luidruchtig."² Het intrigeert Frannie, het windt haar op, boezemt haar wellicht angst in, maar ze blijft toekijken. Ze voelt zich een voyeur maar wordt ook bekeken door de man: "Ik wilde zijn gezicht zien.

Hij kon het mijne zien (...) zodat het zich alleen tussen ons tweeën afspeelde." Een dag later vindt men de roodharige vrouw vermoord en Frannie beseft wat het betekent dat de vermoedelijke moordenaar Frannie's gezicht wél zag, en zij diens facie niet. Dan ontwikkelt zich een literaire thriller van ongekend niveau.

De roman is onderschat, zo menen wij. En de verfilming (*In the cut*) mocht dat niet verhelpen. De zinderende film – met een bijna hypnotische aandacht voor Frannie en haar lusten – is van regisseuse Jane Campion (*The Piano*). Lust, dood en seks: een bekend én beklemmend trio. De hoofdrol in de verfilming wordt, hoe verrassend, door Meg Ryan gespeeld, een actrice die stevast schittert in rollen als 'ideale schoondochter'. Werkt dat, Meg Ryan in de hoofdrol? Ja, zeker, of zoals *De Filmkrant* in zijn recensie schreef: "Je bent als kijker een voyeur zonder je vies te voelen."³

LITERATUUR

- 1 Moravia A. *L'Uomo che guarda*, 1985. Vertaling Frédérique van der Velde. *De voyeur*. Amsterdam De Wereldbibliotheek, 1987.
- 2 Moore S. *In de snee*. Prometheus, Amsterdam 1996.
- 3 Heijweg G. *In the cut: hakken en pijpen*. *De Filmkrant* 252, februari 2004 (www.filmkrant.nl)



Figuur 4. Scène uit *In de snee* met Frannie en haar lusten.