

&

Dermatologie & Venereologie

Artikelen

- Immunobulleuze dermatosen bij kinderen
- Retrospectief onderzoek naar de gastro-intestinale en serologische bevindingen bij patiënten met dermatitis herpetiformis in het VUmc
- Imiquimod en onverwacht ernstige huidbijwerkingen

Leorzame ziektegeschiedenissen

- Iatrogene sensibilisatie voor nikkel, chromaat en kobalt bij een kind: wie is aansprakelijk en is vergoeding mogelijk?
- Staphylococcal Scalded Skin Syndrome bij een 90-jarige patiënt
- Gianotti-Crosti-syndroom
- Fluoroscopie-geïnduceerd ulcus
- Vulvacarcinoom

Referaten

- Plaveiselcelcarcinoom bij lichen sclerosus van de penis
- Gekweekte autologe huid behandeling: alternatief voor chronische, niet spontaan genezende wonden

Verenigingsnieuws

Herman Musaph Literatuurprijs

De "wormclub" 10 jaar

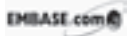
Koninklijke onderscheiding voor prof.dr. Derk P. Bruynzeel



cover II

adv. Schering Remicade fc

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



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P. G.M. Van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

RUBRIEK 'ARTIKELN'

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. Dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK 'LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN'

Dr. R. Van Doorn, Dr. S. Van Ruth, Dr. M. Seyger, Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'REFERATEN'

Dr. T.J. Stooft, Dr. J.V. Smit, Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK 'VERENIGING'

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK 'VERBEELDING VAN DE HUID'

Dr. A.C. de Groot

RUBRIEK 'QUIZ'

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'DERMATOLOGIE IN BEELD'

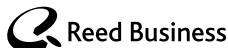
Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel: 024-3613724
Fax: 024-3541184, E-mail: Redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
Uitgever: Paul Emons
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 146,75 per jaar voor specialisten. € 71,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen. € 180,25 per jaar voor instellingen. Losse nummers € 14,00. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Senior accountmanager: Carlo Nieuwlands, e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaardigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. 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 hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponereerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSgegevens

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELN

- 387 Immunobulleuze dermatosen bij kinderen
A.H. van Houten, M.F. Jonkman
- 389 Retrospectief onderzoek naar de gastro-intestinale en serologische bevindingen bij patiënten met dermatitis herpetiformis in het VUmc
S. Neve, A.C. de Groot, T.J. Stooft

QUIZ

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 394 Iatrogene sensibilisatie voor nikkel, chromaat en kobalt bij een kind: wie is aansprakelijk en is vergoeding mogelijk?
L. Constandt
- 395 Staphylococcal Scalded Skin Syndrome bij een 90-jarige patiënt
S.M. Franken, T.J. Stooft, Th.M. Starink
- 398 Gianotti-Crosti-syndroom
M.J.M. van Bekkum, A.P. Oranje, J.T.C.M. Verhallen, P. de Man, M.C.G. van Praag
- 402 Fluoroscopie-geïnduceerd ulcus
M.W.H. Timmermans, T.J. Stooft
- 404 Vulvacarcinoom
M. van de Water, H.J.M.M. Mertens

REFERATEN

- 406 Plaveiselcelcarcinoom bij lichen sclerosus van de penis
E.M. van der Snoek, S.M. Couwenberg, J.A. Kummer, J.S. de Beij, M.T.W.T. Lock
- 411 Gekweekte autologe huid behandeling: alternatief voor chronische, niet spontaan genezende wonden
C.S. Blok, S. Gauw, M. Mooij, S. Gibbs, E.M. de Boer, M.T.W. Gaastra

VERENIGINGSNIEUWS

- 415 Herman Musaph Literatuurprijs
- 416 Koninklijke onderscheiding voor prof.dr. Derk P. Bruynzeel tijdens zijn afscheidssymposium
- 421 De "wormclub" 10 jaar
- 422 Dermatitis herpetiformis. Aanbevelingen uit de Richtlijn
A.C. de Groot, T. Stooft, H. de Beer, M. von Blomberg, J. Conemans, M. Jonkman, C. Mulder

BOEKBESPREKING

- 417 Test concentrations and vehicles for 4350 chemicals

INGEZONDEN BRIEVEN

- 418 Atypische presentatie van lues

ARTIKELN

- 419 Imiquimod (Aldara™) en onverwacht ernstige huidbijwerkingen
E. Beers, M.R. Levering-Koopmans, A.C. van Grootheest



NVDV

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Immunobulleuze dermatosen bij kinderen

A.H. van Houten¹, M.F. Jonkman¹

INLEIDING

In het Centrum voor Blaarziekten te Groningen worden op wekelijkse basis patiënten met verworven en erfelijke bulleuze dermatosen gezien. Doorgaans zijn dit volwassen patiënten, maar met zekere regelmaat worden hier ook kinderen gezien met verworven blaarziekten zoals herpes simplex infectie, bulleuze tinea corporis, bulleuze impetigo, 'staphylococcal scalded skin syndrome', erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson, bulleus solitair mastocytoom en bulleuze dermatitis artefacta. De meest voorkomende immunobulleuze dermatose op de kinderleeftijd die wij tegenkomen is lineaire IgA dermatose. De overige immunobulleuze dermatosen, waaronder juveniel vulvair pemfigoïd, worden minder vaak aan ons gepresenteerd en worden hieronder kort beschreven.

JUVENIELE LINEAIRE IGA-DERMATOSE

Lineaire IgA dermatose (LAD) is een IgA-gemedieerde subepidermale vesiculobulleuze aandoening, die zich presenteert met vesikels en blaren op een erythematuze basis, in de typische circulaire rangschikking van een 'crown of jewels' of een 'string of pearls' (figuur 1). De huid kan bij deze aandoening fors jeuken. Predilectieplaatsen zijn genitaal, liezen, onderrug, abdomen, flexuren en dijen; de slijmvliezen zijn minder vaak aangedaan. Differentiaaldiagnostisch moet onder andere gedacht worden aan epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis en bulleus pemfigoïd.

LAD treedt zelden op bij neonaten, de aandoening ontstaat meestal later in de kindertijd. De gemiddelde leeftijd waarop LAD zich presenteert is 4,5 jaar¹ De exacte incidentie van LAD op de kinderleeftijd is niet bekend.

Histopathologisch worden subepidermale bullae met infiltraat van neutrofiële granulocyten gezien. Voor het immunofluorescentie-onderzoek moet een perilesionaal biopt (in erytheem) en een biopt van de gezonde huid ingestuurd worden in 0,9% NaCl oplossing zonder in te vriezen.² Bij direct immunofluorescentie-onderzoek wordt lineaire depositie van IgA langs de epider-

Samenvatting

Onze ervaringen met immunobulleuze dermatosen bij kinderen, in het Centrum voor Blaarziekten te Groningen, worden beschreven. Specifiek uitgelicht hierbij zijn juveniele lineaire IgA dermatose en juveniel vulvair pemfigoïd. Daarnaast wordt kort ingegaan op de overige immunobulleuze dermatosen bij kinderen en passieve 'transfer' bij neonaten. Over het algemeen kan gesteld worden dat immunobulleuze dermatosen bij kinderen een zeldzaamheid zijn. Kennis hiervan is vooral gebaseerd op case reports en op vergelijkbare volwassen casus.

Summary

Our experience in children with immunobullous dermatoses, at the Centre of Blistering diseases in Groningen, is described. Highlighted are linear IgA disease of childhood and vulvar pemphigoid of childhood. Also a short description is given of the other immunobullous dermatoses that can occur in childhood and passive transfer in neonates. In general can be stated that immunobullous dermatoses in childhood are very rare. Knowledge of these diseases is often based on case reports and similar adult cases.

pemfigoïd - auto-immuun bulleuze dermatose

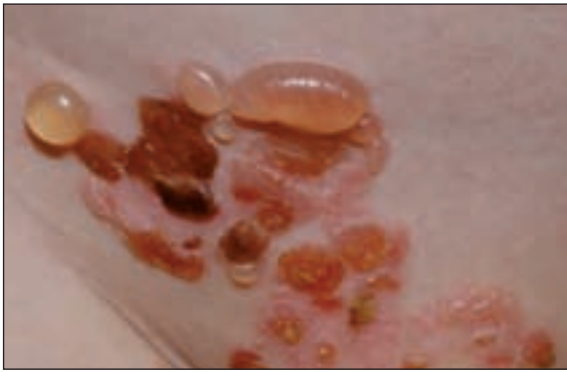
pemphigoid - auto-immune bullous disease

male basaalembraanzone (EBMZ) gezien. Bij nadere beschouwing kan in de lineaire deposities een gekarteld of geserreerd patroon worden waargenomen. Dit kan zijn in een n-vorm, welke ontstaat als de immunodeposities de plasmamembraan van de basale cellen volgen, zoals in pemfigoïd. Het alternatief, de u-vorm, ontstaat als de deposities de lamina densa volgen in de epidermale basaalembraanzone, zoals bij epidermolysis bullosa acquisita (EBA).³ Als er een n-serrated patroon van IgA deposities bestaat is er sprake van klassieke LAD, maar als er een u-serrated patroon wordt gezien is het een IgA-epidermolysis bullosa acquisita (IgA-EBA), (figuur 2).⁴ Bij indirect immunofluorescentie-onderzoek op zout gespleten huid wordt bij LAD binding gevonden van IgA tegen het dak van de splinging en bij IgA-EBA tegen de bodem ervan. Bij immunoblot onderzoek wordt bij LAD IgA binding gezien tegen het 97/120 kDa LAD antigeen. Bij IgA-EBA is de immunoblot vaak negatief, maar zou theoretisch een reactie kunnen tonen tegen het 290 kDa type VII collageen. De ELISA tegen het immunodominante deel van het LAD antigeen, NC16A, kan bij LAD positief zijn.

¹ Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Afdeling Dermatologie, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: a.h.van.houten@derm.umcg.nl.



Figuur 1. Gegroepeerde vesikels ('crown of jewels') bij juveniele lineaire IgA dermatose

Bij LAD op de volwassen leeftijd worden associaties beschreven met gastrointestinale ziekten (m. Crohn, colitis ulcerosa), autoimmuunziekten (reumatoïde arthritis, dermatomyositis) en maligniteiten (B-celmyeloom, chronisch lymfatische leukemie, blaas-, schildklier- en oesofaguscarcinomen).^{5,6,7,8,9} Bij kinderen ontbreken die associaties, maar wordt het soms gezien na een bovenste luchtweginfectie, of is het geneesmiddel geïnduceerd, waarbij met name vancomycine berucht is.¹⁰ Zo zagen wij in december 2007 een neonaat met LAD ten gevolge van vancomycine, hetgeen zij kreeg voor een sepsis bij necrotiserende enterocolitis.

Wat betreft de behandeling van LAD is de meeste ervaring opgedaan met dapson in een dosering van 1-1,5 mg/kg/dag. Wij zien vaak in het begin hemolyse met een reticulocytose die niet helemaal kan compenseren. Het methemoglobine is minder vaak afwijkend. Ter vermindering van anemie geven wij cimetidine.¹¹ De dosering van cimetidine is afhankelijk van leeftijd en gewicht, respectievelijk neonaten 10-15 mg per kg in meerdere doses iedere 4-6 uur, kinderen jonger dan een jaar 20 mg per kg in meerdere doses iedere 4-6 uur en kinderen van 1-12 jaar 20-25 mg per kg in meerdere doses iedere 4-6 uur. Naast dapson schrijven wij lokaal triamcinolonacetonecrème 0,1% FNA voor. Bij onvoldoende effect of bij onacceptabele bijwerkingen van dapson kunnen sulfapyridine, een lage dosis prednisolon of erytromycine met nicotinamide per os alternatieven zijn.

LAD bij kinderen heeft een gunstig beloop; spontaan herstel treedt op na 2-4 jaar.

JUVENIEL VULVAIR PEMFIGOÏD

Juveniel vulvaire pemfigoïd is een zeldzame vorm van pemfigoïd in het genitaalgebied bij meisjes, gepaard gaande met jeukende en pijnlijke bullae en erosies die helen zonder verlittekening (Figuur 3). Het is niet bekend waarom de laesies beperkt blijven tot de vulva. De exacte incidentie van vulvaire pemfigoïd is onbekend; wij hebben in de afgelopen jaren drie gevallen gezien.

De differentiële diagnose is vrij breed, er moet gedacht worden aan erosieve lichen planus, herpes simplex geni-

talis, epidermolysis bullosa acquisita, lineaire IgA dermatose, bulleuze lichen sclerosus, bulleuze lupus erythematosus, bulleuze impetigo, lichen planus pemphigoides, bulleuze fixed drug eruptie, m. Behçet, erythema exsudativum multiforme of sexueel misbruik.¹²

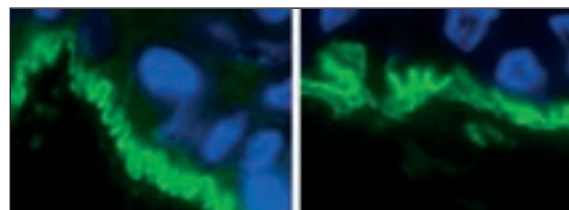
Histopathologisch onderzoek laat subepidermale spijting zien met eosinofiele granulocyten in de blaarholte. Huidbipten (van de vulva!) voor immunofluorescentie moeten op dezelfde manier worden aangeleverd als hierboven beschreven. Direct immunofluorescentie-onderzoek toont lineaire IgG en C3 deposities langs de EBMZ. Bij indirecte immunofluorescentiediagnostiek wordt circulerend IgG tegen de EBMZ aangetroffen, dat in de zoutsplit gericht is tegen het dak. Bij immunoblotting zijn antilichamen tegen de BP180 en BP230 antigenen aantoonbaar en de NC16A ELISA kan positief zijn.

Juveniel vulvaire pemfigoïd reageert goed op behandeling met lokale corticosteroiden, daarnaast hebben wij goede resultaten behaald met alleen tetracycline 3% in oculentum simplex FNA. Bij onvoldoende effect kan systemische therapie overwogen worden met prednisolon, azathioprine, dapson en mycofenolaat mofetil. De aandoening is self-limiting, als tijdig met behandeling wordt gestart.

OVERIGE IMMUNOBULLEUZE DERMATOSEN BIJ KINDEREN

Bulleus pemfigoïd (BP) is een subepidermale bulleuze dermatose met dezelfde histologische en immunopathologische kenmerken als beschreven bij juveniel vulvaire pemfigoïd. Het presenteert zich gedurende de kindertijd, vooral gedurende het eerste levensjaar. Er wordt gedacht aan een mogelijke relatie met vaccinaties, omdat die frequent plaatsvinden op deze leeftijd. Behandeling vindt onder andere plaats met topicale en systemische corticosteroiden, dapson en mycofenolaat mofetil.

Bij epidermolysis bullosa acquisita (EBA) zijn de bullae ook subepidermaal gelokaliseerd. Klinisch zijn er twee varianten, namelijk de mechanobulleuze en de inflammatoire variant van EBA. Het eerste type kenmerkt het zich door pral gespannen bullae, vaak mechanisch geïnduceerd, die helen met verlittekening en milia. Daarnaast zijn er vaak nagelafwijkingen. De tweede variant is klinisch moeilijk te onderscheiden van BP en slijmvliespemfigoïd. De mucosa kunnen ook betrokken zijn



Figuur 2. Directe immunofluorescentie toont lineaire IgA deposities met n-geserreerd patroon bij lineaire IgA dermatose (links) en met u-geserreerd patroon bij IgA-gemedieerde epidermolysis bullosa acquisita (rechts).



Figuur 3. Erosies bij juveniel vulvair pemfigoid.

bij EBA. Direct immunofluorescentie onderzoek laat IgG (soms IgM of IgA daarbij) langs de EBMZ zien, in de indirecte immunofluorescentie-diagnostiek is circulerend IgG tegen tegen type VII collageen aantoonbaar, bij zoutsplit IgG in de bodem.

Behandeling vindt plaats met topicale corticosteroiden of erytromycine en nicotinamide, prednisolon, dapson, sulfapyridine, methotrexaat of azathioprine en protectieve maatregelen.

Dermatitis herpetiformis is een met glutenovergevoeligheid geassocieerde bulleuze aandoening, die in de kindertijd vooral voorkomt in de periode tussen het tweede en zevende levensjaar.¹³ Klinisch uit het zich als erythematuze en urticariële plaques met vesikels, vooral op de extensorzijden van de gewrichten, gluteaal, schouderregio en de nek. Vaak zijn daarbij secundaire krabeffecten zichtbaar in verband met forse jeuk. Direct immunofluorescentie-onderzoek (van de strekzijde van de elleboog) laat granulaire IgA-deposities zien ter plaatse van de dermale papiltoppen. In het serum zijn antistoffen tegen endomysium van gladde spiercellen (anti-EmA) aantoonbaar. De spiegel daalt met een glutenvrij dieet. Naast dit dieet is vooral dapson de behandeling van keuze, waarbij cimetidine een goede aanvulling kan zijn (zie LAD).

Pemphigus is een intra-epidermale bulleuze dermatose die bij kinderen wordt beschreven op een gemiddelde beginleeftijd ongeveer 12 jaar.¹⁴ Naast pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF) wordt in de rurale gebieden van Brazilië ook een endemische vorm gezien, fogo selvagem. Fogo selvagem komt daar regelmatig voor bij kinderen. Het klinisch beeld is afhankelijk van het slijtingsniveau, wat hoger ligt bij PF. Daardoor zijn bij deze laatst genoemde vorm eerder schilfering dan blaren zichtbaar. PV kan daarentegen gepaard gaan met erosies van het slijmvlies. Direct immunofluorescentie-onderzoek laat in beide gevallen IgG depositie zien intercellulair in de epidermis. Bij ELISA kan gedifferentieerd worden tussen PV en PF, de auto-antistoffen tegen desmogleïne 3 zijn hoger bij PV, bij PF zijn er vooral

auto-antistoffen tegen desmogleïne 1. Behandeling vindt plaats met topicale en systemische corticosteroiden, daarnaast meestal een adjuvans.

Passieve transfer van immunobulleuze dermatosen kan plaatsvinden als de moeder een auto-immunobulleuze dermatose (vooral PV en herpes gestationes) heeft en auto-antistoffen door het bloed via de placenta doorgeeft aan het ongeboren kind. De neonat heeft dan blaren totdat de maternale antistoffen zijn verdwenen, dit duurt meestal niet langer dan een aantal weken.

Ondanks dat over het algemeen gesteld kan worden dat immunobulleuze dermatosen bij kinderen een zeldzaamheid zijn, blijft het aan te bevelen om bij overklarende plotse blaren bij kinderen immunofluorescentiediagnostiek te verrichten om een immunobulleuze dermatose te kunnen diagnosticeren. Dit is belangrijk, omdat uit de literatuur blijkt dat er nog altijd een forse 'doctor's delay' is bij het tot stand komen van de diagnose van immunobulleuze dermatosen.¹⁵

LITERATUUR

1. Esterly NB, Furey NL, Kirschner BS, Kretschmer RR, Septon RM. Chronic bullous dermatosis of childhood. *Arch Dermatol* 1977;113:42-6.
2. Vodegel RM, de Jong MCJM, Meijer HJ, Weytingh MB, Pas HH, Jonkman MF. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004;4:10.
3. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MCJM. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *BJ Dermatol* 2004;151:112-8.
4. Vodegel RM, de Jong MCJM, Pas HH, Jonkman MF. IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: Two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:910-25.
5. Barberis C, Doutre MS, Bioulac-Sage P, Pompougnac E, Beylot C, Quinton A. Linear IgA bullous dermatosis associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:76-7.
6. Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997;136:779-82.
7. Hayakawa K, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Linear IgA dermatosis associated with rheumatoid arthritis. *Am Acad Dermatol* 1992;26:110-3.
8. Barrow-Wade L, Jordan RE, Arnett FC Jr. Linear IgA bullous dermatosis associated with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1992;128:413-4.
9. McEvoy MT, Connolly SM. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:59-63.
10. Carpenter S, Berg D, Sidhu-Malik N, Hall RP 3rd, Rico MJ. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:45-8.
11. Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br J Pharmacol* 1992;34:244-9.
12. Sillevs Smitt JH. Pemphigus, Pemphigoid and Epidermolysis Bullosa Acquisita. In: Harper JL, Oranje AP, Prose NS, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 1st ed. Malden (Mass): Blackwell Science, 2000.
13. Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al. Long-term follow-up therapy of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:24-30.
14. Bjarnason B, Flossadóttir E. Childhood, neonatal, and still-born pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1999;38:680-8.
15. Rabinowitz LG, Esterly NB. Inflammatory bullous diseases in children. *Dermatol Clin* 1993;11:565-81.

Retrospectief onderzoek naar de gastro-intestinale en serologische bevindingen bij patiënten met dermatitis herpetiformis in het VUmc

Sabine Neve, Anton C. de Groot, Tom J. Stoof

INLEIDING

Onlangs verschenen er in dit tijdschrift enkele artikelen over dermatitis herpetiformis (DH) van de auteurs van de CBO Richtlijn Coeliakie/Dermatitis Herpetiformis.¹⁻⁴ Daarin werd de nauwe samenhang tussen dermatitis herpetiformis en coeliakie als cutane en intestinale uiting van 'glutengevoelige ziekte' beschreven. Benadrukt werd dat alle patiënten met dermatitis herpetiformis ook coeliakie hebben, die overigens vaak asymptomatisch is of latent kan zijn. Er werd geadviseerd om alle patiënten met DH goed te controleren op de mogelijke gevolgen van darmopathie zoals ijzergebreksanemie en andere voedingsdeficiënties en de patiënt daarvoor eventueel te verwijzen naar de maagdarmlieverarts.

In onze perceptie echter klagen patiënten met DH niet vaak over problemen met hun darmen. Dit was voor ons de reden om alle patiënten met DH die de afgelopen jaren de polikliniek van het VUMC hebben bezocht, retrospectief te bestuderen middels een statusonderzoek, met name op de aanwezigheid van darmopathie.

METHODEN

Er werd een database gemaakt van alle dermatologische patiënten in het VUmc die tussen 1995 en 2006 werden behandeld voor dermatitis herpetiformis (DH). Alleen patiënten waarbij de diagnose middels IF-biopt was bevestigd, werden in de studie opgenomen. Door middel van statusonderzoek werden de volgende data van de patiënten verzameld: geboortjaar, geslacht, datum van begin van de huidklachten, datum van het stellen van de diagnose DH, voorkomen van huid- en gastro-intestinale klachten, datum en uitkomst van eerste en

laatste serologisch onderzoek, datum en uitkomst van eerste en laatste duodenoscopie, het wel of niet volgen van een glutenvrij dieet, het HLA-type van de patiënten en eventuele bijkomende ziekten van patiënten.

Bij het serologisch onderzoek werd gekeken naar anti-endomysium antistoffen (anti-EMA) en anti-weefsel transglutaminase antistoffen (anti-tTG-antistoffen). De waarden werden als volgt gescoord: negatief, zwak positief, positief en sterk positief, aan de hand van de daarvoor geldende laboratoriumnormen op het moment van bepaling.

De histologische uitkomsten van de duodenumbiopsen genomen tijdens duodenoscopie werden gescoord aan de hand van de indeling volgens Marsh. Marsh I betekent dat de structuur van de villi normaal is, maar dat er intra-epitheliale lymfocytose is. Bij Marsh II gaat de intra-epitheliale lymfocytose gepaard met crypte-hypertrofie. Bij Marsh III A-C is er middelmatige tot ernstige reductie in de hoogte van de villi^{5,6}

RESULTATEN

Epidemiologie

Van 1995 tot 2006 werden 20 patiënten in het VUmc behandeld voor DH (tabel 1), 12 mannen en 8 vrouwen. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte werd gediagnosticeerd was 47 jaar (spreiding 13-84 jaar). De gemiddelde tijd tussen het begin van de huidklachten en het stellen van de diagnose was 4 jaar (spreiding 0-25 jaar).

Van 11 patiënten werd het HLA-type bepaald. Van hen waren 8 (73%) HLA-DQ2 positief, 1 patiënt (9%) was HLA-DQ8 positief en 1 patiënt (9%) was HLA-DQ1 positief. De laatste patiënt was negatief voor zowel HLA-DQ1, HLA-DQ2 als HLA-DQ8.

Gastro-intestinale klachten en histologische bevindingen

Van de 20 patiënten hadden er 4 (patiënten 1,3,13 en 17) klachten van de darmen (tabel 1). Bij drie van hen werden duodenumbiopsen afgenomen (tabel 2). Slechts een daarvan gaf histopathologische afwijkingen van coeliakie te zien (Marsh 3b).

Bij 15 van de 20 patiënten is er ten minste 1 duodenoscopie verricht (tabel 2). Zeven van de 15 patiënten (47%)

Drs. S. Neve, assistent-geneeskundige in opleiding tot dermatoloog aan het Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

dr. T.J. Stoof, dermatoloog aan het Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV, Wapserveen

Correspondentieadres:
Drs. S. Neve, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam, Afdeling Dermatologie, De Boelelaan 1117, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, E-mail: s.neve@vumc.nl, Tel.: 020-4440124, Fax: 020-4440148.

bleken bij de eerste duodenoscopie (ernstige) darmafwijkingen te hebben, variërend bij histologisch onderzoek van M2–M3B. Zes van deze zeven patiënten met ernstige histologische afwijkingen hadden *geen* darmklachten.

Bij 8 patiënten werd later nogmaals een duodenoscopie verricht (tabel 2). De helft van deze patiënten had histologisch geen afwijkingen (M0), 2 patiënten hadden M1, 1 patiënt had M2, en 1 had M3b.

Van de 8 patiënten die tweemaal een duodenoscopie ondergingen, hielden 6 mensen tijdens deze tweede duodenoscopie een glutenvrij dieet. Drie van deze acht mensen toonden een afname van darmafwijkingen ten opzichte van de eerste duodenoscopie. Twee van de drie patiënten met afname van de darmafwijkingen volgden een glutenvrij dieet. Van de 2 mensen waarbij de histologie verslechterde (patiënt 1; van M0 naar M3B en patiënt 12; van M0 naar M2), hield alleen patiënt 12 een dieet.

Serologie: anti-EMA-titer en anti-tTG-titer bij eerste en laatste bepaling

Tabel 2 geeft een overzicht van de uitkomsten van de verrichte (serologische) onderzoeken. Van de 16 patiënten waarbij de anti-EMA titer tijdens het eerste serologische onderzoek bepaald is, had 50% een negatieve titer en 31% een sterk positieve titer. Van de 13 patiënten waarbij de anti-tTG-titer tijdens het eerste serologische onderzoek werd bepaald, had 38% een negatieve serologie en 23% een sterk positieve titer.

Bij 73% was de anti-EMA-titer tijdens het laatste serologische onderzoek negatief (eerste bepaling: 50%) en bij 77% was de anti-tTG de laatste keer negatief (in tegenstelling tot 38% bij eerste bepaling). Slechts 9% en 8% had een sterk positieve serologie van anti-EMA en anti-tTG respectievelijk (in tegenstelling tot 38,5% en 23,2% respectievelijk bij de eerste bepaling).

Tijdens de tweede serologische bepaling volgden meer mensen een dieet (10 patiënten) dan tijdens de eerste serologische bepaling (5 patiënten). Van de mensen die een dieet volgden tijdens het afnemen van de tweede serologie, bleven de waarden bij 4 patiënten gelijk, bij 5 daalden de titers 1 of meerdere categorieën en bij 1 patiënt steeg de serologie 1 categorie (van negatief naar zwak positief, patiënt 12). Van de 3 patiënten die geen dieet volgden tijdens de eerste en de tweede serologische bepaling, veranderde de serologie niet bij 2 patiënten en steeg de anti-EMA titer 1 categorie bij 1 patiënt (patiënt 11).

Relatie tussen darmopathie en serologische bevindingen

Om de relatie tussen serologische bevindingen en histologische afwijkingen te kunnen onderzoeken, mochten de serologische bepalingen en duodenoscopieën niet te lang na elkaar hebben plaatsgevonden om verschillende invloeden op beide door glutenvrij dieet te minimaliseren. Uit de literatuur is namelijk bekend dat de darmafwijkingen na starten van een glutenvrij dieet langzamer verbeteren dan de serologische parameters, de precieze relatie is evenwel onbekend.^{7,8} Er werd helaas bijna nooit op hetzelfde tijdstip zowel serologisch als histologisch

Samenvatting

Omdat wij benieuwd waren naar de prevalentie van darmklachten en/of darmopathie bij onze dermatitis herpetiformis (DH)-patiënten, hebben wij een retrospectief onderzoek verricht naar de gastro-intestinale symptomen, serologische bevindingen en histologische afwijkingen van het duodenum van DH-patiënten die wij de afgelopen jaren behandelden op de polikliniek Dermatologie van het VU Medisch Centrum. Ten minste 50% van onze patiënten hadden histologische darmafwijkingen passend bij (beginnende) coeliakie. Het hebben van gastro-intestinale klachten was geen goede indicator voor duodenumopathie. Een significant deel van de patiënten had helemaal geen gastro-intestinale klachten, maar had wel (serieuze) histologische afwijkingen van het duodenum en liepen daardoor het risico op het ontwikkelen van malabsorptie als zij geen glutenvrij dieet startten. Het is daarom belangrijk om alle patiënten met DH routinematig te screenen op voedingsdeficiënties en osteoporose zoals elders in dit tijdschrift beschreven is. Patiënten met duidelijke gastro-intestinale klachten dienen te worden verwezen naar een Maag-Darm-Leverarts. Ook moet de arts alert zijn op het voorkomen van andere (auto-immun)ziekten die geassocieerd zijn met DH, zoals diabetes mellitus en schildklieropathie.

Summary

Because we were curious about the prevalence of gastro-intestinal complaints and/or duodenum pathology in our dermatitis herpetiformis (DH) patients, we performed a retrospective research of the gastro-intestinal symptoms, serologic findings and histological changes of the duodenum in the DH patients who were treated for DH in our hospital.

At least 50% of our patients had histological changes consistent with celiac disease (CD). Whether or not patients had gastro-intestinal complaints, was not a good indicator of duodenum pathology. A significant part of the patients had no complaints at all, but did show (serious) histological alterations of the duodenum and hence are at risk for developing malabsorption if they do not start a gluten free diet. Therefore it is important to screen patients with DH routinely for nutritional deficiencies and osteoporosis and to refer patients with serious gastro-intestinal symptoms to a gastroenterologist. Also, the doctor should be cautious for the development of (autoimmune) diseases that are associated with DH like diabetes mellitus and thyroid pathology.

dermatitis herpetiformis - celiac disease - histology - serology

dermatitis herpetiformis - coeliakie - histologie - serologie

onderzoek verricht, waardoor het niet mogelijk was de relatie serologie/darmpathologie bij onze patiëntengroep te betrouwbaar onderzoeken. Op grond van de gegevens zoals gepresenteerd in tabel 2 lijkt er geen eenduidige relatie tussen de serologische parameters en de ernst van de darmafwijkingen te bestaan.

Bijkomende ziekten

Drie patiënten (3, 14 en 20) hadden een ijzergebreksanemie (hoogste Marsh-scores van deze patiënten respectievelijk: onbekend, M3b en M0), 2 patiënten (12 en 19) hadden een foliumzuurgebrek (hoogste Marsh-scores: M2 en M0), patiënt 12 had ook een vitamine B12-gebrek, 4 patiënten hadden diabetes mellitus, waarvan van 1 patiënt bekend was dat dit een type 1 diabetes mellitus was, 3 patiënten hadden hypertensie, 6 patiënten hadden cardiovasculaire afwijkingen, 2 patiënten hadden refluxoesofagitis, 2 patiënten (1 en 6) hadden osteopenie dan wel osteoporose en 1 patiënt had M. Andrews Barber. Er werden geen patiënten gevonden met schildklierandoeningen of de ziekte van Addison. Bij één patiënt (patiënt 6) werden aberrante T-cellen gevonden in het bloed.

- Zoals wij al vermoedden hadden slechts enkele patiënten darmklachten (4/20, 20%) (tabel 1), in overeenstemming met literatuurgegevens.^{5,9} Het is natuurlijk niet zeker of deze darmklachten ook daadwerkelijk door de coeliakie worden veroorzaakt, met name omdat van de drie patiënten met darmklachten waarbij ook histologisch onderzoek werd verricht, twee patiënten geen histologische darmafwijkingen passend bij coeliakie hadden.
- Zeven van de 15 patiënten (47%) bij wie een duodenoscopie werd verricht, hadden histologische afwijkingen, variërend van M2-M3B. Dit is niet in overeenstemming met de literatuur waarin wordt vermeld dat tot 90% van de DH patiënten histologische darmafwijkingen zou hebben passend bij een beginnende of actieve coeliakie.⁹⁻¹² Opvallend hierbij is, dat 6 van deze 7 patiënten in het geheel geen darmklachten hadden. Er lijkt dus bij onze DH-patiënten geen relatie te bestaan tussen de ernst van de histologische afwijkingen en de darmsymptomatologie. Bij patiënten zonder darmklachten moet men dus toch bedacht blijven op het mogelijk ontstaan van malabsorptie. Aan patiënten met coeliakie wordt door de maagdarmleverarts aangeraden een glutenvrij dieet te gebruiken, maar ook dan blijft men op zijn hoede voor het ontstaan van malabsorptiesymptomen.^{13,14} Ook de patiënt met DH krijgt het advies een glutenvrij dieet te gebruiken. Maar juist deze patiëntengroep is mogelijk minder toe bereid, omdat ze geen darmklachten hebben en de huidklachten in het algemeen snel en goed reageren op dapson.

DISCUSSIE

De studie omvatte een kleine patiëntengroep en was retrospectief. Dit beperkt de mate waarin er conclusies kunnen worden getrokken. Enkele bevindingen:

Tabel 1. **Overzicht patiëntengroep.**

Patiënt-nummer	Geslacht	Geboortejaar	Leeftijd start huidklachten	Leeftijd diagnose DH	Leeftijd start darmklachten	Start dieet	HLA-type
1	m	1935	19	19	19	-	DQ2
2	v	1927	66	66	-	1996	
3	v	1944	13	13	13	1975	
4	m	1963	39	40	-	2004	DQ2
5	m	1934	54	69	-	2004	
6	m	1947	50	50	-	2001	Geen DQ1,2 of 8
7	v	1931	69	73	-	2005	DQ8
8	m	1965	34	35	-	-	
9	m	1944	45	45	-	2004	DQ2
10	m	1945	40	41	-	2005	DQ1
11	v	1942	32	35	-	2005	DQ2
12	v	1943	12	32	-	2004	DQ2
13	v	1979	18	21	18	2001	
14	m	1940	57	58	-	2000	DQ2
15	m	1948	52	56	-	2005	DQ2
16	v	1914	84	84	-	-	
17	v	1944	?	33	40	1981	
18	m	1958	37	39	-	-	
19	m	1919	?	80	-	2000	DQ2
20	m	1957	17	42	-	-	

? = onbekend; leeg hokje in kolom HLA-type = HLA-type werd niet bepaald; - in kolom Leeftijd start darmklachten of kolom Start dieet = geen darmklachten resp. geen dieet gestart.

Tabel 2. Overzicht van verrichte onderzoeken en de uitkomsten.

Pat. no.	Eerste serologie	Anti-EMA titer	anti-tTG titer	Eerste scopie	Histologie (Marsh)	Start dieet	Laatste serologie	Anti-EMA titer	Anti-tTG titer	Laatste scopie	Histologie (Marsh)
1	nov-05	-	+	jan-88	M0	-	nov-06	-	+	dec-05	M3B
2	jun-00	-				jul-96					
3	feb-76			apr-75	*	apr-75					
4	nov-04	+++		dec-04	M0	nov-04	apr-07	-	-		
5	jan-04	++	+++			jan-04					
6	mrt-01	-	-	jun-01	M0	mrt-01	nov-05	-	-	jul-05	M0
7	nov-04	+	+	mrt-05	M3A	jan-05	feb-06	-	-		
8	nov-01	-	-	dec-04	M3A	-	apr-05	-	-	mrt-05	M1
9	dec-03	+	++	feb-04	M3A	okt-04	aug-07	-	-		
10	nov-04			nov-04	M0	apr-05	jul-06			nov-06	M0
11	sep-77			dec-04	M3A	jul-05	okt-04	+	+		
12	jun-76			sep-76	M0	sep-04	feb-05	+	-	mrt-05	M2
13	sep-01	+++	+++	sep-01	M3B	dec-01	mei-04	-	-		
14	mei-00	-	-	nov-99	M3B	feb-00	mrt-04	-	-	feb-02	M0
15	sep-04	+++		mrt-05	M2	okt-05	jan-06	-	-	apr-05	M1
16	mrt-05	-	-								
17	mrt-00	-	+	jan-83	M0	jan-81				jun-88	M0
18	sep-06	-	-								
19	okt-00	+++	++	mei-00	M0	jul-00	aug-05	+++	+++		
20	jun-06	+++	+++	jan-00	M0	-					

- = negatief; + = zwak positief; ++ = positief; +++ = sterk positief; leeg hokje = waarde niet bepaald; - in kolom Start dieet = geen dieet gebruikt.

* Bij deze patiënte werd er wel een gastroduodenoscopie verricht maar er werd in de verslagen alleen melding gemaakt van een *Helicobacter pylori* gastritis. Het Marsh-stadium werd niet vermeld.

- Vijftig procent van de patiënten had de eerste keer een (zwak tot sterk) positieve anti-EMA-titer en 61% een (zwak tot sterk) positieve anti-tTG-titer. In de literatuur wordt genoemd dat 70-90% van de (onbehandelde) DH-patiënten een positieve serologie zou hebben.¹⁵⁻¹⁹ Een mogelijke verklaring hiervan kan zijn dat bij vijf patiënten de eerste serologie werd afgenomen na start van het dieet.
- Vier van onze twintig patiënten hadden diabetes mellitus. Uit de literatuur is bekend dat patiënten met DH, net als patiënten met coeliakie, een verhoogde kans op auto-immuunziekten, vooral schildklierpathologie, diabetes mellitus type 1 en pernicieuze anemie hebben.²⁰⁻²² Ook uit onze studie blijkt dat men alert moet zijn op diabetes mellitus. Schildklierpathologie werd niet gezien bij onze patiënten

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

De belangrijkste conclusies van dit retrospectieve onderzoek zijn dat ten minste 50% van de DH-patiënten darmafwijkingen passend bij (beginnende) coeliakie heeft en dat gastro-intestinale klachten geen goede indicatoren zijn voor het al dan niet hebben van deze darmafwijkingen. Een groot deel van de patiënten met DH heeft zelfs ernstige histologische afwijkingen zonder klachten van de darmen en lopen derhalve risico op het ontwikkelen van malabsorptie, met mogelijke gevolgen

zoals anemie, vitamine B12-deficiëntie en osteoporose. Dit ondersteunt het advies uit de CBO-richtlijn dat elders in dit nummer is samengevat, om de DH-patiënten te screenen volgens het in de richtlijn beschreven schema. De dermatoloog kan er voor kiezen de controles zelf ter hand te nemen dan wel de patiënt met DH te verwijzen naar een maagdarmlieverarts. Patiënten met (ernstige) darmklachten worden vanzelfsprekend altijd naar de maagdarmlieverarts verwezen. Tevens moet de arts alert zijn op het ontstaan van ziekten die geassocieerd zijn met DH zoals diabetes mellitus (in onze populatie had 20% diabetes mellitus).

LITERATUUR

1. De Groot A, Stoof T, Von Blomberg M, De Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis (I). Relatie met coeliakie. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:2-8.
2. De Groot A, Stoof T, De Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis II: het nut van een glutenvrij dieet. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:126-9.
3. De Groot A, Stoof T, De Beer H, Mulder C. Dermatitis Herpetiformis. III. Het risico op lymfomen en andere maligniteiten. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:207-11.
4. De Groot A, Stoof T, De Beer H, Mulder C. Dermatitis Herpetiformis. IV. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:240-4.
5. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1123-8.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.

7. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B, Brambillasca MF, Meroni F, Mora S, et al. Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:98-102.
8. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.
9. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S87-S91.
10. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-2.
11. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Torok E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517-22.
12. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57.
13. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335:558-62.
14. Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:329-33.
15. Caproni M, Cardinali C, Renzi D, Calabro A, Fabbri P. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2001;144:196-7.
16. Desai AM, Krishnan RS, Hsu S. Medical pearl: Using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:867-8.
17. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Karpati S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-6.
18. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009-14.
19. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001;98:378-82.
20. Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T. The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004;150:136-8.
21. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1991;9:347-60.
22. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315-8.

QUIZ CASUS 7

Een 70-jarige man bezoekt het spreekuur voor een herpes zoster. Terloops valt uw blik op zijn rechteroor waar u deze huidkleurige asymptomatische prominente uitstulping ziet. Dit zit alleen aan zijn rechteroor en komt volgens patiënt ook bij meerdere familieleden voor. Wat is de naam van dit knobbeltje?

Zie voor het antwoord blz. 397.



LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Iatrogene sensibilisatie voor nikkel, chromaat en kobalt bij een kind: wie is aansprakelijk en is vergoeding mogelijk?

Lieve Constandt

Een jongen van 11 jaar is sedert de geboorte een teenloper. Daarom draagt hij sinds maart 2008 orthesen (schoen en kuit) aan beide onderste ledematen. 4 weken later ontwikkelde hij een jeukende huiduitslag aan beide onderbenen. Er volgde snelle uitbreiding naar de dijen en armen.

Op de onderbenen zien we eczeem met erytheem, schilfering, vesikels en korstjes. Op de dijen is het eerder een urticair beeld. Huidbiopsie van een dijletsel toont een beeld van spongiotische dermatitis.

Gebruikte topica zijn chloorhexidine-oplossing en fusidinezuur-hydrocortisonzalf. Het kind is niet van een piercing voorzien en draagt geen juwelen. Tevoren had het kind nooit eczeem.

Epicutane testen met een aangepaste reeks toont een allergie voor nikkel, chromaat en kobalt. De orthese heeft veel metalen onderdelen waarvan er enkele rechtstreeks contact hebben met de huid (figuur 1). De dimethylglyoximetest (nikkelspot) is op alle metalen onderdelen positief (figuur 2). Hiermee is de klinische relevantie van de nikkelsensibilisatie aangetoond.

Alle metaal is uit de orthese verwijderd en door plasticmateriaal vervangen. Dit materiaal blijkt niet stevig genoeg. Op dit ogenblik is men nog naar betere alternatieven op zoek.

BESPREKING

Nikkelsensibilisering gebeurt doorgaans via het doorprikken van de oorlellen of via andere lichaampiercing.¹ Dit kind is via ongewone weg, namelijk door contact op blote huid met nikkelvrijstellend materiaal in een orthese, gesensibiliseerd. Tevens is er een kruisallergie voor chromaat en kobalt ontstaan. Gezien het overal wijdverspreide allergenen gaat, is er een grote kans dat het kind levenslang met eczeem te kampen heeft. Dit zal veel ongemak en medische onkosten meebrengen. Ongetwijfeld zullen er ook bepaalde beroepen voor dit kind uitgesloten zijn.

Samenvatting

Een jongen van 11 jaar is door het dragen van een orthese voor nikkel, chromaat en kobalt gesensibiliseerd. Dit is een ongewone manier van sensibilisatie, zeker sinds de implementatie van de Europese nikkelrichtlijn. Er stellen zich bijgevolg vragen omtrent aansprakelijkheid en vergoeding.

Summary

An 11-year-old boy has been sensitized for nickel, chromate and cobalt by wearing an orthesis. This unusual way of sensitization could have been avoided by respecting the European Nickel Directive. Questions arise who is liable and which compensation the child can expect.

nikkelsensibilisatie - Europese nikkelrichtlijn - orthese

nickel sensitization - European nickel directive - orthesis

Nikkelvrijstelling uit materiaal is sedert 1994 door de Europese nikkelrichtlijn beperkt. De richtlijn is sedert juli 2001 algemeen van kracht en beperkt het nikkelgehalte in:

- voorwerpen die na piercing tijdens het epithelialisatieproces in de huid aangebracht worden (nikkel minder dan 0,05%);
- voorwerpen die direct en langdurig in contact komen met de huid. Het betreft juwelen, uurwerken, knopen, ritsen, sluitingen e.d. De nikkelvrijstelling mag niet

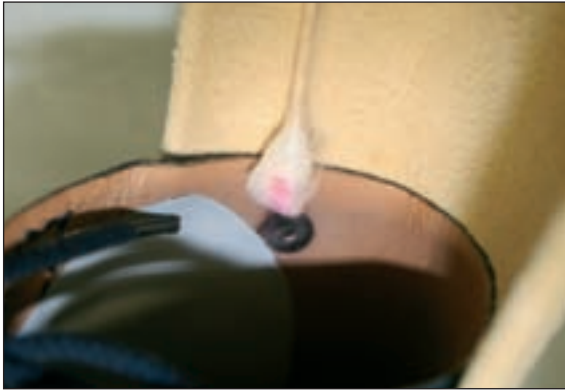


Figuur 1.

Lieve Constandt, Waregem, België

Correspondentieadres:

Prof.dr. Lieve Brochez, Afdeling Dermatologie, Universiteitsziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium, E-mail: lieve.brochez@UGent.be.



Figuur 2.

meer dan 0,5 microgram/cm²/week bedragen. Deze voorwerpen dienen na twee jaar normaal gebruik nog steeds aan de voorwaarden te voldoen.²

Er werd contact opgenomen met het technisch centrum waar de orthesen zijn gemaakt. Men zou er niet op de hoogte zijn van de Europese nikkelrichtlijn. De metalen onderdelen zijn door verschillende leveranciers geleverd. Ook de leveranciers zouden niets over de richtlijn weten.

Het verdient aanbeveling na te denken hoe in de toekomst sensibilisatie zoals bij de hierboven beschreven casus kan worden vermeden.

LITERATUUR

1. Nakada T, Iijima M, Nakayama H, Maibach HI. Role of ear piercing in metal allergy contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 233-6
2. European Parliament and Council Directive 94/27/EEC. *Official Journal of the European Communities*, 22-07-1994. No L 188/1-2 Nickel.

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome bij een 90-jarige patiënt

S.M. Franken, T.J. Stoof, Th.M. Starink

INLEIDING

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is een zeldzame aandoening die vrijwel alleen op de kindereleeftijd voorkomt en wordt gekenmerkt door oppervlakkige blaarvorming over het gehele lichaam, ten gevolge van een toxine producerende *Staphylococcus aureus*.^{1,2,3,4} Onlangs zagen wij een oude patiënt met SSSS en in deze publicatie willen wij de aandacht vestigen op het voorkomen van SSSS op volwassen leeftijd. Meestal zal op deze leeftijd eerder gedacht worden aan toxische epidermale necrolyse of een immunobulleuze aandoening dan aan SSSS. Tot nog toe zijn slechts een dertigtal gevallen beschreven van patiënten met SSSS op volwassen leeftijd.^{2,3}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Via de afdeling traumatologie wordt een 90-jarige man in consult gezien, die opgenomen ligt in verband met

Samenvatting

Een 90-jarige man ontwikkelde na een weke delen infectie bij trimalleolaire enkelfractuur uitgebreide erosieve afwijkingen over romp en extremiteiten. Na histologische bevestiging werd de diagnose staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) gesteld. SSSS is relatief weinig beschreven op oudere leeftijd, maar heeft een hoge mortaliteit van 40-60%. Immungecompromitteerde patiënten en patiënten bekend met nierinsufficiëntie zijn met name 'at risk' om op oudere leeftijd SSSS te ontwikkelen. Gezien de hoge mortaliteit op oudere leeftijd, is het belangrijk zo snel mogelijk te beginnen met behandelen. Alertheid op het voorkomen van dit ziektebeeld, ook op hogere leeftijd, is daarom van belang.

Summary

A 90-year old man developed disseminated erosive defects on the trunk and extremities after being hospitalized for a soft tissue infection after trimalleolar fracture of the ankle. The patient was diagnosed with staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) after histological confirmation. SSSS has been described relatively few times in the elderly, but has a high mortality up to 40-60%. Older patients who are immunocompromised or have renal insufficiency are at risk to develop SSSS. Taking the high mortality rate into account, starting treatment as fast as possible is imperative. Awareness of the existence of this disease, even in the elderly, is therefore very important.

S.M. Franken, Afdeling Dermatologie Vumc, Th.M. Starink, Afdeling Dermatologie Vumc, T.J. Stoof, Afdeling Dermatologie Vumc
 Correspondentieadres:
 S.M. Franken, dermatoloog, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam,
 E-mail: s.franken@vumc.nl

een weke delen infectie na een trimalleolaire enkelfractuur, waarvoor osteosynthese materiaal werd geplaatst.

Sinds 1 week heeft patiënt klachten van zich over het lichaam uitbreidende oppervlakkige blaren en erosies. De afwijkingen lijken bij lichamelijk onderzoek pijnlijk te zijn, maar dit is niet goed te objectiveren vanwege de cognitieve stoornissen waarmee patiënt tevens bekend is.

Dermatologisch onderzoek

Over het gehele lichaam, maar met name op de romp, multipele tot meer dan handgrote erythemateuze gebieden met uitgebreide epidermale loslating met vorming van erosies en blaarresten aan de rand (figuur 1 en 2). Het Nikolsky-(I)-fenomeen was positief.

Histologisch onderzoek

Huid met uitgebreide subcorneale blaarvorming met in de bodem van de blaar necrotische keratinocyten. Zowel in de blaar, als in de omliggende epidermis worden talrijke neutrofiële granulocyten gezien. De bovenste dermis toont oedeem, verwijde bloedvaten en een gering, met name perivascuair gelegen, gemengdcellig ontstekingsinfiltraat. Het beeld past goed bij de diagnose van Staphylococcal scalded skin syndrome, of bulleuze impetigo (figuur 3).

Directe immunofluorescentie was niet specifiek en liet geen aanwijzingen zien voor een autoimmuun bulleuze dermatose.

Diagnose

Stafylococcal scalded skin syndrome.

Therapie en beloop

In verband met de weke delen infectie waarvoor patiënt was opgenomen, was reeds gestart met flucloxacilline i.v. 4 d.d. 1000 mg. De erosieve afwijkingen aan de huid werden behandeld met flammazinecrème om secundaire ontsteking te voorkomen.

Na 2 dagen waren de klachten van patiënt al sterk verminderd en de huidafwijkingen goeddeels genezen.



Figuur 1. Op de romp en billen scherp begrenste rode plekken met epidermale loslating, erosievorming en blaarresten aan de randen.

BESPREKING

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) werd voor het eerst beschreven in 1878 en wordt met name bij kinderen gezien. Het ziektebeeld staat ook wel bekend als pemphigus neonatorum en de ziekte van Ritter, naar degene die het als eerste beschreef.

SSSS is een zeldzaam ziektebeeld, met een prevalentie van 0,09-0,13 gevallen per miljoen, dat met name bij pasgeborenen en op de jonge kinderleeftijd wordt gezien. Het voorkomen op volwassen leeftijd is zeldzaam en in de literatuur zijn zo'n dertigtal gevallen beschreven van SSSS bij volwassenen. Deze patiënten hadden veelal risicofactoren als immuunsuppressie en nierinsufficiëntie¹. De mortaliteit zou in deze groep, in tegenstelling tot de kinderen, echter hoog zijn, tot wel 40-60%.^{1,2,3}

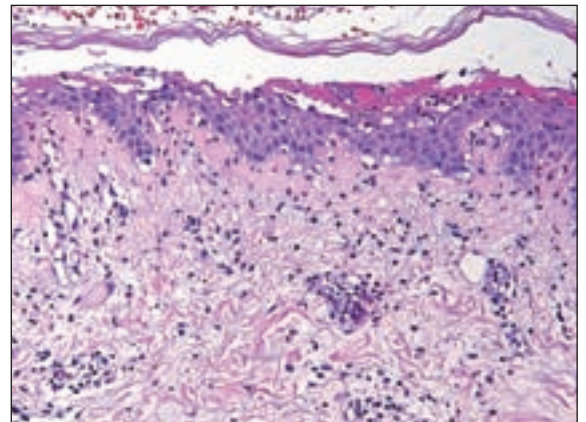
Het ziektebeeld kenmerkt zich door oppervlakkige pijnlijke bullae, die snel erosief worden, met een positief fenomeen van Nikolsky. Vaak hebben patiënten klachten van koorts en algehele malaise.

De afwijkingen beperken zich tot de huid en komen niet op de mucosa voor, wat goed kan helpen differentiëren van een toxisch epidermale necrolyse.

Differentieeldiagnostisch moet worden gedacht aan



Figuur 2. Detail van foto 1. Hierop worden duidelijk de blaarresten aan de randen van de erosies gezien.



Figuur 3. Staphylococcal scalded skin syndrome met subcorneale blaarvorming met necrotische keratinocyten op de bodem. Perivascuair gering ontstekingsinfiltraat. Originële vergroting 50x, Haematoxyline- en eosine-kleuring.

een toxisch epidermale necrolyse dan wel het syndroom van Stevens Johnson, autoimmuun bulleuze dermatosen en brandwonden. Tussen deze ziektebeelden is echter goed te differentiëren aan de hand van anamnese, klinische presentatie en het histologisch beeld.

Etiologie

SSSS wordt veroorzaakt door circulerende exfoliatieve toxinen die worden geproduceerd door de bacterie *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* is vaak afkomstig van een gekoloniseerde huid of een diep weke delen-infect, hoewel een focus niet altijd gevonden wordt. De kweken van de huiddefecten zijn ook meestal negatief.

De toxinen die in de bloedbaan komen veroorzaken naar alle waarschijnlijkheid de kenmerkende huidafwijkingen door zich in de epidermis aan desmogleïne-1 (Dsg 1) te binden.⁴ Dsg 1 is een cadherine die de cel-cel-adhesie bevordert. De toxinen krijgen, na binding hiermee, de functie van protease en klieven Dsg 1, waardoor een subcorneale bulla kan ontstaan. De toxinen hebben een zeer specifieke binding met Dsg 1 en niet met de andere cadherinen, zoals Dsg 3, hetgeen verklaart waarom de slijmvliezen bij dit ziektebeeld gespaard blijven. De slijmvliezen hebben, in tegenstelling tot de huid, zowel Dsg 1 als Dsg 3, waardoor het klieven van slechts 1 van de cadherinen geen tot weinig gevolgen heeft.⁴

De circulerende toxinen worden renaal geklaard, waardoor nierinsufficiëntie een risicofactor is voor het ontwikkelen van SSSS¹.

Bij het lokaal blijven van deze toxinen kunnen zij een bulleuze impetigo veroorzaken.

Waarom met name neonaten en immuungecompromitteerden gevoelig zijn voor een SSSS is een onderwerp

van speculatie. Er wordt gespeculeerd dat het met de rijping van het immuunsysteem te maken heeft, die bij neonaten nog niet volledig is.

In muismodellen is gebleken dat muizen die worden ingespoten met exfoliatieve toxinen SSSS ontwikkelen. Muizen die eerder zijn gevaccineerd met het toxine en later ermee worden ingespoten, ontwikkelen geen SSSS.^{2,3} Uit andere studies is gebleken dat 50% van de kinderen van 10 jaar antilichamen heeft tegen deze exfoliatieve toxinen en er derhalve ongevoelig zijn voor het ontwikkelen van SSSS³.

BEHANDELING

De behandeling van SSSS bestaat uit flucloxacilline i.v. en ondersteunende maatregelen. Om te voorkomen dat de erosies secundair geïmpetiginiseerd raken, kunnen deze behandeld worden met flammazinecrème. De huidafwijkingen genezen zonder verlittekening.

LITERATUUR

1. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J; Epidemiology of Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Germany. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 700-3.
2. Stanley JR, Amagai M; Pemphigus, Bullous Impetigo, and the Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 1800-10.
3. Ladhani S; Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*; *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 39: 181-9.
4. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR; Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 2000; 6: 1275-7.

QUIZ CASUS 7 ANTWOORD

Antwoord: Tuberculum Darwinii.

Het is een weinig voorkomend vanaf de geboorte aanwezig knobbeltje aan één of soms beide oorranden, altijd op deze plaats. In feite is het prominierend kraakbeen, meestal in een wat driehoekige vorm. Het kan meer of minder uitgesproken zijn. Men moet het niet verwarren met een chondrodermatitis of jichttophus.

Gianotti-Crosti-syndroom

Mascha J.M. van Bekkum,¹ Arnold P. Oranje,²
Jacintha T.C.M. Verhallen,³ Peter de Man,⁴
Marinus C.G. van Praag¹

INLEIDING

Gianotti-Crosti-syndroom is een frequent voorkomende dermatose bij kinderen van één tot zes jaar oud, met de hoogste frequentie op de leeftijd van twee jaar. De klassieke presentatie is een asymptomatisch papulovesiculair exantheem in het gelaat en op de strekzijden van armen en benen waarbij de huidafwijkingen spontaan genezen. De aandoening begint acuut en breidt zich snel van distaal naar proximaal uit.

De pathogenese van het ziektebeeld is onbekend, maar de aandoening is in veel gevallen geassocieerd met virale infecties. Op het moment dat Gianotti de huidafwijkingen beschreef leken hepatitis B-infecties in Europa een sleutelrol te spelen.^{1,2} In de literatuur verschuift de belangstelling van hepatitis B- naar Epstein Barr-virus (EBV) als belangrijkste trigger voor het Gianotti-Crosti-syndroom.³⁻⁶ Naar aanleiding van een casus op onze polikliniek waarbij een recent doorgemaakte EBV-infectie aangetoond kon worden, werd een retrospectieve studie verricht. In deze multicentre trial werd de verschuiving naar EBV als belangrijkste trigger bevestigd.

In dit artikel zullen tot slot een aantal indicaties worden besproken, waarbij serologisch onderzoek geadviseerd wordt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 1,5-jaar oud jongetje verscheen op de polikliniek dermatologie met sinds drie dagen plotseling ontstane jeukenende huidafwijkingen in het gelaat en op de armen en benen (zie figuur 1 en 2). Patiënt was voor het optreden van de huidafwijkingen niet ziek geweest, had geen koorts gehad en was niet in contact geweest met kinderen met vergelijkbare symptomen. Hij had nooit eerder eczeem gehad en was niet bekend met allergieën. De familieanamnese was positief voor eczeem aan moederskant.

Samenvatting

Een 1,5-jaar oude jongen werd verwezen met acuut ontstane huidafwijkingen in het gelaat, en aan de strekzijde van de armen en benen. Op basis van het klinisch beeld kon de diagnose Gianotti-Crosti-syndroom worden gesteld. Er kon serologisch een recent doorgemaakte virale infectie met Epstein-Barr-virus (EBV) worden aangetoond. Patiënt herstelde zonder behandeling binnen enkele weken. Hoewel virale infecties een sleutelrol lijken te spelen, blijkt dat in een aantal van de gevallen geen virale verwekker kan worden aangetoond. In een door ons verrichte retrospectieve studie met 14 patiënten met Gianotti-Crosti kon in vijf gevallen een actieve virale infectie met EBV worden aangetoond. Het is aan te bevelen, indien er ook systemische verschijnselen zijn of bij aanwijzingen voor immuunsuppressie, serologisch onderzoek te doen naar de meest voorkomende virale verwekkers, zoals EBV, cytomegalovirus en hepatitis B-virus.

Summary

A 1,5-year-old boy was referred with skin lesions on his face and the extensor aspects of the extremities. The clinical picture was typical for Gianotti-Crosti syndrome. The serology was specific for a recent Epstein-Barr virus (EBV) infection. The patient recovered in several weeks without treatment. Viral infections seem to play a key role in Gianotti-Crosti syndrome, however in several cases no specific viral agent can be determined. In a retrospective study we evaluated 14 children with the diagnosis Gianotti-Crosti syndrome. Five patients showed serologic evidence of an acute EBV infection. In case of systemic symptoms or in immunocompromised patients we perform serologic tests on EBV, cytomegalovirus and hepatitis B infections.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we in het gelaat en op de strekzijde van de armen en benen een monomorf beeld met talloze erythemateuze papels.

Aanvullend onderzoek

Er werd aanvullend bloedonderzoek verricht; volledig bloedbeeld: geen bijzonderheden (CRP en BSE niet bepaald door onvoldoende materiaal), leverfuncties: normaal.

EBV-IgG positief, EBV-IgM positief, HbsAg negatief, anti-HBc totaal (IgG + IgM) negatief.

EBV-serologie was passend bij een recente, mogelijk nog actieve EBV-infectie.

¹ Afdeling dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Afdeling kinderdermatologie, ErasmusMC-Sophia, Rotterdam

³ Afdeling kindergeneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

⁴ Afdeling medische psychologie, medisch microbioloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, E-mail: m.vanpraag@sfg.nl



Figuur 1.

Diagnose

De diagnose Gianotti-Crosti-syndroom, geluxeed door een EBV-infectie werd gesteld.

Behandeling en beloop

Na twee tot drie weken was er spontane resolutie van alle huidafwijkingen.

BESCHOUWING

In 1953 beschreef Gianotti als eerste een monomorf erythemateus papuleus exantheem in het gelaat, op de extremiteiten en de billen bij kinderen. Hij noemde het ‘papuleuze acrodermatitis van de kinderleeftijd’. Professor Crosti was in eerste instantie niet overtuigd dat er sprake was van een nieuw beschreven ziektebeeld. Gianotti verzamelde een aantal casus, overtuigde professor Crosti dat er wel degelijk sprake was van een nieuwe entiteit en schreef samen met hem in 1957 een artikel met de titel ‘Acrolocated infantile eruptive dermatosis probably of viral origin’.⁷ Aanvankelijk werd dit ziektebeeld bekend onder de naam Crosti-Gianotti-syndroom maar uiteindelijk als het Gianotti-Crosti-syndroom.

Gianotti-Crosti-syndroom komt relatief vaak voor en wordt vooral gezien bij kinderen tussen de één en zes jaar oud, met de hoogste frequentie op de leeftijd van twee jaar.^{1,3,8} Het wordt ondergediagnosticeerd door het ‘selflimiting’ karakter van het ziektebeeld.

De huidafwijkingen ontstaan in enkele dagen. De klassieke kenmerken zijn multipele, monomorfe roze tot roodbruine papels of papulovesikels, variërend van 1-5



Figuur 2.

Tabel 1. Differentiële diagnose van Gianotti-Crosti syndroom.

- Lichen ruber planus
- Lichenoïde geneesmiddelenreactie
- Erutheema multiforma
- Scabies
- Papuleuze urticaria
- Viraal exantheem
- Pityriasis rosea
- Lichen nitidus
- Letterer-Siwe syndroom
- Pityriasis Lichenoides et varioformis acuta

mm in diameter en in zeldzame gevallen zelfs tot 10 mm, die kunnen confluëren tot plaques. Ze hebben over het algemeen een afgeplat oppervlak.^{1,2,9} Soms is er sprake van een prodromale fase met koorts, faryngitis of diarree. De afwijkingen kunnen jeukklachten geven.

De papels komen symmetrisch voor op de wangen, strekzijden van de armen en benen en de billen.

De slijmvliezen zijn niet aangedaan.² Er kan in het begin stadium een Koebnerfenomeen optreden.^{1,2} Lymfadenopathie, hepato- en splenomegalie komen zelden voor. Indien dit geconstateerd wordt, is dit een extra aanwijzing dat er sprake kan zijn van een EBV- of CMV-infectie.

Differentiaaldiagnostische overwegingen van Gianotti-Crosti-syndroom staan vermeld in tabel 1.

Vanaf het begin werd gedacht aan een virale oorzaak; in 1970 kon een relatie met hepatitis B-virus worden aangetoond. Al snel bleek dat niet alleen hepatitis B de huidafwijkingen kan veroorzaken, maar dat er ook andere virale verwekkers kunnen worden aangetoond. Door de toename van hepatitis B-vaccinatie is hepatitis B meer op de achtergrond komen te staan. In een groot aantal studies lijkt EBV nu de belangrijkste oorzaak.³⁻⁶ De verwekkers die beschreven zijn in de literatuur staan vermeld in tabel 2. Al vanaf 1960 zijn een aantal case reports beschreven over het ontstaan van Gianotti-Crosti-syndroom als reactie op immunisatie.^{1,3,6} Toch wordt lang niet altijd een oorzaak gevonden bij het Gianotti-Crosti-syndroom. Zo kon Täieb bij een serologische studie bij 26 kinderen met het Gianotti-Crosti-syndroom, in 16 gevallen geen verwekker aantonen.³

Bij aanvullend bloedonderzoek kan een lymfocytose of lymfocytopenie worden gezien, deze kunnen beide wijzen op een virale infectie.

Indien een stijging van leverenzymen gevonden wordt, moet gedacht worden aan een EBV, CMV of hepatitis B-infectie. EBV- en CMV-infecties worden meestal subklinisch doorgemaakt. Tegenwoordig zien we in Nederland zelden door hepatitis B-infectie geluxeerde beelden. Echter bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen systemische verschijnselen optreden zoals koorts, vermoedelijkheid, faryngitis, adenopathie, hepatitis, colitis, encephalitis, Guillian-Barré-syndroom, pericarditis, myocarditis en hepato- of splenomegalie.^{10,11} Bij deze patiënten is screening op virale verwekkers wel belangrijk.

Histopathologische bevindingen zijn niet specifiek en bestaan uit geringe hyper- of parakeratose, geringe spongiose, superficiael perivascularair infiltraat, oedemateuze papillen en extravasatie van rode bloedcellen.⁹ Een biopt voor histologisch onderzoek is niet diagnostisch en kan daarom beter achterwege worden gelaten.⁹

De pathogenese van het ziektebeeld is vooralsnog onbekend.

Ten aanzien van het beloop is te vermelden dat de huidafwijkingen spontaan verdwijnen en geassocieerd zijn met weinig symptomen. Hierdoor is in de meeste gevallen geen behandeling nodig. Symptomatisch kunnen orale antihistaminica worden voorgeschreven tegen de jeuk. Er kan verbetering van de huidafwijkingen optreden door gebruik van topicale corticosteroiden.⁵ De laesies genezen spontaan en restloos in 10 tot 60 dagen. Gepigmenteerde huid kan postinflammatoire hypo- of hyperpigmentaties vertonen.

In een retrospectieve studie op de poliklinieken van één academisch centrum en drie grote perifere ziekenhuizen werden in totaal 14 jonge patiënten gezien waarbij de diagnose Gianotti-Crosti-syndroom gesteld werd. Bij deze patiënten werd serologie ingezet naar EBV, CMV en hepatitis B. Bij vijf van de 14 patiënten kon een actieve virale infectie met EBV worden aangetoond. Bij geen enkele patiënt werd een infectie met hepatitis B-virus gevonden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat 35% van de patiënten een EBV-infectie doormaakte en dat in 65% van de gevallen geen virale oorzaak kon worden aangetoond. Onze bevindingen komen overeen met eerder verrichte studies.

Tabel 2. **Verwekkers Gianotti-Crosti syndroom.**

Viraal	Bacterieel
Epstein-Barr virus ³⁻⁶	β-hemolytische streptokokken
Hepatitis A ^{3,5} , B ^{3,5} en C	Bartonella henselae
Cytomegalovirus ^{3,5}	Mycoplasma pneumoniae
Humaan herpesvirus 6 ^{3,5}	
Coxsackievirus A16, B4 en B5 ^{9,12}	
Rotavirus ¹²	
Parvovirus B19 ^{5,13}	
Respiratoir syncytieel virus	
Echovirus type 7 en 9	
Bof virus ^{1,13}	
Para-influenzavirus ⁵	
Pokkenvirus ¹³	

Tabel 3. **Retrospectief serologisch onderzoek bij kinderen met Gianotti-Crosti syndroom.**

	EBV IgG	EBV IgM	CMV IgG	CMV IgM	Hepatitis B
Patiënt 1	+	+	Niet bepaald	Niet bepaald	-
Patiënt 2	+	+	-	-	-
Patiënt 3	-	-	+	-	-
Patiënt 4	-	-	Niet bepaald	Niet bepaald	-
Patiënt 5	-	-	+	-	-
Patiënt 6	+	+	-	-	-
Patiënt 7	-	-	-	-	-
Patiënt 8	+	-	Niet bepaald	Niet bepaald	-
Patiënt 9	-	-	-	-	-
Patiënt 10	-	-	-	-	-
Patiënt 11	+	+	+	-	-
Patiënt 12	-	-	Niet bepaald	Niet bepaald	-
Patiënt 13	+	+	Niet bepaald	Niet bepaald	Niet bepaald
Patiënt 14	+	-	Niet bepaald	Niet bepaald	Niet bepaald

In ons onderzoek is de in de literatuur beschreven verschuiving van hepatitis-B naar EBV als belangrijkste virale verwekker van het Gianotti-Crosti-syndroom bevestigd.

CONCLUSIE

Gianotti-Crosti-syndroom is een frequent voorkomende dermatose bij kinderen tussen één tot zes jaar oud. Door onbekendheid met het ziektebeeld en het 'selflimiting' karakter van het Gianotti-Crosti-syndroom wordt de diagnose regelmatig gemist. De huidafwijkingen bestaan uit papulovesiculèus exantheem in het gelaat en op de strekzijden van de armen en benen. Op basis van de kli-

nische verschijnselen kan de diagnose gesteld worden. Histopathologische bevindingen zijn niet specifiek.

Een verschuiving van hepatitis-B naar EBV als belangrijkste oorzaak van het Gianotti-Crosti-syndroom, zoals in de literatuur reeds beschreven, is bevestigd in deze multicentre retrospectieve trial.

Bij systemische verschijnselen en bij immuungecompromitteerde patiënten dienen EBV-, CMV- en hepatitis-B-infecties uitgesloten te worden in verband met de hoge morbiditeit.

Dankwoord

Wij danken kinderarts Dirk van Gysel, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis te Aalst en dermatoloog Arjan C.A. Devillers, MCRZ-Zuiderziekenhuis te Rotterdam voor hun actieve deelname aan het onderzoek.

LITERATUUR

1. Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:136-45.
2. Essink AHPM, Winterberg DH, Hulsebosch HJ. Virale papuleuze acrodermatitis: het syndroom van Gianotti-Crosti door Epstein-Barr-virusinfectie bij een kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1775-7.
3. Täieb A, Plantin P, Du Pasquier P, Guillet G, Maleville J. Gianotti-Crosti syndrome: a study of 26 cases. *Br J Dermatol* 1986;115:49-59.
4. Yoshida M, Tsuda N, Morihata T, Sugino H, Iizuka T. Five patients with localized facial eruptions associated with Gianotti-Crosti syndrome caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr* 2004;145:843-4.
5. Boeck K, Mempel M, Schmidt T, Abeck D. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, serologic, and therapeutic data from nine children. *Cutis* 1998;62:271-4.
6. Draelos ZK, Hansen RC. Gianotti-Crosti syndrome associated with infections other than hepatitis B. *JAMA* 1986;256:2386-8.
7. Crosti A, Gianotti F. Eruptive dermatosis of probable viral origin situated on the face. *Dermatologica* 1957 Nov;115:671-7.
8. Caputo R, Gelmetti C, Ermacora E, Gianni A, Silestri A. Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:207-10.
9. Zwijnenburg PJG, van de Wiel BA, Wolf BHM. Diagnose in beeld (120). Een zuigeling met koorts en jeuk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;4:147.
10. Dumortier J, Mekki Y, Rimmelé T, et al. EBV-induced fulminant hepatic failure: favorable outcome after liver transplantation.
11. Tselis A, Duman R, Storch GA, Lisak RP. Epstein-Barr virus encephalomyelitis diagnosed by polymerase chain reaction: Detection of the genome in the CSF. *Neurology* 1997;48:1351. & *Gastroenterol Clin Biol* 2007 Aug-Sep;31(8-9 Pt1):725-8.
12. Vito Di Lernia, Cinzia Ricci. Skin manifestations with Rotavirus infections. *Int J Dermatol* 2006;45:759-61.
13. Carrascosa JM, Just M, Ribera M, Ferrandiz C. Papular acrodermatitis of childhood related to poxvirus and parvovirus B19 infection. *Cutis* 1998;61:265-7.
14. Ricci G, Patrizi A, Neri I, Specchia F, Tosti G, Masi M. Gianotti-Crosti Syndrome and Allergic Background. *Acta Derm Venereol* 2003;83:202-5.

Fluoroscopie-geïnduceerd ulcus

M.W.H. Timmermans, T.J. Stoof

INLEIDING

Sinds de jaren negentig zien we een snelle stijging van het aantal interventies, waarbij gebruik wordt gemaakt van fluoroscopie (doorlichting). Een snelle stijging werd b.v. gezien van het aantal verrichte percutane coronaire angiografieën (PTCA's). Soms wordt langdurig doorlicht op een veld, waarbij straling in hoge doses in enkelvoudige fracties wordt toegediend.^{1,2} De huid loopt hierbij het grootste risico op schade. Vanwege het tijdsinterval van vaak maanden tot jaren tussen het moment van de interventie en het ontstaan van de huidafwijking, wordt vaak niet gedacht aan bovengenoemde reden als oorzaak van niet-genezende ulcera.^{1-4,5}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 51-jarige Nederlandse adipeuze man met een lengte van 195 cm en een gewicht van 100 kg presenteerde zich in onze polikliniek met een pijnlijke, niet genezende wond op de rug. De voorgeschiedenis vermeldde diabetes mellitus, angina pectoris en een ruim 90 minuten durende PTCA-procedure i.v.m. coronairlijden zes maanden eerder, waarbij een zeer hoge totale dosis van ruim 1400 Gy werd gegeven.

Dermatologisch onderzoek (figuur 1A, 1B)

Bij dermatologisch onderzoek werd distaal van de rechter scapula een droog zeer diep gelegen necrotisch ulcus gezien met rondom een matig scherp begrensde erythemateuze geïnduceerde zone met een omvang van 11 cm.

Histologisch onderzoek (figuur 2)

Een huidbiopt toonde niet-specifieke reactieve dermale veranderingen met opvallend veel bizarre, grote fibroblasten.

Incisiebiopt: huid met tekenen van doorgemaakte grensvlakdermatitis, geen calcificaties, geen tekenen van panniculitis.

Samenvatting

Fluoroscopische procedures (bijv. PTCA) zijn vaak technisch ingewikkeld en langdurig waardoor patiënten, in het bijzonder indien adipeus, een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van doorlichtinggeïnduceerde huidproblemen, variërend van mild erytheem tot necrotische ulcera.

Summary

Fluoroscopically guided intervention procedures (e.g. PTCA) are often technically complicated and time consuming. Therefore, patients have an increased risk of fluoroscopy-induced skin problems (especially when obese), in a range from mild erythema to necrotizing ulcers.

Fluoroscopie - straling - huidschade

Fluoroscopy - radiation - skin injury

Aanvullend onderzoek

Algemeen lichamelijk onderzoek liet, behoudens de bekende obesitas, geen bijzonderheden zien. Er was geen sprake van koorts of afwijkende vitale functies.

Laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden, kweken en PCR op tuberculose en atypische mycobacteriën waren negatief.

Diagnose

Fluoroscopie-geïnduceerde huidnecrose.

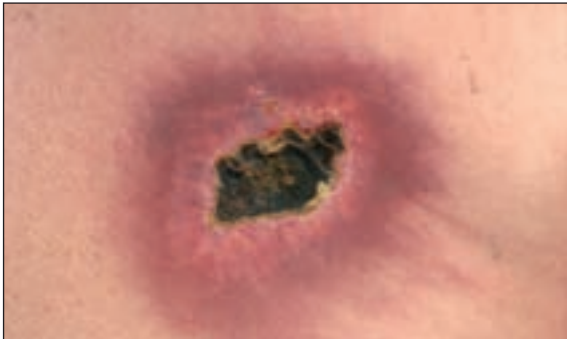
Therapie en beloop

Excisie van het necrotische ulcus vond plaats waarna langzame genezing van het ulcus. De eerste weken na excisie werd met goed resultaat 'Vacuum-Assisted Closure' therapie toegepast. Daarna volgde spontane genezing in ongeveer twee maanden tijd.

BESPREKING

Bij de huidige fluoroscopie-geleide interventies worden hoge doses straling gebruikt. Met name bij complexe en daardoor langdurige interventieprocedures (PTCA, stentplaatsing en embolisatie) moeten soms uitzonderlijk hoge doses worden gebruikt.^{1,2,6}

Tijdsduur van de procedure en omvang van patiënt zijn bijkomende factoren waardoor het risico op huidschade voor de patiënt groter wordt. Het risico neemt ook toe indien er sprake is van onderliggende ziekten

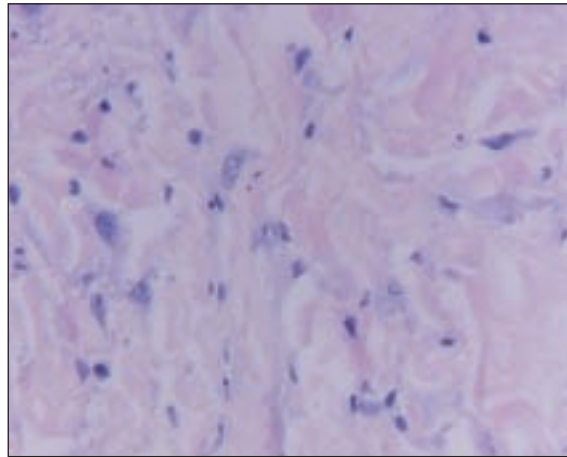


Figuur 1 A en B. Klinisch beeld bij presentatie.

zoals diabetes mellitus en bindweefselziekten of eerdere blootstelling aan straling.^{1-4,6}

Therapeutische angiografische procedures (zoals PTCA en stentplaatsing) geven tot bijna 1000 keer zoveel blootstelling aan straling als bijvoorbeeld beeldvormend röntgenonderzoek van de thorax en drie tot vier keer zoveel als een diagnostische angiografie. Meestal wordt een dosis van 30 Gy niet overschreden. Doses van meer dan 60 Gy zijn echter gerapporteerd bij tijdsduren variërend van 48 minuten tot 300 minuten.^{1,2} Slechts in uitzonderlijke gevallen, zoals bij technisch ingewikkelde en gecompliceerde ingrepen en obesitas, wordt deze dosis overschreden. De bij de beschreven patiënt gebruikte dosis is uitzonderlijk hoog.

Geschat wordt dat er tot op heden wereldwijd 100 à 200 casus gemeld zijn. Het betreft vooral mannen in de leeftijd van 40-70 jaar, meestal met een ulcus op de scapula, optredend enkele weken tot maanden en soms



Figuur 2. Huidbiopsie met opvallende grote 'bizarre' fibroblasten.

zelfs tot meer dan een half jaar na een fluoroscopisch geleide interventie.

De diagnose 'fluoroscopie-geïnduceerd ulcus' wordt vaak gemist en aangezien voor een andere dermatose zoals contact dermatitis, chemische of elektrische verbranding, persisterende insectenbeten, pyoderma gangrenosum of dermatitis artefacta. Klinische verdenking bij een persisterend ulcus en een goede anamnese zijn daarom van groot belang, ook gezien het feit dat er geen pathognomonische aanknopingspunten zijn.^{1,2} De therapie is excisie.^{1,2,6}

LITERATUUR

1. Lee J, Hoss D, Philips TJ. Fluoroscopy-induced skin necrosis. *Arch Dermatol* 2003;139:140-2.
2. Rehani MM, Ortiz-Lopez P. Radiation effects in fluoroscopically guided cardiac interventions-keeping them under control. *Int J Cardiol* 2006;109:147-51.
3. Aerts A, Decraene T, van den Oord JJ, et al. Chronic radio-dermatitis following percutaneous coronary interventions: a report of two cases. *JEADV* 2003;17:340-3.
4. Vano E, Goicolea J, Galvan C, et al. Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures. *Br J Radiol* 2001;74:1023-31.
5. Shope TB. Radiation-induced skin injuries from fluoroscopy. *Imag Ther Technol* 1996;16:1195-9.
6. Mettler FA Jr, Koenig TR, Wagner LK, Kelsey CA. Radiation injuries after fluoroscopic procedures. *Semin Ultrasound CT MR* 2002;23:428-42.

Vulvacarcinoom

M. van de Water¹, H.J.M.M. Mertens²

INLEIDING

Bij een patiënte met een zwelling aan de vulva wordt gedacht aan benigne afwijkingen als een Bartholinische cyste, atheroomcyste, inclusiecyste, hidradenitis of condylomata acuminata. Zeker bij oudere patiënten moet gedacht worden aan maligniteiten van de vulva. De meest voorkomende maligniteit van de vulva is het plaveiselcelcarcinoom, de incidentie hiervan stijgt en is op dit moment in Nederland twee per 100.000 vrouwen.¹ Andere zeldzaam voorkomende maligniteiten van de vulva zijn melanomen, metastasen, basaalcelcarcinomen, sarcomen of adenocarcinomen (van bijvoorbeeld een Bartholinische klier). Sommige patiënten presenteren zich, wellicht door schaamtegevoelens en het uitblijven van klachten, in een laat stadium van de ziekte.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 78-jarige patiënte klaagde over een pijnloze zwelling aan de vulva sinds enkele weken, die soms iets bloedde. Haar voorgeschiedenis vermeldde adipositas, atriumfibrilleren, decompensatio cordis, diabetes mellitus type-2, een schrompelnier rechts en een status na biliaire pancreatitis en laparoscopische cholecystectomie. Zij gebruikte acenocoumarol en metformine.

Bij lichamelijk onderzoek bleek zij een vitale vrouw te zijn. Abdominaal onderzoek gaf geen afwijkingen, met name geen palpatoire liesklieren. Bij gynaecologisch onderzoek van de genitalia interna zagen we atrofie en een verheven tumor met een doorsnede van zes centimeter ter hoogte van het linker labium majus (figuur 1). Histologisch onderzoek van een biopsie was niet conclusief. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een condyloom of plaveiselceltumor.

Er werd besloten tot een hemivulvectomy links, waarbij een ruimte-innemend proces werd verwijderd met een macroscopisch ziektevrrije marge van 0,5 tot 1 cm. Het pathologisch onderzoek toonde een verruceus carcinoom, te beschouwen als een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. De resectieranden en bodem waren vrij van tumor. Kort na de ingreep overleed patiënte ten gevolge van co-morbiditeit.

Samenvatting

Bij vulvaire zwellingen moet differentiaaldiagnostisch worden gedacht aan verschillende benigne en maligne afwijkingen, zoals het vulvacarcinoom. Zwellingen bij postmenopauzale vrouwen berusten meestal op maligniteiten; in meer dan 90% betreft het dan een plaveiselcelcarcinoom. Deze aandoening is geassocieerd met doorgemaakte HPV-infectie en de incidentie ervan stijgt. De therapie is primair chirurgisch met, afhankelijk van het ziektestadium, adjuvante radiotherapie of radiotherapie gecombineerd met chemotherapie.

Summary

Vulvar tumors may be caused by benign or malignant diseases, like a vulvar carcinoma. Postmenopausal malignant vulvar tumors are squamous cell carcinoma in more than 90% of the cases. This disease is associated with HPV-infection and the incidence increases. Therapy consists of surgery with, dependent on the stage of the disease, adjuvant radiotherapy or radiotherapy combined with chemotherapy.

vulvacarcinoom

vulvar carcinoma

BESPREKING

Jaarlijks sterven in Nederland 70 vrouwen aan een vulvacarcinoom.² De patiënten met deze aandoening zijn meestal postmenopauzaal: de mediane leeftijd is 65 jaar. Patiënten met een vulvacarcinoom presenteren zich meestal met een zwelling aan de labia majora, waarbij jeuk, bloedverlies en fluorklachten kunnen bestaan.

Een verhoogd risico op vulvacarcinoom hebben vrouwen die roken, immuundeficiënt zijn of een lichen sclerosus of vulvaire intraepitheliale neoplasie hebben. Van de laatste aandoening ontardt 5-10% in een maligne vulvacarcinoom.^{3,4} De associatie van een doorgemaakte HPV-infectie met het plaveiselcelcarcinoom is evident.^{5,6} Het aantal HPV-infecties bij jonge vrouwen neemt toe, waardoor er een verhoogde incidentie van vulvaire intraepitheliale neoplasie en daarmee het vulvacarcinoom kan worden verwacht.⁷

¹ arts-assistent gynaecologie; ² gynaecoloog, Maaslandziekenhuis Sittard

Correspondentie adres:

Dr. H.J.M.M. Mertens, Maaslandziekenhuis, Afdeling Gynaecologie, Walramstraat 23, 6131 BK Sittard, tel.: 046-4597787, fax: 046-4597463, E-mail: h.mertens@orbisconcern.nl.



Figuur 1.

Het vulvacarcinoom is in 5-20 % van de gevallen multifocaal. Deze tweede laesie kan op de vulva, maar ook in vagina of cervix gelokaliseerd zijn.⁸ Een volledig gynaecologisch onderzoek is dus noodzakelijk.

Meer dan 90 % van alle vulvatumoren zijn carcinomen uitgaande van het plaveiselceltype. Er zijn twee subtypes te onderscheiden.

Het gedifferentieerde type komt het meeste voor. Het is geassocieerd met een hoge leeftijd en met lichen sclerosus, niet met een doorgemaakte HPV-infectie.⁹ Het klassieke, wrachtige type komt vooral bij jongere vrouwen voor en is geassocieerd met HPV 16, 18 en 33 (oncogene HPV's), HIV-infecties en roken. Van alle overige vulvatumoren zijn ongeveer 5 % melanomen, 2 % zijn basaalcelcarcinomen en 1-2 % zijn sarcomen. In nog zeldzamere gevallen wordt de ziekte van Paget of een adenocarcinoom van een Bartholinische klier gevonden.

De therapie van het vulva-plaveiselcelcarcinoom wordt verricht volgens de landelijke richtlijn zoals beschreven

op www.oncoline.nl.² Deze is chirurgisch, namelijk een (partiële) vulvectomie met een sentinal node procedure van de liesklieren bij een laag stadium van de ziekte. Bij hogere stadia wordt een totale lymfklierdissectie verricht. Indien de laesie multifocaal aan beide zijden zit of de mediaanlijn oversteekt dienen de klieren van beide zijden te worden onderzocht. Afhankelijk van het ziektestadium wordt adjuvante radiotherapie of radiotherapie in combinatie met chemotherapie geadviseerd. De vijfjaars overleving is afhankelijk van het FIGO-stadium; waarbij stadium 1 een tumor betreft van ≤ 2 cm zonder positieve klieren, stadium 2 een tumor van >2 cm zonder positieve klieren, stadium 3 invasie van de tumor in distale urethra of anus en/of unilaterale positieve lymfklieren heeft en in stadium 4 invasie in omliggende structuren, bilaterale positieve klieren of metastase op afstand aanwezig is. Voor stadium één tot en met vier is de vijfjaarsoverleving respectievelijk 76%, 54%, 30% en nagenoeg 0%.¹⁰

LITERATUUR

1. Van der Velden J, van Lindert AC, Gimbrere CH, Oosting H, Heintz AP. Epidemiologic data on vulvar cancer: comparison of hospital with population-based data. *Gynecol Oncol* 1996;62:379-83.
2. www.oncoline.nl.
3. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:741-5.
4. Van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:22-9.
5. Ansink AC, Heintz AP. Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Feb;48:111-5.
6. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-Population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008 Jun;122:2827-34.
7. Lillo FB. Human papillomavirus infection and its role in the genesis of dysplastic and neoplastic lesions of the squamous epithelia. *New Microbiol* 2005;28:111-8.
8. Vinokurova S, Wentzensen N, Einenkel J, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1816-21.
9. Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti S, et al. Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol* 2005;77:102-6.
10. Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz AP, et al. Carcinoma of the vulva: FIGO annual report. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83 suppl 1:7-26.

REFERATEN

Plaveiselcelcarcinoom bij lichen sclerosus van de penis

E.M. van der Snoek¹, S.M. Couwenberg¹, J.A. Kummer², J.S. de Beij³, M.T.W.T. Lock⁴

Lichen sclerosus (LS) valt volgens de DBC-codering onder de 'premaligne dermatosen' (code 17 of 1704).¹ Uit onderzoek bij vulvaire LS blijkt het *life-time*-risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (PCC) rond de 5% (range 3 tot 10%) te liggen. Over de kans op maligne onttaarding bij LS van de penis is minder bekend.²⁻⁴ Er lijkt een belangrijke rol weggelegd voor infecties met 'hoog-risico' of oncogeen humaan papillomavirus (HPV) in de etiologie van LS en de maligne transformatie daarvan tot plaveiselcelcarcinoom.⁵

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 45-jarige man verscheen op de polikliniek dermatologie met een tweetal sinds vijf maanden bestaande licht-schrijnende afwijkingen aan de binnenzijde van zijn voorhuid. Hij omschrijft de klachten bij zijn huidafwijkingen als vergelijkbaar met 'schaafwonden'. Voorafgaande behandeling van de afwijkingen met miconazol crème had geen verbetering gegeven. De vrouwelijke partner van de man had geen klachten. Patiënt rapporteerde geen klachten tijdens seksueel contact.

Dermatologische, venereologische en overige voorgeschiedenis is blanco. Patiënt is niet bekend met allergieën en gebruikt geen medicatie.

Lichamelijk onderzoek

Aan de binnenzijde van het preputium aan de linker zijde van de penis waren een tweetal onscherp-begrensde oppervlakkige, hemorrhagische en nattende ulcera zichtbaar met een doorsnee van circa 1,5 centimeter (zie figuur 1 en 2). De huid rondom de afwijkingen was porseleinwit verkleurd en voelde verhard aan. Er was geen atrofie ('sigarettenpapier' aspect) waarneembaar. Het scrotum, perineum en perianale gebied waren zon-

Samenvatting

Anogenitale lichen sclerosus (LS) wordt meestal gezien als premaligne aandoening. Onderzoek naar maligne onttaarding onder vrouwen met LS levert percentages op tussen 3 en 10%. Minder gegevens zijn bekend over LS bij mannen. Na analyse van een viertal klinische studies in de periode 1997 tot 2006 over carcinomen bij LS van de penis blijkt het *life-time* risico hierop rond 8% (range 6,3 tot 12,5%) te liggen. De kans op een maligniteit bij LS is zeer waarschijnlijk vergelijkbaar bij vrouwen en mannen. De tijd tussen het ontstaan van LS en de ontwikkeling van een plaveiselcelcarcinoom wordt geschat op gemiddeld 18 jaar. Mogelijk speelt het humaan papillomavirus een belangrijke rol in het optreden van maligne onttaarding. Aan de hand van een ziektegeschiedenis wordt in dit artikel de literatuur over carcinomen bij lichen sclerosus van de penis besproken.

Summary

Anogenital lichen sclerosus is usually regarded as premalignant condition. Research on malignant degeneration in women with LS shows percentages between 3 and 10%. Less is known about LS in men. Analysis of four clinical studies in the period 1997 to 2006 on carcinomata in penile LS shows a life-time risk of about 8% (range 6.3 to 12.5%). The risk of malignant degeneration in LS is therefore probably comparable in women and men. The average lag time from onset of penile LS to cancer development is an estimated 18 years. Human papillomavirus may play an important role in this degeneration. Based on a case history, the literature on penile carcinomata is reviewed in this article.

lichen sclerosus - penis - plaveiselcelcarcinoom

lichen sclerosus - penis - squamous cell carcinoma

der afwijkingen. Lymfklieren in beide liezen waren niet palpabel.

Histologie

Histologisch onderzoek van het stansbiopt toonde een matig gedifferentieerd, verhoornend plaveiselcelcarcinoom (figuur 3). De huid rond het carcinoom toonde atrofie van de epidermis met geringe vacuolaire veranderingen van de basale laag en uitgebreide hyaline veranderingen van het subepitheliale stroma. Er was slechts een gering lichenoid ontstekingsinfiltraat aanwezig. Het beeld past bij een ernstige lichen sclerosus (figuur 4).

Afdelingen ¹ Dermatologie en ⁴ Urologie Centraal Militair Hospitaal, Utrecht.
Afdeling ² Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht. Voorheen
Afdeling Urologie Centraal Militair Hospitaal, Utrecht en momenteel Afdeling
³ Chirurgie, Gelre ziekenhuizen, Locatie Apeldoorn, Apeldoorn.

Correspondentieadres:

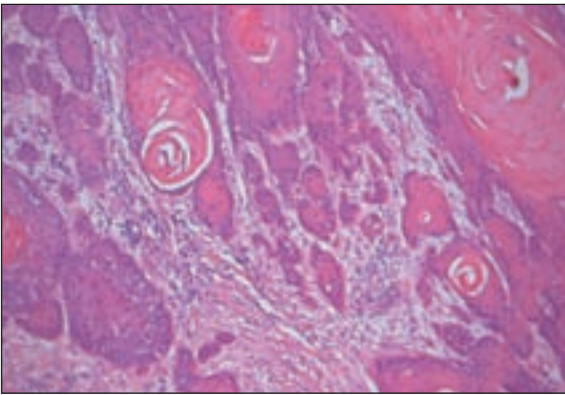
E.M. van der Snoek, Centraal Militair Hospitaal, Afdeling Dermatologie en
Venereologie, Postbus 90.000, 3509 AA Utrecht, tel.: 030-2502140, E-mail:
e.vandersnoek@erasmusmc.nl.



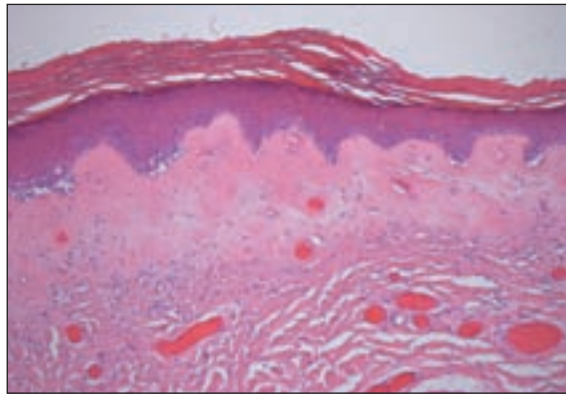
Figuur 1. Binnenzijde preputium met tweetal onscherp-begrensde oppervlakkige, hemorragische ulcera.



Figuur 2. Detailopname binnenzijde preputium.



Figuur 3. Matig gedifferentieerd, verhoornend plaveiselcelcarcinoom (H&E kleuring, vergroting 100x).



Figuur 4. Lichen sclerosus gelegen nabij een plaveiselcelcarcinoom (H&E kleuring, vergroting 100x).

Echografisch onderzoek lieslymfklieren

Multiple niet-pathologisch vergrote lymfklieren waren zichtbaar met een normaal vervet centrum.

Diagnose

Plaveiselcelcarcinoom bij lichen sclerosus van het preputium.

Therapie en beloop

Onder algehele anesthesie werd een radicale circumcisie verricht. Een tweetal bipten werd afgenomen van afwijkende laesies op de glans penis. De bioptplaatsen werden met behulp van gedefocuseerd licht van de 2 micron continuous wave laser gecoaguleerd. De wondgenezing verliep ongecompliceerd. Histopathologisch onderzoek van de voorhuid toonde een tweetal radicaal verwijderde, matig-gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen zonder aanwijzingen voor angio-invasieve of perineurale groei. De resectievlakmarge was overal minimaal 1 mm.

In een van de bipten van de glans penis werd geringe dysplasie (stadium PIN I) gezien naast lichen sclerosus dat ook aanwezig was in het tweede biopt. Een HPV-PCR op het biopsiemateriaal toonde geen HPV aan.

De patiënt werd in het eerste jaar driemaandelijks poliklinisch gecontroleerd. Behalve lichamelijk onderzoek vond steeds echografie van beide liezen plaats. Vanaf het tweede jaar werd de patiënt halfjaarlijks gecontroleerd. Bijna drie jaar follow-up heeft tot nu toe geen nieuwe

afwijkingen aan het licht gebracht. De patiënt kreeg het advies bij nieuwe klachten of afwijkingen aan de penis tussentijds contact op te nemen met de polikliniek urologie.

BESPREKING

Klinisch beeld

Anogenitale LS is een niet-zeldzame huidandoening die 5 tot 10-maal vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. Diverse publicaties vermelden een hogere incidentie onder personen met een Kaukasische achtergrond en bij onbesneden mannen.² Mannen met LS ontwikkelen het huidbeeld op jongere leeftijd (30 tot 49 jaar) dan de meeste vrouwen (50 tot 60 jaar). Tot 15% van de vrouwen met LS zijn prepuberaal.⁶ Bij tenminste de helft van deze groep verdwijnt de LS na de menarche.⁵

De afwijking veroorzaakt (intense) jeuk, pijn, branderigheid, dysurie en dyspareunie maar kan ook asymptomatisch zijn. Mannen rapporteren voornamelijk jeuk, een (te) strak aanvoelende voorhuid, pijnlijke erecties, pijn bij seksueel contact en een verminderde urinestraal. Een aanzienlijk deel van de mannen (ongeveer 1/3) heeft echter geen of minimale klachten.² Het klinisch beeld van LS kenmerkt zich door remissies en exacerbaties.

Een perianale LS bij mannen is zeldzaam.⁷ Sporadisch komen bij anogenitale LS ook extragenitale laesies voor; voornamelijk in nek en op de schouders.^{5,8} Onder-rapportage van zowel perianale als extragenitale LS is goed mogelijk.

Het klinisch beeld bestaande uit porseleinwitte maculae, papels en plaques met soms teleangiectasieën en purpura is meestal goed herkenbaar. Symptomen als erosies en hemorrhagische vesikels en bullae zijn zeldzamer. Bij mannen zijn meestal ostium urethrae externum, glans penis, sulcus coronarius en preputium aangedaan. Ook de peniele urethra kan tekenen van LS vertonen waardoor stricturen kunnen ontstaan.

Etiologie

De oorzaak van lichen sclerosus is niet bekend. In de etiologie spelen auto-antilichamen tegen het extracellulaire matrixeiwit 1 (ECM 1) mogelijk een belangrijke rol. LS zou in 21 tot 74% van de gevallen geassocieerd zijn met andere auto-immuunziekten als diabetes mellitus, pernicioze anemie, alopecia areata en vitiligo.⁸ Een genetische predispositie lijkt aanwezig gezien de associatie met HLA-antigeen DQ7. Associaties met andere HLA-antigenen werden overigens ook beschreven.⁵ De auto-immuun hypothese verklaart echter niet waarom mannen die (direct) na de geboorte werden besneden vrijwel nooit LS hebben. Ook heeft de hypothese geen verklaring waarom vrouwen wel en mannen vrijwel nooit perianale uitbreiding van hun LS hebben.⁷

Hormonale invloeden zijn gehypothetiseerd vanwege het frequenter voorkomen van LS bij postmenopauzale vrouwen en meisjes voor de puberteit. Er is echter geen associatie met zwangerschap of bijvoorbeeld het gebruik van orale anticonceptiva.

Als infectieuze oorzaken van LS zijn *Borrelia burgdorferi* en het humaan papillomavirus (HPV) vaak genoemd. De belangstelling voor borrelia als veroorzaker van LS neemt echter af vanwege het ontbreken van deze spirocheet bij PCR-diagnostiek en de afwezigheid van specifieke antistoffen bij serologisch onderzoek.⁶ Over de rol van 'hoog-risico' of oncogeen HPV is recentelijk weer uitgebreid gespeculeerd.⁹

Maligne ontaarding

HPV zou behalve in de etiologie ook bij de maligne ontaarding van lichen sclerosus een belangrijke rol kun-

nen spelen. Een lang bestaande LS zou de ideale voedingsbodem zijn voor HPV.⁵ Langdurige behandeling met (zeer) sterk werkende corticosteroiden verhoogt daarnaast de kans op latente HPV-infecties en reactivatie van latente HPV-infecties.¹⁰ Oncogeen HPV werd inderdaad frequenter waargenomen bij LS. Onderzoek onder 46 mannen met LS toonde bij 17,4% hoog-risico HPV aan terwijl dit in de gezonde controlegroep bij 8,7% was.⁹ Geen van de onderzochte mannen had langdurig topicale of systemische corticosteroiden noch andere immunosuppressiva gebruikt. Prowse en collega's onderzochten 18 mannen met LS aan de penis en vonden zelfs bij 33% hoog-risico HPV.⁴ In beide studies wordt het oncogene HPV 16 het meest frequent geconstateerd. De prevalentie van HPV-infecties op de penis bij gezonde mannen in West Europa wordt geschat tussen 5 en 11%.¹¹ Aangezien circumcisie is geassocieerd met een verminderd aantal HPV-infecties en een kleinere kans op peniskanker, lijkt een causale relatie tussen die twee aannemelijk.⁴

Omdat bij LS het isomorfe prikkelfenomeen van Koebner op kan treden bijvoorbeeld door chirurgische ingrepen is ook gesuggereerd dat traumata en chronische frictie van belang zijn. De Britse dermatoloog Bunker postuleerde recent dat een niet-specifiek irriterend effect van druppels urine na de mictie bij onbesneden mannen verklaren waarom zij wel en besneden mannen geen LS hebben.⁷ In die laatste groep zouden 'nadruppels' snel in het ondergoed worden geabsorbeerd. Mogelijk verklaren jarenlang bestaande chronische inflammatie en HPV-infecties met hoog-risico HPV samen het ontstaan van maligniteiten in LS.¹⁰

Complicaties bij vrouwen zijn vernauwing van de introitus met fusie van de labia minora en daardoor het 'begraven' raken van de clitoris. Dyspareunie en dysurie kunnen optreden net als secundaire vulvodynie. Het *life-time* risico van maligne ontaarding bij vrouwen met vulvaire LS ligt tussen 3 en 10%; de meeste auteurs houden het op 5%.^{6,12} De tijd tussen het ontstaan van LS en het ontwikkelen van een maligniteit wordt geschat op gemiddeld 18 jaar (range 10 tot 34 jaar).^{3,13,14,15}

Bij mannen treden behalve de genoemde (te) strakke voorhuid en obstructie van het ostium urethrae externum ook libidoverlies bij dyspareunie op. Bij mannen is het minder duidelijk hoe groot de kans is op maligne

Tabel 1. Voorkomen van (pre)maligniteiten bij lichen sclerosus van de penis.

Auteur en jaar	Mannen N	Maligniteiten N (%)*	Premaligniteiten N (%)	Duur follow up
Liatsikos, 1997 ²¹	8	1 (12,5%)	-	5 jaar
Nasca, 1999 ^{13,15}	86	7 (8,1%)	1 (1,2%)**	> 10 jaar
Bouyssou-Gauthier, 1999 ²²	16	1 (6,3%)	-	15 jaar
Barbagli, 2006 ³	130	10 (7,7%)	1 (0,8%)**	10 jaar
Totaal	240	19 (7,9%)	2 (0,8%)	-

* Bedoeld worden het plaveiselcelcarcinoom en verruceus carcinoom.

** Erythroplasie van Queyrat.

ne ontaarding. Percentages tussen 4 en 9,5% worden genoemd.⁷ De kans hierop lijkt groter wanneer de glans penis is aangedaan.¹³ Tabel 1 geeft een samenvatting van de vier verschillende studies in de periode 1997 tot 2006 die deze kans op maligne ontaarding bij mannen met LS onderzochten gedurende een follow-up periode van ten minste 5 jaar. Wanneer deze vier studies onder totaal 240 mannen gelijk gewogen worden, is de kans op maligne ontaarding 7,9%. Deze kans is zeer waarschijnlijk vergelijkbaar bij vrouwen en mannen.

Behandeling

De voorkeursbehandeling van LS bestaat uit het topicaal gebruik van sterk tot zeer sterk werkende corticosteroiden. De voorhuid vertoont duidelijk klinische verbetering waardoor circumcisie achterwege kan blijven. De opgetreden gehypopigmenteerde maculae op glans penis en preputium verdwijnen echter niet. Circumcisie bij LS van het preputium vermindert de klachten maar recidieven van LS aan penisschacht en vooral glans penis komen voor.^{16,17}

Controverse bestaat over de vraag of mannen met asymptomatische LS behandeld moeten worden. Sommige auteurs adviseren om altijd te behandelen ter preventie van verergering van het beeld en het optreden van complicaties.^{2,6} Een beschermend effect tegen maligne ontaarding bij vulvaire LS door het gebruik van sterk werkende corticosteroiden werd in studieverband nooit aangetoond.¹² Een soortgelijk onderzoek onder mannen werd tot nu toe niet gepubliceerd.

Ook tweemaal daagse behandeling met de calcineurine-remmer tacrolimus 0,1% zalf (Protopic[®]) wordt regelmatig beschreven. Pas na vier maanden gebruik is er sprake van een optimale respons op de behandeling.¹⁸ Verlichting van de jeuk en pijn kan echter al na 2 tot 3 weken optreden. Gebruikers van calcineurineremmers moeten gewaarschuwd worden voor de in het begin van de behandeling optredende branderigheid na applicatie.¹⁸ Soms is er in het begin verergering van het erytheem.

Sommige auteurs bepleiten grote terughoudendheid bij het (langduriger) gebruik van een calcineurineremmer voor de behandeling van premaligne aandoeningen zoals LS.^{7,19} Het gebruik van calcineurineremmers zou vanwege het immunomodulerende effect de kans op maligne ontaarding vergroten. Genoemde auteurs pleiten daarom voor het intermitterend gebruik van (zeer) sterk werkende corticosteroiden vanwege het veelal gunstige effect en geringe kans op atrofie.

De behandeling van maligniteiten aan de penis is primair chirurgisch. Zo behoudend mogelijk behandelen kan onder meer met behulp van CO₂- en/of Nd YAG laser.¹⁴ Recent is daaraan behandeling met de thuliumlaser (2 micron continuous wave) toegevoegd waarmee zowel gesneden als gecoaguleerd kan worden door een glasvezelfiber.²⁰

Samenvattend lijken mannen en vrouwen een vergelijkbare kans op het ontwikkelen van een maligniteit bij LS te hebben. De tijd tussen het optreden van LS en de

maligne ontaarding is gemiddeld 18 jaar. Controle door dermatoloog, uroloog of huisarts is raadzaam. Patiënten moet geadviseerd worden bij nieuwe klachten of zichtbare veranderingen aan de penis contact op te nemen met hun behandelend arts.

LITERATUUR

1. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1448-53.
2. Riddell L, Edwards A, Sherrard J. Clinical features of lichen sclerosus in men attending a department of genitourinary medicine. *Sex Transm Infect* 2000;76:311-3.
3. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006;175:1359-63.
4. Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, Prapa A, Baithun S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;158:261-5.
5. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416.
6. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178:2268-76.
7. Bunker CB. Male genital lichen sclerosus and tacrolimus. *Br J Dermatol* 2007;157:1079-80.
8. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 2005;16:465-73.
9. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol* 2006;45:681-3.
10. Von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16:130-3.
11. Grussendorf-Conen EI, de Villiers EM, Gissmann L. Human papillomavirus genomes in penile smears of healthy men. *Lancet* 1986;2:1092.
12. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol* 2004;140:709-12.
13. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D. Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma. *Sex Transm Infect* 2001;77:226.
14. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:369-91.
15. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:911-4.
16. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU int* 2000;86:459-65.
17. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002;147:640-9.
18. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2006;155:1021-8.
19. Lewis FM, Neill SM. Safety of calcineurin inhibitors in the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2007;156:1389-90.
20. De Boorder T, Grimbergen M, Bosch R, Klaessens J, Verdaasdonk R, Lock T. Introduction of the 2 µm CW laser for several applications in urology. *Urology* 2007;70:187.
21. Liatsikos EN, Perimenis P, Dandinis K, Kaladelfou E, Barbalias G. Lichen sclerosus et atrophicus. Finding after complete circumcision. *Scand J Urol Nephrol* 1997;5:453-6.
22. Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Dumas JP, Bedane C, Bonnetblanc JM. Penile lichen sclerosus: follow-up study. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:804-7.

adv. Imported Skin Diseases fc
pag 410

Gekweekte autologe huid behandeling: alternatief voor chronische, niet spontaan genezende wonden

C.S. Blok¹, S. Gauw², M. Mooij², S. Gibbs¹, E.M. de Boer¹, M.T.W. Gaastra²

INLEIDING

De Afdeling Dermatologie van het VU medisch centrum is er als eerste in geslaagd autologe huid van volledige dikte, dat wil zeggen met dermis en epidermis, te kweken en te gebruiken bij de behandeling van chronische wonden. Deze nieuwe, gepatenteerde, techniek werd in 2006 gepubliceerd in het *British Journal of Dermatology*.¹ De toepassing was aanvankelijk alleen klinisch. De afgelopen jaren zijn circa 60 patiënten met diverse typen langdurig bestaande wonden, meestal ulcera cruris, met autologe huid behandeld, zowel klinisch als poliklinisch.

Een ulcus wordt chronisch genoemd als de conventionele behandeling van wondgenezing, adequate wondbedekker en compressietherapie in een periode van 12 weken geen of nauwelijks effect heeft op de wondgenezing. De prevalentie van een chronisch ulcus cruris is ongeveer 3% van de bevolking boven de 60 jaar.² Binnen de groep van chronische ulcera neemt het ulcus cruris venosum de grootste plaats in (45–60%). De helft van de veneuze ulcera cruris sluit binnen 16 weken, circa 20% is na twee jaar nog niet genezen en circa 8% is na vijf jaar nog steeds open.³ Chronische ulcera zijn een groot probleem in de hedendaagse samenleving. De incidentie loopt in de algemene populatie van 65 jaar en ouder op tot 5–10% en zal vanwege de vergrijzing in de westerse wereld verder toenemen.^{2,3,4} Uit kwaliteit van leven studies bij been wonden blijkt dat pijn als eerste en grootste ergernis wordt ervaren. Pijn leidt vaak tot beperking van de mobiliteit, ongemak en slaapgebrek. Beperking van de mobiliteit wordt tevens veroorzaakt door wondlekkage, noodzaak tot dragen van ruime schoenen of pantoffels en vermindering van persoonlijke hygiëne. De mate van exsudatie en foetor, en noodzaak voor verbandwisselingen dragen bij aan sociaal isolement, depressie en vermindering van kwaliteit van leven. De standaardbehandeling van been wonden werd door de patiënt ervaren als bezwarend en tijdsintensief.^{5,6}

NIEUWE ONTWIKKELING

Met de uitvinding die het mogelijk maakt snel en betrouwbaar patiënteigen huid te kweken, is een geheel nieuwe behandeling ontwikkeld voor chronische ulcera. De huid wordt gekweekt uit 3 mm punchbiopten. Het kweekproces duurt drie weken. Na drie weken is autologe huid van volledige dikte gekweekt, Tiscover[®] genaamd. De dermis bevat fibroblasten, de epidermis bestaat uit volledig gedifferentieerde keratinocyten en melanocyten. Het kweekproces is zoals beschreven in Gibbs et al¹. Voor het kweekproces van Tiscover[®] wordt een matrix van acellulaire donordermis (allodermis) gebruikt waarin de autologe huidcellen gezaaid worden. Gedurende het drie weken durende kweekproces expandeert de epidermis over de allodermis resulterend in een twintigvoudige vergroting van het originele oppervlak van het biopt. Tiscover[®] is te beschouwen als een levende pleister, met een afmeting van anderhalf bij twee centimeter. Door de 'cross talk' tussen fibroblasten en keratinocyten vindt productie van groeifactoren plaats, die het wondbed stimuleren.^{1,7}

CASUS 1

Anamnese

Een 86-jarige vrouw met een pijnlijk recidief veneus ulcus aan de rechter mediale malleolus, sedert 16 weken, zonder genezigstendens met een afmeting van 2,5 bij 1,8 cm werd na enkele weken gedegen wondzorg en compressietherapie in het Flebologisch Centrum Oosterwal te Alkmaar, aangemeld voor de Tiscover[®]-behandeling.

Patiënte had circa 45 jaar recidiverend ulcera zonder voorafgaande diepe veneuze trombose aan het rechterbeen. Patiënte is bekend met hypertensie en artrose. In het verleden werd bij patiënte sclerotherapie toegepast. De enkel/arm index bedroeg 0,9. Bij dopplersonderzoek zijn er arteriële bifasische curves. Uit het duplexonderzoek bleek reflux over de vena poplitea en de vena saphena magna te bestaan inclusief reflux over een Cockettse perforans.

Voor de Tiscover[®]-behandeling werden onder plaatselijke verdoving en onder steriele omstandigheden van patiënte vier biopten met een diameter van 3 mm afgenomen. Tevens werd een wondkweek ingezet. Na afna-

¹ VU medisch centrum, Afdeling Dermatologie

² Flebologisch Centrum Oosterwal, Alkmaar

Correspondentieadres:

Dr. E.M. de Boer, dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, De Boelelaan 1117, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, Tel: 020-44440124, Fax: 020-44440120, E-mail: em.dboer@vumc.nl.

me van vier huidbiopten voor kweek ten behoeve van Tiscover[®] werd het ulcus voorbehandeld met zilversulfadiazinecrème (Flammazine[®]) of een hydrofiberverband (AquacelAG[®]) en compressietherapie met kortreks-kleefpleisterverband (merk Panelast[®], Lohmann). Na twee weken werd acellulaire humane allodermis op het ulcus gelegd met als doel de granulatie te stimuleren. Deze allodermis werd na een week verwijderd, waarna de in drie weken gekweekte stukjes Tiscover[®] van 1,5 bij 2 cm op het ulcus werden gelegd. Om de kans van afschuiven te verminderen werd fixatie met vetgazen toegepast en behandeling met kortreks-kleefpleisterverband gecontinueerd. Patiënte werd geadviseerd rustig aan te doen om verschuiving van de Tiscover[®] te voorkomen. Na één week volgt een verbandwisseling. Bij de eerste verbandwisseling zat de Tiscover[®] vast op het ulcus (figuur 1). De gele kleur van Tiscover[®] werd verklaard door het (nog) ontbreken van vascularisatie. Dit dient niet ver-



Figuur 1a. Veneus ulcus 3 weken voor applicatie Tiscover[®]



Figuur 1b. Applicatie Tiscover[®]. Perforaties linkerzijde zijn t..b.v. kwaliteitscontrole.

Samenvatting

In het VU medisch centrum is het mogelijk patiëntegen huid van 3mm huidbiopten op te kweken en te expanderen in drie weken tot een stukje gekweekte huid (Tiscover[®]) van anderhalf bij twee centimeter. De Tiscover[®]-behandeling werd eerst uitsluitend klinisch toegepast met Vacuum-Assisted Closure therapie als wondbedvoorbehandeling. Echter, uit de twee besproken casus blijkt dat chronische ulcera (ulcus cruris en decubitus) ook poliklinisch met succes behandeld kunnen worden met Tiscover[®]. De ulcera werden voorbehandeld met acellulaire dermis, eventueel verrijkt met autologe groeifactoren. Na één week werd de acellulaire dermis verwijderd en Tiscover[®] los op het wondbed gelegd. Verschuiven werd tegengegaan door fixatie met vetgazen en continueren van behandeling met kortreks-kleefpleisterverband. In respectievelijk week 12 en week 16 was het ulcus dicht. De effectiviteit van de Tiscover[®]-behandeling bij chronische ulcera wordt in diverse, multicenterstudies verder onderzocht. De verwachting is dat de Tiscover[®]-behandeling in Nederland en Europa breed verkrijgbaar zal zijn en ingezet zal gaan worden bij chronische ulcera.

Summary

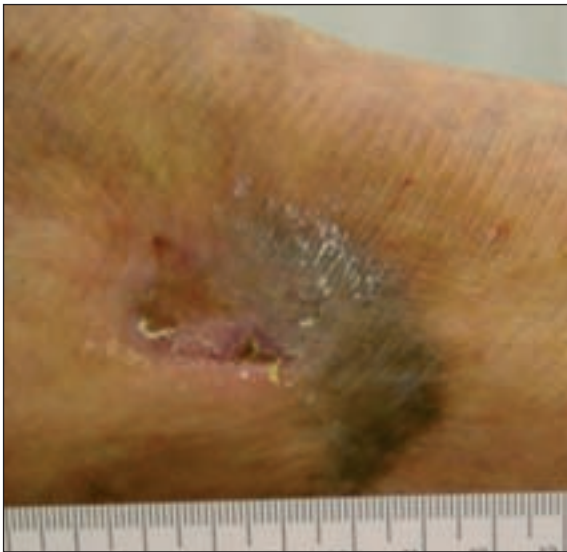
The VU University Medical Center is now able to culture a fraction of human, full thickness autologous skin, measuring 1,5 to 2 cm out of a 3 mm skin biopsies during a culture period of three weeks. This cultured skin is called Tiscover[®]. Initially, Tiscover[®]-treatment was only available for healing chronic wounds in combination with Vacuum-Assisted Closure therapy involving hospitalization. The two case studies presented here, a patient with ulcus cruris and a patient with a pressure ulcer, show that it is now possible to successfully apply Tiscover[®] in the out-patient clinic, without hospitalization. Both wound beds were pre-treated with acellular dermis (one enriched with autologous growth factors). After one week the acellular dermis was removed and Tiscover[®] was directly placed on the granulating wound bed. Tiscover[®] was held in place with the aid of paraffin gauze dressing and short stretch bandage. Wounds closed in respectively week 12 and week 16. The efficiency of the Tiscover[®]-treatment in chronic wound is now being studied in several, multicenter, studies. We expect that the Tiscover[®]-treatment will be made broadly available in the Netherlands and Europe.

**autologe huid transplantatie - gekweekte
huid - ulcus cruris - decubitus -
wondgenezing**

**autologous skin grafts - cultured skin -
venous ulcer - pressure ulcer -
wound healing**



Figuur 1c. Tiscover® behandeling na 1 week.



Figuur 1d. Dicht in 16 weken.

ward te worden met necrose. Hierna volgde de gebruikelijke wekelijkse verbandwisseling. Afhankelijk van de exsudatie werd zilverulfadiazinecrème (Flammazine®) of een hydrofiberverband (Aquacel AG®) aangebracht. Na 16 weken was het ulcus dicht, bedekt door stevige, normaal ogende huid. Na negen maanden is het ulcus nog steeds gesloten. Patiënte draagt trouw haar klasse 2 elastische kous.

CASUS 2

Anamnese

Een 83-jarige vrouw met een decubitus wond distaal aan achterzijde van het rechter onderbeen met een afmeting van 3,2 bij 0,9 cm sinds twee jaar ontstaan nadat de voeten, i.v.m. een distorsie, werden ingetaped, werd na

enkele weken gedegen wondzorg en compressietherapie op de polikliniek dermatologie van het VU medisch centrum wegens stagnerende wondgenezing aangemeld voor de Tiscover®-behandeling (figuur 2). Patiënte had geen eerdere ulcera gehad. Eén week voor applicatie van Tiscover® vond voorbehandeling plaats met acellulaire donordermis in ons eigen laboratorium verrijkt met autologe groeifactoren, vrijgekomen gedurende het kweken van de Tiscover® van de patiënte. Deze aldus verrijkte allodermis werd op het ulcus aangebracht (zoals beschreven bij casus 1).

Bij verwijdering na een week bleek de wondbodem fraai te granuleren. Hierop werden twee stukjes Tiscover® aangebracht gefixeerd met vetgazen waarover zilverulfadiazinecrème (Flammazine®) en een kortrekskleefpleisterverband. Bij de wekelijkse verbandwisselingen bleek de Tiscover® uiteindelijk niet vast te groeien, maar er trad aanzienlijke stimulatie van de wondgenezing op in de vorm van granulatie en epithelisatie. Na 12 weken was het ulcus genezen zonder duidelijke littekenvorming (figuur 2).

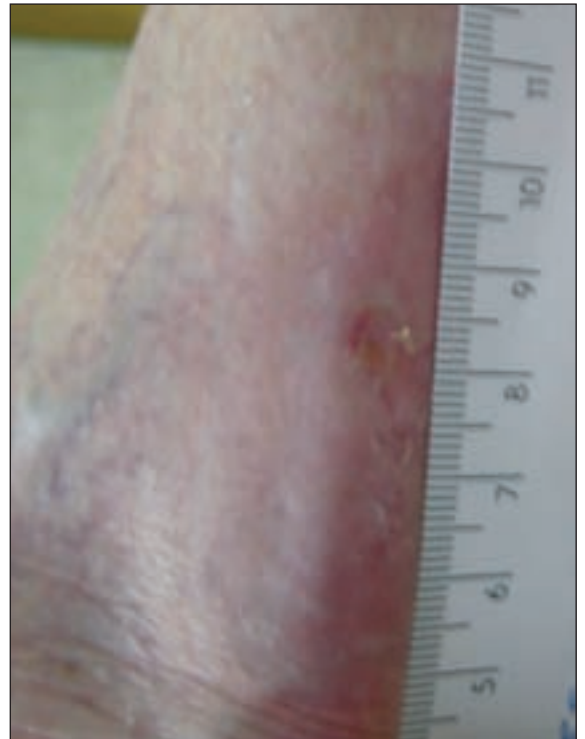
CONCLUSIE

De eerste gepubliceerde resultaten van het behandelen van chronische ulcera met gekweekte huid waren zeer veelbelovend. De behandeling werd aanvankelijk uitsluitend klinisch toegepast (5-7 dagen Vacuum-Assisted Closure-therapie en 5-7 dagen bedrust na applicatie van Tiscover®). Het bleek dat in ruim de helft van de gevallen Tiscover® ingroeide en leidde tot wondgenezing. In de overige gevallen liet Tiscover los, maar trad activatie van het wondbed op leidend tot (partiële) wondgenezing.¹

Uit de twee casestudies blijkt dat de Tiscover®-behandeling ook met succes poliklinisch kan worden uitgevoerd. De poliklinische behandeling is voor de patiënt minder intensief en maakt minder inbreuk op de dagelijkse routine. De poliklinische behandeling gaat gepaard met aanzienlijk minder kosten. Het wondbed van de klinische patiënten werd voorbehandeld met VAC therapie, de poliklinische patiënten ontvingen acellulaire allodermis of verrijkte acellulaire allodermis. Acellulaire allodermis is een acellulaire matrix van donordermis, eventueel verrijkt met autologe groeifactoren. Ook deze voorbehandeling is een alternatief voor de VAC. Verrijkte acellulaire allodermis stimuleert granulatie van het wondbed. In een vervolgstudie werd de effectiviteit van de poliklinische toepassing van Tiscover® bij uiteenlopende chronische ulcera onderzocht. De voorlopige resultaten zijn veelbelovend. In zeven centra in Nederland wordt een multicentertrial uitgevoerd naar de effectiviteit van Tiscover® bij chronische (arterio)veneuze ulcera waarbij patiënten poliklinisch of klinisch behandeld kunnen worden. De verwachting is dat in de toekomst mede naar aanleiding van de resultaten van de multicentertrial Tiscover® een welkome aanvulling zal zijn voor patiënten met chronische ulcera.



Figuur 2a. Decubitus ulcus twee jaar open.



Figuur 2b. Na applicatie Tiscover® dicht in 12 weken.

LITERATUUR

1. Gibbs S, van den Hoogenband HM, Kirtschig G. et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006;155:267-74.
2. Davies CE, Wilson MJ, Hill KE, Stephens P, Hill CM, Harding KG, Thomas DW. Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: chronic wounds re-evaluated. *Wound Repair Regen* 2001;9:332-40.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), CBO Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van het ulcus cruris venosum, 2005.
4. CBO Richtlijn Decubitus, tweede herziening, 2002.
5. Persoon A, Heinen MM, van der Vleuten CJM, de Rooij MJ, van de Kerkhof PCM, van Achterberg T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J Clin Nurs* 2004;13:341-54.
6. Hieber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patient' quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5:44;1-12.
7. Gibbs S, van den Hoogenband HM, de Boer EM. Wondgenezing bij veneuze ulcera; het mechanisme, de aanpak en moderne ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:635-40.

VERENIGINGSNIEUWS

Herman Musaph Literatuurprijs

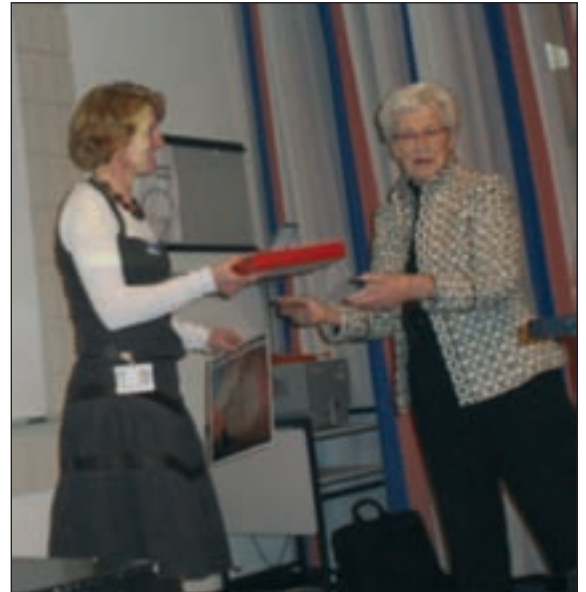
Op 14 november 2008 vond, tijdens het symposium 'Huid als Stigma', georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie, de eerste uitreiking plaats van de Herman Musaph Literatuurprijs. Deze prijs die één keer per twee jaar zal worden uitgereikt is ingesteld door de Herman Musaph Stichting en bestaat uit een uniek kunstwerk en een oorkonde. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking.

De uitreiking werd verricht door Prof.dr. P.M. Steijlen, als voorzitter van de jury. Hieronder kunt u kennis nemen van het judicium van de jury.

Als voorzitter van de jury, die mede bestond uit Guido Nabarro, psychiater, en Tamar Nijsten, dermatoloog, heb ik de eer om namens de Herman Musaph Stichting, de eerste Herman Musaph Literatuurprijs uit te reiken aan verpleegkundig onderzoeker Harmieke van Os.

Zij is de eerste auteur van het winnende artikel *Effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch: a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease'* dat in 2007 gepubliceerd is in de *British Journal of Dermatology*.

Het artikel maakte deel uit van een proefschrift waarop zij in 2007 promoveerde aan de Universiteit Utrecht. In



Figuur 2. Mevrouw Musaph reikt de prijs uit aan mevrouw van Os.

haar proefschrift 'Coping with itch, a nurse-led intervention' stelt zij hoe je met krabben in een vicieuze cirkel terecht kan komen: 'Als je jeuk hebt, moet je krabben, maar van krabben krijg je jeuk en van jeuk ga je krabben. Hierdoor raakt de huid uiteindelijk beschadigd'. Een oude wijsheid waar ook Herman Musaph al op wees in zijn boek 'Itching en scratching, psychodynamics in dermatology' uit 1964. Wat dat betreft is het mooi dat het bijna vijftig jaar geleden verschenen werk van Herman Musaph via de verpleegkunde behouden blijft voor de dermatologische kliniek.

In haar artikel beschrijft Harmieke de effectiviteit van een verpleegkundig programma 'Omgaan met jeuk'. Patiënten die volgens haar aanpak met educatie en cognitieve gedragsinterventies behandeld worden hebben al na drie maanden beduidend minder last van jeuk dan patiënten die alleen de normale behandeling ondergaan. Bovendien hebben de patiënten het idee dat ze de aandoening beter onder controle hebben.

Harmieke heeft de HBO-V-opleiding gedaan, daarna heeft zij 9 jaar als verpleegkundige gewerkt, in 1999 haalde zij haar master in de verplegingswetenschap; sinds 1998 is zij werkzaam op de Afdeling Dermatologie van het UMC Utrecht; zij won in 1999 de Anna Reynvaan prijs voor de richtlijn 'omgaan met jeuk'.

Harmieke en haar collega's hebben ook het eczeemportaal van het UMC Utrecht ontwikkeld. Patiënten met constitutioneel eczeem kunnen via een speciale



Figuur 1. Het kunstwerk, gemaakt door Monique Broekman en Jan van Hees, bestaat uit twee glasplaten gevat in een fraaie houten lijst. Op de glasplaten een afbeelding van een schilderij, uit de collectie van collega Crijns, waarop een door vitiligo ontsierde rug en een wat vagere ets van het gelaat Herman Musaph.

beveiligde website gebruik maken van een consult via de computer. Ze hoeven dan minder vaak het ziekenhuis te bezoeken. Het programma 'Omgaan met jeuk' is een onderdeel van dit portaal. Voor het opzetten van het portaal ontving zij samen met Petra Eland, die eveneens verplegingswetenschapper is, vorig jaar de Innovatieprijs van het Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging.

Harmieke is ook betrokken bij een ZonMw-aanvraag

betreffende een interventiestudie naar de effectiviteit en kosten van het eczeemportaal. Voorts was zij actief in de CBO-werkgroep die dit jaar de kwaliteitsindicatoren voor eczeem heeft opgesteld.

Haar bijdrage toont aan dat het vak verplegingswetenschap een belangrijke plaats heeft in onze dermatologische patiëntenzorg. Ik spreek de hoop uit dat haar initiatieven in de dermatologische wereld worden nagevolgd en dat hier ook financiering voor wordt gevonden.

Koninklijke onderscheiding voor prof.dr. Derk P. Bruynzeel tijdens zijn afscheidssymposium

Op 21 november werd, ter gelegenheid van het afscheid van professor Bruynzeel, hoofd van de afdeling allergologie/arbeidsdermatologie van de Vrije Universiteit in Amsterdam, een symposi-



um arbeidsdermatologie georganiseerd. Vele nationale en internationale sprekers hielden voordrachten. Door hen werd zijn unieke bijdrage aan de ontwikkeling van de arbeidsdermatologie op nationaal en internationaal niveau uitvoerig belicht.

Derk heeft gestalte gegeven aan de academische benadering van de arbeidsdermatologie. Zijn interesse was niet alleen gericht op het behandelen van arbeidsdermatosen. De nadruk lag bij hem ook op preventie. Dit werd door hem nagestreefd door de werkomstandigheden in bedrijven en de blootstelling aan stoffen, waarmee werknemers in bedrijven in contact kwamen, uitgebreid te analyseren. Het bevorderen van werkomstandigheden, waarin blootstelling kan worden vermeden, leidde tot een aanzienlijke afname van het voorkomen van zowel orthoërgische- als allergische contactdermatosen in de door hem onderzochte bedrijfstakken. Voorbeelden hiervan zijn tuinderijen, bollenkwekerijen, kapsalons, rubberverwerkende industrieën en metaalbewerkingsbedrijven.

Daarnaast heeft Derk zitting (gehad) in talrijke nationale en internationale commissies en werkgroepen, die zich bezighouden met arbeidsdermatosen en met bijwerkingen van geneesmiddelen.

Aan het einde van het symposium werd Derk benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. De redactie feliciteert Prof. Bruynzeel met deze onderscheiding.

BOEKBESPREKING

Test concentrations and vehicles for 4350 chemicals

Patch testing, 3rd Edition

Test concentrations and vehicles for 4350 chemicals

Anton C. de Groot, MD, PhD

acdegroot publishing, Wapserveen, The Netherlands, 2008

ISBN 978-90-813233-1-4

Prijs; € 129,95

Te bestellen via www.patchtesting.info

Inclusief gratis digitale updates gedurende twee jaar

na aanschaf. Voorzien van een voorwoord door Richard Rycroft.

Het boek voorziet in de testconcentraties en het geschikte vehikel van meer dan 4300 chemicaliën. Deze informatie is essentieel om het epicutaan allergologisch onderzoek (plakproeven) betrouwbaar en veilig te kunnen uitvoeren. Deze informatie is via andere bronnen beschikbaar, echter dit boek voorziet in een up-to-date, gerubriceerd en goed toegankelijk overzicht en maakt een vaak lastige zoektocht naar de juiste concentratie en/of vehikel overbodig.

Het boek is ingedeeld in een toelichting hoe het dient te worden gebruikt, zeven tabellen en een lijst van referenties. Tabel 1 vormt het grootste deel van het boek en geeft een alfabetische lijst van de chemicaliën, inclusief

synoniemen, de testconcentratie, het vehikel, en indien daarin opgenomen het Merck Index-nummer. In deze tabel wordt ook aangegeven of een INCI-naam beschikbaar is voor de stof. Indien opportuun wordt de stof van commentaar voorzien, relevant voor de toepassing bij het testen.

Tabel 2 geeft een lijst van afkortingen. Indien tabel 1 geen uitsluitel geeft over de testconcentratie, kunnen tabel 3 en 4 behulpzaam zijn. Tabel 3 geeft plaktestinformatie over groepen functioneel of chemisch verwante stoffen en tabel 4 over kant-en-klare producten. Tabel 5 geeft een lijst van stoffen die fotosensitiviteit kunnen veroorzaken en tabel 6 een lijst van stoffen die contacturticaria kunnen veroorzaken.

Het verdient aanbeveling de toelichting hoe het boek te gebruiken en de uitleg van tabel 1 goed te lezen. Het bevordert het efficiënt gebruik van het boek.

Het goed geprijsde boek is enig in zijn soort en onmisbaar voor de dermatoloog met een interesse voor omgevings- en arbeidsdermatologie, verder reikend dan het verrichten van plakproeven met standaardmaterialen.

Pieter van der Valk

Atypische presentatie van lues

De leerzame ziektegeschiedenis een atypische presentatie van lues (Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2008; 18:255-6) geeft aanleiding tot de volgende reactie.

Het siert auteurs dat zij hun moeizame weg naar de juiste diagnose in hun artikel beschrijven. Bevindingen als een verhoogde bezinking (68 mm), een veel te hoge CRP (169 mg/l) en een granulomateuze ontsteking in de dermis zijn nu niet direct geruststellend.

Prakken schrijft in zijn Leerboek der geslachtsziekten (Amsterdam: Scheltema Holkema, 2e druk 1956: p.45-6). In het gehele beloop van de syfilis treft ons telkens weer opnieuw de ongelofelijke vormenrijkdom, waarmee het lichaam op de infectie met *Treponema pallidum* kan reageren. Dit is ook reeds het geval bij het primair affect.

In het standaardwerk van deze tijd: Sexually transmitted diseases King K. Holmes e.a., 1984 1e editie, New-York: MacGraw-Hill wordt uitvoerig ingegaan op de kliniek, het voorkomen van extragenitale lokalisaties van het eerste stadium en de problemen die dit kan geven voor het stellen van de juiste diagnose.

Ik maak dan ook bezwaar tegen de door auteurs gebezigde titel: een atypische presentatie van lues. Meer kenmerkend kan de aandoening zich niet voordoen, waarmee niet gezegd is dat syfilis altijd een makkelijk te stellen diagnose is.

Auteurs vermelden geen uitslagen van non-treponemalen testen (VDRL), deze zijn door de kwantificering (titers) juist bijzonder geschikt het ziektebeloop en het effect van de behandeling te monitoren.

De incidentie van lues neemt helemaal niet af. Men leze het artikel: Sterke toename aantal syfilispatiënten in Nederland: vroegtijdige herkenning en behandeling (Ned Tijdschr Geneesk 2004; 140: 1489-94).

Bepaling van de HIV-status van betrokkene is altijd wenselijk, ik lees daar niet over.

Aangezien patiënt al voor het stellen van de goede diagnose uitvoerig behandeld was, verdient het toch ook aanbeveling te vermelden dat de juiste behandelwijze bij vroege syfilis het i.m. verstrekken van 2.4 mE benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) is en wel op dag 1.

Bij een seksueel overdraagbare infectieziekte als syfilis gaat het niet zozeer tot welke groep iemand gerekend kan worden, het gaat om risicovol gedrag en het hoort tot de plicht van de behandelaars een onderzoek naar de contactpersoon (onen) in te stellen (contactopsporing), of zij dit gedaan hebben wordt niet in het artikel beschreven.

*T.J.A. van Dijk
Rozendaal, 16 september 2008.*

Imiquimod (Aldara™) en onverwacht ernstige huidbijwerkingen

E. Beers¹, M.R. Levering-Koopmans², A.C. van Grootheest¹

INLEIDING

Imiquimodcrème 5% (Aldara™) is een geneesmiddel met antivirale- en antitumoractiviteit.^{1,2} Het is sinds 1998 voor de Europese markt geregistreerd voor de lokale behandeling van externe genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen. In juli 2004 werd het daarnaast goedgekeurd voor de behandeling van kleine superficiële basaalcelcarcinomata (sBCC's) bij volwassenen. Sinds oktober 2006 is imiquimod ook geregistreerd voor de behandeling van klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratosen (AK) op gelaat en hoofdhaar bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topicale behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.³ In Nederland wordt imiquimod op dit moment niet vergeoed voor actinische keratosen.

Volgens de onderzoeksgegevens is er een positief verband tussen de intensiteit van lokale huidreacties (bijvoorbeeld erytheem) en het slagingspercentage van de behandeling.³

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties met open wonden, bloedingen en secundaire infecties.

Hoewel ernstige huidreacties beschreven zijn in de officiële productinformatie van imiquimod, vraagt Lareb aandacht voor deze bijwerkingen, omdat uit de ontvangen meldingen blijkt dat de heftigheid van de bijwerkingen niet werd verwacht door patiënten en hun behandelend artsen.

MELDINGEN BIJ LAREB

Tussen 1 november 2006 en 1 augustus 2007 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties bij gebruik van imiquimod.

Samenvatting

Imiquimodcrème 5% (Aldara™) is geregistreerd voor de lokale behandeling van genitale wratten, superficiële basaalcelcarcinomen en actinische keratosen. Het heeft antivirale- en antitumoractiviteit. Door stimulatie van de immuunrespons komen ernstige lokale huidbijwerkingen voor, maar ook ontstekingsreacties, die gepaard kunnen gaan met koorts. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van patiënten met ernstige lokale huidreacties met mogelijk superinfecties of activatie van latent aanwezige virale infecties na gebruik van imiquimodcrème. Deze bijwerkingen verliepen ernstiger dan verwacht. Het is belangrijk bij het voorschrijven van imiquimodcrème patiënten uitgebreid voor te lichten over deze mogelijke bijwerkingen.

Summary

Imiquimod cream 5% (Aldara™) is registered for the topical treatment of genital warts, superficial basal cell carcinoma, and actinic keratoses. It has antiviral and antitumour activity. Due to the evoked immune response severe local skin reactions may occur, but also inflammatory reactions occur, sometimes accompanied by fever. The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb received five reports of patients with severe local skin reactions with possible superinfections or activation of latent viral infections after the use of imiquimod cream. These adverse drug reactions were more severe than expected. It is important to extensively instruct patients about these possible adverse effects when prescribing imiquimod cream.

imiquimod - bijwerking, actinische keratose - basaalcel carcinoom

imiquimod - adverse drug reaction - actinic keratosis - basal cell carcinoma

Patiënt A is een 38-jarige vrouw met lokale huidbijwerkingen bij gebruik van imiquimodcrème 5%. Zij kreeg dit middel voorgeschreven vanwege een actinische keratose met een doorsnee van ongeveer 1 cm op haar rechterwang, die tweemaal tevergeefs was behandeld met cryotherapie. Zij bracht imiquimod volgens voorschrift van de dermatoloog driemaal per week aan. Na acht keer aanbrengen ontstond rond de plek van aanbrengen blaarvorming en oedeem. Ook was er lymfeklierzwellen in de rechterkaakhoek. De blaren gingen vervolgens

¹ Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

² Apotheek Assendelft BV, Assendelft

Correspondentieadres:

Mw. drs. E. Beers, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch, E-mail: e.beers@lareb.nl.

open, waarna korstvorming optrad. Patiënte staakte de imiquimod en startte op advies van haar huisarts met een zinkpreparaat. Vier maanden later was de huid hersteld, op een lichte verkleuring van de aangedane plek na. De keratose was verdwenen.

Patiënt B is een 59-jarige vrouw, die imiquimod gebruikte vanwege multipale oppervlakkige basaalcelcarcinomata op haar thorax. De gebruiksfrequentie van de imiquimod werd niet gemeld. Zeven dagen na de eerste applicatie ontstonden papulovesikels, uitgebreide roodheid en pijn in het behandelde gebied. De papulovesikels erodeerden bij licht wrijven. Herpes simplex-virologie liet een IgM-titer zien van <20 U/ml (negatief) and IgG >4.000 U/ml (positief). Een PCR werd niet ingezet. De behandeling werd voortijdig gestaakt vanwege deze bijwerkingen. De basaalcelcarcinomen waren niet verdwenen. De huid is wel vrijwel geheel hersteld van de bijwerkingen.

Patiënt C is een 86-jarige vrouw, die vijfmaal per week imiquimodcrème 5% aanbracht op een gezichtswrat op haar linkerkaak. Zij kreeg twee dagen na het begin van de behandeling last van erytheem, blaarvorming, korstvorming en oedeem op de rechteronderkaak. Dit breidde zich in de daaropvolgende zeven tot 10 dagen uit over de rechterhelft van de hals en haar decolleté. Elke dag verschenen enkele nieuwe vesikels, die vervolgens openbarstten en grote, open wonden vormden. De behandelend dermatoloog schreef valaciclovir per os voor, wegens verdenking op herpes zoster, maar dit voorkwam de vorming van nieuwe vesikels niet. Na staken van de imiquimod verbeterden de laesies.

Patiënt D is een 45-jarige vrouw, die vijf dagen per week imiquimod gebruikte wegens multipale sBCC's op haar lichaam en een laesie tussen haar mammae. Twee weken na start traden lokaal irritatie en een brandend gevoel op. Op haar borstkas ontstond een laesie van enkele vierkante centimeters. De behandelend dermatoloog schreef fusidinezuurcrème voor en staakte de behandeling met imiquimod. Vijf dagen na staken werd begonnen met amoxicilline 500 mg driemaal daags. De afloop is onbekend.

Patiënt E ten slotte is een 64-jarige vrouw die vijfmaal per week imiquimodcrème gebruikte vanwege een sBCC. Na twee weken gebruik staakte zij de behandeling omdat er 'bultjes' optraden, die zich snel uitbreidden. Op advies van de dermatoloog hervatte zij de behandeling en bracht de crème ook aan op de ontstane bultjes, waarna pijnlijke wonden ontstonden. Ook kreeg zij een dag na de herstart last van koorts. De behandeling werd uiteindelijk gestaakt omdat de pijn op de plaats van behandeling te hevig werd. Behandeling met zilverulfadiazinecrème 1% werd ingezet. De huid herstelde zich.

DISCUSSIE

Lareb ontving vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties na lokale applicatie van imiquimodcrème 5%. In drie van deze meldingen werd aangegeven dat de behandelend dermatoloog zich niet bewust was dat de bijwer-

kingen in die ernst konden optreden.

Imiquimod is een imidazoquinoline-amine dat de immunologische reactie oproept en beïnvloedt. Het heeft effect op zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem, leidend tot de afgifte van cytokines en tot T-celactivatie.⁴ In sBCC geeft deze doelgerichte immuunrespons samen met apoptose in de BCC-cel aanleiding tot tumordestructie.¹ Als gevolg van een dergelijke ontstekingsreactie kan oedeem optreden, zoals bij patiënt B en C werd gemeld.

Door stimulatie van de immuunrespons komen ernstige lokale huidbijwerkingen voor, maar ook ontstekingsreacties, die gepaard kunnen gaan met koorts. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van patiënten met ernstige lokale huidreacties met mogelijk superinfecties of activatie van latent aanwezige virale infecties na gebruik van imiquimodcrème. Waarom superinfecties of reactivatie van virale infecties zouden kunnen optreden tijdens behandeling met imiquimod is echter niet duidelijk.

Drie systematische reviews beschrijven lokale huidreacties tijdens gebruik van imiquimodcrème. Oldfield *et al.* beschrijven lokale huidreacties bij topicaal gebruik van imiquimodcrème voor de behandeling van sBCC.¹ In een gepoolde analyse van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentre trials, gebruikten patiënten met sBCC's imiquimodcrème 5% (n=184) of een vehikel (n=178) vijf dagen per week gedurende zes weken. De prevalentie van ernstige lokale huidreacties in de met imiquimod behandelde groep waren: ongeveer 8% oedeem, circa 13% erosie, ruim 30% erytheem, circa 4% schilfering, circa 6% induratie, 20% korstvorming, circa 6% ulceraties en ongeveer 3% vesikels.

In een systematische review van imiquimod voor actinische keratose beschrijven Hadley *et al.* ernstige lokale bijwerkingen als een percentage van met imiquimod behandelde patiënten. Bijna 30% ervoer erytheem, meer dan 20% had korstvorming, bijna 10% schilfering of een zeer droge huid, meer dan 5% erosie of ulceratie, circa 5% vochtlekage of exsudaat en ongeveer 1% vesikels.²

In de officiële productinformatie van imiquimod wordt bij de indicatie genitale wratten aangegeven dat de meeste huidreacties mild tot matig ernstig zijn en herstellen binnen twee weken na staken van de behandeling. In zeldzame gevallen echter zijn bij patiënten die imiquimod in overeenstemming met de gebruiksaanwijzing hebben gebruikt ernstige lokale reacties waargenomen, die behandeld moesten worden en/of tijdelijke invaliditeit veroorzaakten. Wanneer dergelijke reacties zich voordeden aan de meatus urethrae hadden sommige vrouwen problemen bij de urinelozing, waardoor in sommige gevallen een spoedkatheterisatie moest worden uitgevoerd en het aangetaste gebied moest worden behandeld.³

In een recente publicatie worden negen patiënten gepresenteerd met ernstige huidbijwerkingen tijdens de behandeling met imiquimodcrème 5%.⁵ De auteurs, die een relatie hebben met de fabrikant van imiquimod, geven aan dat na staken in alle gevallen de huid en de onderliggende aandoening zijn genezen.

CONCLUSIE

Ernstige huidbijwerkingen komen vaak voor bij gebruik van imiquimodcrème. Ze kunnen worden gezien als een farmacologisch effect van het middel. De meldingen die Lareb heeft ontvangen geven weer dat de bijwerkingen onverwacht ernstig waren.

Bij het voorschrijven van imiquimodcrème moet gelet worden op de verschillende doseringsfrequenties en de maximale behandelingsduur van het middel bij de verschillende indicaties: bij sBCC vijfmaal per week gedurende zes weken, bij genitale wratten driemaal per week gedurende maximaal 16 weken en bij actinische keratose eveneens drie maal per week, maar gedurende vier weken.

Het is ook van belang uw patiënten tevoren in te lichten over de huidbijwerkingen die kunnen optreden in de loop van de behandeling.

LITERATUUR

1. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:195-200.
2. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:1251-5.
3. Samenvatting van de productkenmerken Aldara™. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/H-179-PI-nl.pdf>. 24-4-2007.
4. Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl 66:5-8.
5. Greenberg HL, Cohen JL, Rosen T, Orengo I. Severe reaction to 5% imiquimod cream with excellent clinical and cosmetic outcomes. *J Drugs Dermatol* 2007;6:452-8.

VERENIGINGSNIEUWS

De “wormclub” 10 jaar

Refereerclub “de worm” beleeft dit jaar zijn tweede lustrum. De refereerclub werd in 1998 opgericht en bestaat momenteel uit 7 dermatologen uit meerdere ziekenhuizen, zowel academische als perifere ziekenhuizen, in Amsterdam, Utrecht, Hilversum en Beverwijk (zie foto). De naam “worm” verwijst naar een oud-Nederlands woord voor “huidziekte”.

De dermatologen komen elke derde maandag van de maand bij elkaar, met uitzondering van de maanden juli, augustus en december. De refereeravonden zijn alternerend bij een van de leden thuis. Elk jaar wordt er het traditionele “wormdiner” georganiseerd in een goed aangeschreven restaurant in de regio.

Tijdens de “wormavonden” wordt recente literatuur besproken, die door de leden tevoren voorbereid wordt. Dit geeft veel stof tot discussie. Het feit dat de leden hun opleiding in verschillende academische centra doorlopen hebben, geeft deze discussie nog een extra dimensie, daar de meningen nogal eens uit elkaar liggen. Verder worden moeilijke patiënten en therapeutische dilemma's besproken en uiteraard komt ook het DBC-debakel regelmatig aan bod. Tussen de bedrijven door worden ook de

nieuwste roddels in dermatologenland besproken!

Wat ons betreft is een refereerclub een nuttige en gezellige tijdsbesteding, waarbij je vaak meer opsteekt, dan op een (inter)nationaal congres. Het is dan ook jammer, dat er geen accreditatiepunten aan toegekend worden.



Van links naar rechts: Vigfus Sigurdsson, Reina Krijnen, Catherine Verburgh, Koos Sanders, Marion van Gassel, Udo Rijlaarsdam en Bram Preesman.

Dermatitis herpetiformis. Aanbevelingen uit de Richtlijn

Anton de Groot, Tom Stoof, Hans de Beer, Mary von Blomberg, Jean Conemans, Marcel Jonkman, Chris Mulder^a

Op de Algemene Ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie van maart 2008 werd de richtlijn 'Dermatitis Herpetiformis' (een onderdeel van de richtlijn 'Coeliakie') besproken en goedgekeurd. De belangrijkste aanbevelingen daaruit zijn hieronder samengevat. Wij wijzen u met name graag op de geadviseerde controleschema's.^b

Voor uitgebreidere informatie kan de richtlijn nagelezen worden op www.cbo.nl en verwijzen wij tevens graag naar de recent gepubliceerde artikelen over dermatitis herpetiformis in dit tijdschrift.¹⁻⁴

DIAGNOSTIEK

- Patiënten met een voor dermatitis herpetiformis verdacht klinisch beeld, patiënten met een niet nader verklaarde intens jeukende huidafwijking en patiënten die bekend zijn met coeliakie en die huidklachten hebben komen in aanmerking voor diagnostiek op dermatitis herpetiformis

Correspondentieadres:

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.: 052-1320332, E-mail: antondegroot@planet.nl

Dr. T.J. Stoof, dermatoloog, Afd. Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr.ir. J.J.A. de Beer, voedingsdeskundige-methodoloog, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht

Dr. B.M.E. von Blomberg, medisch immunoloog, Afd. Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

J.M.H. Conemans, apotheker-toxicoloog, Ziekenhuisapothek Noord-Oost Brabant, 's-Hertogenbosch

Prof.dr. M.F. Jonkman, dermatoloog, Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Prof.dr. C.J.J. Mulder, Maag-darm-leverarts, Afd. Maag/darm-leverziekten, VU Medisch Centrum, Amsterdam

^a De auteurs zijn (met uitzondering van prof. Jonkman en J. Conemans) allen lid van de door het CBO ondersteunde Werkgroep die de evidence-based Richtlijn Coeliakie heeft ontwikkeld (Voorzitter: prof.dr. C.J.J. Mulder). Namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie waren Dr. T.J. Stoof en Dr. A.C. de Groot verantwoordelijk voor het hoofdstuk "Dermatitis Herpetiformis", dat onderdeel is van de Richtlijn Coeliakie.

^b Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonnodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het aanbevelenswaardig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, en in overleg met de patiënt te doen.

- Voor het stellen van de diagnose dermatitis herpetiformis wordt een biopsie afgenomen van perilesionale normaal uitziende huid. Het biopsie wordt middels direct immunofluorescentie-onderzoek onderzocht op de aanwezigheid van granulaire IgA-deposities in de dermale papiltoppen.
- Wanneer er een sterke verdenking is op het bestaan van DH, maar de diagnose middels immunofluorescentie-onderzoek niet kan worden bevestigd, kan het gebruik van serologisch onderzoek op IgA-tTG-antilichamen, aantoonbaar bij het merendeel van de onbehandelde DH patiënten, van belang zijn bij het differentiëren tussen DH en andere niet aan coeliakie gerelateerde huid-aandoeningen. De tTG-antilichamen kunnen dan het best gemeten worden voor start van een glutenvrij dieet. Bij twijfel aan de diagnose kan het daarnaast zinvol zijn HLA-DQ te typeren, daar afwezigheid van HLA-DQ2 en DQ8 de diagnose DH zeer onwaarschijnlijk maakt.
- Het verdient aanbeveling om patiënten bij wie de diagnose DH is gesteld te controleren op de aanwezigheid of het ontstaan van mogelijke complicaties van DH / coeliakie. De dermatoloog kan er voor kiezen om deze controles zelf te doen of de patiënt hiertoe te verwijzen naar de maag-darm-leverarts. Het follow-up-onderzoek is identiek aan dat voor patiënten met coeliakie en is weergegeven in tabel 1. Patiënten met DH hoeven niet gewaarschuwd te worden voor het mogelijk ontstaan van een lymfoom en gericht (periodiek) diagnostisch onderzoek daarnaar is niet nodig

BEHANDELING

Medicamenteus

- Aanbevolen wordt om patiënten met dermatitis herpetiformis – na uitsluiting van contra-indicaties – te behandelen met dapson. De startdosis bedraagt 50-100 mg, bij onvoldoende resultaat na 1-2 weken kan de dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verhoogd tot de huidverschijnselen voldoende worden onderdrukt
- Wanneer de huidafwijkingen van dermatitis herpetiformis geheel rustig zijn, kan getracht worden de dosering dapson geleidelijk uit te sluipe tot een minimum aanvaardbare onderhoudsdosering. Omdat er geen gegevens zijn over een optimaal afbouwschema, moet zowel de dosisreductie als ook de snelheid daarvan bij voorkeur individueel worden bepaald.
- Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten.

Patiënten die deze deficiëntie hebben dienen frequent gecontroleerd te worden op het zich ontwikkelen van hemolyse en bij hen dient de dosering op basis hiervan zo nodig te worden aangepast.

- Om de kans op bijwerkingen van dapson voor de behandeling van dermatitis herpetiformis te verkleinen, moet altijd naar de laagst mogelijke effectieve dosering gezocht worden.
- Bij patiënten die met dapson behandeld worden dient regelmatig laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd om (beginnende) bijwerkingen te onderkennen. Het aanbevolen controleschema is weergegeven in tabel 2.
- Bij symptomatische methemoglobinemie kan getracht worden de hoeveelheid methemoglobine te verminderen door aan het therapeutisch regime 3 d.d. 400 mg cimetidine toe te voegen. Het resultaat kan tijdelijk zijn.
- Bij patiënten met dermatitis herpetiformis bij wie dapson gecontra-indiceerd is, onacceptabele bijwerkingen veroorzaakt of niet werkzaam is, kan een behandeling met sulfapyridine geprobeerd worden. Daarbij moeten de bij het voorschrijven van niet-geregistreerde geneesmiddelen gebruikelijke maatregelen genomen worden

Glutenvrij dieet

- Aan alle patiënten met DH wordt - naast de medicamenteuze therapie met dapson - een behandeling met een glutenvrij dieet onder begeleiding van een in coeliakie gespecialiseerde diëtist geadviseerd. Lidmaatschap van de coeliakievereniging kan hierbij helpen en is derhalve aan te bevelen.
- De patiënt met dermatitis herpetiformis die een glutenvrij dieet volgt moet aangemoedigd worden om de voorschriften van het dieet strikt te volgen. Dit verhoogt de kans dat de dosering dapson verminderd kan worden of het medicijn geheel gestaakt kan worden. Bovendien wordt dit resultaat door een strikt dieet sneller bereikt.
- Aan patiënten die geen darmklachten hebben en die voor hun dermatitis herpetiformis geen glutenvrij dieet willen gebruiken, lijkt het adviseren van een dieet *voor hun darmen of voor het voorkómen van complicaties* niet aangewezen.
- Bij patiënten die een aantal jaren op een glutenvrij dieet symptomatisch zijn geweest kan - in overleg met de MDL-arts of in coeliakie geïnteresseerde internist - geprobeerd worden om een normaal dieet te introduceren, vooral bij patiënten die op relatief jonge leeftijd dermatitis herpetiformis hebben ontwikkeld.
- Jodiumbeperking is in het algemeen bij dermatitis herpetiformis niet geïndiceerd. In bijzondere gevallen

Tabel 1. Controleschema op de aanwezigheid/het ontstaan van complicaties bij patiënten met DH die niet naar de maag-darm-leverarts zijn verwezen.

- Jaarlijks gewicht, lengte (bij kinderen), Hb, Ht, foliumzuur, calcium, alkalische fosfatase, ijzerstatus en tTGA (antistoffen tegen weefseltransglutaminase).
- Bij patiënten met DH die geen glutenvrij dieet willen gebruiken, dient bij de controle tevens vitamine B12 en albumine bepaald te worden. Bij progressieve malabsorptie dient het volgen van een glutenvrij dieet opnieuw te worden geadviseerd.
- TSH eens per twee jaar. Bij oplopend TSH wordt jaarlijkse controle geadviseerd.
- Overwogen kan worden elke patiënt met DH vanaf zijn/haar 50ste jaar middels DEXA te screenen op osteoporose. Aanbevolen wordt dit om de vijf à tien jaar te herhalen. Bij diagnose op volwassen leeftijd dient een DEXA-scan verricht te worden.

Tabel 2. Controleschema voor DH-patiënten die dapson gebruiken.

- vóór aanvang van de behandeling: Hb/Ht, leukocyten, trombocyten, differentiatie, reticulocyten, urine volledig + sediment, nierfuncties, leverfuncties, glucose-6-fosfaatdehydrogenase
- Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie, en reticulocyten (een toename duidt op hemolyse), de eerste maand wekelijks, daarna tweewekelijks gedurende twee maanden, vervolgens elke drie maanden
- na een week hoeveelheid methemoglobine. Bij een percentage van meer dan tien wordt de dosering dapson verlaagd, bij een concentratie >20% wordt dapson gestaakt.
- elke drie maanden leverfuncties, nierfuncties en methemoglobine, en vaker bij symptomen verdacht voor methemoglobinemie (lethargie, hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie)

waarin jodiumbeperking of -eliminatie wordt geadviseerd aan de patiënt, dient dit onder begeleiding van een arts plaats te vinden, die zal moeten controleren op tekenen van jodiumdeficiëntie

LITERATUUR

1. De Groot AC, Stoof T, von Blomberg M, de Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis (I). Relatie met coeliakie. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:2-8.
2. De Groot A, Stoof T, de Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis. II: het nut van een glutenvrij dieet. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:126-9.
3. De Groot A, Stoof T, de Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis. III. Het risico op lymfomen en andere maligniteiten. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:207-11.
4. De Groot AC, Stoof T, de Beer H, Conemans J, Mulder C. Dermatitis herpetiformis. IV. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:240-4.

3 bijsluiters

cover III

adv. Meda Pharma Aldara fc

cover IV

adv. Wyeth Enbrel fc