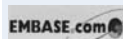


Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.



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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

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

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

PROGRAMMA 2ND SURINAM/DUTCH CONFERENCE ON TROPICAL DERMATOLOGY

590

VOORWOORD

597

ARTIKELN CONFERENTIE

Overzicht van pigmentstoornissen bij mensen met een donkere huid	598
The bleaching syndrome among people of color:	
A worldwide dermatological pathos	601
Skinbleaching, dermatologisch perspectief	604
Behandeling van hyperpigmentaties	608
Vitiligo in de donkere huid: denk niet zwart-wit!	610
Progressieve maculaire hypomelanose	613
Elucidating the spectrum of confluent and reticulate papillomatosis, definitely not a rare dermatosis in Jamaica	616
Leprosy and Multi Drug Treatment (MDT) regimens: Lessons of history	620
Reflecties over de behandeling van leprareacties	621
Leprosy and HIV/aids co-infection	626
Leprosy a re-emerging disease?	631
Op naar een nieuwe aanpak van infecties bij patiënten met vatbaarheid voor mycobacteriële ziekten?	633
Therapie van lupus erythematosus	635
Soa's bij zwangeren	642
American Tegumentary Leishmaniasis in Bahia, Brazil	645
Prevalentie van constitutioneel eczeem bij schoolkinderen in Afrika	652
Cutane leishmaniasis in Suriname: de PELESU-studie	657
Epidemiologie, pathogenese, diagnostiek en therapie van sarcoïdose	659
Hair Disorders in People of Colour	665
Glomustumoren	671
Minigrafting voor therapieresistente plaatsen van leucoderma	675

AFBEELDING OMSLAG

'Birthmarks and chest hair' van Annemarie Busschers

Potlood, acryl op katoen,
240 x 170 cm, 2008

www.annemariebusschers.com

PROGRAMMA

2ND SURINAM/DUTCH CONFERENCE ON TROPICAL DERMATOLOGY

ZONDAG 21 NOVEMBER

13.30 – 13.45 **Opening**
Prof. dr. R.F.M. Lai A Fat en dr. J.E. Zeegelaar

ETNISCHE DERMATOLOGIE

Voorzitter: *Drs. N. Tjon Kiem Sang en dr. W. Westerhof*
 Gast sprekers: *Dr. M. Fitz-Henley, dermatologist, Jamaica*
 Prof. dr. R.E. Hall, social worker, USA

13.45 – 13.55 **Overzicht van pigmentstoornissen bij mensen met een donkere huid**
Dr. W. Westerhof, Amsterdam

13.55 – 14.25 **The bleaching syndrome among people of color: A worldwide dermatological pathos**
Prof. dr. R.E. Hall, Michigan, USA

14.25 – 14.45 **Skinbleaching, dermatologisch perspectief**
Dr. H.E. Menke, Rotterdam

14.45 – 15.05 **Behandeling van hyperpigmentaties**
Dr. J.P.W. van der Veen, Amsterdam

15.05 – 15.25 **Pauze**

15.25 – 15.45 **Vitiligo in de donkere huid: denk niet zwart-wit!**
Dr. D. Njoo, Hengelo

15.45 – 16.05 **Progressieve maculaire hypomelanose**
Dr. G. Relyveld, Amsterdam

16.05 – 16.35 **Elucidating the spectrum of Confluent and Reticulate Papillomatosis (CRP):
 Definitely NOT a rare dermatosis in Jamaica**
Dr. M. Fitz-Henley, Kingston, Jamaica

MAANDAG 22 NOVEMBER 2010

LEPRA

Voorzitter: *Drs. R. Soetesonjo en prof. dr. W.R. Faber*
 Gast sprekers: *Prof. dr. S. Talhari, dermatologist, Brazil*
 Prof. dr. T. Pieters, historicus, Amsterdam

09.00 – 09.30 **Leprosy and Multi Drug Treatment (MDT) regimens: Lessons of history**
Prof. dr. T. Pieters, Amsterdam

09.30 – 10.00 **The treatment of leprosy with minocycline**
Drs. M.P.K. Chan, Paramaribo

10.00 – 10.30 **Reflecties over de behandeling van lepreareacties**
Dr. B. Naafs, Emmeloord

10.30 – 11.00 **Pauze**

11.00 – 11.30 **Leprosy and HIV/Aids co-infection**
Prof. dr. S. Talhari, Manaus, Brazil

11.30 – 12.00 **Een update over voorkomen van lepra in Suriname**
Drs. L.O.A. Sabajo, Paramaribo

12.00 – 12.30 **Leprosy; a re-emerging disease?**
Prof. dr. W.R. Faber, Amsterdam

IMMUNOLOGIE EN INFECTIEZIEKTEN

Voorzitter: Dr. S.G.S. Vreden en dr. H.B. Thio
Gast sprekers: Prof. dr. J.T. van Dissel, internist, Leiden,
Dr. P.R.L. Machado, dermatoloog, Brazil
Prof. dr. R.R.P. de Vries, hematoloog/immunoloog, Leiden

13.15 – 14.00 **Op naar een nieuwe aanpak van infecties bij patiënten met vatbaarheid voor mycobacteriële ziekten?**
Prof. dr. J.T. van Dissel, Leiden

14.00 – 14.30 **Vitamin D and innate immunesystem**
Prof. dr. E.P. Prens, Rotterdam

14.30 – 15.00 **Therapie van lupus erythematosus**
Drs. C.J.G. Sanders, Utrecht

15.00 – 15.30 **Pauze**

15.30 – 16.00 **Immunomodulation in Mucosal and Cutaneous Leishmaniasis**
Dr. P.R.L. Machado Bahia, Brazil

16.00 – 16.30 **Immunogenetics of leprosy: Paradise lost**
Prof. dr. R.R.P. de Vries, Leiden

DINSDAG 23 NOVEMBER 2010

WORKSHOP LEPRO

Leproserieën en lepropatiënten

Inleiding Workshop lepra

Hoewel de lepra incidentie de laatste decennia in Suriname flink is gedaald, is het probleem nog niet uit de (Surinaamse) wereld. De vanaf de 18de eeuw bij wet geregelde bestrijdingsprincipes van deze gevreesde ziekte waren: opsporing en isolatie. Isolatie vond plaats in leproserieën die (op één uitzondering na) buiten Paramaribo lagen. Patiënten met een handicap die na sluiting van de laatste leproserie in 1973 niet in de samenleving konden worden opgenomen zijn thans gehuisvest in de locaties van de Estherstichting in of buiten Paramaribo.

Programma

7.30 Vertrek van Torarica naar locatie Estherstichting
8.00- 9.00 Rondleiding Estherstichting; ontmoeting patiënten
9.00 Vertrek van Estherstichting naar de kade
9.30 Vertrek boot voor vaartocht langs leproserieën Bethesda en Groot Chatillon
Tijdens vaartocht: Presentatie van Cynthia McLeod*:
Plantages en leprakolonies langs de Surinaamse rivieren
11.30 Aankomst Overbridge voor lunch
12.00-13.00 Lunch op Overbridge
13.00-14.00 Drs. L.O.A. Sabajo en dr. H.E. Menke: **Leprosy: opsporing en isolatie in Suriname**
14.00 Vertrek van Overbridge per boot terug naar Paramaribo
16.00 Aankomst kade Paramaribo en per bus naar Torarica

*Schrijfster van diverse Surinaamse historische romans en verhandelingen over de Surinaamse geschiedenis

WOENSDAG 24 NOVEMBER 2010

SOCIALE IMPLICATIES VAN SOA EN HUIDINFECTIES

Voorzitter: Drs. K.S.M. Sewpersad, MPH en prof. dr. H.J.C. de Vries

Gast sprekers: Dr. P.R.L. Machado, dermatologist, Brazil

09.15 – 09.45 **Chlamydia urogenital infections in Amsterdam and Paramaribo: A tale of 2 cities**
Drs. J. van der Helm, Amsterdam

09.45 – 10.15 **Soa's bij zwangeren**
Drs. K.S.M. Sewpersad, Paramaribo

10.15 – 10.45 **Gonorrhoea resistance**
Prof. dr. H.J.C. de Vries, Amsterdam

10.45 – 11.15 **Pauze**

11.15 – 11.45 **Stigma and search for care in cutaneous leishmaniasis in Suriname**
Drs. S. Ramdas, Paramaribo

11.45 – 12.15 **American Tegumentary Leishmaniasis in Bahia, Brazil**
Dr. P.R.L. Machado, Bahia, Brazil

11.45 – 12.15 **Course of LGV epidemic among MSM in Amsterdam**
Drs. E. Roekevisch, Purmerend

IMPORTDERMATOLOGIE

Voorzitter: Drs. R. Hu en drs.C. van Hees

Gast sprekers: Dr. M. Fitz-Henley, Jamaica
Prof. dr. S. Talhari, Brazil

13.30 – 14.00 **Prevalentie van constitutioneel eczeem bij schoolkinderen in Afrika**
Drs. A. Hogewoning, Bratislava, Slowakije

14.00 – 14.30 **Cutane leishmaniasis in Suriname: de PELESU-studie**
Drs. R. Hu, Paramaribo

14.30 – 15.00 **Systemic mycoses in Aids era - present situation in the state of Amazonas**
Prof. dr. S. Talhari, Manaus, Brazil

15.00 – 15.30 **Pauze**

15.30 – 16.00 **Epidemiologie, pathogenese, diagnostiek en therapie van sarcoïdose**
Dr. M. van Praag, Rotterdam

16.00 – 16.30 **Hair disorders in people of colour**
Dr. M. Fitz-Henley, Kingston, Jamaica

DONDERDAG 25 NOVEMBER 2010

Onafhankelijkheidsdag Suriname 35 jaar

DIVERSEN

Voorzitter:	<i>Drs. E. Lai a Fat en drs. C.J.G. Sanders</i>
09.00 – 09.30	Differences in structure, function and qualities of skin and hair in people of colour <i>Dr. F.F.V. Hamerlinck, Amsterdam</i>
09.30 – 10.00	Glomustumoren <i>Dr. M.C. Pasch, Nijmegen</i>
10.00 – 10.30	Minigrafting voor therapieresistente plaatsen van leucoderma <i>Dr. I. Nieuweboer-Krobotova, Amsterdam</i>
10.30 – 11.00	Pauze
11.00 – 12.00	QUIZ

VRIJDAG 26 NOVEMBER 2010

Vertrek naar Berg en Dal

Bezoek medische post in de nabijheid van Berg en Dal
Bezoek Brownsberg

Voorwoord

Geachte collegae,

Dit themanummer is geheel gewijd aan het '2nd Surinam/Dutch conference on Tropical Dermatology' dat van 20 tot 27 november 2010 in Paramaribo wordt gehouden.

Dermatologen in Nederland worden in toenemende mate geconfronteerd met importziekten uit alle windstreken. Vanouds is er intensief verkeer tussen Suriname en Nederland en daardoor import van ziekten uit Suriname in Nederland en omgekeerd. Voor zowel in Nederland als in Suriname praktiserende dermatologen is het van belang op de hoogte te zijn van geïmporteerde aandoeningen. Daarom organiseert de werkgroep Tropische Dermatologie van de NVDV in samenwerking met de Surinaamse Dermatologen voor de tweede keer een Surinaams-Nederlandse bijeenkomst in Paramaribo. Naast inbreng van Surinaamse en Nederlandse collegae worden bijdragen geleverd door collegae uit Brazilië, Jamaica en de Verenigde Staten. In een zeer gevarieerd programma is er specifiek aandacht voor de donkere huid, haaraandoeningen, infectieziekten, met name lepra, seksueel overdraagbare aandoeningen en cutane leishmaniasis, de immunologie van infectieziekten en importziekten. Naast presentaties van relevante klinische onderwerpen, zullen sociaal-maatschappelijke aspecten uitgebreid aan bod komen. Er is tijdens het congres ook ruimte voor een bezoek aan een buiten Paramaribo gelegen medische post.

U vindt in dit themanummer de samenvattingen van voordrachten die tijdens de bijeenkomst in Paramaribo zullen worden gepresenteerd.

Jim Zeegelaar en Rudy Lai A Fat



Leprapatiënten (getekend door de ziekte) en verzorgenden op de leprozerie Bethesda aan de Surinamerivier; begin 20ste eeuw (foto afkomstig uit privéarchief Henk Menke).

ARTIKELN CONFERENTIE

Overzicht van pigmentstoornissen bij mensen met een donkere huid

W. Westerhof

Oprichter en eerste directeur van het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, AMC, Amsterdam, Nederland.

Correspondentieadres:

Dr. Wiete Westerhof

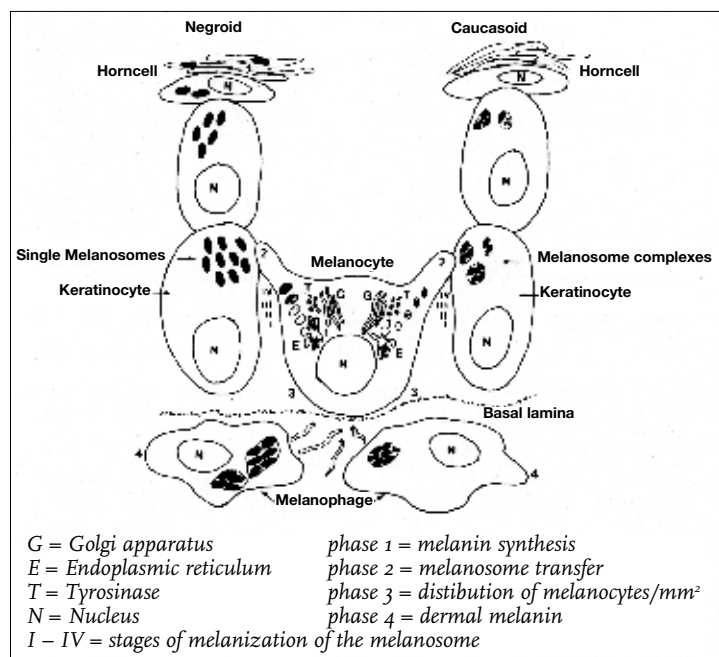
E-mail: wietewesterhof@colorfoundation.org

In deze sessie over etnische dermatologie ontkenen we niet aan het feit dat 70% van de wereldbevolking een donkere huid heeft, maar ook dat de blanke bevolking hier mogelijk duizenden jaren op heeft neergekeken.¹ Dat heeft tot gevolg dat de gezonde huid al problematisch is voor deze categorie met een donkere huid. Hierbij komt dan nog dat pigmentstoornissen bij mensen met huidtype V en VI veel pregnanter zijn dan bij blanken. Hyperpigmentaties

zijn meer zichtbaar omdat deze zich manifesteren in een huid met veel actievere pigmentcellen, terwijl hypo- of depigmentaties duidelijker contrasteren met de donkere huid. Een belangrijk aspect van een huidziekte is vaak de kwaliteit van leven (KvL) en niet zozeer het lichamelijk ongemak. Met name schaamte is een belangrijke factor in de waardering van KvL. Belangrijke voorbeelden zijn huidziekten zoals vitiligo, lepra en melasma (bijvoorbeeld verraadt pilgebruik in katholieke landen). KvL-studies wijzen uit dat pigmentstoornissen een grotere impact hebben op het welzijn bij mensen met een donkere huid.^{2,3} Ook is het bekend dat bij mensen met een donkere huid bepaalde pigmentstoornissen vaker voorkomen of zelfs exclusief aanwezig zijn. Enkele voorbeelden zijn ochronosis,⁴ dermatosis papulosa nigra, postinflammatoire hyperpigmentatie,⁵ progressieve maculaire hypomelanose⁶ en vitiligo.⁷

Voor een goede diagnostiek is allereerst een eenduidige nomenclatuur nodig. De huidskleur is een buitengewoon complex onderwerp. Er bestaat eigenlijk geen standaarddefinitie van een gewone of normale huidskleur. Abnormale huidskleur wordt onder andere bepaald door een grote verscheidenheid aan veranderingen in de huid, variërend van doorbloeding, veranderingen in de structuur van de huid, het voorkomen van chemische stoffen, enzovoort. Wat het onderwerp nog moeilijker maakt, is dat er geen standaardjargon, terminologie en definities door dermatologen worden gehanteerd om deze afwijkingen te omschrijven. Dit is belangrijk omdat precieze, accurate taal de basis is voor onderwijs, voor onderlinge communicatie, voor diagnostiek en juiste therapeutische beslissingen.⁸ Er zijn verschillende classificatiesystemen van pigmentstoornissen van de huid. Het meest duidelijke systeem is gebaseerd op de (patho)fysiologische stappen van de pigmentatie van de huid, ook wel *epidermal melanin unit* genoemd.⁹ Deze zijn:

1. de melaninesynthese;
2. de melanosomentransfer;
3. veranderingen in het aantal melanocyten per mm²;
4. de vorming van dermaal pigment (figuur 1).



Figuur 1. Epidermale melanine-eenheid. (bron: proefschrift W. Westerhof)

	TYPE OF MELANIN PIGMENTARY DISORDER			
	1. HYPOPIGMENTATION		2. HYPERPIGMENTATION	
	1. SPECIFIC	2. ASPECIFIC	1. SPECIFIC	2. ASPECIFIC
1. MELANIN PIGMENT SYNTHESIS	(1) 1. enzymatic 2. chemical 3. physical 4. hormonal	(2) 1. inflammatory	(9) 1. enzymatic 2. chemical 3. photochemical 4. actinic 5. hormonal	(10) 1. inflammatory 2. chemical 3. physical 4. actinic
2. MELANOSOME TRANSFER	(3) 1. membrane defect 2. autophagocytosis	(4) 1. inflammatory	(11) 1. increased transfer	(12) 1. decreased desquamation
3. NUMBER OF MELANOCYTES PER MM ²	(5) 1. migration disturbance 2. chemical 3. immunological	(6) 1. inflammatory 2. physical 3. chemical 4. actinic	(13) 1. migration disturbance / prolifer action	(14)
4. DERMAL PIGMENT	(7) 1. proliferation	(8)	(15) 1. migration disturbance / prolifer action 2. pigment incontinence	(16) 1. proliferative 2. inflammatory 3. other pigment

Tabel 1. Classificatietabel. (bron: proefschrift W. Westerhof)

Bovengenoemde vier stappen kunnen leiden tot afwijkingen die verdeeld kunnen worden in hypo-(de-)pigmentaties en hyperpigmentaties (zie tabel 1), die elk weer worden onderverdeeld in specifieke en aspecifieke pigmentstoornissen. Specifiek betekent dat de etiologische factor alleen inwerkt op één van de stappen van de pigmentvorming en dat geen andere efflorescenties te zien zijn. De laesies zijn dus per definitie maculair. In de aspecifieke groep zijn het primair andere cellen in de huid dan melanocyten die aangedaan zijn (bijvoorbeeld keratinocyten, endotheelcellen of mestcellen) en raken de melanocyten secundair in het proces betrokken. Deze laesies zijn zelden maculair en vertonen andere efflorescenties, zoals roodheid, papels, blaasjes, oedeem en atrofie. In tabel 1 zijn zestien vakken aanwezig, waarin de etiologische momenten zijn gegroepeerd volgens de vier stappen van de pigmentatie van de huid. In elk vak zijn vaak meerdere ziektebeelden te vinden. Alleen van vak 8 en 14 zijn (nog) geen voorbeelden bekend. Voor het onderzoek van de patiënt met pigmentstoornissen staan verschillende methoden en instrumenten tot onze beschikking: klinische methoden, zoals anamnese, dermatologisch onderzoek (eventueel aangevuld met algemeen lichamenlijk onderzoek), woodlamp, kleurmeter (Minolta), dermatoscopie, (immuno)histologie, elektronenmicroscopie, confocale microscopie en moleculair biologisch onderzoek. Om enkele voorbeelden volgens dit classificatiesysteem te noemen:

- Vitiligo zit in vak 5. Het is een *specifieke*, dus maculaire depigmentatie, waarbij de afname of plaatselijk verdwijnen van de melanocyten wordt veroorzaakt door een auto-immunologisch proces.
- Postinflammatoire hypopigmentatie zit in vak 2 of 4. Pityriasis versicolor zit in vak 2. Er is sprake van hypopigmentatie, maar ook schilfering, dus

niet zuiver maculair, veroorzaakt door infectie met *Malassezia furfur*, die een factor (vergelijkbaar met hydrochinon) afscheidt welke remmend werkt op de pigmentsynthese. Hypopigmentatie bij psoriasis zit in vak 4. Daarin zitten ook postinflammatoire hypopigmentatie bij atopisch en seborroisch eczeem. Het is een *aspecifieke* hypopigmentatie, omdat hierbij ook andere efflorescenties waarneembaar zijn, zoals roodheid, papels en soms papulovesikels. De overdracht van het pigment is afgenomen door de versnelde 'turnover' van keratinocyten en door ontstekingscellen die tussen de pigmentcellen en de keratinocyten zitten.

- Dermatitis papulosa nigra zit in vak 12. Er is sprake van een *aspecifieke* hyperpigmentatie. Er zijn kleine zwarte papels te zien, vooral op talgklierrijke plaatsen van het lichaam, zoals gelaat en de borst. Door langzame 'turnover' van keratinocyten en hyperkeratose neemt de pigmentatie toe.

De classificatie in *specifiek* en *aspecifiek* is bijzonder belangrijk voor de therapie. Bij specifieke pigmentstoornissen wordt natuurlijk geprobeerd om te interfereren met een bepaalde stap van de pigmentvorming, bijvoorbeeld de toename van pigment (overgang van feomelanine- naar eumelaninesynthese; meer melanosomen van stadium IV). Hiervoor kunnen pigmentremmende stoffen lokaal worden toegepast, met name huidblekende middelen, zoals hydrochinon of de combinatie van N-acetylcysteïne, ascorbyl palmitaat en vitamine E (Westerhof formule-ring). Bij toename van het aantal pigmentcellen kunnen de melanocyten worden verwijderd door middel van laserbehandeling. Bij het ontbreken van melanocyten kunnen celdelingbevorderende technieken zoals NB-UVB, of pigmentceltransplantatie worden toegepast. In feite dicteert dit classificatiesysteem, dat op de fysiologische stappen van het pigmentatieme-

chanisme van de huid is gebaseerd, de vorm van de therapie.¹⁰

LITERATUUR

1. Westerhof W. Evolutionary, biologic, and social aspects of skin color. *Dermatol Clin.* 2007;25:293-302.
2. Mosam A, Vawda NB, Gordhan AH, Nkwanyana N, Aboobaker J. Quality of life issues for South Africans with acne vulgaris. *Clin and Exp Dermatol.* 2005;30:6-9.
3. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Korte J de, Bos JD, Sprangers MA, van der JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2009;6:411-20.
4. Menke HE, Snels DGCTM, Praag MCG van, Valk H van der, Westerhof W. Exogene ochronosis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2002;12:276.
5. Dekker SK, Menke HE, Noordhoek Hegt V, Westerhof W. Postinflammatoire hyperpigmentatie: pathogenese, diagnostiek en therapie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 1992;2:396-400.
6. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:13-9.
7. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:167-81.
8. Nordlund JJ, Cestari TF, Chan H, Westerhof W. Confusions about colour: a classification of discolorations of the skin. *Br J Dermatol.* 2006;156:3-6 (Suppl).
9. Westerhof W. Melanin pigmentary disorders of the skin (proefschrift). Universiteit van Amsterdam, 1982. Chapter 3: Classification of melanin pigmentary disorders of the skin, pp. 45-60.
10. Westerhof W. The treatments developed in the Netherlands Institute for Pigmentary Disorders (1994-1999). *SNIP-Pers*, 1999.

SAMENVATTING

Pigmentstoornissen vallen meer op bij mensen met een donkere huid. Hyperpigmentaties zijn meer uitgesproken doordat de pigmentcellen bij huidtype V en VI actiever zijn dan bij huidtype I tot en met IV. Hypo- en depigmentaties vormen ook een groter contrast met de onaangedane donkere huid. Behalve het klaarblijkelijke leed van deze patiënten vanwege subjectieve klachten, zoals pijn, jeuk, verminderd gevoel, schaamte, enzovoort, leiden sommige pigmentstoornissen tot ernstige stigmatisering, zoals lepra, vitiligo en melasma. Voor een goede diagnose en een rationele behandeling is een diepgaande kennis van het pigmentvormend systeem vereist. Enkele belangrijke stappen in de pathofysiologie van pigmentstoornissen zijn: melaninevorming (eu- en/of feomelanine), meer of minder melanosomenoverdracht en toe- of afname van het aantal melanocyten en ten slotte depositie van pigment in het dermaal compartiment. Deze pathogenetische mechanismen en tegelijkertijd diagnostische parameters dicteren de therapie van pigmentstoornissen. In deze sessie over ethnische dermatologie zal een overzicht worden gegeven van de belangrijkste pigmentstoornissen (met een accent op postinflammatoire hyperpigmentatie, melasma en vitiligo) en behandelwijzen. Tevens zullen enkele nieuwe ziektebeelden en nieuwe therapieën worden gepresenteerd en zal enige aandacht worden besteed aan psycho-sociale achtergronden.

TREFWOORDEN

pigmentstoornissen – epidermale melanine-eenheid – classificatie

SUMMARY

Pigmentary disorders are more visible in patients with skin of color. Hyperpigmentations are more pronounced because of the higher activity of the pigment forming system, whereas hypo- or depigmentations are very contrasting with the uninvolved dark skin. Besides the obvious suffering of these patients from subjective symptoms like pain, itch, loss of sensation, damaged looks and a disturbed body image, some pigmentary disorders lead to stigmatization, like leprosy, vitiligo and also melasma. For a good clinical diagnosis and rational treatment a profound knowledge of the biology of the pigmentary system is needed. Some important steps in the pathophysiology of pigmentary disorders are: melanin synthesis (eu- and/or pheomelanin), melanosome transfer, changes in melanocytes count and formation of dermal pigment. These pathogenetic mechanisms and at the same time diagnostic parameters dictate the management of pigmentary disorders. In this session on Ethnic Dermatology an overview will be given of the most important disorders of skin pigmentation (with a focus on melasma, post-inflammatory hyperpigmentation and vitiligo). Certain pearls of therapy will be presented, e.g., for Progressive Macular Hypomelanosis (PMH) and Dermatitis Papulosa Nigra. Also some attention shall be paid to psycho-social aspects.

KEYWORDS

pigmentary disorders – epidermal melanin unit – classification

The bleaching syndrome among people of color: A worldwide dermatological pathos

R.E. Hall

Michigan State University, School of Social Work, USA

Address of correspondence:

Prof. Ronald E. Hall

Michigan State University, School of Social Work

224 Baker Hall

Michigan State University

East Lansing, Michigan

USA 48824

Influenced by Western culture people of color worldwide have internalized a pathological appreciation for light skin. Travelers to Asia, India, Africa and the Americas will be struck by the various skin bleaching applications utilized by women in particular in their efforts to acquire light skin. Unmentionable, however, is the pathology among women of color whose darker skin is a dermatological manifestation of disease. The existence of such a disease is invisible to the casual observer but is immune to dispute in the aftermath of bleached light skin as the somatic norm image and hence ideal.

The imposition of Western somatic ideals i.e.: light skin upon the human social environment is universal and extends to the norms of the total non-White population including women of color. Without exception, Eurocentric ideals are an environmental force that disrupts the well-being of women of color resulting in the aforementioned disease i.e.: Bleaching Syndrome. Although the literature acknowledges racism among the list of social pathologies, amidst idealization of light skin the neglect of the Bleaching Syndrome has been all but institutionalized.¹ Greater focus on skin color would enhance the ability of dermatology and other human service professions to purge itself of Eurocentrism and the various forms of post colonial oppression. Akin to the emergence of Eurocentric cultures the idealization of light skin is an increasingly salient phenomenon as pertains to the Bleaching Syndrome. Said phenomenon has precipitated an increase in the Bleaching Syndrome among women

particularly of non-European descent. The impact of the Bleaching Syndrome is exacerbated by the social connotation of dark skin as masculinity among men.² Consequently, women of color who aspire to pathological concepts of beauty are then amenable to risks rooted in the sociological internalized via the psychological and pathologically manifested in the Bleaching Syndrome. It is clear that dermatology and other professions which serve a diversity of human well-being cannot remain viable and comprehensive if continually subsumed by increasingly extraneous Eurocentric ideals and racial nomenclature.³ Hence, in the current era, it is imperative to consider re-evaluation of disease with ontological depth. Succinctly put, comprehensive research in an era of increasing worldwide diversity will require significant modification of demographic issues.⁴

Attempts by women of color to make themselves attractive is as old as civilization itself.⁵ However, as pertains to the Bleaching Syndrome, light skin as the Eurocentric ideal of attractiveness among women of color evolved from the somatic norm image. Furthermore, among women of color, color ideals are the direct result of having been influenced and/or dominated by Europeans.⁵ Following various acts of domination vis-à-vis colonization etc., Europeans precipitated a social hierarchy intended or not to discourage any notions of merit or attractiveness attributable to those characterized by dark skin.⁶ The uppermost in beauty and thus status among women of color became those, whose features approximated that of the light skin ideal and the least being an opposite extreme.⁷ In an effort to comply, women of color had thus been imposed upon by a homogeneous racial system that is in many ways not only alien to them but, emotionally debilitating. For such a racially heterogeneous group as they, the effort to acquire light skin by women of color did not evolve without pathology. While group egocentrism on the basis of native criteria is not totally irrelevant to women of color, light skin as universal prerequisite to attractiveness is alien. Thus the sociological dynamics of skin color prevailed psychologically in women of color who internalized

light skin as ideal vis-à-vis Bleaching Syndrome. The pathological effort to acquire lighter skin via Bleaching Syndrome has exposed women of color to health risks unnecessarily.

Women of color in Pakistan aspire to light skin by bleaching themselves. One such woman is a well educated 23 year-old named Nasim Jamil.⁸ While she is young and attractive she is not at all satisfied with the way she looks. "I am not fair enough," she commented to a local news organization. She further maintains that "White is best. When you ask Pakistani ladies what their idea of an ideal woman is, they will tell you that she should have fair skin." This is fact according to Fozia Yasmin who works for the Pakistani nongovernmental organization who reported to the IRIN news organization. There are at least 50 percent of women Ms. Yasmin has encountered who have sought her out for concerns about their skin color. Her company has three practitioners in its employ who offer workshops in colleges for building self-esteem in the lives of women who dislike their skin color. "You see advertisements for skin creams everywhere you go in this country," which is not at all uncommon. As women who reside in an Islamic nation they are expected to look their best without exception while simultaneously being required to be subservient to men.⁸

Fair skin is considered an asset in India," says Rachna Gupta who is a 38-year-old part-time interior designer.⁸ Considering this about once a month, she visits her local beauty salon in south Delhi for an application of Jolen Creme Bleach. The package states that it 'lightens excess dark hair' but Rachna has it applied to her face to affect lighter skin. "It's not good for the skin," she insists, "but I still get it done because I am on the darker side and it makes me feel nice. Aesthetically, it looks nice".⁸

In Canada a 16-year-old woman of color who is a student named Grace gets up in the morning and while standing in front of the mirror is hurt by what she sees as herself.⁸ The image that is reflected in the mirrors is one which causes her to be severely depressed. Each time she resorts to the bleaching creams is an opportunity to escape her ugliness. With each application she can approach the escape from her dark skin and get closer to the idealized light-skinned Western ideal. When the cream wears off Grace is forced to acknowledge the fact that she is black. She must admit that she is undesirable to men and only by bleaching to lighten her skin can she be rescued from her fate. She believes her failure to bleach will sentence her to a life of horror and shame in her dark skin.⁸

Another woman of color named Latoya is a 17-year-old Jamaican who is determined to bleach her skin which the locals call "brownin".⁸ "Brownin" is a Jamaican term used all over the Caribbean island in reference to blacks who have light skin. Latoya applies thick layers of bleaching creams to her face despite the fact that some may contain dangerous

steroids. She is aware that the warning labels advise her that the practice of bleaching could damage her skin. Without concern she goes about daily bleaching because she is pleased with what she sees of herself. "When I walk on the streets you can hear people say, 'Hey, check out the brownin'.' It is cool. It looks pretty." This Latoya wants more than anything else. "When you are lighter, people pay more attention to you. It makes you more important".⁸

In more extreme reactions to skin bleaching African women incur increased risks to their health leading to the disruption of organ performance. "There is suspicion of an increased risk of renal failure as a result of the mercury contained in some of the products that people of color use for bleaching," according to African Dr. Doe.⁸ Unfortunately too many women of color who bleach do not seek medical help until it's too late. This has spurred an effort on the part of African doctors to promote public service announcements in hopes of educating the public to the dangers of bleaching. As per Maama Adwoa she has encountered the "stop bleaching" announcements in the media. "They say we should stop bleaching because of skin cancer and skin disease. But people don't want to listen because they don't know ...".⁸ In the end they develop such bad skin problems that they can no longer go out into the sun without risking more problems. The extent of such persons in Africa is becoming so widespread that some of the governments are beginning to exercise caution. For example in Gambia, the government has decided to outlaw all skin-bleaching products including Bu-Tone, Madonna Cream, Glo-Tone, and the American-made Ambi. They decided to be lenient on those caught with bleached skin. Furthermore officials in Europe have also begun to take issue with the practice as Denmark has also banned skin bleaching creams and soaps. Officials there have traveled to a number of local African shops and gathered up the products. Unfortunately, Tura, which is a product outlawed by Danes is still popular in Ghana and other African countries. While the business community may find these actions extreme, doctors concur that they're not without reason.⁸

To educate dermatologists about the Bleaching Syndrome will require its introduction into the mainstream of the medical and social science literature. The various pathologies associated with the Bleaching Syndrome have up to the present been all but overlooked not only as pertains to Eurocentrism but on the basis of cultural taboos among people of color. Said taboos are intended for maintaining polite professional discourse in particular where professional journals and other literature are concerned. Some of the prohibitions and taboos include an implied trivialization of racism which is little more than myth but in fact may disrupt ethnic unity and familial accord between and among the various groups of color. By disqualifying said myths from polite conversation in fact sustains the Bleaching Syndrome. The aftermath for dermatologists and

other relevant professionals then discourages intellectual paradigms such as the Bleaching Syndrome more commensurate with the post-colonial modern-day global era.

REFERENCES

1. Washington R. (1990). *Brown Racism and the Formation of a World System of Racial Stratification*. *International Journal of Politics, Culture, and Society*, 4(2), pp. 209-227.
2. Hall RE. (Winter, 1995/96). *Dark skin and the cultural ideal of masculinity*. *Journal of African American Men*. 1(3), 37-62.
3. Hall R. (2002). *Eurocentrism as Psychological Colonization: Race versus Culture in the Manufacture of "Knowledge" vis-à-vis Filipino Populations*. *Budhi*, 6(2 & 3), 257-269.
4. Whittsett D. & Whittsett, D. (1996). *Anti-black racism and its consequences: A self psychology/object relations perspective*. *Journal of Analytic Social science*, 3(4), 61-81.
5. Hall R, Livingston J. & Nahimana, C. (2006). *The implications of Cutaneo-Chroma (skin color) for Social Work Practice: An International Crisis vis-à-vis Women of Color*. *Best Practices in Mental Health*, 2(2), 58-66.
6. Hall R. (1992). *Bias among African Americans regarding skin color: Implications for Psychology practice*. *Research on Psychology Practice*, 2(4), 479-86.
7. Hall RE. (1994). *The bleaching syndrome: Light skin, psychic conflict and the domination model of western assimilation*. *The Indian Journal of Psychology*, 55(3), 405-418.
8. Hall R. (2008). (Ed.). *Racism in the 21st Century: An Empirical Analysis of Skin Color*, 25-46. New York: Springer Science.
9. Hall R. (2009). *Implications of Eurocentrism for Social Work Education: Trivialization vis-à-vis Skin Color*. *Asian Social Work and Policy Review*, 3, 175-186.

SUMMARY

Western cultures represent the social, economic, and political height of modern day mankind. For this reason they have been idealized. Germane to said idealization is the light skin of its people. Given the universal and potent influences of Western cultures including i.e.: Netherlands, Britain, France, Germany, Italy, and the U.S. people of color worldwide have internalized a pathological appreciation for alien light skin. Consequently, women of color in particular who aspire to Western con-

cepts of beauty suffer dermatological pathologies. The event of such pathologies suggests they are amenable to risks rooted in the internalized influences of Western ideals which are manifested psychologically in the Bleaching Syndrome. The pathological effort to acquire lighter skin via Bleaching Syndrome has exposed women of color to emotional and health risks unnecessarily. To treat the Bleaching Syndrome will initially require education of dermatologists by its introduction into the mainstream of medical and social science literature.

Skinbleaching, dermatologisch perspectief

H.E. Menke

Onafhankelijk dermatoloog/onderzoeker

Correspondentieadres:

Dr. H.E. Menke

E-mail: henk@hemenke.demon.nl

INLEIDING

Sommige mensen met een donkere huid streven naar een lichtere tint en passen *skinbleaching* toe, dat is het bleken van de gezonde, normale huid met chemische middelen. Dit fenomeen wordt door de Amerikaans socioloog Hall geduid als een psychosociale anomalie die samenhangt met kolonialisme, eurocentrisme en racisme.¹ Laatstgenoemde auteur is tevens van mening dat *skinbleaching* samenhangt met de existentiële betekenis van huidkleur voor mensen.² Gomes en Westerhof komen op basis van onderzoek bij Ghanese vrouwen in Amsterdam en Indiase vrouwen in Bangalore tot conclusies die vergelijkbaar zijn met de zojuist geformuleerde opvattingen van Hall.^{3,4} In dit artikel zal – in het kader van de 2nd *Surinam/Dutch conference on tropical dermatology* – het fenomeen *skinbleaching* worden bekeken vanuit Nederland door de bril van een dermatoloog. Aspecten die voor dermatologen in Nederland en in Suriname relevant worden geacht zullen aan de orde komen.

HET FENOMEEN SKINBLEACHING WERELDWIJD, IN NEDERLAND EN IN SURINAME

Skinbleaching komt wereldwijd voor. Om de huid lichter te maken wordt meestal gebruikgemaakt van hydrochinson, corticosteroïden of kwik. Soms worden mengsels gebruikt. *Skinbleaching* moet niet verward worden met het bleken van donkere vlekken (bijvoorbeeld melasma) op advies van dermatoloog of huisarts. Toch zijn er raakvlakken tussen laatstgenoemde erkende medische behandeling en *skinbleaching*. Zo is in beide gevallen hydrochinson het meest gebruikte middel. Maar er zijn verschillen: *skinbleaching* vindt veelal in het geheim plaats, in ieder geval ook buiten medeweten van officiële zorgverleners; verder worden bij *skinbleaching* genoemde producten meestal gedurende veel langere tijd en in hogere concentraties toegepast.

Het fenomeen *skinbleaching* is in de dermatologische literatuur vooral beschreven vanuit Afrika, Noord-Amerika en West-Europa. Afrikaanse publicaties zijn veelal klinisch-epidemiologisch van aard, bijvoorbeeld die van Mahé et al. uit Senegal.⁵ Europese en Amerikaanse publicaties betreffen doorgaans casereports, zoals die van Lawrence et al.⁶ Publicaties uit West-Europese landen hebben betrekking op immigranten met een donkere huidskleur die een tint lichter willen worden en hier is *skinbleaching* dus een importfenomeen. Het geringe aantal publicaties over *skinbleaching* uit Azië is zeker niet een gevolg van het weinig voorkomen hiervan in dit werelddeel. Het hangt misschien samen met – en dit is een hypothese mijnerzijds – een gebrek aan interesse van onderzoekers aldaar voor een fenomeen dat zo sterk is ingebed in het cultuurpatroon, dat het niet als bijzonder wordt gezien, terwijl men er misschien ook (emotioneel? financieel? anderszins?) belang bij heeft om er niet over te publiceren. In India bijvoorbeeld komt *skinbleaching* veel voor, wat moge blijken uit advertenties in lokale (Indiase) kranten en spaarzame publicaties in maatschappijgeoriënteerde vakbladen.⁴ Het valt op dat er geen publicaties uit Latijns-Amerika over *skinbleaching* konden worden gevonden. Enkele Braziliaanse medici en andere professionals uit dit grootste Zuid-Amerikaanse land, met wie ik hierover sprak, beweren stellig dat *skinbleaching* daar niet voorkomt, maar dat wil – onder andere door de geheimzinnigheid die dit fenomeen omhult – beslist niet zeggen dat dit ook inderdaad het geval is. In Nederland krijgen *skinbleaching* en de ongewenste bijwerkingen die hierdoor kunnen optreden, beperkte aandacht van dermatologen. Dit geldt trouwens voor veel pigmentgerelateerde aandoeningen. Naevi en melanocytaire maligniteiten vormen een uitzondering op deze regel. Uit casereports en een sociologisch onderzoek blijkt dat *skinbleaching* in Nederland vooral wordt toegepast door Ghanese vrouwen en door Hindoestaanse vrouwen afkomstig uit Suriname.^{3,7-9} In 2001 is een artikel over *skinbleaching* in *Medisch Contact* gepubliceerd om dit verschijnsel dat voortkomt uit maatschappelijke discongruenties onder de aandacht van de overheid te brengen.¹⁰ Het Ministerie van Volksgezondheid heeft dit opgepakt en onderzoeksinstituut Nivel de opdracht verstrekt om het probleem in Nederland in kaart te brengen. Helaas zijn de resultaten van

deze studie nooit neergelegd in een artikel in een vakblad. Wel is er een samenvatting gepubliceerd, onder andere op de website van het Nivel.¹¹ Het onderzoek stelt vast dat in Nederland vrouwen uit Ghana huidbleekmiddelen gebruiken en dat daar medische problemen uit voortvloeien, maar gaat voorbij aan deze problematiek bij Hindoestaanse vrouwen. Helaas is door het Nivel-onderzoek niet de onderste steen bovengehaald.

Gebruik van huidbleekmiddelen komt ook in Suriname voor. Uit een in 1999 door de Surinaamse socioloog J. Menke verrichte survey in de districten Paramaribo en Wanica in Suriname blijkt dat 18% van de vrouwen van 18 jaar en ouder chemische huidbleekmiddelen gebruikt. Hindoestaanse vrouwen blijken significant vaker huidbleekmiddelen te gebruiken dan anderen: van Hindoestaanse vrouwen onder de 26 jaar gebruikt 61% huidbleekmiddelen tegenover slechts 13% van dezelfde leeftijdsgroep van overige etnische groepen.¹² Volgens de Surinaamse antropoloog S. Gooswit die onderzoek onder de Javaanse bevolkingsgroep heeft verricht, hechten Surinaams-Javaanse vrouwen aan een lichte huidkleur. Zij hebben rituelen gerelateerd aan huidkleur uit Indonesië meegenomen naar Suriname, bijvoorbeeld het gebruik van Atal (goudgele kleurstof) bij de huwelijksceremonie, om zo een 'koninklijke kleur' te verwerven. Zij maken ook gebruik van moderne chemische bleekmiddelen, volgens Gooswit (die haar informatie heeft van Javaanse schoonheidsspecialisten in Suriname) om vlekken weg te werken en niet om een lichtere tint te verkrijgen.¹³ Maar de grens tussen het gebruik van huidbleekmiddelen om vlekken weg te werken enerzijds en om de normaal getinte huid lichter te maken anderzijds, is flinterdun. Dit blijkt uit een 'diepte-interview' van acht respondenten uit eerdergenoemde survey: aanvankelijk werd gemeld dat het huidbleekmiddel werd toegepast om vlekken weg te werken, maar tijdens het interview werd duidelijk dat uit verlangen naar een lichtere huidkleur het product ook voor *skinbleaching* werd gebruikt (persoonlijke mededeling J. Menke). Hoewel huidbleekmiddelen dus worden gebruikt in Suriname, is exogene ochronose, een pregnant ongewenst bijeffect van hydrochinon, nooit waargenomen door in Suriname werkende dermatologen (persoonlijke mededeling van de Surinaamse dermatologen R. Lai A Fat en L. Sabajo). Het voorkomen van exogene ochronose bij Hindoestaanse vrouwen uit Suriname die in Nederland wonen en het ontbreken hiervan bij vrouwen uit deze etnische groep in Suriname, is opvallend. Ter verklaring van deze paradox zou ik de gedachte willen opperen dat in Nederland, in het 'nieuwe spanningsveld van culturen en huidtinten', het huidbleken wordt geïntensifieerd, waardoor ongewenste bijwerkingen die in het land van herkomst niet worden gezien, tot expressie komen.

ONGEWENSTE BIJWERKINGEN VAN SKINBLEACHING

Ongewenste bijwerkingen van *skinbleaching* kunnen



Figuur 1. 30-jarige vrouw uit West-Afrika, woonachtig in Nederland met infraorbitale egale en deels gestippelde hyperpigmentatie met micropapels. Diagnose: histologisch bevestigde exogene ochronose.

dermatologisch en systemisch zijn, terwijl er aanwijzingen zijn dat er ook psychische schade kan optreden. Wat betreft de systemische bijwerkingen wordt volstaan met de opmerking dat door cutane absorptie van kwik en corticosteroiden ernstige schade aan inwendige organen kan worden toegebracht, bijvoorbeeld nefropathie door kwik en bijnierschorsuppressie door corticosteroiden en dat van hydrochinon wel interne schade bij proefdieren is vastgesteld, maar niet bij de mens.¹⁴ Hoewel *skinbleaching* wordt toegepast omdat er psychologisch (en ook sociaal en economisch) voordeel mee te behalen is, zou er juist psychische schade kunnen optreden. Gedetailleerde gegevens hierover zijn – door gebrek aan onderzoek – niet beschikbaar, maar voor enkele opmerkingen hierover wordt verwezen naar publicaties van Hall en van Menke et al.^{1,10} Lokale applicatie van kwik op de huid kan aanleiding geven tot overgevoelighedsreacties, hyperpigmentaties en granuloomvorming.¹⁵⁻¹⁷ Relatief veel voorkomende bijwerkingen van uitwendig toegepaste corticosteroiden zijn: huidatrofie, maskering van schimmelinfecties, periorale dermatitis, striae en teleangiëctasieën.¹⁸

Wij zullen in verband met het actuele internationale debat hierover nu ingaan op cutane bijwerkingen en positionering van hydrochinon. De ongewenste bijeffecten van dit product zijn: allergische en niet-allergische contactdermatitis, leucoderma en confetti, mogelijk vitiligo en exogene ochronose.¹⁰ Laatstgenoemde aandoening is de meest beschreven bijwerking van hydrochinon. Het is overigens ook waargenomen, hoewel zeer sporadisch, na lokale toepassing van fenol bij ulcera cruris, na oraal gebruik van antimalariamiddelen en na injectie van kinine.¹⁹ Het is mijn ervaring dat exogene ochronose door onbekendheid van de Nederlandse dermatoloog hiermee vaak niet wordt herkend. Het is een bizarre bijwerking omdat de huid donkerder wordt in plaats van lichter. Het wordt meestal in het gelaat gezien en gekenmerkt door een zwarte verkleuring die egaal kan zijn maar soms ook 'gestippeld' is (figuur 1); soms worden er dicht bij elkaar gelegen gehyperpigmenteerde micropapels gezien. De histologie is pathognomonisch, met een ontstekingsinfiltraat in de dermis en geelbruine banaanvormige schollen ter

plaatse van elastinevezels. In ernstige gevallen wordt dermale granuloomvorming gezien. Er zijn gevallen beschreven van sarcoïdose in exogene ochronoselaesies, terwijl bij sommige van deze patienten ook systemische sarcoïdose is vastgesteld.^{20, 21} Charlin et al. hebben recent dermatoscopie beschreven bij exogene ochronose: zij troffen in de laesies sterk gepigmenteerde amorfe structuren aan rond geoblitereerde follikels. In principe is hiermee een non-invasieve methode beschikbaar om de diagnose te ondersteunen.²² Er is geen effectieve behandeling voor exogene ochronose bekend.

Hydrochinon is als vrij verkrijgbaar product verboden in de Europese Unie, maar mag wel door artsen worden voorgeschreven. Westerhof en Kooyers wijzen erop dat hydrochinon op grond van theoretische overwegingen en experimenten bij proefdieren kanker bij de mens zou kunnen veroorzaken en stellen voor dit product niet meer voor te schrijven.²³ Recent zijn inderdaad de eerste twee gevallen van huidkanker tijdens gebruik van huidbleekmiddelen beschreven.²⁴ Het betreft twee Senegalese vrouwen (huidtype 6), van wie er één hiv-positief is, die minstens 15 jaar lang corticosteroiden en hydrochinon hebben geappliedeerd en een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelden op aan zonlicht blootgestelde huid. Hoewel deze gevallen als vingerwijzing geduid zouden kunnen worden, kan niet met zekerheid worden gezegd dat de carcinomen een gevolg zijn van hydrochinon, omdat er meerdere causale momenten voor carcinogenese aanwezig waren. Een epidemiologische studie onder een cohort hydrochinongebruikers met een controlegroep zou misschien een antwoord kunnen geven op de vraag of dit product inderdaad bij de mens kankerverwekkend is. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft in 2006 een monografie gepubliceerd, waarin op grond van zowel het mogelijk carcinogene effect als het veroorzaken van exogene ochronose wordt voorgesteld om vrije verkoop te verbieden van alle huidblekende producten die niet zijn goedgekeurd via een New Drug Application Process.²⁵ Dit voorstel is – misschien door forse tegenstand – anno 2010 nog niet gerealiseerd. Zo is Levitt van mening dat met slechts 22 gevallen van exogene ochronose beschreven in vijftig jaar tijd in de VS, dit geen Amerikaans probleem is. Hydrochinon dient volgens deze auteur, gezien de therapeutische waarde, niet verbannen te worden.²⁶ En dus is er (wereldwijd) behalve in (sub-Sahara) Afrika – waar gebruik van hydrochinon bij wet in veel landen van dit continent sinds het eind van de vorige eeuw verboden is – toch nog niet veel animo om hydrochinon volledig te verbannen. Maar de discussie is niet gesloten. Het advies aan de Nederlandse dermatoloog luidt dat voorzichtigheid geboden is met de toepassing van hydrochinon. Indien men het wil voorschrijven, is kortdurend gebruik aangewezen.

SLOTBESCHOUWING

De in Nederland werkende dermatoloog behoort door de veranderde demografie kennis te hebben

van de dermatologie van de donkere huid.²⁷ In het door eurocentrisme bepaald medisch onderwijs, inclusief de opleiding tot dermatoloog, wordt hieraan onvoldoende aandacht besteed. Maar gelukkig zijn er instellingen in Nederland die eraan werken om hier verandering in te brengen, waarvan nu worden genoemd: de werkgroep Tropische dermatologie van de NVDV en de afdeling Dermatologie van het AMC/UvA in Amsterdam, inclusief het hieraan gekoppelde pigmentinstituut.

Skinbleaching is een fenomeen dat voortkomt uit psychosociale en economische spanningen in een wereldgemeenschap waarvan de diverse volkeren en etnische groepen steeds inniger met elkaar verstrengeld raken. Maar het hoeft nauwelijks betoog dat hierover nog veel onduidelijk is. Additioneel multidisciplinair onderzoek is nodig om dit verschijnsel dat door geheimzinnigheid wordt omhuld, nader te definiëren. Helaas zijn er na 2003 in Nederlandse vakbladen geen publicaties meer verschenen over dit fenomeen. Met dit artikel wil ik *skinbleaching* in het belang van de mensen die nadelige gevolgen ondervinden van het 'sleutelen' aan hun natuurlijke huidkleur, weer op het bordje van de Nederlandse dermatoloog leggen.

LITERATUUR

1. Hall RE. The bleaching syndrome among people of colour: a worldwide dermatological pathos. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2010;10:601-3.
2. Hall RE. Implications of eurocentrism for social-work education: trivialization vis-à-vis skin color. *Asian Social Work and Policy Review.* 2009;3:175-86.
3. Gomes PD, Westerhof W. Het gebruik van chemische huidbleekmiddelen onder Ghanese vrouwen in Amsterdam-Zuidoost. *Tijdschrift voor Genderstudies.* 2001;4:20-33.
4. Gomes PD, Westerhof W. Het gebruik van chemische huidbleekmiddelen onder Indiase vrouwen in Bangalore. Aanzet tot verder onderzoek en discussie. *Medische Antropologie.* 2002;14:353-74.
5. Mahé A, Ly F, Aymard G, Dangou JM. Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol.* 2003;148:493-500.
6. Lawrence N, Bligard CA, Reed R, Perret WJ. Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:1207-11.
7. Menke HE, Dekker SK, Noordhoek Hegt V, Pavel S, Westerhof W. Exogene ochronosis, een weinig bekende bijwerking van hydrochinon bevattende crèmes. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136:187-90.
8. Njoo MD, Westerhof W. "Black magic woman": ochronose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2002;12:274-5.
9. Menke HE, Snels DGCM, Praag MCG van, Valk H van der, Westerhof W. Exogene ochronosis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2002;12:276-80.
10. Menke HE, Gomes PD, Lamur HE, Westerhof W. Een tintje lichter. *Medisch Contact.* 2001;56:89-91.
11. www.nieuwsbank.nl/inp/2003/09/24/r211.htm.

12. Menke J. Diversiteit en huidskleur binnen de Surinaamse samenleving. *Oso, tijdschrift voor Surinamistiek*. 2005;24:82-95.
13. Gooswit SM. Introductie van huidbleekmiddelen bij Surinaams-Javaanse vrouwen. Aspect van emancipatie. *Oso, tijdschrift voor Surinamistiek*. 2005; 24:96-105.
14. Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, et al. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol*. 2008;47:344-53.
15. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther*. 2004;17:321-7.
16. Graustern RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:1-18.
17. Lupton GP, Kao GF, Johnson FB, Graham JH, Helwig EB. Cutaneous mercury granuloma. A clinicopathologic study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:296-303.
18. Richtlijn commissie NVDV. Dermatocorticosteroiden. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2001.
19. Bruce S, Tschén JA, Chow D. Exogenous ochronosis resulting from quinine injections. *Am Acad Dermatol*. 1984;15:357-61.
20. Moche MJ, Glassman SJ, Modi D, Grayson W. Cutaneous annular sarcoidosis developing on a background of exogenous ochronosis: a report of two cases and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:399-402.
21. Jacyk WK. Annular granulomatous lesions in exogenous ochronosis are manifestations of sarcoidosis. *Am J Dermatopathol*. 1995;17:18-22.
22. Charlin R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol*. 2008;47:19-23.
23. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology-a potential health risk. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4:55-9.
24. Ly F, Kane A, Dème A, et al. Premiers cas de carcinomes épidermoïdes sur terrain de dépigmentation artificielle. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:128-31.
25. Federal Register: FDA Monograph on skin bleaching drug products for over-the-counter human use; proposed rule. 2006;167:51146-55.
26. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:854-72.
27. Menke HE, Neumann HAM. Etnische dermatologie, een nieuwe uitdaging. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2006;16:82-4.

SAMENVATTING

Skinbleaching, het bleken van normale huid met chemische middelen (hydrochinon, corticosteroiden en kwik) om een lichtere kleur te verkrijgen, komt wereldwijd voor, vooral in Afrika en Azië. Het hangt samen met eurocentrisme, racisme en kolonialisme. Het kan geduid worden als een psychosociaal verschijnsel, maar door ongewenste cutane bijwerkingen kan de dermatoloog ermee worden geconfronteerd. Het belangrijkste bijeffect van hydrochinon, het meest gebruikte bleekmiddel, is exogene ochronose. Dit wordt klinisch gekenmerkt door hyperpigmentaties en histologisch door ontstekingsinfiltraat en banaanvormige geelbruine schollen in de dermis. Het wordt in Nederland vooral gezien bij vrouwen uit Ghana en bij Hindoestaanse vrouwen uit Suriname. In Suriname wordt *skinbleaching* ook toegepast, maar exogene ochronose is daar (nog) niet vastgesteld. *Skinbleaching* is van betekenis voor de dermatoloog vanwege de cutane bijwerkingen, maar ook omdat het wijst op de existentiële betekenis van pigment voor mensen van kleur.

TREFWOORDEN

skinbleaching – hydrochinon – exogene ochronose

SUMMARY

Skinbleaching, the bleaching of normal skin with chemicals (hydroquinone, corticosteroids and mercury) in order to obtain a lighter complexion, occurs worldwide, especially in Africa and Asia. It is related to eurocentrism, colonialism and racism. It can be designated as a psycho-social phenomenon, but because of cutaneous side effects, it is important to dermatologists. The most common side effect of hydroquinone, the most widely used bleaching agent, is exogenous ochronosis. It is clinically characterized by darkening of the skin and histologically by dermal infiltrate and yellow-brown banana-shaped deposits. It is seen in the Netherlands mostly in women from Ghana and in Surinamese women from East Indian ancestry. *Skinbleaching* is also practised in Suriname, but exogenous ochronosis has so far not been reported from that country. *Skinbleaching* is important to dermatologists because of the dermatological side effects, but also because it highlights the importance of pigment to people of colour.

KEYWORDS

skinbleaching – hydroquinone – exogenous ochronosis

Behandeling van hyperpigmentaties

J.P.W. van der Veen

Dermatoloog, afdeling Huidziekten Academisch Medisch Centrum en Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. J.P.W. van der Veen

Afdeling Huidziekten AMC en

Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen

Meibergdreef 35

1105 AZ Amsterdam

E-mail: j.p.vanderveen@amc.uva.nl

Hyperpigmentaties worden veel gezien in de dermatologische praktijk, en vaak betreft het melasma of een naevoïde afwijking. Bij patiënten met een donker huidtype is er vaak sprake van postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH). Het stellen van een correcte diagnose is van belang voor een eventuele behandeling, waarbij ook de inschatting van de anatomische lokalisatie van het surplus aan melanine van belang is. Epidermaal gelegen pigment is het gevolg van een nog actieve (over)productie van melanine, en wordt gekenmerkt door een versterkte zichtbaarheid onder belichting met de woodlamp, terwijl dermaal gelegen pigment een blauwgrijze kleur geeft, welke onder woodlicht verdwijnt.

Hierbij is er geen sprake van een nog actuele (eventueel medicamenteus te remmen) overproductie van melanine en hebben 'bleekcrèmes' per definitie geen zin. Bij mensen met een zeer donkere huid is deze methode onbetrouwbaar en is een biopsie soms aangewezen voor een deugdelijk advies.

DE DONKERE HUID

In het algemeen is de diagnostiek van huidaandoeningen bij de donkere huid sterk verschillend van de in de leerboeken nog veelal dominante 'blanke' dermatologie.¹

Zo toont erytheem zich niet zozeer als roodheid maar vaak als hyperpigmentatie. Ook kent de donkere huid aandoeningen die bij de huid van personen van het Kaukasische ras niet of niet in die mate worden gezien. Behalve de al genoemde PIH kunnen hierbij genoemd worden aandoeningen als ashy-dermatose, naevus van Ota, horinaevus en dermatosis papulosa nigra. Tot de fysiologische 'hyperpigmentaties' worden bij voorbeeld gerekend de

veelvuldig voorkomende relatieve hyperpigmentaties rond de ogen en boven gewrichten.

Omdat de donkere huid op allerlei soms minieme fysische (wrijving), chemische (peelings, bleekcrèmes) en thermische (laser, elektrocoagulatie) trauma's kan reageren met voor de patiënt soms zeer storende pigmentverschuivingen, is voorzichtigheid en soms zelfs terughoudendheid geboden bij de behandeling van hyperpigmentaties. Bij elke geboden modaliteit verdient het aanbeveling een proefbehandeling op een klein, cosmetisch minder relevant huidgedeelte uit te voeren.

THERAPIE

Hyperpigmentaties kunnen afhankelijk van de diagnose behandeld worden met topicale therapie, peelings, lasers of flitslampen en uiteraard camouflage. Deze laatste optie wordt hier niet verder besproken.

Bleekcrèmes

Een groot aantal stoffen is in staat de melanogenese te remmen. De meeste van deze stoffen werken tevens irriterend, wat als voordeel heeft dat hiermee tevens een 'peelend' effect wordt bereikt, waardoor het epidermale pigment sneller wordt afgevoerd. Keerzijde is de verhoogde kans op PIH bij patiënten met een donkere huid.

Het meest effectief zijn de combinatiecrèmes welke hydrochinon, tretinoïne en een corticosteroïd bevatten, een combinatie die voor het eerst is beschreven door Kligman.

Bleekcrèmes werken alleen bij aandoeningen met een nog actieve overproductie van melanine in de epidermis. In de meeste gevallen gaat het om melasma, maar ook bij een nog niet te lang bestaande PIH kunnen dit soort crèmes (voorzichtig!) worden geprobeerd.

De behandeling is langdurig (ten minste drie maanden) en na staken van de therapie is exacerbatie meer regel dan uitzondering. Onderhoudsbehandeling ligt voor de hand, maar optimale schema's zijn nog niet voorhanden.² Bij langdurig ononderbroken gebruik van met name de 'kligmantherapie' worden vaak bijwerkingen gezien zoals overbeharing en rosacea (corticosteroïd), irritatie (hydrochinon en tretinoïne) en pigmentverschuivingen en – zeldzaam – ochronosis (hydrochinon). Er is discussie over de moge-

lijke carcinogeniciteit van hydrochinon, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit bij gecontroleerd medisch gebruik een rol speelt.³

Een groot probleem is wel de ongecontroleerde, niet-medische en veelal illegale toepassing van *skin whiteners*, zoals op grote schaal over de gehele wereld toegepast. Behalve hydrochinon worden ook corticosteroïden en kwikverbindingen op deze wijze misbruikt met mogelijk ernstige, maar nooit goed gedocumenteerde gevolgen voor de gezondheid.

Peelings

Peelings kunnen onderscheiden worden in chemische, fysische en zogenaamde kruidenpeelings. Voor pigmentproblemen wordt het meest gebruikgemaakt van stoffen die een oppervlakkig effect hebben en tot doel hebben de turnover van epidermale cellen te vergroten. Voorbeelden hiervan zijn trichloorazijnzuur, alfa-hydroxyzuur (fruitzuur), glycolzuur, resorcinol en *Jessner's solution*. Zij kunnen gebruikt worden als aanvulling op de pigmentatieremmende bleekcrèmes, maar hebben door hun niet op de oorzaak gerichte werking een beperkte waarde.

Lasers en flitslampen

Bij de behandeling van een teveel aan pigment in de huid kan gebruikgemaakt worden van specifieke pigmentlasers zoals de Q-switched Robijnlaser en van ablatieve lasers, zoals de eventueel gefractioneerde CO₂ - en de Erb Yag-laser. Ook flitslampen en eventueel elektrocoagulatie kunnen bruikbaar zijn.

De beste indicaties voor lasertherapie zijn: lentigo, naevus van Ota en de daarmee vergelijkbare naevus van Hori. Wisselende en soms slechte en/of tijdelijke resultaten worden gemeld bij de laserbehandeling van melasma, PIH en café-au-laitvlekken.

LITERATUUR

1. Veen JPW van der, Leenarts MFE, Westerhof WW. Pigmentary disorders in black skin. In: Faber WR, Hay RJ, Naafs B red. *Imported Skin Diseases*, Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2006:23-33.
2. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 962-7.
3. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Dermatol.* 2006;20:781-7.

SAMENVATTING

Hyperpigmentaties van niet-naevoïde aard worden veelal gezien bij mensen met een donker huidtype. De behandeling is niet eenvoudig, omdat verergering van de hyperpigmentaties gemakkelijk ontstaat. Epidermale hyperpigmentaties als melasma kunnen medicamenteus behandeld worden, zij het met matig en meestal tijdelijk succes.

Een aantal afwijkingen, zoals de naevus van Ota kunnen met goed resultaat gelaserd worden.

TREFWOORDEN

etnische huid – hyperpigmentatie – bleekmiddelen – lasers

SUMMARY

Non-nevoid hyperpigmentations mostly occur in dark-skinned people.

Treatment is difficult and aggravation can easily occur. Some epidermal hyperpigmentations like melasma can be treated with skin lighteners, but results, if any, are not lasting. Other hyperpigmentations like the naevus of Ota can be improved by laser treatment.

KEYWORDS

ethnic skin – hyperpigmentation – skin whiteners – lasers

Vitiligo in de donkere huid: denk niet zwart-wit!

M.D. Njoo

Dermatoloog, Vakgroep Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

Correspondentieadres:

Dr. M.D. Njoo, dermatoloog

Vakgroep Dermatologie

Ziekenhuisgroep Twente, locatie Hengelo

Geerdinksweg 141

7555 DL Hengelo (Ov.)

Telefoon: 074-2905341

Fax: 074-2905345

E-mail: m.njoo@zgt.nl

Vitiligo is een huidaandoening waarbij pigmentcellen op bepaalde delen van de huid, haren en soms ook van de slijmvliezen verdwijnen. Hierdoor ontstaan cosmetisch ontsierende, meestal symmetrisch gerangschikte gedepigmenteerde maculae van verschillende grootte en vorm. Door het ontbreken van pigment zijn de laesies uitermate gevoelig voor zonlicht. De aandoening kan op ieder leeftijd ontstaan, met een piekincidentie tussen de 10 en 30 jaar. De frequentie onder mannen en vrouwen is gelijk.¹

Vitiligo komt wereldwijd waarschijnlijk even vaak voor bij de donkere huid als bij de blanke huid, hoewel goede studies hierover ontbreken. Vooroordelen, onwetendheid, taboes, gebrek aan begrip, verwarring van vitiligo met lepra of andere infectieziekten maken deze aandoening juist voor de patiënt met een donkere huid psychosociaal een zware last. Een studie van Linthorst Homan uit 2009 bevestigde dit recentelijk nogmaals door te laten zien dat de kwaliteit van leven het meest aangetast is onder patiënten met een donkere huid.²

DIAGNOSTIEK VAN VITILIGO

Vitiligo is over het algemeen op het klinisch beeld alleen al goed te herkennen. Bij twijfel kunnen de volgende aanvullende onderzoeken worden gedaan of aangevraagd.

Woodlamp

Dit is in feite een UV-lamp met een golflengte van ongeveer 365 nm. Het staat ook bekend onder de naam *black light*. De depigmentaties bij vitiligo zullen onder een woodlamp een scherper contrast

vertonen met de normaal gepigmenteerde huiddelen. Deze verscherping van het contrast tussen laesionale en niet-laesionale huid is niet opwekbaar bij louter gehypopigmenteerde maculae. Onderzoek met de woodlamp kan tevens worden gebruikt als hulpmiddel om beginnende repigmentaties tijdens behandeling (bijvoorbeeld met smalspectrum UVB) op te sporen. Het zien van beginnende repigmentaties met de woodlamp kan zowel de patiënt(e) als de behandelaar motiveren om met de ingezette behandeling door te gaan.¹

Histologisch onderzoek

Het karakteristieke histologisch beeld van een vitiligolesie is een totale afwezigheid van melanocyten. Dit kan verder worden bevestigd door het aanvragen van speciale kleuringen op melanocyten.³ In de randen van met name actieve vitiligolesies worden soms ontstekingsinfiltraten gezien. Deze ontstekingsinfiltraten blijken een sleutelrol te spelen in de pathogenese van vitiligo.⁴

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Hoe donkerder de huid, hoe gemakkelijker vitiligo te herkennen is. Toch bestaan er een aantal valkuilen. Een aantal verschillende huidafwijkingen met hypo- of depigmentatie kunnen het klinische beeld van vitiligo simuleren. Het is belangrijk om deze huidafwijkingen van de vitiligo te onderscheiden, daar andere vormen van leukodermie op een andere wijze dan vitiligo behandeld moeten worden. Soms gelden hypopigmentaties als signaalsymptoom bij bijvoorbeeld neurocristopathiën. Deze zijn soms erfelijk en verdienen genetisch advies of verder onderzoek. Klassieke huidafwijkingen met hypo- of depigmentaties die van vitiligo onderscheiden moeten worden zijn in tabel 1 opgesomd. Deze afwijkingen komen zowel bij de blanke als bij de donkere huid voor. Sommige zijn congenitaal en zijn op dit kenmerk alleen al te onderscheiden van vitiligo. 'Congenitaal' vitiligo bestaat nog steeds niet. Vooral de verworven leukodermiën geven nog wel eens aanleiding tot diagnostische problemen. Tijdens de presentatie in Suriname zullen deze beelden uitvoeriger worden besproken. Aanvullend worden hieronder nog een aantal recente casereports over op

Congenitaal

1. Piebaldisme
2. Naevus depigmentosus
3. Naevus anaemicus
4. Waardenburgsyndroom
5. Tubereuze sclerose
6. Incontinentia pigmenti achromians
7. Albinisme

Verworven

1. Halonaevus
2. Hypopituitarisme
3. Postinflammatoire hypopigmentatie (bijvoorbeeld eczemen, psoriasis, lupus erythematosus)
4. Postinfectieuze hypopigmentatie (bijvoorbeeld lepra)
5. Pityriasis versicolor
6. Pityriasis alba
7. Hypopigmentatie na fysieke trauma (bijvoorbeeld ongeval)
8. Iatrogene hypo- of depigmentatie (bijvoorbeeld hydrochinon of cryotherapie)
9. Progressieve maculaire hypomelanose
10. Idiopathische guttate hypomelanose
11. Lichen sclerosis et atrophicus
12. Morfea
13. Sarcoïdose
14. Graft-versus-hostreactie

Tabel 1: Differentiële diagnose van vitiligo.

vitiligo gelijkende huidbeelden besproken, die zowel bij mensen met een blanke als een donkere huid kunnen optreden.

Mycosis fungoides

Mycosis fungoides (MF) presenteert zich in zeldzame gevallen met asymptomatische gehypopigmenteerde op vitiligo gelijkende maculae op het lichaam. Deze vorm van MF blijkt voornamelijk bij kinderen voor te komen. Recentelijk zijn twee interessante publicaties hierover verschenen, de ene uit Canada,⁵ de andere uit India.⁶ Het betrof twee jongens; de Canadese jongen was 8 en de Indiase 16 jaar. Opmerkelijk was dat in beide gevallen de huidafwijkingen lange tijd voor vitiligo werden aanzien. Histopathologisch onderzoek toonde uiteindelijk het beeld van MF aan. Er wordt gespeculeerd dat de melanocyten hierbij te gronde gaan door het cytotoxisch effect van de neoplastische en non-neoplastische T-cellen die in de epidermis aanwezig zijn. Binnen de vitiligolaesie is zowel een afname als een totaal ontbreken van melanocyten waargenomen in de diverse studies.^{5,6}

Leukoderma bij melanoom

De associatie tussen melanoom en vitiligo is al vele malen in de literatuur beschreven. Sommige studies hebben gesuggereerd dat het ontwikkelen van vitiligoachtige depigmentaties gerelateerd is aan een gunstige respons op adjuvante therapie bij gemetastaseerd melanoom.^{7,8} Andere auteurs beschouwden



Figuur 1. Vitiligo of melasma? Het juiste antwoord hoort u tijdens de presentatie in Suriname.

vitiligoachtige depigmentaties meer als een voorbode van uitzaaiende melanoomcellen zonder dat de prognose beïnvloed wordt.^{9,10} Het precieze mechanisme is onduidelijk, maar er wordt aangenomen dat er een immuunrespons is opgewekt die gericht is tegen melanoomgerelateerde antigenen die ook op normale melanocyten tot expressie komen. Dit is een fascinerend verschijnsel dat nieuwe aangrijpingspunten kan bieden voor toekomstige vormen van immunotherapie tegen melanoomcellen. Het laatste woord is hierover zeker nog niet gevallen.

Vitiligoachtige depigmentaties na gebruik van imiquimod

Het is langer bekend dat sommige medicamenten kunnen leiden tot (irreversibele) hypo- of depigmentaties van de behandelde huid. Een goed voorbeeld is het gebruik of misbruik van blekende preparaten die hydrochinon bevatten. Met name op de donkere huid kan deze bijwerking desastreus zijn. De laatste jaren is een aantal casereports verschenen over het ontstaan van depigmentaties na gebruik van imiquimod bij genitale wratten, zowel bij een blanke als bij een getinte huid.¹¹⁻¹³ Terwijl de genitale wratten verdwenen, ontstonden kort daarop maculeuze depigmentaties in het genitale gebied. De auteurs postuleerden dat de depigmentaties zijn veroorzaakt door destructie van melanocyten door cytotoxische T-cellen na stimulatie van antigeenpresentatie door imiquimod. Depigmentatie bij gebruik van imiquimod is ook gerapporteerd bij de behandeling van het superficiael basaalcelcarcinoom.¹⁴

Melasma of vitiligo

Regelmatig worden patiënten vanuit de eerste lijn naar de poliklinieken dermatologie doorverwezen met de vraag of er een behandeling bestaat voor vitiligo in het gezicht. Bij mensen met een huidtype III of IV dient altijd eerst goed te worden onderzocht of er niet juist sprake is van melasma in plaats van vitiligo. Zeker in gevallen waarbij het melasma al jaren bestaat, kan ook zelfs bij de patiënt(e) hierover de nodige verwarring bestaan.¹⁵ Is de witte huid afwijkend of juist normaal? Een woodlamponderzoek waarbij ook de huidgebieden onder de kleding (ter vergelijking) dienen te worden onderzocht en eventueel een huidbiopsie kunnen dan waardevolle informatie leveren (figuur 1)

CONCLUSIE

Vitiligo is een pigmentaandoening die over het algemeen klinisch goed te herkennen is. Toch is er een aantal gehypopigmenteerde maar ook gehyperpigmenteerde huidaandoeningen die twijfels kunnen zaaien over de juiste diagnose. Denk dus niet altijd zwart-wit!

LITERATUUR

1. Njoo MD. *Treatment of vitiligo. (proefschrift). Universiteit van Amsterdam. Amsterdam: Thela thesis, 2000.*
2. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Korte J de, Bos JD, Sprangers MA, Veen JP van der. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:411-20.
3. Le Poole IC, Wijngaard RM van den, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol.* 1993;100:816-22.
4. Wijngaard RMJGJ van den. *New insights in vitiligo: immunopathology (proefschrift). Universiteit van Amsterdam. Amsterdam: Thela thesis, 2001.*
5. Ngo JT, Trotter MJ, Haber RM. Juvenile-onset hypopigmented mycosis fungoides mimicking vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:230-3.
6. Das JK, Gangopadhyay AK. Mycosis fungoides with unusual vitiligo-like presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:304-6.
7. Boasberg P, Hoon D, Piro L, et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2658-63.
8. Arpaia N, Cassano N, Vena GA. Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation. *Int J Dermatol.* 2006;45:952-6.
9. Cho EA, Lee MA, Kang H, Lee SD, Kim HO, Park YM. Vitiligo-like depigmentation Associated with Metastatic Melanoma of an Unknown Origin. *Ann Dermatol.* 2009;21:178-81.
10. Kiecker F, Hofmann M, Sterry W, Trefzer U. Vitiligo-like depigmentation as a presenting sign of metastatic melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1135-7.
11. Brown T, Zirvi M, Cotsarelis G, Gelfand JM. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:715-6.
12. Senel E, Seckin D. Imiquimod-induced vitiligo-like depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:423.
13. Serrão VV, Páris FR, Feio AB. Genital vitiligo-like depigmentation following use of imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol.* 2008;18:342-3.
14. Sriprakash K, Godbolt A. Vitiligo-like depigmentation induced by imiquimod treatment of superficial basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2009;50:211-3.
15. Koorevaar M, Westerhof W. Vitiligo of melasma? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 1998;8:299-301.

SAMENVATTING

Hoewel in de donkere huid de diagnose vitiligo gemakkelijk op het klinisch beeld kan worden gesteld, bestaat er een aantal belangrijke valkuilen. In dit artikel worden de belangrijkste op vitiligo gelijkende huidbeelden besproken.

TREFWOORDEN

vitiligo – differentiële diagnose – donkere huid

SUMMARY

Although vitiligo can easily be diagnosed clinically in dark skin individuals there are some major pitfalls. In this paper, the most important vitiligo-like conditions are discussed.

KEYWORDS

vitiligo – differential diagnosis – dark skin

Progressieve maculaire hypomelanose

G.N. Relyveld

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. G.N. Relyveld

Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Afdeling Huidziekten

Plesmanlaan 121

1066 CX Amsterdam.

E-mail: g.relyveld@nki.nl

KLINISCH BEELD EN LICHAMELIJK ONDERZOEK

Progressieve maculaire hypomelanose (PMH) wordt gekarakteriseerd door matig scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae, symmetrisch gelokaliseerd, vooral op de romp, soms in het gezicht, op de billen en bovenste extremiteiten (figuur 1). Er is geen sprake van jeuk, schilfering, branderigheid of



Figuur 1. PMH bij een 18-jarige man met huidtype V.

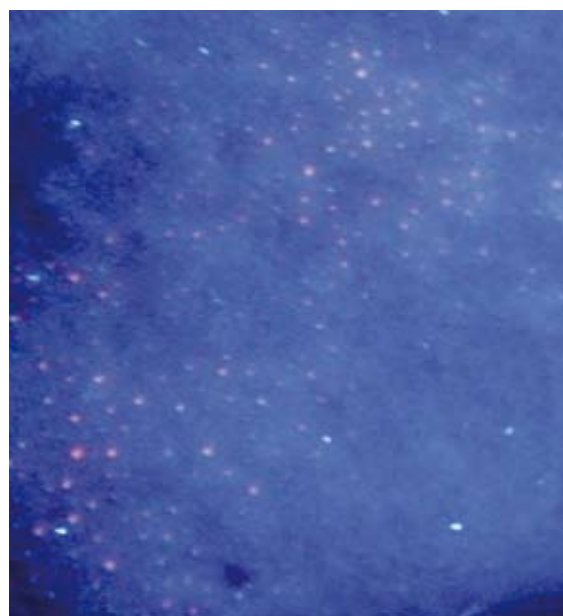
pijn. PMH kent geen inflammatoire fase. Bij belichting van de huid met de woodlamp in een donkere kamer is rode, folliculaire fluorescentie aanwezig in de aangedane huid. Deze fluorescentie is afwezig in de follikels van de aangrenzende normale huid.

De huidziekte wordt vooral gezien bij adolescente en jongvolwassen vrouwen.

ETIOLOGIE

Elektronenmicroscopisch onderzoek heeft aangetoond dat bij patiënten met huidtype V en VI de melanosomen die gevormd worden door de melanocyten in de laesionale huid van PMH-patiënten, kleinere, stadium I tot III geaggregeerde melanosomen zijn – dergelijke melanosomen komen voor in de blanke huid. De melanosomen in de normale, aangrenzende huid zijn echter grotere, stadium IV, enkelvoudige melanosomen – dergelijke melanosomen komen voor in de donkere huid.¹

Een andere belangrijke observatie is die van rode, folliculaire fluorescentie (figuur 2), zoals wordt waargenomen in de aangedane huid van PMH-patiënten.² Deze fluorescentie is een van de karakteristieken van porfyriene producerende bacteriën. Microbiologisch onderzoek van de follikels van de laesionale huid toont *P. acnes* bacteriën. Deze wor-



Figuur 2. Rode, folliculaire fluorescentie bij PMH.

Huidziekte	Klinisch beeld	Histologie van gehypopigmenteerde laesies	Aanvullende bevindingen
Progressieve maculaire hypomelanose	Symmetrisch, gehypopigmenteerde, onscherp begrensde maculae, vooral op de romp, soms op de proximale extremiteiten en in het gezicht; geen schilfering, geen jeuk	Afname van epidermaal pigment; geen afwijkingen in de dermis	Rode folliculaire fluorescentie in gehypopigmenteerde maculae bij belichting van de huid met een woodlamp in een donkere ruimte
Pityriasis versicolor	Irregulaire, gehypopigmenteerde, scherp begrensde, vaak asymmetrische maculae, meestal in de nek en op de romp; schilfering (soms na tangentiële tractie)	Afname van epidermaal pigment; sporen en hyfen in the bovenste laag van de epidermis; enig ontstekingsinfiltraat in de dermis	Positieve KOH-test; microbiologisch onderzoek laat groei van malasseziaspecies zien.
Pityriasis alba	Ovale of irregulaire gehypopigmenteerde, scherp begrensde maculae en oppervlakkige plaques; voorkeur voor het gezicht, soms in de nek en op de bovenzijde van de romp en proximale extremiteiten; fijne schilfering; in de beginfase erythemateus; jeuk kan optreden.	Discrete eczemateuze veranderingen in de epidermis en dermis met milde spongiose, hyperkeratose en parakeratose; verminderde pigmentoverdracht	Soms positieve test voor atopie
Borderline tuberculoïde lepra, borderline lepromateuze lepra	Gehypopigmenteerde maculae met wisselende symmetrie; enkele tot multipele laesies; gestoorde aanrakingszin (alleen bij tuberculoïde lepra)	Granulomateuze reactie met wisselende mononucleaire fagocyten en lymfocyten; aanwezigheid van <i>M. leprae</i> , afhankelijk van de positie in het lepraspectrum, pigmenttransferstoornis	
<i>Mycosis fungoides</i>	Circulaire of ovale gebieden van gehypopigmenteerde, scherp en onscherp begrensde gebieden op de romp en extremiteiten, zelden in het gezicht; vaak symmetrisch; wisselend sprake van jeuk	Pautiermicroabcessen; epidermotropisme van lymfocyten; mild oppervlakkig perivascuair infiltraat van lymfocyten	
Postinflammatoire hypopigmentatie	Positieve anamnese van voorafgaande huidafwijking; beperkt tot de gebieden van de primaire laesies; matig scherp tot scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae	Afname van melanine in de basale laag; soms pigment bevattende melanofagen in de dermis; soms restkenmerken van voorgaande inflammatoire dermatose	

Tabel 1. Differentiële diagnose van progressieve maculaire hypomelanose.

den niet teruggevonden in de aangrenzende interfoliculaire en normale huid.

Met behulp van de DNA-vingerafdrukmethode *amplified fragment length polymorphism* (AFLP) is deze bacterie verder geanalyseerd. Bij acht van de veertien PMH-patiënten is er sprake van een tot op heden onbekend subtype van de bacterie *Propionibacterium acnes*. Bij geen van de tien onderzochte acnepatiënten wordt dit subtype echter teruggevonden.³ Gesuggereerd wordt dat *P. acnes* een stof uitscheidt die van invloed kan zijn op de melanogenese en/of overdracht van melanosomen. Mogelijk hindert deze stof de vorming van stadium-IV-melanosomen wat leidt tot hypopigmentatie.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Voor de differentiële diagnose moet gedacht worden aan huidziekten die gepaard gaan met verworven

hypomelanose op de romp. Deze aandoeningen vallen onder te verdelen in vier groepen:

- hypomelanose veroorzaakt door inflammatoire huidziekten zoals pityriasis alba en postinflammatoire hypopigmentatie (bijvoorbeeld na atopisch eczeem, contactallergisch eczeem of psoriasis);
- hypomelanose veroorzaakt door bacteriële infecties (zoals gehypopigmenteerde maculae in borderline tuberculoïde lepra of borderline lepromateuze lepra);
- hypomelanose veroorzaakt door schimmelinfecties (zoals pityriasis versicolor en seborrhoïsch eczeem);
- hypomelanose veroorzaakt door proliferatieve neoplastische aandoeningen (zoals hypopigmentatie bij het cutaan T-cellymfoom en mycosis fungoides).

In tabel 1 staat een samenvatting van de belangrijkste verschillen tussen PMH en bovengenoemde huidziekten.

THERAPIE

Lokale therapie gericht tegen de propionibacterie bestaande uit benzoylperoxide 5%-hydrogel gecombineerd met clindamycine 1%-lotion eenmaal daags en twintig minuten UVA-fototherapie tweemaal per week gedurende een periode van twaalf weken is tot op heden de enige therapie die een langer behandelresultaat geeft dan twaalf weken.⁴

PROGNOSE

Hoewel het beeld progressief is, lijkt het na de vierde decade in remissie te gaan, aangezien het niet bij mensen van middelbare leeftijd en ouder voorkomt.

LITERATUUR

1. Relyveld GN, Dingemans KP, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:568-74.
2. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, Man P de, Menke HE. *Propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol.* 2004;140:210-4.
3. Relyveld GN, Westerhof W, Woudenberg J, Kingswijk M, Langenberg M, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Progressive macular hypomelanosis is associated with a putative *Propionibacterium* species. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1182-4.
4. Relyveld GN, Kingswijk MM, Reitsma JB, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in progressive macular hypomelanosis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:836-43.

SAMENVATTING

Progressieve maculaire hypomelanose (PMH) bestaat uit gehypopigmenteerde maculae die voornamelijk voorkomen op de romp, soms ook in het gezicht en op de extremiteiten. Het stellen van de diagnose blijkt in de praktijk vaak moeilijk en meestal wordt het verward met pityriasis alba of pityriasis versicolor. De klinische en diagnostische kenmerken van PMH worden genoemd. Daarnaast worden de verschillen tussen PMH en andere huidziekten die gepaard gaan met gehypopigmenteerde maculae op de romp besproken.

TREFWOORDEN

progressieve maculaire hypomelanose – hypopigmentatie – *Propionibacterium acnes*

SUMMARY

Progressive macular hypomelanosis (PMH) consists of hypopigmented macules seen mainly on the trunk, but can also occur on the face and on the extremities. In practice it is often difficult to diagnose and it is frequently confused with pityriasis alba or pityriasis versicolor. The clinical and diagnostic features of PMH are discussed. Furthermore the differences between PMH and other skin diseases that cause hypopigmented macules on the trunk are discussed.

KEYWORDS

Progressive macular hypomelanosis – hypopigmentation – *Propionibacterium acnes*

Elucidating the spectrum of confluent and reticulate papillomatosis, definitely not a rare dermatosis in Jamaica

M. Fitz-Henley

Kingston, Jamaica

Correspondentieadres:

Dr. M. Fitz-Henley

E-mail: mfitz@kasnet.com

Gougerot and Carteaud first described primary papillomatosis in 1927.¹ In 1932 they divided that concept into 3 groups. One of these was confluent and reticulate papillomatosis (CRP).² CRP has always been regarded as being rare in the literature but some dared to conjecture that perhaps it was just unrecognized and not as uncommon as previously thought.³⁻⁶ Up to 1963, only 39 cases were described in the literature.⁶ A good review at the Mayo Clinic in 2006 had the largest cohort in the world of 39 patients in 30 years.⁵

In Jamaica, a study of the dermatological disease spectrum by Dunwell and Rose in 2003 had the incidence of CRP being 1.45%.⁷ This was lending credence to a fact that was well known, but not published, that CRP was fairly common in Jamaica and verbally communicated to be so by colleagues across the Caribbean. In practice, it is the norm to see at least one case CRP per week and due to the recurrent nature of the condition, it would not be strange to see 2 of these 'rare' cases on some days due to its recurrent nature. Simply put, one sees more CRP than psoriasis in Jamaica.⁷

CRP is reported as beginning soon after puberty with a mean age of onset ranging from 15-21 years and a range varying from 8-10 yrs up to 32-36 years.^{5,8} The female to male ratio was said to be 2.5:1 with a 2:1 black to white ratio while others showed a male, white preponderance.^{5,8} Classical descriptions of CRP denote an eruption which presents on the mid upper trunk with papules which coalesce and become confluent in the centre and reticulate at the periphery as it goes towards the neck, shoulders and



Figure 1. Classical CRP on the back with AN.

axillae.⁹ The surface is not scaly but has a somewhat powdery (mealy) deposit.¹⁰ There are several reports of the association with acanthosis nigricans (AN) which correlate with our clinical experience as well (figure 1).⁹⁻¹¹ Some went to the extent of asserting that CRP was a form of AN or, AN is a local form of CRP.^{5,9} A relation between CRP and endocrine imbalance, diabetes mellitus, thyroid disease and obesity have been reported by some and less so in others.^{5,8,12}

The differential diagnoses include pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis, epidermal nevus, ichthyosis, acanthosis nigricans, pityriasis rubra pilaris and Darier's disease.^{5,10,13} Histology shows hyperkeratosis, papillomatosis and acanthosis.^{5,9}

The pathogenesis is largely unknown. There are familial reports and we have documented similar cases.⁶ A disorder of keratinisation has been proposed and enhanced by the response to retinoids.^{13,14} Some have questioned an association with pityrosporum orbiculare and bacteria as well as a response to staphylococcus superantigen, sebum production

or its alteration since CRP occurs in seborrhoeic areas of young adults and adolescents.^{3,12,15} A recent report implicated a previously unknown *Dietzia* strain of Actinomycete.⁴ This author now tends to favour a possible bacterial aetiology in genetically susceptible patients. This is based on the response to minocycline and a variety of unrelated antibiotics as compared to one's previous perception of an anti-inflammatory, anti-DNA and protein synthesis and thus anti-keratinisation role for minocycline.^{4,16} Maybe both mechanisms are important. This would conceive of CRP as a recurrent bacterial overgrowth equivalent to the recurrent yeast overgrowth model in pityriasis versicolor.¹⁷

The proposed criteria for diagnosing CRP in 2006 were 'scaling, brown macules and patches, part of which appear reticulated and papillomatous with involvement of the upper trunk and neck, negative fungal staining of scales, no response to antifungal treatment, and excellent response to minocycline'.⁵

There have been numerous therapies for CRP. Many reported therapies without comments as to their efficacy. Cases reportedly being so few would make large studies difficult. Selenium sulphide, sodium thiosulphate, salicylic acid had variable to no reported efficacy.¹⁶ Hydroquinone with glycolic acid, 5-fluorouracil, urea cream and radiation therapy were not useful or did not help.⁶ Miconazole and ketoconazole were said to be of benefit but steroid/imidazole combinations and itraconazole were said to be ineffective.^{15,16} Isotretinoin and etretinate were of benefit with relapses off treatment. Tretinoin had variable responses.^{13,14} In 1965, Carteaud first described the response to minocycline. Subsequent reports of minocycline doses of 50-150mg /day all worked well with recurrences from weeks to months off therapy.^{3,12,16-19} Fucidic acid, clarithromycin, erythromycin, azithromycin and cefdinir were all reported to be effective.³

For years, in Jamaica, a senior dermatologist Dr. Haddad had coined the term Streaky Lichenified Seborrhoeic Dermatitis (SLSD) to describe a variant of a seborrhoeic dermatitis-like eruption.²⁰ The skin would have streaky patches on the neck, chest and back with a lichenified pattern on the forehead (figure 2a). As the years went by and we looked at patients' notes, one realized that at times, the same patient was being diagnosed as having SLSD and yet at another visit was being called CRP (figure 2b). We often would wonder if there were blunders in the assessment until one saw patients who displayed both patterns at the same time. One would have clinically made a diagnosis of SLSD or CRP depending on the site being examined or the angle one looked at the skin. SLSD responded to the same tetracycline family of drugs as well. Eventually one had to concede that one was likely dealing with a spectrum of changes involving CRP which was not fully emphasized in the literature.



Figure 2a. SLSD (PAC) pattern on the chest.



Figure 2b. Same patient with classical CRP on the back.



Figure 3. Typical wrinkly, crinkly, streaky lesions on the neck PAC (SLSD) in a patient with CRP.

Pseudoatrophoderma colli (PAC) was first described in 1934.²⁰ It is also said to be rare with only 10-20 cases being reported mainly in females ages 14-45.^{11,22} Features include crinkled or wrinkled scaly plaques vertically arranged on the neck and upper thorax giving a striped appearance. The wrinkles can be smoothed out with stretching.⁹ The term colli was suggested to be inappropriate due to the extension of the rash to the trunk.⁹ It is now clear that at

least part of the spectrum of what was being called SLSD was really PAC (figure 3).

The intrigue regarding the spectrum of changes seen in our cases of CRP continued until one found a great paper by Kesten and James in 1957 in which CRP, PAC and AN were reviewed and discussed.⁹ The streaky eruption on the neck called PAC was discussed and thought to be a 'forme fruste' pattern of CRP. It was noted that apparently Gougerot and Carteaud had regarded the atrophic changes in CRP as 'secondary findings'.¹¹ It was thought that CRP started on the chest and spread outwards. PAC started on the neck and spread downwards. 'As each spread over the thorax in a reticulate mottled pattern with pseudoatrophic lesions they became indistinguishable'.¹¹ It was also noted (quote): 'To add to the confusion, our 5 Negro patients have, in addition to the CRP in the midline torso, what appears to be PAC'.¹¹ Therefore that perplexing co-existing pattern of PAC and CRP was being seen in the black population from 50 years ago as well, but somehow this was not being included in the modern literature even in texts relating to skin of colour.²³

Hence, we thought it was appropriate to put together a new definition of CRP combining some of the features which were already noted in the literature from the 1950s and which were also in keeping with our current clinical experience. At a meeting of the Caribbean Dermatology Association in 2006 we proposed that 'Confluent and reticulate(d) papillomatosis is a condition with a spectrum of changes. The most common feature is the classical confluent and reticulate pattern on the trunk and neck. It also encompasses a spectrum of changes which, on the face includes dry, hypo and hyperpigmented patches on the forehead, cheek, and periorally and streaky, wrinkly, atrophic-looking linear patches on the neck, chest and back traditionally called pseudoatrophoderma colli. Features of acanthosis nigricans are often present'.²⁴

One other concept is more questionable and debatable and in need of more review. When treating CRP, patients often complained that their skin looked 'bleached'. We have observed that they developed bland hypopigmented patches on the trunk resembling progressive macular hypomelanosis (PMH). So it seems, at least in our population, that PMH-like hypopigmentation can occur as a remainder after treating CRP. This finding of us suggesting at least a sort of morphological overlap between CRP and PMH needs confirmation.

Finally, we ourselves did two studies to elucidate the relation between CRP, PAC and SLSD. The first, smaller study looked at the incidence of CRP in a private practice and sought to determine if PAC and SLSD were really a part of CRP and if facial involvement was frequent in CRP. From a study of 17 patients we found the same incidence of 1% with approximately one quarter having the classical CRP pattern only, one quarter having the streaky pattern (PAC) and one half having both. A staggering 76% had facial involvement unlike the previous litera-

ture.²⁵ We acknowledged the deficiency of histology in the study.

Having established those baselines we then embarked on a study of 42 new patients over 1 year to see if these findings would hold up in a larger cohort. This was then the largest studied 1 yr series of CRP in the world to our knowledge. Only 14% had the streaky pattern (PAC) while 55% had both. Facial involvement was 66% and a quarter of the patients had seborrheic dermatitis. 12% had acanthosis nigricans.²⁵

We are left with a lot of unanswered questions and an intriguing debate in general as to the pathogenesis of these skin diseases and the possible role of micro organisms on the skin.

REFERENCES

1. Gougerot H, Carteaud A: Papillomatose pigmentée innommée. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil.* 1927;34:719-21.
2. Gougerot H, Carteaud A.: Neue formen der papillomatose. *Arch Dermatol Syphil.* 1932;165:232-67.
3. Jang HS, Oh CK, Cha JH et al. Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:652-5
4. Natarajan S, Milne D, Jones AL et al. Dietzia strain X: a newly described Actinomycete isolated from confluent and reticulated papillomatosis. *Br J Derm.* 2005;153:825-7.
5. Davis M, Weenig R, Camilleri M. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Derm.* 2006;154:287-93
6. Henning JP, de Wit RF. Familial occurrence of confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol.* 1981;117:809-10.
7. Dunwell P, Rose A. Study of the skin disease spectrum in an Afro-Caribbean population. *Int J Dermatol.* 2003;42:287-9.
8. Hamilton D, Tavafoghi V, Shafer J et al. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. Its relation to other papillomatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1980;2:401-10
9. Kesten BM, James HD. Pseudoatrophoderma colli, acanthosis nigricans, and confluent and reticular papillomatosis. *Arch Dermatol.* 1957;75:525-542.
10. Sau P, Lupton GP. Reticulated truncal pigmentation. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. *Arch Dermatol.* 1988;124:1272,1275.
11. Kauh YC, Knepp ME, Luscombe HA. Pseudoatrophoderma colli. *Arch Dermatol.* 1980;116:1181-2
12. Montemarano AD, Hengge M, Sau P et al. Confluent and reticulated papillomatosis: Response to minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:253-6.
13. Bruynzeel-Koomen CA, de Wit RF. Confluent and reticulated papillomatosis successfully treated with the aromatic tretinate. *Arch Dermatol.* 198;120:1236-7.
14. Hodge JA, Ray MC. Confluent and reticulated

- papillomatosis: Response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:654.
15. Kellet JK, MacDonald RH. Confluent and reticulate papillomatosis. *Arch Dermatol.* 1985;121:587-8.
 16. Poskitt L, Wilkinson JD. Clearance of confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Carteaud with minocycline. *Br J Dermatol.* 1993;129:351-3.
 17. Fung MA, Frieden I, LeBoit PE et al. Confluent and reticulate papillomatosis: successful treatment with minocycline. *Arch Dermatol.* 1996;132:1400-1
 18. Puig L, de Moragas JM. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: minocycline deserves trial before etretinate. *Arch Dermatol.* 1995;131:109-110.
 19. Sassolas B, Plantin P, Guillet G. Confluent and reticulated papillomatosis: treatment with minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:501-2.
 20. Haddad N. Personal communication. Reported at Caribbean Dermatology Association meetings 2001, 2006 and 2009.
 21. Becker SW, Muir KB. Pseudoatrophoderma colli: a hitherto undescribed condition. *Archives of Dermatology and Syphilology.* 1934;29:53-6
 22. Choczaj-Kukula A, Janniger K Pseudoatrophoderma Colli . *eMedicine; September 14, 2005.*
 23. Sanchez M, Lane T. Erythema chronicum perstans and related disorders. In: Kelly AP, Taylor S, editors. *Dermatology for skin of color.* USA: McGraw Hill; 2009 pp211-6.
 24. Fitz-Henley M. Confluent and reticulate papillomatosis. Caribbean Dermatology Association Annual meeting 2006, Barbados, and 2009, St. Lucia.
 25. Fitz-Henley M. Confluent and reticulate papillomatosis. Unpublished data. Caribbean Dermatology Association Annual meeting, 2009, St. Lucia.

SAMENVATTING

Bespreking van het spectrum van confluierende en reticulair papillomatosis; zeker geen zeldzame dermatose in Jamaica.

Confluierende en reticulair papillomatosis (CRP) wordt geduid als een zeldzame aandoening, maar komt in Jamaica voor bij 1% van de patiënten die een dermatoloog consulteren. De pathogenese van CRP is nog steeds onduidelijk. Het spectrum is breder dan men zich realiseert en er is een 'overlap' met pseudoatrophoderma colli, acanthosis nigricans en seborroïsch eczeem. Het effect van antibiotica uit de teracyclinengroep op CRP roept onbeantwoorde vragen op. Er is een intrigerend debat gaande over CRP en aanverwante aandoeningen, inclusief de rol van micro-organismen bij de pathogenese.

TREFWOORDEN

confluierende en reticulair papillomatosis – pseudoatrophoderma colli – Jamaica

SUMMARY

Elucidating the spectrum of confluent and reticulate papillomatosis; definitely not a rare dermatosis in Jamaica. Confluent and reticulate papillomatosis has emerged from being called a rare condition to being one which is consistently being recorded at 1% of a Caribbean dermatology practice in Jamaica. The pathogenesis still needs elucidating. The spectrum is wider than realized and there seems to be an overlap with pseudoatrophoderma colli, acanthosis nigricans and seborrheic dermatitis. We are left with a lot of unanswered questions and an intriguing debate in general as to the pathogenesis of these skin diseases and the possible role of micro organisms on the skin.

KEYWORDS

confluent and reticulate papillomatosis – pseudoatrophoderma colli – Jamaica

Leprosy and Multi Drug Treatment (MDT) regimens: Lessons of history

T. Pieters

Historian, Department Metamedica, VU medical centre, Amsterdam

*Address for correspondence:
VU medical centre
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: a.pieters@vumc.nl*

Despite the availability of a rather impressive armoury of therapeutic drugs infectious diseases are still at the top causes of morbidity and mortality. The 1960s promise and hope of the eradication of infectious diseases through antibacterial and

antiviral drugs, and vaccines, has vanished. HIV, hepatitis, malaria, tuberculosis, cholera, the flu but also leprosy pose major challenges to the public health of developing countries but also to developed countries. Ever since the triumph of bacteriology in the 1880s and modern medicine's quest for the holy grail of the 'magic bullet' doctors tend to forget that infectious diseases are fundamentally both biological and social in nature. Almost thirty years of experience with Multi Drug Treatment (MDT) in the fight against leprosy show us that understanding infectious diseases and intervening effectively in their control require an analytic lens that is also both biological and social.

Reflecties over de behandeling van leprareacties

B. Naafs

Stichting Polderma, Emmeloord/Steenwijk/Urk, Nederland; Regional Dermatology Training Centre (RDTC), Moshi, Tanzania; Instituto Lauro de Souza Lima. (ILSL), Bauru S.P., Brazilië

*Correspondentieadres:
Dr. Bernard Naafs
Gracht 15
8485 KN Munnekeburen
E-mail: benaafs@dds.nl*

INLEIDING

Lepra is een infectieuze aandoening met belangrijke immunologische aspecten. De ziekte wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*, een zuurvast staafje.¹ Na contact met de bacterie wordt deze bij patiënten met een 'innate' immuniteit onmiddellijk geëlimineerd zonder dat immunologische sporen van dit contact achterblijven.²

Bij de meeste geïnfecteerden verloopt de aandoening subklinisch en ontwikkelt zich een effectieve immuunreactie.^{2,3} Bij maximaal 30% van de geïnfecteerden treedt klinisch lepra op,⁴ variërend van één huid- of zenuwlaesie die vrij snel weer kan verdwijnen tot uitgebreide polyneuropathieën met of zonder huidafwijkingen die kunnen bestaan uit gehypopigmenteerde dan wel erythemateuze maculae en plaques (tuberculoïde, borderline tuberculoïde en midborderline lepra) of noduli en plaques meestal huidkleurig, licht erythemateus of licht gehyperpigmenteerd (borderline lepromateuze en lepromateuze lepra).

De expressie hangt af van het cellulaire immuunsysteem, dat gericht tegen *M. leprae* antigene determinanten sterk aanwezig is bij de tuberculoïde patiënt maar vrijwel afwezig bij de lepromateuze patiënt.^{2,5}

De classificatie van lepra is gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar gepubliceerd door Ridley en Jopling⁶ en de Nederlander Leiker.⁷

REACTIES

Hoewel met de huidige chemotherapie de bacteriologische behandeling van lepra geen probleem meer is – zij het dat de behandeling nog steeds relatief lang duurt – blijven de zogenaamde reac-



Figuur 1. Type-1-leprareactie; een erythemateuze plaque.

ties problemen geven.⁸ Vooral tijdens deze reacties vindt de zenuwbeschadiging plaats, die tot ernstige deformiteiten aanleiding kan geven. Om die te voorkomen is het van belang op tijd de aandoening te signaleren.

Twee reacties worden onderscheiden, de type-1-leprareactie, vroeger reversalreactie genoemd, en de type-2-leprareactie: het erythema nodosum leprosum (ENL).⁹

De type-1-reactie wordt veroorzaakt door een plotse toename van de cellulaire immuunreactiviteit tegen antigene determinanten van *M. leprae*¹⁰⁻¹² dan wel tegen identieke determinanten van de gastheer zelf.¹³ Deze reacties zijn te herkennen aan plotse toegenomen roodheid en zwelling in de laesies (figuur 1). Er kunnen nieuwe laesies ontstaan en perifere zenuwen kunnen drukpijnlijk worden met uitstralende pijnen en afname van kracht en gevoel. Deze reacties zijn zeer goed met steroïden te onder-

Prednison	of	ciclosporine a
30-40 mg per dag	of	200 mg BD
30 mg per dag	1 week	175 mg BD
25 mg per dag	1-3 weken	150 mg BD
20 mg per dag	1-6 maanden	125 mg BD
15 mg per dag	1-6 maanden	100 mg BD
10 mg per dag	2 weken	50 mg BD
5 mg per dag	2 weken	25 mg BD

Tabel 1. Behandeling van een type-1-reactie.

- artritis
- dermatitis
- episcleritis
- glomerulonefritis
- hepatitis
- iridocyclitis
- lymfadenitis
- neuritis
- orchitis
- periostitis
- peritonitis
- tendovaginitis

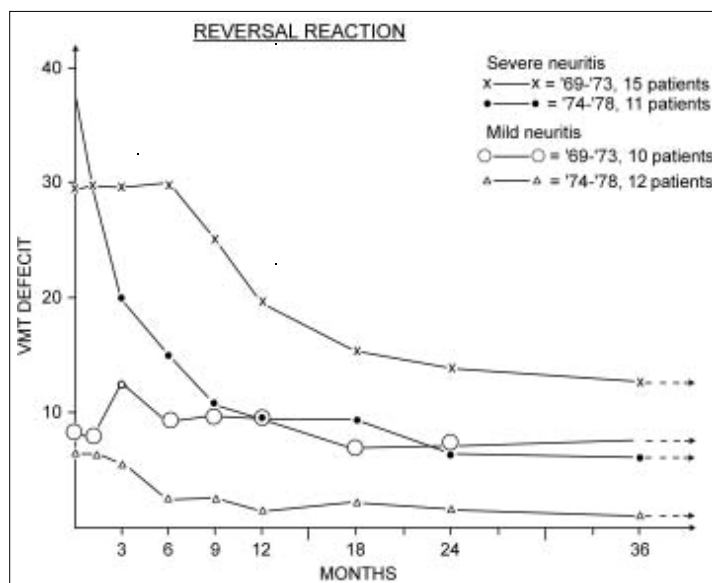
Tabel 2. Ontstekingen die kunnen optreden tijdens erythema nodosum leprosum.

drukken, maar de therapie moet wel lang genoeg gegeven worden (tabel 1), vier tot zes maanden aan paucibacillaire patiënten en tot één of zelfs tot twee jaar aan multibacillaire patiënten.^{9,14}

Deze behandeling bleek effectief, zolang de prednisolon maar in een voldoende dosering van ten minste 0,3 mg/kg gegeven werd (figuur 2). Patiënten die slecht op steroïden reageren, kunnen met ciclosporine behandeld worden.¹⁵ Een niet-adequate behandeling leidt tot blijvende zenuwbeschadiging en invaliditeit.

Helaas heeft de WHO vijftien jaar geleden de behandeling voor de leprareacties geüniformeerd; de prednisolon wordt geleverd in blisterpacks voor twaalf weken.^{16,17} Voor de type-1-reactie blijkt de therapieperiode te kort. Onmiddellijk na de therapie zijn de resultaten goed,¹⁸ maar het eindresultaat, na een jaar of langer, is zo slecht dat men concludeerde dat behandeling met steroïden eigenlijk overbodig is.^{17,19} Gelukkig gaat men in toenemende mate terug naar een langere duur van de therapie, met beter resultaat.

De type-2-leprareactie is in zijn archetype te herkennen aan het plotseling opkomen van rode pijnlijke cutane noduli (erythema nodosum leprosum, ENL) (figuur 3). Hierbij treedt vaak een temperatuurverhoging op. Ook zenuwen kunnen aangedaan worden en zijn dan drukpijnlijk. Omdat lepromateuze lepra een gegeneraliseerde infectie is, kan ENL in alle organen voorkomen (tabel 2). Het mechanisme van ENL is nog steeds onbekend.¹¹ Aangenomen wordt dat er in de weefsels een complementactivatie plaatsvindt ten gevolge van het vormen van antigeenantilichaamcomplexen.²⁰ De reactie kan intermitterend en chronisch worden. Over het alge-



Figuur 2. Verbetering bij borderlinepatiënten met neuritis gedurende een jaar follow-up. Kortdurende steroidtherapie (1969-1973) vergeleken met geïmpulgeerde therapie (1974-1979)¹⁴.



Figuur 3. Type-2-leprareactie; naast het oog erythema nodosum leprosum. Rode pijnlijke papels.

meen kan de reactie met NSAID's behandeld worden, echter in ernstige gevallen zijn thalidomide en/of steroïden geïndiceerd (tabel 3).^{9,21}

Door de WHO worden voor de type-2-leprareactie dezelfde blisterpacks geleverd als voor de type-1-reactie. Echter voor een type-2-reactie is de dosis prednisolon niet hoog genoeg en de behandelingsperiode te lang.¹⁷ Volgens De Souza-Araujo toonde Lara werkzaam in de leprakolonie Cullion in de Filippijnen in 1924 aan dat de type-2-reactie in 18,7% van de gevallen minder dan één week duurt, tot twee weken in 32,4%, drie weken in 18,6% en tot één maand in 29,3% van de gevallen.²² Negenennegentig procent is dus zonder therapie binnen één maand over. Daarom is het niet zo gek dat voor veel therapieën succes wordt opgeëist, van psychotherapie, pentoxifylline tot TNF- α -remmers. Met name ter voorkoming van ENL worden vaak de steroïden doorgebruikt, met steroïdafhankelijkheid als resultaat. Alleen hoge doseringen prednisolon remmen de inductie van ENL. Thalidomide is veel

MILDE ENL		
acetylsalicylzuur 1,5-3 g per dag of andere NSAID		
MILDE ENL MET ARTRITIS, TENDOVAGINITIS OF LYMFADENITIS		
acetylsalicylzuur 1,5-3 g per dag of een andere NSAID+ hydroxychloroquine 400-800 mg per dag of chloroquine base 300-600 mg per dag eventueel promethazine 25 mg of chloorpromazine 25 mg nocte		
ERNSTIGE ENL		
prednison	en/of	thalidomide
60-100 mg	1-3 dagen	300-400 mg
40-75 mg	1-3 dagen	200-300 mg
30-50 mg	1-3 dagen	100-200 mg
20-30 mg	1-3 dagen	50-100 mg
reductie 5 mg per dag daarna		
CHRONISCHE EN RECIDIVERENDE ENL		
naast de therapie als hierboven aangegeven voor acute episoden		
CLOFAZIMINE		
100 mg tijdens 1-3 maanden		
100 mg bd 1-6 maanden		
100 mg 1 dd gedurende 1-6 maanden		
50 mg per dag daarna		
Breng de prednisolon zo snel mogelijk terug tot 0.		
Acute aanvallen wel weer behandelen als boven		

Tabel 3. Behandeling van erythema nodosum leprosum (ENL), type-2-leprareactie.

effectiever in dit opzicht. Echter een lage dosering prednisolon in combinatie met thalidomide remt de werking van de thalidomide.²³ Van clofazimine is aangetoond dat het ook de type-2-reactie onderdrukt.²⁴ Het onderdrukt evenmin als thalidomide de type-1-reactie.

Bij patiënten met een reactie bij wie, ondanks adequate immunomodulerende therapie, een enkele zenuw blijkt te deterioreren, kan voor die zenuw een decompressieoperatie soms een oplossing bieden.²⁵ In elk geval verdwijnt vrijwel altijd de pijn. De behandeling van reacties vergt aandacht en ervaring. Naast een klinische beoordeling moet door middel van spierkrachtmetingen en gevoelstesten het beloop worden gevolgd en moet de therapie worden aangepast. Elektrofysiologisch onderzoek leverde tot voor kort weinig extra informatie.^{26,27}

Echter nieuwe elektrofysiologische technieken blijken in onderzoekssituaties wel bruikbaar. Recentelijk is aangetoond dat door registratie van de actiepotentiaal langs het verloop van een zenuw en meting van de geleidingssnelheid een type-1- en een type-2-leprareactie in de zenuw kan worden onderscheiden.²⁸ Dat is voor de prognose en de therapie van groot belang.

Helaas is serologisch noch anderszins de reactie op eenvoudige manier te vervolgen.²⁹

VERANTWOORDING

Dit artikel bevat gedeelten van en is een aanvulling op: B. Naafs: *Therapie van lepra*. *Infectieziekten Bulletin* 1998;9:193-7.

LITERATUUR

1. Hansen GA. Spedalskhedens Aarsaga. *Norsk Mag f Leagevid*. 1874;4:9 suppl:1-88.
2. Naafs B, Silva E, Vilani-Moreno F, Marcos EC, Nogueira ME, Opromolla DVA. Factors influencing the development of leprosy: An overview. (Editorial). *Int J Lepr*. 2001;69:26-33.
3. Godal T, Lofgren M, Negassi K. Immune response to M. leprae of healthy leprosy contacts. *Int J Lepr*. 1972;69:243-50.
4. Skinsness OK. Immuno-epidemiology of leprosy. *Int J Lepr*. 1975;43:145-8.
5. Godal T. Immunological aspects of leprosy - present status. *Prog Allergy*. 1978;25:211-42.
6. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity, a five group system. *Int J Lepr*. 1966;34:255-73.
7. Leiker DL. Classification of leprosy. *Lepr Rev*. 1966;37:7-15.
8. Naafs B. The treatment of leprosy. *Bulletin of the Royal Tropical Institute* 1988;313:58-78.
9. Naafs B. Treatment of reactions and nerve damage. *Int J Lepr*. 1996;64:S21-8.
10. Naafs B. Reactions in leprosy. In: Ratledge G, Stanford JL, Grange JM (eds.). *Biology of the Mycobacteria*, vol. 3. London: Academic Press, 1989; Chapter 8:359-403.
11. Naafs B. Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal. *Back to the past*. *Lepr Rev*. 2003;74:328-36.
12. Bjune G, Barnetson RStC, Ridley DS, Kronvall G. Lymphocyte transformation test in leprosy. Correlation of the response with inflammation of the lesion. *Clin Exp Immunol*. 1976;25:85-94.
13. Naafs B, Kolk AHJ, Chin A, Lien RAM, Faber WR, Dijk G van, Kuyper S, et al. Anti-Mycobacterium leprae monoclonal antibodies cross-reactive with

- human skin. An alternative explanation for the immune responses in leprosy. *J Invest Dermatol.* 1990;94:685-88.
14. Naafs B, Pearson JMH, Wheate HW. Reversal reaction: The prevention of permanent nerve damage. Comparison of short and long-term steroid treatment. *Int J Lepr.* 1979;47:7-12.
 15. Chin A, Lien RAM, Faber WR, Naafs B. Cyclosporine: A treatment in reversal reaction. *Trop Geogr Med.* 1994;46:123-4.
 16. WHO Expert committee on leprosy. Technical Report series 1998:874.
 17. Naafs B. Treatment of leprosy: science or politics? *TM&IH.* 2006;11:268-78.
 18. Bernink EH, Voskens JE. Study on the detection of leprosy reactions and the effect of prednisone on various nerves. *Lepr Rev.* 1997;68:225-32.
 19. Naafs B. Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal. Back to the past. *Lepr Rev.* 2003;74:328-36.
 20. Naafs B. Reactions: new knowledge. *Trop Geogr Med.* 1994;46:80-4.
 21. Naafs B. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns-reply. *Lepr Rev.* 2003;74: 294-5.
 22. De Souza Araujo HCA. Febro leprotica. In: *A lepra – Estudos realizados em 40 países (1924-1927). Rio de Janeiro: Trab Do Inst Oswaldo Cruz, 1929:179-83.*
 23. Shannon EJ, Sandoval F. Thalidomide inhibited the synthesis of IgM and IgG whereas Thalidomide+Dexamethasone and Dexamethasone alone acted as co-stimulants with pokeweed and enhanced their synthesis. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:487-92.
 24. Schreuder PAM, Naafs B. Chronic recurrent ENL, steroid dependant: Long-term treatment with high dose of clofazimine. *Lepr Rev.* 2003;74:386-9.
 25. Van Droogenbroeck JBA, Naafs B. Etude comparative d'une série de nerfs lépreux décomprimés chirurgicalement par rapport aux nerfs contralatéraux non-opérés. *Méd Trop.* 1977;37:771-6.
 26. Naafs B, Dagne T. Sensory testing: A sensitive method in the follow-up of nerve involvement. *Int J Lepr.* 1977;45:364-8.
 27. Naafs B, Van Droogenbroeck JBA. Décompression des névrites réactionnelles dans la lepre. Justification physiopathologique et méthodes pour en apprécier les résultats. *Méd Trop.* 1977;37:763-70.
 28. Garbino JA, Naafs B, Ura S, Salgado MH, Virmond M. Neurophysiological patterns of ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. *Lepr Rev.* 2010;81:206-15.
 29. Silva EA, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, et al. Utility of measuring serum levels of anti-PGL-1 antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. *Trop Med & Int Health.* 2007;12:1450-8.

SAMENVATTING

Lepra is een infectieuze, chronisch granulomateuze ontsteking, waarbij in het spontane verloop van de infectie en tijdens behandeling immunologische processen aanleiding kunnen geven tot ernstige beschadigingen, vooral van perifere zenuwen. Ook na de behandeling kunnen deze 'reacties' nog voorkomen. Na het staken van de protocolaire antibacteriële therapie is lepra nog niet genezen. Tussen 1975 en 1990 bestond er overeenstemming over de behandeling van deze reacties, gebaseerd op goed observeren en nauwgezet volgen van individuele patiënten. Daarna werd op basis van 'evidence based' analyse, op politieke en economische gronden tot kortere en minder intensief begeleide therapieën gekozen. Recentelijk komt men hiervan gelukkig terug.

TREFWOORDEN

lepra – reactie – reversalreactie – ENL – behandeling – geschiedenis

SUMMARY

Leprosy is an infectious, chronic granulomatous inflammatory condition. Immunological processes may cause during the spontaneous course of the infection or during treatment severe damage, particularly to peripheral nerves. These 'reactions' may also happen when anti-bacterial therapy according to protocol is discontinued. After this therapy leprosy seems not to be cured.

Between 1975 and 1990 there was a general opinion about the treatment of reactions based on careful observation and follow-up of the individual patients. Thereafter, treatment was 'evidence based' shortened and simplified for political and convenience reasons. Recently one starts to realise that the old therapies could well have been better.

KEYWORDS

leprosy – reaction – Reversal Reaction – ENL – treatment – history

Leprosy and HIV/aids co-infection

S. Talhari

*Institute of Tropical Medicine of Amazonas, Manaus,
Brazil
State University of Amazonas Faculty of Medicine,
Manaus*

*Address for correspondence:
Sinésio Talhari
Institute of Tropical Medicine of Amazonas
State University of Amazonas
Dermatology and Pathology
Av Pedro Teixeira 25
Manaus, Amazonas 69040-000
Brazil
E-mail: sinesiotalhari@terra.com.br*

According to the World Health Organization (WHO), a country is considered endemic for leprosy when presenting a prevalence rate of more than one case per 10,000 inhabitants. Following this criteria, Brazil, Nepal and Timor-Leste are the three remaining leprosy endemic countries with a population over one million.¹ In 2008, 34,296 new cases of leprosy were diagnosed in Brazil, with a detection rate of 20,52/100,000. The total number of registered patients was 45,847 and the prevalence was 2,21/10,000.² According to a recent study, the incidence of leprosy in Brazil will continue to increase in the next years.³

From 1980 through 2007, the country had registered 506,499 cases of human immunodeficiency virus (HIV) infection, with a detection rate of 17.8 cases per 100,000 individuals.^{4,5} In such scenario, it would be reasonable to expect that the geographical overlap of these two diseases would result in an increasing number of co-infected individuals. Despite the absence of regional epidemiological information, global data indicates that, contrary to the early expectations, there seems to be no significant increase in leprosy and HIV co-occurrence.⁶ Most of the larger studies on the subject were done in the early to mid-1990s, examining the rate of HIV seropositivity among leprosy patients in some areas of India,⁷ Brazil^{8,9} and African countries.¹⁰⁻¹⁷ In Brazil, five studies,¹⁸⁻²³ suggested that, in co-infected patients, each disease progresses as in single infection.

At the beginning of the Aids epidemic, it was well



Figure 1. Borderline tuberculoid Leprosy in a patient with Aids (32 CD4+ cells). Leprosy appeared few months after the beginning of antiretroviral treatment.

accepted that, if the new disease would have an impact over leprosy, it would be by boosting the number of multibacillary cases, as indeed observed for other mycobacterioses, especially tuberculosis. Another possibility was that the different incubation period for tuberculoid (2-5 years), as compared to lepromatous leprosy (5-15 years), could shift the balance towards tuberculoid disease, since patients might die of aids-related infections before manifesting lepromatous disease.^{6,24} However, five major pre-HAART African studies reported that the ratio of lepromatous/tuberculoid leprosy was not significantly affected by HIV co-infection in countries where both diseases are endemic.^{15,16,25-27} Recently, a study from Manaus, a major Brazilian city where both leprosy and HIV are endemic, indicated a higher leprosy prevalence among HIV-positive individuals when compared to the general population.²⁸

A subgroup of Aids patients may present with apparent clinical deterioration despite the T-CD4+ cell count improvement induced by highly active antiretroviral therapy (HAART). This immunopathological inflammatory phenomenon has been called



Figure 2. Borderline lepromatous leprosy in a patient with Aids. The cutaneous lesions started before antiretroviral treatment

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).²⁹ Tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex infection, cryptococcosis, histoplasmosis and other infectious and non-infectious diseases such as sarcoidosis have been associated with IRIS.³⁰ This syndrome was first associated with leprosy in 2003;³¹ since then, several cases have been reported.³²⁻⁴⁷ A case definition has been recently proposed for leprosy-associated IRIS which include the following: 1) leprosy and/or type 1 leprosy reaction (T1R) presenting within 6 months of starting HAART; 2) advanced HIV/aids infection 3) low T-CD4+ cell count before starting HAART and 4) T-CD4+ cell count increasing after HAART has been started.⁴⁸ Leprosy-associated IRIS usually develops within 6 months after initiating HAART.⁴⁸ However, there have been reports of periods longer than 10 months.^{28,39,42}

In immunocompetent individuals, tuberculoid tuberculoid (TT) leprosy have a predominant T-CD8+ suppressor-cytotoxic cell infiltrate in the mantle of the granulomas while T-CD4+ cell have been exclusively observed within the epithelioid granulomas.⁴⁹ In contrast, lepromatous lepromatous (LL) leprosy lesions showed a diffuse distribution of both T-CD8+ and T-CD4+ cells among the histiocytes, without any semblance of mantle formation.⁴⁹ An interesting aspect of the pathogenesis of leprosy in Aids patients with low T-CD4+ cell count is what has been called the granuloma paradox⁶: An apparent preservation of the ability to form granulomas among these patients,²¹ in clear contrast with what is observed in *M. tuberculosis* and HIV co-infected



Figure 3. Close-up of the lesions located on the left forearm.

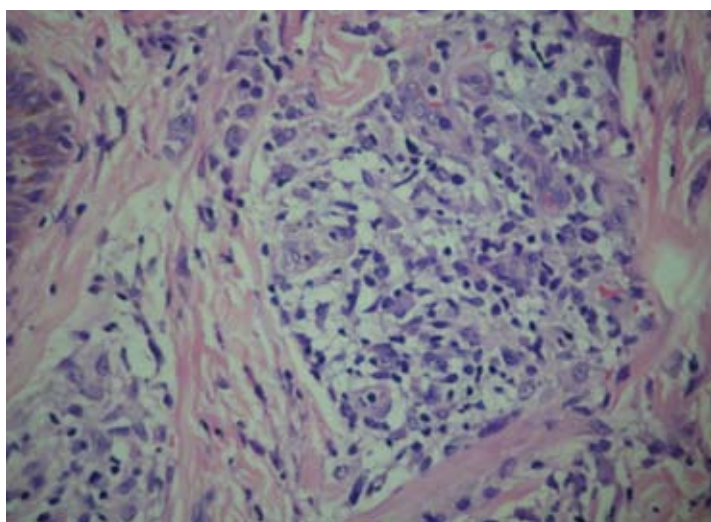


Figure 4. Presence of Virchow cells, lymphocytes and histiocytes

individuals. It has been shown that histopathological features of leprosy appear to be maintained in co-infected patients.^{20-22,50,51}

In recent reports,^{28,39,43} three patients initially diagnosed with Aids and borderline lepromatous (BL) leprosy shifted to borderline tuberculoid (BT) leprosy following initiation of HAART/multidrug therapy, indicating unstable clinical and histopathological pictures. Whether the shift was caused by IRIS or an upgrading T1R is an interesting question. The changes in the histopathological aspects of these co-infected patients were also followed. After initiating HAART and MDT, the previously seen foamy histiocytes containing numerous acid-fast bacilli were replaced by granulomas consisting of lymphocytes and epithelioid cells with scanty or no acid-fast bacilli.^{28,39,43} These findings clearly demonstrate a

true impact of HIV-infection, HAART and MDT over leprosy granulomas formation, contrasting with the granuloma paradox initially proposed,^{6,21} and reinforce the need of careful follow-up of co-infected patients so changes in clinical and histopathological findings are not missed.

The most often observed clinical form of leprosy in co-infected patients is BT.^{20,21,28,31,32,34-36,40,41,46,52-54} One particularly challenging aspect of leprosy-HIV/Aids co-infection is the correct diagnosis of neurological manifestations.⁷³ Involvement of peripheral nerve in leprosy is well known; however, in a HIV/Aids background, it may be confounded by neuropathy associated with HIV itself⁵⁵ or with stavudine and other nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors.⁵⁶ Once leprosy is defined as the cause of nerve damage, an additional challenge is to differentiate between relapse, neural IRIS and silent neuropathy. In these patients, clinical findings such as peripheral nerve enlargement, sensory loss, muscular force impairment and electroneuromyography results defined the diagnosis of leprosy.²⁸

According to published data,^{8,18-22,28,50,51} *M. leprae* and HIV co-infected patients respond to MDT as well as immunocompetent individuals, without the need for prolonged treatment courses.²⁸ As previously stated, most of the post-HAART reports of dually infected patients are of BT leprosy, often presenting for the first time with T1R.^{22,31,32,34-36,40,41} This fact poses a challenge on whether it is safe to give HAART and steroids to an immunosuppressed patient presenting Aids, leprosy and IRIS/T1R.²⁸ Moreover, co-infected patients may need prolonged steroid therapy, even after finishing MDT. Other reports show that early steroid therapy may be used in aids patients^{34,35,33,46,53} to prevent atrophic scars and disability secondary to nerve involvement.⁴³

REFERENCES

- World Health Organization. Global leprosy situation, 2008 (additional information). *Wkly Epidemiol Rec.* 2008 Dec; 83(50):459.
- Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hanseníase. 2009. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/hansenia/bases/Hansbrnet.def>. Accessed June 3, 2010.
- Penna, ML and Penna, GO. Trend of case detection and leprosy elimination in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2007 May; 12(5):647-50.
- UNAIDS/WHO. Aids epidemic update. December 2009. http://data.unaids.org:80/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf. Accessed June 3, 2010.
- Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST-AIDS. Portal informativo sobre AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis. Boletim epidemiológico AIDS. June 2008. <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS9A49113DPTBRIE.htm>. Accessed June 3, 2010.
- Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DNJ. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 350-60.
- Sekar B, Jayasheela M, Chattopadhyaya D, Anandan D, Rathinavel L, Vasanthi B, Subramanian M, Rao PS. Prevalence of HIV infection and high-risk characteristics among leprosy patients of south India; a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Dec; 62(4):527-31.
- Andrade VL, Moreira AT, Avelleira JC. Prevalence of HIV-1 in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Leprol.* 1997;10:159-63.
- Machado P, David Y, Pedroso C, Brites C, Barral A, Barral-Netto M. Leprosy and HIV infection in Bahia, Brazil. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998 Jun; 66(2):227-9.
- Leonard G, Sangare A, Verdier M, Sassou-Guesseau E, Petit G, Milan J, M'Boup S, Rey JL, Dumas JL, Hugon J, et al. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African countries and Yemen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1109-13.
- Meeran K. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy and tuberculosis in rural Zambia. *BMJ.* 1989 Feb; 298(6670):364-5.
- Pönnighaus JM, Mwanjasi LJ, Fine PE, Shaw MA, Turner AC, Oxborrow SM, Lucas SB, Jenkins PA, Sterne JA, Bliss L. Is HIV infection a risk factor for leprosy? *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991 Jun; 59(2):221-8.
- Tekle-Haimanot R, Frommel D, Tadesse T, Verdier M, Abebe M, Denis F. A survey of HTLV-1 and HIVs in Ethiopian leprosy patients. *AIDS.* 1991 Jan; 5(1):108-10.
- Orege PA, Fine PE, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P, Were M. A case control study on human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in western Kenya. *Tuber Lung Dis.* 1993 Dec; 74(6):377-81.
- Frommel D, Tekle-Haimanot R, Verdier M, Negesse Y, Bulto T, Denis F. HIV infection and leprosy: a four-year survey in Ethiopia. *Lancet.* 1994 Jul; 344(8916):165-6.
- Borgdorff MW, van den BJBorgdorff MW, van den Broek J, Chum HJ, Klokke AH, Graf P, Barongo LR, Newell JN. HIV-1 infection as a risk factor for leprosy; a case-control study in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993 Dec; 61(4):556-62.
- de Almeida AM, Roselino AM, Foss NT. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Mar; 62(1):133-5.
- de Almeida AM, Roselino AM, Foss NT. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Mar; 62(1):133-5.
- Moran CA, Nelson AM, Tuur SM, Luengu M, Fonseca L, Meyers WM. Leprosy in five human immunodeficiency virus-infected patients. *Mod Pathol.* 1995 Aug; 8(6):662-4.
- Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JA, Duppre NC, Pereira GM, Vieira LM, Moreira AL, Kaplan G, Sarno EN. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun.* 1995 May; 63(5):1848-54.
- Pereira GA, Stefani MM, Araújo Filho JA, Souza

- LC, Stefani GP, Marteli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 Nov; 71(5):679-84.
23. Schettini AP, Ribas J, Rebello PF, Ribas CB, Schettini MC. Leprosy and AIDS in the Amazon basin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996 Jun; 64(2):171-3.
24. Turk JL, Rees RJ. AIDS and leprosy. *Lepr Rev*. 1988 Sep; 59(3):193-4.
25. van den Broek J, Chum HJ, Swai R, O'Brien RJ. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1997 Jun; 65(2):203-10.
26. Munyao TM, Bwayo JJ, Owili DM, Ndinya-Achola JO, Kwasa TO, Kreiss JK. Human immunodeficiency virus- 1 in leprosy patients attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 1994 Aug; 71(8):490-2.
27. Gebre S, Saunderson P, Messele T, Byass P. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev*. 2000 Sep; 71(3):338-43.
28. Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *J Infect Dis*. 2010; 202(3):345-54.
29. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*. 2003 Apr-Jun; 5(2):67-79.
30. Huiras E, Preda V, Maurer T, Whitfeld M. Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Jul; 3(4):453-60.
31. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan; 36(1):e5-6.
32. Pignataro P, Rocha Ada S, Nery JA, Miranda A, Sales AM, Ferreira H, Valentim V, Suffys PN. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 May; 23(5):408-11.
33. Couppié P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Hélénor R, Huerre M, Sainte-Marie D, Cabié A. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*. 2004 Aug; 140(8):997-1000.
34. Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, Paglia MG, Antonucci G. Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(11-12):881-3.
35. Trindade MA, Manini MI, Masetti JH, Leite MA, Takashash MD, Naafs B. Leprosy and HIV co-infection in five patients. *Lepr Rev*. 2005; 76:162-166.
36. Narang T, Dogra S, Kaur I. Borderline tuberculoid leprosy with type I reaction in an HIV patient – a phenomenon of immune reconstitution. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2005; 73:203-205.
37. Singal A, Mehta S, Pandhi D. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV seropositive leprosy patient. *Lepr Rev*. 2006; 77:76-80.
38. Kharkar V, Bhor UH, Mahajan S, Khopkar U. Type I lepra reaction presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Jul-Aug; 73(4):253-6.
39. Talhari C, Machado PR, Ferreira LC, Talhari S. Shifting of the clinical spectrum of leprosy in an HIV-positive patient: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome? *Lepr Rev*. 2007 Jun; 78(2):151-4.
40. Deps PD, Gripp CG, Madureira BP, Lucas EA. Immune reconstitution syndrome associated with leprosy: two cases. *Int J STD AIDS*. 2008 Feb; 19(2):135-6.
41. Batista MD, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MC, Enokihara MM, Tomimori J. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar; 46(6):e56-60.
42. Martiniuk F, Rao SD, Rea TH, Glickman MS, Giovinnazzo J, Rom WN, Cabrera A, Levis WR. Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive persons. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13:1438-40.
43. Talhari C, Ferreira LC, Araújo JR, Talhari AC, Talhari S. Immune reconstitution inflammatory syndrome or upgrading type 1 reaction? Report of two AIDS patients presenting a shifting from borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy. *Lepr Rev*. 2008 Dec; 79(4):429-35.
44. Trope BM, Ribeiro LME, Piñeiro MJ, Feijó BP, Oliveira MLW. Leprosy reaction and immune reconstitution syndrome in Aids. *Hansen Int*. 2008; 33:25-33.
45. Kar HK, Sharma P, Bhardwaj M. Borderline tuberculoid leprosy with upgrading type 1 reaction in a HIV seropositive patient, after antiretroviral therapy: an Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Lepr Rev*. 2009; 80:85-88.
46. Menezes VM, Sales AM, Illarramendi X, Miranda A, Gonçalves Morgado M, Gutierrez-Galhardo MC, Nunes Sarno E, da Costa Nery JA. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. *AIDS*. 2009 Mar; 23(5):641-3.
47. Couppié P, Domergue V, Clyti E, Guedj ME, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M. Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009 May. [Epub ahead of print].
48. Deps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Oct; 102(10):966-8.
49. Modlin RL, Hofman FM, Taylor CR, Rea TH. T lymphocyte subsets in the skin lesions of patients with leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8:182-189.
50. Lamfers EJ, Bastiaans AH, Mravunac M, Rampen FH. Leprosy in the acquired immunodeficiency syn-

- drome. *Ann Intern Med.* 1987 Jul; 107(1): 111-2.
51. Kennedy C, Lien RA, Stolz E, van Joost T, Naafs B. Leprosy and human immunodeficiency virus infection. A closer look at the lesions. *Int J Dermatol.* 1990 Mar; 29(2):139-40.
 52. Carvalho KI, Maeda S, Marti L, Yamashita J, Haslett PA, Kallas EG. Immune cellular parameters of leprosy and human immunodeficiency virus-1 co-infected subjects. *Immunology.* 2008 Jun; 124(2):206-14.
 53. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutierrez-Galhardo MC, Penna ML, Sampaio EP, Kaplan g. *Public Health Rep.* 2008 Mar-Apr; 123(2):206-12.
 54. Talhari C, Matsuo C, Chrusciak-Talhari A, de-Lima-Ferreira LC, Mira M, Talhari S. Variations in leprosy manifestations among HIV-positive patients, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009 Apr; 15(4):673-4.
 55. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2001 Mar; 6(1):21-7.
 56. Ministério da Saúde. Secretária Nacional de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST-AIDS. Portal informativo sobre AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B762E0EBF-A859-4779-8A92-704EB1F3B290%7D/consensoAdulto0005c_2008montado.pdf. Accessed June 3, 2009.

Leprosy a re-emerging disease?

W.R. Faber

*Correspondentieadres:
W.R. Faber
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Huidziekten
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam*

Leprosy is regarded as a public health problem because of its capacity of causing serious permanent physical disabilities with social consequences of discrimination and stigma.

Leprosy is one of the so-called Neglected Tropical Diseases. However, it does not get as much attention as other neglected diseases.

In the last decades many changes took place in the diagnosis, treatment and management of leprosy. In 1991 the WHO declared the elimination of leprosy as a public health problem by the year 2000, which was defined as a prevalence rate of less than one case per 10.000 inhabitants. And this is based on the principle of morbidity control which means timely detection of new cases and their cure with effective chemotherapy.

And a case of leprosy was defined as a person having one or more of the following features: hypopigmented or reddish skin lesions with definite loss of sensation

- involvement of peripheral nerves
- positive skin smear for acid fast bacilli and
- who has to complete a full course of treatment

This has resulted in an enormous decrease in the number of registered leprosy patients. However, the reduction of incidence has not changed dramatically, meaning that leprosy is far from eliminated.

“This persistence adds to the list of mysteries about this ancient disease and perhaps we are failing to understand some important aspects of the disease’s natural history”.¹

Moreover, the following adjustments were made. In 1982 the following classification was introduced which was mainly based on the bacterial load: paucibacillary leprosy (PB) are the I, TT and BT patients with skin smear BI < 2 at any site, and multibacillary leprosy (MB) are the BB, BL and LL patients with skin smear BI ≥ 2 at any site.² In 1987 paucibacillary leprosy (PB) was defined

as skin smear negative I, TT and BT patient, and multibacillary leprosy (MB) as BB, BL and LL patients as well as any skin smear positive patients.³ As services for processing skin smears were not always available and also because their reliability was supposed to be doubtful the clinical classification for control programmes was introduced in 1998 which is based on the number of skin lesions. With the assumption that the number of lesions is inversely correlated with the degree of protective immunity:

- Paucibacillary single lesion leprosy: patients with one skin lesion
- Paucibacillary leprosy: patients with 2 – 5 skin lesions
- Multibacillary leprosy: patients with more than five skin lesions.⁴

Meaning that slit-skin smear examination was no longer required for classification as well as that investigation of nerve function loss lost its priority. Moreover, leprosy became integrated in the general health system. This has potentially the following advantages: sustainability, equity and accessibility, cost-effectiveness and reduction of stigma. On the other hand are the potential disadvantages: low priority to leprosy programmes, decline of knowledge and skills of health workers, inadequate supervision and monitoring, and loss of motivation. In this situation a referral system has a crucial role in the quality of the services provided for leprosy patients. But leprosy may get less attention in the medical curriculum leading to loss of expertise of medical doctors and perhaps also of dermatologists.

A few examples may show that leprosy is definitely not an “eliminated” disease.

Leprosy elimination in Greater Bombay was officially announced in July 2004 and the program was integrated with the general health services. Mass surveys were discontinued, and recently the number of BI +ve cases in the project area of Bombay Leprosy Project (BLP) shows an increasing trend. The actual numbers may be much higher, as many patients living in BLP’s project area might have sought treatment in other health facilities. (Dr Ganapati, personal communication) And the situation may not be different in other multimillion cities. As by now more than half of the World population is urbanised, and as cities in so-called developing countries are exceptionally fast growing this may be an additional difficulty for leprosy control related to big cities.

ELIMINATION INDICATORS AS USED BY THE WHO⁵

Prevalence and prevalence rate. According to the WHO The prevalence rate has dropped by 90% from 21.1 cases in 1985 to less than 1 per 10.000 inhabitants in 2000. However, in a study from Bangladesh an overall prevalence of previous undiagnosed leprosy of 15.1 per 10.000 inhabitants over 5 years of age was found which is higher than suggested by the figures of passive case detection.⁶ Also, in a study from a total population survey from a rural and an urban area in India the prevalence rate of undetected leprosy cases per 10.000 inhabitants was 5.0 (3.63 excluding single lesions) in the rural and 2.13 (1.22 excluding single lesions) in the urban area.⁷

Detection of new cases and the (new case) detection rate. The decline has by far not been as impressive, as the decline in prevalence, and the figures from the last years show that the number of new detected cases do not decrease significantly. And figures from endemic areas show that detection rate may not have decreased through the past. For instance, at the end 19th century, with regards to leprosy in Indonesia, in Java the highest prevalence was found in East Java: Soerabaia and Madoera: 0,075 – 1 %. And at this moment still 25% of all leprosy patients in Indonesia live in East Java: the majority on the Northern coast, Madoera and neighbouring islands. Although MDT was introduced in Indonesia in 1985 the case detection rate in East Java has remained essentially unchanged (personal communication Prof Indropo Agusni).

Proportion of children under 15 years among newly detected patients. This is a considered a parameter for active transmission. A wide variation is seen ranging from 1% in Argentina to 39% in the Comoros.⁸

Proportion of patients with grade 2 disabilities among newly detected patients. This can be considered to be a parameter for detection delay. It varies between 1% in Micronesia till 21% in Timor Leste, Benin and China.⁸

The MB rate can be used as a rough indicator for detection but can also be an indication for susceptibility in the population. Moreover, it are especially these patients who are infectious by spreading *M.leprae*. Also this shows a wide variation with a MB portion among newly detected patients of 30% in Micronesia till over 90% in Kenya, Sudan and the Philippines.⁸

Urbanisation may be added to the list of possible adverse factors in the elimination of leprosy as patients developing leprosy may attend a variety of medical services ranging from general health care posts to private practitioners, private dermatologists till different levels of hospitals. And it is questionable if sufficient level of expertise is maintained at all these health institutions. Also, in one study it was found that the proportion of MB+ patients was higher in the urban population.⁷

Although in general leprosy is a disease with low endemicity pockets with high endemicity remain in areas of a number of countries.⁸

Lastly, leprosy may spread to non-endemic “new” areas. Leprosy, being a disease of immigrants has recently also been diagnosed in the indigenous population in Kuwait.⁹

Altogether, there are enough reasons to consider leprosy as a possible re-emerging disease in the future.

REFERENCES

1. Fine PEM *Leprosy: what is being “eliminated”?* Bull Wld Health Org. 2007;85:2-3.
2. World Health Organisation. *Chemotherapy for leprosy control* World Health Org Tech Rep Series. 1982;675:1-33.
3. World Health Organisation. *WHO Expert Committee on leprosy* World Health Org Tech Rep Series. 1988;768:1-51.
4. World Health Organisation. *WHO Expert Committee on leprosy* World Health Org Tech Rep Series. 1998;874:1-4.
5. *How to monitor leprosy elimination in your working area* WHO 2001.
6. Moet FJ, Schuring RP, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. *The prevalence of previously undiagnosed leprosy in the general population of Northwest Bangladesh.* PLoS Negl Trop Dis 2008 Feb;27:2:e198.
7. Shetty VP, Thakar UH, D'souza E, Ghate SD, Arora S, Doshi RP, Wakade AV, Thakur DV. *Detection of previously undetected leprosy cases in a defined rural and urban area of Maharashtra, Western India.* Lepr Rev. 2009;80:22-33.
8. World Health Organisation *Fact Sheet* No 101, 2010.
9. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A, Ahmad MS, El-Khelwany M, Al-Haddad A. *Changing demography of leprosy: Kuwait needs to be vigilant.* Int J Inf Dis, In Press, Corrected Proof, Available online 8 August 2010.

Op naar een nieuwe aanpak van infecties bij patiënten met vatbaarheid voor mycobacteriële ziekten?

J.T. van Dissel¹, E. van de Vosse²

¹ Internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Moleculair bioloog, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Prof. dr. Jaap T. van Dissel, internist-infectioloog
Afdeling Infectieziekten
Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mail: j.t.van_dissel@lumc.nl

Individueen met een ernstig gestoorde cellulaire afweer, door onderliggende ziekte of gebruik van afweeronderdrukkende geneesmiddelen, zijn vatbaar voor ernstige en vaak terugkerende infecties met normaliter weinig pathogene intracellulaire micro-organismen zoals virussen, *Salmonella*, *Listeria*, en mycobacteriën. Een klein aantal onder hen heeft *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease* (MSMD) en ontwikkelt infecties met weinig pathogene niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) en *Salmonella* ten gevolge van genetische defecten in de IL-12/IFN-gamma route tot macrofaagactivatie en granuloomvorming. Deze infecties kunnen relatief onschuldig verlopen en zich beperken tot de huid waar ze een indolente NTM-infectie veroorzaken, in een huidbiopt gekenmerkt door een multibacillair beeld en beperkte granuloomvorming, maar ze kunnen ook dissemineren en foudroyant, levensbedreigend verlopen. Aan de hand van enkele voorbeelden van patiënten met een NTM-huidinfectie wordt ingegaan op de immunologische fenotypering en moleculaire diagnostiek van deze patiënten en op nieuwe ontwikkelingen in de richting van een causale behandeling van de genetische defecten. Bij MSMD-patiënten zijn mutaties beschreven in de genen die coderen voor de IL-12p40-subunit van IL-12 en IL-23 (*IL12B*), de IL-12Rbeta1-

subunit van de IL-12 en IL-23-receptor (*IL12RB1*), de IFN-gammaR1- en R2-subunits van de IFN-gammareceptor (*IFNGR1* en *IFNGR2*), en in een van de signaaltransducers van deze activatieroute: STAT1 (*STAT1*). In twee van deze genen, *IFNGR1* en *STAT1*, kunnen zowel dominante als recessieve mutaties spelen, die resulteren in zowel gedeeltelijke als complete defecten. In de andere genen zijn alleen recessieve mutaties beschreven. Een dominant negatieve mutatie in *IFNGR1*, de zogenaamde TTAA-deletie, is alleen verantwoordelijk voor bijna een kwart van alle MSMD-patiënten, en kan *de novo* ontstaan of door overerving zijn verkregen; in dit laatste geval zijn meerdere leden van het gezin aangedaan.

Niet-tuberculeuze mycobacteriële (en salmonella-) infecties bij MSMD-patiënten zijn moeilijk te behandelen en keren vaak terug. Bij patiënten met een verminderde, maar niet totaal afwezige reactiviteit op IFN-gamma, of met een defect in de IL12/23-receptor, kan toevoeging van IFN-gamma (Immunukine®) aan antimicrobiële therapie in bepaalde gevallen uitkomst bieden. Toch is de sterfte vóór het bereiken van de volwassen leeftijd bij patiënten met complete defecten in deze genen (zogenaamde *null phenotype*) hoog: bij IL-12p40 tot circa 30%; bij IL-12Rbeta1 10%; bij IFN-gammaR1 30%; bij IFN-gammaR2 50% en bij de enkeling met een STAT1-mutatie 100%. Momenteel is er nog geen effectieve causale, laat staan curatieve therapie voor MSMD. Beenmergtransplantaties zijn verricht bij een aantal van de patiënten met complete defecten maar blijken minder succesvol dan beenmergtransplantaties voor hematologische ziekten. Bij andere patiënten, vooral degenen met een complete deficiëntie van IFN-gammaR1, werd het donorbeenmerg afgestoten als gevolg van anti-hematopoëtische effecten van IFN-gamma.

Een nieuwe aanpak van MSMD betreft de correctie van de genetische defecten in het RNA van de meest betrokken afweercellen. Afhankelijk van of de muta-

tie een recessief of een dominant effect heeft, wordt een dergelijke correctie op één van de volgende wijzen bereikt:

1. Voor recessieve mutaties kan de mutatie gecorrigeerd worden door zogenaamde *exon skipping*; hierbij wordt door een geforceerde 'alternatieve *splicing*' van het RNA – door gebruik van antisense oligonucleotides (AON's) – een mRNA gecreëerd dat codeert voor een weliswaar verkort, maar nog wel functioneel eiwit.
2. In geval van een dominante mutatie wordt correctie verkregen door allelspecifieke RNA-interferentie – door gebruik van *double-strand* siRNA – met als gevolg dat selectief het RNA dat de mutatie draagt, aangeboden wordt voor intracellulaire degradatie.

In beide gevallen zijn de te corrigeren afweercellen (monocyten/macrofagen of T/NK-cellen, afhankelijk van het aangedane gen) in de bloedcirculatie aanwezig, en zijn de cellen voor experimentele manipulatie dus relatief eenvoudig te verkrijgen.

Dit onderzoek, waarvan het *proof of concept* inmiddels geleverd is, moet een aanzet zijn tot een geïndividualiseerde behandeling met als doel de defecten

bij MSMD-patiënten, tenminste tijdelijk, te corrigeren. Omdat de aanpak zowel *in vivo* als *ex vivo* kan aangewend worden, is het bovendien mogelijk om *ex vivo* opgekweekte, gecorrigeerde, en voor het relevante micro-organisme specifiek geactiveerde afweercellen aan de patiënt terug te geven om een infectie te helpen bestrijden.

LITERATUUR

- Dissel JT van, Ottenhoff THM. Van gen naar ziekte; van Interleukine-12-receptor- en Interferon- γ -receptor-I-mutaties naar niet-tuberculeuze mycobacteriële infecties en salmonellose. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:1830-2.
- Vosse E van de, Dissel JT van, Ottenhoff THM. Genetic deficiencies of innate immune signaling in human infectious disease. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9:688-98.
- Vosse E van de, Verhard EM, Paus RA de, Platenburg GJ, Deutekom JCT van, Aartsma-Rus A, et al. Antisense-mediated exon skipping to correct IL-12R $\alpha 1$ deficiency in T cells. *Blood.* 2009;113:4548-55.

Therapie van lupus erythematosus

C.J.G. Sanders

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Dhr. drs. Cornelus J.G. Sanders

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

3584CX Utrecht

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl

Patiënten met lupus erythematosus (LE) kunnen zich in de dagelijkse praktijk met sterk uiteenlopende klinische problemen presenteren. Huidziekten komen veel voor bij deze patiëntengroep en zijn regelmatig de eerste opvallende manifestatie van LE. Huidmanifestaties worden vaak onderscheiden in acute, subacute en chronische vormen met kenmerkende histopathologische afwijkingen in de vorm van een interface-dermatitis. Cutane LE zonder interface-dermatitis is bijvoorbeeld lupus tumidus of bulleuze LE.¹ Ik zal in dit artikel niet ingaan op het stellen van de diagnose, maar me concentreren op het opstellen van een therapieplan voor de individuele patiënt met cutane LE en later kort ingaan op behandelopties voor de diverse LE-subtypen.

Het voorkomen van ziekteactiviteit is beter dan het genezen en daarom maak ik een paar opmerkingen over enkele oorzaken die huidafwijkingen kunnen uitlokken of verergeren bij patiënten met LE, zoals ultraviolette (UV) straling en het gebruik van sommige medicijnen.

Het doel van de therapie is dan ook om de ontstane ontstekingsreactie in de huid af te remmen en liefst voor te zijn en op die manier het ontstaan van weefselschade zoals verlittekening van de huid (figuur 1) of verlittekenende alopecia te voorkomen.

DRUG-INDUCED LE

Bij elke patiënt met LE is het zinvol om te letten op medicijngebruik dat mogelijk in verband staat met het uitlokken van ziekteverschijnselen. *Drug-induced* LE (DILE) is de meest voorkomende iatrogeen geïnduceerde auto-immuunziekte en in de Verenigde Staten wordt geschat dat 10% van de patiënten met SLE een medicijn heeft gebruikt dat tot deze ziekteverschijnselen heeft geleid.²



Figuur 1. Chronisch discoïde lupus erythematosus met atrofie van de huid.

Er zijn meerdere mechanismen die uiteindelijk leiden tot een verlies van centrale of perifere tolerantie voor zelfantigenen en het ontwikkelen van een auto-immuunziekte. Vele medicijnen induceren de productie van autoantilichamen, maar slechts enkele veroorzaken een auto-immuunziekte. De autoantilichamen die worden gevonden tijdens medicijngebruik kunnen weer verdwijnen na het staken van het veroorzakende medicament, maar dit kan maanden tot jaren duren.

Er zijn veel medicamenten die een op LE gelijkende ziekte kunnen veroorzaken en regelmatig worden nieuwe associaties gemeld. Het antiaritmicum procainamide en het diureticum hydralazine zijn hoogrisicogeenmiddelen, maar worden niet veelvuldig meer gebruikt. Alle andere geneesmiddelen hebben slechts een laag risico voor de inductie van DILE. De klinische manifestaties van DILE wisselen vaak in ernst en uitgebreidheid. Zo kunnen patiënten

- Calciumkanaalblokkers
- Thiazidediuretica⁵
- ACE-remmers
- Terbinafine
- TNF- α -remmers
- Protonpompremmers

Tabel 1. Medicijnen die regelmatig subacute cutane lupus erythematosus induceren.

met een DILE veroorzaakt door minocycline zich presenteren met polyartritis, hepatitis (transaminasestijging) en pneumonitis. Naast antinucleaire antilichamen (ANA's) hebben ze ook vaak antineutrofiële cytoplasmatische antilichamen (ANCA's) en deze kunnen misschien als marker dienen voor individuen die meer risico hebben om deze reactie te ontwikkelen. De ernst van DILE is meestal duidelijk minder dan ziektemanifestaties die optreden bij patiënten met idiopathische SLE. De man-vrouwratio van idiopathische SLE is 1:9, terwijl bij een DILE de man-vrouwratio eerder 1:2 is en er dus relatief meer mannen een DILE doormaken.

Het onderscheid tussen DILE en idiopathische LE kan soms moeilijk te maken zijn, zowel aan de hand van de klinische symptomen als met de gevonden laboratoriumafwijkingen. In tegenstelling tot andere door medicijnen geïnduceerde bijwerkingen kan een DILE later ontstaan en soms pas na meer dan een jaar gebruik van het medicament.

Voor subacute cutane LE (SCLE) kan door diverse groepen van medicijnen worden uitgelokt (tabel 1)



Figuur 2. Subacute cutane lupus erythematosus geïnduceerd door terbinafine.

(figuur 2). Vaak zijn deze medicijnen in staat om of een lichenoïde geneesmiddelreactie en/of een fotosensitieve reactie in de huid uit te lokken.^{3,4}

Concluderend berust de verdenking op DILE bij de volgende situaties:

1. Gebruik van een verdacht medicament (meestal langer dan een maand gebruikt).
2. Klachten zoals artralgie, malaise, koorts, serositis.
3. Afwezigheid van typische symptomen die idiopathische SLE suggereren, zoals afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel of nieren.
4. ANA of anti-Ro/SSA-antilichamen kunnen aanwezig zijn. Antilichamen tegen natief DNA, Sm, RNP en hypocomplementemie pleiten mogelijk tegen DILE.
5. Huidsymptomen verbeteren vaak slechts gedeeltelijk in weken tot maanden na staken van het veroorzakende medicament. Serologische afwijkingen kunnen langer blijven bestaan.

STOPPEN MET ROKEN

Het is zinvol om patiënten te adviseren om te stoppen met roken. Roken veroorzaakt namelijk enerzijds een toegenomen ziekteactiviteit bij patiënten met SLE, en anderzijds wordt de effectiviteit van antimalariamiddelen kleiner.⁶ In een studie onder patiënten met SLE werd een verband gevonden tussen het roken van sigaretten en een actieve lupus-rash met weefselschade en verlittekening.⁷ Ofschoon het niet is aangetoond dat stoppen met roken zal leiden tot een afname van ziekteactiviteit van LE, lijkt het toch nu al zinvol om patiënten, eventueel via de huisarts, in contact te brengen met een stop-met-rokenprogramma.

FOTOPROTECTIE

Fotosensitiviteit is een van criteria voor het stellen van de diagnose SLE en aangezien het merendeel van patiënten met LE fotosensitief is, verdienen ze dan ook adviezen over zonprotectie.⁸ De anamnese van patiënten met LE betreffende eventuele fotosensitiviteit is niet betrouwbaar aangezien het twee of zelfs drie weken kan duren voordat er huidafwijkingen optreden na zonexpositie en dan is het moeilijk om een relatie hiermee te leggen. Zowel UVB- als UVA- en soms zichtbaar licht zijn in staat om huidafwijkingen te induceren of te verergeren.⁸ Er is een aantal leefregels die belangrijk zijn voor patiënten met LE. Ze kunnen een groot deel van de dagelijkse UV-straling vermijden door zich van 11.00 uur tot 15.00 uur niet aan zonlicht bloot te stellen. Het gebruik van zonnebanken wordt ont-raden om extra UV-belasting te voorkomen. Ook uit lichtbronnen die binnenshuis worden gebruikt komt UV-straling. Dit is zeker het geval bij halogeenlampen zonder glazen bedekking. Het is echter nog te vroeg om hier een duidelijke klinische relevantie aan toe te schrijven of om preventieadviezen te geven.⁹

Patiënten met LE kunnen door het dragen van kle-

ding met lange mouwen, broeken en hoofddeksele eveneens blootstelling aan UV-straling verminderen. Op de plaatsen zoals het gezicht, hals en bovenste deel van de romp en de handen kunnen ze dagelijks een zonnecrème gebruiken die zowel tegen UVA- als UVB-straling beschermt met een SPF van 15 of hoger. De hoeveelheid die wordt aangebracht moet voldoende zijn (2 mg/cm²) om adequate protectie te bieden en de frequentie is daarnaast natuurlijk afhankelijk van de duur van de expositie, de mate van transpiratie en contact met bijvoorbeeld zwembadwater en dergelijke.

BEOORDELING VAN VERSCHILLENDE BEHANDELINGEN

Om het effect van diverse behandelingen beter te kunnen evalueren is recent een voorstel gedaan voor het meten van de ziekteactiviteit bij patiënten met cutane LE.

Het betreft de *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI) die ook gevalideerd is als meetinstrument van enerzijds de weefselschade die al bestaat en anderzijds de actuele ziekteactiviteit aan de huid van patiënten met LE.¹⁰ De ziekteactiviteit wordt beoordeeld aan de hand van erytheem, schilfering/hypertrofie en niet-verlittekende alopecia, de weefselschade door middel van dyspigmentatie, verlittekening en verlittekende alopecia. De CLASI werd bestudeerd in een cohort nieuwe patiënten met LE en het bleek dat de verbetering van de huidafwijkingen onder therapie evenals de afname van pijn en jeuk goed correleerden met de daling van de CLASI-score.¹¹

Recent werd een verdere verfijning van dit meetinstrument voor cutane LE gepubliceerd namelijk de *Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (RCLASI) die in een eerste studie opzet betrouwbare intra- en interobserverbeoordelingen lieten zien.¹² De verfijning bestaat voornamelijk uit het toevoegen van een beoordelingscriterium voor onder andere lupus tumidus, waarbij oedeem en infiltratie en subcutane nodi/plaques aan de lijst zijn toegevoegd. Ook de ziekteactiviteit voor de slijmvlieslokalisaties zoals ulceratie van palatum en haarafwijkingen zoals dunne, breekbare hoofdhaaren bij een actieve SLE, worden specifiek gemaakt. Wellicht dat vergelijkende therapiestudies in de toekomst meer gebruik gaan maken van het scoren van effect aan de hand van deze meetinstrumenten.

GENEESMIDDELEN

Er zijn geen geneesmiddelen voor de behandeling van cutane LE geregistreerd.

In een recente Cochrane-review over de behandeling van discoïde LE werden uiteindelijk slechts twee studies geïncludeerd. In de eerste studie werd het therapeutisch effect vergeleken van topische therapie met een potente corticosteroïdcrème (fluocinonide 0,05%) met een zwak werkend middel (hydrocortison 1%) over een periode van zes weken. Fluocinonide liet een beter effect zien dan hydro-

cortison en lijkt effectiever in de behandeling van cutane LE. In de tweede studie werd hydroxychloroquine (400 mg/daags) vergeleken met acitretin (50 mg/daags) gedurende een periode van acht weken. Er werd een vergelijkbaar effect gevonden op de huidafwijkingen maar in de acitretingroep werden meer bijwerkingen gerapporteerd.¹³

De antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine zijn middelen van eerste keus voor de behandeling van cutane LE en ook SLE. In verband met een gunstiger bijwerkingenprofiel wordt meestal gekozen voor hydroxychloroquine.⁶

Er zijn verscheidene effecten van antimalariamiddelen die een gunstig effect zouden kunnen hebben bij LE: verlaging van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1-, IL-6- en sIL-2- receptoren, trombocytenaggregatieremming, remming van lysosomale enzymen en cytokinerelease door granulocyten, remming van granulocytenmigratie, remming van antilichaamproductie, verlaging van serumcholesterol en triglyceriden en antioxidantactiviteit. De remming van de *Toll-like*-receptor door antimalariamiddelen is waarschijnlijk een andere belangrijke manier om de activatie van het immuunsysteem te remmen in SLE.¹⁴

De dosering wordt aangepast aan het vetvrije lichaamsgewicht, ook wel *lean body*-gewicht genoemd en om dit te berekenen wordt de volgende formule gebruikt:

- *Lean body*-gewicht (mannen) = $(1,10 \times \text{gewicht(kg)}) - 128 (\text{gewicht}^2 / (100 \times \text{lengte(m)})^2)$
- *Lean body*-gewicht (vrouwen) = $(1,07 \times \text{gewicht(kg)}) - 148 (\text{gewicht}^2 / (100 \times \text{lengte(m)})^2)$

Hydroxychloroquine wordt gedoseerd $\leq 6,5$ mg/kg *lean body*-gewicht per dag en chloroquine ≤ 3 mg/kg *lean body*-gewicht per dag. Er is een dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen die zeker bij patiënten met SLE niet ondenkbeeldig zijn. Met deze dagelijkse dosering is het risico erg klein dat er retinopathie ontstaat door het gebruik van deze antimalariamiddelen. Wel is een jaarlijkse oogheelkundige controle aan te bevelen en wordt de patiënt erop gewezen dat hij contact moet opnemen bij gezichtsvelduitval, verlies van kleurenzien of andere visusstoornissen. Overige bijwerkingen van de antimalariamiddelen kunnen zijn gastro-intestinale problemen zoals misselijkheid, diarree, braken, maar ook hoofdpijn, blauwgrijze hyperpigmentatie, jeuk, urticaria, spierpijn, malaise, duizeligheid en afwijkingen in het bloedbeeld. Echter het lijkt niet noodzakelijk om routinematig laboratoriumonderzoek bij het gebruik van antimalariamiddelen te verrichten.¹⁵

Het kan zinvol zijn om te starten met hydroxychloroquine 200 mg/dag en na twee weken, als er geen gastro-intestinale bijwerkingen zijn, de dosis te verhogen naar de optimale dosis van $\leq 6,5$ mg/kg *lean body*-gewicht per dag. Het kan vier tot zes weken duren voordat er een therapeutisch effect zichtbaar wordt. Daarom is het aan te bevelen om hydroxychloroquine twee maanden te geven voordat

de klachten worden geëvalueerd. Het maximale therapeutische effect wordt soms pas na vier maanden bereikt; dus stop niet te snel wegens vermeende ineffectiviteit.

Er zijn vele vrouwen beschreven die antimalariamiddelen gebruikten tijdens hun zwangerschap. Bij hun kinderen werden geen congenitale malformaties of ontwikkelingsstoornissen aangetoond.

In een retrospectieve analyse van 26 patiënten met multifocale lupus tumidus die werden behandeld met hydroxychloroquine en chloroquine werd geen verschil in effectiviteit gevonden, maar de patiënten in de hydroxychloroquinegroep hadden duidelijk minder bijwerkingen. Het merendeel van de patiënten liet een goede tot zeer goede verbetering zien in de drie maanden dat de studie duurde.⁶

Naar aanleiding van een systematische review van de literatuur over de klinische effectiviteit en bijwerkingen van antimalariamiddelen bij SLE werd geconcludeerd dat alle patiënten met SLE antimalariamiddelen moeten gebruiken, bij voorkeur hydroxychloroquine, gedurende zeer lange tijd, ongeacht de ziekteactiviteit, ongeacht de andere medicatie en ook tijdens een eventuele zwangerschap. Er werd voldoende bewijs gevonden voor een duidelijke afname van SLE-ziekteactiviteit en mortaliteit door antimalariamiddelen.¹⁶

Glucocorticosteroiden, topicaal en systemisch

Cutane LE reageert vaak goed op therapie met glucocorticosteroiden, zowel voor lokaal als systemisch gebruik. Om een goed effect te verkrijgen is het vaak nodig om sterke of zelfs zeer sterke lokale glucocorticosteroiden te gebruiken of de systemische dosis te verhogen. Dit en het feit dat we vaak met een chronisch recidiverende ziekte te maken hebben dwingt ons om steeds korte-, middel- en langetermijnrisico-inschattingen te maken tussen potentiële bijwerkingen van de geneesmiddelen, ernst van de huidafwijkingen en het therapeutisch doel dat wordt nagestreefd. Het is belangrijk om dit steeds met de patiënten te bespreken, zoals dat ook voor andere ziekten geldt, want op deze manier zijn ze beter in staat om samen met u als behandelaar een beleid te kiezen dat past bij de gewenste verbeteringen, maar ook rekening houdt met de beperkingen van de therapie.¹⁷

Ook kunnen de glucocorticosteroiden intralaesionaal worden toegepast, bijvoorbeeld bij hyperkeratotische CDLE-afwijkingen of bij lupus-tumidusplaques waar de ontstekingsinfiltraten vaak tot in de diepe dermis reiken. Vaak wordt Kenacort A10 = 10 mg/ml gebruikt en injecteert men tussen 0,1 ml en 0,5 ml intralaesionaal. Subcutaan injecteren van een glucocorticosteroid vergroot de kans op atrofie.

In dit opzicht is het zinvol om nog een keer te herinneren aan de relatieve anti-inflammatoire werking van diverse veel gebruikte glucocorticosteroiden

(*Farmacotherapeutisch Kompas*):

Hydrocortison:	1
Prednisolon:	4
Triamcinolon:	5
Betamethason:	25

Topicale immuunresponsmodifiers

Tacrolimus (Protopic-zalf 0,1% of 0,03%)

Er bestaan casereports of kleine caseseries over de toepassing van tacrolimuszalf bij cutane LE. Bij vier patiënten met CDLE werd een goed resultaat behaald na behandeling met tacrolimuszalf 0,1%, tweemaal daags gedurende vier tot acht weken. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd.¹⁸

Deze goede respons wordt niet altijd bereikt. Zo vonden Yoshimasu et al. slechts een goede respons bij één van de vier CDLE-patiënten die werden behandeld met tacrolimus 0,1%-zalf eenmaal daags. Wel werd er vaker verbetering gezien van erytheem en oedeem zoals dat bij sommige patiënten met SLE voorkwam. Misschien dat er nog extra verbetering verwacht kan worden van tweemaal daagse applicatie van tacrolimus.¹⁹

In een retrospectieve studie werd een cohort van dertien therapieresistente patiënten met cutane LE vervolgd. Hiervan hadden elf patiënten CDLE en één respectievelijk SLE en SCLE. Ze werden allen behandeld met een combinatiepreparaat van tacrolimus 0,3% en clobetasolpropionaat 0,05%-zalf, tweemaal daags en na een gemiddelde duur van twintig maanden werd bij iedereen een verbetering gezien en bij elf patiënten zelfs een goede tot uitstekende respons. Er werden opmerkelijk genoeg, na zo'n langdurige applicatie van een zeer sterk werkend corticosteroid, geen opvallende bijwerkingen zoals teleangiëctasieën of atrofie gezien. In hoeverre de hogere concentratie van tacrolimus (0,3%) een rol speelt bij het therapeutisch effect of het verminderen van de bijwerkingen, is nog niet duidelijk.²⁰

Pimecrolimus (Elidel-zalf 1%).

Er bestaan enkele casereports over de succesvolle toepassing van pimecrolimus bij cutane LE en recent werd zelfs een gerandomiseerde dubbelblinde studie verricht met tien patiënten met CDLE-afwijkingen in het gezicht. De patiënten werden gerandomiseerd en gebruikten gedurende acht weken tweemaal daags pimecrolimus 1%-zalf of betamethason-17-valeraat 0,1%-zalf. Het therapeutisch effect werd beoordeeld aan de hand van roodheid, infiltratie en schilfering. Er werd een afname gezien van de totale klinische ziektescore van 86% en 73% voor pimecrolimus en betamethason respectievelijk en de auteurs concluderen dat pimecrolimus even effectief is als betamethason in de behandeling van CDLE in het gezicht en gezien de potentiële bijwerkingen van topicale corticosteroiden de voorkeur geniet.²¹

In een open-labelstudie werden het therapeutisch effect en de veiligheid van pimecrolimus 1%-zalf bestudeerd bij tien patiënten met CDLE. De patiënten appliceerden gedurende acht weken pimecrolimus 1%-zalf, tweemaal daags en bij alle patiënten werd een verbetering gezien van de ernst van de ontstekingsreactie in de huid, zowel in klinische parameters als met histopathologisch onderzoek van huidbiopten vóór en na beëindiging van de therapie. Ook de kwaliteit-van-levensscore, in dit geval de Skindex-29, liet een gemiddelde verbetering van

46% zien. De behandeling met pimecrolimus gaf bij vier patiënten minimale jeukklachten en bij twee patiënten mild erytheem zonder dat hiervoor een interventie nodig was.²²

Overige middelen/vitamine D

Er is tegenwoordig veel belangstelling voor vitamine-D-metabolisme en de mogelijke associatie met auto-immuunziekten. Vitamine D is betrokken bij de calcium- en bothuishouding, maar daarnaast zijn er aanwijzingen dat deze vitamine ook een rol speelt bij auto-immuunziekten. Zo werd in een grote prospectieve cohortstudie gevonden dat een hoger gebruik van vitamine-D-supplementen was geassocieerd met een kleiner risico op het ontwikkelen van reumatoïde artritis.²³

In een groep van 378 patiënten met SLE werd recent een omgekeerde associatie gevonden tussen de SLE-ziekteactiviteit en de serumvitamine-D-concentratie. De associatie was zwak, maar de auteurs geven toch aan dat ze hun patiënten reeds suppleerden met dagelijks een relatief hoge dosis van 2000 IE.²⁴

In de Verenigde Staten hebben Afro-Amerikanen een driemaal grotere kans op het ontwikkelen van SLE dan andere bevolkingsgroepen.²⁵ Deze vorm van SLE start bij deze groep ook nog eens op een jongere leeftijd en gaat gepaard met een grotere ziekteactiviteit. Een dergelijke hoge prevalentie van SLE wordt niet gezien bij bevolkingsgroepen met genetische overeenkomsten en een vergelijkbare huidskleur zoals in West-Afrika. Een mogelijke oorzaak is gelegen in een lageserumvitamine-D-concentratie als gevolg van de gepigmenteerde huid en het gebrek aan zonexpositie in de Verenigde Staten.²⁵ Tevens adviseren we patiënten om consequente fotoprotectie toe te passen door middel van leefregels, beschermende kleding en zonnecrèmes om eventuele exacerbaties te voorkomen.

Bij patiënten met LE, een gepigmenteerde huid en beperkte zonexpositie is het raadzaam om de serumvitamine-D-concentratie te bepalen en eventueel suppletieadviezen te geven.

Dapson

In de literatuur wordt dapson specifiek vermeld voor bulleuze SLE en LE-geassocieerde vasculitis. Soms kan het een indicatie zijn voor andere subtypen van LE die onvoldoende reageren op antimalariamiddelen.

Een milde hemolytische anemie en methemoglobinemie treden altijd op en maken soms dosisaanpassingen nodig. Het dapsonhypersensitiviteitsyndroom is zeldzaam en gaat gepaard met koorts, malaise, geneesmiddelen-eruptie en hepatitis.

Retinoiden

Etretinaat en isotretinoïne zijn mogelijk effectief bij hyperkeratotische plaques, zoals die kunnen voorkomen bij hypertrofische DLE.

Thalidomide/lenalidomide

Er bestaat een indicatie voor deze therapie bij therapieresistente cutane LE. Let op teratogeniciteit, neu-

ropathie en ernstige vermoeidheid als bijwerkingen. Start thalidomide in lage doses bijvoorbeeld 50 of 100 mg daags en verhoog de dosis geleidelijk. De ervaring met lenalidomide is beperkt tot een aantal casereports onder andere met therapieresistente CDLE waarbij een partiële respons werd gezien met als opvallende bijwerking de neutropenie.²⁶

Methotrexaat

Methotrexaat is mogelijk effectief bij diverse vormen van cutane LE, zoals DLE en SCLE. De aanbevolen startdosis is tussen 7,5 mg tot 15 mg per week en afhankelijk van effect en bijwerkingen moet de dosis worden aangepast.

Azathioprine, ciclosporine, clofazimine en sulfasalazine

Azathioprine 2-2,5 mg/kg wordt vaak in combinatie met prednisolon gegeven en heeft diverse bijwerkingen, onder andere remming van diverse cellijnen. Voor ciclosporine, clofazimine en sulfasalazine wordt sporadisch succes gemeld met deze therapie in de literatuur.

Mycofenolaatmofetil/mycophenolzuur

In een pilotstudie werden tien patiënten met SCLE geïncludeerd die refractair waren tegen ten minste één standaardtherapeutisch middel. Ze werden behandeld met enteric-coated mycophenolzuur 1440 mg daags gedurende drie maanden. De ziekteactiviteit gemeten met de CLASI nam af van 10,8 bij aanvang tot 2,9 aan het einde van de studie. Er waren geen ernstige bijwerkingen. Hiermee is dit middel zeker een alternatief voor cutane LE zoals dat ook geldt voor nefritis bij SLE.²⁷

Fumaraten

In dit tijdschrift beschreven Fallah-Arani et al. een jonge vrouw met SLE en discoïde huidafwijkingen die therapieresistent was na onder andere behandeling met prednisolon en ciclosporine. Aansluitend werd ze behandeld met fumaraten in combinatie met een lage dosis prednisolon met goede respons en zonder bijwerkingen voor de patiënte. Hiermee bleven de huidafwijkingen meer dan een jaar in remissie.²⁸

LASERBEHANDELING

Naast de medicamenteuze therapie worden er soms ook andere therapie-modaliteiten ingezet zoals de *pulsed dye laser*. In een groep van twaalf patiënten met therapieresistente CDLE werd een duidelijke afname gezien van CLASI-activiteit na behandeling met de *pulsed dye laser*. De behandeling werd goed verdragen met slechts minimale bijwerkingen in de vorm van pijn en het cosmetisch resultaat werd als ruim voldoende beschouwd.²⁹

Patiënten met cutane LE worden na het uitsluiten van uitlokkende medicatie, het geven van adviezen over zonprotectie en het stoppen met roken vaak behandeld met antimalariamiddelen gedurende lange tijd en daarnaast met lokale therapie met

topicale glucocorticosteroiden of topicale immuun-responsmodifiers die op de huidafwijkingen en het individu zijn afgestemd.

LITERATUUR

- Callen JP. Cutaneous Lupus Erythematosus: a personal approach to management. *Australasian J Dermatol*. 2006;47:13-27.
- Chang C, Gershwin ME. Drugs and Autoimmunity. A contemporary review and a mechanistic approach. *J Autoimmunity*. 2010;34:266-75.
- Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:65-70.
- Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced Lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2009;18:935-40.
- Duinen KF van, Kardaun SH. Subacute cutane lupus erythematosus door hydrochloorthiazide. *Ned T Dermatol Venereol*. 2008;18:363-6.
- Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145:316-9.
- Turchin I, Bernatsky S, Clarke AE, St-Pierre Y, Pineau CA. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:2691-3.
- Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol*. 2003;149:131-7.
- Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev*. 2009;8:320-4.
- Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125:889-94.
- Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2008;144:173-80.
- Kuhn A, Amler S, Beissert S, Böhm M, Brehler R, Ehrchen J, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): A modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;163:83-92.
- Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD002954.
- Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum*. 2006;54:3068-70.
- Kalajian AH, Callen JP. Myopathy induced by anti-malarial agents: the relevance of screening muscle enzyme levels. *Arch Dermatol*. 2009;145:597-600.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8.
- Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:48-59.
- Sugano M, Shintani Y, Kobayashi K, Sakakibara N, Isomura I, Morita A. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. *J Dermatol*. 2006;33:887-91.
- Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol*. 2002;12:50-2.
- Madan V, August PJ, Chalmers RJ. Efficacy of topical tacrolimus 0.3% in clobetasol propionate 0.05% ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus: a cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:27-30.
- Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, Eskandari F. Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:776-80.
- Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gómez F, Hernández-Torres M, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1564-8.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72-7.
- Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1155-7.
- Friedman AW, Alarcón GS, McGwin G Jr, Straaton KV, Roseman J, Goel N, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. LUMINA Study Group. *lupus in minority populations, nature versus nurture*. *Arthritis Care Res*. 1999;12:256-66.
- Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z, Okawa J, Rose M, Rosenbach M, et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009;145:303-6.
- Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156:1321-7.
- Fallah-Arani S, Hagen PM van, Vilder HC de, Thio HB. Systemische lupus erythematosus: succesvolle

behandeling met fumaraten? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2008;18:293-4.
29. Erceg A, Bovenschen HJ, Kerkhof PC van de Jong

EM de, Seyger MM. *Efficacy and safety of pulsed dye laser treatment for cutaneous discoid lupus erythematosus.* *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:626-32.

SAMENVATTING

Patiënten met lupus erythematosus hebben regelmatig huidmanifestaties die zich uiteten in acute, subacute en chronische vormen. Er wordt veel nadruk gelegd op het voorkomen van problemen en daarom zijn adviezen over zonprotectie nog steeds belangrijk. Hierbij is het ook zinvol om bij risicopatiënten de serumconcentratie van vitamine D te bepalen en indien nodig vitamine D te supplementeren. Ook medicamenten die een lupus erythematosus uitlokken dienen te worden gestaakt. Antimalariamiddelen worden steeds belangrijker omdat ze exacerbaties van ziekte kunnen voorkomen en zijn voor veel patiënten met lupus erythematosus de therapie van eerste keuze. Glucocorticosteroiden en topicale immuunresponsmodifiërs zijn belangrijke topische therapieën.

TREFWOORDEN

lupus erythematosus – cutane lupus erythematosus – therapie – behandeling

SUMMARY

The skin manifestations of patients with lupus erythematosus can be divided in acute, subacute, and chronic forms. One of the main aspects of patient management is prevention (i.e. advice on photoprotection). This may increase the patient's risk for developing vitamin D deficiency and Vitamin D serum concentration should be monitored. Drugs that may induce lupus erythematosus should be stopped or switched. Antimalarials may prevent disease flares, are therefore used as first-line therapy. Glucocorticosteroids and topical immune response modifiers are important topical therapeutic considerations.

KEYWORDS

lupus erythematosus – cutaneous lupus erythematosus – therapy – treatment

Verkorte productinformatie Humira® (16 september 2008). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. Indicaties: Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken en voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis Humira is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. Artritis psoriatica Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangetoond dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijk functioneren verbetert. Spondylitis ankylopoetica Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of een immuunsuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor indicatiebehandeling zou Humira® in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden. Humira® kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Psoriasis Humira is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Waarschuwingen: Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet tot de infectie onder controle is. Er blijkt een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties, waaronder pneumonie, niebkekenontsteking, sepsis, hepatitis B virus, bij patiënten die Humira® gebruiken. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten voordelen en risico's van de behandeling met Humira® zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij latente tuberculose dient antituberculeuze therapie te worden gestart vóór de start van de Humira-behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of er adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Bij tekenen van aanhoudende/atypische symptomen van infecties of algemene zwakte, moet rekening gehouden worden met opportunistische condities. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwezigheid van een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alle patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedzwaarte. Stopzetting van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira® met anakinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (± 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijwerkingen: Zeer vaak (≥1/10) komen voor: injectieplaatsreacties. Vaak (≥1/100, <1/10): duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen, hoest, nasofaryngeale pijn, diarree, buikpijn, stomatitis en monculocera, misselijkheid, uitslag, pruritus, skeletspierpijn, lage luchtweegvrijheid, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfectie, pyrexie, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen. Soms (≥1/1000, <1/100) komen voor: verhoogd bloedretastiniefosfokinas, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen, aritmieën, tachycardie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose, lymfopenie, syncopie, migraine, tremor, slaapproblemen, visusstoornis, stoornissen van het gevoel van het oog, infectie, irritatie of ontsteking van het oog, oorproblemen, astma, dyspneu, dysfonie, neusverstopping, rectale bloeding, braken, dyspepsie, opgezette buik, verstopping, hematurie, nierfunctiestoornissen, blaas- en urinewegsymptomen, urticaria, psoriasis, ecchymose en toegenomen blauwe plekken, purpura, dermatitis en eczeem, haaruitval, hypokaliëmie, toegenomen lipiden, verstoorde eetlust, hyperurikemie, opportunistische infecties, sepsis, abces, gewrichtsontsteking, huidinfectie, oppervlakkige schimmelinfecties, teevallige verwonding, verslechterde genezing, benigne huidaffectie/leiomor, hypertensie, blozen, hematoom, pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening, systemische lupus erythematosus, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, stoornissen in de menstruatiecyclus en uterine bloedingstoornissen, stemmingswisselingen, angst. Zelden (≥1/10.000, <1/1000) komen voor: hartstilstand, kransslagaderinsufficiëntie, angina pectoris, pericarditis, congestief hartfalen, palpitaties, pancytopenie, purpura die verband houdt met idiopathische trombocytopenie, multipale sclerose, gelaatsparalyse, panofthalie, iritis, glaucoom, gehoerverlies, tinnitus, longoedeem, faryngeaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis, pancreatitis, darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis, gastritis, proteinurie, nierpijn, erythema multiforme, panniculitis, rhabdomyolysis, schildklierandoening, hypercalcemie, hypocalcemie, fasciitis necroticans, virale meningitis, wondinfectie, lymfoom, orgaan tumoren, maligne melanoom, pleurisiediscidieroom van de huid, bloedvatafsluiting, aortastenose, tromboflebitis, aneurysma aortae, seruziekte, hooikoorts, levernecrose, hepatitis, leververvetting, cholelithiasis, verhoogd bilirubine in het bloed. Verder zijn gemeld: damperforatie, reactivatie van hepatitis B, demyelinisatie (waaronder oogzenuwontsteking en syndroom van Guillain-Barre), interstitiële longziekte, inclusief longfibrose, cutaneuze vasculitis, anafylaxie, hepatosplenisch T-cellymfoom. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. Farmacotherapeutische groep: selectieve immuunsuppressiva. Afsleverstatus: U.R. Registratienummers: EU/1/03/256/001-10 Vergoeding: Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, virusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis. Registratiehouder: Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Siriusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.

HUMIRA
adalimumab

Abbott
Immunology

Soa's bij zwangeren

K.S.M. Sewpersad

Dermatoloog, dienst Dermatologie, Paramaribo

Correspondentieadres:

K.S.M. Sewpersad

Dienst Dermatologie

Tourtonnelaan 5

Paramaribo

Suriname

Seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) tijdens de zwangerschap kunnen leiden tot infectie met mogelijke aantasting van het ongeboren kind of overdracht van deze soa's tijdens de partus. Deze aandoeningen zorgen voor aanzienlijke mortaliteit in ontwikkelingslanden. De mortaliteit van deze infecties is lager in ontwikkelde landen alhoewel ze ook daar voor aanzienlijke morbiditeit zorgen. Wat betreft morbiditeit is er sprake van spontane abortus, partus praematurus, vroege ruptuur van de vliezen, een laag geboortegewicht en neonatale conjunctivitis ten gevolge van gonorroe, *Chlamydia*, *Trichomonas vaginalis* en genitale herpessimplex-infecties.

In dit artikel zullen de verschillende relevante soa's met hun behandeling besproken worden.

SYFILIS

Deze infectie kan zich presenteren met een pijnloos ulcus durum (primaire syfilis). In het tweede stadium kunnen klassieke roseolen op de handpalmen en voetzolen aanwezig zijn, maar syfilis in dit stadium kan op vele huidaandoeningen lijken. In de meeste gevallen zijn er echter geen verschijnselen en wordt deze aandoening opgespoord door middel van een aspecifieke test: *venereal disease research laboratory* (VDRL) of *rapid plasmin reagen* (RPR) en dan bevestigd met een treponemale test: *Treponema pallidum particle haemagglutination assay* (TPHA) of *treponemal particle agglutination assay* (TPPA). In Nederland wordt gebruikgemaakt van de TPPA-test als screeningstest. Om een infectie van de neonat aan te tonen is een antitreponemale IgM-test nodig: de *19S-fluorescent treponemal antibody absorption test* (19S FTA-ABS).¹ Ondanks vroege screening van zwangeren in Nederland is recent nog een klinisch congenitaal syfilisgeval opgespoord.²

Bij infectie van zwangeren is er bij primaire en secundaire syfilis een kans van 50% op perinatale transmissie. Bij de vroeglatente syfilis is de kans 40%, terwijl de kans op transmissie daalt tot 10% bij laatlatente syfilis.³

De behandeling vindt plaats door middel van intramusculaire benzathinebenzylpenicilline-injecties (2,4 miljoen eenheden). Bij primaire syfilis is één enkele injectie voldoende, in alle andere gevallen zijn drie wekelijkse injecties geïndiceerd. De kans op het falen van de therapie is echter groot bij een hoge VDRL ten tijde van de behandeling en tijdens de partus, partus vóór de zesendertigste zwangerschapsweek, een secundaire of vroeglatente syfilis en een interval korter dan dertig dagen tussen behandeling en partus.⁴ Een neonat met vroege congenitale syfilis wordt behandeld met 150.000 U/kg IV benzylpenicilline voor tien tot veertien dagen.⁵

GONORROE

Meestal is een gonorroe-infectie bij vrouwen asymptomatisch. In de symptomatische gevallen kunnen er verschijnselen zijn van een cervicitis zoals mucopurulente fluor, buikpijn en dyspareunie. In 10-40% van de gevallen kan er sprake zijn van al of niet symptomatische *pelvic inflammatory disease* (PID), met als complicaties infertiliteit, neonatale conjunctivitis (30-50% kans mits behandeling uitblijft), spontane abortus en partus praematurus (35% kans mits behandeling uitblijft).⁶ Zwangere vrouwen en hun partner worden behandeld met éénmalig Ceftriaxon 250-500 mg i.m.⁷

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Bij minder dan 50% van de vrouwen die geïnfecteerd zijn met *Chlamydia trachomatis* is er een vaginale afscheiding met of zonder buikpijn aanwezig. Er kan ook sprake zijn van dysurie en pyurie. Een chlamydia-infectie bij een zwangere kan leiden tot het prematuur breken van de vliezen, een laag geboortegewicht, neonatale conjunctivitis (20-50% kans mits behandeling uitblijft) en pneumonie (10% kans mits behandeling uitblijft).⁸ De partner kan behandeld worden met azitromycine 1 gram p.o. of doxycycline 100 mg 2dd voor zeven dagen. Die laatste optie is gecontraïndiceerd bij zwangeren; azitromycine 1 gram p.o. is dan de eerste keus met als alternatief amoxicilline 500 mg 4dd voor zeven dagen.⁹

TRICHOMONAS VAGINALIS

Geïnfecteerde zwangeren hebben een hogere incidentie van een partus praematurus, laag geboortegewicht van hun kind, prematuur breken van de vliezen en intra-uteriene infectie. Deze infectie ver-

loopt meestal asymptomatisch. Het klassiek beeld is een riekende geel-groene, schuimende fluor met jeuk. Er kan ook sprake zijn van dyspareunie en dysurie. Bij onderzoek in speculo kan een typisch *strawberry-effect* te zien zijn op de portio en de vaginawand, in de vorm van rode stippen. Na het eerste trimester kan de zwangere veilig behandeld worden met metronidazol 2 gram ineens, 500 mg 2 dd voor zeven dagen of 250 mg 3 dd voor tien dagen.¹⁰

HERPES SIMPLEX GENITALIS

Een primaire infectie presenteert zich met pijnlijke vesikels en later ulcera. Dit kan bij een zwangere leiden tot spontane abortus, partus praematurus en een laag geboortegewicht van het kind.¹¹ Deze infectie kan behandeld worden met acyclovir 200 mg p.o. 5dd voor vijf dagen.⁷ Ook een recidiverende herpessimplexinfectie na de zesendertigste zwangerschapsweek komt in aanmerking voor deze behandeling, om de kans op perinatale overdracht en haar complicaties (conjunctivitis en encefalitis) te elimineren.

HUMAAN IMMUNODEFICIËNTIEVIRUS (HIV)

Het risico op perinatale transmissie kan sterk worden verminderd door het toedienen van zidovudine (ZVD) tijdens de zwangerschap (p.o.) en tijdens de partus (i.v.).¹² De neonat dient ook hiermee nabehandeld te worden. Als criterium voor behandeling wordt een virale load groter dan 1000 kopieën per milliliter gehanteerd. In Suriname wordt het meten van de virale load niet regulier uitgevoerd en wordt er tijdens de zwangerschap duovir (ZDV en lamivudine) gegeven en vlak voor de partus nevirapine. Er kan ook gekozen worden voor een electieve keizersnede in de achtendertigste zwangerschapsweek, als de vliezen nog niet gebroken zijn. Voor de interventies in Nederland wordt verwezen naar specifieke protocollen zoals die zijn opgesteld door het CBO en die vaak corresponderen met Amerikaanse richtlijnen.

Net als bij syfilispreventie is vroege opsporing door middel van prenatale controle noodzakelijk om verticale transmissie van hiv van moeder naar kind te beperken. Dat kan vroeg en ook laat in de zwangerschap.

AANBEVELINGEN

Voor de preventie van syfilis zou screening vroeg en laat in de zwangerschap een herinfectie kunnen opsporen en het aantal infecties kunnen reduceren.

Alle besproken soa's bij zwangerschap zijn goed te behandelen en gezondheidswerkers dienen alert te zijn op risicogedrag van zwangeren. Voorlichting over het belang van vroege aanmelding voor prenatale controle aan de bevolking kan de preventie completeren.

LITERATUUR

1. Herremans T, Kortbeek L, Notermans W. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1-7.
2. Sewpersad KSM, Tweel XW van den, Kuypers T, et al. Congenitale Syfilis: een lastige differentiële diagnose; alertheid blijft geboden. *Ned Tijdsch Dermatol Venereol*. 2008;18:150-2.
3. Fiumara N, Fleming W, Downing J, Good F. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *N Engl J Med*. 1952 247:48-52.
4. Sheffield J, Sanchez P, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:569-73.
5. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Voorst Vader P van, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009;20:300-9.
6. McNeely S. Gonococcal Infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16:467-78.
7. Soa-richtlijn Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 2009.
8. Zenilman JM. Genital Chlamydia trachomatis infections in women. Beschikbaar via: www.uptodateonline.com literature review version 17.3 September 2009.
9. IUSTI/WHO European STD Guidelines editorial Board. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. Rotterdam, 2010. Beschikbaar via: http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.
10. Johnson HL, Erbelding EJ, Ghanem KG. Sexually transmitted infections during pregnancy. *Curr Inf Dis Reports*. 2007;9:125-33.
11. Riley ER, Wald A. Genital Herpes simplex virus infection and pregnancy. Beschikbaar via: www.uptodateonline.com literature review version 17.3 September 2009.
12. Panel on Treatment of HIV-infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2010; 1-117. Beschikbaar via: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> (accessed 26 augustus 2010).

SAMENVATTING

Seksueel overdraagbare aandoeningen bij zwangere vrouwen kunnen fatale gevolgen hebben voor het ongeboren kind. Deze aandoeningen komen wereldwijd voor, maar de hoge mortaliteit heeft met name een grote impact in ontwikkelingslanden.

De meest belangrijke pathogenen zijn *Treponema pallidum* en *Neisseria gonorrhoeae*, respectievelijk geassocieerd met een mortaliteit van 40 en 10%.

Hoge morbiditeit wordt voornamelijk veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* en *Chlamydia trachomatis*. Beide pathogenen kunnen tot ophthalmia neonatorum leiden, in respectievelijk 30% en 50% van de gevallen, terwijl 30% van de kinderen van geïnfecteerde moeders aangedaan kan zijn bij het uitblijven van profylaxe. Als deze aandoening niet behandeld wordt in een vroeg stadium, kan dit tot blindheid leiden. Andere significante oorzaken van een hoge morbiditeit zijn: *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* en herpes simplex infecties.

Alhoewel de behandeling van de meeste seksueel overdraagbare aandoeningen bij zwangeren betaalbaar is, wordt significante preventie belemmerd door late opsporing en het uitblijven van de diagnose.

Veel problemen ten gevolge van seksueel overdraagbare aandoeningen bij zwangeren kunnen voorkomen worden door het alert houden van de gezondheidswerkers op vroege tekenen van deze infecties en door hen te stimuleren om adequate therapie toe te dienen. Voorlichting over het belang van vroege aanmelding voor prenatale controle aan de bevolking kan de preventie completeren.

TREFWOORDEN

neonataal – seksueel overdraagbare aandoeningen –
diagnosis – therapie

SUMMARY

Sexually transmitted infections in pregnant women can have fatal effects on the unborn child. Despite this being a worldwide problem, the high mortality rates are of more prevalent in developing countries.

The most lethal pathogens of importance are *Treponema palladium* (responsible for syphilis) and *Neisseria gonorrhoeae*, both associated with up to 40% and 10% perinatal mortality, respectively.

High morbidity is generally caused by *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and both pathogens may result in ophthalmia neonatorum respectively 30% and 50% of cases, while 30% of infants born to infected mothers may be affected in the absence of prophylaxis. If not treated in an early stage this may also lead to blindness. Other significant causes of high morbidity are *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* and herpes simplex infections.

Although treatment of most sexually transmitted infections in pregnant women is affordable and effective, significant prevention of complications is hampered by late detection and lack of diagnostic vigilance of health workers. Education of the community about the relevance of early attendance for pre-natal care will complete the prevention.

KEYWORDS

neonatal – sexually transmitted infections – diagnosis – therapy

American Tegumentary Leishmaniasis in Bahia, Brazil

P.R.L. Machado, M.E.A. Rosa, A. Schriefer

Immunology Service, HUPES, Federal University of Bahia

Address for correspondence:

Paulo R.L. Machado

Immunology Service

HUPES

Federal University of Bahia

Brazil

E-mail: prlmachado@uol.com.br

INTRODUCTION

The *Leishmania* genus causes a group of heterogeneous diseases in approximately two million people per year, most of which belong to the developing world with 1-1.5 million presenting with tegumentary disease.¹ Brazil is considered one of the most endemic countries in South America with an annual rate of more than 35,000 cases per year.^{1,2}

Leishmania are obligate intracellular parasites of macrophages transmitted by several sandfly species, mainly from *Lutzomia* genus. After inoculation in the skin of the flagellated promastigotes, recruited host cells like neutrophils and macrophages phagocytose the parasite.³ The local production of TNF- α and IL-12 driven Th1 cytokines like IFN- γ favor macrophage activation and parasite killing.⁴

American tegumentary leishmaniasis (ATL) presents multiple clinical, immunological and pathological aspects comprising a spectral manifestation. The host immune response as well as parasite biological behavior that may increase or attenuate its pathogenic role, host co-infections and environmental factors are associated to the wide range of clinical manifestations and therapeutic outcome.^{1,5-7} The ATL spectrum includes sub-clinic or asymptomatic infection, self-healing skin lesions, localized cutaneous leishmaniasis (CL), mucosal leishmaniasis (ML), disseminated leishmaniasis (DL) and diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL).^{5,7}

We have been studying ATL since 1975 in the high prevalence endemic area of Corte de Pedra, located in the south of the state of Bahia, northeastern Brazil. This site provides the opportunity to study the different manifestations of *L. braziliensis* infection, in the region with the highest incidence rate of CL in the state of Bahia (316.3/100,000). For

instance, *L. braziliensis* can cause CL, ML, DL and atypical forms of ATL.^{6,7} The majority of ATL cases occurs predominantly in young male adults and is associated with agricultural activities.⁶ However, more recently, we are documenting an increasing number of ATL in children and women, which may be associated with peridomestic transmission.

The genetic background of species and strains of Leishmania may help determine the outcome in the ATL. The *Leishmania* genus is characterized by substantial variability with at least 15 pathogenic species causing human or animal disease.^{1,8,9} Different species of the parasite typically cause particular forms of leishmaniasis, suggesting that the genetic characteristics of the microorganisms may help determine the clinical manifestations.^{7,10} Making this scenario more complex, substantial biochemical and biological variability has been documented among strains of several of these pathogenic *Leishmania* spp.^{8,9} Since each species frequently causes more than one form of leishmaniasis, the hypothesis that genetic variability between strains may also be a factor determining the clinical and also therapeutic outcomes of infection has been mounting. As an example that supports this hypothesis, experimental studies have shown that *L. braziliensis* isolated from patients with different forms of ATL exhibit distinct biological behaviors in animal models.^{11,12}

ATL is caused by parasites of the *Leishmania mexicana* and *Leishmania braziliensis* complexes in the New World. Both complexes are capable of causing more than one form of disease, however the molecular epidemiology that enables a more profound understanding of the population structure of the microorganisms has been studied in more detail for the *L. braziliensis* complex. Two classical forms of ATL can result from human infection with parasites of this complex: localized CL and ML. Disseminated leishmaniasis (DL) is a third, emerging form of ATL caused specifically by *L. braziliensis*, which occurs mostly in northeastern Brazil.¹³⁻¹⁵ The full range of ATL outcomes may be simultaneously found in a single endemic area, like that reported in the northeastern Brazilian state of Bahia^{16,17}, which allows for a more proper analyses of associations between strains of a particular species and form of disease. A large body of research performed by different groups in diverse countries gives account of the

high degree of intra-species genetic and phenotypic polymorphism among populations of *L. braziliensis*, the most studied species of the complex.^{11,12,16,18-21} Two Colombian reports by Saravia *et al.*^{20,21} were very insightful in this respect. In both studies the authors described an increased frequency of mucosal involvement among human cases by particular *L. braziliensis* zymodemes or strains. Furthermore, the duration of cutaneous disease prior to healing in those infected with parasites of a 'mucosal-prone' *L. braziliensis* zymodeme was statistically longer ($p=0.002$) than that caused by other strains.²¹ Using retrospective data, our group more recently reported that the *L. braziliensis* endemic in Corte de Pedra, northeastern Brazil, comprises a complex multi-clonal population, with some of the different clones being statistically associated with specific forms of ATL.¹⁶ Altogether the above observations^{16,20,21} suggest a major role for the intra-species variability among these microorganisms in determining the clinical form of disease.

Another interesting subject regards geography of ATL forms over affected areas. Country wide differences in the distributions of ML and CL secondary to *L. braziliensis* infection have been reported in Ecuador and Peru. In the lowlands of these countries, CL spreads widely whereas ML is confined to the Amazonian provinces.^{22,23} Expanding on these observations, we also detected a remarkable geographic compartmentalization of disease forms secondary to *L. braziliensis* in Corte de Pedra during a recent study.¹⁷ Considering living sites as a proxy for likely places of parasite acquisition, we mapped 30 ML and 30 DL cases diagnosed in that area between 1999 and 2003. We found that DL distributed almost evenly throughout the entire region, while ML cases tended to concentrate to the inner countryside half of that area, rarely occurring in the coastal half. These findings were revealing because they extended the former wide area observations to the smaller geographic setting of foci endemic for parasite transmission to human beings. In that study we also were able to describe the spatial emergence of DL over Corte de Pedra, showing that up to the mid 1990's it was limited to the inner half of the area like ML, but at the end of the decade it was already ubiquitous in the entire region. Also strikingly, when we compared distributions of cases of leishmaniasis versus genotypes of the parasite, ML and DL overlapped specifically those clades that had previously been associated with each of these diseases (i.e. clades C and A+D, respectively)¹⁶, indicating that the *L. braziliensis* genetic content may also influence other complex phenotypes like geographic distribution of form of ATL.

Cutaneous leishmaniasis and early disease

The most common form of ATL, the classic CL, is characterized by a single or few well-delimited ulcer(s) with raised borders located mainly in the limbs (figure 1). Regional adenopathy is found in the majority of patients, before or during the development of the ulcer.²⁴



Figure 1. A typical ulcerated lesion in a CL patient.

Patients with CL are able to develop a cellular immune response against *Leishmania*, with local and peripheral production of Th1 cytokines leading to macrophage activation against the parasite, allowing a partial control of the disease. CL patients can limit the disease and the number of parasites in their lesions, but there are several evidences that an exacerbated immune response is associated with intense local inflammation and tissue damage.²⁵⁻²⁷ The cure rate of CL varies among regions and *Leishmania* species, and co-infections like helminthiasis may interfere with treatment outcome and delay the cure.²⁸ Pentavalent antimonial (Sb^V) has been used for decades (20mg/kg/day, 20 days) and it is still the first choice for CL caused by *L. braziliensis*, with several limitations due to its obligatory use by parenteral route, toxicity and decreasing cure rates.

We have observed patients with early CL defined as less than 20 days of appearance of pre-ulcerative lesions.²⁹ The commonest clinical presentation was the presence of a papule with small central crust on a lower extremity (figure 2). Prominent regional



Figure 2. Recent CL presenting a papule with central crust.



Figure 3. ML with intense facial destruction.

adenopathy was found in 85% of cases. Surprisingly, early treatment of the patients with standard Sb^v schedule (20mg/kg/day for 20 days), did not avoid enlargement and ulceration of the lesion, and 46% of cases required additional courses of therapy to cure. More recently, Unger et al.³⁰ evaluated risk factors for treatment failure in patients with early and classic ulcerative CL. Ulcerative CL was associated with a lower treatment failure rate (25.8%) compared with early pre-ulcerative CL (75%). Early CL histopathology shows vasculitis²⁹ and evidence of cytotoxicity before ulcer development.³¹ Additionally, the inflammatory infiltrate in early CL presents CD8+ T cells expressing granzyme A, a cytotoxic molecule.²⁷ Taken together these data shows that the unexpected high treatment failure of early CL is associated with local exacerbated inflammatory phenomena, which underlines the relevance of the immune response in the pathogenesis of the disease. A better understanding of these mechanisms may provide therapeutic strategies for a better control of CL.

Mucosal leishmaniasis

Mucosal leishmaniasis (ML) is the most serious complication of CL, occurring in approximately 3% of CL patients in areas of *L. braziliensis* transmission.⁶ Mucosal lesions usually develop years after the cutaneous disease or, more infrequently, concomitant with or several weeks after the cutaneous lesion.³² The preferential site of ML is the cartilaginous nasal septum and frontal portions of the nasal fossae.^{33,34} The disease can progress from small nodules in nasal mucosa up to destructive lesions involving the nose, lips, palate, pharynx and larynx.³²⁻³⁴ The last stage of ML is characterized by the deformity of the nasal pyramid and aesthetic facial alterations (figure 3).³⁵ Complications include nasal septum perforation, vocal cord involvement with hoarseness, and upper respiratory tract obstruction leading to death.³⁴⁻³⁶ ML requires treatment with high-dose Sb^v (20 mg/Kg/day for 30 days)³³⁻³⁶ with clinical failure occurring in more than 40% of cases³⁷ and relapses may occur in as many as 17% of patients after 3 - 10 years follow-up.³⁸ ML is considered an aggressive and hyperergic form

of ATL with intense inflammatory infiltrate and tissue damage associated with very few parasites *in situ*.³⁹

The increased production of type 1 cytokines TNF- α and IFN- γ by CD4+ cells, and the decreased IL-10 function in patients with ML⁴⁰ suggests that the disease results because inflammatory cytokines are not appropriately down modulated. The use of Sb^v associated with pentoxifylline which down regulates TNF- α production, cured ML refractory patients⁴¹ and also accelerated healing time and avoided further antimony courses in ML.³⁷

Disseminated leishmaniasis

Disseminated leishmaniasis (DL) is an emergent form of ATL, initially described in Bahia, Brazil.¹⁴ Periodical surveys shows that the frequency of DL is getting higher along the past years. While in 1996 only 0.2% of all CL cases in the endemic area of Corte de Pedra were due to DL, in 2000 this figure rose to 2%.^{13,15}

The immunopathogenesis of DL is poorly understood. A complex network involving host, parasite and the environment is implicated in the development of the disease. For instance, *L. braziliensis* antigens derived from DL cases differ from *L. braziliensis* antigens from CL cases in the stimulation of cytokine production.⁴² Evaluation of the peripheral cytokine production in DL cases shows lower IFN γ and TNF α production when compared with CL¹⁵ suggesting that a peripheral decrease in the type 1 immune response allow parasite dissemination, while the production of chemokines that attract activated T cells to the multiple cutaneous lesions favor inflammation and tissue damage (unpublished data).

DL is characterized by the appearance of an ulcer usually in extremities, followed by multiple mixed lesions (acneiform, papular and ulcerated lesions), distributed in at least two non-contiguous parts of the body (figure 4). Many cases presents a dissemination phase, where the patient typically reports the finding of a single initial lesion usually in one extremity followed, after a period of few days, by dis-



Figure 4. Acneiform and papular crusted lesions in DL.

seminated lesions that may involve the entire body. The rapid spread of the lesions and occurrence of systemic symptoms (fever, chills, malaise) suggest direct hematogenic dissemination.¹³ A high frequency of nasal mucosal involvement is observed in as many as 38% of the disseminated cases.¹³ Histopathology shows a mononuclear infiltrate with lymphocytes and macrophages and very few parasites. The Montenegro skin test can be positive or negative. DL differ from diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) caused by *L. amazonensis*, which is characterized by the presence of multiple nonulcerative nodular lesions, a negative Montenegro skin test, and a high number of leishmania within macrophages.⁴³

HIV co-infected cases may present with multiple ulcerative lesions and mucosal involvement (nose and pharynx), resembling DL.^{44,45} However DL remains distinct, due to the disseminated phase, the presence of a mixture of multiple acneiform and papular skin lesions which may or may not evolve to ulcerations, with or without mucosal involvement. In the endemic area of Corte de Pedra, we did not find HIV in DL patients.

DL is a hard to cure disease; the treatment is done with Sb^v 20mg/kg/day, during 30 days, but more than 60% of cases will require more than one course of Sb^v to cure.¹⁵

Atypical ATL

Atypical manifestations in ATL may be associated with vegetative, verrucous, crusted or lupoid lesions (figures 5 and 6) and represents a clinical and therapeutic challenge. In our endemic area of *L. braziliensis* transmission, we diagnose atypical disease in about 2.5% of ATL cases.⁴⁶ Atypical ATL predominates in adult males and is associated with lesions above the waist and in the face in most cases. The development of mucosal lesions concomitantly and contiguous with the skin lesions is found in 16%. The therapeutic failure with Sb^v therapy is very common and nearly all the cases need several courses of Sb^v or the use of amphotericin B to cure. In the majority of the patients no co-morbidities like chronic diseases, presence of HIV or helminthes are detected. Co-infection with HIV is uncommon and found in less than 6% of atypical ATL.⁴⁶ No specific impairment in the host immunological response against *Leishmania* was found in these patients, suggesting that environmental, vectors and parasite factors may influence the emergence of atypical ATL.

Pregnancy is an important risk factor for the development of atypical ATL. A retrospective case-control study by Morgan et al⁴⁷ showed that the cutaneous lesions in pregnant women were much larger than those in nonpregnant patients. Vegetative or exophytic lesions (figure 7) were found in 42% of pregnant patients and disseminated disease in 11.5%. Despite foregoing treatment until after delivery, the rate of cure with 1 course of Sb^v treatment was 85%. However, high rates of preterm births (10.5%) and stillbirths (10.5%) were reported. Therefore,



Figure 5. Infiltrative and erosive facial lesions in atypical CL.



Figure 6. Verrucous lesions in atypical CL.



Figure 7. Exophytic and vegetative lesion on a pregnant woman's buttock.

the recognition of CL during pregnancy has important implications for physicians who are caring for patients in regions where ATL is endemic.

CONCLUSIONS

ATL caused by *L. braziliensis* has multiple clinical manifestations related to a complex network involving the host immune response, parasite biological behavior and diverse environmental factors. The role of an exaggerated tissue inflammation triggered by the immune response in the pathogenesis of ATL has been extensively studied, and can provide a better understanding of the disease with therapeutic application. However, the role of the parasite, vector and environment can not be underestimated and deserves much more priority than what is available in this intriguing and neglected disease.

REFERENCES

- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol, Microbiol Infect Dis.* 2004; 27:305-18.
- Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. *Epidemiologia.* In *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana* 2007; 2^{ff} ed:17.
- Novais FO, Santiago RC, Báfica A, Khouri R, Afonso L, Borges VM, Brodskyn C, Barral-Netto M, Barral A, de Oliveira CI. Neutrophils and macrophages cooperate in host resistance against *Leishmania braziliensis* infection. *J Immunol.* 2009;183(12):8088-98.
- Sypek JP, Chung CL, Mayor SE, Subramanyam JM, Goldman SJ, Sieburth DS, Wolf SF, Schaub RG. Resolution of cutaneous leishmaniasis: interleukin 12 initiates a protective T helper type 1 immune response. *J Exp Med.* 1993; 177(6):1797-802.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet.* 2005;366(9496):1561-77.
- Jones TC, Johnson WDJ, Barretto AC, Lago E, Marsden PD. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis*. *J Infect Dis.* 1987;156:73-83.
- Barral-Netto M, Machado P, Barral A. Human Cutaneous Leishmaniasis: Recent Advances in Physiopathology and Treatment. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:104-13.
- Thomaz-Soccol V, Lanotte G, Rioux JA et al. Phylogenetic Taxonomy of New World *Leishmania*. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1993;68:104-6.
- Thomaz-Soccol V, Lanotte G, Rioux JA, Pratlong F, Martini-Dumas A, Serres E. Monophyletic origin of the genus *Leishmania* Ross, 1903. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1993;68:107-8.
- Marsden, PD, Jones TC. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of leishmaniasis. Coordinating ed., E. Chang and R.S. Bary, 1985. Elsevier Science Publisher, Amsterdam.
- Oliveira CI de, Teixeira MJ, Teixeira CR et al. *Leishmania braziliensis* isolates differing at the genome level display distinctive features in BALB/c mice. *Microbes and Infection.* 2004;6:977-84.
- Kahl LP, Byram JE, David JR, Comerford SA, Von Lichtenberg F. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: comparative pathology of golden hamsters infected with isolates from cutaneous and mucosal lesions of patients residing in Tres Bracos, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44:218-32.
- Carvalho EM, Barral A, Costa JM, Bittencourt A, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop.* 1994;56:315-25.
- Costa JM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Netto EM, Carvalho EM, Barral A, Rosa AC, Cuba CC, Magalhães AV, Barreto AC. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *J Trop Med Hyg.* 1986;89:319-23.
- Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, Mobashery N, Johnson Jr WD, Carvalho EM. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis.* 2002;186:1829-34.
- Schriefer A, Schriefer ALF, Góes-Neto A, Guimarães LH, Carvalho LP, Almeida RP, Machado PR, Lessa HA, Ribeiro de Jesus A, Riley LW, Carvalho EM. Multiclonal *Leishmania braziliensis* Population Structure and Its Clinical Implication in a Region of Endemic American Tegumentary Leishmaniasis (ATL). *Infect Immun.* 2004;72:508-14.
- Schriefer A, Guimarães LH, Machado PRL, Lessa M, Lessa HA, Lago E, Ritt G, Góes-Neto A, Schriefer ALF, Riley LW, Carvalho EM. Geographic Clustering of Leishmaniasis in Northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:871-6.
- Cupolillo E, Brahim LR, Toaldo CB et al. Genetic polymorphism and molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from different hosts and geographic areas in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3126-32.
- Gomes RF, Macedo AM, Pena SD, Melo MN. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: genetic relationships between strains isolated from different areas of Brazil as revealed by DNA fingerprinting and RAPD. *Exp Parasitol.* 1995;80:681-7.
- Saravia NG, Segura I, Holguin AF, Santrich C, Valderrama L, Ocampo C. Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of *Leishmania (Viannia)* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:86-94.
- Saravia NG, Weigle K, Navas C et al. Heterogeneity, geographic distribution, and pathogenicity of serodemes of *Leishmania viannia* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:738-44.
- Calvopina M, Armijos RX, Hashiguchi Y. Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99:663-72.
- Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, Tejada A, Cruz ME, Kreutzer RD et al. Geographic distribution and clinical description of leishmaniasis cases in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:312-7.

24. Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53(3):256-9.
25. Ribeiro-de-Jesus A, Almeida RP, Lessa H, Bacellar O, Carvalho EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31:143-8.
26. Antonelli LR, Dutra WO, Almeida RP, Bacellar O, Carvalho EM, Gollob KJ. Activated inflammatory T cells correlate with lesion size in human cutaneous leishmaniasis. *Immunol Lett*. 2005;101:226-30.
27. Faria D R, Souza PE, Duraes FV, Carvalho EM, Gollob KJ, Machado PR, Dutra WO. Recruitment of CD8(+) T cells expressing granzyme A is associated with lesion progression in human cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 2009;31:432-9.
28. O'Neal SE, Guimarães LH, Machado PR et al. Influence of helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:142-8.
29. Machado P, Araujo C, Da Silva AT, Almeida RP, D'Oliveira Jr A, Bittencourt A, Carvalho EM. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):E69-73.
30. Unger A, O'Neal S, Machado PR, Guimarães LH, Morgan DJ, Schrieffer A, Bacellar O, Glesby MJ, Carvalho EM. Association of Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis Prior to Ulcer Development with High Rate of Failure in Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:574-9.
31. Machado P, Kanitakis J, Almeida R, Chalon A, Araujo C, Carvalho EM. Evidence of in situ cytotoxicity in American cutaneous leishmaniasis. *Eur J Dermatol*. 2002;12(5):449-51.
32. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escamel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(6):859-76.
33. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JML, Jones TC. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis* transmission. III - Mucosal disease presentation and initial evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1984a;17:179-86.
34. Lessa H, Carvalho EM, Marsden PD. Eustachian tube blockage with consequent middle ear infection in mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27(2):103.
35. Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Schrieffer A, Machado P, Carvalho EM. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(6):843-7.
36. Marsden PD, Lessa HA, Oliveira MR, Romero GA, Marotti JG, Sampaio RN, Barral A, Carvalho EM, Cuba CC, Magalhães AV, Macêdo VO. Clinical observations of unresponsive mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(4):543-5.
37. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, Carvalho EM. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:788-93.
38. Netto EM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Costa JM, Cuba CC, Barreto AC, Badaró R, Johnson WD, Jones TC. Long-term follow-up of patients with leishmaniasis (*Viannia*) *braziliensis* infection and treated with Glucantime. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84(3):367-70.
39. Bittencourt AL, Barral A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:51-6.
40. Bacellar O, Lessa H, Schrieffer A, Machado P, Ribeiro de Jesus A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect Immun*. 2002;70:6734-40.
41. Lessa HA, Machado P, Lima F, et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:87-9.
42. Leopoldo PT, Machado PR, Almeida RP, Schrieffer A, Giudice A, de Jesus AR, Ho JL, Guimarães LH, Bacellar O, Carvalho EM. Differential effects of antigens from *L. braziliensis* isolates from disseminated and cutaneous leishmaniasis on in vitro cytokine production. *BMC Infect Dis*. 2006;6:75.
43. Convit J, Pinardi ME, Rondón AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972;66(4):603-10.
44. Machado ES, Braga MP, Da Cruz AM, Coutinho SG, Vieira AR, Rutowitsch MS, Cuzzi-Maya T, Grimaldi Jr G, Menezes JA. Disseminated American mucocutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania b. braziliensis* in a patient with AIDS: a case report. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87(4):487-92.
45. Agostini C, Dorigoni N, Malfitano A, Caggese L, Marchetti G, Corona S, Gatti S, Scaglia M. Mediterranean leishmaniasis in HIV-infected patients: epidemiological, clinical and diagnostic features of 22 cases. *Infection*. 1998;26:93-9.
46. Guimarães LH, Machado PR, Lago EL, Morgan DJ, Schrieffer A, Bacellar O, Carvalho EM. Atypical manifestations of tegumentary leishmaniasis in a transmission area of *Leishmania braziliensis* in the state of Bahia, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:712-5.
47. Morgan DJ, Guimarães LH, Machado PR, D'Oliveira A Jr, Almeida RP, Lago EL, Faria DR, Tafuri WL, Dutra WO, Carvalho EM. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis*. 2007;45:478-82.

Prevalentie van constitutioneel eczeem bij schoolkinderen in Afrika

A.A. Hogewoning¹, J.N. Bouwes Bavinck², S.K.A.D. de Smedt³, M. Yazdanbakhsh⁴, A.P.M. Lavrijsen⁵

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum; Universitair Kinder Ziekenhuis, Bratislava, Slowakije; Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana (2000-2005); King Faisal Hospital, Kigali, Rwanda (2006-2009)

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Oftalmoloog, afdelingen Oftalmologie, Universitair Ziekenhuis Gent; Kabgayi Hospital, Rwanda (2002-2008)

⁴ Parasitoloog, afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Dr. A.P.M. Lavrijsen

LUMC

Afdeling Dermatologie B1Q-86

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: a.p.m.lavrijsen@lumc.nl

INLEIDING

Constitutioneel eczeem (CE) is een wijdverspreid en groeiend probleem in de geïndustrialiseerde wereld.^{1,2,5} Het aantal kinderen met eczeem in de geïndustrialiseerde landen is de laatste dertig jaar meer dan verdubbeld en prevalentiepercentages van 15 tot 30% worden genoemd.¹¹ Ook in ontwikkelingslanden lijkt het aantal kinderen met eczeem toe te nemen.^{13,14} Recente artikelen uit West-Afrika laten een prevalentie zien van boven de 5%.²⁻⁴

De toegenomen prevalentie van eczeem wordt onder meer toegeschreven aan de verbetering van sanitaire omstandigheden en de vroege behandeling en preventie van infectieziekten. Vooral worminfecties zouden een preventieve werking hebben. Dit staat bekend als de hygiënehypothese.⁹⁻¹⁰ Bacteriële en virale infecties op jonge leeftijd zouden leiden tot een verhoogde immuunrespons van T-helper-1(Th1)-cellen en daardoor tot een verlaagde expressie van



Figuur 1. Lichamelijk onderzoek door dermatologen.

de T-helper-2(TH-2)respons.¹⁰⁻¹² Hoewel er bij worminfecties zoals schistosomiasis sprake is van een verschuiving naar de Th-2-respons, wordt er toch een verminderde huidreactie gezien op allergenen die veroorzaakt wordt door een verhoogde interleukine-10-productie, die een anti-inflammatoire werking heeft.¹³

Het laatste decennium liet een flinke economische groei zien in delen van Afrika wat heeft geleid tot een hogere sociaaleconomische levensstandaard. Hierdoor zijn er meer vaccinatieprogramma's en een verbeterde behandeling van parasitaire infecties zoals schistosomiasis gekomen. Verder zou de verbeterde levensstandaard leiden tot veranderde eetgewoonten, het vaker slapen op matrassen en het frequenter wassen met zeep.^{2,6,11,15,16}

Het veelvuldig wassen met zeep en diverse andere reinigingsmiddelen zou een belangrijke rol kunnen spelen in de verstoring van de barrièrefunctie van de huid.^{11,16,17} Dit werd reeds in de jaren tachtig in Zimbabwe als een groot probleem voor het ontstaan en verergeren van eczeem gezien (dr. Ben Naafs, persoonlijke mededeling). Het doel van dit onderzoek was om de puntprevalentie en de periodeprevalentie van CE te onderzoeken onder schoolkinderen in Afrika. De puntprevalentie werd bepaald na lichamelijk onderzoek door een dermatoloog. Het geeft aan of een kind op een bepaald moment CE heeft en geldt nog steeds als de gouden standaard. De

1. Has your child ever had an itchy rash which was coming and going for at least six months?
2. Has your child had this itchy rash at any time in the past 12 months?
3. Has this itchy rash at any time affected any of the following places: the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes?

Tabel 1 De drie belangrijkste vragen voor de periodeprevalentie van eczeem vanuit het Engels vertaald in het Ga, Twi (Ghana) en Kinyarwanda (Rwanda)*.

*Het kind werd geacht symptomen van eczeem te hebben gehad bij een bevestigend antwoord op de drie vragen.



Figuur 2. Afnemen van de vragenlijsten tijdens een huisbezoek.

periodeprevalentie werd bepaald door het gebruik van vragenlijsten, zoals gebruikt bij de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Het is een relatief goedkope methode om bij grote groepen de prevalentie over een langere periode (twaalf maanden) te bepalen, hetgeen bij het intermitterende karakter van CE belangrijk kan zijn. De betrouwbaarheid van de uitkomsten verkregen uit de vragenlijsten werd vergeleken met die van het lichamelijk onderzoek. Tevens werd er gekeken of er verschil was tussen de prevalenties op het platteland en in de stad en of het sociaaleconomische niveau een rol speelde.

METHODE

Om de prevalentie van constitutioneel eczeem te onderzoeken werden in juni 2004, 463 (Ghana-1) en in februari 2007 1394 (Ghana-2) schoolkinderen in en rond Accra in Ghana door een dermatologisch team (JNBB, APML, AAH) gescreend. In Ghana waren de kinderen afkomstig van zes plattelands- en vijf stedelijke scholen. De scholen werden onderverdeeld in publieke, privé- en rijke scholen, als indicatie van een gemiddeld laag, midden en hoog sociaaleconomisch niveau van de kinderen met als doel dit te kunnen bestuderen. In januari 2005 werden in Gabon 454 en tussen september 2007 en december 2007 in Rwanda 2528 schoolkinderen door één of twee dermatologen (APM en AAH) gezien. In Gabon was er één stedelijke en één plattelandsschool, in Rwanda waren dit drie stedelijke en drie plattelandsscholen. Alle scholen in deze twee landen behoorden tot een sociaaleconomisch zwakkere groep.

De studies in Ghana en Gabon werden verricht in samenwerking met de afdeling Parasitologie in het LUMC. De interesse van deze afdeling ligt onder

andere bij de associatie tussen worminfecties en het vóórkomen van allergische reacties en atopie en de interactie hiertussen. De studie in Rwanda was onderdeel van een uitgebreide studie naar de prevalentie van vernale keratoconjunctivitis en de associatie met atopie en parasitaire infecties bij schoolkinderen.

Van alle kinderen werd de huid nagekeken en op de aanwezigheid van eczeem gescoord. Bij de kinderen met eczeem werden die criteria van Hanifin en Rajka gescoord die objectief bij lichamelijk onderzoek kunnen worden onderzocht.¹⁸ Dit werd ook gedaan bij die kinderen van wie bij het lichamelijk onderzoek getwijfeld werd aan de diagnose met als doel deze kinderen wel of niet te kunnen identificeren als CE-patiënten.

Daarnaast werden er bij de Ghanese en de Rwandese groepen vragenlijsten ingevuld die afgeleid waren van ISAAC. De belangrijkste vragen uit de ISAAC-vragenlijst die gesteld werden met betrekking tot eczeem zijn weergegeven in tabel 1. De diagnose CE werd op basis van de vragenlijst gesteld als de drie vragen bevestigend werden beantwoord, zoals ook in de ISAAC-studies gebruikelijk is.⁸

RESULTATEN

In de Ghana-1-studie hadden zeven (1,5%) van de 463 kinderen bij lichamelijk onderzoek constitutioneel eczeem, in de Ghana-2-studie waren dit 22 (1,6%) van de 1394 kinderen. In Gabon hadden achttien (4%) van de 454 schoolkinderen constitutioneel eczeem en in Rwanda betrof het twintig (0,8%) van de 2528 kinderen (zie tabel 2). Er was geen significant verschil tussen de prevalen-



Figuur 3. Wachten op je beurt...

	GHANA ₁	GHANA ₂ (GLOFAL)	RWANDA	GABON
Aantal kinderen	463	1394	2528	454
Locatie school				
Platteland (laag)	226 (48,8)	753 (54,0)	1455 (57,6)	209 (46,0)
Stad (laag)	125 (27,0)	214 (15,4)	1073 (42,4)	245 (54,0)
Stad privé (midden)	0	356 (25,5)	0	0
Stad privé (hoog)	112 (24,2)	71 (5,1)	0	0
Constitutioneel eczeem				
Nee	456 (98,5)	1372 (98,4)	2508 (99,2)	436 (96)
Ja	7 (1,5)	22 (1,6)	20 (0,8)	18 (4,0)
Constitutioneel eczeem verdeeld over de scholen				
Platteland (laag SEN*)	2 (28,6)	10 (45,5)	10 (50%)	12 (66,7)
Stad (laag SEN)	0	2 (9,1)	10 (50%)	6 (33,3)
Stad privé (midden SEN)	0	8 (36,4)	0	0
Stad privé (hoog SEN)	5 (71,4)	2 (9,1)	0	0

Tabel 2. Puntprevalentie van constitutioneel eczeem gebaseerd op lichamelijk onderzoek door een dermatoloog verdeeld over stad, platteland en sociale status.

*SEN = sociaaleconomisch niveau

	GHANA ₁	GHANA ₂	RWANDA	GABON
	n/N % (95%-BI)	n/N % (95%-BI)	n/N % (95%-BI)	n/N % (95%-BI)
Puntprevalentie met behulp van klinisch onderzoek	7/463 1,5 (0,4;2,6)	22/1394 1,6 (0,9;2,2)	20/2528 0,8 (0,4;1,1)	18/454 4,0 (2,2;5,8)
Punt prevalentie met behulp van klinisch onderzoek	22/345 6,4 (3,8;9,0)	55/1245 4,4 (3,3;5,6)	182/2526 7,2 (6,2;8,2)	Niet gedaan

Tabel 3. Puntprevalenties van constitutioneel eczeem gebaseerd op lichamelijk onderzoek door een dermatoloog en periodeprevalenties (laatste 12 maanden) gebaseerd op vragenlijsten in de verschillende landen.

	GHANA ₁	GHANA ₂ (GLOFAL)	RWANDA
Sensitiviteit	33% (2,6)	10% (2/20)	50% (10/20)
Specificiteit	98% (332/339)	96% (1172/1225)	93% (2334/2506)
Positief voorspellende waarde	22% (2/9)	4% (2/55)	5% (10/182)
Negatief voorspellende waarde	99% (332/336)	98% (1172/1190)	99% (2334/2344)

Tabel 4. Sensitiviteit en specificiteit van de diagnose gebaseerd op vragenlijsten in relatie tot de diagnose gebaseerd op lichamelijk onderzoek (referentiestandaard).

tie van constitutioneel eczeem in plattelands en stedelijke scholen. Ook het sociaaleconomische niveau van de kinderen had geen invloed op de prevalentie (zie tabel 2).

Bij de groep uit Gabon zijn geen vragenlijsten afgenomen. Bij de Ghana-1-groep werd een periodeprevalentie (twaalf maanden) van 6,4%, 22 uit 345 beantwoorde vragenlijsten gevonden, bij de Ghana-2-groep was dit 4,4%, 55 uit 1245 en bij de Rwandagroep 7,2%, 182 uit 2526 (zie tabel 3). Van de Ghana-1-groep werd bij 33% van de schoolkinderen die volgens de vragenlijsten eczeem hadden, bij klinisch onderzoek ook eczeem gevonden; bij de Ghana-2-groep was dit 10% en bij de Rwandagroep was dit 50% (zie tabel 4).

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Vele prevalentiestudies in Afrika zijn gebaseerd op het gebruik van vragenlijsten.^{5,7,20} Het is een relatief goedkope manier om grote bevolkingsgroepen te screenen. Een ander aspect is dat vragenlijsten de prevalentie over een langere periode kunnen meten wat bij het 'komen en gaan' van eczeem een voordeel kan zijn (periodeprevalentie). Het is niet altijd duidelijk of de vragenlijsten, zoals gebruikt bij de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), wel een goed beeld geven van de prevalentie en incidentie van eczeem.^{5,7,8} De definitie van eczeem is vaak lastig. Veel jeukende en rood schilferende huidziekten worden door de leek onterecht als eczeem gezien.^{19,20} Daarnaast spelen verschillende culturele percepties van ziekte of

onjuiste of onduidelijkheden veroorzaakt door de vertalingen van de vragenlijsten een rol.²¹

Het lichamelijk onderzoek door een dermatoloog of een dermatologisch geschoolde gezondheidsmedewerker geeft een duidelijk beeld van de prevalentie van eczeem op een bepaald moment (puntprevalentie). Dit is een relatief dure en arbeidsintensieve methode die de aanwezigheid van dermatologen of specifiek getraind medisch personeel behoeft.

De in deze studie gevonden puntprevalentie van constitutioneel eczeem onder schoolkinderen in Ghana, Gabon en Rwanda is een stuk lager (Ghana 1,5% en 1,6%; Gabon 4,0%; Rwanda 0,8%) dan die welke in geïndustrialiseerde landen wordt gevonden.^{1,2,5,11}

In onze studie waren er geen verschillen tussen de plattelands- en de stedelijke scholen. Dit is een beeld dat ook gezien werd in een recent overzichtsartikel over de prevalentieverschillen van eczeem tussen stads- en plattelandsgebieden.²³ Hierin werd wel een hoger risico voor de periode- en puntprevalentie van eczeem gezien bij stadskinderen in westerse landen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de contrasten van leven op het platteland of in de stad in het westen vaak veel groter zijn dan in ontwikkelingslanden.

In de Ghana-1-studie, waar vijf van de zeven patiënten met CE op een stedelijke rijke school zaten, leek de sociaaleconomische situatie een rol te spelen. Hoewel er een duidelijke trend te zien was, waren de aantallen kinderen te klein om hier een statistisch significante conclusie aan te verbinden. In de andere studies werd deze trend niet gevonden.

CE is een chronische dermatose met exacerbaties en remissies. Zoals verwacht waren de puntprevalenties gevonden bij lichamelijk onderzoek dan ook lager dan de periodeprevalenties gevonden met de vragenlijsten.^{2,7,8}

De sensitiviteit en de positief voorspellende waarden van de vragenlijsten waren echter zeer laag, met als extreme de Ghana-2-studie waarin respectievelijk 10% en 4% werden gevonden (zie tabel 4). Dit is een beeld dat ook in andere studies in niet-Engelstalige²⁴ en in ontwikkelingslanden werd gezien.^{8,20}

De vraag doet zich dan ook voor of het gebruik van ISAAC-vragenlijsten in Afrikaanse landen wel een betrouwbaar middel is om de prevalentie van eczeem te meten.^{8,9} Vermoedelijk spelen bij het vertalen van de vragenlijsten uit het Engels, culturele en opleidingsverschillen een grote rol.^{21,24}

Lichamelijk onderzoek door dermatologen of getrainde onderzoekers lijkt de beste methode te zijn om prevalentie van CE bij kinderen te meten. Lichamelijk onderzoek meet echter alleen de puntprevalentie en kan dus leiden tot onderrapportage omdat eczeem een intermitterende aandoening betreft.

Als het doel van het onderzoek de analyse van risicofactoren voor CE of genetisch onderzoek betreft, is het identificeren van kinderen bij wie de diagnose geen twijfel laat essentieel.^{8,9} De gouden standaard blijft dan ook de diagnose gesteld door een ervaren dermatoloog (of een team van dermatologen).¹⁹



Figuur 4. Deels geïmpetigeneerd eczeem met lichenificatie en hyperpigmentatie.

LITERATUUR

1. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352:2314-24.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61:969-87.
3. Nnoruka EN. Skin diseases in south-east Nigeria: a current perspective. *Int J Dermatol.* 2005;44:29-33.
4. Ogunbiyi AO, Owoaje E, Ndahi A. Prevalence of skin disorders in school children in Ibadan, Nigeria. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:6-10.
5. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:125-38.
6. Zar HJ, Ehrlich RI, Workman L, et al. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy and Immunol.* 2007;18:560-5.
7. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:141-7.
8. Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2009;161:846-53.
9. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:370-6.
10. Elston DM. The hygiene hypothesis and atopy: bring back the parasites? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:172-9.
11. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.

12. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Ree R van. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490-4.
13. Biggelaar AH van den, Ree R van, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000;356:1723-7.
14. Williams H, Stewart A, Mutius E von, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947-54.
15. Harris JM, Cullinan P, Williams HC, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol*. 2001;144:795-802.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441-6.
17. Yemaneberhan H, Flohr C, Lewis SA, et al. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:779-85.
18. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
19. Breninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2008;158:754-65.
20. Haileamlak A, Lewis SA, Britton J et al. Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. *Br J Dermatol*. 2005;152:735-41.
21. Krämer U, Schäfer T, Behrendt H, Ring J. The influence of cultural and educational factors on the validity of symptom and diagnosis questions for atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1998;139:1040-6.
22. Bos JD, Breninkmeijer EE, Schramm ME, et al. Atopisch eczema or atopiform dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2010;19:325-331.
23. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, et al. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2010;162:964-973.
24. Chan HH, Pei A, Krevel C van, et al. Validation of the Chinese translated version of ISAA core questions for atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001;31:903-7.

SAMENVATTING

In Afrika lijkt de prevalentie van constitutioneel eczeem (CE) toe te nemen. De meeste onderzoeksgegevens zijn gebaseerd op vragenlijsten. In dit onderzoek werden zowel de puntprevalenties, bepaald met behulp van lichamelijk onderzoek, als de periodeprevalenties, bepaald met behulp van vragenlijsten zoals gebruikt bij de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), bij groepen schoolkinderen in Ghana, Gabon en Rwanda onderzocht en met elkaar vergeleken.

De puntprevalenties in twee Ghanese studies waren respectievelijk 1,5% en 1,6%; in Gabon was dit 4% en in Rwanda 0,8%. De periodeprevalenties waren in Ghana 6,4% en 4,4% en in Rwanda 7,2%. In Gabon werden geen vragenlijsten afgenomen.

Zoals verwacht waren de puntprevalenties een stuk lager dan de periodeprevalenties. De sensitiviteit en de positief voorspellende waarden van de vragenlijsten waren echter zeer laag. Het is dan ook de vraag of het gebruik van vragenlijsten in Afrika wel een betrouwbaar middel is om de prevalentie van CE te meten.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – Afrika – puntprevalentie – periodeprevalentie

SUMMARY

The prevalence of eczema seems to be rising in Africa. Most prevalence data are based on questionnaires. In this study both the point-prevalences, determined by physical examination and the period-prevalences, determined by a questionnaire derived from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), were investigated among schoolchildren in Ghana, Gabon and Rwanda and the results were compared with each other. The point-prevalences in two Ghanaian studies were 1.5% and 1.6%, in Gabon this was 4.0% and in Rwanda 0.8%. The period-prevalences in Ghana were 6.4% and 4.4% and in Rwanda 7.2%. In Gabon no questionnaires were circulated.

As expected the point-prevalences were much lower than the period-prevalences. The sensitivity and the positive predictive value of the questionnaires were very low. It is doubtful if the use of questionnaires is a reliable method to measure the prevalence of eczema in Africa.

KEYWORDS

eczema – atopic dermatitis – Africa – point-prevalence – period-prevalence

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Cutane leishmaniasis in Suriname: de PELESU-studie

R.V.P. Hu¹, L.O.A. Sabajo¹, R.F.M. Lai A Fat², J.E.Zeegelaar³, H.J.C. de Vries⁴

¹ Dermatologen, Dienst Dermatologie, Ministerie van Volksgezondheid, Paramaribo, Suriname

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Paramaribo, Suriname

³ Dermatoloog, Flevoziekenhuis Almere

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. R.Hu

Dienst Dermatologie

Ministerie van Volksgezondheid

Tourtonnelaan 5

Paramaribo, Suriname

Tel: 597-474315

E-mail: ricarhu@gmail.com

In Suriname is in 2009 het leishmaniasisresearch-project gestart. Dit project wordt door de NWO-WOTRO gesubsidieerd en bevat drie onderdelen: 1) een klinische trial met pentamidine-isetionaat (PI) als therapie, de PELESU-studie, 2) een biologische studie, welke de leishmaniaspecies, de vector en reservoirs in Suriname in beeld zal brengen en 3) een antropologische studie, gericht op de ziektebeleving van patiënten en mate van stigmatisering van CL. Leishmaniasis is een infectieziekte veroorzaakt door verschillende species van de protozoa *Leishmania*.¹ Leishmaniasis kent een spectrum van klinische symptomen variërend van 1) cutane leishmaniasis (CL), met één of meerdere huidulcera, satellietlaesies en nodulaire lymfangitis, 2) mucocutane leishmaniasis (MCL) met zowel huid- als slijmvlieslaesies en 3) viscerale leishmaniasis (VL) met beenmerg- en orgaanaantasting (lever, milt) welke letaal kan verlopen.² Alle vormen worden door de zandvlieg overgebracht op de mens.³ Het klinisch beeld is afhankelijk van de pathogene species, immunogenetische gastheerfactoren en mogelijk de zandvlieg.⁴ Hoewel CL een mild klinisch beloop heeft, kan het gepaard gaan met hoge morbiditeit en voor de patiënt financiële consequenties, daar hij of zij tijdens de ziekte niet kan deelnemen aan het arbeidsproces en vaak de woonplaats moet verlaten voor behandeling. Daarnaast genezen de laesies vaak met achterlating van littekens welke tot stigmatisering van de patiënt kunnen leiden.⁵ In Suriname komt waarschijnlijk alleen de CL voor.

CL is een zoönose; de zandvlieg die in Suriname de ziekte overbrengt is vermoedelijk de *Lutzomyia umbratilis*.⁶ Het dierlijk reservoir is nog niet geïdentificeerd. Besmetting vindt plaats in het bosrijke binnenland. *Leishmania (vianni) guyanensis* is in de literatuur beschreven als verwekker van CL in de Guyana's (waaronder Suriname) en een deel van Zuid-Amerika, waaronder het Amazonebekken.⁷ De huidige behandeling van CL in Suriname met PI dateert al vanaf 1994 en is sindsdien met succes toegepast. Genezingspercentages van 90% zijn beschreven.⁸ De gehanteerde dosering is 4 mg/kg lichaamsgewicht. Meestal worden er 3-4 intramusculaire (i.m.) injecties toegediend,⁹ aanvankelijk wekelijks voor drie weken, recentelijk driemaal gedurende één week. Dit is thans het standaardregime.⁹

Door toename van economische activiteiten (in de goud- en houtsector) in het binnenland van Suriname en de opkomst van het ecotoerisme is te verwachten dat het aantal CL-gevallen zal toenemen. Recentelijk is de observatie gedaan dat een toenemend aantal patiënten niet adequaat reageert op de behandeling met PI.¹⁰ Dit kan verschillende oorzaken hebben zoals resistentie van de parasieten tegen PI, incomplete behandeling met PI, suboptimale dosering van PI, infecties met andere leishmaniaspecies die verminderd gevoelig zijn voor PI en een verminderde immuniteit van de gastheer. Er zijn enkele patiënten beschreven met andere species in Suriname dan *L. guyanensis*; *L. amazonensis* en *L. naiffi*.^{11,12} Door de toenemende stroom Braziliaanse immigranten in Suriname is het mogelijk dat andere leishmaniaspecies zijn geïmporteerd. Patiënten die in de stad komen voor behandeling van hun CL blijven daar liever niet te lang vanwege de hoge kosten van levensonderhoud en vanwege inkomstenderving. Hierdoor missen ze vaak de complete behandeling met PI en vertrekken ze vaak na één of twee injecties. Een korter behandelingsregime zou de therapietrouw zeker ten goede komen. Recentelijk is in het naburige Frans Guyana de behandeling van CL met PI 7 mg/kg lichaamsgewicht in twee i.m. giften in drie dagen beschreven.¹³

DE PELESU-STUDIE

Dit acronym staat voor: de klinische, parasitologische en farmaco-economische evaluatie van een driedaags versus zevendaags pentamidine-isetionaatregime

voor cutane leishmaniasis in Suriname.

In deze studie worden patiënten met CL behandeld met PI volgens twee regimes: 1) een standaardregime (controlegroep); hierbij krijgen de patiënten driemaal PI i.m. in zeven dagen (4 mg/kg lichaamsgewicht per keer) en 2) een kort regime (interventiegroep) waarbij de patiënten tweemaal PI i.m. in drie dagen (7 mg/kg lichaamsgewicht per keer) toegediend krijgen.

DOEL VAN DE STUDIE

Tijdens deze studie zullen de volgende parameters van de twee behandelregimes geëvalueerd worden: de effectiviteit uitgedrukt in klinische en parasitologische genezing, bijwerkingen en behandeltoxiciteit, therapietrouw, kosteneffectiviteit en kwaliteit van leven.

STUDIEDESIGN

Tweehonderdttwintig patiënten met CL, bij wie de klinische diagnose bevestigd is met histopathologisch onderzoek en/of giemsakleuring van smearpreparaat, worden na de inclusiecriteria positief te hebben doorlopen, gerandomiseerd in twee studiegroepen: de controlegroep (standaardregime) en de interventiegroep (kort regime).

DANKWOORD

Deze studie is mogelijk dankzij financiële steun van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek - Wetenschappelijk Onderzoek voor de Tropen (NWO-WOTRO). (Geïntegreerd Programma WO1.65.313.00 'Leishmaniasis in Suriname').

LITERATUUR

- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27:305-18.
- Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis.* 1997;24:684-703.
- Rotureau B, et al. Diversity and ecology of sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in coastal French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:62-9.
- Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi AG. Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol.* 1999;17:291-6.
- Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:203-11.
- Rotureau B. Ecology of the leishmania species in the Guianan ecoregion complex. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:81-96.
- Rawlins SC, et al. American cutaneous leishmaniasis in Guyana, South America. *Ann Trop Med Parasitol.* 2001;95:245-51.
- Lai A Fat EJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, Lai A Fat RF. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int. J Dermatol.* 2002;41:796-800.
- Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:107-11.
- Meide WF van der, et al. Evaluation of treatment with pentamidine for cutaneous leishmaniasis in Suriname. *Int J Dermatol.* 2009;48:52-8.
- Meide W van der, Vries H de, Pratloug F, et al. Leishmaniasis, Suriname. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:857-9.
- Thiel PP van, Gool T, Kager PA, et al. First cases of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) naiffi* infection in Surinam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:588-90.
- Roussel M, et al. Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:307-14.

SAMENVATTING

Cutane leishmaniasis is een parasitaire huidziekte veroorzaakt door de protozoa *Leishmania* en wordt gekenmerkt door ulcera, satellietlaesies en lymfangitis. Pentamidine-isetionaat is de standaardbehandeling in Suriname. De PELESU-studie, een klinische trial als onderdeel van het Leishmaniasis Research Project Suriname, welke gesubsidieerd wordt door NWO-WOTRO, wordt in dit artikel beschreven.

TREFWOORDEN

cutane leishmaniasis – therapie – pentamidine-isetionaat-PELESU-studie

SUMMARY

Cutaneous leishmaniasis is a parasitic skin disease caused by the protozoa *Leishmania* and characterized by ulcers, satellite lesions and lymfangitis. Pentamidine isethionate is the standard treatment in Suriname. The PELESU study (a clinical trial as part of the Leishmaniasis Research Project Suriname, which is funded by NWO-WOTRO), will be described in this article.

KEYWORDS

cutaneous leishmaniasis – therapy – pentamidine isethionate – PELESU study

Epidemiologie, pathogenese, diagnostiek en therapie van sarcoïdose

M.C.G. van Praag¹, V. Noordhoek Hegt², A. Rudolphus³

¹ Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Klinisch patholoog, PATHAN, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

³ Longarts, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentiedres:

Dr. M.C.G. van Praag, dermatoloog

Sint Franciscus Gasthuis

Kleiweg 500

3045 PM Rotterdam

E-mail: m.vanpraag@sfg.nl

INLEIDING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteemaandoening van onbekende etiologie, die in principe elk orgaan van het lichaam kan aantasten. Het meest frequent betreft het de longen, lymfklieren (mediastinaal en perifeer), lever, milt, ogen en huid.¹ De ziekte presenteert zich meestal met bilaterale hilaire lymfadenopathie, al dan niet gecombineerd met pulmonale infiltraten en huidafwijkingen. De klinische verschijnselen bij de eerste presentatie van sarcoïdose zijn afhankelijk van de lokalisatie van de granuloomvorming. Door een verscheidenheid aan presenterende klachten en zeker bij initiële afwezigheid van de karakteristieke longafwijkingen (bihilaire lymfadenopathie en/of een fijnvlekkig longbeeld), ontstaat er vaak vertraging in het stellen van de diagnose. De prognose van sarcoïdose is over het algemeen gunstig; de ziekte is bij ongeveer tweederde van de patiënten zelflimiterend. Echter bij 10 tot 30% van de patiënten heeft de aandoening een chronisch of progressief beloop met op den duur blijvende orgaanschade.¹ In ongeveer 20-35% van de gevallen is de huid betrokken bij het proces en soms zijn de huidafwijkingen de eerste en enige manifestatie van sarcoïdose. In een recente studie werd aangetoond dat bij circa 30% van de patiënten met cutane sarcoïdose de ziekte beperkt bleef tot de huid.^{2,3} De cutane laesies van sarcoïdose zijn erg variabel en kunnen sterk gelijken op andere dermatosen.⁴ Recent werd er een uitstekend overzichtsartikel gepubliceerd over huidafwijkingen bij sarcoïdose

in dit tijdschrift.² In dit artikel zal dieper worden ingegaan op de epidemiologie, diagnostiek en therapie van cutane sarcoïdose.

EPIDEMIOLOGIE

Sarcoïdose komt wereldwijd voor bij alle rassen, bij beide geslachten en op elke leeftijd. Sarcoïdose heeft een bimodale leeftijdsdistributie met een toegenomen incidentie bij beide geslachten tussen de 25-35 jaar en bij vrouwen tussen de 45-65 jaar.⁵ De incidentie varieert zowel regionaal als raciaal. De prevalentie is bij vrouwen iets hoger dan bij mannen.⁶ De prevalentie en incidentie in Nederland zijn niet precies bekend, onder meer door het ontbreken van eenduidige diagnostische testen en de variabiliteit in klinische presentatie. Dit resulteert in onder- en misdiagnose. De geschatte prevalentie is in Nederland 10 tot 40 gevallen per 100.000 mensen.⁷ Wereldwijd is de incidentie van sarcoïdose het hoogst in Zweden (64 per 100.000 personen) en het Verenigd Koninkrijk (20 per 100.000 personen) en het laagst in Spanje en Japan (beide 1,4 per 100.000 personen).⁸ Er bestaan duidelijke etnische verschillen. In de Verenigde Staten is de incidentie bij blanke Amerikanen 10-14 gevallen per 100.000 personen, terwijl bij Afro-Amerikanen de incidentie varieert van 36 tot 64 gevallen per 100.000 personen.⁹ Dit kan deels worden verklaard door het feit dat de ziek-



Figuur 1. Lupus pernio.



Figuur 2. Bij lupus pernio is er vaak sprake van een agressiever beloop met ulceratie van de cutane laesies maar soms ook van de nasale mucosa.

te zich bij Afro-Amerikanen agressiever gedraagt, wat klinisch tot uiting komt door een hogere dichtheid van pulmonale sarcoïdgranulomen. Hierdoor is röntgenologische presentatie wat duidelijker.¹⁰ De ziekte wordt hierdoor eerder herkend, terwijl bij het Kaukasische ras de ziekte veel vaker asymptomatisch verloopt.⁷ Lupus pernio, een vorm van sarcoïdose met laesies van de neus, maar ook van de wangen, oren, vingers en tenen, komt meer voor bij de negroïde populatie (figuur 1). Bij lupus pernio is er vaak sprake van een agressiever beloop met ulceratie van de nasale mucosa en zelfs neusseptumperforaties; het wordt vaak gezien bij vrouwen met een chronische vorm van sarcoïdose (figuur 2).¹ Over de epidemiologie van sarcoïdose in West-Afrika en Oost-Afrika is niet veel bekend, maar in Zuid-Afrika is de prevalentie verhoogd bij de negroïde populatie.¹¹ Sarcoïdose is zeldzaam in de Oost-Aziatische landen, maar in India wordt de prevalentie geschat tussen 61 en 150 gevallen per 100.000 personen.¹² Recentelijk werd een interessante epidemiologische studie uit Singapore gepubliceerd.¹³ Singapore heeft een multi-etnische populatie met 76,2% mensen van Chinese origine, 13,8% Maleisische, 8,3% van Indiase en 1,7% van een andere etniciteit, zoals van Kaukasische afkomst. Mensen van Chinese afkomst hadden de laagste incidentie en een mildere, vaak asymptomatische vorm van sarcoïdose; bij mensen van Indiase afkomst werd een verhoogde incidentie geconstateerd en een slechter klinisch beloop.¹³

PATHOGENESE

De exacte etiologie van sarcoïdose is tot nog toe onbekend. Het huidige concept van de pathogenese van sarcoïdose is die van een chronische immunologische respons op een nog niet gedefinieerde omgevingsfactor bij genetisch gevoelige mensen.

Genetische gevoeligheid

De genetische predispositie van sarcoïdose is complex en wordt bepaald door meerdere genen. Het risico op sarcoïdose bij eerstegraads en tweedegraads familieleden bleek fors verhoogd (relatief

risico 40-75). De genetische gevoeligheid is gelokaliseerd op de korte arm van chromosoom 6 en betreft klasse-II-MHC-allelen, die de presentatie van antigeen aan de T-lymfocyten bepalen.⁶ Er zijn allelen die een verhoogde gevoeligheid voor sarcoïdose bepalen (HLA-DR11, 12, 14, 15 en 17, HLA-DRB1*1101 en HLA-DQB1) en er zijn er die een beschermende werking hebben (HLA-DR1,4, HLA-DRB1*03 en mogelijk DQ*0202).¹⁴ Deze HLA-associaties suggereren dat antigeenpresentatie zowel de initiatie als de progressie van sarcoïdose beïnvloedt. Daarbij hebben cytokinen, zoals tumornecrosefactor (TNF)- α , interleukine-1 (IL-1), IL-2 en IFN- γ , ook een bijdrage aan de pathologische respons, maar hun exacte rol is nog onduidelijk.⁶ De genetische associaties zijn variabel en niet altijd consistent, wat wijst op het bestaan van additionele genetische en omgevingsfactoren, die de gevoeligheid voor sarcoïdose mede bepalen.¹⁴

Omgevingsfactoren

Aanwijzingen dat omgevingsfactoren een rol zouden kunnen spelen bij de pathogenese, zijn de seizoensinvloed met een verhoogde incidentie in de lente, het geclusterd voorkomen van sarcoïdose bij bepaalde beroepen (zoals brandweermannen, werkers in de agrarische sector en auto-industrie), aanwijzingen voor micro-organismen (zoals mycobacteriën en propionibacteriën) en blootstelling aan anorganische stoffen (zoals aluminium, talk en zirconium) als trigger van het ziektebeeld. Alhoewel meerdere studies een infectieuze etiologie van sarcoïdose suggereren, is er hiervoor voorlopig onvoldoende bewijs.⁶

Immunopathogenese

Karakteristiek voor sarcoïdose is een niet-verkazend granuloom. Een sarcoïd granuloom bestaat uit een centrale follikel met epitheloïde cellen en meerkernige reuscellen omgeven door macrofagen, monocyten, fibroblasten en lymfocyten. Dit zijn voornamelijk CD4+T-lymfocyten (T-helpercellen), maar er kunnen CD8+T-lymfocyten (cytotoxische T-cellen) bij betrokken zijn. Granuloomvorming is een afweermechanisme van het lichaam dat in werking treedt als macrofagen niet in staat zijn lichaamsvreemd materiaal adequaat te verwerken. Bij sarcoïdose treedt er echter een overmatige Th1-gemedieerde immuunrespons op, waardoor de granuloomvorming een chronisch karakter krijgt. Sarcoïdose wordt beschouwd als een antigeengetriggerd proces, waarbij granuloomvorming wordt geïnitieerd door de interactie van een nog niet geïdentificeerd sarcoïdantigeen met antigeenpresenterende cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen met verhoogde expressie van MHC-klasse-II-moleculen.¹⁵ Deze antigenen worden geïnternaliseerd, gemodificeerd en gepositioneerd in de peptide-bindinggroef van het MHC-klasse-II-molecuul, wat leidt tot de vorming van een MHC-peptidecomplex. CD4+T-lymfocyten met een α/β -T-celreceptor herkennen deze MHC-peptidecomplexen en hun binding leidt tot activatie van deze CD4+T-lymfocyten.⁶

De geactiveerde CD4⁺T-lymfocyten secreteren voornamelijk de cytokines en interferon- γ en interleukine (IL)-2 en stimuleren de tumornecrosefactor (TNF)- α -productie door macrofagen. De geactiveerde antipresenterende cellen produceren veel TNF- α en een veelheid aan andere cytokines, zoals IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, macrofaag inflammatoir proteïne 1, monocyot chemotactisch proteïne 1 en granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor.⁶ TNF- α costimuleert de proliferatie van Th1-cellen, waardoor extra IFN- γ -productie plaatsvindt. De hierdoor gestimuleerde monocytten differentiëren verder tot macrofagen wat leidt tot granuloomvorming.^{6,15,16}

DIAGNOSTIEK

Aangezien er geen pathognomonische test is voor sarcoïdose moet er voor het stellen van deze diagnose in principe voldaan zijn aan drie voorwaarden. Er moet een klinisch beeld zijn passend bij sarcoïdose; histopathologisch moet er bewijs zijn van niet-verkazende granulomen en andere ziekten die een vergelijkbaar klinisch en histopathologisch beeld kunnen geven, moeten geëxcludeerd worden.¹⁷ Klinische informatie die zou kunnen wijzen in de richting van sarcoïdose is als volgt:

- Patiënt valt binnen de bimodale leeftijdsdistributie (25-35 en 45-55 jaar), is van het vrouwelijk geslacht en/of van Scandinavische of Afro-Amerikaanse afkomst.⁹
- Een veel voorkomend kenmerk van de ziekte is betrokkenheid van meerdere organen. De aanwezigheid van systemische verschijnselen, mat name oculaire en pulmonale symptomen bij een patiënt met huidafwijkingen, zou kunnen wijzen op de mogelijkheid van sarcoïdose.¹⁶
- Cutane sarcoïdoseselaesies zijn gewoonlijk multipel, paars of bruin-zwart gehyperpigmenteerd van kleur en meestal asymptomatisch, hoewel jeuk aanwezig kan zijn bij 10-15 % van de patiënten.¹⁷
- Als er bij diascopie een appelmoeskleur wordt waargenomen, is dit een teken van een granulomateuze ontsteking (figuur 3). De bevindingen bij diascopie zijn niet pathognomonisch voor sarcoïdose en kunnen bij meerdere granulomateuze processen worden waargenomen.¹⁸

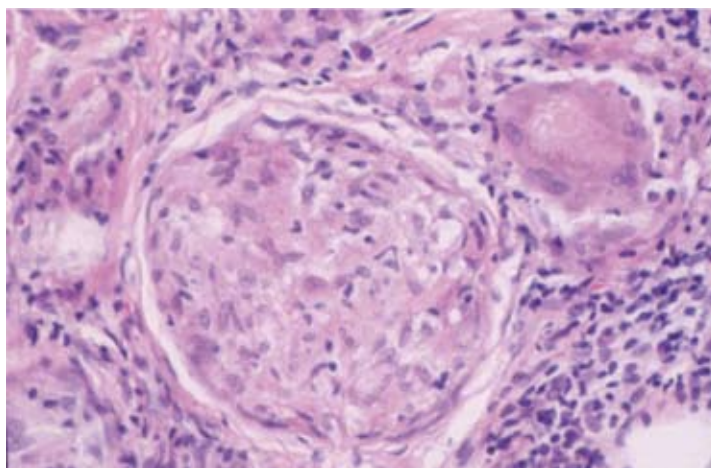
Bij histopathologisch onderzoek van een huidbiopt wordt een beeld waargenomen dat vergelijkbaar is in alle organen. Het belangrijkste kenmerk is het voorkomen van naakte granulomen met meerkernige reuscellen en maar weinig lymfocyten aan de rand van het granuloom (figuur 4). Er is geen verkazende necrose zoals bij tuberculose. De granulomen kunnen uitsluitend in de oppervlakkige lagen van de dermis liggen of tot in de reticulair dermis en zelfs tot in de subcutis reiken. Asteroïd- en schaumannlichaampjes kunnen in de meerkernige reuscellen worden gevonden, maar zijn niet specifiek voor sarcoïdose. Schaumannlichaampjes zijn inclusielichaampjes met calcium die gevonden kunnen worden in het cytoplasma van meerkernige reuscellen. De epidermis kan hyperkeratose laten zien of parakeratose en acanthose, maar ook atrofie en



Figuur 3. Als er bij diascopie een appelmoeskleur wordt waargenomen, is dit een teken van granulomateuze ontsteking.

ulceratie.^{19,20} Patiënten met sarcoïdose ontwikkelen dikwijls granulomen op de plaats van implantaten van vreemdlichaamsmateriaal en tatoeages en dubbelbrekend materiaal wordt dan ook vaak (22-55%) in sarcoïde granulomen gevonden.²¹

Bij alle patiënten met cutane niet-verkazende granulomen dient er evaluatie plaats te vinden naar systemische sarcoïdose en periodieke herhaling van deze onderzoeken. Tuberculose dient verder te worden uitgesloten met een negatieve mantouxtest en een X-thorax zonder duidelijke afwijkingen. Bij twijfel kan er een interferon- γ -afgiftetest (Quantiferontest®) gedaan worden, die negatief moet uitvallen. Door middel van een X-thorax kan een sterke aanwijzing worden verkregen voor pulmonale sarcoïdose, indien er sprake is van biliaire lymfadenopathie en/of een fijnvlekkig longbeeld.⁵ Serologische parameters zoals angiotensine convertering enzyme (ACE),



Figuur 4. Histologisch beeld van sarcoïdose met naakt granuloom en een meerkernige reuscel.

neopterine en interleukine-2-receptorbepalingen, evenals calciumbepaling in de urine zijn waardevolle testen, die een indruk kunnen geven van de ziekte. De ACE is bij 40-80% van de sarcoïdosepatiënten verhoogd.⁵ De overmaat aan ACE wordt geproduceerd door CD4⁺T-lymfocyt gestimuleerde epitheloïde cellen aan de periferie van de sarcoïdgranulomen.²² Bij geïsoleerde cutane sarcoïdose kunnen de bovengenoemde testen normaal uitvallen. Verhoging van het ACE is niet diagnostisch, omdat het ook kan worden gevonden bij andere granulomateuze ziekten, zoals tuberculose, lepra, maar ook bij osteoartritis, diabetes en hyperthyreoïdie.⁵ Een verhoging van het ACE met 50% van de bovengrens is wel suggestief voor sarcoïdose, maar kan in zeldzame gevallen ook bij deze ziekten voorkomen. Er bestaat overigens ook een hyper-ACE-syndroom. Andere tekenen van systemische betrokkenheid van sarcoïdose zijn: leukopenie, anemie, eosinofilie en hypercalciëmie.

Differentiaaldiagnostisch is het vooral van belang om lymfoproliferatieve aandoeningen, tuberculose en lepra uit te sluiten.¹⁸

De diagnose sarcoïdose kan worden gesteld indien er bij histopathologisch onderzoek van een huidbiopt niet-verkazende naakte granulomen worden geconstateerd en klinische en radiologische bevindingen compatibel zijn met deze diagnose. Consulten van longarts en oogarts zijn essentieel indien de diagnose cutane sarcoïdose is gesteld.⁴

THERAPIE

De prognose van alle vormen van sarcoïdose is wisselend; circa tweederde van de patiënten heeft een spontane remissie; een expectatief beleid behoort derhalve tot de opties.¹⁹ De aanwezigheid van sarcoïde huidafwijkingen is in het algemeen niet de bepalende factor voor de therapiekeuze. Een overzicht van de belangrijkste medicamenteuze therapeutische opties bij cutane sarcoïdose staat weergegeven in de tabel. De standaardtherapie bij milde cutane sarcoïdose is ultrapotente topicale corticosteroiden (clobetasolpropionaat) of behandeling met intraliesionale injecties met triamcinolon. Orale corticosteroiden (prednison) zijn gereserveerd voor ernstige destructieve, ontsierende of zeer uitgebreide cutane sarcoïdose en bij systemische sarcoïdose.²² In dit laatste geval wordt deze behandeling, na een uitgebreide analyse, door de longarts gedaan. Het exacte werkingsmechanisme van corticosteroiden is niet bekend, maar er is gepostuleerd dat corticosteroiden de effecten van cytokines en chemokines remmen en zodoende de inflammatie en granuloomvorming tegengaan.²²

Bij patiënten met cutane sarcoïdose die niet voldoende reageren of intolerant zijn voor corticosteroiden, zijn meerdere immunosuppressieve middelen een therapeutische optie, hoewel deze behandelingen echter niet evidence-based zijn. Deze tweede lijn medicamenteuze interventies zijn antimalariamiddelen zoals chloroquine en hydroxychloroquine en methotrexaat. Antimalariamiddelen werken het beste voor lupus pernicio. Hydroxychloroquine heeft

Medicament	Opmerkingen
Corticosteroiden	Meest belangrijke medicament voor alle vormen van sarcoïdose; kunnen gecombineerd worden met andere medicamenten
Hydroxychloroquine	Cutane sarcoïdose
Dapson	Cutane sarcoïdose
Allopurinol	Cutane sarcoïdose
NSAID's	Erythema nodosum, iritis en artralgieën
Methotrexaat	Chronische sarcoïdose, vooral bij progressieve pulmonale sarcoïdose
Topicaal tacrolimus	Off-labelgebruik
Tetracycline (derivaten)	Off-labelgebruik
Fumaraten	Off-labelgebruik
Isotretinoïne	Off-labelgebruik
Cyclosporine	Off-labelgebruik
Mycofenolaat mofetil	Off-labelgebruik
Azathioprine	Off-labelgebruik
Thalidomide	Off-labelgebruik
Cyclofosfamide	Off-labelgebruik
Chloorambucil	Off-labelgebruik
TNF- α -blokkers	Off-labelgebruik

Tabel 1: Belangrijkste medicamenteuze therapeutische opties bij cutane sarcoïdose.

de voorkeur boven chloroquine vanwege een beter bijwerkingenprofiel, vooral wat betreft schade aan de ogen.²² Methotrexaat kan effect hebben bij chronische sarcoïdose, maar recidieven worden vaak gezien na staken van de behandeling.²²

De derde lijn medicamenteuze behandelingen zijn tetracycline (derivaten), isotretinoïne en cyclosporine, die alle een downregulatie bewerkstelligen van het cytokine IL-2, wat leidt tot suppressie van de T-celactivatie en zodoende van het inflammatoire proces. Andere gerapporteerde therapeutische agentia zijn: dapson, thalidomide, fumaraten, mycofenolaat mofetil, allopurinol, azathioprine, cyclofosfamide, chloorambucil en topicaal tacrolimus.²²⁻²⁴

Uiteindelijk zijn er nieuwere medicamenteuze therapieën, waarvan het werkingsmechanisme berust op blokkering van de werking van tumornecrose-factor (TNF)- α , zoals infliximab en adalimumab. TNF- α speelt een centrale rol in de inflammatoire cascade bij sarcoïdose. Infliximab is een chimeer monoklonaal antilichaam gericht tegen TNF- α .

Adalimumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen TNF- α . Recent zijn er een aantal casereports en een placebogecontroleerd onderzoek beschreven, waarbij gunstige resultaten gezien werden met infliximab en adalimumab bij patiënten met sarcoïdose, die op de conventionele middelen niet verbeterden.^{22,25-27} Etanercept, een TNF- α -receptorantagonist, lijkt bij dit ziektebeeld niet te werken.⁷ Belangrijke bijwerking van deze middelen is het hogere risico op infecties, voornamelijk met gekapselde bacteriën en mycobacteriën.²⁷ Paradoxaal zijn er recent gevallen beschreven van patiënten met reumatoïde artritis, die tijdens anti-TNF- α -therapie,

sarcoïdose ontwikkelden.²⁸ Anti-TNF- α -therapie vereist een zeer nauwkeurige monitoring van de bijwerkingen die deze middelen kunnen geven. Tot de overige therapeutisch modaliteiten die in de literatuur beschreven worden, behoren cryotherapie, PUVA, UV-A1, laser (CO₂ en pulsed dye), fotodynamische therapie en excisie.^{22,29}

CONCLUSIE

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening met cutane laesies bij 20-35% van de sarcoïdosepatiënten. Door de grote variabiliteit aan klinische manifestaties behoort het tot de grote imitators, waar ook lues toe behoort. Om te komen tot de diagnose sarcoïdose zijn de klinische, radiologische en histopathologische gegevens van essentieel belang. Een multidisciplinaire aanpak is vrijwel altijd geïndiceerd. Met de komst van anti-TNF- α -therapie is er een nieuw tijdperk ingetreden wat betreft de behandeling. Gezien het feit dat er gevallen zijn beschreven van sarcoïdose tijdens anti-TNF- α -therapie, blijft waakzaamheid geboden.

LITERATUUR

- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *New Engl Journal of Medicine*. 1997; 336:1224-34.
- Toonstra J. Huidafwijkingen bij sarcoïdose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2009;19:87-91.
- Collin B, Rajaratnam R, Lim R, Lewis H. A retrospective study of 34 patients with cutaneous sarcoidosis assessed in a dermatology department. *Clin Exp Dermatol*. 2009;35:131-4.
- Vreugdenhil SA, Weel AEAM, Rudolphus A, Gan IM, Praag MCG van, et al. Extrapulmonale presentatie van sarcoïdose soms moeilijk te herkennen. *Ned Tijdschr Reumatol*. 2009;3:24-26.
- Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin. A review for the pulmonologist. *Chest*. 2010;136:583-96.
- Ali MM, Atwan AA, Gonzalez ML. Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:747-55.
- Vreugdenhil SA, Weel AEAM, Rudolphus A, Gan IM, Praag MCG van, et al. Extrapulmonale sarcoïdose. *Ned Tijdschr Reumatol*. 2009;3:18-23.
- Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet*. 2008; 73:401-12.
- Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145:234-41.
- Burke RR, Stone CH, Havstad S, Rybicki BA. Racial differences in sarcoidosis granuloma density. *Lung*. 2009;187:1-7.
- Smith C, Feldman C, Reyneke J, Promnitz DA, Kallenbach JM, et al. Sarcoidosis in Johannesburg—a comparative study of black and white patients. *S Afr Med J*. 1991;80:423-7.
- Gupta SK. Sarcoidosis: the Indian scene. *Indian J Clin Pract*. 1993;3:19-27.
- Anantham D, Ong SJ, Chuah, KL, Fook-Chong S, HSU A, et al. Sarcoidosis in Singapore: Epidemiology, clinical presentation and ethnic differences. *Respirology*. 2007;12:355-360.
- Rossmann MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73:720-35.
- Noor A, Knox KS. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol*. 2007;25:250-8.
- Baughman RP, Lower EE, Bois RM du. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-8.
- Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol*. 2007;25:276-87.
- Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knattreud GL, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest*. 2003;123:406-12.
- Zhang JX, Kerbleski JF, Gottlieb AB. Manifestations of cutaneous sarcoidosis: a case report of an African American woman. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:614-7.
- Cardoso JC, Cravo M, Reis JP, Tellechea O. Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:678-82.
- LeBoit PE. Lessons from lumps. *Am J Dermatopathol*. 2003;25:443-4.
- Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:69-83.
- Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The treatment of lupus pernio. Results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest*. 2009;135:468-76.
- Baughman RP, Lynch JP. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med*. 2003;253:41-5.
- Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2006;142:17-9.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:795-802.
- Cellejas-Rubio JL, Ortega-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2006;25:596-7.
- Toussiot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:471-5.
- Patterson C. Successful treatment of cutaneous sarcoid by photodynamic therapy with minimal discomfort using a fractionated dosing regime. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:276-7.

DANKWOORD

Wij danken drs. R. Waalboer, aios dermatologie ErasmusMC/Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, prof. dr. P.M. van Hagen, internist-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam en prof. dr. H.M. van Praag, emeritus hoogleraar psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Maastricht voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een zeldzame granulomateuze multisysteem-ziekte van onbekende etiologie. Hoewel deze ziekte op elke leeftijd, bij beide geslachten en bij elk ras kan voorkomen, is de incidentie bij Afro-Amerikaanse vrouwen met een leeftijd variërend tussen de 45 en 65 jaar het hoogste. Huidafwijkingen bij sarcoïdose treden bij circa 25-35% van de gevallen op, en kunnen in ieder stadium optreden. Cutane sarcoïdose heeft een zeer variabel klinisch beeld, waardoor het een diagnostische uitdaging is. De diagnose sarcoïdose wordt gesteld op het klinisch beeld en histopathologische, radiologische en laboratoriumbevindingen die steun geven aan deze diagnose en waarbij andere mogelijke oorzaken zijn uitgesloten. De oorzaak van sarcoïdose is onbekend. Het huidige concept is dat bij de pathogenese van sarcoïdose een T-helper-1-gemedieerde immuunrespons betrokken is op een nog niet gedefinieerde omgevingsfactor bij genetisch gevoelige mensen. Corticosteroïden, topicaal, intralesionaal of systemisch toegediend, vormen de voornaamste therapeutische modaliteiten bij alle varianten van sarcoïdose. De uiteindelijke therapie wordt echter bepaald aan de hand van de ernst en de progressie van de ziekte. Hydroxychloroquine kan effectief zijn voor het onder controle houden van de cutane manifestaties van sarcoïdose, vooral bij de chronische vormen. Andere gerapporteerde therapeutische modaliteiten bij cutane sarcoïdose zijn: methotrexaat, isotretinoïne, tetracycline, thalidomide, allopurinol en cyclosporine. Van TNF- α -antagonisten, zoals infliximab en adalimumab, is beschreven dat deze bij zowel systemische als cutane sarcoïdose verbetering kunnen geven.

TREFWOORDEN

sarcoïdose – epidemiologie – diagnose – therapie

SUMMARY

Sarcoidosis is a rare systemic, multiorgan disease of unknown etiology. Although this disease can occur in persons of any age, gender or race, African American women between the age of 30 and 39 have disproportionately higher incidence rates.

Cutaneous manifestations of sarcoidosis occur in approximately 25% to 35% of cases and may occur at any stage of the disease. Due to the varied cutaneous manifestations of sarcoidosis, it is a challenging disease to diagnose. The diagnosis of cutaneous sarcoidosis is established clinically, confirmed histopathologically and supported by compatible radiological and laboratory findings after exclusion of other possible causes.

The cause of sarcoidosis is unknown. Currently it is thought that the pathogenesis of sarcoidosis involves a T-helper-1-mediated immune response to unidentified environmental antigens in a genetically susceptible host. Corticosteroids, either in topical, intralesional or systemic form, are the mainstay of therapy for all variants of sarcoidosis. Therapy is guided by the severity and progression of the disease. Hydroxychloroquine can be effective in controlling skin manifestations of sarcoidosis, particularly chronic disease. Other reported therapeutic agents for cutaneous disease include methotrexate, isotretinoin, tetracycline, thalidomide, allopurinol and cyclosporin. TNF- α antagonists, such as infliximab and adalimumab, have been reported to improve systemic and cutaneous sarcoidosis.

KEYWORDS

sarcoidosis – epidemiology – diagnosis – therapy

Hair Disorders in People of Colour

M. Fitz-Henley

Kingston, Jamaica

Correspondentieadres

Dr. M. Fitz-Henley

E-mail: mfitz@kasnet.com

Disorders of the hair represent a significant segment of any dermatology practice. In Jamaica (Afro-Caribbeans), Dunwell and Rose showed that folliculitis keloidalis and pseudofolliculitis barbae were their 8th and 13th most common dermatoses with incidences of 1.74% and 1.09% respectively.¹ Halder et al. (USA) documented that the alopecias were the 5th most common dermatoses in Afro-Americans.² In people of colour, hair disorders are influenced by factors unique to the nature of the hair. This article will focus mainly on some of the conditions of the hair unique to or having a higher prevalence in the black population.

An understanding of the hair disorders affecting the black population must incorporate an appreciation that there are inherent genetic differences in the structure of the black hair compared to Caucasian or Asian hair. There are also unique styling practices.

Black hair is less dense than Caucasian hair on a 4mm punch biopsy specimen with each follicle producing 3 hairs compared to 2 in the Caucasian. Compared to Caucasian or Asian hair, Black hair may be tightly coiled, is more elliptical in cross section grows more slowly, has less moisture content and sebum coating (4) but has the same chemical amino acid and protein composition.^{3,4}

Despite the similar composition, black hair breaks more easily wet or dry.³ In joules, the work of combing african vs caucasian hair is 50 times greater when dry but 5 times greater when wet.^{3,5} The earlier breaking time and the lower stress requirement at breaking is thought to be related to the natural constrictions along the hair, the twisted shape and the presence of microcracks and fractures.⁶ With combing, the hair springs back and intertwines and develops knots within and between the fibres. The only way a comb will pass is by fracturing the hair.⁷ Many black children can recall crying in anguish when having their hair being combed to 'get out the

knots'. 'Combing is like a haircut'⁷ so that a steady state is reached where daily breakage is equivalent to growth and clinically the patient complains that their 'hair is not growing at all'.

If the hair is twisted together and not combed, long lengths can be achieved ('dreadlocks', 'sister locks').⁷ Some complain of the white debris on the locks which really represent the trapped telogen bulbs! Some isolated African communities who do not comb their hair have 'peppercorn type' hair. This may be due to a short anagen phase.⁷

One may opt to straighten the hair by using heat from flat irons and hot combs. The temporary rearrangement of hydrogen and disulphide bonds within the hair shaft is reversed if the hair gets wet.⁴ Chemical relaxers such as sodium, guanine and potassium hydroxide, sulphites and thioglycates permanently break the chemical bonds and is not reversed by water. However, the patient may go from a state of fragile natural hair to one of breaking from over-processing if not done correctly. Burns to the scalp and hairline are not uncommon. 'Touch-ups' have to be done to avoid breaking at the junction of new and processed hair.⁴

With these difficulties in grooming, blacks wash their hair less frequently and may apply oils and grease to the scalp surface as well as the hair.⁸ Folliculitis, seborrhoeic dermatitis and pomade acne may be a result.^{3,8,9} With infrequent washing there may be a greater tendency to tinea infection and malodour.⁴ Frequent shampooing, including from prescribed shampoos⁸ is associated with greater shaft damage. Heavier conditioners are needed to reduce the increased static charges in African hair.³

Some may opt to adopt more natural hair styles such as cornrows, braids, plaits, or weaves which may be sewn or glued in place. Traction folliculitis or an irritant contact dermatitis to the glues are possible complications of these styles.⁴

In general, the most common hair and scalp complaints include hair breaking (already discussed), scalp itching, flaking and hair loss over the crown and temporal areas.⁸ A number of dermatological conditions have a higher prevalence in the black

population. These include Central Centrifugal Cicatricial Alopecia, Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens (Dissecting Cellulitis), Traction Folliculitis / Alopecia, Pseudofolliculitis Barbae, Acne Keloidalis Nuchae (Folliculitis Keloidalis), Tinea Capitis and Discoid Lupus Erythematosus.

CENTRAL CENTRIFUGAL CICATRICAL ALOPECIA (CCCA)

Sperling et al. used the alternative term central centrifugal scarring alopecia (CCSA) to describe a group of conditions with similar clinical patterns namely pseudopelade, follicular degeneration syndrome and folliculitis decalvans.¹⁰ CCSA is responsible for more cases of scarring alopecia than all other forms combined in African Americans.¹¹ The clinical differences in this spectrum of diseases were thought to be on the basis of race and immunity.¹¹

Central Centrifugal Cicatricial Alopecia (CCCA)¹² is the term used to describe what was previously called follicular degeneration syndrome and hot comb alopecia.¹³

In Jamaica, in past decades, this common condition had simply been called chronic oil folliculitis of the scalp due to the perception of an association with the practice of massaging oils on the surface of the scalp. CCCA is what is being discussed hereafter. Most studies and the clinical experience document that CCCA occurs mainly in black women on the dorsal scalp. It presents as small smooth shiny patches of scarring alopecia which can coalesce to involve quite large areas spreading centrifugally. The follicular openings are absent. Papules and pustules may be present. Tenderness, sensitivity or itching as a symptom is not uncommon⁴ and can be used as a sign to monitor activity. Early histology demonstrates premature inner root sheath desquamation then a lymphocytic folliculitis with perifollicular granulomatous inflammation, destruction of pilosebaceous units with fibrosis but retention of arrector pili muscles.^{11,14}

Treatment is aimed at controlling spread¹³ and is usually achievable as documented by the cessation of shedding, symptoms and further spread. Treatment regimes are largely anecdotal with no published case controlled studies.^{4,13} Obviously, therapy will not reverse previously scarred sites and this must be explained to the patient. At best one may see a few vellus like hairs growing in the old scarred sites.

High potency topical steroids, intralesional steroids combined with oral anti-inflammatory antibiotics eg tetracycline form the basis of therapy. Accompanying seborrheic dermatitis should also be controlled.¹³ Other less well documented treatments include rifampicin with cephalixin⁴, anti-malarials, thalidomide, cyclosporine, mycophenolate mofetil, vitamins

and herbal treatments.¹³ Minoxidil can be used for maintenance.⁴ Some authors use treatment courses of up to six months, taper and stop and when in remission for one year.^{4,13,14} There are indications that it is best to avoid excessive traction, cornrows, braids sewn or glued hair, weaves, extensions¹⁵ and rollers. Avoiding chemical relaxers, gels and sprays is more debatable.^{13,15} This author finds oral cotrimoxazole to be the most effective oral therapy in his personal experience of over 20 years. Plastic surgery can improve stable old scarred scalps.

PERIFOLLICULITIS CAPITIS ABSCEDENS ET SUFFODIENS (DISSECTING CELLULITIS)

Dissecting cellulitis of the scalp may be associated with acne conglobata and hidradenitis suppurativa in one third of cases as part of the follicular occlusion triad (4,14). There may also be a risk of HLA-B27 negative spondyloarthritis in black males (14). More than eighty percent of cases in black males of Afro-American or Afro-Caribbean descent 18-40 years of age and is rarely familial.¹⁶⁻¹⁸

Initially pustules present which may become fluctuant coalescing nodules giving rise to a typical cerebriform appearance. Cicatricial alopecia then follows with possible hypertrophic or keloidal scarring.¹⁸

The early histology is one of neutrophilic infiltration with follicular perforation, abscesses lined by squamous epithelium and later lymphocytes and copious plasma cells. Sebaceous glands persist till late in the disease.^{14,18}

First line treatment is reportedly oral isotretinoin 1mg/kg/day for 4 months then 0.75mg/kg/day for 5-7 months.¹⁹ Other treatments include oral and topical antibiotics, intralesional steroids, isotretinoin gel with clindamycin gel, zinc sulphate tablets, systemic steroids, and antibacterial soaps. Dapsone, colchicine, minocycline with cyproterone acetate have been reported. Incision and drainage, CO2 laser excision, laser epilation, wide excision and grafting can also be considered.^{4,14,20}

TRACTION FOLLICULITIS

This condition may affect black men, women and children. In its early stages there is non-scarring alopecia but later there is permanent scarring alopecia (biphasic alopecia) (4,21). The condition may be provoked by all forms of traction on the hair such as using elastic bands, 'bubbles', curlers, other tight hair styles such as occurs from braids, plaits/cornrows, ponytails and weaves. Some patients adopt the view that "tighter is neater" and hence exert more traction to achieve the desired groomed effect.

Clinically one often sees symmetrical papules and pustules at the base of the taut hairs. The temples are most commonly affected but this may involve the frontal, parietal or nape of the scalp depending on the styling. Late in the condition, one may

see dot-sized craters representing the remnant of scarred follicles.

The histology is usually non-inflammatory. Early on there are normal numbers and size of follicles but in later stages there is a decrease in the number of terminal follicles, with fibrous tracts at follicular sites but retention of vellus hairs.²¹

Differential diagnoses include the ophiasis pattern of alopecia areata, androgenic alopecia, CCCA and tinea capitis.⁴

For any successful outcome one needs to remove the cause of the traction early. Topical steroid/antibiotic preparations help early lesions. Oral antibiotics, topical minoxidil and intralesional steroids may be of benefit.⁴ For quiet old lesions, hair transplants and scalp reduction may give pleasing aesthetic results.

PSEUDOFOLLICULITIS BARBAE (PFB)

This is a common condition which affects up to 60% of people of colour who have coarse, tightly curled hair who shave close.²² It can however affect any race and gender. The beard, pubis, legs and scalp can be affected. Black law enforcement officers often have a problem when required to be clean shaven.²² Essentially some of the shaved hairs curve into and penetrate the skin producing an inflammatory reaction. Clinically one sees grooves in flesh coloured papules and pustules. Consequently there may be post-inflammatory hyperpigmentation, hypertrophic and keloidal scars. Dermoscopy can help to demonstrate the pathogenesis from the hairs. The incurved hairs appear as pigmented thorns piercing the skin. (Figure 1 c,d,e). The best solution is to avoid close shaving. If shaving is preferred then one should do this daily in the direction of how the hair is aligned and avoid stretching. Tweezing and plucking must be avoided.

When treating the affected sites one should avoid shaving for a while till old lesions settle while teasing out the incurved hairs. Warm compresses, topical steroid/antibiotic preparations, tretinoin and glycolic acids (lotions,peels) to decrease hyperkeratosis, systemic antibiotics or prednisone are used to



Figure 1a. AKN Scalp.



Figure 1b. Dermoscopy shows hair follicles exiting the centre of the papule.

reduce inflammatory papules. Chemical depilators with barium sulphide or calcium thioglycate lyse disulphide bonds making the hair softer and less likely to penetrate the skin.^{22,23} Eflornithine hydrochloride applied twice daily for 4 hrs. can help to slow regrowth.^{22,23}

Nd: Yag Laser therapy of localized affected sites can be safe and effective. Electrolysis is tedious and wax depilation may produce post inflammatory hyperpigmentation. Surgical depilation is permanent but expensive while radiation depilation carries the risk of cancer.²²

ACNE KELOIDALIS NUCHAE (AKN) (FOLLICULITIS KELOIDALIS)

This condition is said to be neither acneiform nor keloidal in nature and the true aetiology is unknown.^{14,24} It affects primarily the nuchal hairline in young black post pubertal males. Despite earlier reports, it does occur in black females. It has also been reported in caucasian males on anticonvulsants²⁵ and cyclosporine.²⁶ Apart from the nuchal areas, the occiput and parietal scalp vertex can be affected by the firm to soft papules and pustules.

Unlike PFB, in AKN the hair usually protrudes from the centre of the papule often with polytrichia. Dermoscopy may not be diagnostic but is useful to demonstrate the hair in the centre of the papule compared to pseudofolliculitis barbae where the hair is curved into the skin adjacent to the follicle.(Figure 1 a,b).



Figure 1c. PFB neck.

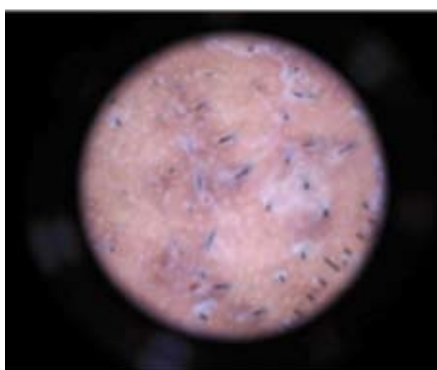


Figure 1d. Dermoscopy shows hair follicles curving and penetrating into the adjacent skin.



Figure 1e. Dermoscopy close up.

Itching, pain and pustular exudates may be early presenting features but later one sees firm nodules and keloidal plaques. AKN may be found in association with CCSA especially on the vertex which might suggest a similar pathogenesis.²⁷ Histology shows lymphoplasmacytic infiltrate, follicular destruction and absent sebaceous glands. Keloidal collagen is not seen.¹⁴

In the early stages, potent topical steroid/antibiotic preparations with oral antibiotics eg tetracycline are usually helpful. Monthly intralesional steroids via needle or pressure gun for smaller lesions reduce small keloidal papules and nodules. Some electrodesiccate or curette papules prior to injection. Cryotherapy with less than 25 second thaw time may be an adjunct to injections or by itself.²⁴ Late lesions can be subjected to primary excision and closure or healing by secondary intention with quite pleasing aesthetic results. Small individual lesions can be removed by punch excision and allowed to heal by secondary intention in a similar concept to wide excision.²⁴

TINEA CAPITIS

Tinea capitis mainly affects pre-pubertal boys more than girls. There is data to show a disproportionately higher increasing prevalence in blacks.^{28,29} Adult female caretakers may be carriers and may be missed clinically without a high index of suspicion.²⁸ Clinically one may see diffuse scaly patches in T tonsurans infection which is then often missed and misdiagnosed as seborrheic dermatitis in girls. The typical annular lesions in boys with broken hairs is more easily diagnosable. At the margin of the scalp traction folliculitis can be difficult to differentiate. Woods lamp, microscopy and culture and now dermoscopy showing comma hairs are methods to aid in the diagnosis.³⁰

DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS (DLE)

DLE affects females more often than males. An increased prevalence has been noted among Afro-Americans in the USA.⁴ It presents as patches of scarring alopecia which may be itchy, burning, tender or asymptomatic. Clinically one may see erythema, hypo or hyperpigmentation, scaling and follicular plugging. Dermoscopy enables easier viewing of the follicular plugging and red dots.³¹

REFERENCES

1. Dunwell P, Rose A. Study of the skin disease spectrum occurring in an Afro-Caribbean population. *Int J Dermatol* 2003; 42:287-9.
2. Halder R, Grimes P, McLaren C et al. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983;32:378-80.
3. Heath C, McMichael A. Biology of Hair Follicle. In: Kelly A, Taylor S, editors. *Dermatology for Skin of Color*. USA: McGraw Hill; 2009. pp 105-9.
4. Quinn C. Alopecia. In: Kelly A, Taylor S, editors. *Dermatology for Skin of Color*. USA: McGraw Hill; 2009. pp 227-39.
5. Wolfram L. Human hair: A unique physiochemical composite. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S106-14.
6. Franbourg A, Hallegot P, Baltenneck F, et al. Current research on ethnic hair. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S115-19.
7. Khumalo N. African hair morphology: macrostructure to ultrastructure. *Int J Dermatol* 2005;44(Suppl 1) 10-12.
8. McMichael A. Ethnic hair update: Past and present. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S127-33.
9. Taylor S. Skin of Color: Biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S41-62.
10. Sperling LC, Salomon AR, Whiting DA. A New look at scarring alopecia. *Arch Derm* 2000; 136: 235-42.
11. Sperling LC. Central, centrifugal scarring alopecia. In: Sperling L, editor. *An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations*. USA; Informa Healthcare. 2009. 91-100.
12. Olsen EA, Bergfeld WF, Costarelli G, Price VH, Shapiro J, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)- Sponsored workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Centre, February 10 and 11 2001. *J. Am Acad Dermatol* 2003; 48: 103-10.
13. Gathers R, Lim H. Central Centrifugal cicatricial alopecia Past, Present and Future. *J. Am Acad Dermatol* 2009; 60: 660-8.
14. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on Primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1-37.
15. Gathers R, Jankowski M, Lim H. Hair grooming practices and central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60: 574-8.
16. Olsen E. Hair Disorders. In: Fitz Patrick's *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill 1999. pp 729-51.
17. Gawkrödger D. Racial influences on skin diseases. In: Rook / Wilkinson / Ebling *Textbook of Dermatology*. 1998. 3239-58.
18. Sperling LC. Dissecting cellulitis of the scalp (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens). In: Sperling L, editor. *An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations*. USA; Informa Healthcare. 2009. pp 125-9.
19. Scerri L, Williams HC, Allen BR. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *J Dermatol* 1996; 134: 1105-8.
20. MC Donagh A. Dissecting Cellulitis of the scalp and folliculitis decalvans. In: Lebowitz M, Heyman W, Berth Jones J, Coulson I, editors. *Treatment of skin Diseases*. Mosby. 2006. pp 174-7.
21. Sperling LC Traction alopecia In: Sperling L, editor. *An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations*. USA; Informa Healthcare. 2009. 91-100.
22. Kelly A. Pseudo folliculitis barbae In: Kelly A, Taylor S, editors. *Dermatology for Skin of Color*. USA: McGraw Hill; 2009. pp 211-6.
23. Halder R, Richards G. Therapeutic approaches for Pseudofolliculitis barbae. *Cosmetic Derm* 2003;16:42-5

24. Kelly A. Acne Keloidalis In: Kelly A, Taylor S, editors. *Dermatology for Skin of Color. USA: McGraw Hill; 2009. Pp205-10.*
25. Grunwald MH, Ben-Dor D, Livni E, Halevy S. Acne keloidalis-like lesions on the scalp associated with antiepileptic drugs. *Int J Dermatol* 1990; 29:559-61.
26. Carnero L, Silvestre JF, Guijarro J, et al. Nuchal acne keloidalis associated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001;144:429-30.
27. Sperling L. Acne keloidalis (folliculitis keloidalis). In: *Sperling L, editor. An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations. USA; Informa Healthcare. 2009 pp119-23.*
28. Silverberg N, Weinberg J, DeLeo V. Tinea Capitis: Focus on African American women. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S120-24.
29. Alvarez M, Silverberg N. Tinea Capitis Keloidalis In: Kelly A, Taylor S, editors. *Dermatology for Skin of Color. USA: McGraw Hill; 2009.p246-55.*
30. Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz R et al. Comma hairs: A dermatoscopic marker for tinea Capitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:S77-9.
31. Tosti A, Torres F, Misciali C, et al. Follicular red dots: a novel dermoscopic pattern observed in scalp discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2009; Dec;145(12):1406-9

SUMMARY

Alopecias are the 5th commonest diagnoses in Afro-Americans and Folliculitis Keloidalis has an incidence of 1.74% in a Jamaican practice. Despite having the same chemical composition there are physical differences in the elliptical, coiled structure of black hair which subjects it to increased fragility. There is decreased shampooing, increased moisturizing and relaxer use which may all provoke further dermatoses. Hairstyles such as cornrows, braids, extensions or glued weaves may produce traction or contact dermatitis.

Folliculitis keloidalis, mainly in men of unknown pathogenesis ranges from a minor nuisance to gross disfigurement. Medical and surgical measures may allow control. Pseudofolliculitis barbae results from the genetically curled hair. Understanding the pathogenesis allows the

use of techniques to aid in its control. Avoiding shaving is still the best option. Central centrifugal cicatricial alopecia has gone through nomenclature changes in a search for its true aetiology. Recent studies appear to give credence to the presumed relationship to grooming practices unique to the black female. Control is achievable but often presents too late with scarring. Dissecting cellulitis affects black males and can be difficult to control. If not helped by isotretinoin the alternatives are numerous and unpredictable. Traction folliculitis is a result of tight styling practices. Early preventive measures are important. Tinea Capitis and DLE are more common in blacks. Dermoscopy has distinct features in those latter conditions but is a useful tool to vividly see the characteristics of these dermatoses and exclude other diagnoses.

Verkorte productinformatie Enbrel Samenstelling: Enbrel is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** **Reumatoïde artritis:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. **Arthritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere 'disease modifying antirheumatic drug' – therapie onvoldoende is gebleken. **Spondylitis ankylopoetica:** Behandeling van ernstige spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Plaques psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaques psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een ernstige infectie, inclusief sepsis of patiënten met een risico op sepsis. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- of inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangeast, aangezien TNF ontstekingsmediator en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen). Non-melanoma huidkanker is gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Vorming van auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedstasis. Centraal zenuwstelsel: er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Congestief hartfalen: Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegener-granulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes: Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkelen van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, anafylactische reacties, auto-antilichamen, macrolaagactivatiesyndroom, antineutrofiel cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisvormige huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, sub-acute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupusachtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocard infarct, myocard ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale helling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, parese, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken, sepsische shock, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R.** Onder voorwaarden vergoed. **Datum:** november 2009

Voor de volledige IB-tekst zie www.enbrel.nl. Wyeth is nu onderdeel van Pfizer Inc. Conform de gedragscode van de CGR is deze informatie alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Referenties: 1. Data on File, Pfizer Pharmaceuticals, IMS MIDAS Q1/2010. 2. Data on file, Pfizer/Amgen, Verispan, SDI, IMS, Q2/2010.

Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel, www.enbrel.nl, www.pfizer.nl



Glomustumoren

M.C. Pasch

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.C. Pasch, dermatoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud

Afdeling Dermatologie

Huispost 370, route 370

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Telefoon: (024) 36 14585

Fax: (024) 35 41184

E-mail: m.pasch@derma.umcn.nl

INTRODUCTIE

Glomustumoren zijn benigne hamartomen die verantwoordelijk zijn voor 1 tot 5% van alle wekdelentumoren van de hand.¹ Ze ontstaan uit het subcutaan gelegen glomuslichaampje, een contractiele neuromyoarteriële receptor die door te reageren



Figuur 1. Een vrijwel onzichtbare blauwpaarse of rode kleurverandering onder de nagelplaat kan de enige efflorescentie van een glomustumor zijn.

op temperatuur en bloeddruk een rol speelt bij de regulatie van de bloeddoodstroming door de huid. Glomuslichaampjes bestaan uit een afferente arteriële, een anastomoserend kanaaltje van Suquet-Hoyer omgeven door actinebevattende glomuscellen, een efferente venule, het intraglomerulaire reticulum en een kapsel. Hoewel glomuslichaampjes aanwezig zijn in de reticulaire dermis van de gehele huid, zijn ze vooral veelvuldig aan te treffen bij het uiteinde van vingers en tenen, met name onder de nagelplaat. Glomustumoren zijn het gevolg van hyperplasie van één of meer van de componenten van het glomuslichaampje. Voor de differentiële diagnose kan er gedacht worden aan neuromen, artritis of jicht, maar een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek zijn veelal voldoende om tot de juiste diagnose te komen.

Ondanks dat glomustumoren voor kunnen komen in het bot, de tong, de maag, de longen, het rectum, het mesenterium en het mediastinum, zijn de meeste gelegen in de vinger. De tumoren kunnen subcutaan gelegen zijn in de top van de vinger of aan de volaire zijde van de vinger, maar de grote meerderheid van de glomustumoren bevindt zich subunguaal.² Dit overzicht beperkt zich daarom tot de diagnostiek en behandeling van deze grootste groep van glomustumoren.

ANAMNESE

Ondanks dat de klachten van glomustumoren zeer kenmerkend zijn, duurt het vaak jaren voordat de juiste diagnose wordt gesteld. De belangrijkste reden hiervoor is de discrepantie tussen de ernst van de klachten en de zeer beperkte objectieve afwijkingen. Een van de door ons behandelde patiënten liep sinds 12 jaar met de diagnose 'psychosomatische pijnklachten' rond voordat zij volledig klachtenvrij werd met een relatief beperkte ingreep. Patiënten met glomustumoren zijn bovengemiddeld vaak vrouwen van middelbare leeftijd die zich presenteren met een trias van klachten: (1) overgevoeligheid tegen koude, (2) aanvallen van ernstige pijn, en (3) gelokaliseerde pijn in de vinger, maar uitstraling naar de elleboog of zelfs de schouder komt ook frequent voor.

DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

In de meeste gevallen bevindt de tumor zich onder de nagel van een vinger, heeft deze een doorsnee van ongeveer een halve centimeter en is deze zichtbaar als een blauw, paars of rode verkleuring onder de nagelplaat (figuur 1). Soms is de afwijking echter



Figuur 2. Door mechanische druk kunnen er groei-afwijkingen van de nagelplaat ontstaan, zich uitend als onychorrhexis bij deze patiënt.



Figuur 3. Door mechanische druk kunnen er ook vormafwijkingen van de nagelplaat ontstaan, zoals een zwelling of breuk in de lengterichting.

pas zichtbaar na verwijdering van de nagelplaat. Door mechanische druk kunnen er vormafwijkingen van de nagelplaat ontstaan, zoals een zwelling of breuk in de lengterichting (figuur 2 en 3).³ Een toegenomen lokale zweetproductie en hogere temperatuur zijn ook beschreven.⁴ Een drietal diagnostische testen voor de diagnose glomustumor is beschikbaar.² De eerste test is *Love's pin test*. Hierbij wordt met het uiteinde van een paperclip of spijker lichte druk uitgeoefend op de plaats waar de patiënt de oorsprong van de pijn aan geeft. Een positieve test bestaat uit het provoceren van ernstige pijn. De *Hildreth's test* bestaat uit het aanbrengen van een tourniquet rondom de proximale falanx van de vinger, waarna de *Love's pin test* herhaald wordt. Nu dient de *Love's pin test* negatief te zijn geworden. De derde test is een *koudeprovocatietest*, waarbij de pijn toeneemt na blootstelling aan koude. Volgens een onderzoek bij achttien patiënten heeft de koudeprovocatietest een gevoeligheid en specificiteit van 100%, de *Love's pin test* een sensitiviteit van 100% met een specificiteit van 78% en de *Hildreth's test* een sensitiviteit van 71%, maar een specificiteit van 100%.⁵

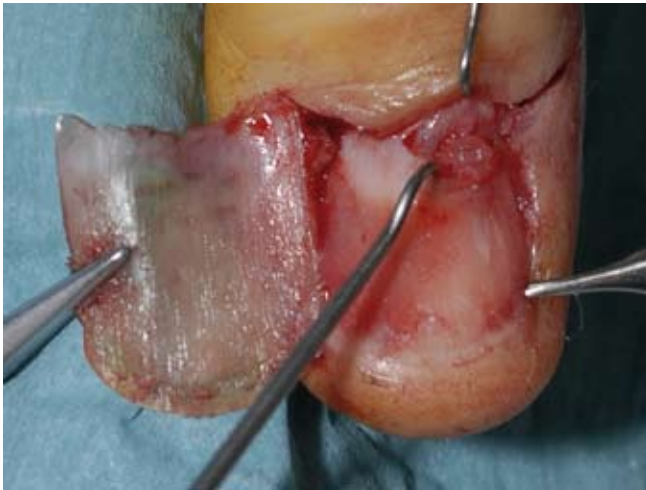
AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

In geval van twijfel over de diagnose is er aanvullend onderzoek mogelijk in vorm van echografie of hogeresolutie-MRI. Hoewel er publicaties zijn die de rol van echografie in de diagnostiek van glomustumoren benadrukken wordt de waarde sterk beperkt door de onmogelijkheid om kleine tumoren goed te diagnosticeren.⁶ De meeste glomustumoren laten een sterk signaal zien bij T2-gewogen spinecho-MR-beelden waarbij na gadoliniuminjectie een forse versterking hiervan optreedt. Toch sluit een negatieve MRI-uitslag een glomustumor niet geheel uit.⁷ De positief voorspellende waarde van MRI-onderzoek wordt beschreven als 97%, terwijl de negatief voorspellende waarde slechts 20% zou zijn.⁷ Over de klinische relevantie van MRI-onderzoek na goede anamnese en lichamelijk onderzoek kan dus getwist worden.

Peroperatief is de glomustumor herkenbaar als een glazige tumor. Postoperatief histologisch onderzoek laat compacte nesten van monotone polygonale cellen met ronde nuclei en eosinofiel cytoplasma zien. Drie histologische types van glomustumoren zijn beschreven. Type I is een mucoïd-hyalien type, type II is een solide type en type III een angiomateus type.²

BEHANDELING

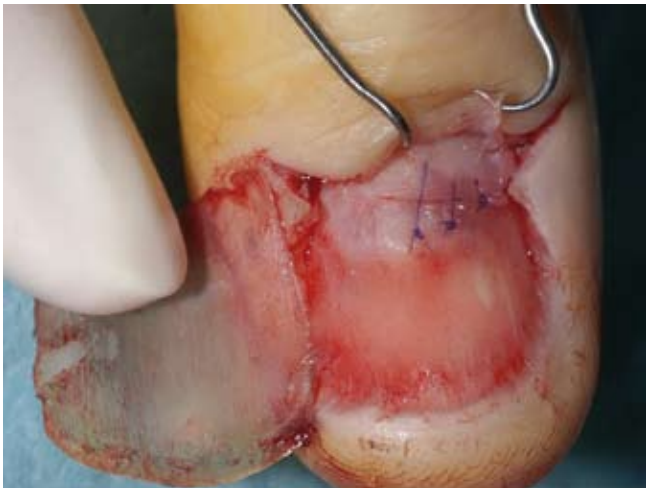
Chirurgische verwijdering van de glomustumor is effectief en curatief.² Bij de standaardbehandeling wordt onder oberstanesthesie een tourniquet aangebracht, waarna de nagelplaat met een Freer wordt losgemaakt van nagelbed en nagelmatrix. De nagelplaat wordt naar opzij weggeklapt zodat met een mesje 15 een incisie in het nagelbed of de nagelmatrix direct boven de tumor gemaakt kan worden (figuur 4a). Om blijvende nagelschade te



Figuur 4a. Na incisie in het nagelbed of de nagelmatrix direct boven de tumor wordt de glazige tumor zichtbaar.



Figuur 4b. Het defect wordt opgevuld met een absorbeerbaar collageen- of gelatinesponsje.



Figuur 4c. Het defect van de matrix of het nagelbed wordt gesloten met een 6-0 absorbeerbaar hecht draad.



Figuur 4d. De nagelplaat wordt gerepositioneerd en gehecht om vergroeiing in de nagelmatrix met als gevolg pterygiumvorming te voorkomen.

beperken is de richting van de incisie altijd lineair bij het nagelbed en in de nagelmatrix parallel aan het verloop van de lunula. De nagelmatrix boven een glomustumor bestaat uit dun en teer weefsel, zodat zorgvuldig prepareren aangewezen is om later herstel te vergemakkelijken. Met de punt van het scalpel wordt de tumor van de bovenliggende matrix los geprepareerd en volledig geëxcideerd. Het defect wordt opgevuld met een absorbeerbaar collageen- of gelatinesponsje (figuur 4b), waarna het defect van de bovenliggende matrix gesloten wordt met een 6-0 absorbeerbare hecht draad (figuur 4c). Ten slotte wordt de nagelplaat gerepositioneerd en gehecht om vergroeiing in de nagelmatrix met als gevolg pterygiumvorming te voorkomen (figuur 4d). Deze hechting kan na tien tot veertien dagen verwijderd worden. Deze nagel zal uiteindelijk verloren gaan, maar uitgroei van een volledig normale, nieuwe nagel is de regel als er voldoende rekening gehouden wordt met de uitzonderlijke gevoeligheid van het weefsel van de nagelmatrix.

Als de tumor aan de laterale zijde van de nagelplaat gelegen is, is een benadering door een L-vormige incisie vanuit de laterale zijde van de vinger een

mogelijkheid om postoperatieve dystrofische nagelafwijkingen te verminderen. Het nadeel van deze aanpak is een grotere kans op incomplete excisie, omdat de tumor dieper gelegen is, waardoor het zicht op de laesie verminderd is.

Recidieven treden zelden op na een adequate chirurgische verwijdering en melden zich met het optreden van klachten binnen enkele weken.⁸

CONCLUSIE

Glomustumoren zijn zeldzame vaat tumoren die meestal in de vingers ontstaan. Door de hevige en vaak uitstralende pijn kunnen ze forse gevolgen hebben voor een individuele patiënt. Een gerichte anamnese is veelal voldoende om de diagnose met grote zekerheid te kunnen stellen, zelfs als het dermatologisch onderzoek geen afwijkingen laat zien. Eenvoudige aanvullende testen kunnen de gestelde werkd Diagnose verder bevestigen. De rol van aanvullend beeldvormend onderzoek is beperkt. Een chirurgische excisie heeft vrijwel altijd een zeer goed effect, zonder dat er blijvende schade aan het nagelapparaat ontstaat.

Minigrafting voor therapieresistente plaatsen van leucoderma

L. Nieuweboer-Krobotova

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
Afdeling Huidziekten
Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
Meibergdreef 35
1105 AZ Amsterdam
E-mail: l.krobotova@amc.uva.nl*

Voor de behandeling van stabiele leucoderma zijn er in de loop van de tijd verschillende chirurgische methoden ontwikkeld. Bij deze methoden wordt gebruikgemaakt van autologe huidtransplantatie waarbij pigmentcellen van een donorplaats worden getransplanteerd naar de gedepigmenteerde laesie.¹ In het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen wordt bij patiënten met stabiele depigmentatie van de huid al jaren autologe punchgrafting ofwel minigrafting toegepast.² Deze methode biedt een uitkomst voor de laesies waar ondanks intensieve lichttherapie geen repigmentatie meer plaatsvindt.³ Naast stabiele vitiligo zijn ook halonaevus (morbus Sutton), piebaldisme en gedepigmenteerde littekens (bijvoorbeeld na verbranding) een goede indicatie voor deze therapie.



Figuur 1. Leucoderma van de lippen.

Minigrafting bestaat uit het transplanteren van meestal 1 mm of 1,5 mm grote biopten. De punchgrafts zijn meestal afkomstig uit de heup of bilstreek (donorplaats). In de gedepigmenteerde laesie (acceptorplaats) worden gaatjes op een onderlinge afstand van maximaal 1 cm geboord waar de gepigmenteerde biopten precies in passen. De ingreep wordt in een poliklinische sessie onder lokale infiltratieanesthesie uitgevoerd. Dit soort transplantatie is geschikt voor bijna alle plaatsen van het lichaam. Ook bekende therapieresistente plaatsen zoals oogleden, lippen, tepels, vingers en de genitale regio zijn met enige aanpassingen van de techniek te behandelen. Voor de laesies op de lippen, de tepels of de regio genitalis speelt het hechten van biopten (in dit geval 3 mm groot) een cruciale rol voor het resultaat.⁴

Voordat een transplantatiesessie met meerdere biopten plaatsvindt, is het noodzakelijk om een proeftransplantatie uit te voeren. Voor deze test wordt vrijwel altijd gebruikgemaakt van twee tot vier biopten van 1,5 mm. Indien na twee maanden belichting met UVA of UVB (311 nm) een uitgroei vanuit de testbiopten wordt geconstateerd, zal een behandelplan worden opgesteld voor de overige afwijkingen. De duur van een transplantatiesessie varieert van 30 tot 45 minuten. Het behandelde lichaamsdeel dient gedurende de eerste week zo veel mogelijk rust gegeven te worden. Na deze periode kan men starten met de lichttherapie.

Deze therapie heeft slechts een geringe kans op complicaties. Het optreden van infecties is zeld-



Figuur 2. Status na behandeling door middel van minigrafting.

zaam. Het ontstaan van zogenaamde 'kinderhoofdjes' ofwel cobblestone effect is klein en kan door het bepalen van de juiste dikte van de biopten worden voorkomen. Alleen periorbitaal en in de hals is de kans iets groter dat een licht hobbelig oppervlak achterblijft. Dit kan worden vermeden door gebruik te maken van 1 mm grote biopten. Minigrafting is voor therapieresistente gebieden van leucoderma een eenvoudige, patiëntvriendelijke en in vele gevallen succesvolle transplantatietechniek (figuren 1 en 2).

SAMENVATTING

Transplantatie van melanocyten door middel van minigrafting is een chirurgische behandeloptie voor therapieresistente gebieden van leucoderma. Patiënten met leucoderma die voor minigrafting in aanmerking komen, moeten voldoen aan de volgende criteria: stabiele leucoderma gedurende de laatste zes maanden, geen keloidvorming in de anamnese, geen fotoallergie en een positieve minigraftingstest. Minigrafting kan met succes worden toegepast in therapieresistente plaatsen van leucoderma zoals op de oogleden, lippen, tepels, vingers en regio genitalis.

TREFWOORDEN

leucoderma – vitiligo – minigrafting

LITERATUUR

1. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. *Dermatol Surg*. 2008;34:166-78.
2. Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L, Krawczyk P, Tóth GG, Veen JP van der. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol*. 2009;161:1105-11.
3. Lahiri K. Evolution and evaluation of autologous mini punch grafting in vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2009;54:159-67.
4. Malakar S, Lahiri K. Punch grafting for lip leucoderma. *Dermatology*. 2004;208:125-8.

SUMMARY

Melanocyte transplantation by means of minigrafting is a surgical treatment option for difficult to treat areas of leucoderma. Suitable candidates for this technique are patients with leucoderma that have: stable leucoderma for at least 6 months, no medical history of keloid formation, no photoallergy and a positive minigrafting test. Minigrafting with the use of autologous skin grafts can thus be successfully applied for treatment of therapy resistant areas in stable leucoderma such as the eyelids, lips, nipples, fingers and genitals.

KEYWORDS

leucoderma – vitiligo – minigrafting

Verkorte productinformatie AERIUS

Naam van het geneesmiddel: Aeries 5 mg filmomhulde tabletten; Aeries 2,5 mg orodispersieerbare tabletten; Aeries 5 mg orodispersieerbare tabletten; Aeries 0,5 mg/ml drank. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke Aeries filmomhulde tablet bevat 5 mg desloratadine. Elke Aeries orodispersieerbare tablet bevat 2,5 mg of 5 mg desloratadine. Een ml Aeries drank bevat 0,5 mg desloratadine. **Farmaceutische vorm:** Filmomhulde tablet; orodispersieerbare tablet; drank. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties** Aeries is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (zie rubriek 5.1); urticaria (zie rubriek 5.1). Aeries filmomhulde tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 2,5 mg orodispersieerbare tabletten zijn geschikt voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 5 mg orodispersieerbare tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries drank is geschikt voor kinderen van 1 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of voor loratadine. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aeries met voorzichtigheid worden gebruikt. Aeries filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aeries orodispersieerbare tabletten bevatten fenylalanine. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Aeries drank bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken. **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. **Bijwerkingen** In klinische onderzoeken met een pediatrische populatie werd Aeries stroop aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die Aeries stroop of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo: diarree (3,7 %), koorts (2,3 %) en slapeloosheid (2,3 %). In een bijkomende studie werden geen bijwerkingen waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 jaar na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg Aeries drank. In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen gemeld bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren: vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). In een klinisch onderzoek met 578 adolescenten patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen: **Psychische stoornissen:** hallucinaties. **Zenuwstelselaandoeningen:** duizeligheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen. **Hartaandoeningen:** tachycardie, palpaties. **Maagdarmsstelselaandoeningen:** abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree. **Lever- en galslaandoeningen:** verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis. **Skeletstelselaandoeningen:** myalgie. **Algemene aandoeningen:** overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria). **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum:** 31 maart 2008. Schering-Plough BV, Houten, 0800 9999 000, MedicalInfo.nl@spcorp.com

* Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Referentie

1. IMS-MIDAS MAT, 2e kwartaal 2008.

Stelara verkorte productinformatie Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1-monoonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulterende 90 mg in grotere werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Infecties STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmelinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van reïdiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostatiscabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen. **Maligniteiten** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. **Overgevoelighedsreacties** Ernstige allergische reacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die STELARA krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijktijdig gebruik met immunosuppressiva** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Immunotherapie** STELARA is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie bij allergie kregen. Het is niet bekend of STELARA deze immunotherapie kan beïnvloeden. **Speciale populaties** Ouderen (≥ 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥ 1/10) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de behandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren (≥ 1/100 tot < 1/10): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoelighedsreacties (waaronder huiduitslag, urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): reacties op de injectieplaats. Infecties In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemiddelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose de tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. **Maligniteiten** In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34]). **Overgevoelighedsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. **Registratiehouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beere België. **Afleveringsstatus:** U.R. Datum: Augustus 2010. Voor de laatste beschikbare, volledige SPC tekst verwijzen we naar de website www.janssen-cilag.nl.

REFERENTIES: *Advertentie:* 1. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84. 2. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74. 3. Griffiths AJ, et al. N Engl J Med 2010;362:118-28. 4. Stelara® SPC, zie www.janssen-cilag.nl

Internet: www.janssen-cilag.nl, E-mail: janssen@jcnl.jnj.com, Telefoon: 0800-242 42 42