

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

**HOOFDREDACTIE**

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

**ARTIKELN**

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

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

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

**RUBRIEK REFERAAT**

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

**RUBRIEK VERENIGING**

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

**RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**

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

**RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD**

Dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK QUIZ**

Dr. J. Toonstra

**RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA**

**REDIGEREN ABSTRACTS**

L.A. Gonggrijp

**REDACTIEADRES**

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

**INZENDEN VAN KOPIJ**

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

**UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES**

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

**OPLAGE**

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

**COPYRIGHT**

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**ABONNEMENTEN**

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

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

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

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

**RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS**

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

**ISSN**

0925-8604

**INHOUDSOPGAVE**

**VOORWOORD**

422

**PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING**

425

**ROUTEBSCHRIJVING**

428

**ARTIKELN**

Skin Substitutes for wound healing and development of animal alternative assays 431

Livedo reticularis, atrophie blanche en ulcera: livedo vasculopathie 439

Intravasculair granuloma pyogenicum 444

Lymfoedeem-distichiasissyndroom 446

Pemphigus foliaceus en bulleus pemfigoïd: twee diagnosen bij één patiënt 449

Auto-immuun bulleuze dermatose en verworven hemofilie A 452

Effectieve behandeling van therapieresistente slijmvliesafwijkingen bij pemphigus vulgaris met rituximab 454

Mucosal Lichen Planus 459

Familiaire vulvaire lichen sclerosus in drie generaties en bij een eeneiige tweeling 460

(Erosieve) lichen planus van de glans penis 464

Slijmvliespemfigoïd 469

Intra-epitheliale neoplasie graad-III van de glans penis 472

Plaveiselcelcarcinoom van de glans penis 475

Allergisch contacteczeem voor kruiden 478

Metalen en medische hulpmiddelen: what's new? 481

Allergisch contacteczeem door diverse corticosteroiden 485

Allergie voor insuline: een mogelijke oplossing 489

De waarde van werkplekinventarisatie voor de interpretatie van dermatologisch-allergologische onderzoeksresultaten 490

Contacturticaria door rauwe aardappel en kruisreacties met pollen 492

Het Birt-Hogg-Dubésyndroom 495

Familiaire multipole discoïde fibromen: een dubbelganger van het Birt-Hogg-Dubésyndroom, niet gekoppeld aan het *FLCN*-locus 499

Twee bijzondere uitingsvormen van de ziekte van Lyme 501

Maladie de Morbihan 505

Livedo reticularis bij cholesterolembolieën(syndroom) 507

Vena cava superiorsyndroom 511

**AFBEELDING OMSLAG**

*'Birthmarks and chest hair'* van Annemarie Busschers

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

www.annemariebusschers.com

## VOORWOORD

Met veel genoegen heet de afdeling Dermatologie van het Vrije Universiteit medisch centrum u welkom op de 32e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op vrijdag 15 oktober 2010.

Wij hebben een selectie gemaakt van interessante patiënten met nieuwe of bijzondere diagnoses en voor de praktiserend dermatoloog relevante voordrachten. Daarbij zijn accenten gelegd op onze onderzoeks- en aandachtsgebieden wondgenezing en tissue engineering, immunologie, allergologie en arbeidsdermatologie, flebologie, dermatopathologie en dermatogenetica.

De vergadering vindt plaats in het hoofdgebouw van de Vrije Universiteit in de vorm van patiënten-

blokken, afgewisseld met voordrachten. Tussen de middag zal de huishoudelijke vergadering plaatsvinden en na afloop is er gelegenheid tot het drinken van een feestelijk drankje vanwege het feit dat Tom Stoof 25 jaar werkzaam is in de dermatologie.

De organisatie van een dag als deze is niet mogelijk zonder medewerking van velen. Graag willen wij de perifere dermatologen, die regelmatig patiënten verwijzen en biopsieën insturen, de afdeling Pathologie, in het bijzonder dr. E.H. Jaspars en dr. M.C.G. Bleeker, de medewerkers van de afdeling Dermatologie en de sponsors danken voor hun inzet en bijdragen voor het mogelijk maken van deze dag.

*Prof. dr. Theo M. Starink*

## SPONSORS

Abbott Immunology  
Artu Biologicals  
Astellas Pharma  
Bauerfeind/Convatec  
B. Braun Medical  
Beiersdorf  
Bo Pharma  
Fagron  
Galderma  
Janssen-Cilag  
Johnson & Johnson  
KCI Medical  
Laser Vision Instruments  
Leo Pharma  
Meda Pharma  
MediMast  
Novartis  
L'Oréal  
Pie Medical  
Schering-Plough  
Stallergenes  
Stichting Nationaal Huidfonds  
Sunshower Medical  
Wyeth Pharmaceuticals



1. *drs. E. van Dalen (aios)*
2. *drs. C.E. Vergunst (aios)*
3. *drs. S.G.A. van Velsen (aios)*
4. *drs. R.N. Gouverneur (aios)*
5. *dr. M. Wintzen (staflid)*
6. *dr. T.J. Stoof (staflid)*
7. *prof. dr. Th.M. Starink (staflid)*
8. *dr. M.B.A. van Doorn (aios)*
9. *drs. J. Serrarens (aios)*
10. *drs. M.P. Uffen (aios)*
11. *dr. S. Gibbs (staflid)*

12. *drs. M.W.H. Timmermans (nu dermatoloog)*
13. *dr. T. Rustemeyer (staflid)*
14. *drs. S.M. Franken (aios)*
15. *dr. E.M. de Boer (staflid)*
16. *dr. C. van Montfrans (staflid)*
17. *drs. S.E. Pentinga (aios)*

*Niet op de foto: drs. H.G. Bruining (staflid),  
dr. G. Kirtschig (staflid), drs. J.A. Kadouch (aios),  
drs. J. de Rooij (aios), drs. Y. Kon (aios).*



## PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VU AMSTERDAM

### VRIJDAG 15 OKTOBER 2010

---

- 9.15 – 9.45    **Ontvangst en registratie**  
 9.45 – 9.50    **Opening door Th.M. Starink**
- 9.50 – 10.50    **WONDGENEZING EN VASCULAIRE DERMATOLOGIE ONDER LEIDING VAN E.M. DE BOER EN C. VAN MONTFRANS**
- 
- De ontwikkeling van huidsubstituten voor onderzoek en klinische toepassing  
*S. Gibbs*
- Toepassing van autologe, gekweekte huid op therapieresistente chronische ulcera crurum en ‘subacute’ wonden  
*L. Vink*
- Huidsubstituten voor acute wonden: chirurgische, orale en brandwonden  
*K. Kroeze*
- Gestoorde wondgenezing: een in-vitromodel voor keloïdformatie  
*L.J. van den Broek*
- Livedo vasculopathie  
*S.G.A. van Velsen*
- 10.50 – 11.10    **IMMUNO-BULLEUZE DERMATOSEN ONDER LEIDING VAN G. KIRTSCHIG EN T.J. STOOF**
- 
- Ziekte van Sneddon-Wilkinson  
*C.E. Vergunst*
- Bulleus pemfigoïd en pemfigus na bestraling  
*S. Franken*
- Pemphigus foliaceus en bulleus pemfigoïd: twee diagnoses in één patiënt  
*C.E. Vergunst*
- 11.10 – 11.25    **Koffie**
- 11.25 – 12.10    **GENITALE AFWIJKINGEN ONDER LEIDING VAN T.J. STOOF EN G. KIRTSCHIG**
- 
- Mucosale lichen planus en de differentiële diagnoses  
*G. Kirtschig*
- Anogenitale granulomatose en de differentiële diagnoses  
*R. Gouverneur*
- Familiaire vulvaire lichen sclerosus  
*J. de Rooij*
- Vulvair allergisch contacteczeem  
*S. Pentinga*
- Afwijkingen van de glans penis  
*M.P. Uffen*
- 12.10 – 13.10    **Huishoudelijke vergadering NVDV**
- 13.10 – 14.10    **Lunch**

**14.10 - 15.10 ALLERGOLOGIE IN DE PRAKTIJK ONDER LEIDING VAN T. RUSTEMEYER EN M. WINTZEN**

---

**Kruidenallergie: relevantie voor de praktijk**

*S.E. Pentinga*

**Metalen en medische hulpmiddelen: *what's new?***

*E. van Dalen*

**Allergie voor corticosteroiden: wanneer moet je eraan denken?**

*T. Rustemeyer*

**Allergie voor insuline: een mogelijke oplossing**

*J. Kadouch*

**Aerogeen contacteczeem door ruitenwisservloeistof? Oplossing door werkplekonderzoek**

*M.B.A. van Doorn*

**15.10 - 15.45 GENODERMATOPATHOLOGIE ONDER LEIDING VAN TH. STARINK**

---

**25 jaar Birt-Hogg-Dubésyndroom**

*M.B.A. van Doorn*

**Familiaire multipale trichodiscomen: de imitator van Birt-Hogg-Dubésyndroom is niet gekoppeld aan het *FLCN*-locus**

*Th.M. Starink*

**15.45 - 16.35 BIJZONDERE CASUÏSTIEK ONDER LEIDING VAN C. VAN MONTFRANS EN M. WINTZEN**

---

**Twee bijzondere uitingsvormen van de ziekte van Lyme**

*J. de Rooij*

**Maladie de Morbihan**

*S.M. Franken*

**Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome**

*S.G. van Velsen*

**Acanthosis nigricans (maligna?)**

*E. van Dalen*

**Livedo reticularis bij cholesterolembolieën**

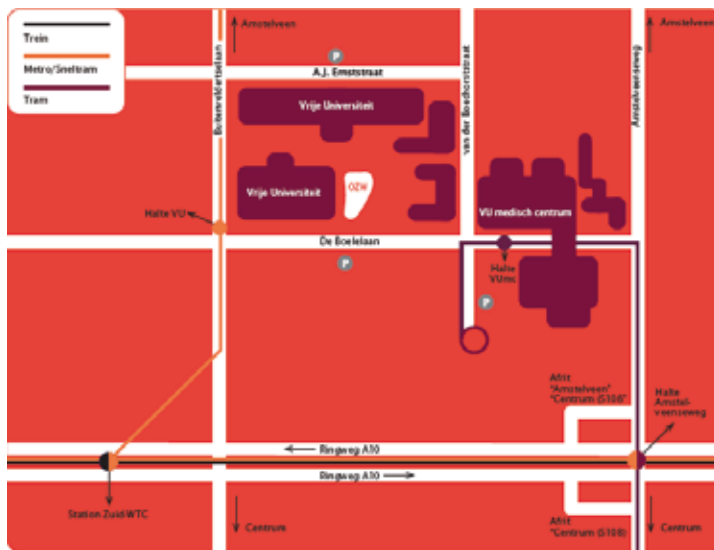
*M.B.A. van Doorn*

**Fluoroscopie-geïnduceerd ulcus**

*R. Gouverneur*

**16.35 - 17.15 Afsluiting door Th.M. Starink  
Borrel**

## ROUTEBSCHRIJVING



### ROUTEBSCHRIJVING AUTO

Zoals bekend is het in Amsterdam zeer moeilijk en duur parkeren. Wij raden u dan ook aan met het openbaar vervoer te komen.

De VU is vanuit alle richtingen via de ringweg A-10 om Amsterdam bereikbaar. U volgt de ringweg tot de afslag S-108 Buitenveldert/Oud Zuid/Olympisch stadion; aan het eind van de afrit linksaf de Amstelveenseweg oprijden; na 200 meter bij het VU medisch centrum slaat u linksaf De Boelelaan op.

#### Stadsroute

Kies de S-108 of de S-109.

#### Betaald parkeren

Aan De Boelelaan geldt betaald parkeren van maandag tot en met vrijdag.

- van 09.00 - 19.00 uur: € 1,10 per uur
- een dagkaart kost € 7,20

Voor gehandicapten zijn parkeerplaatsen gereserveerd voor het VU-hoofgebouw en op het VU-binnen terrein. Via de intercomzuil bij de slagboom kunt u zich melden bij de portier.

### ROUTEBSCHRIJVING OPENBAAR VERVOER

#### Vanaf Station Amsterdam Zuid

- Sneltram 51 (1 minuut) - uitstappen halte De Boelelaan/VU
- Tram 5 (1 minuut) - uitstappen halte De Boelelaan/VU
- Te voet is de VU vanaf Station Amsterdam Zuid in ca. 10 minuten bereikbaar
- Bus 176 - uitstappen halte De Boelelaan

#### Vanaf Centraal Station Amsterdam

- Sneltram 51 (15 min) - halte in Metrostation; uitstappen halte De Boelelaan/VU
- Tram 5 (25 min) - halte is op Stationsplein; uitstappen halte De Boelelaan/VU

- Tram 16/24 (35 min) - uitstappen halte VU medisch centrum
- Bus 170 - uitstappen halte VU medisch centrum (De Boelelaan)
- Bus 172 - uitstappen halte VU medisch centrum (De Boelelaan)

#### Vanaf Station Sloterdijk

- Metro 50 (15 min) - uitstappen: halte Station Amsterdam Zuid; zie verder 'Vanaf Station Amsterdam Zuid'
- Bus 15 - uitstappen: halte Station Amsterdam Zuid; zie verder 'Vanaf Station Amsterdam Zuid'

#### Vanaf Amstelstation

- Sneltram 51, (10 min) - halte is in station; uitstappen halte De Boelelaan/VU
- Bus 62 - uitstappen halte VU medisch centrum

#### Vanaf Station Duivendrecht

- Metro 50 (9 minuten) - uitstappen halte Station Amsterdam Zuid; zie verder 'Vanaf Station Amsterdam Zuid'
- Metro 54 (9 minuten) - tot halte Spaklerweg; overstappen op sneltram 51 (9 minuten); uitstappen halte De Boelelaan/VU
- Neem (stop)trein naar Station Amsterdam Zuid (7 minuten); zie verder 'Vanaf Station Amsterdam Zuid'

#### Vanaf Schiphol

Reizigers vanaf Schiphol wordt geadviseerd de trein te nemen naar Station Amsterdam Zuid; zie verder 'vanaf Station Amsterdam Zuid'.

#### Vanuit Zaandam

Reizigers vanuit Zaandam wordt geadviseerd voor een snelle verbinding de trein te nemen naar Amsterdam, Station Sloterdijk; zie verder 'vanaf Station Sloterdijk'.

ARTIKELN

# Skin Substitutes for wound healing and development of animal alternative assays

S. Gibbs<sup>1</sup>, C. van Montfrans<sup>2</sup>, K. Kroeze<sup>3</sup>, L. van den Broek<sup>3</sup>, T. Waaijman<sup>3</sup>, C. Blok<sup>3</sup>, B.M.E. von Blomberg<sup>4</sup>, R.J. Scheper<sup>5</sup>, E.M. de Boer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hoofd Research Laboratorium, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Research Team, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>4</sup> Hoofd medische immunologie, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>5</sup> Hoofd Experimentele pathologie, Afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. dr. S. Gibbs

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Email: s.gibbs@vumc.nl

## INTRODUCTION

One of the most advanced fields of tissue engineering is in the area of skin. Already different types of skin constructs have been introduced into the clinic for healing difficult to close wounds (e.g.: chronic wounds and large traumatic wounds). Skin constructs are also being used as animal alternatives in compliance with the 3R's (reduction, refinement and replacement of test animals) e.g.: reduction/refinement when testing new therapeutics, and replacement when testing cosmetics (irritants). Skin tissue engineering is a multidisciplinary exercise that requires each construct to be specifically designed for its particular future application. Some factors which need to be taken into account are: i) is a bi-layered construct required or is a mono-layered construct sufficient or even preferred; ii) are autologous cells required or can allogeneic cells be used; iii) are cells required from diseased skin or healthy skin; iv) which cell types should be incorporated (keratinocytes, melanocytes, Langerhans cells, fibroblasts and/

or endothelial cells); v) should the skin represent inflammatory skin or skin in homeostasis; vi) which inflammatory profile of mediators is preferred by the cells within the construct. In addition to these factors, the choice of dermal matrix is extremely important e.g.: should it be biodegradable or stable, contractile or not, dense or sponge-like, is it suitable for clinical use in an Advanced Therapy Medical Product (ATMP). The choices made are dependent on whether the construct is designed for clinical use or for use in in vitro assays. Below we discuss the choices made and current areas of research and development within the Department of Dermatology, VUmc and her spin-off company A-Skin BV.

## SKIN SUBSTITUTES FOR ADVANCED WOUND HEALING THERAPIES

When developing a skin substitute for wide spread clinical use, it is not only important to consider the cell types and (bio-)physical properties of the construct but also to consider all of the logistics involved in its application as a future therapy. Therefore, the entire production process and clinical application needs to be taken into account. The production process needs to comply with the recently implemented European legislations for ATMPs (ATMP directive, Dec 2008) and culture has to be carried out according to Good Manufacturing Practise (GMP) in a cleanroom. The logistics of transport of biopsies (for autologous culture) to the cleanroom and transport of the skin substitute back to the wound care centre should follow simple standard procedures making it easy and realistic for the clinician to schedule the application. Also preferably, the time required should be similar to the time required for standard wound care treatments so as not to disrupt out-patient clinic and surgery time tables. The construct should be easy to handle by the clinician and importantly, the added burden to the patient should be kept to a minimum. Therefore, for future application of skin substitutes as advanced

wound healing therapies, not only the design of the construct needs to be carefully considered, but also whether its application is clinician and patient friendly. Taking all of these points into account we have developed two different constructs which are currently being investigated in clinical research studies for i) healing therapy-resistant chronic wounds and ii) improving scar formation in deep (3<sup>rd</sup> degree) burns. These constructs and their applications are discussed below.

### AN AUTOLOGOUS FULL THICKNESS SKIN SUBSTITUTE FOR HEALING THERAPY-RESISTANT CHRONIC WOUNDS

Living skin substitutes provide an alternative advanced treatment for healing therapy-resistant ulcers (>12 weeks duration). They are easy to apply in the outpatient setting. No hospitalization is required. Patients are treated during their regular visit to the wound care specialist within the standard allowed time for each patient. Much less donor skin is required to construct an autologous skin substitute than is required for split-thickness autograft or punch biopsies to cover a wound. Therefore, treatment with a living skin substitute is 'user friendly' for both the patient and the clinician. The advantage of living skin substitutes above acellular dressings is now widely accepted: they provide an immediate cover but above all they continuously secrete a potent cocktail of cytokines, chemokines and growth factors which promote wound healing.<sup>1</sup> These factors improve wound healing by stimulating angiogenesis, granulation tissue formation and wound closure. We made an early decision to develop an autologous skin substitute comprised of the patient own cells rather than an allogeneic skin substitute comprised of donor cells for the following 2 major reasons: 1) there is no risk of rejection therefore a single application should be sufficient and large wounds can be treated; 2) there is no risk of transferring infections from the donor material to the patient. The reason for developing a bi-layered construct (living epidermis and dermis) for therapy resistant chronic wounds above a mono-layered construct (either living epidermis or dermis only) is that a bi-layered construct is much more potent in secreting factors which stimulate wound healing due to cross-talk between the cells within the epidermal and dermal compartments. We choose human acellular donor dermis, isolated from glycerol preserved donor skin (Euro Skin Bank, Beverwijk, the Netherlands) as a matrix since this donor skin is prepared for clinical use for the temporary coverage of large burns. Furthermore this acellular dermis is biodegradable. It is broken down over a few weeks and replaced by new dermis formed by the patients own fibroblasts during the natural turnover of the skin. The pre-clinical and clinical data described below are from our 1<sup>st</sup> generation skin substitute. This research was performed before the new EU legislation was introduced in December 2008 for ATMPs. We have now performed extensive change control procedures in order to adapt the 1<sup>st</sup> generation skin substitute into a 2<sup>nd</sup> generation skin substitute which now

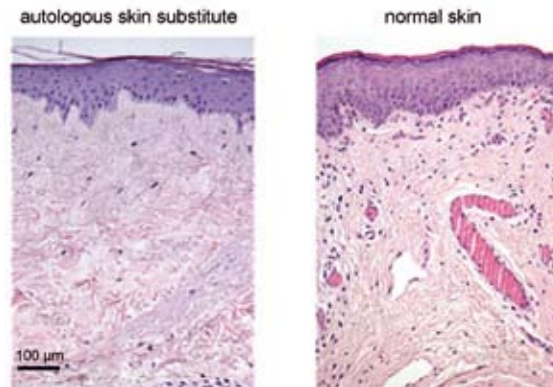


Figure 1. Histology of autologous skin substitute and normal skin.

fully complies with current EU legislation for ATMPs. This new construct has undergone the pre-clinical research and development phase and is now ready for testing in a phase I clinical study.

### PRE-CLINICAL DATA

#### *Histological characteristics - 1<sup>st</sup> generation skin substitute<sup>2</sup>*

The bi-layered autologous skin substitute consists of keratinocytes in the epidermis and fibroblasts in the dermis. It closely resembles normal healthy skin (Figure 1). The epidermis consists of a basal layer, spinous layer, granular layer and stratum corneum. Epidermal differentiation in our autologous skin substitute resembles differentiation in native human epidermis as demonstrated by expression of multiple differentiation markers (e.g.: keratin 10, involucrin, loricrin). Proliferating keratinocytes are located in the basal layer. Fibroblasts populate the dermal matrix with a similar distribution to that observed in healthy skin. Alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) is not expressed by the fibroblasts, indicating that no differentiation to myofibroblasts has occurred which could lead to adverse scar formation in the patient to be treated. Analysis of the basement membrane shows a correct deposition of basement membrane proteins (e.g.: laminin, collagen IV). These proteins are essential for epidermal attachment and keratinocyte migration and importantly prevent blistering occurring between the epidermis and dermis after application.

#### *Secretion of wound healing mediators*

The autologous skin substitute continuously secretes a potent cocktail of cytokines, chemokines and growth factors which promote wound healing.<sup>1</sup> These were identified with the aid of a protein antibody array. The secreted proteins have inflammatory, angiogenic and granulation stimulatory properties and are secreted to a greater extent by the autologous skin substitute than by native human skin, an epidermal substitute or a dermal substitute. This importantly indicates that the bi-layered skin substitute has a more potent wound healing capacity than an autograft or mono-layered construct. That this is indeed the case is illustrated by our clinical data in which application of the skin substitute to chronic wounds resulted in healing of





Figure 2. Skin substitute application: venous ulcer.

wounds that had previously been unresponsive to autograft.<sup>2</sup>

*Stimulation of the inert wound bed*

Conditioned medium collected from the skin substitute during culture accelerates migration of fibroblasts, keratinocytes and endothelial cells in vitro (data not published). Furthermore, wound exudate collected from the chronic wound bed, when added to the culture medium of the skin substitute greatly enhances the secretion of factors which stimulate granulation tissue formation e.g.: MCP-1, IL-6 and IL-8. Therefore a two-way cross talk can be proposed in which the skin substitute stimulates ingrowth of cells into the wound bed and the exudate secreted into the wound bed stimulates the skin substitute to produce factors responsible for this ingrowth. In this way, once the skin substitute comes into contact with the wound bed, it not only covers the wound immediately but is also extremely potent in stimulating wound healing. These properties are required to transfer an inert wound into a healing wound.

**CLINICAL DATA**

Since 2004 the 1<sup>st</sup> generation skin substitute has

been applied to a variety of chronic wounds in the hospitalized and out-patient (multi-centre) setting.<sup>2-6</sup> The autologous skin substitute is placed directly onto the cleaned wound bed. No stitches are necessary. The skin substitute is held in place with wound dressings and bandages (Figure 2). First bandage change is 3-5 day after application, depending on the amount of wound exudate. Patients are requested to move the leg as little as possible during the 1<sup>st</sup> week in order to allow the skin substitute to attach to the wound bed and become vascularized. Hereafter patients are encouraged to become mobile again. Between 2004 and 2009, more than 80 patients with chronic wounds of different aetiology were treated with the 1<sup>st</sup> generation skin substitute. The majority of the study group consisted of (arterio-)venous ulcers, but also decubitus, diabetic foot, traumatic ulcers (major accidents, burns) or major surgery (abdominal). Size ranged from 1 cm<sup>2</sup> to 150 cm<sup>2</sup>; ulcer duration was more than 12 weeks therapy resistant to 50 years recurrent. Many patients were treated in the regular out-patient setting during their standard weekly appointment with the dermatologist or wound care nurse. Others were hospitalized for up to 10 days. From this very broad group of patients with therapy resistant chronic wounds, the majority of the ulcers showed more than 50 % wound closure after a single skin substitute treatment and many ulcers completely healed (manuscript in preparation).<sup>2</sup>

**CULTURED KERATINOCYTES FOR IMPROVED SCAR FORMATION IN 3<sup>RD</sup> DEGREE BURNS**

Clearly, the potent wound healing potential of the skin substitute described above resides in the cross-talk between cells in the bi-layered construct which result in the continual release of mediators which in turn stimulate granulation tissue. These properties are required to transfer a chronic therapy-resistant ulcer into a healing wound. However, when designing a construct for treating large burns over-activation of the wound bed needs to be avoided. In these wounds, the quality of the scar, normotrophic instead of hypertrophic, is extremely important. From our pre-clinical data we could show that cultured keratinocytes have the potential to cover large wound areas whilst at the same time secreting very low amounts of inflammatory mediators compared to the bi-layered skin substitute.<sup>1</sup> This is confirmed in the literature which describes applications of cultured keratinocyte sheets for burn patients dating back as far as 1979, starting with the pioneer work of Green.<sup>7</sup> However, a number of limitations have prevented wide spread implementation of this keratinocyte therapy. Culture procedures depended on using lethally irradiated 3T3 murine fibroblasts as feeder cells in order to sufficiently amplify the yield of keratinocytes. Such co-culture is accompanied with the risk of viruses, prions or other macromolecules being transmitted from the feeder cells to the human cells during culture. Also high concentrations of bovine serum in the culture medium

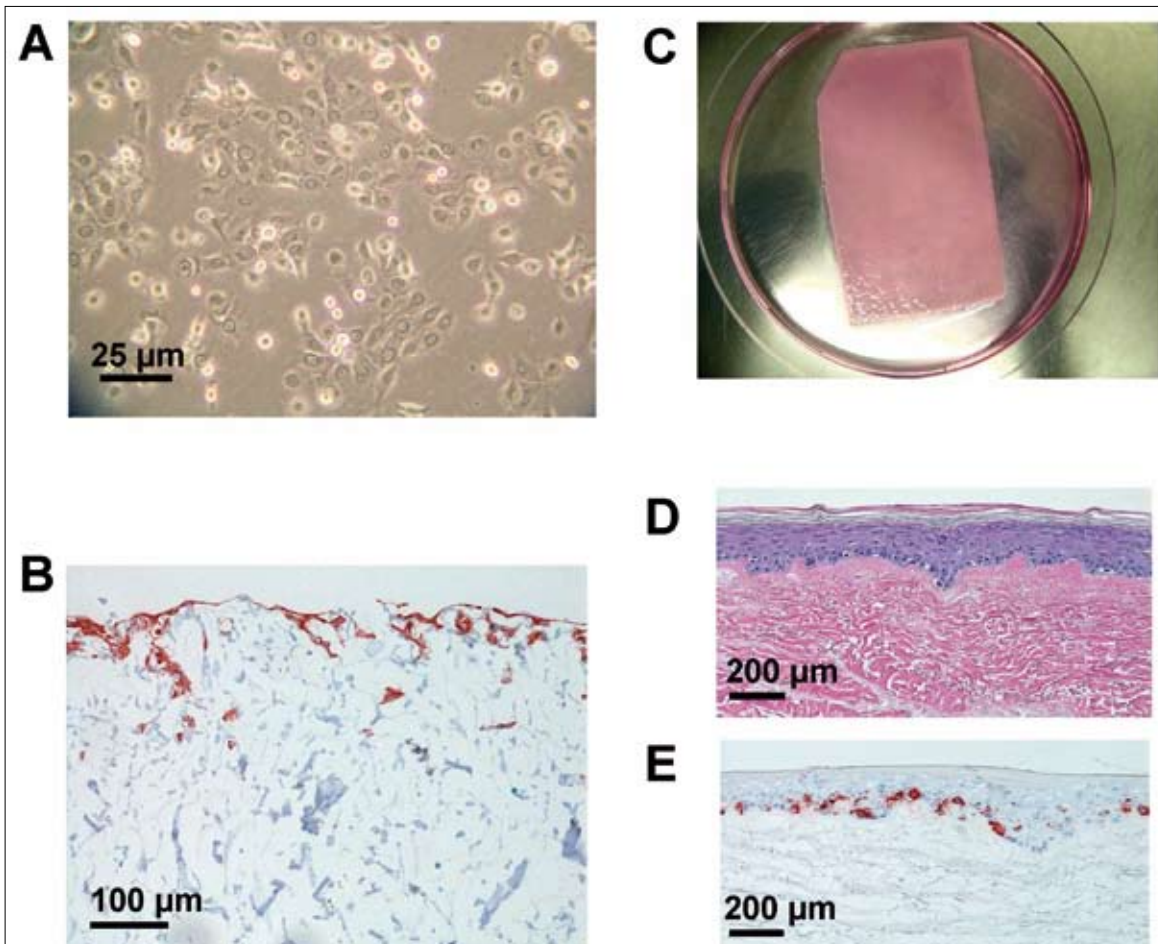


Figure 3. Use of a collagen/elastin matrix as transport carrier system to transfer proliferating epidermal cells. A) amplification of cultured keratinocytes and melanocytes in tissue culture plates; B) macroscopic view of epidermal cells seeded into Matriderm®, C) immunohistochemical staining (pan-keratin) of paraffin embedded section of Matriderm® containing epidermal cells; D) after transfer of epidermal cells to human dermis a fully differentiated epidermis forms (HE of paraffin embedded tissue section); E) the differentiated epidermis contains melanocytes (BTEB immuno-staining).

was used which results in non-compliance with current regulatory requirements. Confluent keratinocyte sheets are extremely fragile which makes transport logistics and application onto the wound surface very difficult. Importantly, the enzymatic (dispase) digestion required to remove the sheets from the tissue culture plastic results in poor and highly variable take, and frequent blistering of the sheets after application.<sup>8-10</sup>

#### Use of a collagen/elastin matrix as transport carrier system to transfer proliferating epidermal cells to large burns

When developing a construct for healing large trauma and burn wounds, we took all of these previous drawbacks into account. We developed a means to amplify large numbers of proliferating autologous epidermal cells (keratinocytes and melanocytes) and a means to easily transport and finally transfer the cells onto the wound bed, all in accordance with the regulations set by the Dutch Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO).<sup>11</sup> Large numbers of proliferating epidermal cells were generated within 10-14 days and seeded onto a three-dimensional matrix composed of elastin and col-

lagen types I, III and V (Matriderm®, dr. Suwelack Skin & Health Care, Billerbeck, Germany) which enabled easy and stable transport of the epidermal cells for up to 24 hours under ambient conditions (Figure 3). Also importantly, the Matriderm matrix was used in order to make it very easy for clinicians to handle the cultured epidermal cells during surgery. As a pre-clinical model system for clinical *in vivo* transfer, the epidermal cells were transferred from Matriderm onto human acellular dermis during a period of 3 days. After transfer the epidermal cells maintained the ability to regenerate into a fully differentiated epidermis containing melanocytes on the human dermis. Proliferating keratinocytes were located in the basal layer and Keratin-10 expression was located in differentiating suprabasal layers similar to that found in human epidermis. No blistering was observed (separation of the epidermis from the basement membrane). Keratin-6 expression was strongly up-regulated in the regenerating epidermis similar to normal wound healing. This construct is currently being studied in a multi-centre trial in collaboration with the 3 Dutch Burns Centres. The construct is applied above a split thickness meshed autograft in order to determine whether the cultured

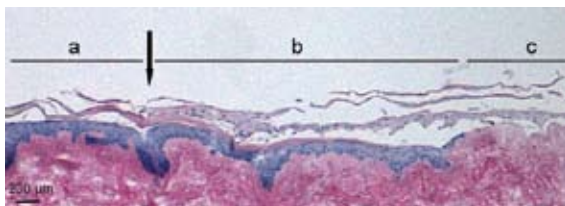


Figure 4. *In vitro* wound healing model. Cryo-burns were introduced into skin equivalents. Histology of the migrating front during re-epithelialization is shown. Cultures were harvested 2 days after wounding. arrow = wound margin; a = unwounded epidermis; b = re-epithelializing wound; c = still open wound area.

keratinocytes will transfer into the gaps in the mesh graft thus resulting in faster wound closure and improved scar formation.

### SKIN EQUIVALENTS FOR USE IN ANIMAL ALTERNATIVE (IN VITRO) ASSAYS

#### *Why are in vitro assays needed?*

Since the 1980's efforts to achieve a reduction in animal testing have slowly been gaining momentum in Europe. This was initiated by pressure applied from animal welfare groups, public opinion and ethical debates. In 1986, an EU directive on the protection of animals used for experimental purposes (Directive 86/609/EEC) (12) banned the use of an animal experiment when a scientifically approved alternative exists. The 7<sup>th</sup> Amendment to the Cosmetics Directive (Directive 76/768/EEC) has resulted in a complete ban on animal testing for cosmetic ingredients from 2009 with the exception of repeated dose toxicity and sensitization for which the deadline is 2013. Finally, in addition to the above mentioned directives, the REACH legislation (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) has been implemented,<sup>13</sup> requiring additional risk assessment of nearly 30,000 chemicals already marketed in the EU. Whereas a future ban will be implemented on the testing of cosmetic and industrial products in animals, this ban will not be implemented for the testing of new therapeutics. For therapeutics however, a reduction and refinement in the number of test animals is required. Currently it is realised by all parties concerned, that animal models may not always correctly represent humans, and in some cases no suitable animal model exists. Therefore, a validated human in-vitromodel may prove to be superior to an animal model. All in all, this has resulted in a huge stimulus to develop new in vitro techniques to replace animal testing for both the scientific and industrial community.<sup>14</sup> Here we discuss a number of in vitro models undergoing research and development, and also pre-validation in our department.

#### *The phases leading to validation and implementation of an in vitro assay*

In vitro assays can be divided into 2 main categories: those aimed at animal replacement and those aimed at reduction / refinement of the use of test animals. The former are generally more simple assays and

the later are generally more complex assays. The majority of skin equivalent based assays aimed at replacing animals completely generally require minimal expertise to perform since they make use of commercially available constructs and standardized (pre-)validated protocols e.g.: epidermal equivalent for determining corrosive or irritant potential of a substance (fully validated protocols are available on ECVAM website). These assays aim for widespread implementation in any laboratory with basic cell culture know-how. These assays currently address the area of risk assessment of hazardous chemicals. The assays involve extensive validation procedures and inter-laboratory studies in order to assess the transferability of the assay in addition to the robustness, specificity and sensitivity of the assay. Assays aimed at animal refinement / reduction are often complex assays that require a high level of expertise to perform and /or require a regular supply of healthy or diseased skin e.g.: chronic and burn wound in-vitromodel,<sup>15</sup> and in vitro hypertrophic, keloid and normotrophic scar models (manuscripts in preparation). These assays generally aim to test novel therapeutics in the future. They are limited to a small number of specialized laboratories working in close collaboration with medical specialists. Below we will describe examples of our progress on i) a simple model aimed at widespread implementation and animal replacement for determining potency of contact sensitizers, and ii) more complex skin models aimed at testing novel therapeutics for enhanced wound closure and reducing adverse scar formation e.g.: hypertrophic scar formation resulting from trauma burn wounds.

#### *A potential epidermal equivalent assay to determine sensitizer potency*

The assay described here is part of a preventative medicine strategy since it aims at identifying the potency of a sensitizing substance. Such assays are required in order to prevent individuals being exposed to substances that may lead to them developing allergic contact dermatitis.

Many in vitro assays are under development aiming to distinguish sensitizers from non-sensitizers.<sup>16</sup> Currently very few assays address the problem of determining sensitizer potency, i.e. whether the sensitizer is a weak, intermediate or strong sensitizer. With this in mind we have developed an assay which may possibly be able to classify sensitizers according to their irritant potency with the aid of epidermal equivalents (EE). The assay's potential application is therefore in a tiered manner, where first tier 1 has previously identified the sensitizer (e.g.: dendritic cell based assay; see review Santos et al.<sup>16</sup>) and then tier 2, this assay then determines sensitizer potency. Thirteen well characterised skin sensitizers have been applied topically in a dose response manner to EE for 24 hours. The EE-EC<sub>50</sub> value (effective chemical concentration required to reduce cell viability by 50%) and the EE-IL-1 $\alpha$ <sub>10x</sub> value (chemical concentration that increases IL-1 $\alpha$  secretion by 10 fold) were calculated;<sup>17</sup> (Santos, manuscript submitted). From

13 skin sensitizers, EE-EC<sub>50</sub> and/or EE-IL- $\alpha_{10x}$  values were obtained from 12 chemicals. For the majority of the sensitizers, EE-EC<sub>50</sub> and IL- $\alpha_{10x}$  values decreased in proportion to increasing sensitizer potency. Having passed this first phase known as the 'Basic Research Phase 1', the assay entered Phase 2: Assay Optimization and Development. Here, the correlation of the *in vitro* EE potency assay with existing *in vivo* mouse and human sensitization data (LLNA, HRIPT) was determined and a standard operating procedure was developed. The assay showed good correlation with both *in vivo* mouse and human data. Also, importantly, it was determined whether the protocol which used until now our *in house* VUmc EE was transferable to commercially available EE. This is necessary for inter-laboratory studies in the future and wide spread implementation. Two sensitizers, DNCB and Resorcinol, were correctly assessed as extreme and moderate sensitizers using commercial EE (EST1000™ from Cell Systems and RHE™ from SkinEthic). These positive results enabled the assay to enter Phase 3: Pre-validation. Currently an interlaboratory study is underway with 5 European laboratories using the commercially available EST1000 EE. In this Phase 3, attention is paid to the degree of intra- and inter-laboratory variation. Variation should be as low as possible if the assay is indeed transferable and robust. Also it will be determined whether a small test panel of coded sensitizers can be correctly assessed in all laboratories. If this is the case, the assay may progress to full validation in the future. The robustness, sensitivity and specificity of the assay will then be tested in an inter-laboratory study with an extended panel of well characterised and coded test chemicals. After completion of the experiments, codes will be broken and results will be compared with data available from the Local Lymph Node Assay (LLNA) and with human data. If the assay passes this validation stage it may then be accepted as an animal replacement method for testing the sensitizing potency of a skin sensitizer. Currently it is thought that no single *in vitro* assay will fully accomplish the task of identifying sensitizers or predicting their sensitizing potency and therefore a battery of assays will be required which compliment each other and which mimic sensitization *in vitro*. Currently many assays are in Phase 1 (basic research) and Phase 2 (assay optimization and development). A few assays are entering Phase 3 (pre-validation) and currently no assays have yet entered Phase 4 (validation) with regards to *in vitro* sensitization assays as animal replacements. Therefore clearly, the process of complete animal replacement takes many years of research and collaboration between European scientists.

#### *Development of tissue engineered wound healing and adverse scar models*

The assays described in this section can be considered as specialized *in house* assays since they require advanced tissue culture techniques and / or a regular supply of diseased skin in order to construct the skin models. One of the main problems faced by

scientists until now when trying to understand the mechanisms involved in adverse scar formation (hypertrophic scar and keloid) and in developing novel treatment protocols, is that laboratory animals do not develop adverse scars and the fibrotic tissue which they do develop is very poorly representative of hypertrophic or keloid scars. Therefore scar management and development of new therapies are hindered by lack of physiologically relevant human test models. When developing an *in vitro* wound healing model a number of factors need to be taken into account. In addition to selecting the cells to be incorporated into the model (e.g.: keratinocytes, melanocytes, fibroblasts etc), it is important to consider whether cells derived from healthy tissue or diseased tissue are required. Hypertrophic scars develop in areas of extensive skin trauma to healthy skin and therefore healthy skin can be considered as an optimal tissue source. In contrast keloids only develop in predisposed individuals. These scars actively expand outside the margin of the (often superficial) wound site and readily recur after excision. Therefore diseased keloid skin can be considered as an optimal tissue source. Furthermore, the choice of dermal matrix is extremely important. Fibroblasts cultured under optimal conditions will synthesize their own dermis. Differences in the newly formed dermis can be expected when scar tissue is formed compared to healthy tissue. Therefore, the dermal matrix used to construct a fibrotic skin equivalent should only be a temporary sponge-like support enabling the cells within the construct to rapidly degrade and remodel it in order to form fibrotic tissue. In contrast, when a wound healing model is required to investigate the rate of wound closure (re-epithelialization), then a stable matrix with a low rate of biodegradability and which closely represents human dermis (with or without a basement membrane) should be considered. Examples of these models are described below:

#### *Hypertrophic scar model*

A major problem in burn wound care is the quality of the scar formation. Hypertrophic scars are raised, red and firm lesions which often form after healing of deep burn wounds. Since it is known that the chance of developing a hypertrophic scar is related to the degree of skin trauma and the depth of the wound (e.g.: 3<sup>rd</sup> degree burn has a 90% chance in developing a hypertrophic scar), we hypothesized that i) the degree of scar formation is related to the depth of the wound and ii) skin repair arising from the subcutaneous layers (e.g.: adipose tissue) may be responsible for hypertrophic scar formation. Keeping this in mind we constructed full thickness skin equivalents consisting of a fully differentiated and pigmented epidermis on a dermal matrix containing either mesenchymal cells (also known as fibroblasts) derived from adipose tissue or the dermis (manuscript in preparation).<sup>18</sup> From our hypothesis, constructs containing adipose derived mesenchymal cells should develop more scar characteristics than constructs containing mesenchymal cells derived

from the dermis. This was indeed the case. The constructs were compared with native healthy skin, normotrophic scars and hypertrophic scars. Parameters studied were thickness of the regenerating dermis and epidermis, contraction, histological- and immunohistochemical stainings (e.g. vimentin,  $\alpha$ -SMA), and degree of epithelialization. The constructs containing adipose derived mesenchymal cells developed a notably thicker dermis, more contraction, had  $\alpha$ -SMA expression, more epidermal layers and delayed epithelialization compared to constructs containing dermis derived mesenchymal cells. Taken together the skin equivalent containing adipose derived mesenchymal cells (instead of dermis derived mesenchymal cells) represented a hypertrophic scar constructed in vitro from healthy adult skin and adipose tissue. The model is currently being validated with known therapeutics before progressing to testing potential novel therapeutics.

*Keloid scar model*

Keloid scars result from an abnormal wound healing in pre-disposed individuals. A minor skin injury or irritation can trigger keloid formation. Keloids are distinguished from hypertrophic scars by the fact that they expand outside of the margin of the original skin lesion and recur at the same site after excision. Therefore, in order to construct a keloid scar in vitro it was decided to use the diseased skin obtained from routinely excised keloids rather than healthy skin as the source of tissue. Since keloids are continuously expanding scars we hypothesized that cells isolated from the peripheral regions would exhibit different scar forming characteristics to cells isolated from the central region. This was indeed the case. Differences were observed in the degree of contraction, keratinocyte activation, and secretion of inflammatory mediators (cytokines and chemokines) between skin equivalents constructed from peripheral and central derived tissue. Comparison of these keloid models with normal skin and normotrophic scars will enable us to understand the mechanisms of keloid formation. Once we understand this we will be able to develop new strategies aimed at preventing keloid formation and recurrence in addition to testing novel therapeutics.

*Wound healing model*

Tissue remodeling resulting in scar formation occurs after wound closure (re-epithelialization). However, repeated clinical observations note that in particular for large trauma wounds, the time taken for wound closure is inversely related to the quality of the final scar: the faster the wound closure, the better the quality of the final scar. Therefore it is important to understand the mechanisms involved in normal re-epithelialization and to develop strategies to enhance this. With this in mind we have developed an in-vitro model to investigate re-epithelialization after cryo-wounding (freeze) where scar free healing occurs and after 3<sup>rd</sup> degree burn wounding where adverse scar formation occurs (figure 4).<sup>15</sup> Comparison of the mechanisms involved in wound

closure between the two models showed that indeed freeze wounds closed rapidly and burn wounds closed significantly more slowly. This was found to be related to the degree of trauma to the basement membrane. Whereas after freezing the basement membrane remained intact, after burning the basement membrane was destroyed (most probably due to heat denaturation of basement membrane proteins). These models are currently being used to test novel therapeutics such as salivary derived histatin peptides.<sup>19</sup>

**ACKNOWLEDGEMENT**

Met dank aan dr. M. Mooij en mw. S. Gauw, Flebologisch Centrum Oosterwal, Alkmaar, die de patiënt van figuur 2 hebben behandeld.

**LITERATUUR**

1. Spiekstra SW, Breetveld M, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen.* 2007;15:708-17.
2. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra SW, Breetveld M, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol.* 2006;155:267-74.
3. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Boer EM de. Wondgenezing bij veneuze ulcera; het mechanisme, de aanpak en moderne ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:635-40.
4. Blok CS, Gauw S, Mooij M, Hoogenband HM van den, Gibbs S, Boer EM de, et al. Gekweekte autologe huid behandeling: alternatief voor chronische, niet spontaan genezende wonden. *Ned Tijdschr Dermatol Venerol.* 2008;18: 411-4.
5. Boer EM de, Hoogenband HM van den, Gibbs S. Autologe huidtransplantaten voor de behandeling van een therapieresistent ulcus cruris. *Ned Tijdschr Wondverzorging.* 2006;26-7.
6. Vriens AP, Waaijman T, Hoogenband HM van den, Boer EM de, Scheper RJ, Gibbs S. Comparison of autologous full-thickness gingiva and skin substitutes for wound healing. *Cell Transplant.* 2008;17:1199-209.
7. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1979;76:5665-8.
8. Atiyeh BS, Costagliola M. Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns.* 2007;33:405-13.
9. Chester DL, Balderson DS, Papini RP. A review of keratinocyte delivery to the wound bed. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25:266-75.
10. Fredriksson C, Kratz G, Huss F. Transplantation of cultured human keratinocytes in single cell suspension: a comparative in vitro study of different application techniques. *Burns.* 2008;34:212-9.
11. Waaijman T, Breetveld M, Ulrich M, Middelkoop E, Scheper RJ, Gibbs S. Use of a collagen/elastin matrix as transport carrier system to transfer prolifer-

- ating epidermal cells to human dermis in vitro. *Cell Transplant* 2010 Jun 3. [Epub ahead of print]
12. European Commission (1986). Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 1986;L358:1-29.
  13. European Regulation (2006). Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. *Official Journal of the European Union* 2006;L396:1-849.
  14. Goldberg AM, Hartung T. Protecting more than animals. *Sci Am*. 2006;294(1):84-91.
  15. Breetveld M, Richters CD, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Comparison of wound closure after burn and cold injury in human skin equivalents. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1918-21.
  16. Santos GG dos, Reinders J, Ouwehand K, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Progress on the development of human in vitro dendritic cell based assays for assessment of the sensitizing potential of a compound. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;236(3):372-82.
  17. Spiekstra SW, Santos GG dos, Scheper RJ, Gibbs S. Potential method to determine irritant potency in vitro - Comparison of two reconstructed epidermal culture models with different barrier competency. *Toxicol In Vitro*. 2009;23(2):349-55.
  18. Kroeze KL, Jurgens WJ, Doulabi BZ, Milligen FJ van, Scheper RJ, Gibbs S. Chemokine-mediated migration of skin-derived stem cells: predominant role for CCL5/RANTES. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1569-81.
  19. Oudhoff MJ, Kroeze KL, Nazmi K, Keijbus PA van den, Hof W van 't, Fernandez-Borja M, et al. Structure-activity analysis of histatin, a potent wound healing peptide from human saliva: cyclization of histatin potentiates molar activity 1,000-fold. *FASEB J* 2009;23:3928-35.

## SAMENVATTING

In dit overzichtsartikel beschrijven we een aantal huidsubstituten, die ontwikkeld zijn voor de behandeling van moeilijk te genezen wonden en als alternatief voor proefdiergebruik (in-vitro-assays). Het multidisciplinaire karakter van huid *tissue-engineering* maakt het mogelijk om geschikte huidsubstituten te ontwikkelen voor specifieke toepassingen. In dit overzicht beschrijven wij de keuzes die gemaakt werden over celtype, dermale matrix, logistiek van productie en transport en ook de ontwikkeling van 'patiënt- en artsvriendelijke' richtlijnen voor de toepassing van deze nieuwe behandelingen voor wondgenezing. Er zijn twee huidsubstituten voor klinische toepassing ontwikkeld: één voor de genezing van therapieresistente chronische wonden en één voor verbetering van littekenvorming bij diepe derdegraads verbrandingen. We beschrijven ook een aantal huidsubstituten (in-vitro-assays) die ontwikkeld zijn in overeenstemming met het 3V-principe (vermindering, verfijning en vervanging van proefdiergebruik). Eén assay is geschikt voor het bepalen van de potentie van een sensibiliserende stof en zou proefdiergebruik volledig kunnen vervangen. Drie andere assays zijn gericht op vermindering en verfijning van het gebruik van proefdieren. Deze assays weerspiegelen fysiologisch relevante wondgenezing en abnormale littekenvorming bij de mens (hypertrofische littekens en keloid). Desbetreffende assays zijn bedoeld om nieuwe behandelingen in de toekomst te testen. Deze assays zijn verreweg superieur aan de huidige testmodellen bij dieren, omdat abnormale littekenvorming – zoals bij de mens – bij dieren niet voorkomt.

## TREFWOORDEN

wondgenezing – huidmodel – tissue-engineering – in-vitromodel – chronische wond – brandwond – litteken

## SUMMARY

In this review we describe a number of skin substitutes which are under development for advanced wound healing therapies and for use as animal alternative (in vitro assays). Skin tissue engineering is a multi-disciplinary subject which requires each construct to be specifically designed for its particular future application. We describe our choices made with regards to cell types, dermal matrix, the logistics of production and transport as well as the development of "patient and clinician friendly" protocols for application of novel wound healing therapies. Two skin substitutes have been developed for clinical applications: i) healing of therapy-resistant chronic wounds and ii) improved scar formation in deep 3<sup>rd</sup> degree burns. We also describe a number of skin substitutes being developed in compliance with the 3Rs (reduction, refinement and replacement of test animals). One assay is aimed at wide spread implementation as a complete animal replacement and is an assay which may determine the potency of a sensitizing substance. Three other assays are specialized assays aimed at reduction and refinement of the use of test animals. These three assays represent human physiologically relevant wound healing and adverse scar models (hypertrophic and keloid scar). Such assays are aimed at testing novel therapeutics in the future and are considered to be far superior to current animal models since animals do not form adverse scars which are comparable to humans.

## KEYWORDS

wound healing – skin substitute – tissue engineering – in vitro assays – chronic wounds – burn – scar

# Livedo reticularis, atrophie blanche en ulcera: livedo vasculopathie

S.G.A. van Velsen<sup>1</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>, C. van Montfrans<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Mw. drs. S.G.A. van Velsen  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Email: sg.vanvelsen@vumc.nl

## INLEIDING

Livedo vasculopathie is een zeldzame aandoening waarbij vorming van trombi in arteriolen leidt tot het ontstaan van een trias van atrophie blanche, livedo reticularis en oppervlakkige ulcera aan de onderste extremiteiten. Het treft vooral vrouwen (71%) met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar (spreiding 10-85 jaar).<sup>1</sup> De aandoening kan onderverdeeld worden in een primaire of idiopathische vorm, en een secundaire vorm die geassocieerd is met stollingsstoornissen zoals een factor-V-Leidenmutatie, hyperhomocysteinemie, of bindweefselaandoeningen zoals SLE of reumatoïde artritis. Differentiaaldiagnostisch moeten ulcera veroorzaakt door onder andere veneuze hypertensie, arteriële insufficiëntie, vasculitis, pyoderma gangrenosum of geneesmiddelen (hydroxyurea) ook uitgesloten worden.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

#### Anamnese

Een 53-jarige vrouw bezocht de polikliek Dermatologie voor een second opinion vanwege een sinds zes maanden geleden spontaan ontstaan, zeer pijnlijk en progressief ulcus op het linker onderbeen ter plaatse van de achillespees. Patiënte was niet in staat te werken en sliep nauwelijks van de pijn. Een arteriële en veneuze oorzaak waren al uitgesloten. Met als werkdiagnose pyoderma gangrenosum was behandeling gestart met dapson en prednison, echter zonder

resultaat. Ook ambulante compressietherapie, lokale wondbehandeling en orale antibiotica (minocycline) waren onvoldoende effectief. Enkele jaren eerder had patiënte vergelijkbare ulcera aan het linker onderbeen gehad; deze waren met lokale wondbehandeling in enkele maanden genezen. De overige voorgeschiedenis vermeldde COPD, hypertensie en roken (vijf sigaretten per dag). De medicatie bestond uit meerdere antihypertensiva, inhalatiemedicatie en pijnmedicatie (oxycodon en amitriptyline). Patiënte had nooit een diepe veneuze trombose of miskraam meegemaakt en geen klachten van de gewrichten of darmen. In de familie was er niemand met een stollingsstoornis.

#### Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de achillespees links werd een grillig begrensd exsudatief ulcus gezien van 9 x 8 cm met erythemateuze niet-ondermijnde wondranden. Op de beide onderbenen en voeten werd een livedo reticularisbeeld gezien en uitgebreide atrophie blanche (figuur 1A en B). Er waren geen andere tekenen van veneuze insufficiëntie zoals oedeem. De arteriële pulsaties waren normaal. Uitgebreid algemeen lichamelijk onderzoek uitgevoerd door de internist was normaal.



Figuur 1A. Ter plaatse van de achillespees links zat een grillig begrensd exsudatief ulcus van 9 x 8 cm met erythemateuze, niet-ondermijnde wondranden.



Figuur 1B. Livedo reticularisbeeld aan het linker onderbeen.



Figuur 1C. Situatie na één jaar: gehyperpigmenteerde, atrofische littkens aan beide onderbenen.

#### Aanvullend onderzoek

Trombofilieonderzoek was niet afwijkend: geen anticardiolipine-antilichamen, lupusanticoagulans-antilichamen, cryoglobulines, proteïne C en S, factor V Leiden en geen andere mutaties in stollingsfactoren. Er waren geen auto-antilichamen (ANA/ENA) aanwezig. Een veneuze en arteriële duplex en een angiografie van de beenvaten waren zonder afwijkingen.

#### Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt uit het livedo reticularisgedeelte op de linker enkel toonde meerdere ectatische bloedvaatjes in de dermis zonder omgevend infiltraat of fibrinoïde veranderingen. Het endotheel was niet gezwollen, met een normale intima en media. Er waren geen aanwijzingen voor vasculitis of een hypertensief ulcus.<sup>2</sup> De conclusie van de patholoog was hemorragie op basis van een kleine arterioveneuze vaatmalformatie.

#### Diagnose

Primaire livedo vasculopathie met roken als onderliggende protrombotische risicofactor.

#### Therapie en beloop

De diagnose livedo vasculopathie werd gesteld op basis van de klinische trias van een ulcus, livedo reticularis en atrophie blanche. Het histopathologisch onderzoek sloot andere mogelijkheden tevens uit. Tegen een pyoderma gangrenosum pleitte met name het livedo reticularisbeeld en het uitblijven van een therapeutische respons op minocycline, dapson en prednison. Er werd gestart met antistollings-therapie in de vorm van acetylsalicylzuur (Ascal®) 80 mg per dag en dipyridamol (Persantin®) 200 mg twee keer per dag. Tevens werd patiënte dringend geadviseerd te stoppen met roken. Aangezien de ulcera na twee weken geen duidelijke genezings-tendens vertoonden, werd pentoxifylline (Trental®) 400 mg twee keer per dag toegevoegd. In de loop van een maand namen de ulcera in omvang af en genazen volledig binnen vier maanden. De pijnmedicatie kon langzaam afgebouwd worden. Patiënte is gestopt met roken en weer volledig aan het werk. Na één jaar resteren alleen nog gehyperpigmenteerde, atrofische littkens (figuur 1C).

#### Casus 2

##### Anamnese

Een 28-jarige vrouw meldde zich op de polikliniek dermatologie met sinds zeven maanden progressieve, zeer pijnlijke ulcera aan beide enkels. Het eerste ulcus was ontstaan na een trauma, maar de andere ulcera waren spontaan ontstaan. Lokale wondbehandeling had geen effect gehad. Patiënte rookte tien sigaretten per dag. De voorgeschiedenis vermeldde een heterozygote mutatie in het factor-V-Leidengen, waarbij zij een trombose van de a. radialis doormaakte na een operatieve ingreep. Verder had zij al enige tijd een acrocyanose waarbij een systemische auto-immuniteit (syndroom van Raynaud) reeds werd uitgesloten. Haar medicatie bestond uit acetylsalicylzuur (Ascal®) 80 mg per dag en codeïne 10 mg per dag als pijnstilling. Patiënte was nooit zwanger geweest en had geen klachten van de gewrichten of darmen. In de familie bestond er aan vaders kant mogelijk een verhoogde stollingsneiging. Het was echter onbekend of hier sprake was van een familiale stollingsziekte.

##### Dermatologisch onderzoek

Bij de eerste presentatie werd er ter plaatse van de





**Figuur 2A.** Op de enkel werden mediaal een tweetal uitgeponste ulcera gezien met rondom tientallen speldenknopgrote purpura, erytheem en atrophie blanche.

mediale malleolus links een 4 x 4,5 cm groot ulcus gezien en op de mediale malleolus rechts een ulcus van 6 x 10 mm. De wondranden waren erythematous met rondom tientallen speldenknopgrote purpura. Er was atrophie blanche op de laterale zijde van de linkervoet, doch geen duidelijk livedo reticularisbeeld. Er bestond een mild pittingoedeem beiderzijds. Later breidden de ulcera zich verder uit (figuur 2A). De bloeddruk en de arteriële pulsaties waren normaal.

**Aanvullend onderzoek**

Net zoals in casus 1 werd aanvullend onderzoek ingezet. Behalve de reeds bekende factor-V-Leidenmutatie en een milde insufficiëntie van de v. saphena magna (VSM) rechts werden geen afwijkingen gevonden. Deze VSM-insufficiëntie werd onvoldoende geacht om de ulcera aan de beide enkels te verklaren op deze jonge leeftijd.

**Histopathologisch onderzoek**

Een huidbiopt uit de rand van een ulcus toonde intravasculaire fibrinoïde trombi en enige extravasatie van erythrocyten zonder een perivascuair ontstekingsinfiltraat (figuur 3).

**Diagnose**

Livedo vasculopathie bij een heterozygote mutatie in het factor-V-Leidengen en roken.

**Therapie en beloop**

Naast het gebruik van de acetylsalicylzuur (Ascal®) werd gestart met dipyridamol (Persantin®) 200 mg per dag en later twee keer per dag. Omdat de ulcera in de loop van een maand geen genezingstendens toonden, werd pentoxifylline (Trental®) 400 mg twee keer per dag toegevoegd. Echter, ook onder dit beleid knapten de ulcera niet op en werd de medicatie vervangen voor coumarinederivaten (acencoumarol) op geleide van de INR. Patiënte werd geadviseerd te stoppen met roken. Ook bleek dat de oedeemvorming in de voeten toenam bij lichamelijke activiteit. Tijdens klinische behandeling met bedrust genazen de ulcera op de linker laterale enkel

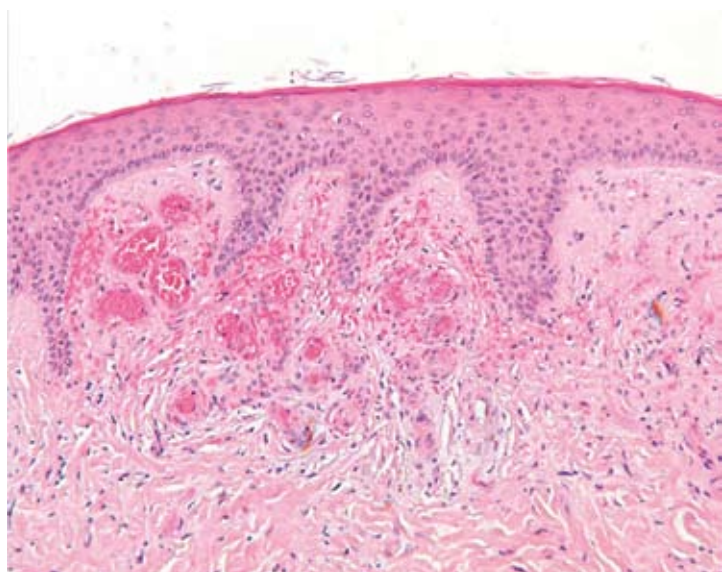


**Figuur 2B.** Situatie na 2 maanden opname: lateraal op de linker enkel duidelijke atrophie blanche.

nagenoeg volledig (figuur 2b) en toonden de overige ulcera een duidelijke genezingstendens. Op dat moment was patiënte ook gestopt met roken.

**BESPREKING**

Livedo vasculopathie is een chronische, recidiverende non-inflammatoire huidziekte van de distale extremiteiten die voornamelijk bij vrouwen voorkomt.<sup>1</sup> De vorming van trombi in arteriolen leidt aanvankelijk tot het ontstaan van livedo reticularis, atrophie blanche en in latere stadia tot oppervlakkige ulcera.<sup>1</sup> Dit ziektebeeld werd al in 1929 beschreven als atrophie blanche en plaque<sup>3</sup> en werd sindsdien ook wel bekend onder ‘livedo reticularis met zomer- of winterulcera’, ‘segmentale hyaliniserende vasculitis’ en ‘livedo vasculitis’.<sup>1</sup> Echter, de term vasculitis is hier onjuist aangezien er geen sprake is van een primair inflammatoir proces in de bloedvatwanden.<sup>4</sup> Klinisch begint de aandoening meestal symmetrisch als livide verkleuringen aan de onderbenen,



**Figuur 3.** Histologisch onderzoek van de ulcusrand toonde intravasculaire fibrinoïde trombi en enige extravasatie van erythrocyten zonder een perivascuair ontstekingsinfiltraat (HE 10x).

enkels of dorsum van de voeten. Er ontstaan livide, erythemateuze, nauwelijks palpabele noduli in een retiform patroon (livedo reticularis) met aan de rand multipele, palpabele petechiën. Atrophie blanche wordt in een later stadium gezien als ivoorwitte plaques met een gehyperpigmenteerde rand met teleangiëctasieën. Deze atrophie blanche kan ontstaan zonder voorafgaande ulcera, maar ook als litteken van genezen ulcera. Uiteindelijk kunnen er oppervlakkige, zeer scherp begrensde, ronde of polyangulaire ulcera ontstaan. Er kan oedeem aanwezig zijn zonder varices of andere aanwijzingen voor veneuze insufficiëntie. Al deze bovenstaande huidafwijkingen kunnen door de patiënt als zeer pijnlijk ervaren worden en leiden dan vaak tot verminderde mobiliteit.<sup>5</sup>

Histopathologisch onderzoek kan helpen bij het stellen van de diagnose, maar de veranderingen zijn niet pathognomonisch en variëren met het stadium van de aandoening. Daarnaast is de aandoening meestal segmentaal, waardoor de klassieke kenmerken gemist kunnen worden indien slechts één huidbiopt wordt genomen.

De histopathologische veranderingen van de huid bij een livedo vasculopathie in een actief stadium worden gekenmerkt door focale trombi, endotheelproliferatie, hyaliene degeneratie in de subintima en een perivascularair lymfocytair infiltraat zonder leukocytoclasie.<sup>1</sup> Voorts is er extravasatie van erythrocyten in de oppervlakkige dermis.

De etiologie van livedo vasculopathie is niet bekend, maar een verhoogde stollingsneiging in de bloedvaatjes van de huid speelt een belangrijke rol in de pathogenese. Bij een livedo vasculopathie worden dikwijls stollingsstoornissen gevonden; deze worden veroorzaakt door:

- genetische aandoeningen die predisponeren voor trombose (factor-V-Leidenmutatie, proteïne-C- of -S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie);
- antifosfolipidensyndroom (onder andere anticardiolipineantilichamen en lupus anticoagulans); of
- dysproteïnemieën (cryoglobulines).

Livedo vasculopathie kan ook ontstaan in het kader van een bindweefselaandoening, zoals SLE (met antifosfolipidensyndroom), reumatoïde artritis of sclerodermie. Verder is het belangrijk om andere oorzaken van chronische ulcera aan de benen zoals veneuze insufficiëntie en arteriële insufficiëntie uit te sluiten.

De behandeling van livedo vasculopathie is gebaseerd op ervaring; precieze cijfers zijn niet bekend, maar de incidentie is laag. Er zijn geen klinisch vergelijkende studies beschreven. Daarnaast kunnen de oorzaken van livedo vasculopathie variëren waardoor de behandeling niet eenduidig is. Indien er sprake is van een geassocieerde aandoening, dan dient de medicamenteuze behandeling primair hierop gericht te zijn. Bij patiënten met een onderliggende stollingsstoornis, zoals in de tweede casus, wordt aanvankelijk therapie met trombocytenuitremmers aanbevolen (acetylsalicylzuur eventueel in combinatie met dipyridamol).<sup>6</sup> Indien dit onvoldoende effect heeft, kan pentoxyfilline toegevoegd worden,

Stoppen met roken <sup>6</sup>
Acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg <sup>6</sup>
Pentoxyfilline 2-3 dd 400 mg <sup>6</sup>
Dipyridamol 1-2 dd 200 mg <sup>6</sup>
Nifedipine 3 dd 20 mg <sup>8</sup>
Heparine of coumarinederivaten <sup>6</sup>
Hyperbare zuurstoftherapie <sup>9</sup>
Weefselplasminogeenactivator <sup>10</sup>
Immunoglobulines intraveneus <sup>11</sup>
PUVA-therapie <sup>12</sup>

Tabel 1. Therapie livedo vasculopathie. Aangepast aan de hand van Callen et al.<sup>6</sup>

dat de viscositeit van het bloed verlaagt.<sup>6</sup> Ten slotte kan een behandeling met coumarinederivaten overwogen worden, hoewel dit nog maar één maal eerder als succesvol is beschreven, bij een patiënte met heterozygote mutaties in de factor-V-Leiden- en protrombinegenen.<sup>5</sup> Deze therapie werd bij onze patiënte toegepast met tot op heden redelijk resultaat. Een definitief resultaat zal in de meeste gevallen pas zichtbaar zijn na gemiddeld zes maanden<sup>15</sup> en dient ook in onze casus nog afgewacht te worden.

Als er geen onderliggende oorzaak gevonden wordt, is behandeling met de genoemde anticoagulantia de eerste keus.<sup>6</sup> Daarnaast bestaan er casuïstische mededelingen over verschillende andere therapieën (tabel 1).

Natuurlijk is inventarisatie van gedragsbepaalde risicofactoren voor trombose zoals roken en het gebruik van orale anticonceptiva noodzakelijk bij iedere patiënt. Het roken dient gestaakt te worden en zo mogelijk ook het gebruik van orale anticonceptiva, of dient door een zo licht mogelijk alternatief vervangen te worden.<sup>6</sup> Daarnaast is adequate lokale wondzorg noodzakelijk volgens de bestaande richtlijnen.<sup>7</sup> Indien er oedeem aanwezig is, dient dit door middel van compressietherapie behandeld te worden. In de tweede casus bleek echter alleen milde compressie (klasse II) mogelijk, omdat zwaardere compressie leidde tot een uitbreiding van petechiën rond de ulcera.

Concluderend moet bij de trias van pijnlijke, oppervlakkige ulcera aan de enkels, atrophie blanche en een livedo reticularisbeeld gedacht worden aan de diagnose livedo vasculopathie. Aanvullend onderzoek naar een onderliggende stollingsstoornis of bindweefselaandoening is dan altijd aangewezen.

## LITERATUUR

1. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1413-8.
2. Reeder WI, Middelburg TA, Neumann HAM. Een zeer pijnlijk ulcus op het onderbeen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B421.
3. Milián G. Les atrophies cutanées syphilitiques. *Bull Soc France Derm Syph.* 1929;38:865-71.
4. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol.* 1998;134:491-3.

5. Davis MD, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. *JAAD*. 2008;58:512-5.
6. Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated. *Arch Dermatol*. 2006;142:1481-2.
7. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. *Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum*. Richtlijn CBO, 2005.
8. Purcell SM, Hayes TJ. Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *JAAD*. 1986;14:851-4.
9. Juan WH, Chan YS, Lee JC, et al. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. *Br J Dermatol*. 2006;154:251-5.
10. Deng A, Gocke CD, Hess J et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. *Arch Dermatol*. 2006;142:1466-9.
11. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis: a new treatment option? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:555-6.
12. Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *JAAD*. 1999;40:204-7.

**SAMENVATTING**

Livedo vasculopathie is een zeldzame aandoening, die klinisch gekarakteriseerd wordt door de trias van livedo reticularis, atrophie blanche en ulcera aan de onderste extremiteiten. Histopathologisch worden onder andere intravasculaire fibrinoïde trombi gezien. De aandoening kan idiopathisch zijn, maar wordt ook geassocieerd met stollingsstoornissen en bindweefsel-aandoeningen. Aanvullend onderzoek hiernaar is dan ook altijd aangewezen bij verdenking op livedo vasculopathie. De behandeling dient gericht te zijn op de eventueel onderliggende oorzaak. Indien deze niet aangetoond kan worden, wordt getracht de doorbloeding van de huid te bevorderen met anticoagulantia.

**TREFWOORDEN**

livedo vasculopathie – atrophie blanche – livedo reticularis – ulcera – pijn – stollingsstoornis – bindweefsel-ziekte

**SUMMARY**

Livedoid vasculopathy is a rare cutaneous disease with distinctive clinical features, such as livedo reticularis, atrophie blanche and ulceration of the lower extremities. Histologic features include focal vascular thrombosis. It has been described as idiopathic, but hypercoagulability and connective tissue diseases are possible causes, and need to be excluded. Management consists of treating the underlying disorder or when no cause can be found optimizing cutaneous blood flow with anticoagulants.

**KEYWORDS**

livedoid vasculopathy – atrophie blanche – livedo reticularis – ulcers – pain – hypercoagulability – connective tissue disease

# Intravasculair granuloma pyogenicum

R. Gouverneur<sup>1</sup>, C. van Montfrans<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. R. Gouverneur

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: r.gouverneur@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een man van 42 jaar presenteerde zich met een sinds drie maanden bestaande pijnlijke, mechanisch storende, blauwige verdikking op de rechter ringvinger. Voor zover bekend was hier geen trauma aan voorafgegaan. Op advies van de huisarts had hij tweemaal daags heparinecrème gebruikt gedurende enkele weken, zonder effect. Patiënt werkte dagelijks achter de computer en was goed gezond.

### Dermatologisch onderzoek

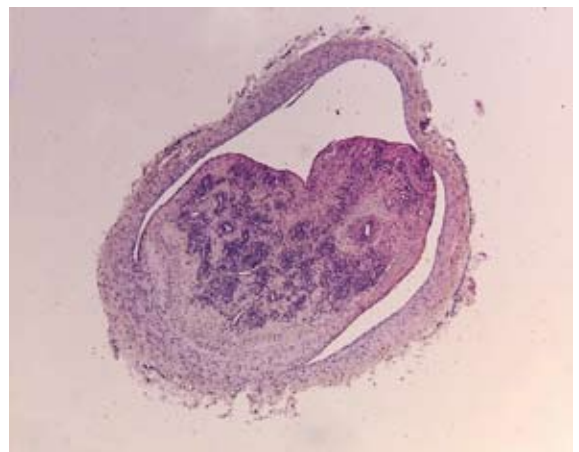
Aan de mediale zijde van dig. IV van de rechterhand was, proximaal van het PIP-gewricht, een circa 1 cm grote, subcutane nodus zichtbaar, die iets blauw doorschemerde (figuur 1).

### Therapie en beloop

Onder de werkdiagnose digitale trombose werd compressietherapie toegepast gedurende vier weken, waarna de streng iets minder vast aanvoelde, maar



Figuur 1. Blauw doorschemerende zwelling op de mediale zijde van de ringvinger.



Figuur 2. Het histologisch beeld van het excisiepreparaat toonde een gesteelde lobulaire capillaire proliferatie in een fibromixoid stroma (HE 10x).

nog steeds mechanisch storend was. Daarom werd patiënt voor excisie verwezen naar de plastisch chirurg.

### Histopathologisch onderzoek

Uitgaande van het lumen van het bloedvat was een gesteelde proliferatie zichtbaar, die bestond uit een lobulaire proliferatie van capillairen in een fibromixoid stroma (figuur 2).

### Diagnose

Intravasculair granuloma pyogenicum.

## BESPREKING

Een solitaire nodus op de vingers kan berusten op onder andere een ganglion, een epidermale inclusiecyste, een reumanodus, subcutaan granuloma anulare, een glomustumor, een myxoidcyste of een reuseltumor van een peesschede. Echter, met deze casus vestigen wij uw aandacht op een intravasculaire afwijking: het intravasculair granuloma pyogenicum. Dit is een zeldzame variant van een cutaan granuloma pyogenicum en werd voor het eerst beschreven door Cooper et al. in 1979.<sup>1</sup>

Het intravasculair granuloma pyogenicum presenteert zich als een soms pijnlijke, solitaire subcutane nodus, meestal in de nek of op de bovenste extremiteiten. Bij ulceratie van de laesie of erosie van de overliggende huid kan bloeding optreden. Deze afwijking komt met name voor op middelbare leeftijd en wordt even vaak gezien bij mannen als vrouwen.<sup>1,2</sup>

Histologisch gaat het om een intraluminale, lobulaire capillaire proliferatie, die met een fibrovasculaire steel aan het vaatlumen vastzit. De diagnose is klinisch moeilijk te stellen en wordt meestal pas na histologisch onderzoek duidelijk.

De klinische differentiaaldiagnose bestaat naast bovengenoemde aandoeningen uit een digitale trombose, een vaatmalformatie, een intravasculaire papillaire endotheliale hyperplasie, angiosarcoom, hemangio-endotheliom en andere intravasculaire tumoren.<sup>3,4</sup>

De pathogenese is onbekend. Het gaat om een benigne aandoening, die echter enkele klinische eigenschappen heeft die suggestief zijn voor reactieve neovascularisatie, zoals na trauma. Tevens is het opmerkelijk dat het intravasculair granuloma pyogenicum veelal optreedt ter plaatse van microscopische arterioveneuze anastomosen.<sup>1,2,5</sup>

De therapie bestaat uit volledige excisie inclusief het betrokken venesegment om een recidief te voorkomen. Dit heeft een goede prognose.

## LITERATUUR

1. Cooper PH, McAllister HA, Helwig EB. Intravenous pyogenic granuloma. A study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 1979;3:221-8.
2. Truong L, Font R. Intravenous pyogenic granuloma of the ocular adnexa. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1364-7.
3. Kocer U, Aksoy H, Tiftikcioglu Y, Karaaslan O. Intravenous pyogenic granuloma of the hand. *Dermatol Surg.* 2003;29:974-6.
4. Pantanowitz L, Duke W. Intravascular lesions of the hand. *Diagnostic Pathol.* 2008;3:24-30.
5. Hung C, Kuo H, Chiu Y, Huang P. Intravascular pyogenic granuloma arising in an acquired arteriovenous malformation: Report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2004;30:1050-3.

## SAMENVATTING

Intravasculair granuloma pyogenicum, ook wel lobulair capillair hemangioom, is de intravasculaire variant van het cutane granuloma pyogenicum. Het is een zeldzame benigne vasculaire tumor. Deze uit zich klinisch als een subcutane nodus op de bovenste extremiteiten en nek op middelbare leeftijd. Histologisch betreft het een intravasculair gelegen, gesteelde lobulaire capillaire proliferatie in een fibromixoid stroma.

Wij beschrijven een 42-jarige man met een sinds drie maanden bestaande, pijnlijke subcutane verdikking op de rechter ringvinger.

## TREFWOORDEN

intravasculair granuloma pyogenicum – lobulair capillair hemangioom – vasculaire tumor

## SUMMARY

Intravascular pyogenic granuloma is a rare benign vascular tumor. It is considered to be an uncommon variant of the cutaneous pyogenic granuloma.

It most commonly presents as a subcutaneous nodule on the upper extremities or neck in middle aged patients. Histologically reveals a lobular intravascular stalked capillary proliferation in a fibromyxoid stroma.

We describe a 42-year-old man with a painful subcutaneous swelling on the right ring finger, that had been present for 3 months.

## KEYWORDS

intravascular pyogenic granuloma – lobular capillary hemangioma – vascular tumor

# Lymfoedeem- distichiasissyndroom

J. Serrarens<sup>1</sup>, E.M. de Boer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. J. Serrarens  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mailadres: j.serrarens@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 53-jarige man presenteerde zich met sedert 10-jarige leeftijd een zwelling van de voeten bemerkt na het lopen van de Vierdaagse. Sinds de puberteit was deze zwelling toegenomen en ontwikkelde hij

ook zwelling van de benen. Zijn sportleraar atendeerde hem hierop en hem werden therapeutisch elastische kousen aangemeten. Op 18-jarige leeftijd werd de diagnose primair lymfoedeem gesteld door een vaatchirurg. Hij had in het verleden een aantal keren erysipelas aan de benen gehad. Patiënt had nooit een chirurgische ingreep of sclerotherapie gehad.

Daarnaast was patiënt sinds kinderleeftijd bekend met irritatie aan de ogen. Hij heeft hiervoor in het verleden een oogarts geconsulteerd en er werd destijds een expectatief beleid gevoerd. Uiteindelijk werd in 2006 de diagnose primair lymfoedeem-distichiasissyndroom gesteld. Patiënt had geen palatognathoschisis, geen spataderen en geen aangeboren hartafwijking.

Bij navraag kwamen lymfoedeem noch oogklachten in de familie voor aan vaders kant; de familieanamnese van moeders kant was niet bekend. Beide broers en een zus van patiënt zijn zonder bovengenoemde afwijkingen en hij had geen progenituur.

### Dermatologisch onderzoek

Er was pasteus oedeem aan beide onderbenen, symmetrisch, inclusief de voeten en tenen. Het teken van Stemmer was beiderzijds positief. Aan de benen waren geen varices of andere tekenen van veneuze insufficiëntie zichtbaar. Bij de ogen was, ter plaatse van de wimpers, een dubbele rij wimpers aanwezig (figuur 1 en 2).

### Aanvullend onderzoek

Een X-thorax toonde een normaal beeld van het hart. Wel werd een hyperinflatie stand gezien zoals



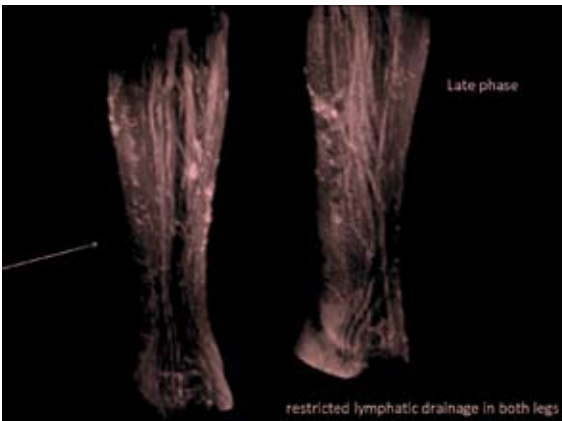
Figuur 1. Lymfoedeem aan beide onderbenen, symmetrisch (A), inclusief de voeten en tenen (B).



**Figuur 2.** Distichiasis (dubbele wimperrij) rechter onderooglid.



**Figuur 3a.** MRI/MRA-onderzoek van arteriën en venen van beide benen. Met dank aan prof. dr. J. Valk, neuro-radioloog.



**Figuur 3b.** MRI/MRA-onderzoek van beide benen met talrijke onregelmatige lymfevaten. Met dank aan prof. dr. J. Valk, neuroradioloog.

bij chronisch longlijden gezien kan worden en beiderzijds werden daarnaast streperige fibrotische strengen en pleurale apicale verkalkingen gezien, mogelijk in het kader van een doorgemaakte tuberculose (anamnestisch niet bevestigd). Op een MRI/MRA-onderzoek (benen en bekken) waren aan beide onderbenen en in iets mindere mate aan de bovenbenen talrijke onregelmatige lymfevaten zichtbaar met stagnerende afvoer passend bij primair lymfoedeem. Er waren graciele arteriële vaten en geen veneuze afwijkingen (figuur 3).



**Figuur 4.** Therapeutisch elastische kousen klasse 3 forte tot de knie.



**Figuur 5.** Therapeutisch elastische kousen met los teenstuk voor vier tenen.

Op een duplexonderzoek van de benen, bekken en abdomen waren beiderzijds geen veneuze afwijkingen te zien en was de diameter van de aorta normaal.

Bij klinisch genetisch DNA-onderzoek naar FOXC2-genmutaties werd een heterozygote mutatie (c.214A>T) aangetoond in het FOXC2-gen. Deze nonsense emutatie leidt tot een lysine naar een stop op positie 72 van het forkhead box C2-eiwit (p.K72X). Deze mutatie was niet eerder beschreven in de literatuur. Omdat het onderzoek was uitgevoerd in het kader van wetenschappelijk onderzoek, werd vooralsnog geen verdere analyse ingezet door de klinisch geneticus.

#### Diagnose

Lymfoedeem-distichiasissyndroom met FOXC2-genmutatie, niet eerder beschreven variant.

#### Therapie en beloop

Sinds middelbare schoolleeftijd droeg patiënt een therapeutisch elastische kous klasse 3 forte tot de knie met sedert de laatste jaren een los teenstuk voor 4 tenen en ingenaaide pelottes (figuur 4 en

5). Adjuvante behandeling bestond uit manuele lymfdrainage met duidelijke vermindering van het lymfoedeem. Een 'laserbehandeling' van de extra wimperrij had geen effect gehad en momenteel overweegt patiënt elektrische epilatie. Ondanks deze vrij uitgebreide interventie ondervindt hij nog steeds hinder in de uitoefening van zijn beroep als universitair docent.

## BESPREKING

Lymfoedeem-distichiasissyndroom is een zeldzame aandoening bestaande uit een combinatie van primair lymfoedeem en distichiasis (OMIM 153400). Naast de combinatie van primair lymfoedeem en distichiasis, worden ook andere associaties in de literatuur beschreven, zoals varicositas aan de benen, en minder vaak aangeboren hartafwijkingen, ptosis van de oogleden, gnatopalatoschisis en epidurale cysten.<sup>1,2</sup>

Primair lymfoedeem is een chronische zwelling van de weefsels, vooral in de extremiteiten, ten gevolge van een ontwikkelingsdefect in of een disfunctioneren van de lymfevaten.<sup>3,4</sup>

Het lymfoedeem bij dit syndroom ontstaat meestal op de kinderleeftijd of in de puberteit en beperkt zich doorgaans tot de onderbenen, is vaak asymmetrisch en soms unilateraal.<sup>2</sup>

Primair lymfoedeem wordt meestal veroorzaakt door hypoplasie of aplasie van de lymfevaten; echter patiënten met het lymfoedeem-distichiasissyndroom hebben altijd ten minste een normaal aantal of een toegenomen aantal lymfevaten en inguinale lymfklieren die disfunctioneren.<sup>5</sup> Dit werd ook bij onze patiënt gezien.

De term distichiasis beschrijft de aanwezigheid van een dubbele wimperrij. Deze ontstaan uit de klieren van Meibom aan de binnenzijde van de onder- en bovenoogleden. Distichiasis wordt bij 94% van de personen met het lymfoedeem-distichiasis syndroom gezien<sup>2</sup> en kan klachten geven van irritatie van de cornea, recidiverende conjunctivitis en fotofobie.<sup>6</sup>

Lymfoedeem-distichiasissyndroom is een autosomaal dominant overervende aandoening met een mutatie gelegen in het FOXC2-gen, op chro-

mosoomband 16q24.<sup>1,7,8</sup> Van de personen met lymfoedeem-distichiasissyndroom heeft 75% een aangedane ouder en bij 25% betreft het een de novo mutatie.<sup>6</sup>

Bij onze patiënt waren geen familieleden bekend met dit syndroom en er werd een nog niet eerder gevonden heterozygote mutatie aangetroffen. Wat betreft de behandeling van de benen staan compressietherapie, lymfedrainage en infectiepreventie op de voorgrond. De extra wimperharen kunnen elektrisch worden geëpileerd.

## LITERATUUR

1. Vreeburg M, Heitink MV, Damstra RJ, et al. Lymphedema-distichiasis syndrome: a distinct type of primary lymphedema caused by mutations in the FOXC2 gene. *Int J Dermatol.* 2008;47:52-5.
2. Brice G, Mansour S, Bell R, et al. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet.* 2002;39:478-83.
3. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema. Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:324-31.
4. Chevillat AL, McGarvey L, Petrek JA, et al. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13:290-301.
5. Brice G. Diagnostic difficulties in lymphedema-distichiasis. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:89.
6. Mansour S, Brice GW, Jeffery S, et al. Lymphedema-distichiasis syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005 Mar 29 [updated 2007 Aug 2].
7. Steensel MAM, Damstra RJ, Heitink MV, et al. Novel missense mutations in the FOXC2 gene alter transcriptional activity. *Hum Mutat.* 2009;30(12):E1002-9.
8. Bell R, Brice G, Child AH, et al. Analysis of lymphoedema-distichiasis families for FOXC2 mutations reveals small insertions and deletions throughout the gene. *Hum Genet.* 2001;108:546-51.

## SAMENVATTING

Lymfoedeem-distichiasissyndroom bestaat uit een combinatie van primair lymfoedeem, dat op jonge leeftijd ontstaat, en distichiasis (dubbele wimperrij). Minder frequent wordt een associatie gezien met congenitaal hartfalen, veneuze insufficiëntie, gnatopalatoschisis en epidurale cysten. Het is een autosomaal dominant overervende aandoening en wordt geassocieerd met mutaties in het FOXC2-gen. Behandeling bestaat uit compressietherapie, lymfedrainage, infectiepreventie en eventueel elektrische epilatie van de oogharen.

## TREFWOORDEN

primair lymfoedeem – distichiasis – flebologie – FOXC2-gen

## SUMMARY

Lymphedema-distichiasis syndrome is a combination of early onset primary lymphedema, distichiasis (double row of eyelashes) and less frequently congenital heart failure, venous insufficiency, gnatopalatoschisis, and epidural cysts. It is an autosomal dominant disorder and is associated with mutations in the FOXC2 gene. Therapy consists of compression therapy, lymph drainage, prevention of infection and electric epilation of the eyelashes.

## KEYWORDS

primary lymphedema – distichiasis – phlebology – FOXC2 gene



# Pemphigus foliaceus en bulleus pemfigoïd: twee diagnoses bij één patiënt

C.E. Vergunst<sup>1</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Mw. drs. C. Vergunst  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: c.vergunst@vumc.nl

## INLEIDING

Pemphigus foliaceus en bulleus pemfigoïd zijn beide zeldzame, verworven blaarziekten. Pemphigus foliaceus (PF) komt meer voor op middelbare leeftijd, waarbij klinisch meestal geen blaren maar erosieve blaarbodems gezien worden. Bulleus pemfigoïd (BP) komt met name bij ouderen voor en klinisch worden stevige blaren in een flexorale distributie gezien. De diagnose wordt gesteld op basis van histologisch en immunohistologisch onderzoek: bij PF is de splijting hoog in de epidermis, bestaat er acantholyse en toont immunofluorescentie (IF)-onderzoek IgG-deposities rond de epidermale cellen aan. Bij BP is de splijting onder de epidermis en toont IF-onderzoek lineaire IgG-deposities langs de basaalmembraan aan. Wij presenteren een patiënt die sinds 2003 bekend was met PF, goed onder controle was door middel van behandeling met doxycycline en nicotinamide en die zich in 2009 presenteerde met ernstige blaarformatie, waarbij BP vastgesteld werd.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Periode 2003-2009

#### Anamnese

In 2003 wordt op onze polikliniek een dan 62-jaar oude man gezien die tertiair verwezen is wegens een sinds 2001 bestaande jekende blaarziekte, die alleen met orale corticosteroiden te onderdrukken is; bij afbouwen ontstaat telkens recidief. Op het moment van presentatie gebruikt hij 1 mg betamethason per os. De voorgeschiedenis meldt astma, jicht en een



Figuur 1. In het gelaat (A) en verspreid op de romp (B) bevonden zich tientallen lenticulair grote erythemateuze maculae, erosies en crustae.

craniofaryngeoom, waarvoor hij in 1991 succesvol chirurgisch en radiotherapeutisch behandeld is. Wel resteert een lichte centrale bijnierschorsinsufficiëntie, waarvoor zijn endocrinoloog hem in 1996 substitutie met hydrocortison adviseert. Patiënt ziet in goed overleg van deze behandeling af, waarop de endocrinoloog aangeeft dat in geval van stresssituaties corticosteroid-behandeling geïndiceerd is.

#### *Dermatologisch onderzoek*

In het gelaat en verspreid op de romp bevinden zich tientallen lenticulair grote erythemateuze maculae, erosies en dunne crustae (figuur 1).

#### *Histopathologisch onderzoek*

Een huidbiopt toont intra-epidermale blaarvorming op basis van acantholyse, waarbij acantholyse subcorneaal wordt gezien, maar ook wel van het meer basaal gelegen epitheel. In de dermis wordt een perivasculair ontstekingsinfiltraat gezien met bijmenging van neutrofiële en eosinofiele granulocyten. Direct IF-onderzoek toont sterke depositie van IgG en C3 intercellulair in de epidermis.

#### *Diagnose*

Op basis van het klinisch en (immuno)histologisch beeld wordt de diagnose pemfigus foliaceus gesteld.

#### *Therapie en beloop*

In de periode tussen 2003 en 2008 bestaat de behandeling uit dexamethasonpuls therapie intraveneus en prednisonkuren per os in afbouwschema (maximale startdosis 40 mg/d), gecombineerd met doxycycline per os en clobetasolpropionaatzalf. Onder deze therapie treden frequente exacerbaties op en blijven enkele therapieresistente laesies bestaan, vooral in het gelaat. Exacerbaties ontstaan na het staken van corticosteroiden en doxycycline (dit laatste tweemaal op initiatief van patiënt). Uiteindelijk wordt het beeld vanaf januari 2009 rustig met een onderhoudsdosering van doxycycline 200 mg/d, nicotinamide 2500 mg/d en clobetasolpropionaatzalf gecombineerd met tacrolimuszalf 0,1%.

#### **Periode 2009-2010**

##### *Anamnese*

In augustus 2009 wordt patiënt geopereerd aan een liesbreuk. Direct daarna ontwikkelt hij heftige jeuk, echter geen blaren. Jeuk is voor patiënt altijd het eerste teken van opvlamming van zijn PF. Desondanks staakt hij, tegen ons advies in, eind oktober 2009 de behandeling met doxycycline en nicotinamide. Begin november 2009 meldt patiënt dat de jeuk sinds de operatie in augustus verder is toegenomen. Hierop wordt gestart met hydroxyzine 10-20 mg/d en wordt herstart met doxycycline. Patiënt meldt zich begin december 2009 opnieuw met blaren.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Op de romp en extremiteiten zien wij zeer uitgebreide huidafwijkingen bestaande uit pral gespannen blaren en erosies op urticariële basis, en grote urticariële



Figuur 2. Pral gespannen blaren en erosies en grote urticariële plaques, passend bij bulleus pemfigoïd.

plaques (figuur 2). Bij druk op een blaar breidt deze zich uit zonder dat deze stuk gaat (positief nikolsky-fenomeen II). Het gelaat is nauwelijks aangedaan.

#### *Histopathologisch onderzoek*

Een huidbiopt van de linkerarm toont subepidermale blaarvorming en een eosinofiel infiltraat. Direct IF-onderzoek van perilesionale huid van de linkerarm laat sterke lineaire aankleuring zien voor IgG langs de basaalmembraan.

#### *Diagnose*

Bulleus pemfigoïd.

#### *Therapie en beloop*

Patiënt wordt opgenomen en het klinische beeld verbetert vlot na behandeling met 90 mg prednison p.o., clobetasolpropionaatzalf en tacrolimuszalf 0,1% idd. Prednison wordt langzaam afgebouwd, terwijl doxycycline en nicotinamide worden gecontinueerd, zo nodig in combinatie met clobetasolpropionaatzalf. Op het moment van schrijven (juli 2010) is geen recidief opgetreden onder bovengenoemde behandeling, waarbij de prednison inmiddels volledig is afgebouwd.

## **BESPREKING**

PF en BP kennen een chronisch beloop en zijn beide geassocieerd met de aanwezigheid van antilichamen, gericht tegen verschillende adhesiemoleculen in de huid: bij PF tegen intercellulaire structuren (desmosomen) en bij BP tegen celmatrixstructuren (hemidesmosomen). Bij PF is dat met name desmogleïne-1, een bestanddeel van desmosomen die epidermale cellen onderling verbinden; bij BP betreft

het met name BP-antigen 180 en BP-antigen 230, die de basale cellen van de epidermis aan de basaalmembraan verankeren. Een oorzakelijk verband tussen de aanwezigheid van de specifieke antilichamen en splijting van de huid is waarschijnlijk, omdat de antilichaamdeposities precies gelokaliseerd zijn op het niveau van de blaarvorming en omdat in dierproeven een injectie van deze antilichamen leidt tot blaarformatie.<sup>1</sup>

Gezien het feit dat PF en BP veroorzaakt worden door antilichamen gericht tegen verschillende antigenen, ligt het niet voor de hand dat beide ziekten bij één patiënt voorkomen. Het tegelijkertijd voorkomen of wisselen van verworven blaarziekten bij één patiënt lijkt dan ook zeldzaam te zijn. In de literatuur is een dertigtal casus beschreven, waarbij het meestal de combinatie of overgang van pemphigus vulgaris en BP betreft.<sup>2</sup> Het voorkomen van PF en BP bij dezelfde patiënt is slechts vijf keer eerder beschreven.<sup>2-4</sup> Deze patiënten ontwikkelden allen eerst PF en later BP. Er is nog geen goede verklaring voor dit fenomeen: de associatie kan natuurlijk op toeval berusten, maar als mogelijk onderliggend mechanisme wordt zogenaamde moleculaire *epitope spreading* genoemd. Onder *epitope spreading* wordt verstaan dat door schade die in een orgaan ontstaat als gevolg van een ontstekingsreactie (bijvoorbeeld PF), er andere epitopen gepresenteerd worden, waartegen vervolgens ook antilichamen gemaakt worden. Er ontstaan dus nieuwe, specifieke antilichamen gericht tegen hetzelfde orgaan, maar tegen andere moleculen binnen dat orgaan: er ontstaat dus een nieuw epitoom.<sup>3</sup>

Hoewel de rol van nicotinamide en doxycycline als behandeling van blaarziekten niet onomstreden is, bestaat er voldoende evidence over de therapeutische effectiviteit.<sup>5,6</sup> Bij onze patiënt ontstond meermaals een recidief van PF na staken van behandeling met

doxycycline. Uiteindelijk werd een periode van remissie bereikt tijdens gebruik van alleen nicotinamide en doxycycline. De eerste blaren van wat later BP bleek te zijn, ontstonden ook weer na het staken van deze behandeling. Momenteel zijn alle bulleuze afwijkingen in remissie onder nicotinamide en doxycycline.

Concluderend, presenteren wij een patiënt die binnen zes jaar tijd achtereenvolgens pemphigus foliaceus en bulleus pemfigoïd ontwikkelde. Deze casus illustreert dat bij exacerbaties bij patiënten die bekend zijn met een auto-immuunblaarziekte, kritisch gekeken moet worden of het om de oorspronkelijk vastgestelde blaarziekte gaat.

### LITERATUUR

1. Noursari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*. 1999;354:667-72.
2. Sami N, Ahmed AR. Dual diagnosis of Pemphigus and pemphigoid. Retrospective review of thirty cases in the literature. *Dermatology*. 2001;202:293-301.
3. Peterson JD, Chang AJ, Chan LS. Clinical evidence of an intermolecular epitope spreading in a patient with pemphigus foliaceus converting into bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143:272-4.
4. Recke A, Rose C, Schmidt E, Brocker EB, Zillikens D, Sitaru C. Transition from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid: intermolecular B-cell epitope spreading without IgG subclass shifting. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:333-6.
5. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1:CD004056.
6. Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:319-26.

### SAMENVATTING

Wij presenteren een patiënt die bekend was met pemphigus foliaceus, die vervolgens zes jaar later bulleus pemfigoïd ontwikkelde. Na behandeling met hoge doses corticosteroiden per os, bestaat de onderhoudstherapie momenteel uit doxycycline en nicotinamide, zonder dat een recidief is opgetreden. Het ontstaan van twee verschillende auto-immuunblaarziekten bij één patiënt is buitengewoon zeldzaam en de oorzaak ervan is vooralsnog onbekend.

### TREFWOORDEN

pemphigus foliaceus – bulleus pemfigoïd – blaarziekten

### SUMMARY

We present a patient with a past history of pemphigus foliaceus who 6 years later developed bullous pemphigoid. The bullous pemphigoid responded well to high doses oral corticosteroids. He currently is disease-free. Maintenance therapy consists of doxycycline plus nicotinamide. Development of two autoimmune blistering diseases in one patient is very rare, and the underlying mechanism remains to be elucidated.

### KEYWORDS

pemphigus foliaceus – bullous pemphigoid – blistering diseases

# Auto-immuun bulleuze dermatose en verworven hemofilie A

R. Gouverneur<sup>1</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>, T.J. Stoof<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. R. Gouverneur

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: r.gouverneur@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een man van 64 jaar bezocht de polikliniek met sinds twee weken bestaande, fors jeukende blaasjes over zijn gehele lichaam. Er was geen sprake van koorts. Patiënt was bekend met atopie (hooikoorts), claudicatio intermittens. Hij gebruikte al geruime tijd uitgebreide, recent niet gewijzigde medicatie (metoprolol/hydrochloorthiazide, nifedipine retard, lisinopril, doxazosine, irbesartan, alfacalcidol, simvastatine en acetylsalicylzuur) voor hypertensie met secundaire nierinsufficiëntie en een lacunair infarct van de linker hemisfeer in 1995 ten gevolge van een stenose van de linker arteria carotis.

### Dermatologisch onderzoek

Over de gehele romp en extremiteiten, inclusief handpalmen en voetzolen, bevonden zich confluërende erythemateuze, oedemateuze plaques met grote bullae in verschillende stadia, alsmede excoriaties. Het behaarde hoofd en het gelaat toonden hemorragische crustae en erosies; in de mond zagen wij bullae, die het eten bleken te bemoeilijken.

### Histopathologisch onderzoek

De rand van een verse blaar toonde subepidermale blaarvorming met eosinofielen en neutrofielen, waarvan het beeld kon passen bij bulleus pemfigoid; een bulleuze overgevoelighedsreactie kon echter niet worden uitgesloten.

### Aanvullend onderzoek

Direct immunofluorescentieonderzoek van perilaesio-

nale huid toonde sterke lineaire IgG-deposities op de basale membraan, alsmede minder sterke deposities van C1q en C3. Tevens kleurde fibrinogeen homogeen aan op de vaatwanden en meer diffuus in de dermis. Indirecte immunofluorescentie toonde sterke lineaire deposities op de epidermale en dermale kant van salt split skin met een titer van > 1:160, waarbij de dermale kleuring als een artefact beschouwd werd.

### Werkdiagnose

Bulleus pemfigoid.

### Therapie en beloop

Als behandeling werd gestart met dexamethason 3,5 mg/d in een afbouwschema van twee weken in combinatie met doxycycline 100 mg/d. Toen dit onvoldoende effectief bleek, is patiënt opgenomen voor intraveneuze behandeling gedurende tien dagen met dexamethason 10 mg/d in een afbouwschema, in combinatie met clobetasolzalf. Binnen enkele dagen ontstonden er geen nieuwe blaren meer en kon patiënt worden ontslagen. Toen na twee weken na ontslag de dexamethason geheel was afgebouwd, ontwikkelde patiënt opnieuw blaren. Ditmaal betrof het fors bloedende blaren waardoor hij geheel verzwakte en opnieuw werd opgenomen.

Bij opname werden diffuus over het gehele lichaam verspreid hemorragische crustae en actief bloedende erosies gezien. Patiënt had hierbij een Hb-daling van 7,4 tot 4,4 in twee weken, reden dat de internist-hematoloog in consult werd gevraagd. Deze constateerde een verworven factor-VIII-deficiëntie oftewel verworven hemofilie A, als gevolg van een onderliggende remmende antistof tegen factor VIII. Acetylsalicylzuur werd tijdelijk gestopt en behandeling werd ingezet met prednisolon tot 60 mg/d in combinatie met vier giften rituximab 600 mg en 90µg/kg geactiveerd eptacog-α, een recombinant stollingsfactor VIIa. Na toediening van geactiveerd eptacog-α ontwikkelde patiënt binnen enkele uren tot tweemaal toe astma cardiale op basis van myocardischemie bij angiografisch aangetoond drievatslijden. Tevens maakte hij een acalculieuze cholecystitis door, waarvoor hij tijdelijke galblaasdrainage onderging.

Na vier giften rituximab normaliseerde de factor-VIII-activiteit en was de specifieke antistof hiertegen niet meer aantoonbaar. Deze verworven hemofilie A werd geïdentificeerd in het kader van het bulleus pemfigoid, maar

zekerheidshalve werd door middel van aanvullend onderzoek een maligniteit uitgesloten. Patiënt werd ontslagen naar een revalidatiecentrum, waar de revalidatie bemoeilijkt werd door een ernstige steroïdgeïnduceerde myopathie. Onder behandeling met doxycycline 200 mg/d, nicotinamide 2500 mg/d en een afbouwschema prednisolon waren de blaren goed onder controle. Na enkele maanden werd patiënt echter weer opgenomen, ditmaal vanwege een bloeding in de tractus digestivus bij prednisolon- en acetylsalicylzuurgebruik, ondanks gastroprotectie met ranitidine 150 mg/d. De bloedtransfusies die hij hierop ontving, leidden tot decompensatio cordis en reanimatie. Uiteindelijk overleed hij kort na ontslag aan de gevolgen van een myocardinfarct.

**BESPREKING**

Verworven hemofilie is met een incidentie van 1:10<sup>6</sup> per jaar een zeldzaam ziektebeeld, dat veroorzaakt wordt door het ontstaan van IgG-autoantilichamen tegen factor VIII. Hoewel er een relatie is beschreven met zwangerschap, de postpartumperiode, auto-immuunziekten, maligniteiten en medicatiegerelateerde allergieën,<sup>1,2</sup> is de aandoening in 50% van de gevallen idiopathisch. De literatuur vermeldt tien gevallen van bulleus pemfigoïd die geassocieerd zijn met verworven hemofilie A, maar ook drie gevallen van verworven epidermolysis bullosa, vijf van pemphigus vulgaris en één van cicatriel pemfigoïd geassocieerd met verworven hemofilie A.<sup>3</sup> In 87% van de gevallen van verworven hemofilie is er sprake van hemorrhagie, zoals ook bij onze patiënt en de mortaliteit wordt geschat op 22%.<sup>1</sup> De behandeling richt zich op het elimineren van de remmende antistoffen met immunosuppressiva en behandeling van de onderliggende ziekte, in dit geval bulleus pemfigoïd. Veelal worden combinaties gebruikt van prednisolon en corticosteroïdsparende immunosuppressiva, waaronder azathioprine en cyclofosfamide.<sup>1,4-8</sup> Omdat onze patiënt een ernstig recidief kreeg met profuus bloedende blaren bij verworven factor-VIII-deficiëntie, werd opnieuw gestart met prednisolon, maar nu in combinatie met rituximab. Behandeling van bulleus pemfigoïd met rituximab, een anti-CD20-antilichaam, is beschreven met partiële klinische remissie, in combinatie met andere im-

munosuppressiva.<sup>9</sup> Rituximab wordt ook steeds vaker gebruikt bij de behandeling van verworven hemofilie, waarbij in de literatuur een responspercentage van 80% wordt gemeld in een serie van tien patienten.<sup>10</sup> Ook ondersteunende behandeling met bloedtransfusies en procoagulatoren zoals geactiveerd protrombincomplex en recombinantfactor VIIa (Novoseven®) hebben hierbij een plaats.<sup>4</sup>

**LITERATUUR**

1. Green D, Lechner K. A survey of 215 non hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45:200-3.
2. Gupta S, Mahipal A. A case of acquired hemophilia with bullous pemphigoid. *Am J Hematol.* 2007;82:502.
3. Caudron A, Chatelain D, Christophe O, Lok C, Roussel B, Viseux V. Favourable progression of acquired hemophilia-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2009;19:383-4.
4. Regelink J, Gouverneur R, Khan S, Zweegman S. Behandeling van verworven hemofilie met recombinant factor VIIa: tussen scylla en charybdis. *Ned Tijdsch Hemat.* 2008;5:201-5.
5. Patel RS, Harman KE, Nichols C, Burd RM, Pavord S. Acquired hemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, rheumatoid arthritis and vitiligo. *Postgrad Med J.* 2006;82:e3.
6. Delgado J, Jimenes-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired hemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003;121:21-35.
7. Ryman A, Hubiche T, Amiral J, Taieb A, Guerin V. Acquired haemophilia A associated with transitory and severe factor V deficiency during bullous pemphigoid: first report. *Thromb Haemost.* 2009;101:582-3.
8. Bayer RL, Lichtman SM, Allen SL, Budman DR, Buchbinder A, Fettes J, et al. Acquired factor VIII inhibitor – succesful treatment with an oral outpatient regimen. *Am J Hematol.* 1999;60:70-1.
9. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous disease: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol.* 2007;156:352-6.
10. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 2004;103:4424-8.

**SAMENVATTING**

Verworven hemofilie A is een zeldzame aandoening die gezien kan worden bij zwangerschap, maligniteit en auto-immuunziekten. Er zijn maar enkele patiënten beschreven met zowel bulleus pemphigoid als verworven hemofilie A, die zich uit als hemorrhagische blaren en erosies. Wij beschrijven een patiënt met bulleus pemphigoid met een gecompliceerd beloop door een bijkomende verworven hemofilie A.

**TREFWOORDEN**

bulleus pemfigoïd – auto-immuunblaarziekte – verworven hemofilie

**SUMMARY**

Acquired haemophilia A is a rare disease that can occur during pregnancy, in association with malignancies, or autoimmune diseases. There are only a few reports of patients presenting with bullous pemphigoid and acquired haemophilia A simultaneously, the latter presenting with hemorrhages. We describe a patient with an autoimmune bullous disease complicated by an acquired haemophilia type A.

**KEYWORDS**

bullous pemphigoid – autoimmune bullous disease – acquired hemophilia

# Effectieve behandeling van therapieresistente slijmvliesafwijkingen bij pemphigus vulgaris met rituximab

R. Gouverneur<sup>1</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. R. Gouverneur

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: r.gouverneur@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een overigens gezonde 68-jarige Indonesische vrouw werd in 2005 naar onze polikliniek verwezen door een perifeer dermatologisch centrum, vanwege vermoeden van een auto-immuun bulleuze dermatose. Zij had sinds enkele maanden blaren op de buik, pijnlijke erosies in de mond en speekselvloed, en was hierdoor inmiddels 12 kg afgevallen. Er was inmiddels gestart met prednison 60 mg/d.



Figuur 1. Bullae en erosies op de buccale mucosa.

### Dermatologisch onderzoek

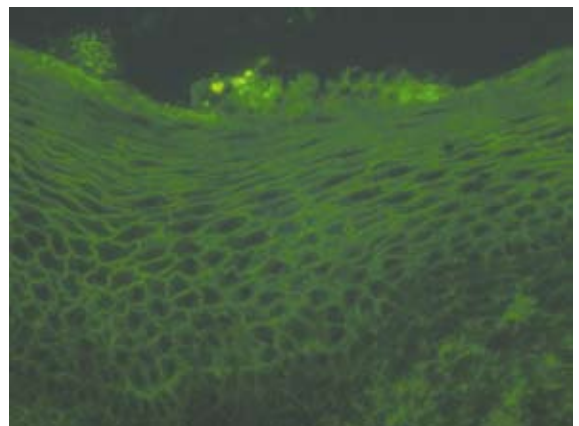
Op de rug zagen wij een nummulaire slappe bulla en op de romp en extremiteiten multipale blaarresten in de vorm van erosies. Op de onderlip en het linker wangslimvlies waren enkele erosieve gebieden aanwezig (figuur 1). Bij wrijven op intacte huid ontstond een bulla (nikolskyfenomeen I positief).

### Histopathologisch onderzoek

Een biopt van het wangslimvlies toonde een breed, niet verhoornd plaveiselepitheel met ulceratie en suprabasale splijting. Hieronder bevonden zich talrijke wijde vaten, waar een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat omheen lag met talrijke neutrofiële granulocyten.

### Aanvullend onderzoek

Directe immunofluorescentie van perilesionale huid op de rug toonde intercellulaire aankleuring van IgG in de epidermis. Er waren enkele dyskeratotische cellen epidermaal positief met IgA en IgM. Indirecte immunofluorescentie van serum toonde een intercellulaire aankleuring van IgG op humane mucosa en cavialip tot een titer van 1:512 (figuur 2).



Figuur 2. Indirecte immunofluorescentie op humane huid toonde intercellulaire deposities met IgG in de epidermis (40x).

*Diagnose*

Auto-immuun pemfigus.

*Therapie en beloop*

Als behandeling werd gestart met prednison tot 40 mg/d in combinatie met tetracycline 1 g/d. Hiermee waren de huidafwijkingen goed onder controle, maar die van de orale mucosa niet. Ook aanvullende lokale therapie zoals clobetasol en tacrolimus in hypromellosezalf gaf geen verbetering. Nadien zijn diverse corticosteroidsparende middelen gebruikt (mycofenolaatmofetil, azathioprine, doxycycline met nicotinamide), zonder bevredigende verbetering of met ernstige bijwerkingen. Door de pijn en de forse speekselvloed kon patiënte al die tijd vrijwel uitsluitend vloeibaar voedsel eten en moeilijk praten.

Patiënte werd daarom in 2008 behandeld met twee giften rituximab 500 mg i.v. met één week tussenpoos. Kort na de tweede gift bemerkte zij een vermindering van de speekselvloed en in de loop van drie maanden verdwenen ook de erosies in de mond. Spreken ging snel beter en patiënte kon weer gemakkelijker vast en zelfs gekruid voedsel eten. De prednisondosering werd langzaam afgebouwd en kon uiteindelijk gestopt worden; nadien werden ook de doxycycline en nicotinamide gestaakt. Eén jaar na de eerste gift werd rituximab opnieuw toegediend (één dosis van 500 mg i.v.) en dit zal jaarlijks worden herhaald. Patiënte is nu al maanden klachtenvrij.

**BESPREKING**

Pemphigus vulgaris is een auto-immuunblaarziekte waarbij de autoantilichamen gericht zijn tegen de desmosomale adhesiemolecule desmogleïne 3 (dsg-3) en bij de mucocutane vorm ook tegen dsg-1. De B-cellen fungeren als antigeen presenterende cellen en stimuleren dsg-3-specifieke T-cellen om cytokinen (IL-4, IL-6, IL-10) uit te scheiden, die nodig zijn voor de proliferatie van B-geheugencellen en differentiatie tot antilichaam producerende plasmacellen.<sup>1,2</sup>

Pemphigus vulgaris wordt gekarakteriseerd door een ernstig en mogelijk zelfs fataal beloop met een hoge vijfjaarsmortaliteit zonder behandeling. Vrijwel altijd is een langdurige onderhoudsbehandeling noodzakelijk met immunosuppressiva, veelal corticosteroiden. Aangezien chronisch gebruik van corticosteroiden leidt tot ernstige bijwerkingen zoals osteoporose (ook bij onze patiënte, ondanks osteoporoseprofylaxe van alendroninezuur 70 mg/week en calciumcarbonaat), wordt geadviseerd als corticosteroidsparend middel andere immunosuppressiva toe te voegen, bijvoorbeeld mycofenolaat-

mofetil, azathioprine of methotrexaat. In veel gevallen leidt deze klassieke behandelmethode echter niet tot complete remissie, zoals ook bij onze patiënte. Ook kunnen bijwerkingen van bovengenoemde medicijnen of comorbiditeit een contra-indicatie vormen voor het gebruik van deze middelen, zodat nieuwe behandelopties gewenst zijn.<sup>1,3</sup>

Het gebruik van rituximab in de dermatologie begon nadat men verbetering bemerkte van lymfoomgeassocieerde auto-immuunfenomenen bij patiënten met non-hodgkinlymfoom die werden behandeld met rituximab.

Rituximab is een chimeer (muis en humaan) monoklonaal antilichaam dat bindt aan het CD20-antigeen dat door B-cellen tot expressie gebracht wordt. Hierdoor treedt destructie op van de B-cel door middel van directe apoptose, complementafhankelijke cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire toxiciteit. Na toediening van rituximab worden B-cellen voor zes à twaalf maanden uit de circulatie verwijderd, waardoor er geen autoantilichamen meer geproduceerd worden.<sup>2,3</sup>

De literatuur vermeldt dat 95% van de 136 patiënten met pemphigus vulgaris die met rituximab behandeld werden, ten minste een partiële respons hadden. Hierbij toonde 77% genezing van alle laesies en kon 40% stoppen met de adjuvante immunosuppressiva. Echter worden ook bij rituximab bijwerkingen gezien zoals ernstige infecties bij 10% van de patiënten. Risicofactoren voor het ontstaan van infecties bij gebruik van rituximab zijn onder andere onderliggende maligniteit, leeftijd > 60 jaar en immunosuppressiva.<sup>2</sup> Ook moet men bedacht zijn op de nog onbekende langetermijneffecten van chimere antilichamen, zoals de vorming van autoantistoffen hiertegen. Ondanks het beperkte aantal patiënten met pemphigus vulgaris dat met rituximab behandeld is, lijkt deze behandelingsmogelijkheid een veelbelovend alternatief bij met name therapieresistente pemphigus vulgaris.

**LITERATUUR**

1. Sorce M, Arico M, Bongiorno M.R. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. *Dermatologic Therapy*. 2008;21:s6-s9.
2. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:683-91.
3. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:366-74.

**SAMENVATTING**

Pemphigus vulgaris is een auto-immuun bulleuze huidziekte met van oudsher een hoge mortaliteit. De overleving is sterk verbeterd sinds het gebruik van systemische corticosteroiden, maar deze brengen ernstige bijwerkingen met zich mee, waardoor combinatietherapie met corticosteroidspaarders gewenst is. Echter, deze conventionele therapie is niet altijd toereikend. Rituximab is een monoklonaal antilichaam dat destructie veroorzaakt van B-cellen door binding aan het CD20-antigeen, dat door B-cellen tot expressie gebracht wordt. We beschrijven de succesvolle behandeling van een patiënte met een therapieresistente mucocutane pemphigus vulgaris met rituximab.

**TREFWOORDEN**

pemphigus vulgaris – rituximab – anti-CD20 – bulleuze huidziekte – stomatitis

**SUMMARY**

Pemphigus vulgaris is an autoimmune bullous skin disease with a high mortality. Systemic therapy with corticosteroids has resulted in a major improvement in overall survival, but is associated with significant side effects. Therefore other immunosuppressive agents are often added in order to reduce the dose of corticosteroids and its associated adverse effects. However, conventional therapy is not always efficacious. Rituximab is a monoclonal antibody that destructs B-cells after binding to the CD20 antigen. We describe the successful treatment with rituximab in a patient suffering from mucocutaneous pemphigus vulgaris.

**KEYWORDS**

pemphigus vulgaris – rituximab – anti-CD20 – bullous skin disease – stomatitis



# Mucosal Lichen Planus

G. Kirtschig

*Dermatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Mw. dr. G. Kirtschig  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: g.kirtschig@vumc.nl*

The term lichen applies to different skin diseases and originates most likely from the Greek and Latin languages describing symbiotic forms of plant life now called lichens. In Dermatology it describes dermatoses like lichen planus, lichen sclerosus and lichen simplex, with a surface consisting of closely agminated papules. In addition, we use the term lichenoid, probably best used for a specific histological pattern showing basal cell damage and a band-like inflammatory cell infiltrate in the upper dermis. This histologic finding is not specific for one dermatosis. Furthermore, lichenification means clinically visible thickening of the epidermis, with increased skin marking caused by scratching, often seen in patients with an atopic constitution. It is important to be aware of these terms and to which disease they apply.

Lichen planus (LP) of the vulva is a rare disease which is often overlooked by the untrained clinician. Clinically we can distinguish two forms: the "classical" papular form affecting the outside of the vulva and the "mucosal" type, often also called erosive type, that usually affects the introitus and the vagina itself. In mucosal lichen planus (figure 1) the oral mucosa, vulva and vagina are often affected simultaneously, Pelisse et al. coined the term vulval-vaginal-oral syndrome in 1982. In contrast to classical LP which is very itchy, mucosal LP usually causes severe pain, in the mouth and the vulva and may lead to disfiguring scarring. Histologically the two forms show the same features.

Little is known about the aetiology of (vulval) lichen planus. Genetic factors, including a particular HLA association in some patients, possibly lead to a disturbance of the immune system. We see an association with e.g. autoimmune thyroid disease and vitiligo in mucosal LP, there is also an increased incidence of autoantibodies described (S.M. Cooper et al. 2008). Local factors like amalgam and internal factors like  $\beta$ -blockers and the viruses causing hepatitis seem to trigger LP in some patients (S.R. Porter 1997). Furthermore, Nakova et al. (2005) describe a particular personality profile in 20 patients with oral LP, namely hypochondriasis, depression, and hysteria. They conclude that prolonged emotive stress may lead to

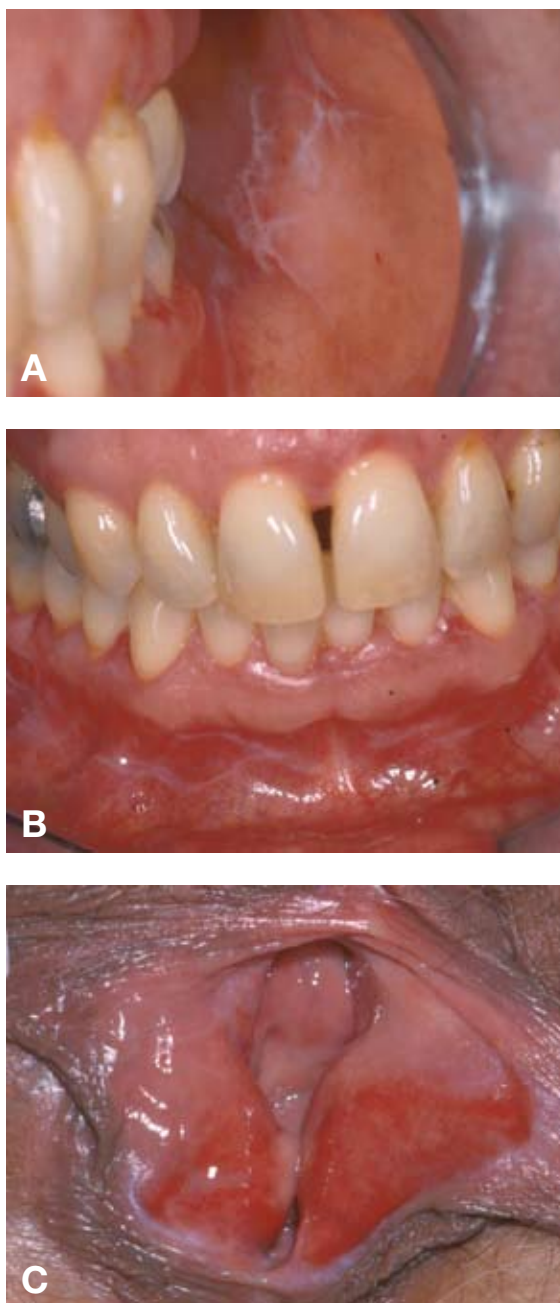


Figure 1. Lichen planus of the buccal mucosa (A), inside of the lower lip (B), and introitus vaginae (C).

psychosomatization, which may contribute to initiation and clinical expression of oral LP.

Lichen planus of the skin is a chronic but usually self limiting disease. This is in contrast to mucosal lichen planus which rarely goes into spontaneous remission. Treatment is often unsatisfactory and only suppresses the clinical symptoms. Mucosal LP affects daily life and the patient's psychological health, an interdisciplinary approach is therefore needed.

# Familiaire vulvaire lichen sclerosus in drie generaties en bij een eeneiige tweeling

J. de Rooij<sup>1</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. J. de Rooij

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: j.derooij@vumc.nl

## INLEIDING

Lichen sclerosus is een chronische inflammatoire aandoening, waarvan de etiologie grotendeels onbekend is. Er zijn aanwijzingen dat naast lokale factoren een genetische predispositie voor auto-immuunaandoeningen ten gevolge van de aanwezigheid van klasse-II-receptoren van humane leukocytenantigenen een rol speelt.<sup>1,2</sup> Er bestaan meerdere studies die het familiair voorkomen van lichen sclerosus beschrijven.<sup>3-6</sup> Wij presenteren twee families waar vulvaire lichen sclerosus werd vastgesteld in drie generaties (casus 1) en bij een eeneiige tweeling (casus 2).

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Casus 1

#### Anamnese

Een 41-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek dermatologie met sinds eind 2003 elders gediagnosticeerde lichen sclerosus; aanvullend histologisch onderzoek was destijds niet verricht. Zij gebruikte fluticason-crème eenmaal daags, waarmee de lichen sclerosus stabiel bleef. Haar 8-jarige dochter had sinds medio 2004 jeukklachten van de vulva met witte verkleuring en enkele scheurtjes. Anamnestic had de moeder van patiënte ook vulvaire jeukklachten, mogelijk passend bij lichen sclerosus.

#### Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de vulva werden bij patiënte, behalve iets hypopigmentatie van de labia minora, verder geen

aanwijzingen voor lichen sclerosus meer gezien.

Bij haar dochter werd hypopigmentatie van de vulva, het perineum en periaanaal gezien en verder enkele fissuren.

#### Histologisch onderzoek

Bij onze patiënte en haar dochter werd geen histologisch onderzoek verricht. Het klinische beeld bij de dochter was kenmerkend voor lichen sclerosus en bij de moeder waren op het moment van presentatie onvoldoende aanwijzingen voor een lichen sclerosus.

#### Diagnose

Gezien de anamnese en de elders gediagnosticeerde lichen sclerosus bij de moeder en de klachten in combinatie met het klinische beeld bij de dochter, werd de diagnose lichen sclerosus bevestigd.

#### Therapie en beloop

Patiënte werd geadviseerd de fluticason-crème tweemaal per week te blijven smeren. Bij controle na één jaar bestonden er geen aanwijzingen meer voor lichen sclerosus; patiënte had al enkele tijd geen fluticason-crème meer gebruikt. Wij verwezen haar voor verdere controles terug naar de huisarts. De dochter werd behandeld met clobetasol-zalf eenmaal daags gedurende zes weken, gevolgd door mometason-zalf tweemaal per week, waarna de jeukklachten duidelijk minder werden en het klinische beeld verbeterde. Bij controle één jaar later werd er toch weer hypopigmentatie, een fissuur en enige hyperkeratose op de labia minora gezien. Er werd geadviseerd clobetasol-zalf om de dag gedurende een maand te smeren, gevolgd door mometason-zalf om de dag gedurende één maand en daarna tweemaal per week totdat de klachten verdwenen waren. Op verzoek van de moeder werd de verdere controle overgenomen door de huisarts.

### Casus 2

#### Anamnese

Een 43-jarige vrouw (patiënte 1) presenteerde zich op onze polikliniek dermatologie in verband met jeukklachten van de vulva met daarbij vaginale afscheiding sinds vier jaar. Eerder gynaecologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien.



*Figuur 1. Klinisch beeld vóór behandeling. Er was hyperkeratose met name ter hoogte van de sulcus interlabialis links en rechts maar ook subclitoraal. Verder was er sprake van hyperpigmentatie rond de introitus vaginae. Er was weinig anatomie verlies en geen duidelijke sclerose zichtbaar.*



*Figuur 2. Klinisch beeld na behandeling met Dermovate-zalf gedurende twee maanden: afname van hyperkeratose.*

De eenige tweelingzus van patiënte 1 (patiënte 2), presenteerde zich eveneens met vulvaire jeukklachten sinds anderhalf jaar. Zij had op het moment van presentatie nog geen behandeling gehad. Bij haar tweelingzus was een jaar eerder de diagnose vulvaire lichen sclerosus gesteld.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Bij patiënte 1 werden interlabiaal hyperkeratose en fissuren gezien, daarnaast een ulcus op de posterieure fourchette en periaanaal een fissuur. Er was geen sprake van anatomieverlies.

Bij patiënte 2 werd hyperkeratose gezien, met name ter hoogte van de sulcus interlabialis links en rechts maar ook subclitoraal. Verder was er sprake van hyperpigmentatie rond de introitus vaginae. Er was weinig anatomieverlies en geen duidelijke sclerose zichtbaar. Periaanaal werden geen afwijkingen gezien (figuur 1).

#### *Histologisch onderzoek*

Zowel bij patiënte 1 als patiënte 2 werd geen histologisch onderzoek verricht, daar bij beide patiënten het klinische beeld duidelijk paste bij lichen sclerosus.

#### *Diagnose*

Op basis van de anamnese en het klinische beeld werd bij beide patiënten de diagnose lichen sclerosus gesteld.

#### *Therapie en beloop*

Patiënte 1 werd behandeld met clobetasol-zalf eenmaal per dag gedurende twee maanden, gevolgd door om de dag en later tweemaal per week; dit gaf verbetering van de klachten en het klinische beeld. Sindsdien heeft patiënte weinig klachten van de lichen sclerosus en volgt ze het bovengenoemde schema. Bij patiënte 2 werd gestart met clobetasol-zalf eenmaal daags gedurende een maand, gevolgd door clobetasol-zalf om de dag, waarna het klinische beeld verbeterde (figuur 2). Ook zij heeft nu weinig klachten van de lichen sclerosus en volgt het bovengenoemde schema.

### **BESPREKING**

Lichen sclerosus (LS) is een chronische inflammatoire aandoening van de huid die vooral bij volwassen vrouwen, maar ook bij mannen en kinderen voorkomt. LS kan op iedere leeftijd ontstaan maar heeft bij vrouwen een piek voor de menarche en postmenopauzaal. Meestal manifesteert LS zich in het anogenitale gebied, maar de huidafwijkingen kunnen ook extragenitaal voorkomen, met name op de romp en bovenbenen, in de hals, rond de polsen en mogelijk in de mondholte.<sup>1,2</sup>

De eerste symptomen bestaan meestal uit jeuk, vaak gevolgd door vulvaire pijn, dyspareunie en zelden dysurie. Bij mannen worden met name fimose, urethritis en stricturen van het ostium urethrae

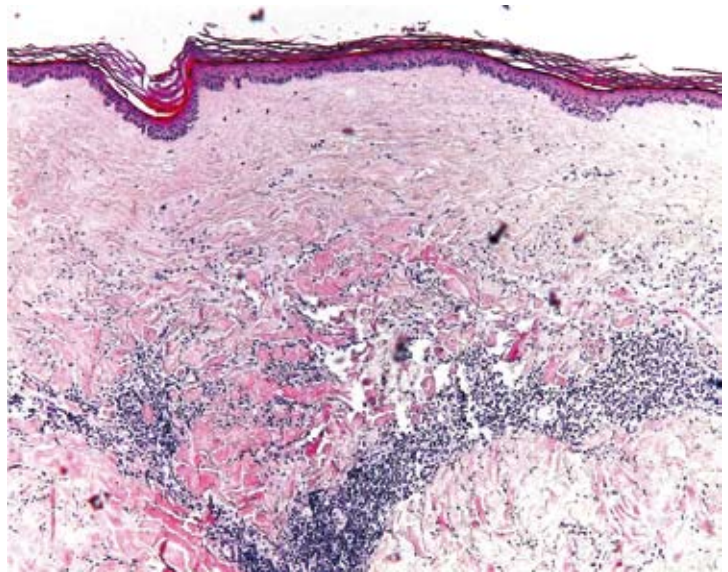
externum gerapporteerd. Kinderen klagen vaak ook over obstipatie ten gevolge van pijnlijke fissuren. De huidveranderingen bij vulvaire LS bestaan uit erytheem, hyperkeratose, witte atrofische plaques en sclerose; verder kunnen ecchymosen, angiokeratomen, fissuren en erosies ontstaan. Vulvaire LS kan uiteindelijk leiden tot obliteratie en fusie van de labia minora met vergroeiën van de clitorale capuchon en vernauwing van de introitus vaginae.<sup>1,2</sup>

Histologische kenmerken zijn atrofie van de epidermis met verlies van retelijsten, oedeem hoog dermaal, gevolgd door homogenisatie van het dermale collageen in een later stadium en een bandvormig lymfocytair ontstekingsinfiltraat (figuur 3).<sup>2</sup> Zoals eerder vermeld is de etiologie van LS grotendeels onbekend. Verschillende studies laten een verhoogde incidentie van LS in families zien.<sup>3-6</sup> Verder wordt een associatie bij LS beschreven met bepaalde klasse-II-receptoren van humane leukocytenantigenen (HLA), voornamelijk HLA DQ7 maar ook HLA DQ8 en DQ9<sup>7,8</sup> en HLA-DR4, DR11, DR12 en DQ2<sup>9</sup> en een verhoogde incidentie van auto-immuunaandoeningen zoals vitiligo, alopecia areata, diabetes mellitus, reumatoïde artritis en schildklierziekten (onder andere hashimotothyreoiditis en de ziekte van Graves).<sup>7-10</sup>

De vier besproken patiënten met LS illustreren de familiale predispositie voor LS; andere auto-immunziekten zijn bij deze patiënten voornamelijk niet bekend. Deze casus tonen ook aan dat met een goede familieanamnese nieuwe patiënten in een vroeg stadium opgespoord kunnen worden zodat adequate behandeling gegeven kan worden.

Behandeling van LS leidt in het algemeen niet tot genezing; wel is spontane remissie in enkele gevallen beschreven. De gouden standaard van behandeling van LS bestaat uit initiële lokale applicatie van ultrapotente dermatocorticosteroïden (clobetasolzalf) gedurende drie maanden.<sup>11</sup> Ook lokale calcineurineremmers kunnen een gunstig effect hebben, maar zijn tot op heden tweedelijnsbehandeling.<sup>12</sup> Vroeger werden ook testosteron en oestrogeen bevattende crèmes toegepast, maar een verbetering van LS door deze hormoonbehandeling kon niet worden aangetoond. Bij mannen wordt in eerste instantie ook met potente lokale corticosteroïden behandeld.<sup>12</sup> Het doel van de anti-inflammatoire behandeling is het bestrijden van de lokale symptomen die door de inflammatie ontstaan, om complicaties zoals synechieën en stricturen te voorkomen. Indien stricturen of fimose ontstaan, is bij mannen een circumcisie geïndiceerd, wat tot curatie kan leiden. Bij vrouwen is excisie van de aangedane huid alleen geïndiceerd als er een verdenking op maligniteiten bestaat, of indien stricturen of fusie van de labiae tot mechanische belemmering leiden; curatie door excisie van LS is bij vrouwen niet te verwachten.<sup>1,2,12</sup>

Anogenitale LS gaat gepaard met een verhoogde kans op anogenitale maligniteiten, waarvan het vulvaire plaveiselcelcarcinoom met een kans van ongeveer 5% de meest voorkomende is.<sup>2</sup> Het is niet bekend of de anti-inflammatoire behandeling het ontstaan van maligniteiten vermindert. Regelmatige controles,



Figuur 3. Histologisch beeld van lichen sclerosus met hyperkeratose, folliculaire plugging, atrofie van de epidermis met verlies van retelijsten en hoog dermaal oedemateuze zone en een bandvormig lymfocytair ontstekingsinfiltraat (HE 10x).

circa eenmaal per jaar, bij ongecompliceerd beloop van patiënten met anogenitale LS worden aanbevolen om maligniteiten in een vroeg stadium op te sporen; een biopsie wordt bij iedere persistente huidafwijking zoals ulceraties en erosies geadviseerd. De prognose van lichen sclerosus is wisselend; het klassieke beloop wordt gekenmerkt door remissies en exacerbaties; zelden gaat de ziekte in complete remissie.<sup>1,2</sup>

## LITERATUUR

1. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999;353:1777-83.
2. Rossum MM van, Avoort IA van der, Hoop D de, Dukel L, Vleuten CJ van der, Hullu JA de. Lichen sclerosus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1225-31.
3. Shirer JA Jr, Ray MC. Familial occurrence of lichen sclerosus et atrophicus. *Case reports of a mother and daughter*. *Arch Dermatol*. 1987;123:485-8.
4. Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:160-3.
5. Salim A, Powell J, Gao XH, Wojnarowska F. Familial lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2002;147:33.
6. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Goa XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Feb 25. [Epub ahead of print].
7. Powell JJ, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol*. 2000;142:481.
8. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P, et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol*. 1999;140:79-83.

9. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ, Pontes LF, Porto LC, Azevedo LM, et al. HLA markers in familial Lichen Sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;10:842-7.
10. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008;144:1432-5.
11. Dalziel L, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med.* 1993;38:25-7.
12. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus: pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:105-25.

### SAMENVATTING

Wij beschrijven twee families met familiale vulvaire lichen sclerosus (LS). In de eerste familie is er (waarschijnlijk) sprake van vulvaire LS in drie generaties. Een 41-jarige vrouw en haar 8-jarige dochter werden op onze polikliniek gezien met vulvaire jeukklachten. Bij de vrouw was in het verleden de diagnose LS elders gesteld en op het moment van presentatie waren er nauwelijks afwijkingen zichtbaar. Bij de dochter paste het klinische beeld duidelijk bij LS. Anamnestic had de moeder van moeder ook vulvaire jeukklachten, mogelijk passend bij LS. De vrouw continueerde de behandeling met fluticason-crème waarbij het klinische beeld rustig bleef; haar dochter startte aanvankelijk met clobetasol-zalf, gevolgd door mometason-zalf als onderhoudsbehandeling. De tweede familie betreft een 43-jarige eeneiige tweeling met jeukklachten van de vulva, bij wie de diagnose vulvaire LS op basis van het klinische beeld werd gesteld. Beide patiënten werden behandeld met clobetasol-zalf, wat resulteerde in een verbetering van de klachten.

### TREFWOORDEN

lichen sclerosus (et atrophicus) – familie – genetische predispositie – humane leukocytenantigenen – auto-immuniteit

### SUMMARY

We present familial vulval lichen sclerosus (LS) in two families. In the first family lichen sclerosus is likely to be present in three generations. A 41-year old woman and her 8 year old daughter had complaints of vulval pruritus. The woman was already diagnosed with and treated for LS; at the time of presentation there were hardly any signs of LS visible. Her daughter on the other hand had evident clinical signs of LS. The mother of the mother also had complaints of longstanding vulval pruritus, possibly having vulval LS. The woman continued her treatment with fluticasone cream with good results; her daughter was started on clobetasol ointment, followed by mometasone ointment as maintenance therapy. The second family is represented by 43-year old twins with complaints of itching of the vulva; both were diagnosed with LS on clinical grounds. Both patients were successfully treated with clobetasol ointment, resulting in a marked improvement of the complaints.

### KEYWORDS

lichen sclerosus (et atrophicus) – family – genetic predisposition – human leukocyte antigens – autoimmunity

# (Erosieve) lichen planus van de glans penis

M.P. Uffen<sup>1</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>, T.J. Stoof<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. drs. M.P. Uffen  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: mp.uffen@vumc.nl

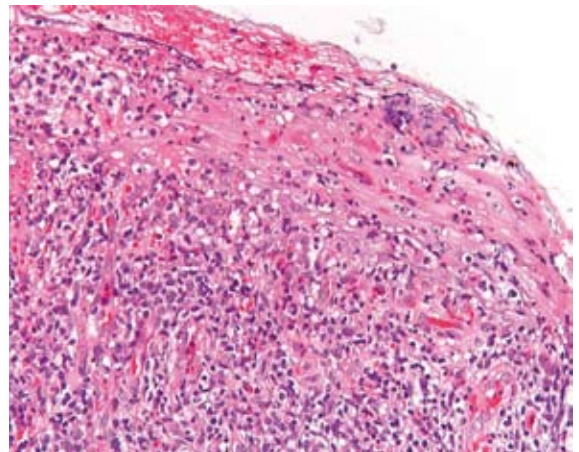
## CASUS

### Anamnese

Een 54-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met sinds jaren bestaande, recentelijk toegenomen jeuk en pijnklachten van de glans penis. Patiënt was bekend met een atopische constitutie, was verder goed gezond en gebruikte geen medicatie.



Figuur 1. De glans penis was vurig rood, met plaatselijk enkele erosies.



Figuur 2. Histologisch onderzoek van een biopt van de glans penis toonde in het plaveiselepitheel uitgebreide infiltratie van neutrofiële granulocyten en basaal enkele civattelichaampjes. In het grensvlak werden vacuolaire veranderingen gezien en in het onderliggend stroma was een lymfocytair ontstekingsinfiltraat zichtbaar met bijmenging van plasmacellen (HE 20x).

### Dermatologisch onderzoek

De glans penis was vurig rood, met plaatselijk enkele erosies (figuur 1); de voorhuid was met moeite over de glans terug te schuiven, hetgeen ook pijnlijk was. De mondholte toonde geen bijzonderheden, met uitzondering van een lingua geographica.

### Histologisch onderzoek

Een biopt van de glans penis toonde een (erosieve) grensvlakontsteking, hetgeen goed kon passen bij een (erosieve) lichen planus; er was geen dysplasie en er waren geen aanwijzingen voor een schimmelinfectie (figuur 2).

### Diagnose

(Erosieve) lichen planus.

### Therapie en beloop

Clobetasol 0,05%-zalf eenmaal daags, afgewisseld met tacrolimus 0,1%-zalf eenmaal daags, gaf verbetering van zowel de pijn, de jeuk als de erosies.

## BESPREKING

Lichen planus (LP) is een inflammatoire dermatose waarbij zowel de huid als de slijmvliezen aangedaan kunnen zijn. Cutane LP komt voor bij 1-4% van

de bevolking, hierbij is 30-40% van de patiënten tussen de 30 en 60 jaar oud.<sup>1,2</sup> Bij de klassieke LP van de huid worden vlakke polygonale papels met soms fijne witte lijntjes gezien (wickhamstriae); vaak bestaat er sterke jeuk.

Mucosale lichen planus tast met name de mucosa van de mond, en dan vooral de buccale mucosa, en/of de genitaliën aan. Op de mucosae worden vaak wickhamstriae op een licht erythemateuze ondergrond gezien. Buccale LP is meestal asymptomatisch, maar wel chronisch en therapieresistent.

Op de genitaliën presenteert LP zich klinisch meestal met een glanzend erytheem of erosies en wittige verkleuring; en staan pijnklachten op de voorgrond.<sup>3</sup> Bij mannen presenteert genitale LP zich met name op de glans penis, die vurig rood, erosief en pijnlijk wordt. Ook het achterblad van het preputium is vaak aangedaan en kan, als gevolg van een langdurig ontstekingsproces, aan de glans penis verkleven.

Genitale LP bij de vrouw presenteert zich veelal met vurige (erosieve) roodheid in het vestibulum, al dan niet met de voor deze aandoening zo karakteristieke wickhamstriae aan de randen, rond de introitus en op de labia minora.<sup>1</sup> Ook kan er vaginale betrokkenheid zijn met bloederige afscheiding. Het vulvo-vaginale-orale syndroom, waarbij naast vulvo-vaginale LP ook een ernstige gingivitis wordt gezien, wordt als een bijzondere vorm van mucosale LP beschouwd.<sup>4</sup> De incidentie van genitale LP is niet exact bekend, maar het komt waarschijnlijk meer voor dan men denkt. Dit komt mede doordat de genitalia van patiënten niet routinematig worden gecontroleerd en omdat genitale lichen planus bij de man, in tegenstelling tot de vrouw, asymptomatisch of zeer subtiel aanwezig kan zijn.<sup>3</sup> Mucosale LP van zowel de mondholte als genitaliën is bij de vrouw niet zeldzaam: bij 20-25% van de vrouwen met orale LP wordt ook genitaal LP gezien. Bij mannen ligt dit percentage veel lager (4%).<sup>1,3</sup>

Hoewel de oorzaak van lichen planus niet bekend is, wordt LP in een aantal studies beschouwd als een auto-immuunaandoening waarbij cytotoxische T-cellen zich richten tegen keratinocyten in de basale laag.<sup>1</sup>

Mucosale lichen planus is zeer moeilijk te behandelen. Het beloop van mucosale LP is buitengewoon chronisch en gaat vaak gepaard met anatomieverlies van de genitalia, met name bij de vrouw.<sup>3</sup> Lokale behandeling met klasse-III-IV-dermatocorticosteroiden, calcineurineremmers (met name tacrolimus 0,1%-zalf) of een combinatie van beide, heeft de voorkeur.<sup>3,5,6</sup> Als lokale behandeling tekortschiet, kan systemische behandeling worden overwogen, waarbij orale corticosteroiden, ciclosporine, retinoiden, azathioprine, cyclofosfamide, hydroxychloroquine en thalidomide in aanmerking komen.<sup>7-13</sup> Bij lichen planus van de penis is het van belang in bijzondere mate aandacht te besteden aan de steeds dreigende verkleving van de voorhuid aan de glans penis. Bij steeds terugkerende verkleving van de voorhuid aan de glans penis is circumcisie een relatief eenvoudige ingreep die de klachten significant kan verbeteren en de kwaliteit van leven kan verhogen.<sup>3,5</sup>

Het beloop van mucosale lichen planus is wisselend en niet te voorspellen. Soms vindt spontane regressie plaats, maar meestal zal er sprake zijn van een chronische intermitterende aandoening die met medicatie te verbeteren is, maar vrijwel nooit volledig onder controle is te krijgen. Er is een kleine kans op maligne onttaarding, reden om patiënten laagfrequent te controleren.<sup>3,5,14</sup>

## LITERATUUR

1. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radol Endod.* 1999;88:431-6.
2. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:207-14.
3. Moyal-barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Therapy.* 2004;17:38-46.
4. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:301-7. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:530.
5. Porter WM, Dinneen M., Hawkins DA, Bunker CB. Erosive penile lichen planus responding to circumcision. *Journal Euro Aca Dermatol Venereol.* 2008;15:266-8.
6. Kirtschig G, Meulen AJ van der, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2002;147:625-6.
7. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:609-12.
8. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62:393-6.
9. Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:64-8.
10. Akyol M, Ozcelik S. Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:175-84.
11. Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:56-7.
12. Paslin DA. Sustained remission of generalized lichen planus induced by cyclofosfamide. *Arch Dermatol.* 1985;121:236-9.
13. Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer PA. Methotrexate supplemented with steroid ointment for the treatment of severe erosive lichen ruber. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:63-4.
14. Leal-Khoury S, Hruza GJ. Squamous cell carcinoma developing within lichen planus of the penis. Treatment with Mohs' micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:272-6.

**SAMENVATTING**

Er wordt een 54-jarige man gepresenteerd met sinds jaren jeuk en pijnklachten van de glans penis. Bij lichamelijk onderzoek werd een vurig rode glans penis gezien met enkele erosies. Een stansbiopt van de glans penis toonde een erosieve grensvlakontsteking passend bij erosieve lichen planus. Er zijn geen aanwijzingen voor dysplasie of een schimmelinfectie. Behandeling met clobetasol 0,05%-zalf eenmaal daags afgewisseld met tacrolimus 0,1%-zalf eenmaal daags gaf verbetering van het klinisch beeld en van de klachten. Mucosale lichen planus is een chronische, pijnlijke aandoening van uitsluitend de mucosa van de mond en/of de genitaliën die zeer therapieresistent is. Behandeling met klasse-III-IV-dermatocorticosteroiden, calcineurineremmers (met name tacrolimus 0,1%-zalf) of een combinatie van beide middelen heeft de voorkeur. Omdat er een kleine kans is dat de aandoening maligne onttaardt, wordt laagfrequente follow-up geadviseerd.

**TREFWOORDEN**

mucosale lichen planus – erosie penis – buccale lichen planus

**SUMMARY**

A 54-year old man presented with since several years complaints of itch and pain of the glans penis. Clinically a red erosive glans penis was seen. Histological examination showed an interface dermatitis compatible with (erosive) lichen planus. Treatment consisted of topical clobetasol 0,05% and tacrolimus 0,1% ointment. Mucosal lichen planus is a chronic, painful disorder affecting usually the oral and/or genital mucosa. The disorder is difficult to treat. Therapy consists of topical corticosteroids, calcineurineinhibitors (favourably tacrolimus 0,1% ointment) or a combination of both. Given the slightly increased risk for the development of malignancies, follow-up on a regular base is recommended.

**KEYWORDS**

mucosal lichen planus – erosion penis – buccal lichen planus



# Slijmvliespemfigoïd

M.P. Uffen<sup>1</sup>, T.J. Stoof<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Dhr. drs. M.P. Uffen  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: mp.uffen@vumc.nl

## CASUS

### Anamnese

Een 55-jarige man werd door de afdeling Mondziekten en kaakchirurgie doorverwezen naar onze polikliniek in verband met pijnlijk tandvlees en blaarvorming op de gingiva sinds een jaar. Verder had patiënt af en toe kleine blaasjes op de neus en op het voorhoofd en bij navraag bleek hij ook klachten te hebben van een pijnlijke glans penis.

Patiënt was bekend met een atopische constitutie; de voorgeschiedenis vermeldde verder papulopustuleuze rosacea, artritis en hypertensie. Als medicatie gebruikte hij amlodipine, diclofenac, omeprazol en salbutamol.

### Dermatologisch onderzoek

In de mondholte werd, zowel boven als onder, een vurige gingivitis gezien; op bepaald moment bestonden er ook aanwijzingen voor blaarvorming (figuur 1).



Figuur 1. Gingivitis met blaarvorming.

Op het voorhoofd en de neusrug waren drie kleine erosies met hemorragische crustae. De glans penis was felrood, plaatselijk erosief en makkelijk bloedend (figuur 2).

### Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek van biopten van buccaal slijmvlies (figuur 3) en gingiva via de afdeling Mondheelkunde toonde subepidermale blaarvorming met eosinofiele granulocyten, een beeld dat goed zou kunnen passen bij pemfigoïd.

Er werd tevens een biopt van de glans penis genomen. Bij histologisch onderzoek ontbrak hierbij helaas het epitheel; in het stroma was een dicht bandvormig ontstekingsinfiltraat aanwezig opgebouwd uit lymfocyten, plasmacellen en enkele neutrofiële en eosinofiele granulocyten, zowel passend bij (erosieve) lichen planus als pemfigoïd.

### Aanvullend onderzoek

Direct immunofluorescentie (DIF) van een onderlipbiopt toonde geringe lineaire deposities van IgM, IgA, C3 en fibrinogeen langs de basaalmembraan. Immunoserologisch onderzoek (UMCG) toonde in een ELISA in lichte mate IgG-antilichamen tegen het NC16A-domein van BP180 en in immunoblotonderzoek was BP180 zwak positief, passend bij pemfigoïd (figuur 4).



Figuur 2. De glans penis was felrood, plaatselijk erosief en gemakkelijk bloedend.

*Diagnose*

Mucous membrane pemphigoid.

*Therapie en beloop*

Er werd gestart met een behandeling met eenmaal daags 40 mg prednisolon in combinatie met eenmaal daags 100 mg dapson en eenmaal daags 100 mg doxycycline. Hierop trad verbetering op van zowel de afwijkingen in de mond als van de glans penis. De prednisolon werd afgebouwd en als onderhoudsmedicatie wordt gestreefd naar 50-100 mg dapson per dag gecombineerd met eenmaal daags 100 mg doxycycline en lokale therapie naar behoefte: voor de mondholte clobetasol 0,05%-mondspoeling en voor de penis clobetasol 0,05% of betamethasonvaleraat 0,1%-zalf in combinatie met tacrolimus 0,1%-zalf.

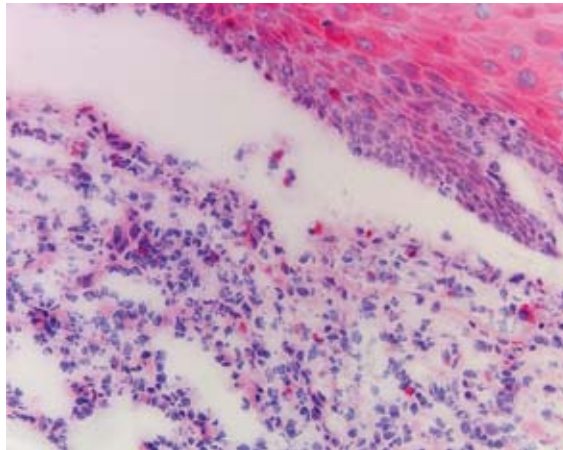
**BESPREKING**

Slijmvliespemfigoïd is een zeldzame (1:1.000.000) auto-immuun-, subepidermale blaarziekte met heterogene autoantigenen.<sup>1</sup> Slijmvliespemfigoïd ontstaat met name op de mucosae en als gevolg van het chronische beloop wordt vaak verlittekening gezien. Slijmvliespemfigoïd is in de literatuur ook bekend als cicatrieel pemfigoïd, oraal pemfigoïd, benigne mucous membrane pemphigoid, oculaire 'pemphigus', desquamatieve gingivitis en oculair cicatricieel pemfigoïd. Chan et al. hebben in 2002 over de naamgeving (mucous membrane pemphigoid), de diagnostische criteria, de pathogenetische factoren en de behandeling van slijmvliespemfigoïd een consensus bereikt.<sup>2</sup> Histologisch onderzoek toont subepidermale blaren met of zonder een significant leukocytair infiltraat en een wisselend aantal eosinofiele granulocyten. Bij direct immunofluorescentieonderzoek worden lineaire deposities van IgG, IgA, IgM en/of C3 langs de basaalmembraan gezien. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw zijn er bij patiënten met slijmvliespemfigoïd tien verschillende autoantilichamen gevonden tegen de epitheliale basaalmembraancomponenten waaronder BP230 (BPAG1), BP180 (BPAG2), laminine 5 en 6, type-VII-collageen, integrine-beta4-subunit en vier nog niet nader gekarakteriseerde antigenen (45-kd, 168-kd en 120-kd epitheliale eiwitten en unceïne).<sup>1,3</sup>

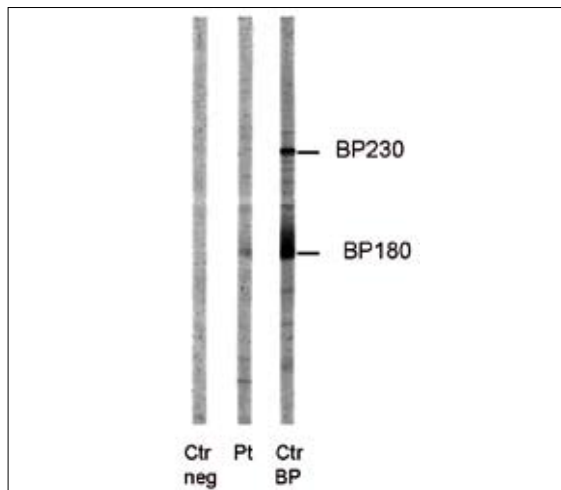
Klinisch ziet men bij slijmvliespemfigoïd voornamelijk op de orale mucosa erosies en blaarvorming met weinig littekenvorming. Naast de orale mucosa kunnen ook de slijmvliezen van de neus, oogleden, slokdarm en geslachtsorganen zijn aangedaan, waar erosies en veelvuldige blaarvorming wel verlittekening kunnen geven. Soms ontstaan ook huidafwijkingen in de vorm van kleine blaren, voornamelijk in het gelaat.<sup>1,2</sup>

Aangezien mucosale lichen planus (LP) en lichen planus pemphigoides (LPP) klinisch op slijmvliespemfigoïd kunnen lijken, werden deze diagnoses eveneens overwogen.

Het histologisch beeld van de glans penis zou ook kunnen passen bij mucosale lichen planus. Bovendien worden ook bij LP soms zwak positieve circulerende antilichamen tegen BP180 en BP230 gevon-



*Figuur 3. Histologisch onderzoek van een vriescoupe van het mondslijmvlies toonde subepitheliale blaarvorming. Er was een beperkt ontstekingsinfiltraat met enkele eosinofiele granulocyten, geen tekenen van grensvlakontsteking (HE 20x).*



*Figuur 4. Immunoblot toonde antilichamen die gericht zijn tegen BP180.*

den.<sup>4</sup> Buijsrogge et al. beschreven 47 patiënten met orale LP, met bij acht patiënten (17%) antilichamen tegen BP 180 zonder antilichamen tegen BP 230.<sup>5</sup> Over de betekenis van deze antilichamen bestaat nog geen duidelijkheid; direct IF-onderzoek toont bij LP geen immunoglobulinen op de basaalmembraan. Op basis van het klinisch beeld van blaarvorming in de mond en de positieve directe IF had de diagnose slijmvliespemfigoïd de voorkeur boven LP.

LPP presenteert zich meestal als gespannen blaren op pre-existente lichen planus of op onaangedane huid, met name op de romp en de extremiteiten, maar er is ook een mucosale vorm van LPP beschreven.<sup>1,2,6</sup> Histologisch wordt bij LPP in de oppervlakkige dermis een lichenoïd infiltraat gezien met subepidermale blaarvorming en eosinofiele granulocyten. Immunopathologisch onderzoek laat continue depositie van IgG en/of C3 in de epidermale basaalmembraan zien. Voorts worden antilichamen tegen BPAG1 en BPAG2 beschreven.<sup>1</sup>

LPP heeft eveneens een chronisch beloop met exacerbaties en remissies. Onze patiënt had echter geen klassieke klinische kenmerken van LPP, zoals

de wickhamstriae, waardoor er, ons inziens, te weinig aanwijzingen waren voor deze diagnose. Recente literatuurgegevens laten zien dat (orale) lichen planus na verloop van tijd ook kenmerken kan gaan vertonen van slijmvliespemfigoïd en dat er dan ook antilichamen worden gevonden gericht tegen BP 180. Dit wordt door de auteurs verklaard met het fenomeen van epitope spreading.<sup>7</sup> Er zijn echter ook gevallen beschreven waarbij de blaarziekten lineaire IgA-ziekte, bullous pemphigoid en epidermolysa bullosa acquisita voorafgingen aan de ontwikkeling van orale LP. Hierbij werden in alle gevallen antilichamen tegen antigenen van de basaalembraan gevonden.<sup>8</sup> Het is nog niet duidelijk of LPP een opzichzelfstaande entiteit is of een naast elkaar voorkomen van (mucosale) LP en slijmvliespemfigoïd.<sup>9,10</sup> De behandeling van zowel mucosale LP als LPP en slijmvliespemfigoïd is moeizaam. Corticosteroiden moeten vaak worden gecombineerd met ontstekingsremmende antibiotica zoals doxycycline en dapson of immunosuppressiva zoals azathioprine en cyclofosfamide, met name als er een foudroyant beloop met conjunctivale betrokkenheid bestaat. Recente casereports beschrijven een succesvolle behandeling met TNF-alfa-remmers, met name etanercept en infliximab.<sup>2,11,12</sup>

**LITERATUUR**

1. Olasz E, Yancey KB. Bullous pemphigoid and relates subepidermal autoimmune blistering diseases. *Dermatol Immun.* 2008;10:141-66.
2. Chan LS, Ahmed AR. The first international consensus om mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-80.
3. Hefferman MP, Danette DB. Succesfull treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol.* 2006;142:1268-70.

4. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:551-6.
5. Buijsrogge JJA, Hagel C, Duske U, Kromminga A, Vissink A, Kloosterhuis AJ, et al. IgG antibodies to BP180 in a subset of oral lichen planus patients. *J Dermatol Sci.* 2007;47:256-8.
6. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:808-13.
7. Mignogna MD, Fortuna G. Lichen planus pemphigoides, a possible example of epitope spreading. *Oral Surg Oral Med Oral Path Radiol Endod.* 2010;109:837-43.
8. Shipman AR, Cooper S, Wojnarowska. Autoreactivity to bullous pemphigoid 180: is this the link between subepidermal blistering diseases and oral lichen planus? *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jun 21. [Epub ahead of print]
9. Yoon KH, Kim SC, Kang DS, Lee IJ. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180 kDa epidermal antigens. *Euro J Dermatol.* 2000;10:212-4.
10. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, Frith P, Murdoch ME, Leigh IM, et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1991;125:263-71.
11. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD004056.
12. Arash A, Shirin L. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapson ant topical corticosteroid. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:341-4.

**SAMENVATTING**

Er wordt een 55-jarige man gepresenteerd met blaarvorming in de mond, gingivitis en een erosieve glans penis. Histologisch onderzoek van de glans penis en het mondlijmvlies, in combinatie met direct immunofluorescentieonderzoek van het mondlijmvlies en de onderlip en immunologisch onderzoek leidde tot de diagnose mucous membrane pemphigoid (MMP). Differentiaaldiagnostisch kwamen lichen planus pemphigoides en (in mindere mate) mucosale lichen planus in aanmerking. MMP is een zeldzame, chronisch verlopende, voornamelijk mucosale blaarziekte, met de neiging tot verlittekening, die met name de slijmvliesen in de mond maar ook die van de neus, oogleden, slokdarm en geslachtsorganen kan betreffen. De behandeling bestaat uit systemisch prednisolon, dapson en doxycycline, in combinatie met klasse-III-IV-corticosteroiden en tacrolimus 0,1%-zalf lokaal en eventueel immunosuppressiva zoals azathioprine en cyclofosfamide.

**TREFWOORDEN**

slijmvlies – blaarziekte – erosies

**SUMMARY**

A 55-year old man presented with oral blisters, gingivitis and erosions on the glans penis. Histological examination, direct immunofluorescence and immunoserologic examination were compatible with mucous membrane pemphigoid (MMP). MMP is a rare autoimmune mucosal blistering disorder which may lead to scar formation. It predominantly affects the oral mucosa but can also be seen on the nose, the esophagus, the genital mucosa/skin and/or the conjunctivae, possibly leading to blindness. Treatment may be difficult and consists of systemic corticosteroids, dapson and doxycycline in combination with topical steroids and topical tacrolimus. In rapidly progressive disease, in particular if the conjunctiva is affected, treatment with cyclophosphamide should be considered. MMP often requires a multidisciplinary approach.

**KEYWORDS**

mucosa – blistering disorder – erosions

# Intra-epitheliale neoplasie graad-III van de glans penis

M.P. Uffen<sup>1</sup>, M.C.G. Bleeker<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>3</sup>, T.J. Stoof<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. drs. M.P. Uffen  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: mp.uffen@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

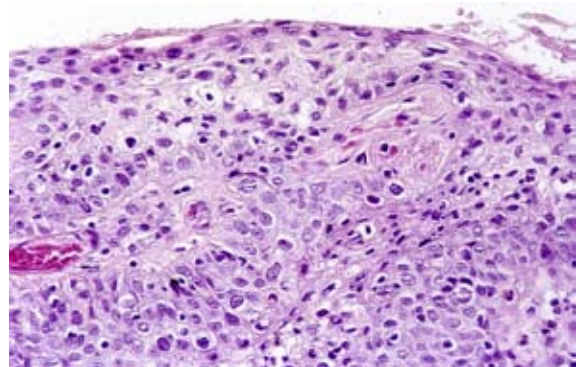
Bij een 56-jarige man was elders een histologisch bewezen intra-epitheliale neoplasie (PIN) graad-III van de glans penis gediagnosticeerd. De laesie was in korte tijd ontstaan en werd behandeld met tweemaal daags fluorouracilcrème gedurende zes weken in combinatie met driemaal daags 10 mg acitretine. Aanvankelijk was deze behandeling succesvol, maar na het stoppen van de acitretine trad een recidief op waarna patiënt werd doorverwezen voor een second opinion.

### Dermatologisch onderzoek

Op de glans penis doorlopend op het achterblad van



Figuur 1. Op de glans penis doorlopend op het achterblad van het preputium bevond zich een verheven rode plaque.



Figuur 2: Histologisch onderzoek van een biopt van de glans penis toonde over de volle breedte van de epidermis keratinocyten met cytonucleaire atypie. In de dermis een fors rondkernig ontstekingsinfiltraat (HE 10x).

het preputium een nummulair grote plaque; status na behandeling van een histologisch bewezen PIN-graad-III (figuur 1).

### Histologisch onderzoek

Histologisch onderzoek van een biopt afkomstig van de glans penis toonde mucosa met niet-verhoornend plaveiselepitheel met acanthose en een verstoorde uitrijping over de volle breedte. De keratinocyten toonden cytonucleaire atypie en er was sprake van een toegenomen mitotische activiteit. In de onderliggende dermis was sprake van een fors rondkernig ontstekingsinfiltraat (figuur 2). Een aanvullende HPV-test was positief voor high risk HPV (type HPV 16).

### Diagnose

Intra-epitheliale neoplasie graad III van de glans penis.

### Behandeling en beloop

Behandeling werd gestart met eenmaal daags imiquimod crème gedurende een week, waarna het gebied erosief werd en gemakkelijk bloedde bij aanraken. Na een week rust werd de behandeling met imiquimod hervat met een lagere applicatiefrequentie van driemaal per week. In totaal werd zo 24 keer behandeld (acht weken). De patiënt ondervond telkens een dag na aanbrengen van de imiquimod systemische bijwerkingen in de vorm van een griepig gevoel met spierpijn, klachten van moeheid en koude handen. Twee weken na de laatste applicatie werd nog slechts resterythem gezien en werd ter controle op de behandeling een stansbipt genomen

voor histologisch onderzoek. Hierbij werd een normaal uitgerijpte epidermis gezien met in de dermis een geringe chronische actieve ontsteking. De PCR op mucosaal high risk HPV was negatief.

Twee jaar na de behandeling met imiquimod werden twee erosieve laesies in de sulcus coronarius gezien. Histologisch onderzoek van een stansbiopt liet een geringe dysplasie zien (PIN-graad I). Een aanvullende HPV-bepaling was negatief. De patiënt werd wederom met imiquimod behandeld; de reactie was veel minder sterk dan bij eerdere behandelingen en ditmaal niet afdoende. De laesie werd aansluitend behandeld met ablatieve CO<sub>2</sub>-laser met goed resultaat. Tot op heden hebben zich bij patiënt, zes jaar na de laatste behandeling, geen recidieven voorgedaan. Bij de partner van patiënt werd, vijf jaar geleden, een cervixuitstrijkje gedaan. Deze bleek positief voor high risk HPV.

## BESPREKING

Intra-epitheliale neoplasie graad III (carcinoma in situ) van de penis (PIN III) omvat de klinische entiteiten bowenoïde papulose, de ziekte van Bowen en erytroplasie van Quéyrat.<sup>1</sup> Histologisch laten deze aandoeningen een vergelijkbaar beeld zien met verstoorde uitrijping over de volle breedte van het epitheel, cytonucleaire atypie en toegenomen mitotische activiteit. Het klinisch beeld verschilt echter: bowenoïde papulose presenteert zich, vaak bij jongere patiënten, veelal met multipale papels op de schacht van de penis.<sup>1,2</sup> Bij de ziekte van Bowen ontstaat er een plaque op de schacht van de penis. Erytroplasie van Quéyrat openbaart zich als een of meerdere rode 'fluwelen' plaques op de glans penis en het binnenblad van het preputium.<sup>1</sup> Differentieel diagnostisch kan hierbij gedacht worden aan lichen sclerosus, atypische genitale wratten, erosieve lichen planus, psoriasis en de ziekte van Zoon.<sup>3</sup>

In 90% van de PIN-III-laesies wordt DNA van high risk humaan papillomavirus (HPV) aangetroffen, voornamelijk HPV 16.<sup>3</sup> Het is bekend dat *low risk* HPV's, waaronder HPV 6 en 11, worden aangetroffen in (goedaardige) genitale wratten en dat high risk mucosale HPV's (16,18,31,33 en andere) zijn geassocieerd met PIN-III-laesies en invasieve carcinomen.<sup>3</sup> Uit recente literatuur blijkt echter dat high risk HPV slechts in 30 tot 40% van de gevallen wordt gezien bij invasieve carcinomen.<sup>4</sup> Ook Krustrup et al. tonen in hun onderzoek aan dat high risk HPV (vooral HPV 16) zich met name manifesteert in carcinoma-in-situ-laesies (90%) en veel minder vaak in invasieve carcinomen (52%).<sup>5</sup>

Deze situatie lijkt vergelijkbaar met vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN), waarbij het veelal multifocale, high risk HPV-gerelateerde, zogenaamde klassieke of *usual type* VIN een gunstiger prognose heeft dan het niet-high risk HPV-gerelateerde *differentiated type* VIN.<sup>4,6</sup>

De ziekte van Bowen en erytroplasie van Quéyrat komen met name voor bij mannen boven de 40 jaar en in 30% van de onbehandelde gevallen treedt

uiteindelijk maligne onttaarding op.<sup>3</sup> Bowenoïde papulose komt met name voor bij jongeren en heeft in tegenstelling tot de ziekte van Bowen en erytroplasie van Quéyrat een lage progressiekans naar maligniteit (< 1%).<sup>4</sup> Voor de ziekte van Bowen en erytroplasie van Quéyrat geldt dan ook dat levenslange controle wordt geadviseerd in verband met het tijdig signaleren van het optreden van recidieven of maligne onttaarding. Seksuele partners dienen eveneens te worden gecontroleerd.<sup>1</sup>

Voor de behandeling van PIN-III-laesies zijn meerdere opties beschreven: lokale behandeling met 5-fluorouracil (Efudix®) of imiquimod (Aldara®), excisie, cryotherapie, ablatieve laserbehandeling en radiotherapie. De wijze van behandeling is afhankelijk van de lokalisatie, uitgebreidheid van de laesie en de leeftijd van de patiënt.<sup>1,7</sup> Lokale behandelingen zijn vaak langdurig; patiënten hebben vaak veel last van bijwerkingen en moeten langdurig onder controle blijven.<sup>1,7,8</sup>

Excisie, cryotherapie en ablatieve laserbehandeling zijn, afhankelijk van de uitgebreidheid, vaak mutilerend. Bovendien worden hierbij vaak recidieven gezien. Bij onze patiënt met HPV 16-gerelateerde PIN III, werd in eerste instantie dan ook gekozen voor lokale behandeling met imiquimod. Imiquimod werd aanvankelijk geregistreerd voor de behandeling van genitale wratten (HPV 6 en 11) vanwege de sterke antivirale werking, maar blijkt ook effectief te zijn bij de behandeling van (in situ) huidmaligniteiten waaronder de ziekte van Bowen.<sup>9,10</sup>

Imiquimod is een immunomodulerende stof met antivirale, antitumor- en antiangiogenetische werking die zowel het niet-specifieke (*innate*) als het specifieke (*adaptive*) immuunsysteem activeert. Het werkingsmechanisme van imiquimod richt zich met name op *toll-like-receptors* (TLR) 7 en 8 van antigeen presenterende cellen.<sup>7,8</sup>

De behandelingsduur met imiquimod voor de ziekte van Bowen en erytroplasie van Quéyrat varieert in de literatuur aanzienlijk (6-16 weken), waarbij ook de applicatiefrequentie nog varieert van dagelijks tot driemaal per week.<sup>7,8</sup>

## LITERATUUR

- Porter WM, Francis N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2002;147:1159-65.
- Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2000;86:705-11.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immun.* 2004;193:34-44.
- Seters M van, Kate FJ ten, Beurden M van, Verheijen RH, Meijer CJ, Burger MP, et al. In the absence of (early) invasive carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia associated with lichen sclerosus is mainly of undifferentiated type: new insights in histology and aetiology. *J Clin Pathol.* 2007;60:504-9.

5. Krustrup D, Jensen HL, Brule AJ van den, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumors of the penis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90:182-9.
6. IARC. *Monograph on the evolution of carcinogenic risks to humans, Human Papilloviruses.* Lyon: 2005 vol. 90.
7. Micali G, Lacarubba F, Dinotta F, Massimino D, Nasca MR, Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1515-27.
8. Thai KE, Sinclair RD. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:470-1.
9. Micali G, Nasca MR, Pasquale R de. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:901-3.
10. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:369-91.

### SAMENVATTING

Een 56-jarige man met een intra-epitheliale neoplasie graad-III van de glans penis (PIN- III), positief voor high risk HPV, wordt gepresenteerd. Na acht weken behandeling met imiquimod (applicatiefrequentie driemaal per week) was het histologisch beeld geheel genormaliseerd en kon geen high risk HPV meer worden aangetoond. Patiënt werd laagfrequent gecontroleerd en twee jaar na de behandeling werd door middel van histologisch onderzoek van een stansbiopt een geringe dysplasie (PIN-I) gezien; high risk HPV was niet aantoonbaar. Wederom vond behandeling plaats met imiquimod, aangevuld met ablatieve lasertherapie (CO<sub>2</sub>). Sindsdien werd, zes jaar na de eerste behandeling met imiquimod, geen recidief meer gezien.

Intra-epitheliale neoplasie graad-III (PIN-III) van de penis omvat onder andere de klinische entiteiten de ziekte van Bowen en erythroplasia van Quéyrat, die beide voornamelijk boven het 50e levensjaar worden gezien en sterk met high risk HPV (16,18,31 en andere) zijn geassocieerd. Levenslange controle bij alle (behandelde) patiënten met PIN-III-laesies wordt geadviseerd in verband met het tijdig signaleren van recidieven of maligne ontaarding.

### TREFWOORDEN

penile intra-epitheliale neoplasie – PIN – de ziekte van Bowen – quéyraterythroplasia

### SUMMARY

A 56-year old man presented with a high risk HPV positive intraepithelial neoplasia grade III (PIN grade - III) of the glans penis. The patient was treated with imiquimod (3 times a week for 8 weeks) with normalization of the histologic pattern and the absence of high risk HPV.

Two years later a mild flare up (PIN-I, hr HPV absent) was treated again with imiquimod, this time in combination with ablative lasertherapy (CO<sub>2</sub>).

PIN - III encompasses the premalignant clinical entities erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease, which both are mostly seen from the age of 50 and up and both are high risk HPV (16,18, 31, a.o) associated. Lifelong follow-up with all patient with PIN – III is essential to ensure early detection of recurrence and the possibility of malignancy.

### KEYWORDS

penile intraepitheliale neoplasie – PIN – M. Bowen – erythroplasia of Queyrat

# Plaveiselcelcarcinoom van de glans penis

M.P. Uffen<sup>1</sup>, M.C.G. Bleeker<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>3</sup>, T.J. Stoof<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. drs. M.P. Uffen

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: mp.uffen@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 62-jarige man was sinds twintig jaar bekend met, destijds histologisch bewezen, lichen sclerosus van de voorhuid en de glans penis. In het verleden vond circumcisie plaats wegens fimose. In 2009 ontstond een wondje op de glans penis dat door een dermatoloog elders werd gebiopteerd. Histologisch onderzoek toonde een 'chronisch ulcus met reactieve veranderingen'. Behandeling met potente lokale corticosteroiden gaf geen verbetering. Patiënt presenteerde zich in februari 2010 op onze polikliniek met pijnklachten tijdens nachtelijke erecties.

### Dermatologisch onderzoek

Er was een status na circumcisie; het restant van de voorhuid was verdikt, voelde vast aan en toonde twee



Figuur 1. Status na circumcisie met op de glans penis twee vast aanvoelende, deels erosieve erythemateuze nodi. In het restant van het preputium bevond zich een geïndureerde plaque.

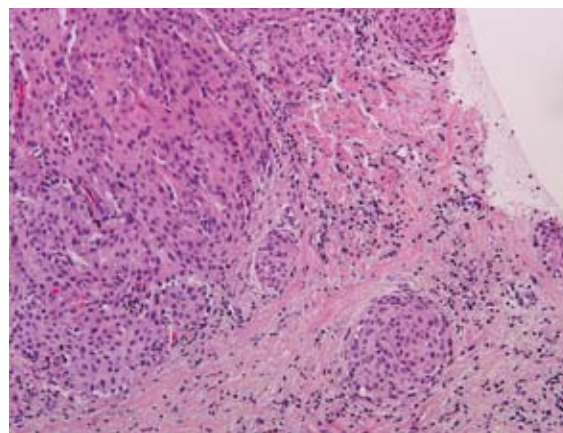
geïndureerde papels. Tevens waren er op de glans penis twee vast aanvoelende, deels erosieve erythemateuze nodi (figuur 1). Inguïnaal waren geen vergrote lymfeklieren palpabel.

### Histologisch onderzoek

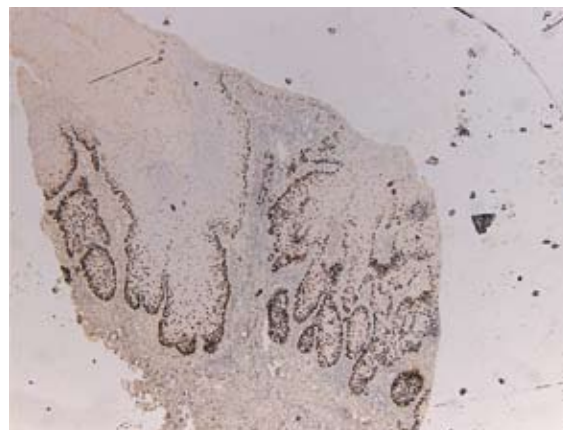
Histologisch onderzoek van bipten uit een papel op de preputiumrest en van een (erosieve) nodus op de glans penis toonden een identiek histologisch beeld van een matig tot goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (figuur 2).

### Aanvullend onderzoek

Immunohistochemisch onderzoek toonde sterke P53-expressie en was negatief voor P16 (figuur 3).



Figuur 2. Histologisch onderzoek van de glans penis toonde een beeld van matig tot goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (HE 20x).



Figuur 3. Immunohistochemisch onderzoek toonde sterke P53-expressie.

Moleculair biologisch onderzoek (PCR) was negatief voor hr-HPV-DNA.

#### Diagnose

Plaveiselcelcarcinoom, ontstaan in pre-existente lichen sclerosus.

#### Therapie en beloop

Patiënt werd doorverwezen naar de (oncologisch) uroloog in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis voor verdere behandeling. Inmiddels heeft glanssectomie van de penis plaatsgevonden. De *sentinel node* was negatief ondanks de sterke P53-expressie. P53-expressie wordt gezien bij 40 tot 80% van de invasieve plaveiselcelcarcinomen van de penis en geeft een tot 2,3 maal verhoogde kans op lymfekliermetastasen.<sup>1</sup>

### BESPREKING

In West-Europa en de Verenigde Staten ligt de incidentie van maligniteiten van de penis tussen de 0,3 en 1 per 100.000 en is hiermee verantwoordelijk voor 0,4 tot 0,6% van alle maligniteiten.<sup>2</sup> Van de maligniteiten van de penis komt plaveiselcelcarcinoom (SCC) met 95% het meest voor.<sup>3</sup> Bij mannen presenteert een SCC zich meestal op de glans penis, het preputium of in de sulcus coronarius van de penis.<sup>4</sup> Voor het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de penis zijn verschillende risicofactoren beschreven, onder andere chronische balanitis, fimose, (high risk) HPV-infecties, slechte hygiëne (onder andere smegmaretentie), immunosuppressieve therapie en roken.<sup>1,5,6</sup> Hoewel relatief zeldzaam kan een SCC ook ontstaan in een pre-existente lichen sclerosus (LS).

LS is een zeldzame, chronische inflammatoire huid-aandoening, die voornamelijk het anogenitaal gebied betreft (85-95%) en zes- tot tienmaal vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen.<sup>6,7</sup> Bij de man zijn meestal de voorhuid en de glans penis aangedaan.<sup>7</sup> LS van de glans penis wordt ook beschreven als balanitis xerotica obliterans. Klinisch worden bij mannen met LS witte atrofische en sclerotische papels en plaques gezien op de glans penis en/of de voorhuid die onder andere kunnen leiden tot fimose.<sup>6</sup>

De relatie tussen vulvaire LS en maligniteiten wordt algemeen geaccepteerd; bij 3 tot 6% van de vrouwen met vulvaire LS ontstaat SCC, bij mannen lijkt LS ook een risicofactor te zijn.<sup>8</sup> In een tien jaar durende follow-upstudie van 86 mannen met LS ontwikkelde 9,3% een maligniteit waaronder SCC.<sup>4,9</sup> Verder blijkt dat in biopten van SCC van de penis in 33-50% histologisch ook LS wordt gezien.<sup>10-12</sup> Dit zou kunnen wijzen op een overgang van LS naar SCC.

In de literatuur verschilt de periode tussen diagnose van de LS tot de diagnose SCC van enkele maanden tot 23 jaar.<sup>8,10,13,14</sup> Hiervoor is nog geen verklaring gevonden. Het is mogelijk dat de aanwezigheid van een high risk HPV-superinfectie hierbij een rol speelt.<sup>9</sup>

De rol van high risk HPV in het licht van LS en SCC blijft ook op andere gebieden onduidelijk. Waar

er over het algemeen geen high risk HPV-infectie wordt gezien bij LS-gerelateerde SCC, zien Nasca et al. in vier van hun vijf beschreven casus met maligne ontaarding bij pre-existente LS, juist wél een infectie met het oncogene HPV-type 16.<sup>4,6,10,11</sup> P16-expressie en moleculair biologisch onderzoek (PCR) voor high risk HPV-DNA was bij onze patiënt negatief. P16-expressie wordt bij 54% van de peniele SCC gezien en is geassocieerd met high risk HPV.<sup>1</sup>

Bij niet-HPV-gerelateerde SCC is de standaardbehandeling excisie. Bij oppervlakkig SCC kan CO<sub>2</sub>-lasertherapie een optie zijn; bij diepere infiltratie van de tumor zal (partiële) (glans)penisamputatie nodig zijn.<sup>15</sup> Bij pathologisch vergrote lymfeklieren in het inguinale gebied wordt een sentinelnodeprocedure aanbevolen. Voor patiënten met bewezen lymfogone metastasering is radicale (ilio)inguinale lymfklierdissectie geïndiceerd omdat vroegtijdige dissectie van betrokken lymfeklieren de overlevingskans van de patiënt vergroot.<sup>15,16</sup>

### LITERATUUR

1. Muneer A, Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular prognostic factors in penile cancer. *World J Urol.* 2009;27:161-7.
2. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009;27:141-50.
3. Burgers LK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin North Am.* 1992;19:247-56.
4. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:911-4.
5. Dillner J, Krogh G von, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;205:189-93.
6. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RS. Penile Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006 54:369-91.
7. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007;178:2268-76.
8. Kanwar AJ, Thami GP, Kaur S, Mohan H, Attri AK, Kaur C. Squamous cell carcinoma in long-standing untreated lichen sclerosus et atrophicus of the penis. *Urol Internat.* 2002;68:291-4.
9. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D. Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma. *Sex Transm Infect.* 2001;77:226.
10. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1448-53.
11. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol.* 2001;145:85-9.
12. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis.



- Am J Surg Pathol.* 2003;27:1448-53.
13. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosus of the penis: a rare complication. *J. Dermatol.* 2004;31:239-41.
  14. Aquilina C, Viraben R. Rapid onset of acute carcinoma of the glans penis arising three years after a lichen sclerosus. *Eur J Dermatol.* 2005;15:497-9.
  15. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 89:43-50.
  16. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol.* 2009;55:1075-88.

### SAMENVATTING

Er wordt een 62-jarige man gepresenteerd met sinds jaren bestaande lichen sclerosus van de voorhuid en de glans penis waarvoor in het verleden circumcisie heeft plaatsgevonden. Recent zijn er erosieve afwijkingen en nodi op de glans penis en de preputiumrest ontstaan. Histologisch onderzoek van glans penis en voorhuid toonde plaveiselcelcarcinoom; high risk HPV werd niet aangetoond. Patiënt onderging een glansectomie. Hoewel veel minder vaak beschreven dan bij vulvaire lichen sclerosus, kan lichen sclerosus van de glans penis ontaarden in een plaveiselcelcarcinoom. Regelmatige controle van genitale lichen sclerosus wordt dan ook geadviseerd.

### TREFWOORDEN

lichen sclerosus – plaveiselcelcarcinoom – genitaal – glans penis – HPV

### SUMMARY

A 62-year old male presented with since more than 20 years lichen sclerosus of the preputium and glans penis. Recently new erosive lesions appeared. Histological examination showed squamous cell carcinoma; high risk HPV was not detected. The patient underwent a glansectomy. In contrast to females, development of squamous cell carcinoma of the glans penis in genital lichen sclerosus in males is rarely seen. Careful follow-up on a regular basis is therefore strongly recommended.

### KEYWORDS

lichen sclerosus – squamous cell carcinoma – penile cancer – glans penis – HPV

# Allergisch contacteczeem voor kruiden

S.E. Pentinga<sup>1</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. S.E. Pentinga

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: se.pentinga@vumc.nl

## INLEIDING

In de medische literatuur zijn nog relatief weinig studies over allergisch contacteczeem voor kruiden verschenen. Toch diagnosticeren wij in onze polikliniek dermato-allergologie bij steeds meer patiënten contactallergische reacties voor kruiden. Jaarlijks testen wij ongeveer 900 patiënten met plakproeven, van wie circa 120 met een reeks van diverse kruiden. Van deze patiënten heeft ongeveer 25% één of meerdere positieve reacties op kruiden. Mede omdat vooralsnog geen commercieel epicutaan testmateriaal beschikbaar is, wordt allergisch contacteczeem voor kruiden mogelijk ondergediagnosticeerd. Aan de hand van een casus geven wij een beknopt overzicht van dit onderwerp.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 68-jarige Indonesische vrouw werd verwezen naar onze polikliniek voor allergologisch onderzoek, vanwege zes jaar bestaand eczeem. De klachten waren begonnen in het gelaat, de nek, schouders en armen, en later uitgebreid naar de rest van het lichaam. Behandeling met lokale corticosteroiden en indifferente therapie was ontoereikend en dexamethason per os leidde alleen tijdelijk tot verbetering. Patiënte was niet atopisch en anamnestic waren er geen duidelijke uitlokkende factoren. Haar voorgeschiedenis vermeldde hypertensie, waarvoor zij een antihypertensivum (irbesartan/hydrochloorthiazide) gebruikte.

### Dermatologisch onderzoek

De romp en extremiteiten toonden gegeneraliseerde,

deels gehyperpigmenteerde, onscherp begrensde nummulair grote erythemasquameuze plaques. Tevens was er sprake van xerosis cutis en zagen wij multipale excoriaties.

### Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van de rechterelleboog toonde een spongiotische dermatitis met minimale parakeratose, passend bij eczeem. De aanwezigheid van enkele eosinofiele granulocyten duidde mogelijk op een overgevoeligheidscomponent.

### Dermato-allergologisch onderzoek

Patiënte werd in etappes getest met onze routine-aanvullende routinereeks, textiel-, kleurstoffen-, corticosteroiden-, geurstoffen-, smaakstoffen- en kruidenreeks, evenals op haar medicatie irbesartan/hydrochloorthiazide. De resultaten werden afgelezen op dag 2 en 3. Intracutane testen vonden plaats met inhalatieallergenen, de kruidenreeks en haar medicatie (scratch).

Er waren geen type-I-reacties aantoonbaar. Er werd een contactallergie aangetroffen voor multipale geuren en smaakstoffen (*fragrance mix 1 en 2, lemongrass oil, lemon oil, jasmine absolute, salicylaldehyde, tea tree oil*) en voor venkel. Een contactallergie voor kobalt, nikkel en tixocortolpivalaat (marker voor corticosteroiden van groep A) waren alleen van vroegere relevantie.

### Diagnose

Systemisch allergisch contacteczeem door geur- en smaakstoffen.

### Therapie en beloop

Bij navraag bleek patiënte veelvuldig jasmijnthee te drinken en vertelde zij bijna dagelijks gekruid te eten en regelmatig citroengras te gebruiken. Zij kreeg daarom het advies om geparfumeerde producten (onder andere toiletartikelen en topica), venkel, jasmijn (in thee) en citroengras te mijden. Bij controle na enkele weken was het eczeem al sterk verminderd en uiteindelijk kon zij uit controle ontslagen worden.

## BESPREKING

### Kruiden

Kruiden en specerijen zijn aromatische delen van planten, inclusief de zaden, het fruit, wortels, knoppen, bloemen en schors.<sup>1</sup> Kruiden, meestal gedroogd en in poedervorm, worden in diverse voedings-

middelen verwerkt om smaak of geur toe te voegen. Voorbeelden variëren van thee, koffie, soep, cola, snoepjes en koekjes tot uiteenlopende warme (hoofd) gerechten. Kruiden bevatten geurstoffen (*fragrances*), die ook in de cosmetische industrie zeer regelmatig gebruikt worden voor het verfijnen van cosmetische producten. Aan vele toiletartikelen, parfums, schoonmaakmiddelen en wasmiddelen worden *fragrances* toegevoegd om een aangename geur te creëren. Het is daardoor niet verwonderlijk dat bij patiënten met een kruidenallergie, gelijktijdig ook een parfumaallergie aanwezig kan zijn, en vice versa (figuur 1).<sup>2,4</sup> Bij patiënten met een allergisch contacteczeem voor geurstoffen is het daarom van belang om in de anamnese aandacht te besteden aan de blootstelling aan kruiden en aan eventuele bijkomende klachten van de huid.<sup>2,3</sup>

### ALLERGISCH CONTACTECZEEM VOOR KRUIDEN

Allergisch contacteczeem voor kruiden ontstaat door contact met de huid (veelal in professionele setting) of door inname van gekruide voedingswaren (zoals bij onze patiënte). Zoals kenmerkend voor een vertraagd type overgevoeligheidsreactie treden de huidafwijkingen (eczeem of jeuk) doorgaans 48-72 uur na contact op. Huidafwijkingen kunnen overall op het lichaam voorkomen, soms zelf gegeneraliseerd,<sup>2,6</sup> maar de meest voorkomende lokalisaties zijn handen, gelaat en het anogenitale gebied.<sup>3,5</sup>

Contactallergie voor kruiden komt vaker voor in beroepsgroepen waar regelmatig contact met kruiden optreedt, zoals bij koks, bedienend horecapersoneel, bakkers, handelaars in kruiden, en ook boeren die kruiden verbouwen.<sup>2,3,7</sup> Behalve een contactallergische reactie kunnen kruiden ook door irritatie een orthoergisch contacteczeem induceren. Bovendien kunnen sommige kruiden, eventueel na binding aan een eiwit, urticariële klachten induceren.<sup>8</sup>

Er zijn op dit moment geen commercieel verkrijgbare patchtestpreparaten van kruiden en op onze afdeling bereiden wij de kruidenreeks zelf (tabel 1).

De patiënten die wij gediagnosticeerd hebben met allergisch contacteczeem voor kruiden, hadden allen een eczematieuze reactie op diverse delen van het lichaam, wat overeenkomt met de literatuur hierover.<sup>2,3,5,7,9,10</sup> Bij de meesten van hen leidde het mijden van de in de plakproef positieve kruiden tot verbetering van de huidklachten.<sup>2</sup> Deze gegevens geven aan dat epicutaan allergologisch onderzoek naar geurstoffen en kruiden nuttig kan zijn omdat kruiden klinisch relevant kunnen zijn voor soms moeilijk te duiden eczeemklachten. Helaas kan mijden een moeilijke opgave zijn, aangezien veel voedingswaren in meer of mindere mate gekruid zijn en ook componenten van kruiden, zoals geur- en smaakstoffen, verwerkt zijn in voedingsmiddelen, dranken en toiletartikelen.

Concluderend lijkt op basis van onze bevindingen allergisch contacteczeem voor kruiden met enige regelmaat voor te komen. Bij patiënten met (onbegrepen) eczeemklachten zou deze diagnose daarom



Figuur 1. Positieve plakproeven voor zowel kaneel als verschillende fragrances.

Kruid	Concentratie (in petrolatum)
Basilicum	10%
Bieslook	10%
Diallyl disulfide	1%
Cardamon	10%
Cayenne peper	10%
Citroenmelisse	10%
Curkuma	10%
Dille	10%
Djahe / gember	10%
Dragon	10%
Fenegriek	10%
Kaneel	10%
Karwij	10%
Kerrie	10%
Knoflook	10%
Komijn	10%
Kruidnagel	10%
Kruizenmunt	10%
Laurier	10%
Lavas	10%
Nootmuskaat	10%
Oregano	10%
Paprika	10%
Peper	10%
Pepermunt	10%
Peterselie	10%
Piment	10%
Rozemarijn	10%
Salie	10%
Selderie	10%
Tijm	10%
Ui	10%
Venkel	10%

Tabel 1. Kruidenreeks VUmc.

Diallyl disulfide (bestanddeel van knoflook) wordt geleverd door Chemotechnique, Zweden. Alle andere patchtestpreparaten worden bereid met gedroogde kruiden in vaseline.

overwogen moeten worden. Ook bij een patiënt met contactallergie voor geurstoffen dient aan de mogelijkheid van een (overlappende) allergie voor kruiden gedacht te worden.

## LITERATUUR

- 1 Niinimäki A. Spices. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds.). *Handbook of occupational dermatology*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 767-70.
- 2 Brouwer L, Pentinga SE, Rustemeyer T. Kruidenallergie, onderschat het niet! *Ned Tijdschr Allerg*. 2009;9:192-7.
- 3 Chan EF, Mowad C. Contact dermatitis to foods and spices. *Am J Contact Dermat*. 1998;9:71-9.
- 4 Groot AC de, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis*. 1997;36:57-86.
- 5 Vermaat H, Meurs T van, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, Kirtschig G. Vulval allergic contact dermatitis due to peppermint oil in herbal tea. *Contact Dermatitis*. 2008;58:364-5.
- 6 Salam TN, Fowler JF, Jr. Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:377-81.
- 7 Meding B, Wrangsjö K, Brisman J, Jarvholm B. Hand eczema in 45 bakers - a clinical study. *Contact Dermatitis*. 2003;48:7-11.
- 8 Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review. *Contact Dermatitis*. 2008;58:67-75.
- 9 Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Allergic contact cheilitis due to geraniol in food. *Contact Dermatitis*. 2007;56:242-3.
- 10 Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, Kirtschig G. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Dermatitis*. 2008;59:233-7.

## SAMENVATTING

In de medische literatuur is nog relatief weinig over allergisch contacteczeem voor kruiden beschreven. Toch stellen wij in onze polikliniek dermato-allergologie steeds vaker deze diagnose. In dit artikel wordt een casus besproken van een niet-atopische vrouw, die al enkele jaren onbegrepen, gedissemineerde eczeemklachten heeft. Na uitgebreid allergologisch onderzoek blijkt er sprake te zijn van een (systemische) contactallergie voor geur- en smaakstoffen. Deze casus illustreert dat kruiden een – dikwijls miskende – oorzaak kunnen zijn van contacteczeem, zeker bij patiënten die bekend zijn met een allergie voor geurstoffen. Er wordt een beknopt overzicht gegeven van allergisch contacteczeem door kruiden.

## TREFWOORDEN

kruiden – specerijen – allergisch contacteczeem – fragrances – parfumstoffen – smaakstoffen

## SUMMARY

There are relatively few publications in the medical literature on allergic contact dermatitis due to herbs and spices. We are however seeing an increasing number of patients with this diagnosis. We describe a non-atopic woman with eczema of unknown etiology. A series of patch tests revealed a (systemic) contact dermatitis for fragrances and flavours. This case illustrates that herbs and spices should be considered as a potential source of contact dermatitis, particularly in patients allergic to fragrances. We provide a brief review of this topic.

## KEYWORDS

spices – herbs – allergisch contact dermatitis – fragrances – perfumes – flavours

# Metalen en medische hulpmiddelen: what's new?

E. van Dalen<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. E. van Dalen

Afdeling Dermatologie en allergologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: t.vandalen@vumc.nl

## INLEIDING

Palladium is een scheikundig element met het symbool Pd en atoomnummer 46. Het is een zilverwit metaal en behoort tot dezelfde groep als platina, goud en nikkel. Als poeder is palladium een goede katalysator en wordt het gebruikt in (de)hydrogeneringsreacties en bij het opwerken van petroleum in raffinaderijen. Tevens wordt palladium toegepast in horloges, vliegtuigbougies en elektrische schakelingen. Als legering wordt het gebruikt in sieraden: zo is witgoud een goudlegering die ontkleurd is door de toevoeging van (tot 20%) palladium. Palladium is, net als bijvoorbeeld platina en goud, een edelmetaal. Een edelmetaal is een metaal dat niet of weinig kan worden aangetast door oxidatie en er altijd even mooi uit blijft zien.

Goud is een scheikundig element met het symbool Au en atoomnummer 79 en, zoals boven vermeld, een edelmetaal. Als zuiver metaal is goud vrijwel onbruikbaar voor industriële toepassingen doordat het erg zacht is, reden dat het meestal gebruikt wordt als legering. Goud wordt onder andere gebruikt in de ruimtevaart, voor elektronische componenten en in sieraden.

Titanium, of titaan, is een scheikundig element met het symbool Ti en atoomnummer 22. Het is een grijs metaal en behoort met zirkonium, hafnium en rutherfordium tot de titaangroep. Het metaal is sterk, licht, zeer corrosiebestendig en bovendien bestand tegen extreme temperatuurschommelingen. Daarom worden titaniumlegeringen veel toegepast bij de constructie van vliegtuigen en raketten en ook in scheepsschroeven, fietsen, golfclubs, brilmonturen, laptopbehuizing en horlogekasten. Daarnaast

wordt titanium veel gebruikt voor sieraden, met name omdat het goed bewerkbaar is.

Palladium, goud en titanium zijn alledrie elementen die steeds vaker worden gebruikt in prothesen, bijvoorbeeld voor een heupimplantaat, pacemakers en tandheelkundige materialen. Daarmee zullen naar verwachting ook allergieën voor deze metalen vaker voorkomen. In dit artikel worden drie casus besproken waarin met name medische hulpmiddelen problemen veroorzaken door bovengenoemde metalen.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

#### Anamnese

Op de polikliniek zagen we een 39-jarige man met een rode, niet jeukende plek op de linkerheup. Vier weken tevoren had revisie van de cup van de heupprothese links plaatsgevonden in verband met loslating van de eerder geplaatste prothese. Deze



Figuur 1. Op de linkerheup werd ter plaatse van het litteken een 16 cm grote, geïndureerde erythemateuze plaque gezien.

revisiecup bevatte de metalen titanium, aluminium, palladium, kobalt, chroom en nikkel.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Op de linkerheup ter plaatse van het litteken werd een 16 cm grote, geïndureerde, erythemateuze plaque gezien (figuur 1).

#### *Aanvullend onderzoek*

Klinisch- en bloedonderzoek toonde geen tekenen van infectie; een kweekbiopt was negatief voor micro-organismen en ook behandeling met flucloxacilline gaf geen verbetering. Histologisch onderzoek toonde een dermatitis, waarop geen diagnose kon worden gesteld. Een MRI-scan liet behalve postoperatieve artefacten en een vochtcollectie achter het gewricht geen bijzonderheden zien.

#### *Dermato-allergologisch onderzoek*

Plaktesten werden verricht en brachten op dag 3 een allergie voor palladium, chroom en nikkel aan het licht.

### **Casus 2**

#### *Anamnese*

Een vrouw van 41 jaar bezocht ons in verband met al jaren bestaande ontstekingen van het tandvlees. Hierdoor kon zij moeilijk eten en drinken en was tanden poetsen pijnlijk. De klachten waren ontstaan na het plaatsen van enkele gouden kronen.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Rond de gebitselementen met gouden kronen werd een vurig erytheem van de gingiva gezien.

#### *Dermato-allergologisch onderzoek*

Plaktesten toonden al na drie dagen een positieve reactie op goudchloride en kaliumdicyanoaurate (figuur 2), waarmee de mogelijke relatie met de kronen aangetoond werd.

### **Casus 3**

#### *Anamnese*

Een 51-jarige man presenteerde zich met sinds een maand bestaande roodheid en een pijnlijke zwelling op de borst ter plaatse van de pacemaker, die anderhalf jaar geleden was geplaatst vanwege een hartritmestoornis.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Wij zagen links in het coeur ter plaatse van de pacemaker een handpalm groot gebied met confluerende erythemateuze papels en plaques.

#### *Histologisch onderzoek*

Het afgenomen huidbiopt liet een beeld van een spongiotische dermatitis met parakeratose zien, passend bij eczeem. Behandeling met fluticasonzalf gaf echter geen verbetering en patiënt had hoge doses pijnstillers nodig in verband met deze klachten.

#### *Dermato-allergologisch onderzoek*

Allergologisch onderzoek werd verricht en plaktes-



Figuur 2. Plaktesten toonden al na drie dagen een positieve reactie op goudchloride en kaliumdicyanoaurate.

ten toonden een sterke reactie op titanium, palladium, goud en nikkel op dag 3 en 7. Microanalyse van de pacemaker wees uit dat deze inderdaad titanium bevatte.

## **BESPREKING**

De laatste decaden wordt palladium steeds meer gebruikt in de tandheelkunde, met name in kronen, bruggen en prothesemateriaal. Allergische reacties op palladium worden echter zelden gediagnosticeerd met plaktesten – hiervoor wordt wereldwijd palladiumdichloride ( $\text{PdCl}_2$ ) het meest gebruikt – ook als ze anamnestic wel verwacht worden.<sup>1</sup> In zijn algemeenheid hangt de reactie op een allergeen met plaktesten af van de concentratie van het allergeen en het medium waarin het opgelost wordt, zoals water of vaseline.<sup>2</sup> Ook de permeabiliteitskinetiek van het allergeen door de huid of mucosa speelt een belangrijke rol. Factoren als moleculair volume of polariteit zijn daarvoor van belang: elk zout heeft namelijk een eigen penetratiediepte, veelal afhankelijk van het moleculaire volume.<sup>2</sup> Vergeleken met bijvoorbeeld nikkelzouten (waar palladium mee kruisreageert) is  $\text{PdCl}_2$  vrijwel onoplosbaar in water en, als het al oplost, dan vormt het oligo- en polynucleaire moleculen. Deze moleculen zijn relatief groot en daardoor niet optimaal om te gebruiken als patchtestzout, aangezien de huidpenetratie minder voorspelbaar is. Om dit probleem te vermijden is er door de afdeling allergologie van het VUmc in samenwerking met onze tandheelkundige afdeling een mononucleair palladiumzout ontwikkeld: natriumtetrachloropalladaat ( $\text{Na}_2(\text{PdCl}_4)$ ).<sup>1</sup>

Uit onderzoek blijkt dat  $\text{Na}_2(\text{PdCl}_4)$  veel meer positieve patchtestreacties oplevert dan  $\text{PdCl}_2$ .<sup>1</sup> Blijkbaar is de huidpenetratie van  $\text{Na}_2(\text{PdCl}_4)$  inderdaad beter dan van  $\text{PdCl}_2$ , waardoor meer palladiumionen de antigeenpresenterende cellen in de epidermis bereiken. Weliswaar bevat 3% natriumtetrachloropalladaat ruim anderhalf keer meer palladium dan 1% palladiumdichloride, maar dit kan niet het verschil in testreacties verklaren: deze hogere concentratie zal immers niet het probleem van de vorming van oligo- en polynucleaire moleculen oplossen, noch de oplosbaarheid in water veranderen.<sup>2</sup> Sinds het toepassen van het  $\text{Na}_2(\text{PdCl}_4)$  lijkt het alsof de prevalentie van een palladiumallergie jarenlang onderschat is.

Metalen, zoals gebruikt bij gewrichtsprothesen en het daarbij noodzakelijke cement (dat acrylaten bevat) kunnen tot overgevoeligheidsreacties leiden bij de implantaatdragers, zoals beschreven in casus 1. Dit kan zich uiten als eczeem of een wondgenezingsstoornis, maar ook als aanhoudende pijnklachten ten gevolge van aseptisch losraken van de prothese, zwelling, of bloeditstoringen.<sup>3</sup> De precieze associatie tussen het vrijkomen van metaal, metaalallergie en het loslaten van een prothese is ook tegenwoordig nog niet geheel bekend. Echter, alle metalen die in contact komen met lichaamsvloeistoffen corroderen in meer of mindere mate en de vrijkomende metaalionen kunnen aan eiwitten binden en T-cellen activeren.<sup>4</sup> Dit zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot een huidreactie boven het implantaat.

Goud staat al jaren bekend om zijn allergische reacties op contactplaatsen, met name door sieraden. Echter, ook slijmvliesafwijkingen door tandheelkundige restauraties worden beschreven. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om lichenoid reacties of stomatitis klachten op contactplaatsen (casus 2).<sup>5</sup> Vaak verdwijnen deze klachten nadat het goud verwijderd is. Belangrijk is dat een positieve reactie op goud bij plaktesten pas op dag 4 of 7 zichtbaar wordt – wat de noodzaak van late aflezingen benadrukt – en maanden kan persistenten.<sup>5</sup> Er is gebleken dat de kans om een allergie voor goud te ontwikkelen groter is naarmate een persoon meer goud in de mond heeft. Onderzoek heeft ook aangetoond dat goud vrijkomt in speeksel en dit lijkt in de circulatie te worden opgenomen aangezien er een relatie is tussen de hoeveelheid goud in bloed en de hoeveelheid goud in het gebit.<sup>5</sup>

Een pacemakerimplantaat kan verschillende complicaties tot gevolg hebben. Een lokale infectie na implantatie van de pacemaker is het meest voorkomende probleem, maar ook huiduitslag ten gevolge van druk of een contactallergie kan zich voordoen. Kenmerkend voor een contactallergie is een goed omschreven huidreactie zonder tekenen van infectie, zoals koorts en verhoogde infectieparameters bij bloedonderzoek. Gerapporteerde allergenen van een pacemaker zijn onder andere: siliconen, epoxyharsen, polyurethaan en de metalen nikkel, kwik en titanium, zoals bij casus 3.<sup>6</sup> Aangezien titanium een veel gebruikt metaal is in de pacemakerindustrie, dienen artsen erop be-

dacht te zijn dat contactallergisch eczeem ten gevolge van titanium vaker voor zal gaan komen. Vermeldenswaardig is dat er in het VUmc veel meer relevante allergieën worden gevonden voor titanium, sinds het voor de plaktesten wordt geprepareerd in een omgeving met argon in plaats van zuurstof en nadien in vaseline wordt verwerkt. Dit kan verklaard worden door het feit dat geoxideerd titanium minder goed door de huid penetreert en deze nieuwe bereidingswijze oxidatie van titanium voorkomt.

In de praktijk blijkt het vaak lastig te achterhalen welke metalen onderdeel uitmaken van de gebruikte implantaten. Bij bijvoorbeeld tandheelkundige materialen en sieraden kan microanalyse toegepast worden om de verschillende bestanddelen te bepalen.<sup>7</sup> Wanneer de samenstelling van het materiaal bekend is, kan de relevantie van resultaten van allergologisch onderzoek beter bepaald worden. Ook op de pacemaker uit onze casus werd microanalyse uitgevoerd.

Concluderend kunnen we zeggen dat er in de toekomst meer allergische reacties verwacht kunnen worden die uitgelokt zijn door (edel)metalen als palladium, titanium en goud, aangezien deze steeds vaker worden toegepast in medische hulpmaterialen. Deze reacties kunnen verschillende uitingsvormen hebben, zoals eczeem, lichenoid reacties op slijmvlies of stomatitis, maar ook pijnklachten, al dan niet door loslaten van gewrichtsprothesen. Het feit dat er verbetering van diagnostiek plaatsvindt, zorgt ervoor dat het eenvoudiger wordt om een metaalallergie door middel van plaktesten aan te tonen. Toch dient men bij metalen nog steeds alert te zijn op fout-negatieve plaktesten ten gevolge van bijvoorbeeld een suboptimale concentratie van het allergeen, het medium waarin het opgelost wordt, een niet-reactieve verbinding of het ontbreken van een late aflezing.

## LITERATUUR

1. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Rustemeyer T. Sodium tetrachloropalladate ( $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ ) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis*. 2008;58:42-6.
2. Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol*. 2003;41:327-45.
3. Eben R, Walk R, Summer B, Maier S, Thomsen M, Thomas P. Implant allergy register--a first report. *Orthopade*. 2009;38:557-62.
4. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy--a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol*. 2010;23:309-18.
5. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002;47:63-6.
6. Ishii K, Kodani E, Miyamoto S, Otsuka T, Hosone M, Ogata K, et al. Pacemaker contact dermatitis: The effective use of a polytetrafluoroethylene sheet. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1299-302.
7. Muris J, Feilzer AJ. Micro analysis of metals in dental restorations as part of a diagnostic approach in metal allergies. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27:49-52.

**SAMENVATTING**

Palladium, goud en titanium zijn metalen die steeds vaker worden gebruikt in onder andere prothesen, pacemakers en tandheelkundige materialen. Daardoor zullen naar verwachting ook allergieën, die zich bijvoorbeeld kunnen uiten als eczeem, pijn of stomatitis, voor deze metalen frequenter voorkomen. In dit artikel worden drie casus besproken waarin medische hulpmiddelen die bovengenoemde metalen bevatten, allergische reacties veroorzaken. Aangezien de diagnostiek geleidelijk verbetert, kan een metaalallergie steeds betrouwbaarder worden aangetoond door middel van plaktesten. Toch moet men bij metalen bedacht zijn op fout-negatieve plaktesten ten gevolge van bijvoorbeeld een verkeerde concentratie van het allergeen, het medium of het ontbreken van een late aflezing.

**TREFWOORDEN**

palladium – goud – titanium – metaalallergie – pacemaker – prothese – tandheelkundige materialen – contactallergie – pijn

**SUMMARY**

Palladium, gold and titanium are metals which are increasingly being used for prostheses, pacemakers and dental elements. We therefore expect to see more allergic reactions elicited by these metals in the future, manifesting for instance as eczema, pain or stomatitis. In this article we discuss 3 patients with allergic reactions to medical instruments due to the afore mentioned metals. With improved patch testing material and methods, contact allergies will be diagnosed more reliably. However, doctors should be aware that false negative patch tests can be due to suboptimal test concentrations, the incorrect solvent, or skipping a late reading.

**KEYWORDS**

palladium – gold – titanium – metal allergy – pacemaker – prosthesis – dental material – contact dermatitis – pain



# Allergisch contacteczeem door diverse corticosteroiden

J. Serrarens<sup>1</sup> en T. Rustemeyer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs J. Serrarens  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: j.serrarens@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 51-jarige man presenteerde zich op de polikliniek allergologie van het VU medisch centrum in verband met recidiverende jeukende huidafwijkingen na het lokaal, intra-articulair en oraal gebruik van corticosteroiden.

Ongeveer twee jaar geleden ontwikkelde de patiënt klachten van artralgieën en een (urticariële) vasculitisbeeld. Hij werd hiervoor geanalyseerd door de reumatoloog, voornamelijk zonder duidelijke oorzaak. In verband met de artralgieën werd intra-articulair prednisolon toegediend. Uit de anamnese kwam naar voren dat hij hierop binnen een dag een rode branderige uitslag over het gehele lichaam ontwikkelde, die na enkele dagen spontaan weer verdween. Vervolgens werd, vanwege een vasculitisbeeld aan de benen, prednisolon per os en fluticasonpropionaatzalf voorgeschreven. Anamnestic ontstonden na enkele uren klachten van rode branderige uitslag over het gehele lichaam, gelijkend op de klachten die de patiënt ontwikkelde na toediening van intra-articulaire corticosteroiden. Op de plaatsen waar de patiënt fluticasonpropionaatzalf gesmeerd had, ontstonden rode jeukende plekken. Uit de anamnese bleek dat hij niet atopisch was en in het afgelopen anderhalf jaar diverse lokale steroiden gebruikt had.

### Differentiële diagnose

Differentieel diagnostisch werd bij deze patiënt gedacht aan een allergie voor corticosteroiden, dan wel een exacerbatie van het urticariële vasculitisbeeld waar hij reeds langer bekend mee was.

### Dermato-allergologisch onderzoek

Bij patiënt werd allergologisch onderzoek verricht naar type-IV-overgevoelighedsreacties door middel van plakproeven met de Europese standaardreeks, series met cosmetische ingrediënten, penicillines (in verband met urticariële klachten) en corticosteroiden. De corticosteroiden die getest werden door middel van plakproeven, waren budesonide en toxicortolpivalaat (opgenomen in de Europese standaardreeks), hydrocortison-17-butyraat (0,1%, Trolab-Almirall, Duitsland), triamcinolonacetonide (1%, Chemotechnique, Zweden), clobetasol-17-propionaat (0,25%, Trolab-Almirall), diflucortolon-21-valeraat (1%, eigen apotheek), prednisolon (10%, eigen apotheek), betamethason-17-valeraat (0,12%, Chemotechnique), alclometason-17,21-dipropionaat (1%, Chemotechnique), dexamethason-21-fosfaat (1%, Chemotechnique) en hydrocortison-21-acetaat (2%, eigen apotheek). Het gebruikte oplosmiddel was vaseline, echter voor hydrocortison-21-acetaat werd alcohol als oplosmiddel gebruikt.

Door middel van priktesten met inhalatieallergenen en intracutane testen met penicillines werd allergologisch onderzoek verricht naar type-I-overgevoelighedsreacties. Het aflezen van de plakproeven vond plaats op dag 2, 3 en 7.

Contactallergologisch onderzoek toonde een overgevoelighedsreactie aan voor budesonide (dag 2 +/-, dag 3 en 7 ++), hydrocortison-17-butyraat (dag 2 en 3 -, dag 7 +) en clobetasol-17-propionaat (dag 2 -, dag 3 en 7 +). De overgevoelighedsreactie op diflucortolon-21-valeraat was dubieus positief (dag 3 en 7) en de reactie op dexamethason-21-fosfaat was negatief. Bij het aflezen van de plakproeven werden op dag 7, behalve een positieve reactie op hydrocortison-17-butyraat, geen nieuwe reacties gezien. De priktesten en intracutane testen toonden geen positieve reacties. Aangezien er geen positieve reactie zichtbaar was bij dexamethason-21-fosfaat werd in overleg met de patiënt gestart met een provocatietest, waarbij hij 1 mg dexamethason per os voorgeschreven kreeg. Reeds na de eerste gift ontwikkelde de patiënt na enkele uren op de armen, benen en romp rode huiduitslag en op de benen bulleuze huidafwijkingen (figuur 1). Om deze reden werd de provocatietest vroegtijdig gestaakt.

### Diagnose

Uit de anamnese en het allergologisch onderzoek



Figuur 1. Op de benen strakgespannen vesikels en bullae op erythemateuze ondergrond (A); in detail (B).

werd geconcludeerd dat er sprake was van een overgevoelighedsreactie op diverse corticosteroiden behorend tot de groepen A, B, C, D1 en D2.

#### Beloop

De patiënt kreeg uitleg over de gevonden overgevoelighedsreacties en hem werd geadviseerd de stoffen waarvoor een overgevoelighedsreactie was aangetoond, evenals alle andere corticosteroiden die tot dezelfde groep(en) behoren, in de toekomst te mijden. Aangezien corticosteroiden, met name in acute situaties, vaak eerste keus zijn in de behandeling, zal bij deze patiënt elke keer de afweging gemaakt moeten worden tussen de ernst van de indicatie en de bijwerkingen die kunnen optreden.

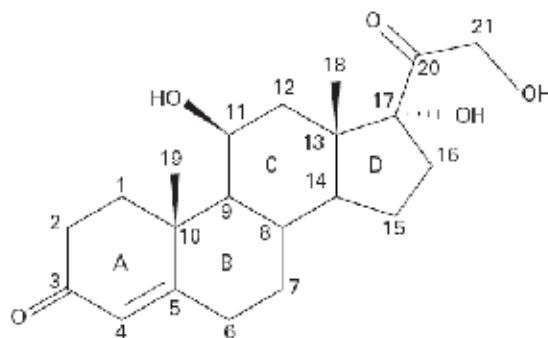
#### BESPREKING

Contactallergie voor corticosteroiden is wereldwijd een toenemend probleem met klinische en therapeutische consequenties. De incidentie van contactallergie voor corticosteroiden varieert tussen de 0,5% en 5%.<sup>1,2</sup> Dit verschilt per centrum en is afhankelijk van factoren zoals kennis en inzicht van corticosteroidallergie bij artsen, patiëntselectie, de huidaanpak, het voorschrijfgedrag van artsen en dus het gebruik van het type corticosteroid, en de methode van testen en aflezen van de reacties.<sup>3</sup> Patiënten met een contactallergie voor corticosteroiden presenteren zich in het algemeen met een chronische dermatitis die niet exacerbeert, maar geen reactie vertoont op therapie met corticosteroiden. De gedachte hierachter is dat het anti-inflammatoire effect van corticosteroiden het allergene effect initieel onderdrukt, maar dat in de loop der tijd de allergene reactie de overhand heeft en een niet-specifiek en zichzelf onderhoudend eczeembeeld ontstaat. Dit wordt zelden herkend als een potentiële iatrogene overgevoelighedsreactie.<sup>3,4</sup> Allergische reacties kunnen ook optreden bij inhalatie van corticosteroiden en zijn dan met name gelokaliseerd in het gelaat. Gegeneraliseerde reacties kunnen optreden bij oraal, intraveneus en intra-articulair gebruik van corticosteroiden. De huidafwijkingen manifesteren zich dan in de vorm van eczeem, exantheem, purpura, urticaria, enzovoort.<sup>4</sup> Meestal wordt een type-IV-reactie gezien, type-I-, -II- of -III-reacties zijn zeldzaam.<sup>5</sup>

Patiënten met een verdenking van een contactallergie voor corticosteroiden kunnen getest worden met behulp van plakproeven. Een valkuil bij het testen op corticosteroiden door middel van plakproeven is dat door het initieel vasoconstrictieve en anti-inflammatoire effect van corticosteroiden de allergische reactie onderdrukt kan worden. Om deze reden kunnen late aflezingen een meerwaarde hebben, zoals bij deze patiënt is gebleken.<sup>6</sup>

De keuze van het juiste oplosmiddel is kritiek voor alle materialen die gebruikt worden voor plakproeven, omdat het in sterke mate de huidpenetratie beïnvloedt.<sup>3</sup> Het beste oplosmiddel voor corticosteroiden is vaseline, behalve voor hydrocortison-21-acetaat; hiervoor wordt alcohol als oplosmiddel gebruikt.

Het is opgevallen dat sommige patiënten bij plakproeven op meerdere corticosteroiden reageren. Er is onmiskenbaar bewijs voor het bestaan van kruisreacties, doordat reacties op substanties gezien worden waar een patiënt niet eerder aan is blootgesteld. Daarnaast hebben patiënten vaak verschillende en grote hoeveelheden corticosteroiden gebruikt en zijn dus gevoeliger voor samengaannde overgevoelighedsreacties. Door Coopman et al. worden vier groepen corticosteroiden onderscheiden, die gebaseerd zijn op de D-ring van het molecuul (tabel 1). In verband met nieuwe bevindingen op dit gebied werden de estertype corticosteroiden (groep D) verder onderverdeeld in de twee subgroepen D1 en D2 (tabel 1 en figuur 2).<sup>7,8</sup>



Figuur 2. Molecuulstructuur van hydrocortison met 4-ringstructuur, die kenmerkend is voor corticosteroiden (A, B, C, D).

	Karakteristieken van de groep	Stofnamen	Mogelijke kruisreacties met corticosteroiden buiten de groep
Groep A hydrocortison-type	Geen C16- methyl substitutie, geen zijketen op C17, mogelijk korte keten ester op C21	toxicortolpivalaat, hydrocortison, methylprednisolon, prednisolon, prednison, fludrocortisonacetaat	D2 groep labiele steroiden: hydrocortison aceponaat, hydrocortison-17-butyraat, methylprednisolonaceponaat, prednicarbaat
Groep B triamcinolonacetonidetype	C16 of C17- <i>cis</i> - diol of -ketal structuur	budesonide (R- en S-isomeer), triamcinolonacetonide, amcinonide, desonide, fluocinolonacetonide	-
Groep C betamethason-type	C16-methyl substitutie, geen zijketen op C17, mogelijk zijketen op C21	betamethason, desoximethason, dexamethason, flumetasonpivalaat, halometason	-
Groep D1 betamethasonvaleraattypen (stabiele esters)	C16-methyl substitutie, zijketen ester op C17, vaak ook op C21	betamethasondipropionaat, betamethason-17-valeraat, clobetasolpropionaat, clobetasonbutyraat, mometasonfuroaat, fluticasonpropionaat diflorasondiacetaat	-
Groep D2 hydrocortisonbutyraattypen (labiele esters)	geen C16-methyl substitutie, zijketen ester op C17, mogelijk zijketen op C21	hydrocortisonaceponaat, hydrocortisonbutepraat, hydrocortison-17-butyraat, methylprednisolonaceponaat, prednicarbaat	budesonide S-isomeer, groep A-corticosteroiden

Tabel 1. De vier groepen van corticosteroiden.<sup>7,8</sup>

Opvallend is dat steroiden uit een bepaalde groep vaker reacties geven dan steroiden uit andere groepen. Bij het testen van groep-D-moleculen worden minder reacties waargenomen op stoffen zoals betamethason en betamethasonesters, bijvoorbeeld betamethasonvaleraat en -dipropionaat, diflorasondiacetaat, clobetasolpropionaat en clobetasonbutyraat, alsook op de nieuwere moleculen, zoals mometasonfuroaat en fluticasonpropionaat (geclassificeerd als groep D1). Dit in tegenstelling tot positieve reacties die gezien worden op stoffen zoals hydrocortisonbutyraat, -aceponaat, en -butepraat, alsmede methylprednisolonaceponaat en prednicarbaat (geclassificeerd als groep D2). Plakproeven hebben aangetoond dat bijvoorbeeld positieve reacties op ‘labiele’ moleculen zoals prednicarbaat en methylprednisolonaceponaat vaak gezien worden in associatie met groep-A-corticosteroiden, waartoe het gemetaboliseerde prednisolon en methylprednisolon behoren (zie tabel 1).<sup>8</sup> Dit zou verklaard kunnen worden door de metabolisering van corticosteroiden in de huid. Corticosteroiden uit groep D2 zijn ‘pro-drug’ (ofwel labiele ester-)corticosteroiden die door hun hoge lipofiliteit gemakkelijk de huid penetreren, waar zij vervolgens afgebroken worden tot de overeenkomstige structuren met een hydroxygroep op de C21- en/of C17-positie(s).<sup>8</sup> Dit mechanisme zou bijvoorbeeld verantwoordelijk kunnen zijn voor kruisreacties die gezien worden bij hydrocortison

en hydrocortison-17-butyraat. Dit laatste molecuul kan geconverteerd worden naar hydrocortison-21-butyraat, dat op zijn beurt snel gehydrolyseerd wordt tot hydrocortison.<sup>8</sup>

Behalve de moleculaire configuratie beïnvloeden ook andere factoren, zoals de aanwezigheid van bepaalde bestanddelen, het gebruikte oplosmiddel, de huidpenetratie, en het huidmetabolisme in hoge mate het kruisreagerend vermogen van een corticosteroid.<sup>9-10</sup> In het algemeen worden de meeste overgevoelighedsreacties gezien bij hydrocortison en budesonide (niet-gehalogeneerde steroiden).<sup>11</sup> De corticosteroiden betamethasondipropionaat, betamethasonvaleraat, fluticasonpropionaat, mometasonfuroaat en desoximetason, zijn uit allergologisch oogpunt relatief veilig.

### CONCLUSIE

Omdat de meeste contactallergieën worden gemist als corticosteroiden niet routinematig getest worden, wordt geadviseerd om toxicortolpivalaat (als marker voor groep A) en budesonide (als marker voor groep B), alsmede voor de labiele esters (groep D2), en kruisreagerend met groep A, in de routine patchtestreeks op te nemen.<sup>12,13</sup> Indien bij budesonide of toxicortolpivalaat een allergische reactie wordt gevonden, is het ten eerste aan te raden verder te testen met uitgebreidere corticosteroidseries. Op

deze manier kunnen kruisreacties geïdentificeerd worden, zodat de arts een gefundeerd advies kan geven voor het toekomstig gebruik van zowel lokale als systemische corticosteroiden. Bij onze patiënt werden voor alle groepen corticosteroiden positieve huidtestreacties gevonden. Dit werd gestaafd door anamnestiche en in de provocatietest opkomende, deels bulleuze reacties na gebruik van diverse corticosteroiden. Deze brede overgevoeligheid voor corticosteroiden is erg zeldzaam en maakt de therapeutische interventies met steroïden, ook bij acute levensbedreigende situaties, moeilijk.

## LITERATUUR

1. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis*. 1996;35:40-4.
2. Gönül M, Gül U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*. 2005;53:67-70.
3. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*. 2000;55:698-704.
4. Scheuer E, Warshaw E. Allergy to corticosteroids: up date and review of epidemiology, clinical characteristics and structural cross-reactivity. *Am J Contact Dermat*. 2003;14:179-87.
5. Whitmore SE. Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact Dermatitis*. 1995;32:193-8.
6. Isaksson M, Bruze M. Corticosteroids. *Dermatitis*. 2005;16:3-5.
7. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1989;121:27-34.
8. Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis*. 2000;65:43-5.
9. Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: an alter native view. *Contact Dermatitis*. 2000;42:59-63.
10. Isaksson M, Bruze M. Corticosteroid cross-reactivity. *Contact Dermatitis*. 2003;49:53-4.
11. English JS. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:261-4.
12. Davis MD, el-Azhary RA, Farmer SA. Results of patch testing to a corticosteroid series: A retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:921-7.
13. Isaksson M, Brandão FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EE CDRG. European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2000;43:41-2.

Dit artikel is eerder in andere vorm gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Allergie*. (Ned Tijdschr Allergie 2009;9:106-10. De uitgever, Ariez medical publishing, heeft toestemming voor deze publicatie gegeven.)

## SAMENVATTING

In dit artikel wordt een 51-jarige man beschreven met een contactallergie voor verschillende corticosteroiden. Dit artikel geeft een overzicht van de classificatie en diagnostiek met betrekking tot allergieën voor corticosteroiden en informatie en adviezen voor de behandelaar om een patiënt met een contactallergie voor corticosteroiden van goed advies te kunnen voorzien.

## TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem – corticosteroiden – geneesmiddelenruptie

## SUMMARY

Here, we describe a 51-year old man with a contact dermatitis for corticosteroids belonging to distinct corticosteroid groups. This article reviews the classification and diagnosis of corticosteroid allergy. Furthermore, it provides practical information for the physician on how to manage a patient with corticosteroid allergy.

## KEYWORDS

allergic contact dermatitis – corticosteroids – drug eruption

# Allergie voor insuline: een mogelijke oplossing

T.M.O. Sampimon<sup>1</sup>, J.A. Kadouch<sup>2</sup>, M. Wintzen<sup>3</sup>, T. Rustemeyer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Student geneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Aios dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. dr. T. Rustemeyer

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl

## SAMENVATTING

In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw bestond er allergie voor insuline bij circa 50-60% van alle insulinegebruikers. Nadat sterk onzuivere preparaten met dierlijke insulines in de jaren tachtig werden vervangen door humane recombinante insulines, kwam hier verandering in. De prevalentie van insulineallergie daalde enorm, tot ongeveer 0,1-3% aan het eind jaren van de jaren negentig, maar de allergie verdween niet geheel. In die tijd werden tevens de eerste insulineanalogen geïntroduceerd, met als doel een heel snelle of juist langdurige werking te verkrijgen. Deze insulines zijn niet identiek aan humaan insuline en de prevalentie van insulineallergie lijkt sinds hun introductie weer te stijgen. Mogelijk heeft dus de verandering van één of twee aminozuren al gevolgen voor de immunogeniciteit van het insuline-analogen.

Verreweg de meerderheid van de allergische reacties



Lokale reactie op insuline (Novorapid).



Insuline verdunningsreeks voor hyposensibilisatie behandeling.

tegen insuline zijn IgE-gemedieerde type-I-reacties. Deze kunnen zich op vele manieren manifesteren, variërend van lokale jeuk en urticariële zwelling tot systemische urticaria, moeizame regulatie van de glucosespiegels en in enkele gevallen zelfs insulineresistentie. Dit type allergie is vast te stellen met intracutane huidtesten. Hiervoor is aan het VUmc een tweemaandelijks spreekuur insulineallergie opgericht, waar elke patiënt in een multidisciplinair spreekuur door een endocrinoloog en een dermatoloog wordt gezien. Na direct uitgevoerde allergietesten wordt meteen een behandelingsadvies gegeven. Een groot deel van deze patiënten blijkt allergisch voor vrijwel alle insulines te zijn. De enige curatieve optie die dan mogelijk is, is hyposensibilisatie. Hiervoor wordt een patiënt opgenomen en krijgt in geleidelijk oplopende concentraties subcutaan insuline toegevoerd om zo tolerantie te induceren. Deze nieuwe behandelingsvorm is een veelbelovende ontwikkeling en zal in studieverband verder worden uitgebouwd.

## LITERATUUR

- Wonders J, Eekhoff EM, Heine R, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Insulineallergie; achtergrond, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005 Dec 10;149(50):2783-8.
- Sampimon TMO, Eekhoff EMW, Rustemeyer T. Allergic reactions to insulin analogues: a study of cross-reactivity (submitted).
- Sampimon TMO, Eekhoff EMW, Rustemeyer T. Hyposensitization for the treatment of insulin allergy (manuscript in preparation).

# De waarde van werkplek-inventarisatie voor de interpretatie van dermato-allergologische onderzoeksresultaten

M.B.A. van Doorn<sup>1</sup>, M. Wintzen<sup>2</sup>, J.G. Bakker<sup>3</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Bedrijfsarts, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. dr. M.B.A. van Doorn

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: mba.vandoorn@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 28-jarige man werd verwezen naar de polikliniek allergologie in verband met sinds zeven jaar bestaande klachten van eczeem aan de handen, met

latere uitbreiding naar de onderarmen en gelaat. De klachten ontstonden kort na zijn indiensttreding bij Nedtrain, waar hij werkzaam is als pneumatisch monteur. Tijdens zijn werkzaamheden kwam hij onder andere in contact met verschillende soorten olie, koelvloeistof, ruitenwisservloeistof, lijmen en isolatieband. Behandeling met verschillende emollientia en mometasonzalf gaf geen verbetering van zijn klachten. De voorgeschiedenis vermeldde atopisch eczeem als kind en asthma bronchiale waarvoor hij geen medicatie gebruikte. Eerder allergologisch onderzoek toonde sensibilisaties voor huisstofmijt, kat en hond en een positieve reactie op p-methylaminofenol (met onwaarschijnlijke klinische relevantie voor zijn huidige klachten).

### Dermatologisch onderzoek

Er was sprake van een eczeembeeld aan de handen, onderarmen (tot aan de ellebogen) en in het gelaat. De overige huid toonde geen afwijkingen.

### Dermato-allergologisch onderzoek

Plakproeven werden verricht met Van der Bend testkamers op Fixomull stretch® (Beiersdorf). De patiënt werd getest met onze routine- en aanvullende routinereeks, en verscheidene eigen werkmaterialen. De resultaten werden afgelezen op dag 2 en 4. Er werd uitsluitend een positieve reactie gezien op de ruitenwisservloeistof op dag 4 (D4). Gezien de onduidelijke relevantie van deze bevinding, werd verder getest met de ruitenwisservloeistof (ter bevestiging), de geur- en smaakstoffenreeks, epoxy- en isocyanatenreeks. De positieve reactie op de ruitenwisservloeistof werd bevestigd (D4: +) met daarnaast positieve reacties op cinnamylalcohol (D4: +). De klinische relevantie van de reactie op cinnamylalcohol was niet geheel duidelijk, doch de ruitenwisservloeistof bevatte wel  $\alpha$ -hexyl cinnamylaldehyde, dat met cinnamylalcohol kan kruisreageren. Daarnaast kon ook de distributie van de huidafwijkingen niet geheel worden verklaard door het sporadisch (hand) contact met de ruitenwisservloeistof.



Figuur 1. De loods van Nedtrain.

*Aanvullend onderzoek: werkplekinventarisatie*

Een werkplekinventarisatie werd verricht door de klinisch arbeidsgeneeskundige en de dermatoloog. Dit onderzoek toonde dat naast een relatief sporadisch direct huidcontact er een onvoorziene, vrij frequente aerogene blootstelling aan de ruitenservloei-stof bestond. De ruitensproeiers van de locomotief waren namelijk zodanig geplaatst, dat bij een snel rijdend voertuig een optimale verspreiding van de ruitenservloei-stof over de voorruit werd bewerkstelligd. Dit bracht echter met zich mee dat, tijdens het stationair testen van de sproeiers in de werkplaats, de ruitenservloei-stof bijna verticaal werd verneveld. Met deze aanvullende informatie konden zowel de relevantie van het gevonden allergeen, als de distributie goed worden verklaard.

Wij adviseerden patiënt om direct en aerogeen huidcontact met de ruitenservloei-stof en overige cinnamyl (kaneel) bevattende producten in toilet-artikelen en cosmetica te mijden. Na het opvolgen van deze adviezen bemerkte hij dat zijn huidklachten sterk verminderden en uiteindelijk volledig verdwenen.

*Diagnose*

Aerogeen allergisch contacteczeem door ( $\alpha$ -hexyl cinnamylaldehyde in) ruitenservloei-stof.

**BESPREKING**

De kaneelverbinding ( $\alpha$ -hexyl cinnamylaldehyde) in de ruitenservloei-stof is waarschijnlijk de oorzaak van de (werkgerelateerde) huidafwijkingen bij deze patiënt. Hij was gedurende vele jaren aan deze stof blootgesteld en zijn huidklachten verdwenen na het mijden hiervan. Cinnamylalcohol, cinnamylaldehyde (waaronder de  $\alpha$ -hexyl cinnamylaldehyde) en cinnamylzuur zijn kaneelverbindingen die relatief vaak leiden tot contactallergische reacties.<sup>1</sup>

Zij worden frequent gebruikt als geur- en smaakstoffen in verschillende producten zoals parfums, tandpasta, specerijen en cosmetica.<sup>2,5</sup> Daarnaast zijn kaneelverbindingen een belangrijk bestanddeel van antizonnebrandcrèmes als UV-filters, maar ook als geurstoffen.<sup>6</sup> Tot op heden zijn er geen publicaties die een aerogene blootstelling aan cinnamylaldehyde beschrijven als oorzaak van (werkgerelateerd) contacteczeem. Deze casus toont aan dat bij een contactallergie voor cinnamylverbindingen – zeker bij onduidelijke klinische relevantie – ook industriële producten overwogen moeten worden als mogelijke bron van dit allergeen. Bovendien benadrukt deze casus het belang van werkplekinventarisatie voor de adequate interpretatie en inschatting van klinische relevantie van dermato-allergologische onderzoeksresultaten.

**LITERATUUR**

1. Frosch RJ, Johansen JD, Menne T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis*. 2002;47:78–85.
2. Bruze M, Johansen JD, Andersen KE, et al. Deodorants: an experimental provocation study with cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:194–200.
3. Garcia-Abujeta JL, Larramendi CH de, Berna JP, Palomino EM. Mud bath dermatitis due to cinnamon oil. *Contact Dermatitis*. 2005;52:234.
4. Miller RL, Gould AR, Bernstein ML. Cinnamon-induced stomatitis venenata, clinical and characteristic histopathologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:708–16.
5. Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis*. 2001;45:221–5.
6. Pentinga SE, Kuik DJ, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Do 'cinnamon-sensitive' patients react to cinnamate UV filters? *Contact Dermatitis*. 2009;60:210-3.

**SAMENVATTING**

Bij een 28-jarige werknemer van Nedtrain werd allergologisch onderzoek verricht wegens therapieresistent eczeem aan handen, onderarmen en gelaat. Epicutaan onderzoek toonde een contactallergie voor cinnamylalcohol en ( $\alpha$ -hexyl cinnamylaldehyde bevattende) ruitenservloei-stof. Werkplekinventarisatie toonde een frequente aerogene blootstelling aan de ruitenservloei-stof (verneveling op werkplek) waarmee de distributie van het eczeem goed kon worden verklaard. Na mijden van (aerogeen) contact met de ruitenservloei-stof verdwenen de huidklachten volledig. Deze casus toont het belang van werkplekinventarisatie voor de adequate interpretatie en inschatting van klinische relevantie van dermato-allergologische onderzoeksresultaten.

**TREFWOORDEN**

cinnamylaldehyde – cinnamylalcohol – contactallergie – aerogeen – werkplekinventarisatie

**SUMMARY**

Allergy tests were performed in a 28-year old employee of Nedtrain with therapy resistant eczema on his hands, forearms and face. Patch testing showed a contact allergy to cinnamyl alcohol and  $\alpha$ -hexyl cinnamyl aldehyde containing windshield washer fluid. A workplace survey revealed frequent aerogenous exposure to the windshield washer fluid, which provided a good explanation for the distribution of the eczema. After avoiding contact with the windshield washer fluid the eczema cleared completely. This case report shows the importance of a workplace survey for the adequate interpretation and evaluation of the clinical relevance of allergy testing results.

**KEYWORDS**

cinnamyl aldehyde – cinnamyl alcohol – contact allergy – aerogenous – workplace survey

# Contacturticaria door rauwe aardappel en kruisreacties met pollen

E. van Dalen<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Mw. drs. E. van Dalen  
Afdeling Dermatologie  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mail: t.vandalen@vumc.nl

## INLEIDING

De aardappel (*Solanum tuberosum*) is een veel geconsumeerd product in Noord-Amerika en Europa (figuur 1). Veel patiënten, met name atopische patiënten en personen met een beschadigde huid, bemerken jeuk wanneer ze met producten uit de nachtschadefamilie (*Solanaceae*), zoals aardappelen, in contact komen. Veelal wordt dit veroorzaakt door de huidirriterende effecten van de sappen van deze producten. Echter, een klein aantal personen kan een IgE-gemedieerde, specifieke allergie voor de

nachtschadeplanten ontwikkelen. In de literatuur is dit slechts incidenteel beschreven. Wij presenteren een casus waarbij niet-werkgerelateerde allergische contacturticaria (CU) veroorzaakt wordt door rauwe aardappel en bewijzen dit met een priktest.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 19-jarige vrouw, met in de voorgeschiedenis rinitis en conjunctivitis ten gevolge van een pollenallergie, ontwikkelde CU na het schillen van aardappelen. De patiënte had in het verleden al vaker aardappelen geschild, maar alleen de laatste maal kreeg zij een jeukende, rode en papuleuze uitslag slechts een paar minuten na contact met de rauwe aardappelen. De afwijkingen bleven beperkt tot de contactplaatsen en verdwenen spontaan na dertig minuten. Nuttigen van en contact met gekookte aardappel werd zonder problemen getolereerd.

### Dermato-allergologisch onderzoek

Huidpriktesten met commerciële inhalatieallergenen waren positief voor gras- en voorjaarsboompollen, huisstofmijt, katten en honden. Een priktest met aardappelpulp liet na vijftien minuten een positieve urticariële reactie zien.

### Diagnose

Contacturticaria geïnduceerd door rauwe aardappelen.

## BESPREKING

De term CU verwijst naar kwaddels, erytheem en jeuk die binnen enkele minuten na huid- of mucosacontact met het veroorzakende agens ontstaan en geheel verdwijnen binnen 24 uur.<sup>1</sup> In het algemeen blijven de laesies beperkt tot de contactplaatsen, maar soms kunnen ze ook op verder af gelegen gebieden of gegeneraliseerd voorkomen. Het meest voorkomende agens van IgE-gerelateerde CU is natuurlijk rubberlatex. Voeding, met name vers fruit en rauwe groente, is de volgende meest voorkomende oorzaak. Een aantal casus met CU veroorzaakt door rauwe aardappelen werden beschreven in de literatuur.



Figuur 1. 'De aardappeleters', een schilderij van Vincent van Gogh.



Patiënt	Voorjaarsboompollen	Graspollen
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4	-	-
5	+	-
6	+	+
7	+	-
8	+	+

Tabel 1. Positieve huidpriktests op rauwe aardappel bij acht patiënten, inclusief reacties op pollen.

Vijf aardappelallergenen zijn geïdentificeerd, waarvan het glycoproteïne patatin (Sol-t-1) het meest belangrijke lijkt te zijn.<sup>2,3</sup> Patatin is een IgE-bindend eiwit en een allergeen bij kinderen met een positieve priktest op aardappel. Tomaten behoren ook tot de nachtschadefamilie en bevatten net als aardappelen patatin.<sup>2</sup> Dit wekt de suggestie dat potentiële kruisreacties tussen leden van de nachtschadefamilie, zoals aubergine, rode peper en tomaat, kunnen voorkomen. Patatin vertoont ook een significante homologie met een latexallergeen, wat tot de mogelijkheid van een kruisreactie met latex kan leiden.<sup>4</sup> Bij onze patiënte is het relevante allergeen blijkbaar thermo-instabiel, aangezien zij wel gekookte aardappelen kan nuttigen zonder enig teken van een ongunstige reactie. Dit is toe te schrijven aan het denatureren van de allergeene eiwitten, zodat gekookte producten wel gegeten kunnen worden. Dit is een belangrijk feit, aangezien een allergie voor gekookte aardappelen eveneens een oorzaak kan zijn van ernstige allergische reacties, zoals eczeem bij kinderen met een atopische constitutie.<sup>5</sup> Een allergie voor gekookte aardappel kan tevens een risicofactor zijn voor de vroege ontwikkeling van een pollenovergevoeligheid.<sup>5</sup> In de afgelopen vier jaren werden in ons centrum 23 patiënten met rauwe aardappelpulp getest en acht van hen toonden een positieve reactie met priktests. Een opmerkelijke bevinding

is dat de meerderheid van deze patiënten eveneens een positieve reactie liet zien op voorjaarsboompollen en graspollen (tabel 1). Dit kan erop wijzen dat een allergie voor pollen een risicofactor is voor het ontstaan van een allergie voor rauwe aardappel. Of onze patiënte nu medicijnen of lijm kan gebruiken of voedsel kan nuttigen dat aardappelzetmeel bevat, is niet bekend.

Concluderend kunnen we zeggen dat deze patiënte CU heeft ten gevolge van een geïsoleerde allergie voor rauwe aardappel. In de toekomst zal zij mogelijk voorzichtig moeten zijn met latex en andere planten uit de nachtschadefamilie door eventuele kruisreacties. Daarom kan een priktest met rauwe aardappel nuttig zijn bij patiënten die klachten, in de vorm van directe jeuk of late eczeemreacties, na contact met rauwe aardappel of aardappelproducten aangeven.

### LITERATUUR

1. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:132-6.
2. Seppälä U, Alenius H, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T, Kalkkinen N. Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw potato. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:165-71.
3. Seppälä U, Majamaa H, Turjanmaa K, Helin J, Reunala T, Kalkkinen N, et al. Identification of four novel potato (*Solanum tuberosum*) allergens belonging to the family of soybean trypsin inhibitors. *Allergy.* 2001;56:619-26.
4. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:416-22.
5. De Swert LF, Cadot P, Ceuppens JL. Diagnosis and natural course of allergy to cooked potatoes in children. *Allergy.* 2007;62:750-7.

### SAMENVATTING

Wij beschrijven een casus met contacturticaria (CU) ten gevolge van een allergie voor rauwe aardappelen. Verschillende aardappelallergenen zijn beschreven, waarvan het glycoproteïne patatin (Sol-t-1) het belangrijkste lijkt. Patatin kan tevens worden gevonden in andere planten uit de solanaceafamilie en latex. In de toekomst moet onze patiënte daarom deze producten mijden. Tevens lijkt er een relatie te zijn tussen een aardappelallergie en een allergie voor pollen van voorjaarsbomen en grassen.

### TREFWOORDEN

allergie – contacturticaria – patatin – pollen – rauwe aardappel – Sol-t-1

### SUMMARY

We report a patient with contact urticaria (CU) due to raw potato. In potatoes, various allergens have been identified, of which the glycoprotein patatin (Sol-t-1) is the most important one. Patatin is also present in other plants of the Solanaceae family and in natural rubber latex. Hence, our patient might have to avoid these plants and products too. There are also indications that potato allergy is associated with an allergy to pollen of spring tree and grasses.

### KEYWORDS

allergy – contact urticaria – patatin – pollen – raw potato – Sol-t-1

# Het Birt-Hogg-Dubésyndroom

M.B.A. van Doorn<sup>1</sup>, A.C. Houweling<sup>2</sup>, F.H. Menko<sup>3</sup>, Th.M. Starink<sup>4</sup>, mede namens de andere leden van de BHD-werkgroep

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Aios Klinische Genetica, afdeling Klinische Genetica, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. dr. M.B.A. van Doorn

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: [mba.vandoorn@vumc.nl](mailto:mba.vandoorn@vumc.nl)

## INLEIDING

Het familiair voorkomen van huidafwijkingen bestaande uit fibrofolliculomen, trichodiscomen en acrochordons werd voor het eerst beschreven door Birt, Hogg en Dubé in 1977.<sup>1</sup> Het naar deze auteurs vernoemde Birt-Hogg-Dubésyndroom (BHD) is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door kiembaanmutaties in het folliculine (*FLCN*)-gen. Het *FLCN*-gen codeert voor een eiwit genaamd folliculine. De functie van dit eiwit is nog niet geheel opgehelderd maar recent onderzoek suggereert een belangrijke rol als tumorsuppressor door interactie met het mTOR (*mammalian target of rapamycin*) pathway.<sup>2</sup> Patiënten met BHD worden geboren met een heterozygote mutatie in het *FLCN*-gen. Gedurende het leven kunnen mutaties optreden in het (gezonde) allel op het homologe chromosoom met als gevolg het volledig verdwijnen van folliculine expressie in een subset van cellen. Dit kan vervolgens (door het wegvallen van de gesuggereerde tumorsuppressorfunctie) leiden tot ongecontroleerde celdeling en dus het ontstaan van neoplasmata. Dit mechanisme wordt in de Angelsaksische literatuur ook wel aangeduid als *loss of heterozygosity* en wordt frequent aangetoond in met BHD geassocieerde niercelkanker.<sup>3</sup>

Klinisch wordt het BHD-syndroom gekenmerkt door multipale bleke papels (fibrofolliculomen) in het gelaat, niercelcarcinoom en longcysten met soms pneumothorax als gevolg.<sup>4</sup> Op dit moment zijn er wereldwijd ongeveer 200 BHD-families beschreven

met pathogene *FLCN*-mutaties.<sup>4</sup> Het betreft voornamelijk frameshift- en nonsensemutaties die leiden tot een niet-functioneel eiwit. Tot dusver is *FLCN* het enige bekende gen dat een rol speelt bij het BHD-syndroom.

In het VUmc is een interdisciplinaire werkgroep samengesteld die zowel de diagnostiek als onderzoeksprojecten in het kader van BHD coördineert. In dit kader worden alle gegevens met betrekking tot BHD verzameld in een database waarin inmiddels meer dan zestig families (verwezen wegens mogelijke BHD) zijn opgenomen. In meer dan dertig families is de diagnose BHD vastgesteld. Voorts is er een webpagina beschikbaar met uitgebreide achtergrondinformatie voor artsen en BHD-patiënten: (<http://www.vumc.nl>).

## KLINIEK

Huidafwijkingen zijn doorgaans de eerste manifestatie van BHD. Patiënten kunnen zich echter ook presenteren met pneumothorax of niercelkanker<sup>4</sup> die bij een minderheid van de patiënten voorkomen. De huidafwijkingen ontstaan meestal na het 20<sup>e</sup> levensjaar en worden gekenmerkt door multipale bleke papels, voornamelijk op de neus en wangen (figuur 1). Daarnaast zijn er vaak huidafwijkingen in de hals, nek en soms op de oorschelpen en romp. Echter, bij ongeveer 20% van de volwassen *FLCN*-mutatiedragers zijn er geen of nauwelijks zichtbare huidafwijkingen.<sup>4</sup> De differentiële diagnose van BHD omvat andere ziektebeelden gekenmerkt door multipale gladde papels in het gelaat zoals (familiaire) multipale discoïde fibromen, tubereuze sclerose (multipale angiofibromen), endocriene neoplasie type 1, coudensyndroom (multipale trichilemmomen en sclerotische fibromen), multipale tricho-epitheliomen, basaloïd folliculair hamartomensyndroom, gegeneraliseerde haarfollikelhamartomen en mogelijk ook het Muir-Torresyndroom en syringomen.<sup>5</sup>

De benigne haarfollikeltumortjes (fibrofolliculomen) worden histologisch gekenmerkt door een toename van het perifolliculaire bindweefsel en een epitheliale component van anastomoserende uitlopers van follikelepitheel die uitgaan van een gedilateerde haarfollikel (figuur 2). Birt et al.<sup>1</sup> beschreven fibrofolliculomen, trichodiscomen en acrochordons als een triade van huidafwijkingen die BHD kenmerken. Op dit moment worden de fibrofolliculomen en trichodiscomen beschouwd als huidafwijkingen binnen één morfologisch spectrum. Verschillen in aansnijden

van het weefsel voor histologisch onderzoek liggen waarschijnlijk ten grondslag aan de initiële beschrijving door Birt, Hogg en Dubé van fibrofolliculomen en trichodiscomen als afzonderlijke entiteiten binnen het syndroom (zie ook artikel door Starink et al. in dit tijdschrift). Acrochordons, of *skin tags*, worden frequent gezien in de algemene bevolking en vormen daarom geen onderdeel (meer) van het BHD-syndroom. Bij twijfel over de diagnose is het raadzaam de casus voor te leggen aan een dermatoloog dan wel patholoog met specifieke ervaring op dit gebied, of de patiënt te verwijzen naar de BHD-werkgroep.

#### De nieren

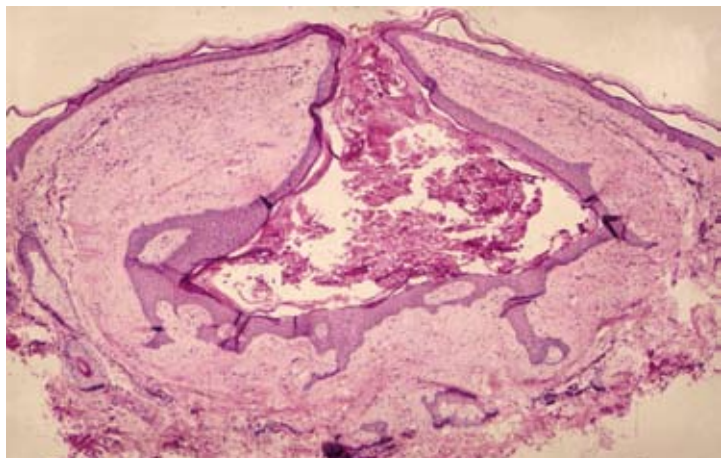
De meest bedreigende complicatie van BHD is niercelkanker. Pavlovich et al.<sup>6</sup> vonden bij 34 van de 124 onderzochte BHD-patiënten (27%) niertumoren bij een gemiddelde leeftijd van 50,4 jaar (spreiding: 31-74 jaar). Zbar et al.<sup>7</sup> vonden een zevenmaal verhoogd risico op het krijgen van niercelkanker bij BHD-patiënten. Binnen onze groep patiënten met een aangetoonde *FLCN*-mutatie is het risico op het ontstaan van niercelcarcinoom voor het 70e levensjaar ongeveer 30%. Daarbij moet echter rekening worden gehouden met mogelijke vertekening door selectie van patiënten die DNA-diagnostiek ondergaan. Het is mogelijk dat in families waarin niertumoren voorkomen, meer mensen DNA-onderzoek laten verrichten. Het chromofobe type niercelkanker en een mengpatroon van het chromofobe en oncocytair type niercelkanker zijn de typische verschijningsvormen van BHD. Deze tumoren zijn veelal multifocaal en bilateraal aanwezig,<sup>6</sup> met duidelijke implicaties voor de behandeling hiervan.

#### De longen

Meer dan 80% van de volwassen BHD-patiënten heeft multipale longcysten die aantoonbaar zijn met CT-onderzoek. In tegenstelling tot de sporadisch voorkomende primaire pneumothorax waarbij longcysten met name apicaal worden gezien, worden de longcysten bij BHD meestal in de basale longgebieden gezien.<sup>8</sup> Het longparenchym is over het algemeen normaal en ondanks de aanwezigheid van multipale longcysten is de longfunctie meestal niet verminderd.<sup>8</sup> Zbar et al. vonden een vijftigmaal verhoogd risico op pneumothorax bij BHD-patiënten, een complicatie die zeer waarschijnlijk optreedt ten gevolge van de aanwezigheid van de longcysten.<sup>7</sup> Een groot onderzoek met BHD-patiënten toonde een prevalentie van 2,4% voor pneumothorax met een eerste optreden op gemiddeld 38-jarige leeftijd (spreiding 22-71 jaar).<sup>8</sup> Binnen onze groep *FLCN*-mutatiedragers is de penetrantie voor pneumothorax tot de leeftijd van 70 jaar rond de 35%, waarbij rekening moet worden gehouden met overschatting van het risico door selectie. Sommige patiënten hebben een eenmalige episode van pneumothorax, maar herhaaldelijke episodes komen vaker voor.<sup>8</sup> Hoewel er geen duidelijke indicatie is voor routine-CT-onderzoek van de longen bij BHD-patiënten, kan het aantonen van multipale longcysten de diagnose wel ondersteunen.



Figuur 1. Klinisch beeld van fibrofolliculomen; multipale bleke papels in het gelaat met soms centrale comedoachtige openingen.



Figuur 2. Histologisch beeld van een fibrofolliculoom; centraal een laesie met toename van het perifolliculaire bindweefsel en een epitheliale component van (anastomoserende) uitlopers van follikelepithel die uitgaan van een gedilateerde haarfollikel.

#### Overige klinische bevindingen

Naast niercelkanker zijn verschillende andere tumoren gerapporteerd in families met BHD. Op dit moment is echter voor geen van deze andere benigne en maligne tumoren een causaal verband met BHD aangetoond. In 1975 werd door Hornstein en Knickenberg het voorkomen van een combinatie van multipale perifolliculaire fibromen (een andere laesie binnen het spectrum van fibrofolliculomen) en colorectale poliepen beschreven.<sup>9</sup> Het Hornstein-Knickenbergsyndroom wordt op dit moment

gelijkgesteld aan het BHD-syndroom, maar of BHD geassocieerd is met een verhoogde kans op colorectaal adenoom en carcinoom is onduidelijk.

### CRITERIA VOOR DIAGNOSE BHD

Wanneer de (soms onverwachte) histologische diagnose fibrofolliculoom wordt gesteld en er sprake is van multipale laesies, is het van groot belang zowel de medische voorgeschiedenis (pneumothorax, niercelcarcinoom) als de familieanamnese (huidafwijkingen passend bij BHD, pneumothorax en niercelcarcinoom) nauwkeurig uit te vragen om de diagnose BHD op klinische gronden te kunnen stellen. De diagnostische criteria voor BHD staan vermeld in tabel 1.

### BEHANDELING

#### De huid

De behandeling van de fibrofolliculomen is van belang vanwege de psychische implicaties die het hebben van multipale huidafwijkingen in het gelaat met zich mee kan brengen. De behandelingsmogelijkheden zijn op dit moment echter beperkt. Verschillende casereports rapporteren een tijdelijke cosmetische verbetering door toepassing van ablatieve technieken zoals erbium:YAG- of CO<sub>2</sub>-laserbehandeling.<sup>10</sup> Daarnaast kunnen curettage, shave en elektrocoagulatietechnieken succesvol worden toegepast.<sup>11</sup> Thans wordt ook onderzoek gedaan naar het effect van lokale behandeling met rapamycine (een mTor antagonist) op de huidafwijkingen.

#### De nieren

Vanwege het verhoogde risico op niercelkanker is er voor patiënten met een *FLCN*-kiembaanmutatie en voor patiënten in families met klinische tekenen van BHD maar zonder aangetoonde *FLCN*-mutatie een indicatie voor regelmatig screenend onderzoek naar niertumoren. Op dit moment zijn er geen algemeen geaccepteerde richtlijnen voor het onderzoek naar niertumoren bij BHD; er is geen consensus over de optimale leeftijd om te starten met het screeningsonderzoek, de onderzoeksmethode en het tijdsinterval tussen de onderzoeksprocedures. Binnen onze werkgroep wordt vanaf de leeftijd van 20 jaar gestart met een MRI-scan en echografie van de nieren en vervolgens wordt jaarlijkse follow-up met echografie geadviseerd. MRI-scanning van de nieren lijkt op dit moment de beste screeningsmethode, met hoge sensitiviteit en zonder stralingsbelasting. Deze methode is echter niet in alle klinische centra voorhanden. Als alternatief kan ons inziens echter ook goed worden gekozen voor echografie, een techniek die in nagenoeg alle klinische centra aanwezig is. Als niercelkanker wordt gediagnosticeerd, zal stagering worden uitgevoerd via de standaardprocedures.<sup>12</sup> Behandeling van tumoren groter dan 3 cm in diameter bestaat, indien technisch mogelijk, uit een nefronsparende operatie (open of laparoscopische partiële nefrectomie), uitgevoerd door een expert op dit gebied. Minimaal invasieve nefronsparende tech-

Majorcriteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ten minste vijf fibrofolliculomen of trichodiscomen, waarvan ten minste één laesie met histologische bevestiging, ontstaan op volwassen leeftijd</li> <li>- Pathogene <i>FLCN</i>-kiembaanmutatie</li> </ul>
Minorcriteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multipale longcysten: bilaterale basaal gelegen longcysten zonder duidelijk aanwijsbare andere oorzaak, met of zonder spontane primaire pneumothorax</li> <li>- Niercelkanker: ontstaan op jonge leeftijd (&lt; 50 jaar) of multipale multifocale of bilaterale niercelkanker, of niercelkanker met gemengd chromofobe en oncocyttaire histologie</li> <li>- Een eerstegraads familielid met BHD</li> </ul>

Tabel 1. Diagnostische criteria voor Birt-Hogg-Dubésyndroom. Patiënten moeten voldoen aan één majorcriterium of twee minorcriteria voor de diagnose BHD.

nieken zoals cryoablatie en radiofrequente ablatie worden op dit moment nog onderzocht.<sup>13</sup>

#### De longen

Blootstelling aan grote omgevingsdrukverschillen kan een pneumothorax uitlokken bij BHD-patiënten.<sup>4</sup> BHD-patiënten met een hoger risico op grote drukverschillen, zoals piloten en diepzeeduikers, wordt aangeraden zich te wenden tot een longarts voor specifieke adviezen.<sup>4</sup> Op dit moment is er geen bewijs dat BHD-patiënten in het algemeen het reizen per vliegtuig moet worden ontraden.<sup>4</sup> Voordat operaties onder algehele anesthesie worden uitgevoerd moet de evaluatie van longafwijkingen door middel van een CT-onderzoek worden overwogen.<sup>4</sup> De behandeling van sporadische primaire pneumothorax en pneumothorax bij BHD-patiënten is vergelijkbaar. Verwijzing naar een centrum met speciale expertise kan geïndiceerd zijn als er sprake is van herhaaldelijk optredende pneumothorax of bij speciale indicaties zoals regelmatig reizen per vliegtuig. Roken is een belangrijke risicofactor voor zowel spontane pneumothorax als niercelkanker. Hoewel er op dit moment beperkte kennis bestaat over roken en het risico op pneumothorax en niercelkanker bij BHD,<sup>8,14</sup> zou roken dit risico mogelijk eerder kunnen verhogen en dit moet daarom sterk worden ontraden.

### LITERATUUR

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977;113:1674-77.
2. Inoki K, Corradetti MN, Guan K-L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nature Genet.* 2005;37:19-24.
3. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the Genes for Kidney Cancer: Opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6715-679s.
4. Menko FH, Steensel MA van, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10:1199-206.
5. Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-

- Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:698-705.
6. Pavlovich CP, Walther MM, Eyley RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1542-52.
  7. Zbar B, Alvard WG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:393-400.
  8. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1044-53.
  9. Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon—a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. *Arch Dermatol Res.* 1975;253:161-75.
  10. Gambichler T, Wolter M, Altmeyer P, Hoffman K. Treatment of Birt-Hogg-Dubé syndrome with erbium: YAG laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:856-8.
  11. Farrant PB, Emerson R. Hyfreccation and curretage as a treatment for fibrofolliculo-mas in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Dermatol Surg.* 2007;33:1287-8.
  12. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *Am J Roentgenol.* 2008;191:1220-32.
  13. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999;161:1475-79.
  14. Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES, et al. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2007;132:679-84.

### SAMENVATTING

Het Birt-Hogg-Dubésyndroom (BHD) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening die klinisch wordt gekenmerkt door fibrofolliculomen, longcysten, spontane pneumothorax en niercelkanker. De aandoening wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het *FLCN*-gen, dat codeert voor folliculine, een eiwit waarvan de functie op dit moment nog niet geheel is opgehelderd. Patiënten kunnen zich presenteren met huidafwijkingen, maar ook met pneumothorax of niercelkanker. Preventieve maatregelen zijn vooral gericht op de vroege detectie en behandeling van niercelkanker.

### TREFWOORDEN

BHD – *FLCN* – folliculine – niercelcarcinoom – pneumothorax – fibrofolliculomen

### SUMMARY

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is an autosomal dominant condition characterised clinically by fibrofolliculomas, pulmonary cysts, spontaneous pneumothorax and renal cancer. The condition is caused by germline mutations in the *FLCN* gene, which encodes folliculin; the function of this protein is largely unknown. Patients can present with skin signs and also with pneumothorax or renal cancer. Preventive measures are aimed mainly at early detection and treatment of renal cancer.

### KEYWORDS

BHD – *FLCN* – folliculin – renal cell carcinoma – pneumothorax – fibrofolliculoma

# Familiaire multipele discoïde fibromen: een dubbelganger van het Birt-Hogg-Dubé-syndroom, niet gekoppeld aan het *FLCN*-locus

Th.M. Starink<sup>1</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>2</sup>, E.H. Jaspars<sup>3</sup>, A.C. Houweling<sup>4</sup>, Q. Waisfisz<sup>4</sup>, F.H. Menko<sup>4</sup>,  
mede namens de andere leden van de BHD-werkgroep

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>4</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. prof. dr. Th.M. Starink

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: thm.starink@vumc.nl

In 1985 beschreven wij een familie met familiale multipele trichodiscomen (OMIM 190340) en stelden dat de aandoening klinisch en histologisch verschilt van het Birt-Hogg-Dubé-syndroom (BHD, OMIM # 135150). BHD wordt gekenmerkt door multipele fibrofolliculomen/trichodiscomen, longcysten, kans op pneumothorax en niercarcinomen, en berust op kiembaanmutaties in het *FLCN*-gen. In de literatuur worden, in tegenstelling tot wat wij eerder beschreven, familiale multipele trichodiscomen gelijkgesteld aan het BHD-syndroom. Daaraan ligt een misvatting over het voorkomen van 'echte' trichodiscomen bij BHD ten grondslag. Om verdere verwarring te voorkomen en de verschillen met BHD te benadrukken, hebben wij de laesies en de aandoening die wij in 1985 beschreven hernoemd tot discoïde fibromen, respectievelijk familiale multipele discoïde fibromen (FMDF).



Figuur 1. Bleke fibreuze papels met teleangiëctasieën op de linker oorschelp.

Wij bestudeerden acht nieuwe families met familiale multipele discoïde fibromen. Bij zeven families werd onderzoek naar mutaties in het *FLCN*-gen gedaan en bij twee families werd segregatieanalyse verricht met polymorfe DNA-markers in en rond

het *FLCN*-locus om eventuele betrokkenheid van dit locus te onderzoeken.

Patiënten met familiale multipale discoïde fibromen hebben, net als bij BHD, bleke fibreuze papels in het gelaat. Bij familiale multipale discoïde fibromen treden de laesies op jongere leeftijd op en zijn de oorschelpen sterk aangedaan in tegenstelling tot bij BHD. Histologisch worden bij FMDF uitsluitend discoïde fibromen gezien zonder inductie van follikel-epitheelveranderingen. Er werden geen pathogene mutaties van het *FLCN*-gen gevonden en bij segregatieanalyse kon betrokkenheid van het *FLCN*-locus worden uitgesloten. Bij geen van de patiënten werden mogelijk gerelateerde interne afwijkingen of carcinomen gevonden.

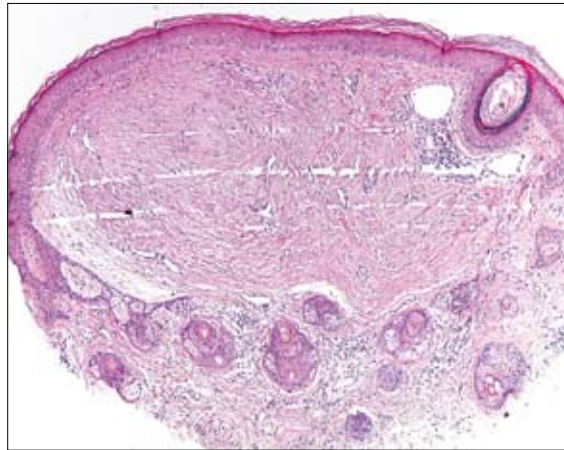
Wij concluderen dat onze nieuwe bevindingen onomstotelijk aantonen dat het bij familiale multipale discoïde fibromen om een andere aandoening gaat dan BHD en dat beide aandoeningen op grond van goed klinisch en histologisch onderzoek (en eventueel bevestigend genetisch onderzoek) onderscheiden kunnen worden.

#### SAMENVATTING

Kort na de eerste beschrijving van het Birt-Hogg-Dubésyndroom (BHD) werd door ons al gesteld dat het bij familiale multipale trichodiscomen om een andere aandoening gaat. Wij bestudeerden acht nieuwe families en hernoemden de aandoening tot familiale multipale discoïde fibromen (FMDF) om de verschillen met BHD te benadrukken. FMDF wordt gekenmerkt door het al op jonge(re) leeftijd ontstaan van huidlaesies, het sterk aangedaan zijn van de oorschelpen en (op microscopisch niveau) discoïde fibromen zonder follikel-epitheelveranderingen. Er werden geen mogelijk gerelateerde interne afwijkingen of pathogene mutaties van het *FLCN*-gen gevonden en bij segregatieanalyse kon betrokkenheid van het *FLCN*-gen worden uitgesloten.

#### TREFWOORDEN

discoïd fibroom – trichodiscoom – Birt-Hogg-Dubésyndroom – *FLCN*



Figuur 2. Discoïd fibroom (HE 50x).

#### LITERATUUR

1. Starink TM, Kisch LS, Meijer CJLM. Familial multiple trichodiscomas. A clinicopathologic study. *Arch Dermatol* 1985;121:888-91.
2. Starink ThM, Houweling AC, Doorn MBA van, Leter EM, Jaspars EH, Moorselaar JA van, et al. Familial multiple discol fibromas: a lookalike of Birt-Hogg-Dubé syndrome not linked to the *FLCN* locus. *JAAD* (geaccepteerd voor publicatie).

#### SUMMARY

Previously, we proposed that familial multiple trichodiscomas is distinct from Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD). We now studied the cutaneous findings in eight additional families and renamed the condition familial multiple discol fibroma (FMDF) to emphasize the distinction from BHD. FMDF is characterized by early age of onset, prominent involvement of the pinnae and typical discol fibromas without the follicular epithelial component seen in the fibrofolliculoma/trichodiscoma spectrum of BHD. Associated internal abnormalities and *FLCN* germline mutations are absent and using segregation analysis we could exclude involvement of the *FLCN* locus.

#### KEYWORDS

discol fibroma – trichodiscoma – Birt-Hogg-Dubé syndrome – *FLCN*

# Twee bijzondere uitingsvormen van de ziekte van Lyme

J. de Rooij<sup>1</sup>, S. Neve<sup>1,2</sup>, T.J. Stoof<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Westfriesgasthuis, Hoorn

<sup>3</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentie adres:

Mw. drs. J. de Rooij

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: j.derooij@vumc.nl

## INLEIDING

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door een infectie met *Borrelia burgdorferi* (*sensu lato*), een spirocheet die door ixodesteken wordt overgedragen. Er bestaan drie voor de mens pathogene species: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* en *B. afzelii*. De eerste klinische presentatie is een typisch, annulair uitbreidend lokaal erytheem (erythema chronicum migrans), dat zich meestal één tot acht weken na de tekenbeet openbaart, gevolgd door neurologische, reumatologische of cardiale symptomen als uiting van vroege gedissemineerde ziekte. Late uitingen van de ziekte (maanden tot jaren) bestaan uit neurologische symptomen, artritis en met name in Europa, een cutane manifestatie in de vorm van acrodermatitis chronica atrophicans.<sup>1,2</sup> Er wordt een patiënt gepresenteerd met klachten lijkend op het complex regionaal pijnsyndroom<sup>3</sup> en een patiënt met een oculaire myositis<sup>4,5</sup> als bijzondere uitingsvormen van de ziekte van Lyme.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

#### Anamnese

Een 76-jarige vrouw werd door de pijnpoli naar ons verwezen in verband met sinds 2005 bestaande onbegrepen pijnklachten en blauwrode verkleuring van de linkerknie en -enkel. De klachten waren ontstaan na het strippen van de vena saphena magna (VSM) en een convolutectomie links in verband met chronisch veneuze insufficiëntie. Aanvullend onderzoek verricht door de dermatoloog, (vaat/orthopedisch) chirurg en pijnpolikliniek elders leverden geen diagnose op;

wel werd de mogelijkheid van een complex regionaal pijnsyndroom overwogen. Patiënte was voor een derde mening naar de pijnpoli van het VUmc verwezen. Aanvankelijk werd daar ook gedacht aan een complex regionaal pijnsyndroom vanwege de pijn, roodheid, warmte en zwelling in combinatie met het strippen van de VSM als luxerend moment. Er werd gestart met desoxymethylsulfoxidezalf lokaal en n-acetylcysteïne en nortriptyline systemisch. Gezien het persisterende karakter van de klachten ondanks therapie en de twijfel over de diagnose vanwege de huidafwijkingen werd zij uiteindelijk naar onze polikliniek verwezen. Bij navraag vertelde patiënte veel in de natuur te zijn, maar zij kon zich geen tekenbeet herinneren.

#### Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de strekzijde van de linkerknie en -voet, doorlopend naar de tenen werd een onscherp begrensde livide, paarsblauwe macula van de huid gezien met plaatselijk een atrofisch, rimpelig aspect (figuur 1).



Figuur 1. Lividekleurige huid met atrofisch rimpelig aspect, passend bij acrodermatitis chronica atrophicans.



*Histologisch onderzoek*

Het huidbiopt toonde een atrofische epidermis en hyperkeratose met een deels perivasculair, deels diffuus inflammatoir infiltraat van de papillaire en reticulaire dermis. Er werden geen plasmacellen gezien. Het beeld was niet specifiek, maar kon passen bij acrodermatitis chronica atrophicans.

*Laboratoriumonderzoek*

Serologisch onderzoek toonde antilichamen tegen *B. burgdorferi* aan (ELISA); dit werd bevestigd door western blotting (positief voor IgG) en met behulp van PCR-onderzoek van een huidbiopt werd de borrelia-infectie in de huid zelf aangetoond.

*Diagnose*

Gezien het klinische beeld in combinatie met een positieve serologie (ELISA, western blotting) en positief PCR-onderzoek voor *B. burgdorferi* werd de diagnose acrodermatitis chronica atrophicans (ACA, ziekte van Pick-Herxheimer) gesteld.

*Therapie en beloop*

Patiënte werd volgens de richtlijn behandeld met tweemaal daags 100 mg doxycycline gedurende dertig dagen, waarna er duidelijk vermindering van de pijnklachten optrad.<sup>6</sup> De verkleuring van de huid bleef vrijwel onveranderd.

Omdat patiënte last had van hoofdpijn en zij in het verleden een episode van pijnscheuten in de benen had gehad, werd zij verwezen naar de neuroloog en kon een neuroborreliose door middel van een lumbaalpunctie worden uitgesloten.

**Casus 2***Anamnese*

Een 29-jarige vrouw werd naar de polikliniek dermatologie verwezen in verband met een zich annulair uitbreidend erytheem ter plaatse van de rechterknie dat ontstaan was na behandeling met een stootkuur prednisolon in verband met een idiopathische orbitale myositis, waarvoor zij onder behandeling was bij de oogarts. Enkele weken eerder presenteerde zij zich met pijnklachten in het linkeroog en dubbelzien. Een MRI van de orbita toonde een verdikte m. rectus superior en ontsteking van het vetweefsel, passend bij een oculaire myositis. Voorts had patiënte vier maanden eerder een zoals boven beschreven huidafwijking aan de rechter enkel opgemerkt die zich in acht weken naar de kuit had uitgebreid en vervolgens zonder behandeling was verdwenen. Patiënte meldde bij navraag vier maanden voorafgaand aan deze huidafwijking te zijn gebeten door een teek.

*Dermatologisch onderzoek*

Op het rechterbeen ter plaatse van de knie werd een ongeveer 20 cm groot ringvormig erytheem gezien (figuur 2). De foto die patiënte toonde, liet een identiek ringvormig erytheem zien van ongeveer 15 cm rond de enkel (figuur 3).



Figuur 2. Annulair erytheem rond de knie passend bij erythema chronicum migrans.



Figuur 3. Annulair erytheem rond de enkel, passend bij erythema chronicum migrans. (foto door patiënt zelf gemaakt)

*Histologisch onderzoek*

Er werd een huidbiopt van de erythemateuze rand genomen en dit toonde een niet-specifiek perivasculair infiltraat.

*Laboratoriumonderzoek*

Serologisch onderzoek toonde antilichamen tegen *B. burgdorferi* aan (ELISA); dit werd bevestigd door western blotting (positief voor IgG en IgM). Het PCR-onderzoek voor *B. burgdorferi* van het huidbiopt was positief.

*Diagnose*

Er was sprake van de ziekte van Lyme met een opvlamming van het erythema chronicum migrans tijdens behandeling met prednisolon voor de oculaire myositis.

*Therapie en beloop*

Patiënte werd volgens de richtlijn behandeld met tweemaal daags 100 mg doxycycline gedurende dertig dagen, waarop alle (huid)afwijkingen verdwenen. Ter uitsluiting van neuroborreliose werd een lumbaalpunctie verricht, waarbij in de liquor geen aanwijzingen werden gevonden voor neuroborreliose.

**BESPREKING**

Bij ongeveer 80% van alle gevallen van lymeborreliose is de huid betrokken. De drie karakteristieke huidafwijkingen zijn: erythema chronicum migrans (ECM), het borrelielymfocytoom en acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), die elk in een ander stadium van de ziekte optreden.<sup>2</sup>

Erythema chronicum migrans is een karakteristieke cutane manifestatie van het vroege stadium van lymeborreliose en treedt op bij 60-90% van de patiënten. Het komt voornamelijk voor ter plaatse van de oksels, schouders, liezen, nates, knieholten en kuiten. Het begint als een zich rond de insteekopening uitbreidende rode, soms blauwrode macula of ring, met centrale verbleking, die tot 50 cm groot kan worden en dan spontaan in enkele weken tot maanden verdwijnt. In het acute stadium kan ECM gepaard gaan met koorts, hoofdpijn, moeheid, lusteloosheid, myalgieën, een stijve nek, voorbijgaande artritis, keelpijn, gastro-intestinale klachten en vergrote liesklieren.<sup>1,2,7</sup>

In Europa is de veroorzaker van ECM voornamelijk *B. afzelii*, gevolgd door *B. garinii* en *B. burgdorferi sensu stricto*. In de VS komt vrijwel alleen *B. burgdorferi sensu stricto* voor en wordt ECM dan ook door deze spirocheet veroorzaakt.<sup>2</sup>

Acrodermatitis chronica atrophicans is een chronische ontsteking en atrofie van de huid die voorkomt in het late (derde) stadium van lymeborreliose. Het wordt voornamelijk bij oudere patiënten gezien, met name bij vrouwen, op de strekzijde van de distale extremiteiten zoals de onderbenen en de voeten. Bij 10-20 % van de patiënten wordt het enkele maanden tot jaren eerder voorafgegaan door ECM op dezelfde locatie. Het begint met diffuus of lokaal erytheem met oedeem, waarbij vaak gedacht wordt aan veneuze insufficiëntie, lymfoedeem of tromboflebitis. Na weken tot maanden ontstaat atrofie, die zich kenmerkt door een sigarettenpapierachtige huid en het verdwijnen van de adnexus; soms is er sprake van hypopigmentatie. De meest voorkomende extracutane manifestatie van ACA is een perifere neuropathie, waarbij patiënten klagen over pijn, krampen, spierzwakte en een veranderde gevoeligheid van de huid.<sup>1,2,7</sup> Omdat de veroorzaker van ACA vrijwel altijd *B. afzelii* is, wordt deze cutane manifestatie van lymeborreliose vooral in Europa en niet in de VS gezien. Daar worden vooral extracutane symptomen gevonden (artritis en neurologische symptomen).<sup>2</sup> Serologisch onderzoek bij ECM is niet strikt geïndiceerd, omdat het in het vroege stadium (< 6-8 weken) nog negatief kan zijn en behandeling op basis van het klinische beeld plaatsvindt.<sup>6</sup>

Bij ACA wordt de diagnose gesteld op basis van de serologie (ELISA, gevolgd door western blotting), waar bij 100% van de patiënten een positieve IgG-titer en bij 25% van de patiënten een positieve IgM-titer wordt gevonden. Daarnaast is zowel in het vroege als late stadium PCR-onderzoek naar borreliainfectie in de huid een aangewezen diagnostisch instrument.<sup>2,7</sup>

Histologisch onderzoek is meestal niet diagnose-specifiek, maar kan de diagnose ondersteunen. Bij ECM wordt een perivascuair infiltraat gezien, bestaande uit lymfocyten, histiocyten en plasmacellen. Bij ACA wordt eenzelfde ontstekingsinfiltraat gezien met oedeem en bij progressie van de laesie atrofie van de epidermis, toename van fibroblasten en degeneratie van collageen en elastische vezels.<sup>2</sup> Ook bij onze patiënten toonde het histologisch onderzoek een niet-specifiek beeld; echter de PCR voor *B. burgdorferi* van het huidbiopt was in beide gevallen positief.

Wij presenteerden een tweetal patiënten met twee bijzondere uitingsvormen van lymeborreliose. In de eerste casus betrof het een patiënte met sinds jaren onbegrepen pijnklachten in het linkerbeen berustend op een ACA, waar aanvankelijk was gedacht aan het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS). Adequate behandeling van de ACA leidde snel tot vermindering en later zelfs tot geheel verdwijnen van de pijnklachten. De diagnose CRPS was onwaarschijnlijk gezien het ontbreken van voldoende criteria voor deze diagnose en gezien het klinische beeld.<sup>8</sup> Dat de klachten waren ontstaan na een operatie, berustte op toeval.

In de tweede casus was er sprake van de ziekte van Lyme met een opvlamming van het onbehandelde en eerder niet herkende ECM tijdens prednisolongebruik. Ook na een halfjaar was de PCR voor *B. burgdorferi* in de huid nog steeds positief, met opvlamming van de ECM. Daarnaast is het waarschijnlijk dat de oculaire myositis ook een gevolg is geweest van de (onbehandelde) borreliainfectie. Dit werd eerder in de literatuur beschreven.<sup>5,9</sup> Deze casus illustreert dan ook fraai het gedissemineerde karakter van de oorspronkelijk onbehandelde borreliainfectie.

Concluderend behoort de ziekte van Lyme thuis in de differentiaaldiagnose van huidafwijkingen in combinatie met (onbegrepen) pijnklachten lijkend op CRPS of in combinatie met een oculaire myositis.

**LITERATUUR**

1. Hengge UR, Taanappel A, Tryring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:489-500.
2. Müllegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol.* 2004;14:296-309.
3. Sibanc B, Lesnicar G. Complex Regional Pain Syndrome and Lyme Borreliosis: Two Different Diseases? *Infection.* 2002;30:396-399.
4. Holmgren AR, Matteson EL. Lyme myositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2697-700.

5. Nieto JC, Kim N, Lucarelli MJ. Dacryoadenitis and orbital myositis associated with Lyme disease. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1165-1166.
6. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Lyme-borreliose, 2004. Beschikbaar via: [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
7. Marques AR. Lyme disease: A review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:13-20.
8. Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen/ Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2006.
9. Nieto JC, Kim N, Lucarelli MJ. Dacryoadenitis and orbital myositis associated with Lyme disease. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1165-6.

### SAMENVATTING

Wij beschrijven twee patiënten bij wie de diagnose Lymeborreliose werd gesteld, maar die zich aanvankelijk met een andere diagnose presenteerden. In de eerste casus betrof het een 76-jarige vrouw met onbegrepen pijnklachten en huidafwijkingen van het linkerbeen als uiting van een niet herkende acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), waarbij aanvankelijk door de anesthesioloog werd gedacht aan een complex chronisch regionaal pijnsyndroom (CRPS). Omdat aan deze diagnose werd getwijfeld, werd patiënte naar ons doorgestuurd en werd door middel van kliniek, serologie en PCR-onderzoek van het huidbiopt de diagnose ACA gesteld. Behandeling met tweemaal daags 100 mg doxycycline gedurende dertig dagen resulteerde in een sterke vermindering van de pijnklachten.

In de tweede casus betrof het een 29-jarige vrouw met een oculaire myositis en dubbelzien bij een niet eerder herkende en onbehandelde erythema chronicum migrans (ECM). Er was sprake van een opvlamming van het onbehandelde ECM tijdens behandeling voor een oculaire myositis met prednisolon. De borrelia-infectie werd door middel van positieve serologie en PCR-onderzoek van het huidbiopt bevestigd. Patiënte werd behandeld met tweemaal daags 100 mg doxycycline gedurende dertig dagen.

### TREFWOORDEN

ziekte van Lyme – Lymeborreliose – *Borrelia burgdorferi* – acrodermatitis chronica atrophicans – erythema chronicum migrans – complex regionaal pijnsyndroom

### SUMMARY

We present two cases of Lyme borreliosis in which the patients presented with two unusual clinical manifestations of this disease.

The first case was a 76-year old woman who had unexplained pain for many years and skin changes in the left leg as a manifestation of a not earlier recognized acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). At first a complex regional pain syndrome (CRPS) was considered by the anesthesiologist, but because of ongoing complaints and doubts about the diagnosis, the patient was referred to our dermatologic outpatient clinic. Based on the clinical picture, serology and PCR of a biopsy sample, the diagnosis ACA was made. The patient was treated with doxycycline 100 mg twice daily for 30 days, resulting in a dramatic improvement of the pain.

The second patient was a 29-year old woman who had ocular myositis as a result of an earlier untreated Lyme's disease presenting as erythema chronicum migrans (ECM). The ECM reappeared during treatment with prednisolone for ocular myositis. The infection with *Borrelia* was confirmed by positive serology and PCR for *B. burgdorferi* in the skin lesion that was present at the same time as the ocular myositis. She was treated with doxycycline 100 mg twice daily for 30 days.

### KEYWORDS

Lyme borreliosis – *Borrelia burgdorferi* – acrodermatitis chronica atrophicans – erythema chronicum migrans – complex regional pain syndrome

### ERRATUM

In nummer 7 is bij dermatoscopie op pagina 388 per abuis een verkeerde auteur genoemd. In plaats van de heer Basdew heeft de heer E.A. Hamminga zijn bijdrage geleverd aan dit artikel. De heer Hamminga is aios dermatologie op de afdeling Dermatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum.

# Maladie de Morbihan

S.M. Franken<sup>1</sup>, S.M. Beukers<sup>2</sup>, M. Bleeker<sup>3</sup>, Th.M. Starink<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Westfriesgasthuis, Hoorn

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. S.M. Franken

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: s.franken@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 45-jarige man werd naar onze polikliniek verwezen via de oogarts vanwege sinds twee jaar bestaande puistjes op het voorhoofd en de slaap, die wisselend aanwezig waren. Hij was bij de oogarts bekend met een persisterende zwelling van de rechter orbita en de rechterzijde van het voorhoofd die sinds een jaar bestond. Herhaalde bipten van de oogartsen, waaronder een incisiebipt van de huid en subcutis lieten een beeld zien van een granulomateuze lymfangitis met oedeem, passend bij het syndroom van Melkerson Rosenthal.

Hij had nooit klachten gehad van een facialisparesis of zwelling van de lippen. Anamnestic werden geen aanknopingspunten voor de ziekte van Crohn gevonden.

### Dermatologisch onderzoek

Op het voorhoofd en de rechterslaap waren er erythematuze papulopustels. Er bestond tevens oedeem van het rechter onder- en bovenooglid en in mindere mate van het linker bovenooglid (figuur 1).



Figuur 1. Oedeem van het rechter onder- en bovenooglid en in mindere mate van het linker bovenooglid. Op de wangen en neus werden ook enkele teleangiëctasieën gezien.

### Histologisch onderzoek

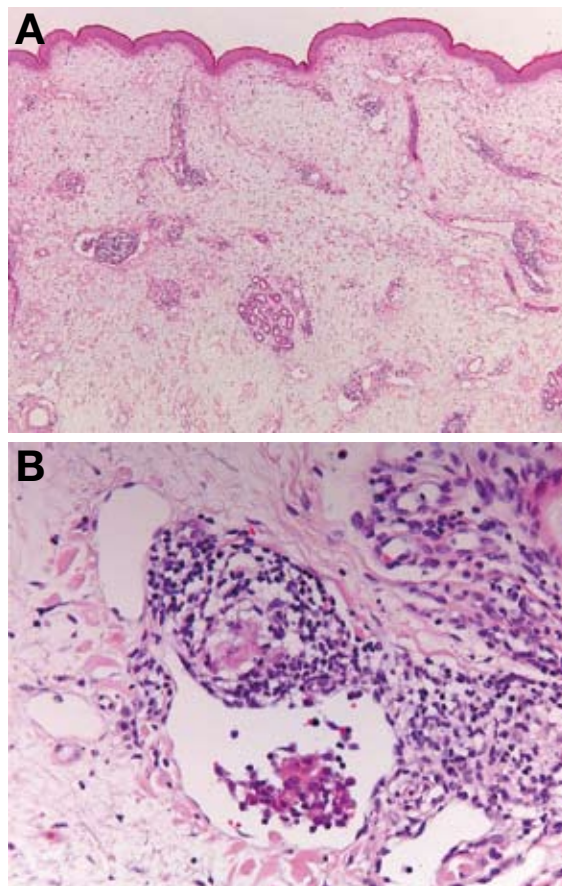
Een incisiebipt van de huid en subcutis door de oogarts toonde een oedemateuze huid met opvallend perilymfatisch gelegen, lymfohistiocytair ontstekingsinfiltraten met vorming van granulomen (figuur 2). Tevens waren er in het vaatlumen uitstulpende intralymfatisch gelegen granulomen aanwezig. Binnen de granulomen was er geen sprake van necrose of neutrofiële granulocyten. Er was geen lichaamsvreemd materiaal aanwezig.

### Diagnose

Gezien de combinatie van faciaal lymfoedeem bij een actieve rosacea, zonder duidelijke andere kenmerken voor het syndroom van Melkerson-Rosenthal, werd de diagnose maladie de Morbihan gesteld.

### Therapie en beloop

Patiënt werd behandeld met doxycycline 100 mg/d gedurende zes weken met goed effect op zowel de



Figuur 2. Histologisch onderzoek toonde een (A) oedemateuze dermis met opvallend perilymfatisch gelegen, lymfohistiocytair ontstekingsinfiltraten met vorming van granulomen (HE 10x). (B) Detail van een in het vaatlumen uitstulpende intralymfatisch gelegen granuloom (HE 25x).

papulopustels als de zwelling van het recheroog. Bij het staken van deze therapie namen de klachten langzaam toe, ondanks het tweemaal daags gebruik van metronidazolcrème. Bij het ter perse gaan van dit verslag werd overwogen te starten met een lage dosis isotretinoïne.

## BESPREKING

De maladië de Morbihan, ook wel rosacea-achtig lymfoedeem genoemd, werd voor het eerst beschreven door de Franse dermatoloog Robert Degos in 1957.<sup>1</sup> Het ziektebeeld is vernoemd naar de Zuid-Bretonse regio in Frankrijk waar het ziektebeeld voor het eerst werd beschreven.

Het ziektebeeld wordt gezien als een zeldzame complicatie van rosacea, waarbij persisterend lymfoedeem ontstaat in met name de bovenste helft van het gelaat.<sup>2</sup> Daarnaast kan het ook voorkomen bij acne vulgaris. Klinisch is er sprake van een niet-pijnlijke, oedemateuze zwelling, die zich vaak bilateraal manifesteert.

Differentieel diagnostisch kan bij dit ziektebeeld onder andere worden gedacht aan orofaciale granulomatose, sarcoïdose, syndroom van Melkerson-Rosenthal, angio-oedeem, dermatomyositis en schildklierandoeningen.

Bij de in de casus beschreven patiënt waren deze diagnoses minder waarschijnlijk gezien het klinische beeld, dan wel uitgesloten door aanvullend onderzoek. Omdat dit een relatief zeldzaam ziektebeeld betreft dat weinig bekendheid geniet buiten de dermatologie, is het belangrijk deze diagnose altijd te overwegen bij patiënten die zich presenteren met faciaal oedeem.

De pathogenese van dit persisterende lymfoedeem wordt veelal toegeschreven aan de chronische ontsteking die rosaceapatiënten hebben. Men denke hierbij aan afbraak van het elastine rond de lymfevaten, waardoor lymfe in de dermis kan lekken, of aan fibrose rondom de diepere lymfevaten van de huid. Het histologische beeld van de maladië de Morbihan is, gezien zijn zeldzaamheid, weinig beschreven. In de literatuur wordt een perifolliculair rondkernig ontstekingsinfiltraat (eventueel met reuscellen) gezien in combinatie met dermaal oedeem.<sup>3,4</sup>

In 2008 werden door Nagasaka et al. granulomen

beschreven die zodanig gelokaliseerd waren dat een comprimerend effect op de lymfevaten met afname van de afvoer goed voorstelbaar is.<sup>5</sup> Bij onze patiënt lijkt dit ook het geval te zijn.

De maladië de Morbihan kan verregaande gevolgen hebben voor patiënten. Zo kunnen de afwijkingen ernstige cosmetische bezwaren geven en kan het oedeem in ernstige gevallen zo sterk zijn dat er sprake is van functionele stoornissen met gezichtsveldbeperking. Behandeling van de ziekte is daarom van belang. Gezien de onduidelijke etiologie en pathogenese van de maladië de Morbihan is de behandeling gericht op het verminderen van het lymfoedeem door massage of manuele lymfedrainage en op het verminderen van de ontstekingsactiviteit van de rosacea. Er worden anekdotisch redelijke resultaten beschreven van systemische behandelingen met prednison, tetracycline, metronidazol en een combinatie van isotretinoïne en ketotifen of clofazimine. De klachten recidiveren echter vaak, waardoor in zeldzame gevallen chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is om te voorkomen dat er visusklachten optreden. Hier moet echter terughoudend mee worden omgegaan, aangezien het lymfoedeem na behandeling kan recidiveren en beschadiging van lymfevaten door de ingreep een verdere lymfeafvoerbelemmering kan veroorzaken.

## LITERATUUR

1. Degos R, Civatte J, Beuve-Méry M. Nouveau cas d'œdème érythémateux facial chronique. *Bull Soc Fr Dermatol Syph.* 1973;80:257.
2. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:346-8.
3. Marzano AV, Vezzoli P, Alessi E. Elephantoid oedema of the eyelids. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:459-62.
4. Lai TF, Leibovitch I, James C, et al. Rosacea lymphoedema of the eyelid. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:765-7.
5. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, et al. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epitheloid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:764-7.

## SAMENVATTING

Maladië de Morbihan is een weinig voorkomende complicatie van rosacea waarbij lymfoedeem van het gelaat optreedt. De pathogenese van de ziekte wordt vaak toegeschreven aan afvoerbelemmering van de lymfevaten door fibrosing door de chronische ontsteking van de huid. In deze casus wordt een patiënt beschreven die in de lymfevaten uitstulpende granulomen toont als waarschijnlijke oorzaak van maladië de Morbihan. Dit is slechts één keer eerder beschreven.

## TREFWOORDEN

maladië de Morbihan – faciaal lymfoedeem – rosacea

## SUMMARY

Maladië de Morbihan is a rare complication of rosacea. It is characterised by lymphoedema in the face. The pathogenesis of the disease is thought to be obstruction of lymphvessels, due to fibrosis caused by the chronic (rosaceous) inflammation of the skin. In this case report we present a patient with bulging granulomas in the lymphvessels as a plausible cause for the lymphoedema and thereby Maladië de Morbihan. This has, thusfar, only been described once.

## KEYWORDS

maladië de Morbihan – facial lymphedema – rosacea

# Livedo reticularis bij cholesterol-embolieën(syndroom)

M.B.A. van Doorn<sup>1</sup>, T.J. Stoof<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. dr. M.B.A. van Doorn

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: mba.vandoorn@vumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 74-jarige man werd in consult gezien op verzoek van de nefroloog wegens (sinds onbekende tijd bestaande) blauwrode, niet-pijnlijke huidafwijkingen aan de voorvoeten en tenen. Hij had sinds enkele dagen klachten van algehele malaise en laboratoriumonderzoek op de afdeling Spoedeisende hulp toonde het beeld van een acute nierinsufficiëntie. Hij werd zes weken voor het ontstaan van zijn klachten behandeld met plaatsing van een aortastent (EVAR-procedure: *endovascular aorta repair*) wegens een aneurysma van de infrarenale aorta.

### Lichamelijk onderzoek

Op de distale plantaire voorvoet en digiti beiderzijds (rechts meer dan links) werden livide erythemateuze maculae gezien in een reticulair patroon (figuur 1). De pulsaties van de a. tibialis posterior en a. dorsalis pedis beiderzijds waren intact; er was een normale *capillary refill* en geen calor.

### Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek (verricht op de afdeling Spoedeisende hulp) toonde de volgende waarden: creatinine: 601 mmol/l, ureum: 35,9 mmol/l, BSE: 70 mm/uur, leukocyten:  $8,4 \times 10^9/l$  met eo's van 0,59 en trombocyten van  $161 \times 10^9/l$ .

### Histologisch onderzoek

Een laesionaal huidbiopt toonde compacte hyperkeratose en normaal gestructureerde epidermis en dermis. In de dermis werd een kleine arterie gezien waarin zich enkele naaldvormige ruimten bevonden

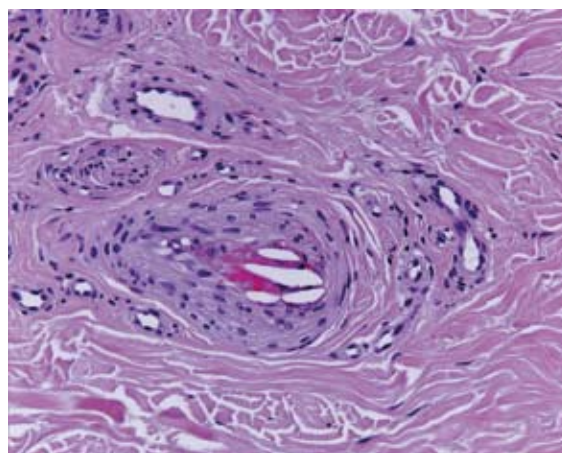
die het lumen occludeerden met daarnaast enige intimahyperplasie (figuur 2).

### Diagnose

Livedo reticularis bij cholesterol-embolieën(syndroom).



Figuur 1. Lividekleurige maculae in een reticulair patroon op de plantaire zijde van de voorvoet.



Figuur 2. Histologisch onderzoek toont in de dermis een arterietakje met naaldvormige, optisch lege ruimtes als gevolg van bij het fixeren opgeloste cholesterolkristallen (HE 20x).

## BESPREKING

Het cholesterolembolieënsyndroom (CES) is een complicatie van atherosclerose ten gevolge van cholesterolkristalembolisatie. Deze cholesterolkristallen vinden hun oorsprong in atheroomplaques van de grote arteriën en kunnen migreren naar verschillende organen zoals de huid, de nieren, het gastro-intestinale stelsel en centraal zenuwstelsel. Omdat de kristallen hydrofoob zijn en licht van gewicht, bewegen zij zich snel door de bloedvaten totdat ze vastlopen ter plaatse van arteriële bifurcaties, of door het smaller worden van het lumen. Zij occluderen dus meestal kleine perifere arteriën en veroorzaken lokale ischemie van het weefsel met orgaanschade als gevolg. CES komt met name voor bij patiënten ouder dan 60 jaar met twee of meer risicofactoren voor atherosclerose.<sup>1,2</sup> Hoewel het syndroom spontaan kan voorkomen, zijn er vaak één of meerdere uitlokkende factoren te onderscheiden, bijvoorbeeld vasculaire procedures (zoals bij onze patiënt), cardiale of aortachirurgie en behandeling met anticoagulantia of trombolytica. De latentieperiode (totdat er klinische verschijnselen ontstaan) kan variëren van enkele dagen tot maanden. In onze casus achtte de nefroloog acute nierinsufficiëntie op basis van cholesterol embolieën, ontstaan tijdens de EVAR-procedure en na uitsluiten van andere oorzaken, het meest waarschijnlijk. Tijdens het manipuleren bij de EVAR-procedure reiken de katheters vaak tot boven de aftakkingen van de nierarteriën. De nefroloog zocht steun voor deze waarschijnlijkheidsdiagnose in het huidbeeld, aangezien de embolieën zich ook naar perifeer verplaatsen, hierbij kleine arterietakjes kunnen afsluiten wat het reticulair vaatpatroon in de huid zou kunnen verklaren. Door het aantonen van cholesterolembolieën in een huidbiopt kan de patiënt een invasief nierbiopt worden bespaard. Huidafwijkingen worden in 35 tot 100% van de CES-gevallen gezien en zijn er vaak het eerste symptoom van. De huidafwijkingen zijn vrij variabel in presentatie met (symmetrische) livedo reticularis, acrocyanose, ulceraties, purpura tot ernstige been- en/of voetpijn en focale digitale ischemie (*blue toe syndrome*)<sup>3</sup> als mogelijke verschijningsvormen. De huidafwijkingen zijn vaak (maar niet altijd) pijnlijk en de perifere pulsaties zijn in het algemeen intact. Een verhoogde bezinking (BSE), eosinofilie, voorbijgaande stijgingen van creatinekinase, trombopenie en complementverbruik zijn vaak geassocieerde bevindingen, maar zijn niet altijd aanwezig. Het acute begin van een distaal livedo reticularisbeeld, zeker als er ook retiforme purpura zijn, moet doen denken aan cholesterol- of oxalaatembolieën. Oxalaatembolieën zijn zeldzaam en histologisch te herkennen als dubbelbrekende geel-bruine kristaldeposities in en rond de vaten diep dermaal of subcutaan. Verder bestaat de differentiaaldiagnose uit vasculitiden (nieren en huid aangedaan) en endo-

carditis. Ook perniones kan worden overwogen.<sup>4</sup> Een laesionaal huidbiopt (van het bleke deel) is in 92% diagnostisch waarbij het van belang is voldoende diep te biopteren (tot de mid-/diepe dermis). Vriescoupees tonen dubbelbrekende cholesterolkristallen en in de schulzkleuring ziet men blauwgroen gekleurde kristallen.<sup>5</sup> Echter, in gefixeerd materiaal worden de cholesterolkristallen tijdens de bewerking opgelost en resteert het negatief in de vorm van naaldvormige, optisch lege ruimtes (figuur 2). Het syndroom is geassocieerd met een zeer hoge mortaliteit (tot 80%).<sup>1,2</sup> De prognose is afhankelijk van de mate van orgaanschade en de ernst van de onderliggende vasculaire aandoening. Behandeling met acetylsalicylzuur lijkt een gunstig effect te hebben en bij patiënten met aortale atherosclerose werd regressie van de plaquegrootte in de aorta gezien na behandeling met statines.<sup>6</sup> Aanvullende behandeling bestaat uit ondersteunende maatregelen zoals hydreren, antihypertensieve therapie, nierdialyse en waar mogelijk het discontinueren van anticoagulantia.<sup>7</sup> De patiënt uit onze casus moest langdurig worden gedialyseerd; na anderhalf jaar trad spontaan herstel op van de nierfunctie en kon de dialyse worden gestaakt. Samenvattend dient bij alle patiënten met de klassieke trias van distale livedo reticularis, acuut nierfalen en eosinofilie gezocht te worden naar cholesterolembolieën. Een invasieve vasculaire procedure dan wel behandeling met anticoagulantia of trombolytica in de maanden voorafgaand aan het ontstaan van de symptomen is een belangrijke clue voor deze diagnose.

## LITERATUUR

1. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology*. 1987;38:769-84.
2. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, Schelper RL, Robinson RA. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med*. 1987;82:1233-7.
3. Nijhof IS, Majoie IM, Dijkhorst-Oei LT, Bousema MT. Blue toe syndrome; a sign of end-arterial occlusion. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1261-7.
4. Peat DS, Mathieson PW. Cholesterol emboli may mimic systemic vasculitis. *BMJ*. 1996;313:546-54.
5. Pennington M, Yeager J, Skelton H, Smith KJ. Cholesterol embolization syndrome: cutaneous histopathological features and the variable onset of symptoms in patients with different risk factors. *Br J Dermatol*. 2002;146:511-7.
6. Sharifkazemi MB, Zamirian M, Aslani A. Blue toe syndrome. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)*. 2007;8:975-6.
7. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:840-50.

**SAMENVATTING**

Een 74-jarige man met klachten van algehele malaise bij acute nierinsufficiëntie e.c.i. werd verwezen in verband met sinds onbekende tijd bestaande livide maculae in een reticulair patroon op de voorvoeten en tenen. Zes weken voor het ontstaan van zijn klachten werd bij behandeld met een *endovascular aorta repair* (EVAR) procedure. Een laesioneel huidbiopt toonde het beeld van cholesterolembolieën. Het cholesterolembolieën-syndroom (CES) is een complicatie van atherosclerose ten gevolge van cholesterolkristalembolisatie. Deze cholesterolkristallen vinden hun oorsprong in atheroomplaques van de grote arteriën en kunnen migreren naar verschillende organen zoals de huid en de nieren waar ze vastlopen in kleinere arterietakjes en daarmee lokale ischemie en weefselschade kunnen veroorzaken. Vaak zijn er uitlokkende factoren te onderscheiden, bijvoorbeeld vasculaire procedures, cardiale of aortachirurgie en behandeling met anticoagulantia of trombolitica. Door onze bevindingen kon een invasief nierbiopt bij deze patiënt worden vermeden.

**TREFWOORDEN**

cholesterolembolieënsyndroom – livedo reticularis – EVAR-procedure – nierinsufficiëntie

**SUMMARY**

A 74-year old man with complaints of malaise was diagnosed with acute renal failure of unknown cause and was referred to our clinic because of livid maculae in a reticular pattern on his forefeet and toes of unclear duration. Six weeks prior to the onset of his general symptoms he had undergone an endovascular aorta repair (EVAR) procedure. A lesional skin biopsy was taken and revealed multiple cholesterol emboli. The cholesterol emboli syndrome (CES) is a complication of atherosclerosis caused by cholesterol crystal embolisation. These cholesterol crystals originate from atheroma plaques of the large arteries and can migrate to various organs like the skin and kidneys where they occlude small arteries causing ischemia and tissue damage. Often precipitating factors like vascular procedures, cardiac or aorta surgery, or treatment with anticoagulant or thrombolytic drugs can be identified. With our findings an invasive renal biopsy could be avoided.

**KEYWORDS**

cholesterol emboli syndrome – livedo reticularis – EVAR procedure – renal insufficiency

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Xamiol 50 microgram/0,5 mg/g Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling één gram gel bevat 50 microgram calcipotriol (als monohydraat) en 0,5 mg betamethason (als dipropionaat) FARMACEUTISCHE VORM gel THERAPEUTISCHE INDICATIES Lokale behandeling van psoriasis op de hoofdhuid. DOSERING VAN TOEDIENING Xamiol gel dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plekken van de hoofdhuid. De aanbevolen behandelingsperiode is 4 weken. Na deze periode kan herhaalde behandeling met Xamiol gel opgestart worden onder medisch toezicht. Alle aangedane plekken op de hoofdhuid mogen behandeld worden met Xamiol gel. Een hoeveelheid van 1 g tot 4 g per dag is meestal voldoende voor de behandeling van de hoofdhuid (4 g komt overeen met 1 theelepel). Bij het gebruik van calcipotriol bevattende producten, mag de maximale dosis per dag niet hoger zijn dan 15 g. De maximale dosis per week mag 100 g niet overschrijden. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol bevattende producten mag niet groter zijn dan 30% van het totale lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.4). Schud het flesje voor gebruik. Om een optimaal effect te bereiken, is het aanbevolen de haren niet onmiddellijk te wassen na het aanbrengen van Xamiol gel. Xamiol gel dient gedurende de nacht of de dag op de hoofdhuid te blijven. Gebruik bij kinderen. Het is niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. CONTRA-INDICATIES Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen. Door de aanwezigheid van calcipotriol is Xamiol gel gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Xamiol gel gecontra-indiceerd in de volgende situaties: bij virale (b.v. herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose of syfilis, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden. Xamiol gel is gecontra-indiceerd bij psoriasis guttata, psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa. Xamiol gel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen. SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK Xamiol gel bevat een sterk werkzaam Klasse III corticosteroid. Gelijktijdig gebruik met andere corticosteroiden op de hoofdhuid moet worden vermeden. Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusie moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. In een studie met patiënten die uitgebreide psoriasis zowel op het lichaam als op de hoofdhuid hadden, en werden behandeld met hoge doses Dovobet zalf (voor behandeling van het lichaam) en Xamiol gel (voor behandeling van de hoofdhuid), vertoonden 5 van de 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons na adrenocorticotropo hormoon (ACTH) stimulatie na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.3). Door de aanwezigheid van calcipotriol kan hypercalciëmie optreden wanneer de maximale dosis per week (100 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert echter snel wanneer de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men de adviezen voor calcipotriol opvolgt. De werkzaamheid en veiligheid bij het gebruik van dit product op andere plaatsen dan de hoofdhuid is niet bewezen. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet worden vermeden (zie rubriek 4.2). Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken, op slijmvlies en in huidplooien moet worden aangezien dat de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogd (zie rubriek 4.8). De huid van het gezicht en van de genitaliën is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Deze gebieden mogen uitsluitend met zwakkere corticosteroiden worden behandeld. Ongebruikelijke lokale bijwerkingen (zoals irritatie van de ogen of irritatie van het gezicht) zijn waargenomen als Xamiol gel ongeluk werd aangebracht op het gezicht of in de ogen (zie rubrieken 4.8 en 5.3). Men moet de patiënt duidelijke instructies geven over correct gebruik van het product, met name om toepassing en accidentele overbrenging op het gezicht, de mond en ogen te vermijden. De handen moeten daarom na elke toepassing gewassen worden. Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Echter, wanneer de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet. Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden bestaat er een kans op gegeneraliseerde psoriasis pustulosa of op rebound effecten wanneer de behandeling gestaakt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling. Bij langdurig gebruik bestaat een verhoogd risico op lokale en systemische corticosteroid bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8). Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van andere lokaal of systemisch toegestane middelen tegen psoriasis of met het gelijktijdig gebruik met fototherapie. Gedurende de behandeling met Xamiol gel is het aangeraden dat artsen patiënten adviseren om overvloedige blootstelling aan natuurlijk of artificieel zonlicht te beperken of te vermijden. Topicaal calcipotriol dient enkel samen met UV straling gebruikt te worden indien de arts en de patiënt van mening zijn dat de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's (zie rubriek 5.3). Xamiol gel bevat butylhydroxytoluëen (E321). Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvlies. BIJWERKINGEN De onderstaande termen worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te classificeren: Zeer vaak (>10 Vaak (>1 tot <10) Soms (>1 tot <10) Zelden (>1 tot <10) Zeer zelden (>1 tot <10) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) Tot nu toe hebben meer dan 4400 patiënten aan het klinische studieprogramma voor Xamiol gel deelgenomen, van wie er meer dan 1900 zijn behandeld met Xamiol gel. Ongeveer 8% van de patiënten behandeld met Xamiol gel ondervond een niet-ernstige bijwerking. Gebaseerd op de gegevens uit klinische studies is de enige vaak voorkomende bijwerking pruritus. Soms optredende bijwerkingen zijn een branderig gevoel van de huid, pijn of irritatie van de huid, folliculitis, dermatitis, erytheem, acne, droge huid, verergering van de psoriasis, uitslag, pustulaire uitslag en irritatie van het oog. Deze bijwerkingen waren alle niet-ernstige, lokale reacties. De bijwerkingen worden naar orgaanstelsel volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaanstelsel worden de bijwerkingen naar aflopende frequentie gerangschikt. Oogaandoeningen Soms: Irritatie van het oog Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak: pruritus Soms: branderig gevoel van de huid Soms: pijn of irritatie van de huid Soms: folliculitis Soms: dermatitis Soms: erytheem Soms: acne Soms: droge huid Soms: verergering van psoriasis Soms: uitslag Soms: pustulaire uitslag Bijwerkingen die bij het gebruik van calcipotriol en betamethason werden waargenomen: Calcipotriol: Bijwerkingen kunnen zijn toedieningsplaatsreacties, jeuk, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, uitslag, dermatitis, eczeem, verergering van psoriasis, fotosensibiliteit en overgevoelheidsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angio-oedeem en gezichts-oedeem. Systemische effecten na lokale toediening kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen en hypercalciëmie of hypercalciëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Betamethason (als dipropionaat): Vooral tijdens een langdurige lokale behandeling kunnen lokale reacties optreden, zoals huidatrofie, telangiectasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloid milia. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa. Systemische effecten door lokaal gebruik van corticosteroiden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Vooral na langdurige behandeling kunnen onderdrukking van de bijnierschors, cataract, infecties en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische effecten komen meer voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooien), toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S Industriparken 55 2750 Ballerup Denemarken NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN RVG 10496 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING 22 september 2008 VERGEGINGSTATUS GVS volledig vergoed APLVERSTATUS uitsluitend recept (U.R.)

1 IMS Xtrend MAT juli 2010





# Vena cava superiorsyndroom

M.W.H. Timmermans<sup>1</sup>, H. Vermaat<sup>2</sup>, M.A. Jonker<sup>3</sup>, Th.M. Starink<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, Dermicis Dermatologisch medisch centrum, Haarlem

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Kennemer Gasthuis, Haarlem

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dhr. prof. dr. Th.M. Starink

Afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: thm.starink@vumc.nl

## INLEIDING

Het vena cava superiorsyndroom (VCSS) is een zeldzaam syndroom dat veroorzaakt wordt door een gedeeltelijke of gehele afsluiting van de vena cava superior (VCS).<sup>1,3</sup> In circa 65% van de gevallen ontstaat deze afsluiting ten gevolge van groei van tumor en/of metastasen in het mediastinum.<sup>1,2</sup> Klinisch uit het VCSS zich door onder andere zwelling van de hals en het gelaat. Gezien het belang van snelle herkenning en gerichte aanvullende diagnostiek om de (veelal maligne) oorzaak hiervan te achterhalen, presenteren wij hier deze casus.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 45-jarige vrouw werd verwezen door een perifeer dermatoloog voor nadere beoordeling van sinds ruim drie maanden bestaande, plots ontstane, enigszins jeukende vaattekening alsmede zwelling van het gelaat. Echografie van de hals toonde vergrote lymfeklieren in de hals.

Op het moment van presentatie op onze polikliniek waren de huidafwijkingen inter- en submammair onveranderd aanwezig, maar was er tevens sprake van toenemende zwelling van de hals en het gelaat. Patiënte was overigens gezond, had geen andere klachten en gebruikte geen medicijnen. Tot 3,5 jaar geleden had zij gerookt.

### Dermatologisch onderzoek

Er was sterke zwelling van de hals en het gelaat (figuur 1). Voorts was er op de romp (vooral aan de ventrale zijde) inter- en submammair wegdrukbaar vaattekening zichtbaar met matig scherp omschre-



Figuur 1. Zwelling van de hals en het gelaat.



Figuur 2. Inter- en submammair wegdrukbaar vaattekening (A), met detail van matig scherp omschreven roodbruine maculae met multipole teleangiëctasieën (B).

ven rood/bruine maculae gepaard gaande met multipole teleangiëctasieën (figuur 2).

### Histopathologisch onderzoek

Dit liet bij herhaling een specifiek beeld zien met een huid met oedemateuze veranderingen en gedilateerde maar verder normale bloedvatjes. Er waren geen aanwijzingen voor lymfangitis carcinomatosa.

### Aanvullend onderzoek

Een CT-thorax toonde een longtopcarcinoom met metastasering naar de mediastinale lymfeklieren.

### Diagnose

Vena cava superiorsyndroom ten gevolge van mediastinale compressie vanwege lymfgeogen gemetastaseerd longtopcarcinoom.

### Therapie en beloop

Bij bovengenoemde patiënte werd gestart met radiotherapie nadat de diagnose was gesteld. Ongeveer anderhalve maand na presentatie op onze polikliniek begonnen de huidafwijkingen op de romp evenals de zwelling iets af te nemen. Vervolgens werd patiënte behandeld met chemotherapie en momenteel (drie jaar na het stellen van de diagnose) wordt zij bestraald in het Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam.

## BESPREKING

Met de op de CT-scan geconstateerde bevindingen werd de diagnose VCSS bevestigd. Het VCSS wordt gekenmerkt door een gedeeltelijke of gehele afsluiting van de VCS, meestal veroorzaakt door druk van buitenaf (doorgaans als gevolg van tumor of metastasen in het mediastinum), maar kan ook het gevolg zijn van vaatproblematiek (aneurysma, trombose).<sup>1,4</sup> Hierdoor ontstaat een afvloedbelemmering van het bloed uit het hoofd-halsgebied en soms uit de armen waardoor stuwings van deze lichaamsdelen ontstaat. Vaak gaat de aandoening gepaard met dyspnoe (compressie). Meestal is er sprake van een geleidelijk proces dat zich over weken tot maanden voltrekt; indien snel progressief, is een veneuze trombose waarschijnlijk.<sup>1,3</sup> De prognose ten aanzien van de levensverwachting wordt niet bepaald door het VCSS, maar door de aard van de onderliggende aandoening en de mogelijkheden tot behandeling daarvan.<sup>1,2</sup> De behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Alleen bij obstructie van larynx of trachea of

hersenooedeem is er een indicatie voor spoedbehandeling (endoprotheseplaatsing in de VCS of dexamethason 1 dd 8-16 mg om oedeemvermindering te bewerkstelligen). In alle andere gevallen dient eerst diagnostiek naar de onderliggende pathologie plaats te vinden en daarna gerichte behandeling.<sup>1</sup> Overigens wordt er vrij vaak dexamethason gegeven; wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt.<sup>2</sup> VCSS treedt op bij 2-4% van de patiënten met een bronchuscarcinoom en bij 3% van de patiënten met een maligne lymfoom. VCSS is in ongeveer 65% van de gevallen het gevolg van groei van tumor en/of metastasen in het mediastinum: bronchuscarcinoom (meestal ten gevolge van lymfekliermetastasen), maligne lymfoom (met name non-hodgkinlymfoom) of andere maligniteiten (thymoom, mediastinale metastasen van met name mammacarcinoom). In ongeveer 35% van de gevallen is er sprake van een benigne oorzaak: VCS-trombose (veelal veroorzaakt door een centraalveneuze katheter), infecties (tbc, syfilis), sarcoïdose, aneurysma, trauma of eerdere bestraling van het mediastinum.<sup>1,3</sup>

De meest voorkomende symptomen van VCSS zijn: oedeem van het gelaat (82%) of van de arm (63%), gestuwde venen in de hals of op de thoraxwand, kortademigheid en hoesten. De gemiddelde symptoomduur voorafgaand aan het stellen van de diagnose is 45 dagen.<sup>1,2</sup>

## LITERATUUR

1. *www.oncoline.nl. Vena cava superior syndroom. Landelijke richtlijn 2006 en Conceptrichtlijn 2010.*
2. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. *Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007;356:1862-9.*
3. Cheng S. *Superior vena cava syndrome. A contemporary review of a historic disease. Cardiology in review 2009;17:16-23.*
4. Abner A. *Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. Chest 1993;103:Suppl 4:394S-7S.*

## SAMENVATTING

Het vena cava superiorsyndroom is een zeldzaam syndroom dat meestal veroorzaakt wordt door een onderliggende maligniteit, veelal longcarcinomen. Acute interventie is zelden geïndiceerd, maar tijdige herkenning is gewenst zodat behandeling van een onderliggende, mogelijk nog curabele maligniteit kan worden gestart. Symptomen zijn: oedeem van het gelaat of van de arm, gestuwde venen (hals of thoraxwand), kortademigheid en hoesten. Bij patiënten met levensbedreigende symptomen kan de plaatsing van een intravasculaire stent zorgen voor snelle klinische verbetering. In andere (meest voorkomende) gevallen zal informatie over het tumortype en stadium de behandeling bepalen en daarmee verbetering van de symptomen door obstructie van de vena cava superior.

## TREFWOORDEN

halszwelling – vena cava superiorsyndroom – maligniteit

## SUMMARY

The superior vena cava syndrome is a rare syndrome, the majority of cases are due to malignant conditions, mainly carcinoma of the lung. Emergency intervention is almost never indicated; early recognition however, is of great importance since treatment of an underlying, maybe still curable, malignancy can be given. Symptoms are facial oedema or oedema of the arm, distention of veins (jugular or thoracic wall), dyspnea and coughing. In patients with life-threatening symptoms, the placement of an intravascular stent can provide rapid relief. In other (most) cases information on the tumor type and stage guides the therapy and can relieve symptoms of obstruction of the superior vena cava.

## KEYWORDS

neck swelling – vena cava superior syndrome – malignancy