

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

AFBEELDING OMSLAG

'Couperose' van Annemarie Busschers.
Particuliere Collectie, Groningen. Japans papier, potlood, soft pastel, olie pastel, acryl op doek, 50 x 80 cm, 2004.
www.annemariebusschers.com

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VERVOLG OP 321^E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

Melanomen in disguise,
antwoorden op casus in vorige nummer 306

e-learning – casus 1 tot en met 8

(gepresenteerd tijdens vergadering)

Een vrouw met een parse plaque op de linkerheup 308

Stiff Skin Syndrome 309

Een patiënte en dochter met talrijke lentigines 313

Een patiënt met een sclerotisch mondslijmvlies 314

Een man met een dikke tong als mucocutane uiting 316

van AL-amyloidose 318

Panniculitis bij alfa-1-antitrypsinedeficiëntie 318

Beetgenomen; een reiziger met trypanosomiasis 319

na een safari in Tanzania 319

Status na collodion: een hypotone peuter met 320

geprononceerde huidlijnen: sjögren-larssonsyndroom 320

INTERVIEW

De natuur houdt niet van toeval 322

Commentaar op interview met dr. Peter Velthuis 327

Van idee naar ZBC 328

QUIZ

331

ARTIKELN

Erfelijke leiomyomatosis (deel 2): diagnostiek,
beleid en onderzoek 333

Contactallergie voor parfumgrondstoffen 335

Incidentie en risicofactoren van postoperatieve 347

wondinfecties na dermatochirurgische ingrepen 347

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Herpes simplexlymfangitis 354

Cosmetische storende bultjes met een zeldzame oorzaak 356

QUIZ

362

REFERAAT

Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie
bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen? 363

VERENIGING

Bestuur 366

DERMATOLOGIE IN BEELD

'Wratten' opgelopen in Suriname 369

HUID, SEKS EN CURIOSA

Nagels en heksen 371

321^E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

Melanomen in disguise, antwoorden

J.I. van der Rhee¹, W. Bergman², N.A. Kukutsch²

¹ Agiko, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch centrum

Correspondentieadres:

Drs. J.I. van der Rhee

E-mail: j.i.van_der_rhee@lumc.nl

In het vorige nummer van het *NTvDV* hebben wij zes casus aan u gepresenteerd, met het doel de mogelijke meerwaarde van dermatoscopie te illustreren bij drie type laesies: sterk gepigmenteerde (zwarte) laesies, pigmentarme amelanotische laesies en kleine gepigmenteerde laesies. Thans zullen wij de juiste antwoorden op de vragen en een beschrijving van de belangrijkste dermatoscopische kenmerken geven. Dit gebeurt aan de hand van een systematische dermatoscopische analyse, die bestaat uit drie stappen.

In stap 1 wordt nagegaan of het om een melanocytair of niet-melanocytair laesie gaat. Van een melanocytair laesie is sprake bij aanwezigheid van een pigmentnetwerk, geaggregeerde globules, streaks, een parallel patroon of een homogene blauwe kleur. Bij aanwezigheid van melanocytair kenmerken gaat men naar stap 2 en maakt men gebruik van een beoordelingsmethode om in te schatten of een laesie verdacht is voor een melanoom. Hiervoor zijn verschillende methoden beschikbaar, zoals de ABCD-methode of de *three point checklist*. Wij hebben ervoor gekozen de *pattern analysis* toe te passen. Indien er geen melanocytair kenmerken aanwezig zijn, wordt de laesie gecheckt op de aanwezigheid van typische kenmerken van bepaalde niet-melanocytair laesies, zoals verrucae seborrhoeicae, basaalcelcarinomen of hemangiomen. Als deze afwezig blijken en er geen zekerheid over de diagnose bestaat, wordt de laesie alsnog als melanocytair beschouwd, de *pattern analysis* (bij onze casus) toegepast en naar aanvullende criteria gekeken (bijvoorbeeld vaatstructuren).

De *pattern analysis* zelf bestaat uit twee stappen:¹

In stap 1 wordt het globale patroon van de laesie beoordeeld. Hierbij worden acht patronen onderkend, waarvan zes meer benigne van aard zijn (reticulair,

globulair, *cobblestone*, parallel, homogeen, *starburst*) en twee een verdenking op melanoom doen rijzen (aspecifiek en multicomponent).

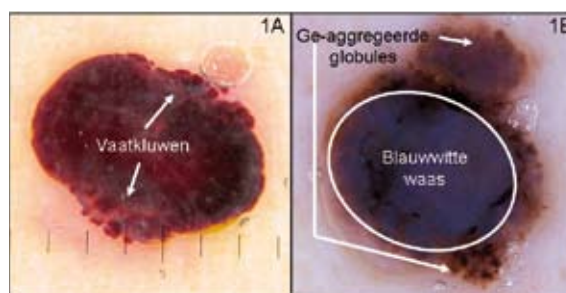
Stap 2 bestaat uit het beoordelen van lokale kenmerken, waarbij gekeken wordt naar de aanwezigheid, aard (typisch/atypisch) en verdeling (symmetrisch/asymmetrisch) van melanocytair (pigmentnetwerk, dots en globules, streaks, pigmentaties en hypopigmentaties) en vasculaire structuren en de aanwezigheid van een blauwwitte waas.

Ten slotte: voor alle casus op één na werd de diagnose middels histologie bevestigd. Vanwege het klassieke beeld werd laesie 1A niet gebiopteerd/geëxcideerd.

BESPREKING VAN DE CASUS EN ANTWOORDEN

Welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

1. Sterk gepigmenteerde laesie:



Vraag 1 & 4:

Juiste antwoord: B

Casus 1A: In deze laesie worden geen melanocytair kenmerken gezien. Wel zijn er typische kenmerken voor een hemangioom, namelijk roodbruine ronde structuren (vaatkluwen).

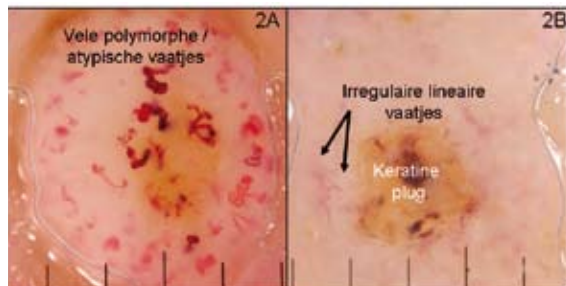
Diagnose: hemangioom

Casus 1B: Op grond van de geaggregeerde globules betreft het hier een melanocytair laesie. In de laesie is sprake van het globulaire, het aspecifieke en het homogene patroon. Als er drie of meer patronen aanwezig zijn, spreekt men van het multicompo-

nentpatroon, dat de verdenking op een melanoom doet rijzen. In de laesie worden asymmetrisch gerangschikte zwartbruine en roodpaarse irregulaire globules, streaks en een groot gebied met blauwwitte waas gezien, wat tezamen pleit voor de diagnose melanoom.

Diagnose: nodulair melanoom, breslowdikte 1,2 mm, clarkniveau III, zonder ulceratie of microsatellieten.

2. Gehypopigmenteerde laesies: casus 2A & 2B:



Vraag 2 & 5:

Juiste antwoord: A

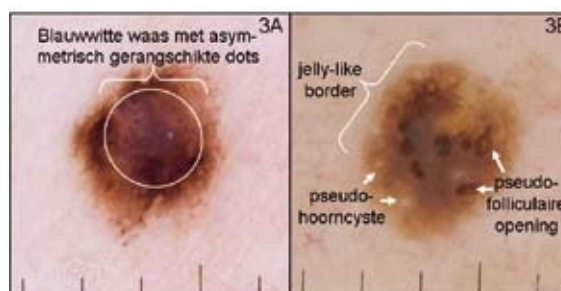
Casus 2A: In deze laesie worden geen melanocytair kenmerken gezien, maar evenmin kenmerken van niet-melanocytair laesies. Opvallend is het polymorphe en (zeer) atypische vaatpatroon tegen een witroze (*milky-red*) achtergrond.

Diagnose: Amelanotisch nodulair melanoom, breslowdikte 1,9 mm, clarkniveau IV, met ulceratie, zonder microsatellieten.

Casus 2B: Ook in deze laesie ontbreken melanocytair kenmerken. De laesie wordt gekenmerkt door een centrale gelige keratineplug met daaromheen een bleekwitte halo met irregulaire lineaire vaatjes. Deze combinatie is suggestief voor een plaveiselcellige proliferatie. De vaatstructuren zoals beschreven bij laesie 2A en 2B zijn suggestief voor een maligniteit, maar niet zeer specifiek voor de diagnoses zoals bij deze laesies gesteld.² Op grond van de combinatie van de verschillende dermatoscopische kenmerken (zie beschrijving) is laesie 2A van beide het meest verdacht voor melanoom.

Diagnose: Histologisch was er een voorkeur voor de diagnose plaveiselcelcarcinoom. Klinisch past het verhaal beter bij een keratoacanthoom.

3. Kleine gepigmenteerde laesies: casus 3A & 3B:



Vraag 3 & 6:

Juiste antwoord: A

Casus 3A: Met name aan de randen van deze laesie wordt een pigmentnetwerk gezien, wat erop wijst dat het hier om een melanocytair laesie gaat. De laesie wordt gekenmerkt door een aantal verschillende globale patronen: van 3 tot 8 uur wordt aan de randen een reticulair patroon gezien, centraal en boven worden structuren gezien die passen binnen het homogene en/of het aspecifieke patroon. De laesie is opgebouwd uit een wat atypisch pigmentnetwerk, asymmetrisch gelokaliseerde dots en in de bovenpool een blauwwitte waas.

Diagnose: Melanoma in situ.

Casus 3B: Deze laesie bevat geen melanocytair kenmerken, maar heeft enkele karakteristieke kenmerken van een bepaald type niet-melanocytair laesie. Deze betreffen pseudofolliculaire openingen, pseudohoorn cystes en een (deels) geleachtige begrenzing met de omliggende huid (*jelly-like border*).
Diagnose: Verruca seborrhoica.

LITERATUUR

1. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. *In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol* 1987;17:571-83.
2. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. *Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. Arch Dermatol* 2004;140:1485-9.

TREFWOORDEN

dermatoscopie – melanoom – diagnostiek

KEYWORDS

dermoscopy – melanoma – diagnostics

E-LEARNING – CASUS 1 TOT EN MET 8

Een vrouw met een paarse plaque op de linkerheup

C.J. Houtman¹, M.H. Vermeer², P.R. Nijboer³ en Th. W. van den Akker⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, IJsselmeer Ziekenhuizen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden

Correspondentieadres:

C.J. Houtman

E-mail: c.j.houtman@lumc.nl

CASUS

Een 26-jarige vrouw heeft sinds 2006 een langzaam groter wordende huidafwijking op de linkerheup, welke drukpijnlijk is en waar gemakkelijk wondjes in ontstaan. Er is geen trauma of een insectensteek



Figuur 1.

aan voorafgegaan. Patiënte is gezond en ze gebruikt geen medicatie.

Onderzoek toonde links op de heup een geïnfiltreerd aanvoelende plaque, van 6 bij 8 cm, bestaande uit paarsrode, deels confluerende noduli (figuur 1).

De huid voelt warm aan. Er waren geen lymfomen palpabel inguïnaal.

Aanvullend histopathologisch onderzoek toonde in de dermis en ten dele ook in de subcutis een dicht lymfoplasmacellulair infiltraat. Binnen dit infiltraat werden grote histiocytair cellen gezien met ruim eosinofiel, wat schuimig cytoplasma, waarbij er sprake is van emperipoles (figuur 2).

Aanvullende immunohistochemische kleuringen lieten zien dat deze histiocytair cellen sterk aan-kleuren met S-100, waarbij ook de emperipoles goed zichtbaar was.

Aanvullend bloedonderzoek toonde geen bijzonderheden. Serologisch onderzoek liet een negatieve TPHA- en borrelia-IgG en -IgM zien.

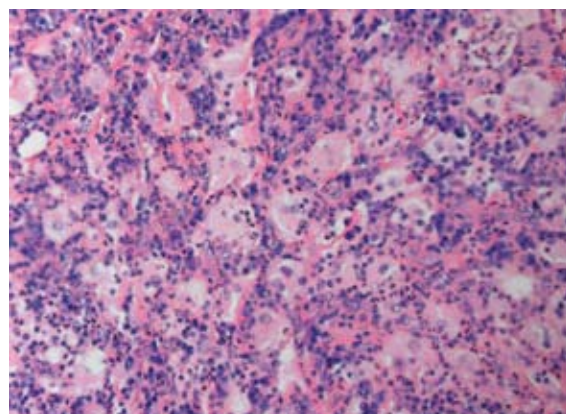
Deze kliniek in combinatie met de kenmerkende histopathologie passen bij de diagnose cutane vorm van de ziekte van Rosai-Dorfman.

Diagnose

Cutane vorm van de ziekte van Rosai-Dorfman.

Beloop

Patiënte werd behandeld met topicaal clobetasol (Dermovate®) onder occlusie en kreeg intralesionale behandeling met triamcinolon A10 en A40



Figuur 2.

(Kenacort®), alle zonder resultaat. Behandeling met radiotherapie 8 x 2,5 Gy, had een gunstig effect.

BESPREKING

De ziekte van Rosai-Dorfman (RDD) is een zeldzame, benigne, proliferatieve histiocytair afwijking, die zich klinisch kenmerkt door bilaterale (cervicale) lymfadenopathie, koorts, anemie, leukocytose, verhoogde bezinking en een hypergammaglobulinemie. De huid is de meest voorkomende extranodale lokalisatie van RDD (11%). Echter, een zuiver cutane RDD in afwezigheid van lymfeklier aantasting is zeldzaam (3%); dit werd in 1978 voor eerst beschreven. Klinisch kunnen de huidafwijkingen solitair of multipel zijn en zich presenteren als papels, noduli, plaques of een combinatie hiervan. De kleur van de afwijkingen loopt uiteen van roodbruin tot geel-oranje.¹ Er zijn geen specifieke voorkeurslokalisaties. De histologie is karakteristiek en bestaat uit een dicht histiocytair infiltraat van lymfocyten en plasmacellen. De grote histiocytair cellen (rosai-dorfman cellen) hebben een onscherpe begrenzing, een overvloedig en bleek eosinofiel cytoplasma en grote

nucleoli. Een kenmerkend fenomeen is emperipo- lese: hierbij worden intacte lymfocyten/plasmacel- len en neutrofiële granulocyten gefagocyteerd door de rosai-dorfman cellen. De histiocyten kleuren positief voor S-100 en CD 68.² Cutane RDD heeft een goede prognose en kent een spontane resolutie in maanden tot jaren. Persisterende en cosmetisch storende afwijkingen kunnen worden behandeld met topicale/orale corticosteroiden, chirurgie, radio- therapie, thalidomide of dapson.³

LITERATUUR

1. Pitamer, et al. Five cases of cutaneous Rosai Dorfman disease. *Clinical and Experimental Dermatology* 2003;28:17-21.
2. Brenn, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease is a distinct clinical entity. *The American J of Dermatopathology* 2002;24:385-91.
3. Wang, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological profiles, spectrum and evolu- tion of 21 lesions in six patients. *British Journal of Dermatology* 2006;154:277-86.

Stiff Skin Syndrome

H.C. Wisgerhof¹, K. Wehmeijer², M.H. Vermeer³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Gelre Ziekenhuis Apeldoorn

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Mw. drs. H.C. Wisgerhof

E-mail: h.c.wisgerhof@lumc.nl

CASUS

Een 20-jarige vrouw presenteerde zich op verzoek van de klinisch geneticus op het spreekuur met langzaam progressieve verstijving van de huid. Deze huidafwijkingen zijn rond haar vierde levensjaar aan haar linker lichaamshelft spontaan begonnen. Uiteindelijk is het beeld symmetrisch geworden, waarbij ook flexiecontracturen en bewegingsbeper- kingen zijn ontstaan.



Figuur 1. Sclerose in de dermis laag lumbaal en in de bekkengordelregio. Flexiecontracturen in de heupen, knieën, ellebogen en vingers.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een Hindoe-staanse vrouw, met kleine lengte en een sclerotische huid, met een relatief scherpe overgang van sclerotische naar normale huid. De overliggende epidermis toont, behalve lichte hypertrichose, geen veranderingen. De sclerose in de dermis is laag lumbaal en in de bekkengordelregio het meest uitgesproken, terwijl het gelaat en de buik juist gespaard blijven. Flexiecontracturen worden gezien in de heupen, knieën, ellebogen en vingers. Daarnaast heeft patiënte hoog opgetrokken schouders en zeer beperkte mogelijkheden om het hoofd te draaien.

Histopathologisch onderzoek van huid-spier-fascie-biopt toonde een licht hyperkeratotische epidermis en een toename van vrij grof collageen bindweefsel in de dermis. Er waren geen aanwijzingen voor stapeling van mucopolysacchariden. Uitgebreid laboratoriumonderzoek toonde, behalve zwak positieve IgM-reumafactoren, geen afwijkingen. Aanvullend röntgenonderzoek toonde geen afwijkingen aan het skelet. MRI toonde geen afwijkingen aan de spieren. Chromosomenonderzoek liet een normaal vrouwelijk karyotype zien.

Diagnose

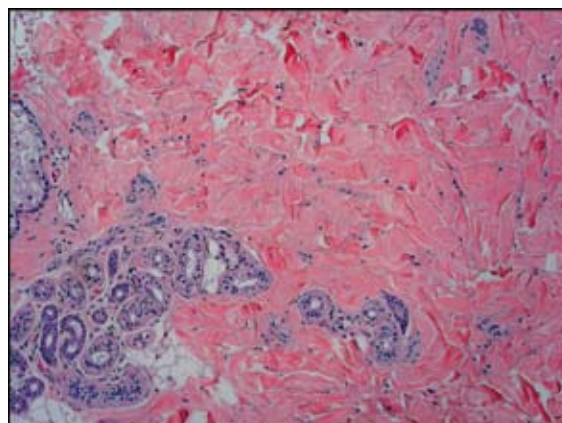
Stiff Skin Syndrome (SSS).

Beloop

Behandeling vond plaats met UVA-1-lichttherapie driemaal per week waarna patiënte een verbetering bemerkte. Daarnaast is zij opnieuw gestart met bewegingsoefeningen.

BESPREKING

SSS is een zeldzame huidaandoening met een onbekende etiologie. Zij werd voor het eerst beschreven door Esterly en McKusick in 1971. Het syndroom wordt gekarakteriseerd door bewegingsbeperkingen van (voornamelijk) grote gewrichten, steenachtige verharding van de huid (proximaal > distaal), milde hypertrichose en kleine lichaamslengte. De aandoening heeft een sclerodermieachtige presentatie, maar betrokkenheid van interne organen en immunologische afwijkingen ontbreken. Ook het fenomeen van Raynaud, sclerodactylie en putvormige littekens op de vingertoppen zijn afwezig. Daarnaast kent het SSS na aanvankelijke uitbreiding een stationair, of slechts langzaam progressief beloop. De aandoening begint vanaf de geboorte of op jonge kinderleeftijd.



Figuur 2. Histopathologisch beeld van stiff skin syndrome met een toename van collageen bindweefsel in de dermis.

In de histologie van SSS ontbreken significante afwijkingen die worden gezien bij scleroderma-achtige ziekten. De epidermis is niet afwijkend. Dermaal wordt meestal een milde fibrose gezien en adnexen blijven over het algemeen gespaard; spieren zijn niet betrokken en inflammatoire infiltraten of vasculaire veranderingen ontbreken. In sommige gevallen zijn de fascia verdikt of wordt middels een Alcian-blue-kleuring een milde depositie van mucopolysacchariden tussen de collageenbundels gezien.

Behandeling met corticosteroiden en andere immunosuppressieve therapieën zijn nooit succesvol gebleken bij SSS. De beste behandeling bestaat uit bewegingsoefeningen en revalidatietherapie ter preventie van contracturen en restrictieve pulmonaire veranderingen. Daarnaast lijkt UVA-1-lichttherapie een aanvullende behandeloptie.

LITERATUUR

1. Liu T, et al. The stiff skin syndrome: Case series, differential diagnosis of the stiff skin phenotype, and review of the literature. *Arch Dermatol* 2008;144:1351-9.
2. Geng S, et al. Stiff skin syndrome. *J EADV* 2006;20:729-32.
3. Morrell DS, et al. Two cases for diagnosis: Asymmetric childhood scleredema or stiff skin syndrome? *Pediatric Dermatol* 2003;20:350-5.
4. Azevedo VF, et al. Stiff skin syndrome versus scleroderma: a report of two cases. *Clin Rheumatol* 2009;28:1107-11.

Een patiënte en dochter met talrijke lentigines

I. Koelemij¹, K. Wehmeijer², W. Bergman³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

I. Koelemij

E-mail: i.koelemij@lumc.nl

CASUS

Een 38-jarige patiënte presenteerde zich op het spreekuur met donkere 'sproeten' verspreid over het gehele lichaam. Patiënte heeft deze sinds jonge leeftijd. Zij is verder gezond. Patiënte kwam met haar 9-jarige dochter, die dezelfde 'sproeten' begint te ontwikkelen. De voorgeschiedenis van haar dochter vermeldt een gering atriumseptumdefect (ASD) op 3-jarige leeftijd en verder is ook zij geheel gezond. Bij onderzoek zagen wij gegeneraliseerd multipiele lentigineuze maculae (figuur 1). Er zijn geen afwijkingen aan slijmvliezen of adnexen. Zij is 1,65 m lang en heeft een thoracale kyfose. Verder heeft zij opvallend lichtblauwe ogen, naast hypertelorisme, ptosis van de oogleden en lage, naar achteren gekantelde oren (figuur). Bij onderzoek van de dochter zagen wij verspreid op het lichaam, en met name ter hoogte van de buigzijden van armen en benen en op het voorhoofd, gehyperpigmenteerde maculae.



Figuur. Gegeneraliseerd multipiele lentigineuze maculae, thoracale kyfose, zeer lichtblauwe irissen, hypertelorisme en ptosis van de oogleden.

Verder vielen ook bij haar de zeer lichtblauwe irissen op.

Door middel van DNA-onderzoek bij de klinisch geneticus werd een mutatie in het PTPN11-gen aangetoond.

Diagnose

LEOPARD-syndroom

Beloop

Door de cardioloog werd bij patiënte enige gelokaliseerde LV-hypertrofie gezien, echter zonder obstructie. Bij controle van haar dochter bleek het atrium-septumdefect te zijn verdwenen.

BESPREKING

Het LEOPARD-syndroom is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening met een variabele expressie en staat voor: multipiele Lentigines, Electrocardiografische geleidingsstoornissen, Oculair hypertelorisme, Pulmonalis stenose, Abnormale genitalia, Retardatie in groei en Doofheid. Tot de diagnostische criteria behoren naast multipiele lentigines twee andere erkende kenmerken of een eerste-graads familielid met multipiele lentigines, naast drie andere kenmerken bij de patiënt zelf.¹

Meerdere klinische kenmerken van het LEOPARD-syndroom overlappen met die van het Noonan-syndroom (NS), waaronder de gelaatsafwijkingen, congenitale hartafwijkingen, pectusdeformaties, gehoorverlies en groeiretardatie. Het Noonan-syndroom heeft echter geen lentigines. De verantwoordelijke mutaties voor de beide syndromen blijken dan ook vaak in hetzelfde gen, namelijk het PTPN11-gen op chromosoom 12 (12q22-qter) gelokaliseerd te zijn.² Cardiale follow-up is belangrijk, gezien het feit dat sommige van de hartafwijkingen (zoals hypertrofische obstructieve cardiomyopathie) reeds op zeer jonge leeftijd tot een acute hartdood kunnen leiden.³ Aangezien maligne ontaarding is beschreven bij patiënten met het LEOPARD-syndroom, wordt geadviseerd om verdacht uitzijnde laesies te excideren.⁴ Behandeling met de Q-switched Neodymium:YAG laser en met intense pulsed light zijn in de literatuur beschreven als effectieve behandelingsopties. Ook de combinatie van hydrochinsoncrème en tretinoïne-crème bleek na enkele maanden gebruik lentigines lichter te maken.⁵

LITERATUUR

1. Chong WS, Klanwarin W, Giam YC. Generalized lentiginosis in two children lacking systemic associations: case report and review of literature. *Ped Dermatol* 2004;21(2):139-45.
2. Digilio MC et al. Grouping of multiple-lentiginosities/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet* 2002;71:389-94.
3. Faienza MF, Giordani L, Ferraris M. PTPN11 gene mutation and severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy: What is the link? *Pediatr Cardiol* 2009;30(7):1012.
4. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y et al. Malignant melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: identification of a germline PTPN11 mutation and a somatic BRAF mutation. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1297-9.
5. Kontoes PP, Vlachos SP, Marayannis KV. Intense pulsed light for the treatment of lentiginosities in LEOPARD syndrome. *Br J Plast Surg* 2003;56:607-10.

Een patiënt met een sclerotisch mondslijmvlies

I. Koelemij¹, J.J. Hoefnagel², R. Van Doorn³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, HAGAziekenhuis, Den Haag

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

I. Koelemij

E-mail: i.koelemij@lumc.nl

CASUS



Figuur 1. De buccale mucosa toonde witte, deels sclerotische plaques met focaal erytheem en hyperpigmentatie.

Een 24-jarige man presenteerde zich op het spreekuur met sinds tien jaar klachten van toenemende stijfheid van het mondslijmvlies, waardoor het openen van de mond beperkt is. Zijn ouders zijn afkomstig uit India. De verdere medische en tandheelkundige voorgeschiedenis is blanco. Tractusanamnese levert geen bijzonderheden op, met name geen symptomen van auto-immuunziekten zoals raynaud-fenomeen.

Patiënt eet gekruid voedsel en kauwt op specerijen, maar heeft nooit klachten van zwelling of tinteling van lippen of tong gehad.

Bij onderzoek zagen wij op de buccale mucosa en de mondbodem witte, deels sclerotische plaques met focaal erytheem en hyperpigmentatie (figuur 1). Differentiaaldiagnostisch werden overwogen een gelokaliseerde vorm van sclerodermie, orale lichen planus en contactstomatitis. Wij lieten elders afgenomen histologisch materiaal van het mondslijmvlies reviseren. Dit toonde sclerodermiforme veranderingen bestaande uit toegenomen bundels collageen van wisselende compactheid met een interstitieel en perivasculair lymfoplasmocytair ontstekingsinfiltraat (figuur 2).

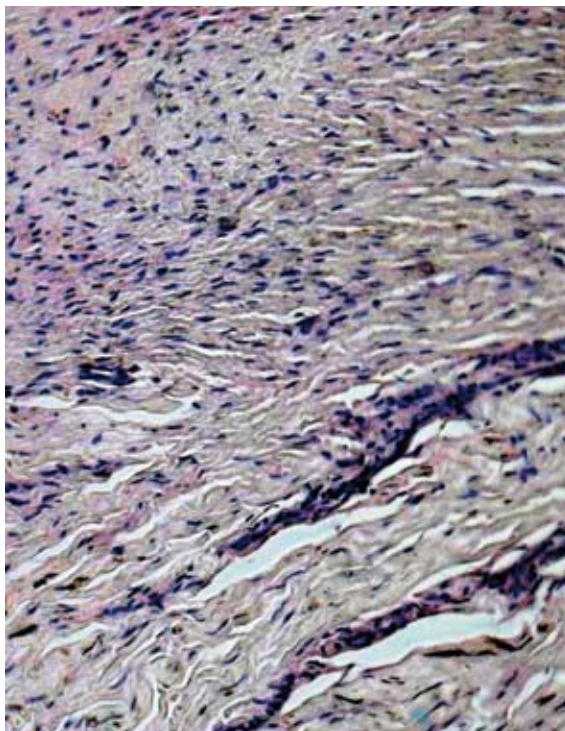
Diagnose

Orale submucoseuze fibrose.

BESPREKING

OSF is een chronische aandoening die gekarakteriseerd wordt door het ontstaan van subepitheliale fibrose in de mondholte. De ziekte wordt voornamelijk gezien bij mensen van Aziatische afkomst en wordt veroorzaakt door het kauwen op betelnoten (*Areca catechu*).

Restrictie in het openen van de mond is het meest kenmerkende klinische symptoom van OSF. Daarnaast kunnen er klachten zijn van stijve lippen, stijve tong of verhemelte, xerostomie, smaakstoornissen en intolerantie voor gekruid eten. Verder worden bleke verkleuringen van het mondslijmvlies, erosies, ulcera, petechiën, hyperpigmentatie, verkorte uvula en keratosen gezien.¹ Vorming van plaveiselcelcarcinoom treedt op in 3-7% van de gevallen en OSF wordt door



Figuur 2. Histologisch onderzoek toonde toegenomen bundels collageen van wisselende compactheid in de lamina propria en submucosa.

veel auteurs als premaligne aandoening beschouwd.² Histopathologisch is de aanwezigheid van uitgebreide collageendeposities in de lamina propria en submucosa kenmerkend, maar deze kunnen ook voorkomen in het dwarsgestreepte spierweefsel, waardoor als gevolg van de vorming van collageenbanden een

reductie van de mondopening ontstaat. Het epitheel is vaak atrofisch en soms dysplastisch.

Op grond van epidemiologisch onderzoek wordt het jarenlang kauwen van betelnoten erkend als de belangrijkste oorzaak van OSF. Geprefabriceerde kruidenmixen waarin betelnoten verwerkt zijn, worden in Aziatische landen op grote schaal gekauwd. De aanwezige alkaloiden in de betelnoot spelen waarschijnlijk de belangrijkste rol in de pathogenese van de sclerodermiforme veranderingen. Verschillende alkaloiden stimuleren de collageensynthese en de proliferatie van fibroblasten, hetgeen fibrose induceert.^{2,3} De therapeutische mogelijkheden voor OSF zijn helaas beperkt. Mogelijkheden zijn intralesionaal of systemische toegediende corticosteroiden, fysiotherapie, warmteapplicatie en chirurgische interventies. Vanwege de kans op maligne transformatie is regelmatige controle van patiënten met OSF geïndiceerd.⁴

LITERATUUR

1. Norton SA. Betel: consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(1):81-8.
2. Jeng JH, Chang MC, Hahn LJ. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral Oncol* 2001;37(6):477-92.
3. Tilakaratne WM, Klinikowski MF, Saku T et al. Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. *Oral Oncol*, 2006;42(6):561-8.
4. Fedorowicz Z, Chan Shih-Yen E, Dorri M et al. Interventions for the management of oral submucous fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8:(4).

Een man met een dikke tong als mucocutane uiting van AL-amyloïdose

N.J. Senff¹, K. Wehmeijer², K. Balmus³ en S. Pavel⁴

¹ Aios Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn

³ Dermatoloog, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag

⁴ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Mw. Dr. N.J. Senff

Afdeling Huidziekten B1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: n.j.senff@lumc.nl



Figuur 1a. Vlakke oranjegele plaques aan de onderzijde van de tong.



Figuur 1b. Oranjegele vlakke plaques met ecchymosen aan de penischacht.

CASUS

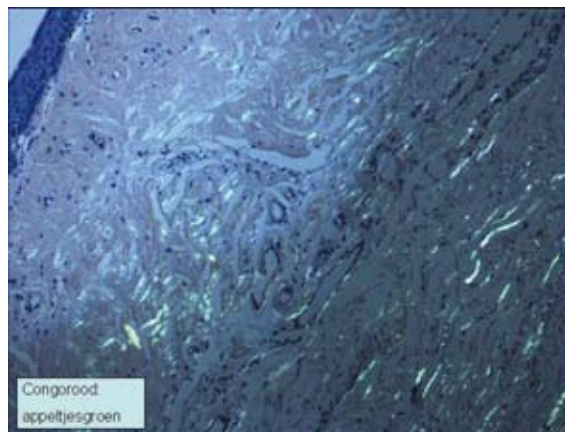
Een 60-jarige man werd gezien in verband met een sinds vijf maanden sterk verdikte tong. Tevens was hij sinds een jaar toenemend kortademig. Op de thoraxfoto was sprake van pleuravocht rechts en een vergroot hart. De voorgeschiedenis vermeldt een carpal-tunnelsyndroom, waaraan hij recent is geopereerd. Als medicatie gebruikte hij perindopril, furosemide, metoprolol en spironolacton.

Bij een door macroglossie moeilijk sprekende man, bestonden aan de onderzijde van de tong vlakke oranjegele plaques met een rubberachtig aspect (figuur 1a).

Bij inspectie in toto werden op het scrotum en de penischacht soortgelijke oranjegele vlakke plaques met ecchymosen gezien (figuur 1b).

Histopathologisch onderzoek van de onderzijde van de tong en de penischacht toonden hoog dermaal en deels perivascuair gelegen deposities van eosinofiel amorf materiaal, dat in de congoroodkleuring, bekeken met gepolariseerd licht, appelgroen oplicht (figuur 2). Ook de serumamyloid-P-kleuring (SAP) was positief.

Aanvullend onderzoek toonde op de CT-thorax



Figuur 2. Appelgroene aankleuring in de congoroodkleuring met gepolariseerd licht.

een diffuus vergroot hart, een grote hoeveelheid pleuravocht rechts, een diffuus matglasaspect van het longparenchym en diffuus subcutaan oedeem. Punctie van het pleuravocht toonde een benigne, subacuut ontstekingsbeeld. Echo cor toonde een beeld dat mogelijk paste bij cardiale amyloïdose, met een fors verdikt septum en een geschatte ejectiefractie van 40%. Laboratoriumonderzoek toonde nauwelijks afwijkingen, behalve een verlaagd IgM 0,33 g/l (N: 0,5-2,5) en een aanzienlijk verhoogde concentratie van N-terminaal proB-type-natriuretrisch peptide, een biomarker die informatie geeft over de ernst van hartfalen. Kwantitatief urineonderzoek toonde proteïnurie en bence-joneseiwitten. Een cristabiopt toonde amyloïd en aanwijzingen voor een multipel myeloom met circa 10% monoklonale plasmacellen, welke λ -lichteketenantilichamen produceerden.

Diagnose

Systemische lichteketenamyloïdose op basis van een λ -lichteketen producerend multipel myeloom met cardiale, nefrogene en mucocutane betrokkenheid.

Beloop

Er werd gestart met chemokuren, met de bedoeling een stamceltransplantatie te verrichten. Patiënt is echter korte tijd later overleden aan de gevolgen van de cardiale en nefrogene betrokkenheid.

BESPREKING

Amyloïdose is de verzamelnaam van een groep zeldzame stapelingsziekten met onbekende oorzaak, die worden gekenmerkt door afzetting van extracellulaire onoplosbare eiwitfibrillen, ofwel amyloïd, in één of meerdere weefsels en/of organen. Dit kan leiden tot weefsel- en/of orgaandysfunctie.^{1,3} De gerapporteerde gemiddelde leeftijd waarop de aandoening ontstaat, is 61 jaar. De aandoening komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.³

Amyloïd bestaat uit een 'variabel' deel, het voorlopereiwit, en een niet-variabel deel. Het voorlopereiwit

kenmerkt het type amyloïdose.³ De groep amyloïdosen wordt verder ingedeeld in systemische en gelocaliseerde vormen. In beide groepen kunnen mucocutane afwijkingen voorkomen.^{1,3}

Het meest voorkomende type systemische amyloïdose is de lichteketenamyloïdose (AL), waarbij het voorlopereiwit een vrije λ - of κ -lichteketen is, die geproduceerd wordt door een plasmacelkloon in het beenmerg.^{2,4} Mucocutane laesies worden bij deze vorm bij 29-40% van de patiënten gezien.¹

Orale amyloïdose is meestal van het AL-type amyloïd en is geassocieerd met monoklonale gammopathie en multipel myeloom (ziekte van Kahler). Deze relatie is zo opvallend dat de amyloïdose in dat geval zelfs te duiden is als een paraneoplastische manifestatie.^{1,3} Het carpaletunnelsyndroom is een klassiek verschijnsel bij AL-amyloïdose.

AL-amyloïdose heeft de slechtste prognose binnen de groep systemische amyloïdosen en dit wordt vooral bepaald door betrokkenheid van hart en nieren.⁴ De gerapporteerde gemiddelde overleving varieert van vijf tot twintig maanden.³

Bij AL-amyloïdose in het kader van een multipel myeloom kan afname van de mucocutane laesies worden bereikt als de onderliggende aandoening succesvol wordt behandeld.

LITERATUUR

1. Timmer-de Mik L, Waal RIF van der, Canninga-van Dijk MR, Dikland WJ, Rodenburg CJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Mucocutane manifestaties van amyloïdose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:2032-8.
2. Verbeek DEP, Hazenberg BPC, Jager PL, Kremer Hovinga TK. AL-amyloïdose en de behandeling door eliminatie van het voorlopereiwit. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:2021-6.
3. Xavier SD, Bussoloti IF, Muller H. Macroglossia secondary to systemic amyloidosis: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2005;84:358-61.
4. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:208-19.

Panniculitis bij alfa-1-antitrypsinedeficiëntie

R.E. Genders¹, V.R. Basdew², S. Pavel³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Roel Genders

E-mail: r.e.genders@lumc.nl

CASUS

Patiënte had sinds enkele maanden last van ulcererende plaques op het rechter bovenbeen. Zij werd verwezen via de polikliniek longziekten, waar zij werd behandeld voor een mild longemfyseem bij een bekende homozygote ZZ-fenotype-alfa-1-antitrypsinedeficiëntie. Patiënte gebruikt als medicatie Seretide, Ventolin, Spiriva en een oraal anticonceptivum.

Aan de laterale/dorsale zijde van het rechter bovenbeen waren geïndureerde, vast aanvoelende erythematuze plaques met een tweetal crustae zichtbaar (figuur 1).

Een huidbiopt toonde een lobulaire neutrofiële panniculitis met vetnecrose (figuur 2).

Diagnose

Panniculitis bij alfa-1-antitrypsinedeficiëntie.

Beloop

Behandeling met Minocin 100 mg per dag deed

de huidafwijkingen sterk afnemen. Patiënte wordt op dit moment behandeld met alfa-1-antitrypsine-restitutie.

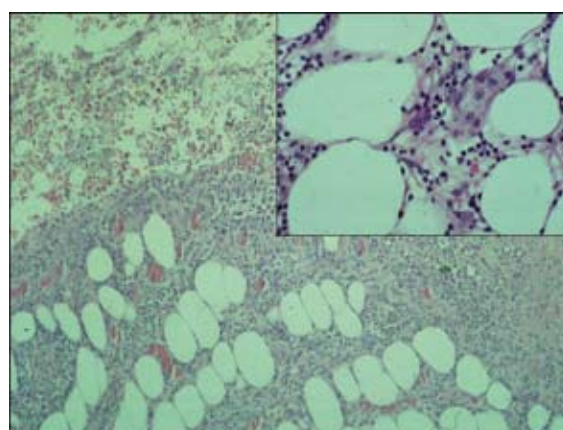
BESPREKING

Alfa-1-antitrypsinedeficiëntie is een genetische aandoening op basis van een mutatie van het protease inhibitor gen (Pi) op chromosoom 14q32.1. Alfa-1-antitrypsine is een acute fase-eiwit dat niet alleen trypsine, maar ook andere proteolytische enzymen inactieveert en zo het lichaam beschermt tegen excessieve weefselschade.¹ Mutatie van het Pi-gen leidt tot afname van deze beschermende activiteit waarbij verschillende genvarianten worden onderscheiden. De meest voorkomende fenotypen zijn: M = medium, S = slow, Z = very slow. Een alfa-1-antitrypsinedeficiëntie leidt tot weefselschade waarbij longemfyseem, neonatale cholestase, pancreatitis, levercirrose en steriele abscessen van de lever en milt het meeste voorkomen. In de huid kan het zich uiten in een vasculitis (voornamelijk van de middelgrote vaten), verworven angio-oedeem, koude urticaria en necrotiserende panniculitis.² Panniculitis wordt bij één op de duizend patiënten met alfa-1-antitrypsinedeficiëntie gezien. De meeste patiënten zijn tussen de 40 en 60 jaar. De panniculitis ontstaat binnen enkele dagen (vaak na trauma), is meestal chronisch, recidiverend en kan gedissemineerd voorkomen. Voorkeurslocalisaties zijn de extremiteiten en dijen. Ulceratie en/of uitvloed van gele, olieachtige vloeistof zijn belangrijke diagnostische kenmerken.³

De associatie van alfa-1-antitrypsinedeficiëntie en



Figuur 1. Geïndureerde, vast aanvoelende erythematuze plaques met crustae op de rechterbil.



Figuur 2. Lobulaire neutrofiële panniculitis met vetnecrose. HE-kleuring; 10x en 40x vergroting.

panniculitis wordt vooral gezien bij het ernstige homozygote PiZZ-fenotype, maar is ook beschreven bij PiSS en bij heterozygote PiMZ.

Behandeling met dapson, tetracyclines, colchicine, Prolastin® (alfa-1-proteïnaseremmer) en prednison zijn in de literatuur beschreven waarbij dapson en Prolastin het meest effectief lijken te zijn. Recidieven kunnen worden voorkomen door adequate systemische therapie. Belangrijk is om te stoppen met roken: oxidanten in sigarettenrook kunnen namelijk alfa-1-antitrypsine inactiveren.⁴

LITERATUUR

1. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. *Respiration* 2007;74:481-92.
2. Geraminejad P, DeBloom JR, Walling HW, et al. Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: the MS variant. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:645-55.
3. Neve S, Kamp JM van de, Starink TM. Panniculitis van de oogleden bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie. *Ned Tijdsch Dermatol Venereol* 2007;17:266-70.
4. Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26:447-51, vi.

Beetgenomen; een reiziger met trypanosomiasis na een safari in Tanzania

E.A. Hamminga¹, L.M.A. Vingerhoets², M.P. Bauer³, A.P.M. Lavrijsen⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios interne geneeskunde, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Infectiearts, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. E.A. Hamminga

E-mail: e.a.hamminga@lumc.nl

CASUS

Een 26-jarige vrouw ontwikkelde enkele dagen na een safari (Serengeti National Park, Tanzania), waar zij werd gestoken door insecten, een snel progressieve, pijnlijke huidafwijking op de linkeronderarm met daarbij piekende koorts (tot 39,6 °C), hoofdpijn en algehele malaise. Patiënte had een blanco voorgeschiedenis en had tijdens de reis Malarone gebruikt. Onderzoek toonde op de linkeronderarm een scherp begrensde, fors geïnfilteerde, erythemateuze warme nodus van 10 cm doorsnede met een centrale bulla van 2 cm doorsnede. Er is geen sprake van perifere lymfadenopathie.

Aanvullend bloedonderzoek toonde verhoogde infectieparameters. Een dikkedruppelpreparaat en een

kwantitatieve buffy coat toonden *trypanosomaspecies*. Liquoronderzoek liet geen bijzonderheden zien. Deze uitslagen in combinatie met het klinische beeld en de reisanamnese passen bij de diagnose Afrikaanse trypanosomiasis, in dit geval Oost-Afrikaanse slaapziekte, stadium I. Patiënte werd behandeld met suramine intraveneus (zes giften van 1 g in zes weken) met goede klinische en biochemische respons.

Diagnose

Oost-Afrikaanse slaapziekte (stadium I).

BESPREKING

Trypanosomiasis wordt veroorzaakt door een parasitaire protozo van het trypanosomagenus, waarbinnen de Afrikaanse trypanosomiasis (ofwel slaapziekte) en de Amerikaanse trypanosomiasis (ofwel ziekte van Chagas) worden onderscheiden. De incidentie van Afrikaanse trypanosomiasis wordt geschat op 50.000-70.000 nieuwe casus per jaar. De Oost-Afrikaanse vorm wordt veroorzaakt door *Trypanosoma brucei rhodesiense*, welke wordt overgebracht door geïnfecteerde tseetseevliegen en wordt alleen in Afrika gevonden. Zowel huisdieren (rundvee en schapen) als wilde dieren (onder andere de antilope) vormen het reservoir voor de *T. rhodesiense*. Na een beet door de tseetseevlieg produceren de trypomastigoten een lokale sjanker en verspreiden zich vervolgens via de

lymfbanen en het bloed, waarbij ze uiteindelijk het centraal zenuwstelsel invaderen.

Het eerste stadium van de ziekte kenmerkt zich klinisch door het ontstaan van een 'sjanker' (ook wel 'eschar' of 'trypanoom' genoemd) één tot twee weken na een beet van een geïnfecteerde tseetseevlieg. Eén tot drie weken na infectie komen de trypanosomen in het bloed, waarbij intermitterende koorts ontstaat en lymfadenopathie. Het tweede stadium van de ziekte (bij invasie in het CZS) wordt gekarakteriseerd door neurologische manifestaties als persoonlijkheidsveranderingen, concentratieproblemen en somnolentie.

Zonder behandeling leidt de Oost-Afrikaanse vorm vaak binnen enkele weken tot maanden tot de dood. Behandeling van het vroege stadium van Oost-Afrikaanse trypanosomiasis bestaat uit intraveneus suramine. Het late stadium kan behandeld worden met melarsoprol of eflornithine.

Men probeert de ziekte terug te dringen door middel van vectorcontrole. Reizigers wordt geadviseerd lichte bedekkende kleding te dragen en muggenwerende middelen met DEET te gebruiken.



Figuur 1a. De linkeronderarm toont een scherp begrensde, fors geïnfecteerde erythemateuze warme nodus van 10 cm doorsnede met een centrale bulla van 2 cm doorsnede.

Figuur 1b, c, d. Follow-up (na respectievelijk 0, 1 en 4 weken) tijdens behandeling met intraveneus suramine.

LITERATUUR

1. Brun R, Blum J, Chappuis F, Burri Cl. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 2010;375:148-59.
2. Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, et al. The trypanosomiasis. *Lancet* 2003;362:1469-80.
3. Klaassen B, Smit YG. Een fataal geval van Oost-Afrikaanse slaapziekte in Tanzania. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2009;4:61-5.

Status na collodion: een hypotone peuter met geprononceerde huidlijnen: sjögren-larssonsyndroom

D. Vellinga¹, B.T. Poll-The², R. van Doorn³, A.P.M. Lavrijsen³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Kinderneuroloog, afdeling Kinderneurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

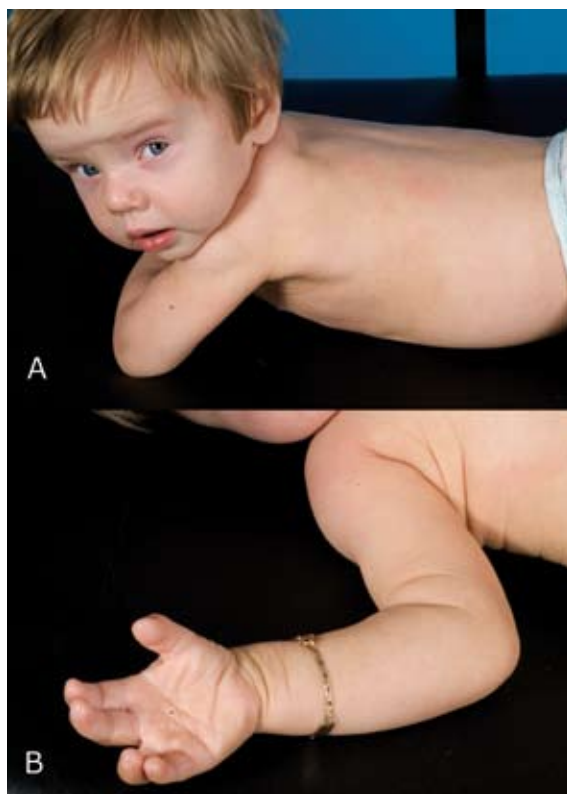
Correspondentieadres:

Douwe Vellinga, aios dermatologie

E-mail: d.vellinga@lumc.nl

CASUS

Een meisje van 13 maanden oud werd gezien wegens ichthyosiforme huidafwijkingen. Zij werd na een zwangerschapsduur van 33 weken met een collodionmembraan geboren. Tijdens de eerste weken verdwenen de huidafwijkingen grotendeels, na negen maanden werd een milde hypotonie door de kinderneuroloog gevonden. Oogheelkundig onderzoek toonde bij herhaling geen afwijkingen aan. In de familie komen geen dermatologische of neurologische problemen voor. Dermatologisch onderzoek toonde een gele tot



Figuur 1A en B. Op de leeftijd van 13 maanden is een gele tot vaalbruine, licht schilferende, hyperkeratotische huid met geprononceerde huidlijnen te zien. De hoofdhuid en handpalmen tonen enkele grove squamæ; het gelaat is relatief gespaard.



Figuur 2. Het been toont een opvallend gelichenificeerd aspect van de huid.

vaalbruine licht schilferende, hyperkeratotische huid met geprononceerde huidlijnen. Het gelaat was relatief gespaard. Haren, nagels en melkgebit laten geen evidente afwijkingen zien. Histopathologisch onderzoek was weinig specifiek en toonde hyperkeratose, een focale versmalling van het stratum granulosum, acanthose en papillomatose. Zowel screening op stofwisselingsziekten als TGM1-mutatieanalyse waren niet afwijkend. Na 20 maanden ontwikkelde zij een vertraagde motorische ontwikkeling met hypertonie en werd er een huidstansbiopsie genomen voor aanvullend onderzoek. Dit toonde een verlaagde activiteit van *fatty aldehyde dehydrogenase* (FALDH) in gekweekte fibroblasten

en een homozygote mutatie van het ALDH3A2-gen (voorheen FALDH-gen).¹ H-MRS-hersenen toonde een karakteristieke piek in het vetspectrum van de witte stof. De diagnose sjögren-larssonsyndroom werd gesteld; de behandeling bestond uit emollientia.

Diagnose

Sjögren-larssonsyndroom (OMIM #270200).

BESPREKING

Het sjögren-larssonsyndroom is een zeldzame autosomaal recessieve neurocutane aandoening (OMIM #270200) veroorzaakt door een mutatie in het ALDH3A2-gen op chromosoom 17p11.2 wat leidt tot een deficiëntie van het enzym FALDH.¹ Sjögren en Larsson beschreven in 1957 Zweedse patiënten die gekenmerkt werden door een trias met congenitale ichthyosis, spastische di- of tetraplegie en mentale retardatie.² Het is belangrijk te realiseren dat niet alle kenmerken van het sjögren-larssonsyndroom bij de geboorte aanwezig zullen zijn. De meerderheid zal prematuur ter wereld komen, slechts zelden gaat dit gepaard met een collodionmembraan.³ De congenitale ichthyosis verbetert na verloop van tijd. Na ongeveer een jaar ontstaat de kenmerkende gele tot vaalbruine hyperkeratotische huid met geprononceerde huidlijnen ('pseudo-lichenificatie') waarbij het gelaat gespaard blijft. Pruritus vormt vaak een probleem vanaf de peuterleeftijd en wordt overigens niet vaak bij andere vormen van ichthyosis gezien.⁴ Gedurende de eerste twee levensjaren zullen een vertraagde mentale ontwikkeling en spasticiteit, die op jonge leeftijd voorafgegaan wordt door een hypotone status, duidelijk worden.³ Pathognomonische retinale kristallen, visusdaling en fotofobie ontstaan pas na het eerste tot derde levensjaar. De diagnose kan pas definitief worden gesteld na het nemen van een huidstansbiopsie waarin een verlaagde activiteit van FALDH in gekweekte fibroblasten wordt gevonden of na het aantonen van een mutatie in het ALDH3A2-gen.

LITERATUUR

1. De Laurenzi V, Rogers RG, Taresa E, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by a common mutation in Northern European and Swedish patients. *J Invest Dermatol* 1997;109:79-83.
2. Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. *Acta Psych Neurol Scand* 1957;32:1-113.
3. Gånemo A, Jagell S, Vahlquist A. Sjögren-Larsson syndrome: a study of clinical symptoms and dermatological treatment in 34 Swedish patients. *Acta Derm Venereol* 2009;89:68-73.
4. Willemsen MA, IJlst L, Steijlen PM, Rotteveel JJ, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Brain* 2001;124:1426-37.

INTERVIEW

De natuur houdt niet van toeval

Een interview met dr. Maurice van Steensel

I.S. van Houdt

*Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem**Correspondentieadres:**Dr. I.S. van Houdt**DCHG Medische Communicatie**Hendrik Figeeweg 3G-20**2031 BJ Haarlem**E-mail: i.vanhoudt@dchg.nl*

We are looking forward to welcoming you! Zo eindigt de introductie op de website waar het tweede genodermatologische wereldcongres wordt aangekondigd. Het congres wordt gehouden in Maastricht en heeft genodermatologie - erfelijke en aangeboren huidaandoeningen - als onderwerp. De afdeling Dermatologie van het Academisch ziekenhuis Maastricht (AzM) en het laboratorium voor Experimentele Dermatologie van de faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Maastricht vormen een internationaal erkend genodermatologisch centrum. Het centrum fungeert als mondiaal verwijscentrum voor de diagnostiek en behandeling van erfelijke verhoorningsstoornissen en dermatologische syndromen. Dr. Maurice van Steensel, verbonden aan het genodermatologiecentrum en betrokken bij de organisatie van het congres: "Genodermatologie heeft de afgelopen jaren een enorme ontwikkeling doorgemaakt."

VERRASSEND VAAK

Nederland telt ongeveer honderdduizend patiënten met een erfelijke ziekte, waarvan dertigduizend met een huidafwijking. De omstreeks vierhonderd dermatologen die Nederland kent, krijgen dus best vaak te maken met genodermatosen, vaak zonder het zelf te beseffen. "Een goed voorbeeld hiervan is atopisch eczeem," vertelt Van Steensel, "bijna de helft van de mensen met deze aandoening heeft een mutatie in een bepaald gen. Er zijn wel wat tegenstrijdige berichten maar is er een duidelijke correlatie tussen deze genmutaties en het krijgen van eczeem. Een dermatoloog heeft bijna dagelijks met eczeem te maken, en dat is dus een genodermatose. Ook psoriasis heeft een erfelijke component. Maar zelfs als je deze twee veel voorkomende dermatosen niet meetelt dan nog krijgen dermatologen verrassend vaak met erfelijke ziekten te maken. In principe kan je met een genodermatose bij elke dermatoloog terecht. Sommige erfelijke huidaandoeningen zijn heel specifiek en herkenbaar en de meeste dermatologen kunnen deze prima zelf



Van links naar rechts: Miriam Kamps, Michel van Geel, Maurice van Steensel, Barry Coull, Jennifer, Anne Easton, Monique Luijten, Martha Lubowizka, Marigje Vernooij, Lieke Gijzen, Reno Bladergroen, Jorge Frank. Afwezig: Tjinta Brinkhuizen en Tijs Claessens.

diagnosticeren en behandelen. Als een dermatoloog een erfelijke huidafwijking gediagnosticeerd heeft, dan is het aan de dermatoloog om de patiënt door te sturen naar ons voor bijvoorbeeld een erfelijkheidsadvies. Wij komen voornamelijk in beeld wanneer men geen diagnose kan stellen of als patiënten hele specifieke vragen hebben. Het komt ook voor dat patiënten met een onbekende maar duidelijk genetische huidafwijking rechtstreeks vanaf de huisarts worden doorverwezen."

TOEVAL

"In 1995 kwam ik als co-assistent in het UMC Nijmegen in contact met prof. dr. P.M. Steijlen, die toen al onderzoek deed naar erfelijke huidafwijkingen. Na mijn afstuderen werd ik arts-onderzoeker op de afdeling Klinische genetica maar ik ben altijd op de poli bij Steijlen blijven binnenlopen omdat ik zijn fascinatie deelde. Op een dag vroeg Steijlen of ik dermatoloog wilde worden, waarop ik antwoordde: "Prima! Wat schuift dat?" Steijlen's antwoord luidde: "Meer dan je nu krijgt!"

"Ik heb toen zelf een subsidieaanvraag ingediend bij ZonMw. Die aanvraag is toen gehonoreerd en zo ben ik in de dermatologie terecht gekomen!"

Van Steensel ruilde in 2003 - samen met Michel van Geel, moleculair geneticus, en research-analist Reno Bladergroen het Universitair Medisch Centrum Nijmegen in voor het Maastrichtse Universitair Medisch Centrum. "Hier - in Maastricht - kregen we ons eigen lab en alle drie een vaste aanstelling. Na het voltooien van mijn opleiding kreeg ik een stafpositie." Het begin van de genodermatologie in Nederland?

“Niet helemaal,” zegt Van Steensel: “In 1985 werd prof. dr. R. Happle hoogleraar genodermatologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen en daarmee werd genodermatologie in Nederland op de kaart gezet. Ik ben een beetje bij toeval het gebied van de genodermatosen ingerold. Samen met Steijlen hebben we dit gebied wel uitgebreid en zijn we ook met syndroomdiagnostiek begonnen. Door de jaren heen is de focus verschoven naar alle erfelijke ziekten waarin huidafwijkingen een rol spelen. En we hebben het vak een moleculaire ondergrond gegeven, dat ontbrak nog op het moment dat ik bij de dermatologie begon.”

MULTIDISCIPLINAIR EN BUITENSHUIS

“Ons multidisciplinaire genodermatologische spreekuur draaien we met zijn vieren. Ik of – als ik er niet ben – Jorge Frank, samen met de twee klinisch genetici Maaïke Vreeburg en Dominique Marcus-Soekarman. Ook mijn ‘gewone’ spreekuur is bijna geheel gevuld met patiënten met erfelijke huidziekten. Door deze intensieve multidisciplinaire samenwerking en de reeds opgebouwde ervaring hebben we een vrij hoog succespercentage. De afgelopen vijf jaar hebben we ongeveer 250 patiënten behandeld, en bij ongeveer 160 daarvan hebben we een diagnose kunnen stellen. De overige patiënten, waarbij we nog geen diagnose hebben gesteld, worden regelmatig nogmaals onderzocht. Wie weet kan met behulp van nieuwe kennis in de toekomst een diagnose gesteld worden. We houden nu trouwens ook een genodermatologische poli in het Maxima Medisch Centrum in Veldhoven. Twee á drie keer per jaar gaan we daar met z’n vieren een dag naar Veldhoven en dan zien we elf à twaalf patiënten op een dag. Ook daar zien we mensen met complexe vragen en zonder diagnose. We zijn daar best goed in, al zeg ik het zelf.”

ONE-STOP-SHOP

“Wij noemen ons graag het enige genodermatologische instituut van Nederland, maar dat is niet helemaal zo. De genodermatologie is een beetje verdeeld in Nederland. Patiënten met erfelijke ‘bhaarziekten’ zoals epidermolysis bullosa, bijvoorbeeld, worden in het UMC Groningen onderzocht. Ook wij verwijzen patiënten met deze afwijking naar hen door en we hebben een goede samenwerking met hen. Het UMC Groningen verwijst patiënten met bepaalde verhoorningstoornissen weer door naar ons. Omdat de casussen zo verschrikkelijk zeldzaam en divers zijn, zijn geen richtlijnen voor de behandeling en diagnose van genodermatosen. We willen ook geen dwangbuis creëren, niet alles wat erfelijk is hoeft naar ons te worden doorgestuurd. Wij proberen eigenlijk een one-stop-shop te zijn: Patiënten hoeven dus maar een keer bij ons langs te komen. Tijdens dat bezoek proberen we een diagnose te stellen, al dan niet moleculair bevestigd, en een behandelplan op te stellen. Na een diagnose is het de bedoeling dat de patiënt weer onder behandeling komt van de regionale eigen dermatoloog of huisarts. Patiënten komen hooguit terug als er klachten aanhouden, voor een aangepast behandelplan.”

OPSTAPELING VAN SYMPTOMEN

“De aandacht voor genodermatosen onder de Nederlandse dermatologen is vrij goed”, vindt Van Steensel. “Dermatologen zijn over het algemeen leergierig en in de na- en bijscholingen is ruimschoots aandacht voor de genodermatologie. Ik zou wel graag tegen mijn collega’s zeggen: ‘Alles is erfelijk!’ Om mogelijke familiale verbanden niet over het hoofd te zien, is het verstanding om aan alle patiënten te vragen of hun symptomen ook bij familieleden voorkomt. Dat klinkt misschien logisch maar het wordt denk ik toch nog te weinig gedaan. Ook wil ik graag benadrukken dat het belangrijk is te bedenken dat de natuur niet van toeval houdt. Dus wanneer een patiënt met meerdere symptomen komt, is het verstandig in je achterhoofd te houden dat het geen toeval hoeft te zijn. Meerdere verschillende symptomen kunnen duiden op een syndroom. Het is dus goed om te onderzoeken of de klachten misschien een gezamenlijke oorzaak hebben. Een aantal jaar geleden bijvoorbeeld kwamen twee broers met ernstige acne op mijn spreekuur. Beide mannen hadden ook een progressief lekkende mitralisklep, een zeldzame aandoening, en ook vertoonden beide heren een wervelkolomafwijking. Daarnaast hadden de mannen overeenkomstige uiterlijke symptomen: uitzonderlijk brede duimen, een grote brede onderkaak en een brede neus. Dit werd heel lang niet onderkend – ze waren bij de cardioloog voor die klep, bij de reumatoloog voor de wervelkolomafwijking en bij de dermatoloog voor de acne. Niemand die zich afvroeg waarom beide heren dat alles hadden. De optelsom van symptomen, en dit, en dat, en, en.... liet ons vermoeden dat het om een syndroom ging. Uiteindelijk hebben we een diagnose kunnen stellen: het borronesyndroom.”²

JE ZAL HET MAAR HEBBEN!

Veel erfelijke huidafwijkingen zijn vrij zeldzaam. Krijg je daar veel opmerkingen over? “Er wordt me vaak gevraagd waarom ik me druk maak om zeldzame erfelijke ziekten, en dat vind ik best jammer. Mijn patiënten hebben dit gewoon, je zal het maar hebben! Ik vind het prettig om iets voor patiënten met deze *neglected diseases* te betekenen, om uit te zoeken wat ze mankeren, waar het door komt en wat we er aan kunnen doen. Maar zeldzaam of niet, wij zijn niet de enige die deze patiënten onder ogen krijgen. Deze patiënten hebben allemaal eerst een huisarts of dermatoloog gezien met hun klachten. We zouden graag zien dat er bij huisartsen maar ook bij dermatologen een sterker ontwikkeld gevoel ontstaat voor de diagnose van erfelijke en genetische afwijkingen. Wanneer een patiënt zich meldt met een combinatie van afwijkingen die ook bij familieleden voorkomen moeten zowel huisartsen en dermatologen eerder aan een syndroom denken. Als men twijfelt dan kan men een fotootje maken, mailen naar ons en je krijgt zo snel mogelijk antwoord en dan kunnen we je op weg helpen in de diagnose. Je kunt ons vinden op onze website www.emenemlab.nl, nog wel *under construction* hoor, maar al wel toegankelijk en heel leuk om naar te kijken.”

PLAATJES

Zeldzame erfelijke huidsyndromen worden bijvoorbeeld tijdens nascholingen besproken en staan beschreven in publicaties of in dermatologische standaardwerken. Zijn er nog andere manieren waarop huisartsen en dermatologen hun inzicht in de genodermatologie kunnen vergroten? "Ik raad natuurlijk vooral boeken aan met hoofdstukken geschreven door deze afdeling!" lacht van Steensel. "Maar serieus, ik denk dat de nieuwste editie van *Pediatric Dermatology* echt heel goed gaat worden. Die verschijnt binnenkort en de twee hoofdstukken over erfelijke huidziekten die Steijlen en ik hebben geschreven, zijn grondig herzien. Het grootste gedeelte van het boek is niet door mij geschreven dus dan mag ik toch wel zeggen dat het een heel goed boek is", glimlacht Van Steensel: "Dit is sowieso een mooi naslagwerk. Als je de patronen van de verschillende syndromen wilt bestuderen is dit het juiste boek, met ontzettend veel plaatjes. Als je zorgt dat de patronen in je hoofd zitten dan pik je de syndromen er zo uit."

WEDERZIJD'S BELANG

U bent betrokken bij verschillende patiëntenverenigingen die ook internationale contacten hebben. Daarnaast komt een groot deel van uw patiënten uit het buitenland en hield u vorig jaar in Washington een poli voor patiënten met zeldzame vaatafwijkingen. Waarom? "Dat is niet alleen altruïsme hoor! Ik word er niet veel wijzer van maar ik maak er graag tijd voor, want het is ook erg belangrijk. Er is een wederzijds belang: Patiëntenverenigingen hebben een medisch adviseur nodig, maar andersom is het zo dat wij wel eens patiënten nodig hebben. Bijvoorbeeld voor onderzoek of informatie. Ook is de lijn korter als je wat naar de patiënten wil communiceren over een bepaalde behandeling. En als onze onderzoeken iets opleveren is het ook prettig als we de patiënten weten te vinden om ze dat te vertellen. Genodermatologie is wat ik doe en ik vermaak me er prima mee. We hebben een bloeiende afdeling met een geweldig lab met uitstekende research. We krijgen subsidies en we hebben een wereldwijd vooraanstaande positie. Het is leuk en ik heb plezier in mijn werk omdat het intellectueel en emotioneel uiterst uitdagend is."

ROOSKLEURIG

Het onderzoek binnen de genodermatologie heeft zicht tot dusver voornamelijk gericht op identificatie van genetische defecten van de vele verschillende dermatosen. Waar gaat u zich in de toekomst op richten? "Geleidelijk aan leveren onze onderzoeksresultaten inzichten die gaandeweg hun weg vinden naar de kliniek. We kunnen patiënten steeds vaker met behulp van moleculaire technieken diagnosticeren. Ook krijgen we meer kijk op mogelijke aangrijpingspunten voor therapie. Dus ik voorzie een rooskleurige toekomst voor de genodermatologie. We zullen steeds meer translationeel kunnen gaan werken en we zullen zeker voor een aantal ziekten therapeutisch

TOP 5 VEEL VOORKOMENDE DERMATOLOGISCHE SYNDROMEN:

1. Constitutioneel eczeem (!)
2. X-linked recessive ichthyosis vulgaris
3. Epidermolytische palmoplantaire keratodermie, Vörner type
4. Lymfoedeem-distichiasis syndroom
5. Epidermolytische ichthyoses (voorheen bekend als de ziekten van Brocq en Siemens)

VOOR VERWIJZING OF ADVIES:

Prof. dr. M.A.M. van Steensel

Telefoon: 043-3877292, E-mail: secr.dermatologie@mumc.nl

POLIKLINIEK DERMATOLOGIE:

Telefoon: 043-3875000, bereikbaar: 08:30 - 12:00 en 13:00 - 16:00 uur

Openingstijden: 08:30 - 11:00 en 13:30 - 16:00 uur

wat kunnen gaan betekenen. Dit neemt niet weg dat we voor een aantal zeldzame huidafwijkingen nog in het duister tasten wat betreft het gendefect. Maar ik voorspel dat we in de nabije toekomst met behulp van volledige genoomsequencing sneller genmutaties kunnen opsporen die verantwoordelijk zijn voor bepaalde syndromen. Dat kan nu al wel, maar het is nog niet betaalbaar genoeg om het structureel aan te gaan bieden maar dat moment is niet ver weg. We kunnen dan het genoom van een patiënt vergelijken met het genoom van een gezond persoon en zo verantwoordelijke genmutaties identificeren. Hierdoor zullen we ook patiënten met een verhoogd risico op bepaalde syndromen gaan identificeren. We zullen mensen dan gericht een genetisch advies geven en bepaalde symptomen van syndromen kunnen dan voorkomen worden."

WERELDCONGRES

In 2007 organiseerde Van Steensel onder andere samen met collega-dermatologen prof. dr. Peter Steijlen en prof. dr. Jorge Frank het eerste wereldcongres genodermatologie. Frank loopt tijdens het gesprek toevallig binnen en vertelt dat het een groot succes was. "En van 17 tot 20 november 2010 hebben we weer een wereldcongres georganiseerd." Een trotse Van Steensel vult aan: "Dit congres wordt zowaar nog mooier dan dat van 2007, er komen wereldtoppers die nog een maatje groter zijn dan vorige keer! Elaine Fuchs van de Rockefeller State University, Irwin McLean die de oorzaak van eczeem heeft opgehelderd en Angela Christiano, een kei op het gebied van erfelijke haaraandoeningen, hebben al toegezegd." "We zijn heel blij dat zij komen," knikken beide heren, "en we hopen op nog meer publiek dan in 2007."

LITERATUUR

1. www.genodermatology2010.org
2. Steensel MAM van, Ceulen RPM, Delhaas T, Die-Smulders C de. Two Dutch brothers with Borrone dermato-cardio-skeletal syndrome. 2007. *Am J Med Genet A*. 143;11:1223-6.

COMMENTAAR OP INTERVIEW MET DR. PETER VELTHUIS

(NTvDV februari 2010, pagina 95-8)

“Dermatologen moeten zich goed bezinnen op hun positie”

F. Bruins, M. Raes, K.-P. de Roos

Dermatoloog, DermaPark, Uden

Correspondentieadres:

Dr. K.-P. de Roos

DermaPark, Uden

E-mail: info@dermapark.nl

Geachte redactie,

Recent is in dit tijdschrift een interview gepubliceerd over het zorgaanbod en de organisatie van een privékliniek: de Velthuiskliniek (NTDV; 2010: 20: 95-8). Uit de reactie van collega Van de Kerkhof blijkt weer eens hoe lastig het is extramuraal werkende dermatologen onder één noemer te brengen. De term ZBC staat voor Zelfstandig Behandelend Centrum en is met het in werking treden van de WTZi (Wet Toelating Zorginstellingen) officieel komen te vervallen en vervangen door de term IMSZ (Instelling voor Medisch Specialistische Zorg). De term IMSZ geldt in feite voor alle instellingen waar medisch specialistische zorg wordt verleend, zowel in als buiten het ziekenhuis. Waarschijnlijk wordt ZBC, ook in officiële documenten van de overheid, nog steeds gebruikt om onderscheid te maken tussen intra- en extramuraal.

Daarnaast worden ‘Privékliniek’ en ‘ZBC’ vaak door elkaar gebruikt. De eerste zou eigenlijk voorbehouden moeten blijven voor instellingen die voornamelijk niet-verzekerde zorg aanbieden, omdat de ZBC’s voornamelijk verzekerde zorg leveren.

Al te gemakkelijk worden alle ZBC’s over één kam geschoren. Dit bleek recent tijdens een dispuut dat onze vereniging had met een zorgverzekeraar over de kwaliteit van oncologische zorg in ZBC’s. Uiteindelijk blijkt dit verschil van mening te berusten op de praktijken van een enkele solistisch werkende specialist (huispraktijk is ook een ZBC) en niet op structurele tekortkomingen van (alle) ZBC’s. Immers, ook in ziekenhuizen is niet alle oncologische zorg goed geregeld. Het bestuur van onze vereniging heeft hierover afspraken kunnen maken zonder dat zij zich liet verleiden tot een tweedeling in het ledenbestand.

Wat ons opvalt in het commentaar van Van de Kerkhof is dat hij suggereert dat in een ZBC geen goede dermatologische zorg geleverd kan worden. Er zijn momenteel verschillende initiatieven van dermatologen om, geheel of gedeeltelijk, de stap ‘naar buiten’ te wagen. Dat heeft natuurlijk te maken met de ruimere wettelijke mogelijkheden om een ZBC op te richten, maar wordt vooral gevoed door een gebrek aan autonomie in een ziekenhuis. Ook wij voelden dat gebrek en hebben onze manier van werken in feite uit het ziekenhuis geknipt en verplaatst naar een extra-murale polikliniek. Het heeft onze manier van werken in essentie niet veranderd, wel zijn wij efficiënter en effectiever gaan werken, zonder te selecteren aan de poort.

Hoewel wij het daar niet mee eens hoeven te zijn, heeft de overheid wel een wettelijk kader geschapen waarin het mogelijk is om ‘de krenten uit de pap’ te halen. Dat heeft er in het recente verleden toe geleid dat wachtlijsten, zoals voor cataract en knieoperaties, zijn weggewerkt. Dat leidt er nu toe dat bijvoorbeeld de Velthuiskliniek op vijf locaties acne behandelingen kan aanbieden gesuperviseerd door twee dermatologen. Tevens worden hier, volgens een recente publicatie, basisartsen ‘intern opgeleid’ tot ‘cosmetisch dermatoloog’. Ook intramuraal zijn er ontwikkelingen. Nurse practitioners die eenvoudige excisie doen of zelfstandig een oncologisch spreekuur houden. Al deze ontwikkelingen zijn veel bedreigender voor ons vak dan goed geregelde dermatologische zorg in ZBC’s.

Van idee naar ZBC

de centrale rol van het businessplan

K.-P. de Roos en F.G. Bruins

*Dermatoloog, DermaPark, Uden
Beide dermatologen waren tot 1 februari 2009 verbonden aan ziekenhuis Bernhoven te Veghel. Samen hebben zij DermaPark opgericht, een kliniek voor algemene dermatologische zorg in Uden.*

*Correspondentieadres:
Dr. K.-P. de Roos, dermatoloog
DermaPark
Hyacintstraat 1
5403 ZG Uden
E-mail: kpdr@dermapark.nl*

INLEIDING

Tegelijk met de introductie van de marktwerking in de zorg heeft de overheid een aantal drempels weggenomen, waardoor het voor medisch specialisten eenvoudiger is geworden om een Zelfstandig Behandel Centrum (ZBC) op te richten. Met het in werking treden van de WTZi (Wet Toelating Zorginstellingen) is de term ZBC officieel komen te vervallen en vervangen door de term IMSZ (Instelling voor Medisch Specialistische Zorg), en geldt in feite voor alle instellingen waar medisch specialistische zorg wordt verleend, zowel intra- als extramuraal. Niettemin wordt de term ZBC, ook in overheidspublicaties, nog steeds gebruikt, vandaar dat wij dat in dit artikel ook zullen doen.

Het aantal nieuwe vergunningen voor ZBC's is de laatste jaren sterk gestegen: van 79 in 2007 naar 131 in 2009. Veel medisch specialisten voelen zich kennelijk minder op hun gemak tussen de muren van een ziekenhuis en gaan op zoek naar alternatieven. Blijkbaar is het starten van een ZBC voor medisch specialisten aantrekkelijker geworden. Maar wat maakt het starten van een ZBC zo aantrekkelijk? Het gevoel van vrijheid? De vrijheid om de zorg van de patiënt zelf vorm te geven en de vrijheid om zelf te beslissen over de besteding van de budgetten zijn voor veel specialisten belangrijke motieven om het starten van een ZBC te overwegen. Sleutelbegrip is hier de behoefte aan meer autonomie.

De praktijk laat zien dat het starten van een ZBC voor een medisch specialist echter nog niet gemakkelijk is. Bij het starten van een eigen bedrijf komen immers veel onbekende zaken op de specialist af. De vraag die dan rijst is, hoe dit proces overzichtelijk ge-

maakt kan worden. Net als bij het starten van iedere onderneming is een ondernemings- of businessplan hierbij een belangrijk instrument.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan de centrale rol van het businessplan bij het starten van een ZBC. De ervaring die is opgedaan bij het opzetten van DermaPark; een polikliniek voor algemene dermatologische zorg in Uden, wordt gebruikt ter illustratie.

HET BUSINESSPLAN: GEEN ENKEL BEDRIJF START ZONDER

Het starten van een ZBC is voor veel medisch specialisten iets nieuws. Dit hebben wij bij de start van DermaPark zelf ondervonden. Het ondernemerschap is immers een nieuwe rol waar je in moet groeien. Het opstellen van een businessplan kan hierbij heel behulpzaam zijn. Omdat wij met het opstellen daarvan geen enkele ervaring hadden als dermatologen in een ziekenhuis, hebben wij ondersteuning gezocht bij een extern adviesbureau dat daar wel ervaring mee heeft. Al snel werd duidelijk dat een businessplan meerdere functies heeft. De belangrijkste functie van het businessplan is het onderbouwen van de levensvatbaarheid van de onderneming. Daarnaast hebben wij ervaren dat, door het opstellen van het ondernemingsplan, het procesmatig aan te pakken en dit proces bewust en stap voor stap te doorlopen, wij de kans hebben gekregen om in de rol van ondernemer te groeien en de onderneming, al voor het de deuren opent, volledig te leren kennen. Daarmee wordt het schrijven van een businessplan onderdeel van een bewustwordingsproces. Dit vergroot het enthousiasme en geeft vertrouwen in het potentiële succes van de onderneming en het ondernemerschap. Tabel 1 geeft een mogelijk raamwerk voor het businessplan weer.

ONDERNEMERSCHAP

Maar wat maakt die rol van ondernemer dan zo speciaal? Aan het ondernemerschap zijn risico's verbonden. Daarom is het verstandig om deze risico's, zowel materieel als immaterieel, in kaart te brengen, alvorens te besluiten om het ZBC daadwerkelijk te starten. Alleen zo kan een inschatting gemaakt worden, welke risico's wel en welke niet kunnen worden gereduceerd of zelfs vermeden. Om dit goed te kunnen doen zal de specialist zowel ten aanzien van de ambitie als het operationaliseren hiervan

keuzes moeten maken. Bijvoorbeeld welke patiëntengroep wordt bediend en welke behandelingen en diensten aangeboden worden, maar bijvoorbeeld ook welke meerwaarde de patiënt geboden wordt en hoe de communicatie met ziekenhuizen in de buurt onderhouden wordt.

Dit zal ertoe bijdragen dat er vertrouwen en enthousiasme gecreëerd wordt bij zowel de specialist als bij de zakelijke partners voor de onderneming.

Zoals al eerder werd beschreven, kan het doorlopen van een goed proces de specialist tijdens het maken van het businessplan helpen bij het ontwikkelen van ondernemerschap, wat van cruciaal belang is voor het succes van het ZBC. Maar wat maakt een proces om te komen tot een businessplan tot een goed proces?

HET PROCES OM TE KOMEN TOT EEN BUSINESSPLAN

Een proces kan beschreven worden als een aaneenschakeling van activiteiten, in een bepaalde volgorde en met een bepaald doel. Het proces om te komen tot de oprichting van DermaPark bestond uit vier fasen te weten, ideegeneratie, conceptontwikkeling, conceptrealisatie en exploitatie. Elke fase heeft duidelijk gedefinieerde resultaten opgeleverd en na elke fase is er een 'go/no go' beslissing genomen op basis van vooraf geformuleerde randvoorwaarden.

Elke fase heeft daarbij haar specifieke aandachtspunten. Tijdens de fase van ideegeneratie is het basisidee ontwikkeld. Hierbij zijn verschillende opties overwogen, zoals het oprichten van een ZBC waarin het vakgebied in de volle breedte (A- en B-segment) wordt aangeboden of slechts een (beperkt) deel van de behandelingen (alleen niet-verzekerde zorg). Ook een eventuele samenwerking met een ziekenhuis zou hierin betrokken kunnen worden.

Input voor deze fase zijn vaak waargenomen bewegingen in de markt, kansen of gesignaleerde problemen. Belangrijke vragen die in deze fase spelen zijn, "Wat is het belang en het nut van de oprichting?" en "Is er voldoende draagvlak voor de oprichting van een ZBC?". Sleutelbegrip in deze fase is ambitie. Eén van de resultaten van deze fase is een plan van aanpak voor de volgende fase; de conceptontwikkeling.

Tijdens de fase van conceptontwikkeling wordt het idee verder uitgewerkt. Daartoe is eerst de ambitie verder aangescherpt. Hierbij zijn vragen aan de orde gekomen als "Wat is onze visie op de markt?", "Wat voor werkklimaat willen wij onze medewerkers bieden?" en "Welke bedrijfsdoelen hebben wij?". De antwoorden op deze vragen bieden het kader waarbinnen de opzet van het ZBC (het businessmodel) verder wordt uitgewerkt. Zowel bij het formuleren van de ambitie als bij het vormgeven van het businessconcept zijn keuzes gemaakt tussen verschillende variabelen. Bij het formuleren van de ambitie is bijvoorbeeld een keuze gemaakt tussen het willen uitblinken in een efficiënte bedrijfsvoering of in klantgerichtheid. Voorbeelden uit het bedrijfsleven zijn fastfoodketens enerzijds, waar de efficiency tot

1. Inleiding/aanleiding
2. Visie en ambitie
2.1 Marktontwikkelingen
2.2 Positionering van het ZBC
2.3 Missie "welk probleem wil je oplossen"
2.4 Doelen
3. Businessmodel
3.1 Propositie/aanbod aan patiënten en verzekeraars
3.2 Doelgroepen/markt
3.3 Verkoopkanalen
3.4 Processen
3.5 Bedrijfsmiddelen
4. Structuur en organisatie
4.1 Vergunning/toelating
4.2 Rechtsvorm/structuur
4.3 Organisatie
5. Financieel plan
5.1 Toelichting op vergoedingen/opbrengsten
5.2 Uitgangspunten
5.3 Behoeft- en omzetprognose
5.4 Kosten
5.5 Resultaat
5.6 Cashflow
5.7 Financiering
5.8 Planning

Tabel 1. Raamwerk Businessplan.

in het extreme is doorgevoerd en sterrenrestaurants waar de gehele bedrijfsvoering juist gericht is op het pampieren van de klant.

Bij de verdere uitwerking zijn in lijn met de vastgestelde ambitie bijvoorbeeld keuzes gemaakt over het werkproces, de routing van de patiënt en over de hoeveelheid behandelkamers die als gevolg daarvan nodig zijn. Ook het aantal medewerkers en hun beloningsstructuur komt hier aan de orde.

Na het uitwerken van het businessmodel is een financiële simulatie van het voorgenomen businessconcept opgezet, waarmee de verschillende keuzes zijn doorgerekend. Daarmee kon het businessconcept worden beoordeeld op haalbaarheid. Het uitgewerkte businessconcept en de cijfermatige onderbouwing vormden samen de ingrediënten voor het businessplan, wat voorgelegd is aan investeerders. De specifieke aandachtsgebieden in deze fase zijn de aangescherpte ambitie en het businessplan. Vervolgens is het plan van aanpak voor de realisatie van het ZBC gemaakt, waarmee procesbewaking een aandachtspunt is in deze fase.

In de volgende fase, de conceptrealisatie, is het plan van aanpak uitgevoerd. In het plan van aanpak staan alle acties genoemd die uitgevoerd moeten worden om het ZBC te kunnen openen, waarbij de acties zijn uitgezet in de tijd. Sleutelbegrip in deze fase is: 'procesbewaking' om te voorkomen dat er problemen ontstaan door bijvoorbeeld overschrijding van deadlines of budget. In deze fase is verder veel aandacht besteed aan communicatie (met patiënten en huisartsen), de juridische en fiscale structuur,

de vormgeving van de organisatie (de huisstijl) en medewerkers, aan allianties met eventuele businesspartners, aan de huisvesting en faciliteiten en aan de financiën. Het resultaat van deze fase is dat DermaPark haar deuren voor patiënten kon openen.

Na deze fase volgt de exploitatiefase, waarin in het ZBC daadwerkelijk patiënten worden behandeld en omzet wordt gegenereerd. Deze fase is gericht op het continue verbeteren van het concept. Vragen als "Doen we nog steeds wat we wilden?", "Hebben we nog dezelfde doelen?" en "Loopt de bedrijfsvoering optimaal?" hebben de continue aandacht. Kortom; het bedrijf wordt gerund.

Het achtereenvolgens doorlopen van de beschreven fases, waarbij er bewust en afgewogen keuzes worden gemaakt en steeds wordt teruggegrepen op geformuleerde kernbegrippen als 'ambitie' en 'doelen', maakt dat er een goed proces wordt doorlopen. Zoals reeds beschreven, is het bovenstaande proces doorlopen bij het opzetten van DermaPark. Deze ervaring maakt het mogelijk een aantal aanbevelingen te formuleren die grote invloed hebben op het slagen van de onderneming.

- **Neem voldoende tijd om alle stappen te doorlopen.** Het even afstand kunnen nemen om daarna met een frisse blik naar de voorgenomen beslissing te kunnen kijken, is van belang voor het nemen van een goed doordachte beslissing.
- **Schrijf het businessplan met alle specialisten die betrokken zijn bij de op te zetten onderneming.** Wij hebben ervaren dat het van belang is om de keuzes met elkaar te maken. Niet alleen komt dit de kwaliteit van de keuzes ten goede, ook zorgt dit voor de nodige discussie wat leidt tot een gemeenschappelijk beeld van de onderneming. Tevens zorgt het gemeenschappelijk opstellen van het businessplan voor gezamenlijk 'commitment' omdat iedereen hetzelfde bewustwordingsproces doormaakt. Een resultaat is immers niets waard wanneer de ondernemer(s) er zelf niet in gelooft(geloven). Alleen vanuit die betrokkenheid is het mogelijk anderen te enthousiasmeren voor het ZBC.

- **Zorg voor begeleiding tijdens het traject.** Ervaring leert dat het van belang is je te laten begeleiden bij zo'n traject door iemand die daar ervaring mee heeft, zoals een consultant. Niet alleen heeft een ervaren iemand inzicht in de acties die ondernomen moeten worden om te komen tot een ZBC, ook kan deze persoon vanuit de ervaring de juiste vragen stellen om te 'challengen' op de verschillende keuzes. Dit kan met name in de fase van de conceptontwikkeling van grote waarde zijn. Tevens kan een ervaren persoon adviseren bij het doorrekenen van het gekozen businessconcept naar een financieel plan.
- **Start een ZBC vanuit een droom, niet vanuit knelpunten.** Door vanuit een droom te starten word je gestimuleerd om creatiever en opener na te denken over de mogelijkheden en uitdagingen die je als kersverse ondernemer te wachten staan. Het gevolg zal een ambitieuzer plan zijn dan wanneer vanuit een gevoel van noodzaak wordt gehandeld.

Nu, ruim een jaar na het starten van DermaPark, kijken wij terug op een leerzame, interessante, soms enerverende periode. Het businessplan heeft ons niet alleen geholpen bij de initiële analyse ('of we de stap wel moesten zetten'), maar ook in de periode daarna was het een document waar wij steeds op konden terugvallen bij belangrijke beslissingen. Het zien uitkomen van je droom is de tijd, investering en energie die dit proces heeft gekost meer dan waard.

Dit artikel is tot stand gekomen in samenwerking met dr.ir. Norbert Greveling en drs. Kirsten de Wilde die ons destijds als consultants hebben ondersteund bij het opstellen van het businessplan voor DermaPark.

Norbert Greveling is oprichter van en Managing Principal bij Business Fit-ality; een management consulting bureau dat adviseert over strategische vraagstukken. Hij is auteur van het boek *Aantrekkingskracht* (Academic Service, 2009).

Kirsten de Wilde is coauteur van het rapport *Vernieuwing in de zorg* (Business Fit-ality, 2008) en is momenteel werkzaam bij VOS/ABB Consulting.

QUIZ

Dermatoscopie

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

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

² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

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

INLEIDING

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

CASUS 19

Vrouw, 36 jaar, met een jeukende laesie op de linkerschouder. Zij wordt jaarlijks gecontroleerd in verband met meerdere klinische atypische naevi.

1. Volgens de patroonanalyse is voornamelijk een reticu- lair patroon zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

2. Een kenmerkende structuur in deze laesie zijn dots.

- a. juist
- b. onjuist

3. De gaten in het netwerk zijn pseudohoorn cysten.

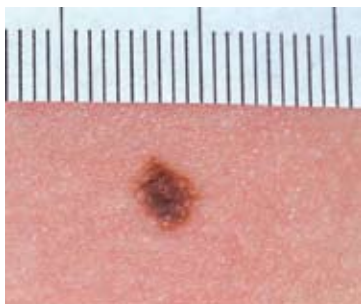
- a. juist
- b. onjuist

4. De differentiële structuren zijn evenredig verdeeld. Dit pleit voor een benigne laesie.

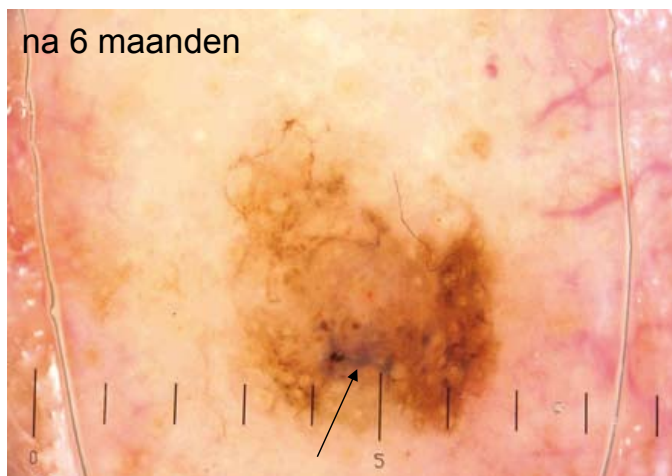
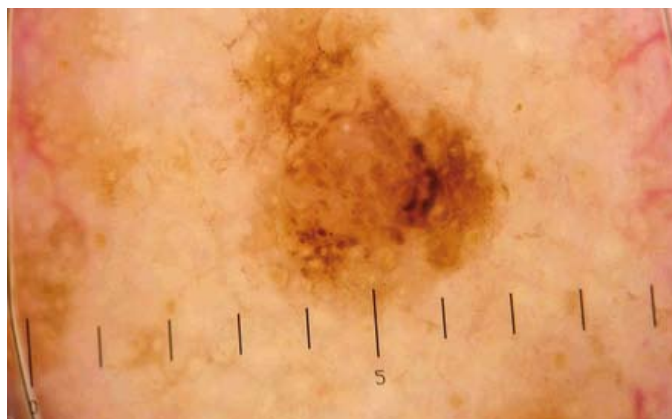
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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



CASUS 20



Man, 74 jaar, met een groeiende laesie op de neusrug. Deze laesie is groter geworden in 6 maanden. In zijn voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Het beloop van de laesie in de 6 maanden follow-up is kenmerkend voor de natuurlijke veranderingen van een verruca seborrhoica.

- a. juist
- b. onjuist

2. Het op 12 uur zichtbare pigmentnetwerk komt tot stand door hyperpigmentatie in de retelijsten.

- a. juist
- b. onjuist

3. In het grijze gebied op 6 uur (zwarte pijl) liggen pseudofolliculaire openingen.

- a. juist
- b. onjuist

4. De teleangiëctasieën in de omgeving van de laesie zijn kenmerkend voor de diagnose.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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

De antwoorden vindt u op pagina 370.

ARTIKELLEN

Erfelijke leiomyomatosis (deel 2): diagnostiek, beleid en onderzoek

D.L. Smit¹, S. Badeloe², A.R. Mensenkamp³, J.-P. Bayley⁴, Th.M. Starink⁵, R.J.A. van Moorselaar⁶, L.H. Hoefsloot³, J. Frank², M.A.M. van Steensel², F.H. Menko¹

¹ Afdeling Klinische genetica, ⁶Urologie, ⁵Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

³ Afdeling Antropogenetica, UMC St Radboud, Nijmegen

⁴ Afdeling Humane Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentie:

Dhr. dr. F.H. Menko, klinisch geneticus

VU medisch centrum

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

e-mail: fh.menko@vumc.nl

THERAPIE

Cutane leiomyomen

Solitaire cutane leiomyomen kunnen meestal worden behandeld met chirurgische excisie. De behandeling van multipale leiomyomen is echter niet eenvoudig. Verschillende symptomatische behandelingen zijn met wisselende resultaten beschreven, waaronder farmacologische middelen zoals nifedipine, gabapentine, doxasozine, fenoxibenzamine, hyposcine, hydrobromide en nitroglycerine, en invasieve therapievormen zoals chirurgische excisie, CO₂-laserablatie, elektrocoagulatie en cryotherapie.^{1,53} Sommige patiënten reageerden op geen van deze behandelingen. Er is dus behoefte aan nieuwe vormen van therapie.

In het geval van cutaan leiomyosaroom is in het algemeen behandeling door ruime chirurgische excisie aangewezen. Lokale recidieven zijn echter frequent beschreven. Excisie van regionale lymfeklieren is alleen geïndiceerd wanneer invasie van lymfeklieren aanwezig is. Radiotherapie is een alternatief als chirurgische behandeling niet haalbaar is. De kans op systemische metastasen is klein.⁴⁰

Uterusleiomyomen

Voor de behandeling van ernstig symptomatische uterusleiomyomen kan gekozen worden uit verschillende chirurgische procedures zoals myomectomie, embolisatietherapie of hysterectomie. Bij de keuze van de behandeling moet vanzelfsprekend rekening worden gehouden met de wensen van de patiënt, in het bijzonder die met betrekking tot vruchtbaarheid.⁵⁴

Nierkanker

Wegens het agressieve karakter van nierkanker bij erfelijke leiomyomatosis wordt bij het vaststellen van een tumor totale nefrectomie in een vroeg stadium aanbevolen, bij voorkeur met resectie van de regionale lymfeklieren.⁵⁵ Daarnaast worden door het toenemende inzicht in de moleculaire pathogenese van erfelijke vormen van nierkanker doelgerichte, 'targeted', therapievormen ontwikkeld voor systemische behandeling, zoals middelen die interfereren met componenten van hypoxie pathways, bijvoorbeeld bevacizumab.⁴⁷

LANDELIJKE WERKGROEP

Surveillance

Gezien de vermoedelijk geringe kans op het ontwikkelen van nierkanker en de grote variatie in leeftijd waarop deze kanker ontstaat, staat het nut van periodiek nieronderzoek nog ter discussie. Het is onduidelijk welke patiënten, vanaf welke leeftijd, met welke methode en frequentie moeten worden gescreend. Binnen de werkgroep is het voorlopig advies: echografisch onderzoek en MRI op 20-jarige leeftijd, met vervolgens halfjaarlijks echoscopisch onderzoek.

Aan vrouwelijke patiënten met erfelijke leiomyomatosis wordt jaarlijks echoscopisch onderzoek op uterusleiomyomen aangeboden. Over de startleeftijd is geen consensus.

Diagnose

Bij het aantonen van een pathogene FH-mutatie

wordt een klinisch vermoeden op erfelijke leiomyomatosis bevestigd. Indien geen FH-mutatie wordt aangetoond, kan het gaan om een mutatie die met de huidige technieken niet te detecteren is of om een ander syndroom. Aangezien criteria voor de diagnose erfelijke leiomyomatosis en indicaties voor diagnostisch FH-onderzoek niet eerder in de literatuur zijn beschreven, adviseert de werkgroep voorlopig de criteria en indicaties uit tabel 2 te hanteren.

Wetenschappelijk onderzoek

De prevalentie van erfelijke leiomyomatosis in Nederland is thans onbekend. Andere vragen betreffen de optimale behandeling van cutane leiomyomen, de incidentie van erfelijke leiomyomatosis bij jonge vrouwen met ernstig symptomatische uterusleiomyomen en de mogelijkheid om op basis van histopathologisch onderzoek erfelijke niertumoren te onderscheiden van sporadische niertumoren. Tevens ontbreken overtuigende gegevens over het life-time risico op nierkanker van de patiënten en risicofactoren die van invloed zijn op het ontstaan ervan. Ten slotte is er geen duidelijkheid over de beste methoden voor surveillance.

Voor het verrichten van onderzoek naar bovengenoemde vraagstukken is de Landelijke Werkgroep Leiomyomatosis opgericht. De werkgroep is multidisciplinair en gericht op wetenschappelijk onderzoek door samenwerking tussen verschillende ziekenhuizen.

SAMENVATTING

Erfelijke leiomyomatosis is een autosomaal dominant overervende genodermatose gekenmerkt door piloleiomyomen van de huid, uterusleiomyomen en een verhoogde kans op nierkanker. De aandoening wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het fumaratehydratase- of FH-gen. Vermoedelijk wordt bij veel patiënten de diagnose niet herkend. De Nederlandse Werkgroep Leiomyomatosis richt zich op wetenschappelijk onderzoek naar erfelijke leiomyomatosis en het ontwikkelen van richtlijnen voor de patiëntenzorg.

TREFWOORDEN

multiple cutane en uterusleiomyomen – hereditaire leiomyomatosis en nierkanker – leiomyomatosis – fumaratehydratase

SUMMARY

1. Major criterium:

a. Multiple cutane piloleiomyomen, histopathologisch bevestigd.

2. Minor criteria:

a. Ernstig symptomatische uterusleiomyomen < 35 jaar of hysterectomie < 40 jaar.

b. Type-2-papillair niercelcarcinoom < 40 jaar.

c. Een eerste- of tweede graads familielid die voldoet aan één van bovengenoemde criteria.

De klinische diagnose erfelijke leiomyomatosis is waarschijnlijk als aan het major criterium wordt voldaan. De diagnose kan worden vermoed als aan twee minor criteria wordt voldaan.

Door het aantonen van een pathogene FH-kiembaanmutatie wordt de waarschijnlijke of vermoede diagnose bevestigd. Ook bij sporadische papillaire nierkanker type 2 < 40 jaar is er reden voor FH-mutatiediagnostiek.

Tabel 2. Voorgestelde klinisch-diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose erfelijke leiomyomatosis en indicaties voor FH-mutatiediagnostiek.

Voor vragen en opmerkingen over de werkgroep kan contact worden opgenomen met de werkgroep via het e-mailadres: fh.menke@vumc.nl.

Deel 1 van dit artikel is geplaatst in het NTvDV nr. 3, maart 2010, pagina 114-119.

Voor de complete literatuurlijst verwijzen wij u naar dit eerste deel.

Hereditary leiomyomatosis is an autosomal dominant genodermatosis characterized by piloleiomyomas of the skin, uterine leiomyomas and an increased risk of renal cell cancer. The condition is caused by germline mutations in the fumarate hydratase (FH) gene. Presumably this syndrome is underdiagnosed. The Dutch Leiomyomatosis Working Group aims at collaborative research on hereditary leiomyomatosis and development of clinical guidelines.

KEYWORDS

multiple cutaneous and uterine leiomyomas – hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer – leiomyomatosis – fumarate hydratase

Contactallergie voor parfumgrondstoffen

1. Een overzicht*

A.C. de Groot

Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
Schipsslootweg 5
8351 HV Waperveen
Telefoon: 0521 320332
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

INLEIDING

In de afgelopen 10-15 jaren is er veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de rol van parfumgrondstoffen als contactallergenen. Dit heeft geresulteerd in de ontwikkeling van een nieuw mengsel van parfumgrondstoffen voor epicutaan allergologisch onderzoek: de parfummix II. Met dit mengsel, dat onlangs aan de Europese basisserie (*European baseline series*, de nieuwe naam voor *European standard series*, Europese standaardreeks) is toegevoegd, kan allergie voor parfumgrondstoffen bij een aantal allergische patiënten, die niet reageren op de andere indicatoren voor parfumallergie, waaronder de parfummix I, worden aangetoond. Ook hebben nieuwe inzichten geleid tot recente wetgeving in de EU, waardoor de aanwezigheid van 26 parfumgrondstoffen in cosmetica en huishoudelijke producten nu op het product of een label vermeld moet worden (labelling, etikettering). Ten slotte lijkt er in toenemende mate gebruik gemaakt te worden van etherische oliën in parfums, cosmetica, in de aromatherapie en andere artikelen; dit veroorzaakt – niet onverwacht – een stijgend aantal gevallen van contactallergie voor deze plantaardige vluchtige oliën. Deze ontwikkelingen zijn van belang voor het diagnostisch handelen van de dermatoloog en beïnvloeden de adviezen die hij aan allergische patiënten geeft. In een drieluik worden de belangrijkste (nieuwe) aspecten van contactallergie voor parfumgrondstoffen besproken. Deel 1 – dit artikel – geeft een algemeen overzicht van parfumallergie, in deel

2 worden de recente ontwikkelingen behandeld en deel 3 is gewijd aan contactallergie door etherische oliën. Deel 2 en 3 zullen later worden gepubliceerd.

IS PARFUMALLERGIE BELANGRIJK?

Contactallergie voor parfumgrondstoffen is verre van zeldzaam. In de Deense en Noorse bevolking van 18-69 jaar reageerde 1,6% respectievelijk 1,8% positief op een plakproef met de parfummix I.^{1,2} Op basis van dertien studies werd zelfs een gewogen gemiddelde prevalentie van 3,7% in de algemene populatie berekend.³ Aangezien ook andere parfumgrondstoffen allergische reacties kunnen veroorzaken, die niet door deze mix worden ontdekt, zal het echte percentage nog hoger zijn. Bij patiënten die wegens vermoeden op contacteczeem een dermatoloog consulteren, wordt bij 10-12% een parfumallergie vastgesteld (zie onder Diagnostiek). Parfums zijn de oorzakelijke allergenen bij 30-45% van alle gevallen van allergisch contacteczeem door cosmetica.^{4,5} Veel patiënten met een positieve plakproef op de parfummix lijden aan (terugkerend) eczeem. Eén op de zes heeft daardoor ziekteverzuim en bijna de helft vindt dat de allergie hun dagelijkse leven negatief beïnvloedt.⁶ Parfumallergie is dus zeker belangrijk.

CONTACT MET PARFUMGRONDSTOFFEN

Parfumgrondstoffen worden op grote schaal toegepast en hun aanwezigheid is niet beperkt tot producten die primair gebruikt worden vanwege hun geur, zoals parfum, eau de cologne, eau de toilette, deodorant en aftershave. Nagenoeg alle cosmetica en toiletartikelen bevatten parfumgrondstoffen; zelfs 'ongeparfumeerde' of 'vrij van parfum' producten kunnen een 'maskerende' geurstof of etherische olie bevatten.⁷ Parfums komen voor in huishoudelijke producten zoals (af)wasmiddelen, schoonmaakmiddelen, wasverzachter, was-, poets- en oplosmiddelen,⁸ in industriële producten, in

* In dit artikel wordt – om aansluiting met de internationale literatuur te vergemakkelijken – voor de namen van parfumgrondstoffen gebruikgemaakt van INCI-nomenclatuur (*International Nomenclature Cosmetic Ingredient*) en – indien geen INCI-namen voorhanden zijn – die van de Europese CosIng database (<http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing>).

papier en papierproducten (luiers, gezichtstissues, vochtig toiletpapier, schoonmaakdoekjes), in stoffen en kleding, vooral na het wassen of na behandeling met een wasverzachter (ofschoon dit nooit resulteert in allergische reacties⁹), in geneesmiddelen voor lokaal gebruik¹⁰ en in luchtverfrissings- en ventilatiesystemen. Synthetische parfumgrondstoffen worden in voeding gebruikt als smaak- en geurstoffen en natuurlijke aromatische stoffen. Zo worden kaneel, kruidnagel en vanille toegevoegd aan voedsel, frisdranken, hoestdrankjes, kauwgum, snoep, ijs en tabak. Eigenlijk komt vrijwel iedereen dagelijks met parfumgrondstoffen in contact.

KLINISCH BEELD VAN CONTACTALLERGIE VOOR PARFUMGRONDSTOFFEN

Contactallergie voor parfumgrondstoffen (zoals aangetoond door plakproeven) komt vooral voor bij vrouwen met eczeem van het gezicht en de handen. Zij hebben vaak in het verleden een huiduitslag gehad van een parfum of deodorant.¹¹ Een meta-analyse suggereerde een (zwakke) associatie tussen allergie voor parfumgrondstoffen en handeczeem,¹² maar dit wordt niet in alle studies gezien.¹³ Mogelijk hebben veel patiënten eerst atopisch of ortho-ergisch handeczeem, dat later gecompliceerd wordt door contactallergie voor parfumgrondstoffen in producten voor behandeling of preventie van het eczeem (handcrème, handlotion) of door andere geparfumeerde producten.

Er zijn weinig gedetailleerde beschrijvingen,¹⁴ maar het is te verwachten dat eczeem door parfumallergie zich veelal uit in de hals, achter de oren, op het coeur en onder de oksels, omdat deze plaatsen blootgesteld worden aan producten met relatief hoge concentraties geurstoffen. De dunnere huid van het gezicht en de oogleden zal gevoelig zijn voor het ontwikkelen van contactallergie door parfumgrondstoffen in huidverzorgingsproducten, decoratieve cosmetica en reinigende middelen, en door verspreiding van allergenen door de lucht (*airborne contact dermatitis*, aërogeen contact). Microtrauma's door het scheren bevorderen het ontstaan van (foto)contactallergie door aftershaves. De meeste reacties zouden erythemateus zijn en kunnen lijken op nummulair eczeem, seborroïsch eczeem, sycosis barbae of lupus erythematoses.¹⁴ Acutere beelden met papels, vesikels en natten komt incidenteel voor. Laesies in de elleboogplooien en knieholtes kunnen verward worden met atopisch eczeem. Eczeem door parfum en eau de toilette neigt tot een streperig aspect. Acrovesiculeuze reacties worden toegeschreven aan kruiden en geur- en smaakstoffen in voeding en dranken. Atopisch eczeem, periaanaal eczeem en eczeem gelokaliseerd aan de vulva kunnen gecompliceerd worden door parfumallergie. Iatrogeen allergisch contacteczeem is het gevolg van parfumgrondstoffen en etherische oliën in topische farmaceutica.¹⁰

DIAGNOSTIEK

Tot ongeveer dertig jaar geleden bevatte de Europese basisserie geen parfumallergenen, maar alleen

Myroxylon pereirae (Perubalsem) en colofonium als zogenaamde indicatoren voor parfumallergie. Een positieve reactie op een of beide wees op de mogelijkheid van parfumallergie: beide substanties bevatten namelijk een groot aantal stoffen die ook in parfums gebruikt worden.^{15,16} Aan het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw werd daar de parfummix aan toegevoegd. Deze mix bevat acht parfumgrondstoffen in een concentratie van 1% in vaseline, te weten amylcinnamal (α -amylcinnamic aldehyde), cinnamal (cinnamic aldehyde), cinnamylalcohol, eugenol, *Evernia prunastri* (*oakmoss absolute*), geraniol, hydroxycitronellal en iso-eugenol. Aan het testmengsel is sorbitansesquioleaat toegevoegd als emulgator. Geschat wordt dat deze parfummix, die tegenwoordig parfummix I (*fragrance mix I*) heet, ongeveer 50-80% van alle gevallen van parfumallergie detecteert.¹⁷ De frequentie van positieve reacties op de mix varieert wereldwijd van 6 tot bijna 18%¹⁷ en buiten de Verenigde Staten is de parfummix na nikkel het belangrijkste allergeen.¹⁸ De hoogste frequenties van positieve reacties werden gezien in de tweede helft van de jaren negentig van de vorige eeuw (9,7% in Europa¹⁹), maar sindsdien neemt de prevalentie in verschillende Europese landen af.^{13,20-22} Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verandering in de samenstelling van parfums,²³ waarbij de individuele nieuwe contactallergie veroorzakende geurstoffen niet door de parfummix I worden gedetecteerd.

De parfummix I, ofschoon zeer nuttig, is verre van ideaal. Hij veroorzaakt irritatiereacties, fout-negatieve reacties (positieve reactie op een of meer van de bestanddelen, maar een negatieve reactie op de mix) en spoort 20-50% van de parfumallergieën niet op. Bovendien komt het regelmatig voor dat een patiënt een positieve reactie heeft op de mix zelf, maar een negatieve reactie op de bestanddelen. Dit fenomeen, wanneer we ervan uitgaan dat de reactie op de mix niet fout-positief (irritatief) is geweest, blijft tot op heden onverklaard.²⁴ Ook komt het incidenteel voor dat patiënten door het testen met de mix allergisch worden (actieve sensibilisatie, *patch test sensitization*).²⁵ Ten slotte kan sorbitansesquioleaat in de mix een allergische reactie veroorzaken. Daarom moet deze stof routinematig meegetest worden (wat waarschijnlijk lang niet iedereen doet) om te voorkomen dat een positieve reactie daarop als allergie voor parfumgrondstoffen wordt geïnterpreteerd. Bij patiënten die verdacht worden van contactallergie moeten naast de Europese basisserie ook de eigen (geparfumeerde) contactstoffen getest worden. In ongeveer de helft van de gevallen reageren allergische patiënten namelijk wel op hun eigen parfums, deodorants of aftershaves (deze materialen kunnen onverdund getest worden), maar niet op de parfumindicatoren in de basisserie.²⁶ Wanneer er naast de standaardreeks ook nog andere parfumgrondstoffen getest worden, zullen daarmee meer individuen worden herkend die allergisch zijn voor parfum. Er zijn bijna zestig parfumgrondstoffen (inclusief mengsels en indicatoren) commercieel verkrijgbaar (tabel 1). De parfummix II wordt in deel 2 van dit artikel besproken.

Parfumgrondstof	Leverancier		
	Almirall	Chemo	Brial
Abietic acid	10	10	10
Alantolactone		0,33	
Amyl cinnamal (α -amylcinnamic aldehyde)	1	2	1
α -Amylcinnamic alcohol	1	5	
Anethole		5	
Anisyl alcohol	1	10% Softisan	
Atranorin		0,1	
Benzaldehyde	5		5
Benzyl alcohol	1	10% Softisan	1
Benzyl benzoate	1	10	5
Benzyl cinnamate	5	10	5
Benzyl salicylate	1	10	1
Butylphenyl methylpropional (Lilial®, <i>p</i> -tert-butyl- α -methylhydrocinnamic aldehyde)	10	10	
Carvone		5	5
Cinnamal (cinnamic aldehyde)	1	1	1
Cinnamyl alcohol	1	2	1
Citral	2	2	
Citronellal			2
Citronellol	1	1	
Colophonium (rosin)*	20	20	20
Coumarin	5	5	1
Dipentene (d,l- (R-S)-limonene)	2	1	
Eugenol	1	2	1
<i>Evernia furfuracea</i> (tree moss)	1	1	
<i>Evernia prunastri</i> (oak moss absolute)	1	2	1
Evernic acid		0,1	
Farnesol	5	5	
Geraniol	1	2	1
Hexyl cinnamal (α -hexylcinnamic aldehyde)	10	10	
Hydroabietyl alcohol (Abitol®)	10	10	
Hydroxycitronellal	1	2	1
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®)	5	5	
Isoeugenol	1	2	1
α -Isomethyl ionone (γ -methylionone)	1	10	
Lichen acid mix (atranorin, evernic acid, usnic acid)*		0,3	
d-Limonene		10	2
Linalool	10	10	
Menthol	1	2	1
Methyl anthranilate		5	
Methylcoumarin		1	
Methyl-2-octynoate (methyl heptine carbonate)	1	0,2	
Methyl salicylate			2
Musk ambrette			5
Musk ketone		1	
Musk mix (xylene, moskene, ketone)*		3	
Musk moskene		1	
Musk xylene		1	
<i>Myroxylon pereirae</i> (Balsam of Peru)*	25	25	25
Parfummix I (cinnamyl alcohol, cinnamal, hydroxycitronellal, amyl cinnamal, geraniol, eugenol, isoeugenol, <i>Evernia prunastri</i>)*	8	8	8

Parfumgrondstof	Leverancier		
	Almirall	Chemo	Brial
Parfummix II (cital, citronellol, coumarin, farnesol, hexyl cinnamal, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall))*	14	14	14
Perfume mix (cinnamyl alcohol, cinnamal, hydroxycitronellal, eugenol, isoeugenol, geraniol)*		6	
Phenyl salicylate		1	1
α-Pinene			15
Propolis*	10	10	10
Salicylaldehyde	2		2
Sesquiterpene lactone mix (alantolactone, costunolide, dehydrocostus lactone)*	0,1	0,1	0,1
Trimethyl benzene propanol (Majantol®)	5		5
Usnic acid	0,1	0,1	0,1
Vanillin	10	10	10

Tabel 1. Commercieel verkrijgbare parfumgrondstoffen voor plakproeven.

Concentraties in gewichtsprocenten; vehiculum is vaseline (petrolatum), tenzij anders aangegeven.

* Geen parfumgrondstof per se, maar een mengsel of indicatorsubstantie

Almirall www.almirall.de; Chemo www.chemotechnique.se; Brial www.brial.com

KLINISCHE RELEVANTIE VAN EEN POSITIEVE REACTIE OP DE PARFUMMIX

Net als bij alle andere allergenen moet de bevestiging van een positieve plakproef op de parfummix gevolgd worden door het evalueren van de relevantie ervan, dat wil zeggen in hoeverre het eczeem waarmee de patiënt kwam (geheel of gedeeltelijk) veroorzaakt wordt door parfummallergie. Vaak is er echter geen duidelijke correlatie en veel patiënten kunnen parfums en geparfumeerde producten probleemloos gebruiken. Ongeveer de helft van de mensen met een reactie op de parfummix heeft (anamnestisch) nooit een reactie op cosmetische producten gehad. Dit kan soms het gevolg zijn van een fout-positieve reactie op de mix. Een alternatieve mogelijkheid is dat het oorzakelijke allergeen uit de mix niet aanwezig is in de producten die de patiënt gebruikt of in een zodanig lage concentratie dat het geen klinisch zichtbare allergische huidreacties zal induceren. In diverse studies zijn percentages klinische relevantie aangegeven, maar criteria daarvoor werden zelden gegeven. Wanneer de patiënt ook een reactie heeft op één of meer van zijn eigen parfums of geparfumeerde producten, is de relevantie soms gemakkelijk vast te stellen.²⁶ Wanneer er tevens andere parfumgrondstoffen reageren en/of er reacties zijn op de indicatoren *Myroxylon pereirae* of colophonium, pleit dat voor een relevante reactie. Sterk positieve reacties zijn veel vaker relevant dan een zwakker positieve of dubieuze reactie (?+ 25%, + 40%, ++/+++ >70%²⁷).

Wanneer een hernieuwde test met de parfummix opnieuw positief uitvalt, stijgt de kans op een relevante reactie sterk.²⁷ Ook een positieve ROAT (repeated open application test, 2 dd gedurende minimaal veertien dagen in de elleboogplooï aanbrengen) met de mix of parfumgrondstoffen maakt relevantie waarschijnlijker. Naar schatting zal 45-65% van

alle reacties op de parfummix relevant blijken te zijn.²⁸ Bepaling daarvan wordt bemoeilijkt doordat de patiënten met zo veel verschillende producten in contact komen, doordat een parfum wel uit tweehonderd parfumgrondstoffen kan bestaan en doordat er tot voor kort geen gegevens beschikbaar waren over de aan- of afwezigheid van individuele parfumgrondstoffen in cosmetica en andere producten. Doorgaans wordt dan ook aan de patiënt het advies gegeven om alle geparfumeerde producten te vermijden. Door de recente EU-wetgeving, die in deel 2 besproken zal worden, is aan deze onwenselijke situatie gelukkig een einde gekomen.

WELKE PARFUMGRONDSTOFFEN VEROORZAKEN CONTACTALLERGIE?

Van de ingrediënten in de parfummix worden de meeste reacties veroorzaakt door *Evernia prunastri* (oak moss), iso-eugenol, cinnamal en hydroxycitronellal.^{20,29} Onder de meer dan honderd bestanddelen die zijn geïdentificeerd in oak moss, zijn atranol en chloroatranol de sterkste allergenen.³⁰ Deze stoffen, die al in zeer lage concentraties (enkele ppm's) contactallergie kunnen induceren, zijn in veel parfums in aanzienlijke hoeveelheden aangetroffen.³¹ Een allergeen dat recent veel allergische reacties veroorzaakt, is hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®). Ook *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol en citronellol zijn relatief nieuwe allergenen. Deze worden verder besproken in deel 2: Nieuwe ontwikkelingen. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van alle parfumgrondstoffen die contactallergie hebben veroorzaakt. Een aantal daarvan heeft alleen een positieve plakproef gegeven bij routinematig testen, zonder dat de relevantie daarvan is aangetoond – met andere woorden: ze hebben contactallergie veroorzaakt, maar niet noodzakelijkerwijs allergisch contacteczeem.

Naam van de parfumgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehiculum (33)	Aanvullende literatuur
Abietic acid	514-10-3	Zie tabel 1	
Acetylcedrene (Vertofix®)	32388-55-9	1-5% pet	
5-Acetyl-1,1,2,3,3,6-hexamethylindan (Phantolide®)	15323-35-0	3% pet	
6-Acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetralin (Fixolide®)	1506-02-1	3% pet	
Alantolactone	546-43-0	Zie tabel 1	
Amyl cinnamal (α -amylcinnamic aldehyde)	122-40-7	Zie tabel 1	34, 35
Amyl cinnamate	3487-99-8	8% pet	
Amyl cinnamic alcohol	101-85-9	Zie tabel 1	34, 35
Amyl salicylate	2050-08-0	5% pet	
Anethole	104-46-1	Zie tabel 1	
Anisyl alcohol	105-13-5	Zie tabel 1	34, 35
Anisylidene acetone	943-88-4	2% pet	
Aromadendrene (in <i>tea tree oil</i>)	489-39-4	5% DEP	36
Ascaridol (in <i>tea tree oil</i>)	512-85-6	10% DEP	36
Atranorin (in <i>oak moss</i>)	479-20-9	Zie tabel 1	
Benzaldehyde	100-52-7	Zie tabel 1	37
Benzyl acetate	140-11-4 ; 101-41-7	5% pet	
Benzyl alcohol	100-51-6	Zie tabel 1	10, 34, 35, 38
Benzyl benzoate	120-51-4	Zie tabel 1	34, 35
Benzyl cinnamate	103-41-3	Zie tabel 1	34, 35
Benzylidene acetone	122-57-6	0,5% pet	
Benzyl salicylate	118-58-1	Zie tabel 1	34, 35
Butylphenyl methylpropional (Lilial®)	80-54-6	Zie tabel 1	34, 35
Camphor	76-22-2	10% pet	37
Carvacrol (isothymol)	499-75-2	5% pet	
d- and l-Carvone	218-827-2 (d-); 6485-40-1 (l-)	Zie tabel 1	36
β -Caryophyllene	87-44-5	5% pet	39, 40
Cedrol methyl ether (cedramber)	19870-74-7	5% pet	
Cinnamal (cinnamic aldehyde, cinnamaldehyde)	104-55-2	Zie tabel 1	29, 34, 35
Cinnamyl alcohol (cinnamic alcohol)	203-212-3	Zie tabel 1	29, 34, 35
Cinnamyl benzoate	5320-75-2	5% pet	
Cinnamyl cinnamate	122-69-0	5% pet	
Citral	5392-40-5	Zie tabel 1	34, 35, 41
Citronellal	106-23-0	Zie tabel 1	
Citronellol	106-22-9	Zie tabel 1	34, 35
Coumarin	91-64-5	Zie tabel 1	34, 35
Cuminaldehyde	122-03-2	5% pet	
Cyclohexyl acetate	622-45-7	5% pet	42
Cyclopentadecanone	502-72-7	5% pet	43
α - en β -Damascone	23726-94-5; 43052-87-5 (α)	2x0,1% pet	39, 44
Dehydroisoeugenol		Test ylang -ylang oil	
Diethyl maleate	141-05-9	2% pet	
Diffraitaic acid (in <i>oak moss</i>)		0,1-1% pet	
Dihydrocoumarin	119-84-6	5% pet	
Dihydro pentamethylindanone (Cashmeran®)	33704-61-9	5% pet	
Dimethyl citraconate	617-54-9	10% pet	
3,7-Dimethyl-7-methoxyoctan-2-ol (Osyrol®)	41890-92-0	?	42
Dimethyltetrahydrobenzaldehyde (isomer mixture)	68737-61-1	5% pet	43
DMBCA (dimethylbenzyl carbiny acetate)	151-05-3	3% pet	
Ebanol (3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-4-penten-2-ol)	67801-20-1	5% pet	45
Ethyl anisate	94-30-4	4% pet	
Ethylene dodecanedioate	54982-83-1	5% pet	42

Naam van de parfumgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehicu-lum (33)	Aanvullende literatuur
Eucalyptol (1,8-cineole, cajeputol)	470-82-6	5% pet	
Eugenol	97-53-0	Zie tabel 1	29, 34, 35
<i>Evernia furfuracea</i> (tree moss)	90028-67-4	Zie tabel 1	34, 35
<i>Evernia prunastri</i> (oak moss)	90028-68-5	Zie tabel 1	34, 35
Evernic acid (in oak moss)	537-09-7	Zie tabel 1	
Farnesol	4602-84-0	Zie tabel 1	34, 35, 46
Fumarprotocetraric acid (in oak moss)		0,1% pet	
Galbanum resin (<i>Ferula galbaniflua</i> gum)	93165-40-3	2% pet	
Geranial	141-27-5	1-5% pet	
Geraniol	106-24-1	Zie tabel 1	34, 35
Heliotropine (piperonal)	120-57-0	5% pet	39
Hexadecanolactone (hexadecanolide)	109-29-5	5% pet	43, 45
Ω-6-hexadecenlactone	7779-50-2	5% pet	43
Hexamethylindanopyran (Galaxolide®)	1222-05-5	5-15% pet	45
Cis-3-Hexenyl salicylate	65405-77-8	3% pet	47
Hexyl cinnamal (α-Hexylcinnamic aldehyde)	101-86-0	Zie tabel 1	34, 35
Hexyl salicylate	6259-76-3	12% pet	
Hydroabietyl alcohol (Abitol®, dihydroabietyl alcohol)	13393-93-6	Zie tabel 1	
Hydroxycitronellal	107-74-4	Zie tabel 1	34, 35
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®)	31906-04-4; 51414-25-6	Zie tabel 1	34, 35, 48-50
Ionone (irisone)	8013-90-9; 79-77-6	8% pet	10
Isobornyl cyclohexanol (<i>synthetic sandalwood</i>)	68877-29-2	2% pet	
Isoeugenol	97-54-1	Zie tabel 1	29, 34, 35, 51
trans-Isoeugenol	97-54-1	1% pet	52
Isoeugenyl acetate	93-29-8	1,3% pet	52
Isoeugenyl benzoate		1,6% pet	52
Isoeugenyl benzyl ether (benzyl isoeugenol)	120-11-6	1,5% pet	52
Isoeugenyl methyl ether (methyl isoeugenol)	93-16-3	1,1-5% pet	42, 52
Isoeugenyl phenylacetate	120-24-1	1,7% pet	52
Isolongifolene ketone	33407-62-4	5% pet	43
α-Isomethyl ionone (γ-methylionone)	127-51-5	Zie tabel 1	34, 35, 45
Isopulegol	7786-67-6; 89-79-2	5% pet	
Ledene (viridiflorene) in <i>tea tree oil</i>	21747-46-6	10% DEP / 5% pet	36
Ligustral ((methyl-(2,4(3,5)-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)-methylene anthranilate)	68039-49-6	5% pet	
Limonene d-, d,l- (dipentene)	5989-27-5 (d-); 138-86-3 (d,l-)	Zie tabel 1 (limonene, dipentene)	34, 35, 53
Linalool	78-70-6	Zie tabel 1	34, 40, 54, 55
Linalyl acetate	115-95-7	4% pet	54
Menthol	1490-04-6; 2216-51-5; 89-78-1; 15356-70-4	Zie tabel 1	10
o-Methoxycinnamic aldehyde	1504-74-1	4% pet	
Methoxycitronellal	3613-30-7	10% pet	
Methyl anisate	121-98-2	4% pet	
Methyl anthranilate	134-20-3	Zie tabel 1	
α-Methyl-1,3-benzodioxole-5-propanal (Helional®)	1205-17-0	5% pet	
Methylcoumarin	92-48-8 (6-); 2445-83-2 (7-)	Zie tabel 1	
Methyldihydrojasmonate (Hedione®)	2630-39-9	5% pet	39
Methyleugenol	93-15-2	5% pet	42
Methylionantheme		0,04% alc.	
6-Methyl-α-ionone (α-Irone)	79-69-6	10% pet	39
Methyl octine carbonate	111-80-8	1% MEK	
Methyl-2-octynoate (methyl heptine carbonate)	111-12-6	Zie tabel 1	34, 35
Methyl salicylate	119-36-8	Zie tabel 1	

Naam van de parfümgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehiculum (33)	Aanvullende literatuur
3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)pent-4-en-2-ol	67801-20-1	5% pet	43
Musk ambrette	201-493-7	Zie tabel 1	
Musk ketone	81-14-1	Zie tabel 1	
Musk moskene (moskene)	116-66-5	Zie tabel 1	
Musk tibetene	145-39-1	2-5% pet	
Musk xylene	81-15-2	Zie tabel 1	
Myrcene (in tea tree oil)	123-35-3	5% DEP	36
Neral	106-26-3	2% pet	
Nerol (cis-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-ol)	106-25-2	5% pet	42
Nopyl acetate	128-51-8	10% pet	
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)ethanone	54464-57-2	5% pet	43
α-Phellandrene (in tea tree oil)	99-83-2	5% DEP	36
Phenethyl alcohol (phenylethyl alcohol)	60-12-8	5% pet	
Phenylacetaldehyde	122-78-1	0,5-2% pet	56
3-Phenyl-1-propanol	122-97-4	5% pet	42
Phenyl salicylate	118-55-8	Zie tabel 1	
Physodic/physodalic acid (in oak moss)		0,1% pet	
α-Pinene	80-56-8	Zie tabel 1	
β-Pinene	127-91-3	15% pet	
Propylidene phthalide	17369-59-4	2% pet	
Rhodinol (mengsel van 1-citronellol en geraniol)	6812-78-8	3% pet	
Sabinene (in tea tree oil)	3387-41-5	5% DEP	36
Salicylaldehyde	90-02-8	Zie tabel 1	
Sandalore (5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopentenyl)-3-methylpentan-2-ol)	65113-99-7	5% pet	
Sandela (isobornyl cyclohexanol + 3-trans-isocamphyl cyclohexanol)	70955-71-4	5% pet	
Santalol	11031-45-1; 115-71-9 (α-); 77-42-9 (β-)	2-5% pet	43
Stictic acid (in oak moss)		0,1% pet	
Styryl acetate (in publicatie 'styrol acetate', onbekende samenstelling)	10521-96-7	1% pet	37
α-Terpinene (in tea tree oil)	99-86-5	5% DEP	36
Terpinen-4-ol (in tea tree oil)	562-74-3	10% DEP	36
α-Terpineol	10482-56-1; 98-55-5	5% pet	
Terpinolene (in tea tree oil)	586-62-9	10% DEP /pet	36
1,1,6,7-Tetramethyl-6-acetyl decalene (isomers) (Iso E Super®)	54464-57-2; 68155-66-8; 68155-67-9	1-5% pet	
Thymol	89-83-8	1% pet	
1,2,4-Trihydroxy menthane (in tea tree oil)		5% pet	36
Trimethyl benzene propanol (Majantol®, 2,2-dimethyl-3-(3-ethylphenyl)propanol)	103694-68-4	Zie tabel 1	42, 57
2,4,6-Trimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (Floropal®)	5182-36-5	5% pet	
Usnic acid (in oak moss)	125-46-2	Zie tabel 1	
Vanillin	121-33-5	Zie tabel 1	
Verdyl acetate (tricyclodecen-4-yl 8-acetate, Cyclacet®)	2500-83-6; 5413-60-5	5% pet	

Tabel 2. Parfümgrondstoffen die contactallergie hebben veroorzaakt.

Alc: alcohol; DEP: diethyl phthalate; Pet: petrolatum; MEK: methyl ethyl ketone

Bronnen: De Groot et al. 1997;²⁸ De Groot et al. 2000³²

BEROEPSCONTACTALLERGIE DOOR PARFUMS

Er is weinig gepubliceerd over contactallergie door beroepsmatig contact met parfums. Men zou verwachten dat vooral mensen die werken in de parfum- en de cosmetische industrie, kappers en schoonheidsspecialistes een verhoogd risico lopen op parfumallergie. In een parfumfabriek in Duitsland – waar een zeer slechte bedrijfshygiëne werd geconstateerd – bleken achttien van 26 vrouwen die parfumflesjes vulden, de vernevelaar plaatsten en uitprobeerden, gesensibiliseerd voor één of meer parfumgrondstoffen. Slechts zes van hen hadden ook daadwerkelijk eczeem van de handen, de onderarmen en het gelaat (aërogeen contact).³⁷ In een andere Duitse studie hadden massagetherapeuten en fysiotherapeuten het hoogste risico op parfumallergie, waarschijnlijk door contact met etherische oliën (wordt in deel 3 besproken).³⁸ Bij kappers is de frequentie van allergie voor de parfummix niet hoger dan in de algemene dermatologische populatie die plakproeven ondergaat.¹² Handeczeem wordt regelmatig (mede) veroorzaakt door de beroepssituatie (kappers, huisvrouwen – strikt genomen geen ‘beroep’ in de zin van betaald werk –, horecapersoneel, werkers in de gezondheidszorg, schoonmaakpersoneel); het wordt ook vaak gezien bij patiënten met een reactie op de parfummix. Dit handeczeem wordt echter zelden alleen veroorzaakt door parfumallergie. Meestal is er eerst sprake van ortho-ergisch of atopisch handeczeem, waarbij secundaire sensibilisatie optreedt voor parfumgrondstoffen en verergering van het eczeem door parfums in crèmes en lotions die gebruikt worden om het eczeem te voorkomen of te verbeteren, of door parfums in schoonmaakmiddelen, afwasmiddelen en dergelijke. Er zijn verschillende casuïstische mededelingen over eczeem door een parfum bevattende contactstof in de beroepssituatie. Ook kunnen geurstoffen, smaakstoffen en kruiden allergie veroorzaken bij bakkers, koks, en werkers in de catering en in de voedingsmiddelenindustrie.⁵⁹ In geen enkele professie zijn parfumgrondstoffen echter belangrijke beroepsallergenen en zelden zijn ze de enige oorzaak van eczeem.^{28,32}

LITERATUUR

- Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007;56:10-15.
- Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol* 2009;161:95-101.
- Thyssen JP, Menné T, Linneberg A, Johansen JD. Contact sensitization to fragrances in the general population: a Koch's approach may reveal the burden of disease. *Br J Dermatol* 2009;160:729-35.
- Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1062-9.
- De Groot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, et al. The allergens in cosmetics. *Arch Dermatol* 1988;124:1525-9.
- Hovmand Lysdal S, Johansen JD. Fragrance contact allergic patients: strategies for use of cosmetic products and perceived impact on life situation. *Contact Dermatitis* 2009;61:320-4.
- Nardelli A, Thijs L, Janssen K, Goossens A. Rosa centifolia in a 'non-scented' body lotion as cause of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009;61:306-9.
- Magnano M, Silvani S, Vincenzi C, Nino M, Tosti A. Contact allergens and irritants in household washing and cleaning products. *Contact Dermatitis* 2009;61:337-41.
- Corea NV, Basketter DA, Clapp C, et al. Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics. *Contact Dermatitis* 2006;55:48-53.
- Nardelli A, D'Hooge E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis* 2009;60:303-13.
- Johansen JD. Fragrance contact allergy: a clinical review. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:789-98.
- Heydorn S, Menné T, Johansen JD. Fragrance allergy and hand eczema – a review. *Contact Dermatitis* 2003;48:59-66.
- Nardelli A, Carbonez A, Ottoy W, et al. Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis* 2008;58:134-41.
- Meynadier J-M, Meynadier J, Peyron J-L, Peyron L. Formes cliniques des manifestations cutanées d'allergie aux parfums. *Ann Dermatol Venerol* 1986;113:31-9.
- Downs AMR, Sansom JE. Colophony allergy: a review. *Contact Dermatitis* 1999;41:305-10.
- Hausen BM. Contact allergy to Balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected Balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat* 2001;12:98-102.
- Landeck L, Gonzalez E, Baden LA, Neumann K, Schalock PC. Contact sensitization by age group in adults: Patch-test data from the Massachusetts General Hospital, 1996 to 2006. *Dermatitis* 2009;20:287-91.
- ESSCA Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008;22:174-81.
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, et al, on behalf of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 2005;53:146-52.
- Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Frosch P J, Uter W. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2004;50:65-76.
- Thyssen JP, Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. Trends of contact allergy to fragrance mix I and *Myroxylon pereirae* among Danish eczema patients

- tested between 1985 and 2007. *Contact Dermatitis* 2008;59:238-44.
22. Uter W, Rämisch C, Aberer W, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006; Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009;61:31-8.
23. Rastogi SC, Menné T, Johansen JD. The composition of fine fragrances is changing. *Contact Dermatitis* 2003;48:130-2.
24. Buckley DA, Wakelin SH, Seed PT, et al. The frequency of fragrance allergy in a patch-test population over a 17-year period. *Br J Dermatol* 2000;142:203-4.
25. White JML, McFadden JP, White IR. A review of 241 subjects who were patch tested twice: could fragrance mix I cause active sensitization? *Br J Dermatol* 2008;158:518-21.
26. Uter W, Geier J, Schnuch A, Frosch P J. Patch test results with patients' own perfumes, deodorants and shaving lotions: results of the IVDK 1998–2002. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:374-9.
27. Devos SA, Constandt L, Tupker RA, et al. Relevance of positive patch-test reactions to fragrance mix. *Am J Contact Dermat* 2008;19:43-7.
28. De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 1997;36:57-86.
29. Buckley DA, Basketter DA, Smith Pease CK, et al. Simultaneous sensitivity to fragrances. *Br J Dermatol* 2006;154:885-8.
30. Johansen JD, Bernard G, Giménez-Arnau E, Lepoittevin J P, Bruze M, Andersen K E. Comparison of elicitation potential of chloroatranol and atranol – 2 allergens in oak moss absolute. *Contact Dermatitis* 2006;54:192-5.
31. Rastogi S C, Bossi R, Johansen J D, et al. Content of oak moss allergens atranol and chloroatranol in perfumes and similar products. *Contact Dermatitis* 2004;50:367-70.
32. De Groot AC. Fragrances. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds) *Handbook of occupational dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 497-508.
33. De Groot AC. Patch testing, 3rd edn. Wapserveen: acdegroot publishing, 2008.
34. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis* 2007;57:1-10.
35. Van Oosten E, Schuttelaar M-L, Coenraads PJ. Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances. *Contact Dermatitis* 2009;61:217-23.
36. Hausen B. Evaluation of the main contact allergens in tea tree oil. *Dermatitis* 2004;15:213-5.
37. Schubert H-J. Skin diseases in workers at a perfume factory. *Contact Dermatitis* 2006;55:81-3.
38. Curry EJ, Warshaw EM. Benzyl alcohol allergy: importance of patch testing with personal products. *Dermatitis* 2005;16:203-8.
39. Frosch P J, Johansen J D, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to frequently used chemicals. *Contact Dermatitis* 2002;47:78–85.
40. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis* 2005;52:320-8.
41. Heydorn S, Menné T, Andersen KE, et al. Citral a fragrance allergen and irritant. *Contact Dermatitis* 2003;49:32-6.
42. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. Fragrance contact dermatitis – a worldwide investigation (Part III). *Contact Dermatitis* 2002;46:141-144.
43. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II). *Contact Dermatitis* 2001;44:344-6.
44. Giménez-Arnau A, Giménez-Arnau E, Serra-Baldrich E, et al. Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer products. *Contact Dermatitis* 2002;47:345-52.
45. An S, Lee A-Y, Lee CH, et al. Fragrance contact dermatitis in Korea: a joint study. *Contact Dermatitis* 2005;53:320-3.
46. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2004;50:117–21.
47. Shaw DW. Allergic contact dermatitis from octisalate and cis-3-hexenyl salicylate. *Dermatitis* 2006;17:152-5.
48. Militello G, James W. Lyrall: a fragrance allergen. *Dermatitis* 2005;16:41-4.
49. Jørgensen PH, Jensen CD, Rastogi S, Andersen KE, Johansen JD. Experimental elicitation with hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde-containing deodorants. *Contact Dermatitis* 2007;56:146-50.
50. Braendstrup P, Johansen JB. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®) is still a frequent allergen. *Contact Dermatitis* 2008;59:187-8.
51. White JML, White IR, Glendinning A, et al. Frequency of allergic contact dermatitis to isoeugenol is increasing: a review of 3636 patients tested from 2001 to 2005. *Br J Dermatol* 2007;157:580-2.
52. Tanaka S, Royds C, Buckley D, et al. Contact allergy to isoeugenol and its derivatives: problems with allergen substitution. *Contact Dermatitis* 2004;51:288-91.
53. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe. *Contact Dermatitis* 2006;55:274-9.
54. Hagvall L, Sköld M, Bråred-Christensson J, Börje A, Karlberg A-T. Lavender oil lacks natural protection against autooxidation, forming strong contact allergens on air exposure. *Contact Dermatitis* 2008;59:143-50.
55. Bråred Christensson J, Matura M, Gruberger B, Bruze M, Karlberg A-T. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure. *Contact Dermatitis* 2010;62:32-41.
56. Sanchez-Politta S, Campanelli A, Pashe-Koo F, Saurat J-H, Piletta P. Allergic contact dermatitis to

phenylacetaldehyde: a forgotten allergen? Contact Dermatitis 2007;56:171-2.

57. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Majantol® - a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2007;57:48-50.

58. Uter W, Schnuch A, Geier J, Pfahllberg A, Gefeller O. Association between occupation and contact

allergy to the fragrance mix: a multifactorial analysis of national surveillance data. Occup Environ Med 2001;58:392-8.

59. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from spices. *Contact Dermatitis* 1996;35:157-62.

SAMENVATTING

Dit is het eerste artikel in een drieluik over contactallergie voor parfumgrondstoffen. In dit deel wordt een overzicht gegeven van parfumallergie. Contactallergie voor parfumgrondstoffen komt veel voor, zowel in de algemene bevolking (1,6-3,7%) alsook bij patiënten die wegens verdenking op contacteczeem de dermatoloog bezoeken (10-12%). Geurstoffen komen niet alleen voor in parfums en cosmetica, maar ook in huishoudelijke producten, industriële applicaties, papier en papierproducten, lokale geneesmiddelen, voedsel en dranken en vele andere producten. De meeste patiënten met parfumcontactallergie zijn vrouwen met handeczeem of eczeem in het gezicht. De diagnostiek berust op plakproeven met indicatoren voor parfumallergie en met eigen geparfumeerde producten. Lang niet iedereen met een positieve plakproef heeft last van de allergie. In niet meer dan 45-65% blijkt de reactie relevant te zijn.

Veelvoorkomende parfumallergenen zijn *Evernia prunastri* (oak moss), iso-eugenol, cinnamal en hydroxycitronellal. Recent opkomende allergenen zijn hydroxy-isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®), *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol en citronellol.

In deel 2 worden nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van parfumallergie besproken, met name de toevoeging van de nieuwe parfummix II aan de Europese basisserie en de recente wetgeving met betrekking tot etikettering van parfumgrondstoffen op cosmetica en huishoudelijke producten. In deel 3 wordt aandacht besteed aan contactallergie voor etherische oliën.

TREFWOORDEN

parfum – parfumgrondstof – smaakstof – geurstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – plakproeven – epicutaan allergologisch onderzoek – parfummix – etherische olie

SUMMARY

This is the first of three articles on fragrance contact allergy. In part 1 a general overview of contact allergy to fragrance materials is provided. Perfume allergy is frequent, both in the general population (1.6-3.7%) and in patients seen by the dermatologist for suspected contact dermatitis (10-12%). Fragrant chemicals are not only present in perfumes and cosmetics, but also in household products, industrial applications, paper and paper products, topical pharmaceuticals, foods and drinks and many other products. Most patients with allergy are women with dermatitis of the hands or the face. Diagnostic procedures include patch tests with fragrance indicator allergens and the patient's personal products. Not everyone with a positive patch test suffers from allergic manifestations. Relevance is found in no more than 45-65% of the patients. Frequent allergens include *Evernia prunastri* (oak moss), isoeugenol, cinnamal and hydroxycitronellal. Recent emerging allergens are hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®), *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol and citronellol.

In part 2 new developments will be discussed, notably the introduction of the fragrance mix II into the European baseline series and recent EU legislation on labeling certain fragrances in cosmetic and household products. Part 3 will survey contact allergy to essential oils.

KEYWORDS

perfume – fragrance – aroma – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch tests – fragrance mix

GEMELDE (FINANCIËLE)

BELANGENVERSTRENGELING

geen

Incidentie en risicofactoren van postoperatieve wondinfecties na dermatochirurgische ingrepen

P.A. de Vries¹, K. Munte², H.A.M. Neumann³

¹ Keuzeonderzoeker in het kader van de coschappen, studie geneeskunde, afdeling Dermatologie & Venerologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Stafleid en hoofd huidchirurgische ingrepen en mohs-chirurgie, afdeling Dermatologie & Venerologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Afdelingshoofd, afdeling Dermatologie & Venerologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.A. de Vries

E-mail: plientjev@hotmail.com

INLEIDING

Een wondinfectie is een relatief veel voorkomende complicatie na heelkundige ingrepen. Bij dermatochirurgische ingrepen is de incidentie minder goed onderzocht. De gerapporteerde incidentie van postoperatieve wondinfecties na dermatochirurgische ingrepen varieert van 0,07% tot 4,3%.¹⁻⁶ In deze studies is op verschillende manieren omgegaan met antibiotica-profylaxe.

Er bestaat geen consensus over het preventief gebruik van antibiotica bij dermatochirurgische ingrepen. In de meeste studies naar de incidentie van wondinfecties na dermatologische chirurgie hebben de patiënten profylactisch antibiotica gekregen.²⁻⁶ Hierdoor ligt de gerapporteerde incidentie wellicht lager dan feitelijk het geval is.

Wonden kunnen in vier categorieën geclassificeerd worden (zie tabel 1). Klasse I zijn wonden na ingrepen die behoren tot de categorie 'schoon'; deze behoeven geen profylactische antibiotica.^{7,8} Voor klasse II, schoon-gecontamineerd, zijn er geen duidelijke richtlijnen met betrekking tot het voorschrijven van profylactische antibiotica. Er wordt wel aangeraden om profylactisch antibiotica te overwegen, omdat het risico op een infectie kan oplopen tot 10%.^{7,9-11} Profylactische antibiotica bij klasse-II-wonden worden voorgeschreven aan patiënten bij wie de morbiditeit geassocieerd met infectie, ernstiger is dan het risico van de mogelijke bijwerkingen van

de antibiotica, zoals bij immuungecompromiteerde patiënten.^{7,9} Er zijn auteurs die adviseren om geen profylactische antibiotica voor te schrijven bij klasse-II-wonden, zelfs in gecontamineerde gebieden als het perineum.¹²

In klasse II vallen tevens wonden waarbij het sluiten van de wond uren tot dagen wordt uitgesteld, zoals bij mohs micrografische chirurgie.¹³ Het infectiepercentage van patiënten die een mohsprocedure ondergingen, is gelijk aan het infectiepercentage bij klasse-I-ingrepen.¹⁴ Toch zijn er bij mohs micrografische chirurgie geen duidelijke richtlijnen.

Studies tonen aan dat een lange operatieduur, zoals dat kan voorkomen bij mohs micrografische chirurgie, gerelateerd is aan de incidentie van wondinfecties.^{2,9-11} Anderen adviseren profylactische antibiotica te geven bij mohsoperaties op het oor.⁴ Maragh et al.⁹ vonden het geven van profylactische antibiotica bij mohs micrografische chirurgie geoorloofd bij patiënten met een hoog risico. Tevens adviseerden zij dit per patiënt te beoordelen.⁹

De incidentie van wondinfecties bij mohs micrografische chirurgie was in een prospectief onderzoek 0,07%.⁴ Profylactische antibiotica waren echter voorgeschreven bij alle patiënten die een flap of graft ondergingen, bij locatie in oksel of lies, wond op een neus met talgklierhypertrofie en bij aantasting van de integriteit van het auriculare perichondrium.

In de klassen III en IV, gecontamineerd en vuil, is het geven van antibiotica therapeutisch.^{7,9,11}

De risicofactoren voor het ontstaan van een wondinfectie zijn niet precies bekend. Dixon et al.¹ hebben aangetoond dat het risico op een postoperatieve wondinfectie hoger is dan 5% bij de volgende situaties: alle ingrepen onder de knie, wigexcisies op lip of oor, alle transplantaten en ingrepen in de lies. Andere mogelijke risicofactoren zijn: roken,⁹ diabetes mellitus,¹¹ immunosuppressie,^{2,11} mannelijk geslacht,² grote postoperatieve defecten,⁴ lokalisatie op het oor.^{14,15} Er zijn meer studies nodig om te bepalen welke factoren een hogere postoperatieve wondinfectie-incidentie geven. Als er duidelijke richtlijnen zijn,

Wondtype	Kenmerken	Infectiepercentage, %
I: Schoon	– Electief, primair gesloten en zonder drains – Niet traumatisch, niet geïnfecteerd – Geen ontsteking aangetroffen – Goede asepsis – Geen opening van luchtwegen, spijsverteringskanaal of urogenitaal systeem	< 5
II: Schoon-gecontamineerd	– Spijsverteringskanaal, luchtwegen of urogenitaal systeem geopend onder gecontroleerde condities of zonder ongewone besmetting – Orofarynx geopend – Vagina geopend – Urogenitaal kanaal geopend zonder positieve urinekweek – Galkanalen geopend zonder geïnfecteerde gal	10
III: Gecontamineerd	– Open, verse traumatische wonden (< 6 uur oud) – Zichtbare lekkage uit maag-darmkanaal – Opening van urogenitaal kanaal of van galkanaal met geïnfecteerde urine of gal – Breuk in aseptisch instrumentarium – Incisies waarin acute, niet-pussende ontsteking aanwezig is	20
IV: Vuil en geïnfecteerd	– Operaties door traumatische wonden met necrotisch weefsel, lichaamsvreemd materiaal of (fecale) besmetting – Traumatische wond met uitgestelde behandeling – Geperforeerd viscus aangetroffen – Acute bacteriële ontsteking met pus aangetroffen bij de operatie	30-40

Tabel 1. Wondclassificatie.

Bron: Richtlijn preventie van postoperatieve wondinfecties.¹⁴

kan de dermatoloog op de juiste manier profylactische antibiotica bij dermatochirurgische ingrepen voorschrijven.

DOEL VAN HET ONDERZOEK

De doelen van dit onderzoek waren het postoperatieve wondinfectiepercentage na dermatochirurgische ingrepen te bepalen en te onderzoeken of bepaalde factoren hiermee samenhangen. In het kader van onze eigen transparantie wilden wij het aantal wondinfecties opsporen en kijken of wij de factoren die wondinfecties veroorzaken kunnen vaststellen met het oogpunt toekomstige wondinfecties te minimaliseren.

METHODEN

Dit prospectieve onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC. In de periode 28 augustus 2006 tot en met 31 januari 2007 zijn patiënten van de afdeling Dermatologie en Venerologie in het Erasmus MC geïnccludeerd. Alle patiënten die een dermatochirurgische operatie hebben ondergaan, waarbij het defect door middel van hechtingen gesloten werd, zijn geïnccludeerd. Hierbij werd in acht genomen dat de hechtingen verwijderd werden op de polikliniek Dermatologie van het Erasmus MC. Patiënten werden niet geïnccludeerd bij secundaire

genezing of bij situaties waarbij het sluiten van het defect uitgesteld zal worden. Een andere reden voor exclusie is wanneer patiënten de hechtingen bij de huisarts laten verwijderen.

Antibioticabeleid

Op de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC is het voorschrijven van profylactische antibiotica niet protocollair vastgelegd. Wanneer de operatieduur langer is dan zes uur, kunnen er profylactisch antibiotica worden voorgeschreven. Na zes uur is in principe de procedure niet meer steriel. Ook bij operaties op een onderbeen of vingers kunnen profylactisch antibiotica voorgeschreven worden. Het voorschrijven van antibiotica gebeurt naar inzicht van de operateur.

OK-ruimtes

De dermatochirurgische operaties hebben plaatsgevonden op drie locaties: op de operatiekamer van de polikliniek Dermatologie, op de afdeling Poliklinische verrichtingen (PKV) in het hoofdgebouw en later op de POK (zie verder). In beide ruimtes worden OK-pakken en OK-mutsen gedragen. Tijdens de procedure wordt gebruikgemaakt van mondkapjes en steriele handschoenen. Van tevoren werd het handenwasprotocol van de werkgroep Infectiepreventie toegepast. Gedurende het onderzoek is de afdeling verhuisd. Hierdoor zijn er na 17 november 2006 geen opera-

ties meer verricht op de operatiekamer van de oude polikliniek Dermatologie. Op de nieuwe locatie zijn twee operatiekamers (POK). Deze hebben dezelfde regels als de oude polikliniek Dermatologie met betrekking tot de steriliteit.

Definitie wondinfectie

De definitie van een postoperatieve wondinfectie die aangehouden is luidt:

‘De infectie is ontstaan op de plaats van de incisie binnen 30 dagen na de operatie en betreft de huid of het subcutaan weefsel van de incisie en voldoet bovendien aan één of meer van de volgende bevindingen:

- purulente afscheiding (met of zonder kweek) uit de incisie;
- positieve kweek van steriel afgenomen wondvocht of weefsel uit de oppervlakkige incisie;
- minstens één van de volgende klinische verschijnselen of symptomen: pijn of gevoeligheid, lokale zwelling, roodheid of warmte;
- diagnose "oppervlakkige infectie van het operatiegebied" door de chirurg of behandelend arts.

De volgende infecties gelden **niet** als oppervlakkige infecties van het operatiegebied:

- ontstekingen rond hechtingen (geringe ontstekingsverschijnselen en afscheiding die zich beperken tot de plaats waar de hechting de huid binnendringt);
- infectie van episiotomie of circumcisie bij de neonaat (beide gelden niet als operatieve procedures);
- geïnfecteerde brandwonden;
- infecties van het operatiegebied die reiken tot in de spierfascie of de spieren.’

De definitie is overgenomen uit de richtlijn *Definities Ziekenhuisinfecties* van de Stichting Werkgroep Infectiepreventie (WIP).¹⁶ Deze definitie is afgeleid van *CDC definitions for Nosocomial Infections 1992*. De CDC-definities worden internationaal als standaard gezien.¹⁷

Uitvoering

Voor dit onderzoek is een vragenformulier ontworpen. Bij alle patiënten die een dermatochirurgische operatie hebben ondergaan is deze ingevuld.

Algemene gegevens zoals geboortedatum, geslacht, medicatie en risicofactoren werden ingevuld.

Risicofactoren zijn: diabetes mellitus, gebruik van immunosuppressiva, het gebruik van antistolling en roken.

Peroperatieve informatie werd genoteerd. Dit betrof de operatiedatum en operateurs. De operatietijd in minuten is gemeten van het begin van de excisie tot en met de laatste hechting. Bij een mohsprocedure werd het aantal rondes vermeld, alsmede de totale tijd tussen de eerste incisie en laatste hechting. De manier van sluiten (primair, huidplastiek of transplantaat) en de lengte en breedte van het postoperatieve defect werden vermeld. Met de formule $[L/2 \times B/2] \times \pi$ kan hieruit de benaderende oppervlakte van het postoperatieve defect uitgerekend worden. De diagnose, indien bekend, werd ingevuld.

Tevens werd ingevuld op welke manier er gehecht is (sub-, trans- of intracutaan) en welk hechtmateriaal er is gebruikt. De operaties hebben op drie locaties in het ziekenhuis plaatsgevonden. Ook deze zijn aangegeven op het formulier. Indien de arts besloot om profylactisch antibiotica voor te schrijven, werd genoteerd welk antibioticum is voorgeschreven en in welke dosering. Ten slotte is aangegeven op welke lichaamsregio de procedure plaatsvond. Dit gebeurde volgens de New York-classificatie. Deze was op de achterkant van het formulier afgedrukt (zie bijlage).

Follow-up

Aan alle patiënten die een dermatochirurgische procedure ondergingen is gevraagd of zij op de afdeling terug wilden komen voor het verwijderen van de hechtingen. De hechtingen werden door een verpleegkundige of arts verwijderd.

Op het formulier werd genoteerd of er sprake was van: roodheid, warmte, zwelling, pijn, afscheiding en wonddehiscentie. Bij het vermoeden op een wondinfectie gaf een arts supervisie en stelde de diagnose wondinfectie.

Van wonden met purulente afscheiding werd materiaal afgenomen en ingestuurd voor bacteriologisch onderzoek. Dit werd ook op het formulier aangegeven, net als de eventuele behandeling van de infectie met antibiotica. De operateur of behandelend arts bepaalt bij het optreden van een infectie of er antibiotica voorgeschreven moeten worden. Bij de patiënten die de hechtingen bij de huisarts lieten verwijderen, heeft geen follow-up plaatsgevonden.

Dataverzameling en -analyse

Alle gegevens werden in een database in Excel ingevoerd. De data werden geanalyseerd met behulp van SPSS versie 12.0. Voor de vergelijking van categorische variabelen werd de chi-kwadraattoets of fisher-exacttest gebruikt. Voor de niet-categorische variabelen werd gebruikgemaakt van de mann-whitney-U-test of de t-test, waar van toepassing. Een p-waarde < 0,05 werd gezien als statistisch significant.

RESULTATEN

In totaal zijn 496 huidlaesies behandeld door middel van dermatochirurgie. Hiervan zijn 225 laesies geïncideerd (45%). Dit betrof 171 patiënten, van wie 56% man en 44% vrouw was. De gemiddelde leeftijd was 58,4 jaar.

De 225 laesies bestonden uit 112 basaalcelcarinomen (49,8%), 17 plaveiselcelcarinomen (7,6%), 4 melanomen (1,8%), 2 actinische keratosen (0,9%), 5 dysplastische naevi (2,2%), 29 benigne naevoïde afwijkingen (12,9%), 13 lipomen (5,8%) en 43 overige afwijkingen (19,1%).

De gemiddelde operatieduur over het geheel was 66 minuten. De mohsoperaties hadden een gemiddelde operatieduur van 235 minuten, niet-mohsexcisies duurden gemiddeld 31 minuten. Het gemiddelde postoperatieve defect was 4,30 cm². Op de polikliniek Dermatologie vond 27% van de procedures plaats, op de PKV 61% en op de POK 12%.

Nr	Leeftijd	Geslacht	Diabetes mellitus	Immunosuppressie	Antistolling	Roken	Ok-duur (min)	Mohrondes	Diagnose	Manier van sluiten	Postop. defect (cm ²)	Manier van hechten	Ok-ruimte	Lokalisatie (NY)**	Antibiotica profylaxe	Kweek	Behandeling
1	87	m	nee	nee	nee	nee	135	1	bcc spriet	primair	5,42	sub- en trans-cutaan	poli*	frontaal li (3-7)	-	<i>S. aureus</i>	Claritromy-cine 1dd 500 mg ged 6 dg
2	52	m	nee	nee	nee	nee	305	1	bcc spriet / nodulair	huid-plastiek	1,04	sub- en trans-cutaan	poli*	ala nasi li (23)	-	-	-
3	69	v	nee	ja	nee	nee	30	-	actinische keratose	primair	1,96	trans-cutaan	PKV	onderarm re (304)	-	<i>S. aureus</i>	-
4	72	m	nee	nee	ja	nee	30	-	m. bowen	primair	4,95	sub- en trans-cutaan	PKV	thorax re (208)	-	-	Claritromy-cine SR 1 dd 500 mg
5	67	v	nee	nee	nee	ja	45	-	actinische keratose	primair	9,42	trans-cutaan	PKV	handrug li (315-317)	Flucloxacil-line 500 mg 3dd ged 10 dg	-	-
6	62	v	nee	ja	ja	nee	20	-	prurigo nodularis	primair	1,57	sub- en trans-cutaan	PKV	onderbeen re (406)	-	kweek negatief	-
7	42	m	nee	nee	nee	nee	45	-	dermato-fibroom	primair	0,88	trans-cutaan	poli*	dig II hand li (325)	Clindamycine 300 mg 3dd	kweek negatief	Clindamycine 3 dd 600 mg ged 7 dg
8	43	v	nee	nee	nee	nee	345	2	bcc nodulair	huid-plastiek	0,38	sub- en trans-cutaan	POK	neuswal / ala nasi li (17-23)	-	-	-
9	70	v	type II	nee	nee	nee	30	-	bcc spriet	primair	1,77	sub- en trans-cutaan	PKV	onderbeen re (412)	-	<i>S. aureus</i>	-
10	79	m	nee	nee	nee	?	30	-	bcc spriet / nodulair	primair	7,07	sub- en trans-cutaan	POK	bovenarm re (300)	-	-	Augmentin 625 3dd
11	66	m	nee	ja	nee	nee	?	-	bcc spriet / nodulair	huid-plastiek	1,32	sub- en trans-cutaan	PKV	temporaal re (8)	-	<i>S. aureus</i>	Flucloxacil-line 4dd 500 mg ged 7 dg

Tabel 2. Gegevens van patiënten met wondinfectie. *Poli = polikliniek Dermatologie, oude locatie;

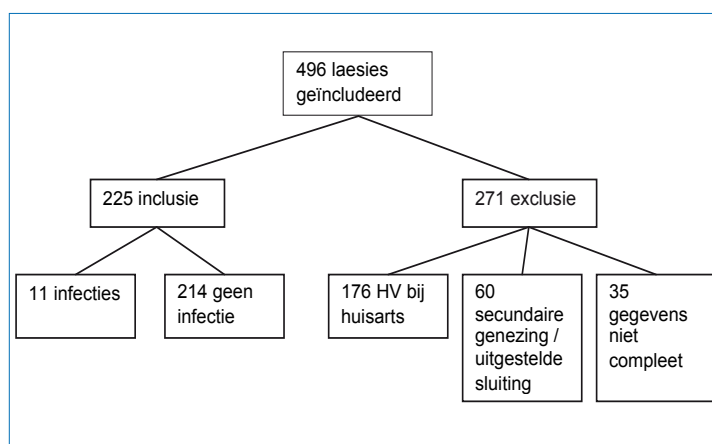
**NY correspondeert met figuur op bijlage, volgens New York-classificatie

Geëxcludeerd zijn 271 laesies (55%). Hiervan zijn 176 patiënten niet op de polikliniek teruggekomen voor het verwijderen van de hechtingen. Ook is een deel geëxcludeerd omdat het defect secundair zou genezen of uitgesteld gesloten werd.

Infecties

Van de 225 laesies zijn 11 postoperatieve wondinfecties waargenomen (4,89%). Er was geen verschil in infectie bij mannen en vrouwen ($p = 0,872$).

De kenmerken van de patiënten van de elf infecties zijn nader toegelicht in tabel 2. Bij 6 wondinfecties is een kweek afgenomen. Hieruit werd 4 keer *Staphylococcus aureus* gekweekt; bij 2 wonden was de kweek negatief.



Figuur 1. Stroomdiagram.

Lokalisatie	Totaal	Infecties	Infectie %	p-waarde*
Hoofd	103	4	3,9	NS
Neus	23	2	8,7	
Oor	1	0		
Scalp	14	0		
Elders	65	2	3,1	
Nek	8	0		NS
Romp	47	1	2,1	NS
Abdomen / coeur	16	1	6,2	
Rug	31	0		
Bovenste extremititeit	31	4	12,9	0,058
Arm	27	2	7,4	
Hand	4	2	50,0	0,014
Onderste extremititeit	20	2	10,0	NS
Bovenbeen / knie	11	0		
Onderbeen	9	2	22,2	0,072
Voet	0		0	
Oksel / lies/ genitaal gebied	5	0	0	NS
Onbekend	11	0	0	NS
Totaal	225	11	4,9	

Tabel 3. Infecties naar lokalisatie. * Significantie ten opzichte van gemiddelde percentage infecties.

Antibioticaprofylaxe

Van de 225 patiënten hebben 18 patiënten (8,0%) uit voorzorg na de ingreep antibiotica gehad. Meestal werd claritromycine of clindamycine gedurende 5 dagen voorgeschreven, waarbij de eerste gift vaak al op de polikliniek werd verstrekt. Van deze 18 patiënten kregen twee patiënten alsnog een wondinfectie. Dit waren beide excisies op de hand. Deze patiënten hadden respectievelijk flucloxacilline en clindamycine als profylaxe gekregen.

Van de overige 16 patiënten met antibioticaprofylaxe waren 6 procedures op de neus (één patiënt hiervan gebruikte al antibiotica in verband met immuunsuppressie), 3 procedures op het voorhoofd en 7 procedures elders (hals, pre- en postauriculair, temporaal, bovenlip, bovenbeen).

In de groep die antibioticaprofylaxe heeft gekregen werd een hoger wondinfectiepercentage gezien dan de groep die geen antibioticaprofylaxe kreeg (11,1% versus 4,7%). Dit verschil was niet significant.

Gedurende het onderzoek is door de artsen significant ($p = 0,001$) meer antibioticaprofylaxe voorgeschreven bij procedures die door middel van een transplantaat zijn gesloten – 57,1% kreeg profylaxe – dan procedures die primair of met een huidplastiek gesloten zijn – 6,5% kreeg profylaxe. Patiënten met diabetes kregen ook significant ($p = 0,026$) meer antibioticaprofylaxe voorgeschreven (21,7%) dan patiënten zonder diabetes (6,4%). Patiënten die procedures op het hoofd hadden ondergaan, kregen in 13,1% van de gevallen antibioticaprofylaxe. Bij procedures elders op het lichaam werd in 3,6% van de gevallen antibioticaprofylaxe voorgeschreven. Dit verschil is significant ($p = 0,011$).

Bij operaties op de hand is significant ($p = 0,034$) vaker antibioticaprofylaxe voorgeschreven vergeleken met alle andere lokalisaties. Het percentage dat antibioticaprofylaxe ontving, was respectievelijk 50% en 7,3%.

Infecties in relatie tot lokalisatie en operatiegerelateerde factoren

In tabel 3 zijn de wondinfecties per lichaamsregio getoond. Omdat het aantal wondinfecties klein was, is een nadere analyse alleen verricht van de grote groepen (hoofd, nek, romp, bovenste en onderste extremititeit en oksel/lies/genitaal gebied).

Het viel op dat van de vier operaties op de hand twee wondinfecties voorkwamen (50%); daarom is van deze groep wel een nadere analyse gedaan. Wondinfecties op de hand kwamen bij onze groep patiënten significant vaker voor in vergelijking met de rest van het lichaam ($p = 0,014$), ook al zijn de aantallen te klein om deze gegevens op alle handchirurgische ingrepen te extrapoleren.

Het wondinfectiepercentage op het onderbeen was 22,2%, vergeleken met de rest van het lichaam was dit niet significant hoger ($p = 0,072$). Alle overige lokalisaties verschilden niet significant van elkaar. Er is geen significant verschil aangetoond in infectiepercentage bij een oplopend postoperatief defect. Bij de verschillende manieren van sluiten (primair, huidplastiek, huidtransplantaat) is geen significant verschil aangetoond in de postoperatieve wondinfectie-incidentie. De gemiddelde operatieduur van de groep zonder een infectie was 64 minuten. Bij de groep met infecties was de gemiddelde operatieduur hoger, namelijk 102 minuten. Dit verschil is niet significant.

Ook de mohsprocedures ($n = 39$) vertoonden geen significant verschil in wondinfectiepercentage, vergeleken met niet-mohsprocedures ($n = 186$).

Infecties in relatie tot mogelijke risicofactoren

Er is geen relatie aangetoond tussen leeftijd en de kans op een postoperatieve wondinfectie.

Van de mensen met diabetes had 4,3% een postoperatieve wondinfectie. De groep zonder diabetes

had een incidentie van 5,2%; dit verschil was niet-significant. Er is geen significant verschil waargenomen tussen het infectiepercentage bij rokers (3,1%) en niet-rokers (5,5%). Het infectiepercentage bij mensen met immuunsuppressie was 13,0%. Dit was hoger dan het infectiepercentage bij mensen zonder immuunsuppressie (4,2%), $p = 0,102$. Ook bij mensen die antistolling gebruiken is het infectiepercentage niet verschillend van mensen zonder antistolling, respectievelijk 4,9% en 5,2%: geen significant verschil.

DISCUSSIE

Dit onderzoek was opgezet om het postoperatieve wondinfectiepercentage op de afdeling Dermatologie en Venerologie in het Erasmus MC te bepalen. Het postoperatieve wondinfectiepercentage na een dermatochirurgische ingreep op de afdeling Dermatologie en Venerologie in het Erasmus MC bedroeg 4,9%. In de literatuur is de gerapporteerde incidentie 0,07% tot 4,3%.¹⁻⁶

Een mogelijke verklaring voor het relatief hoge aantal wondinfecties ligt zeker in het hoge risicoprofiel van de patiënten in het Erasmus MC met een relatief hoog percentage immuuncompromitteerde patiënten.

In de meeste gevallen van wondinfectie was er sprake van een infectie met *Staphylococcus aureus*. In een vervolgstudie in het Erasmus MC zal worden nagegaan of deze stammen al tijdens de operatie aanwezig waren en waar ze vandaan kwamen (operateur, neus patiënt). Belangrijk voor alle vormen van operatiecomplicaties is een goede complicatieregistratie. Zie hiervoor als voorbeeld de Complicatieregistratie op de NVDV-website.

Infecties bij profylactische antibiotica

Het postoperatieve wondinfectiepercentage in de groep die profylactische antibiotica kreeg, was hoger dan in de groep die geen profylaxe kreeg (11,1% versus 4,7%).

Ondanks de profylaxe zijn er in deze groep dus relatief meer wondinfecties opgetreden. Het is niet bekend hoeveel infecties er in deze groep voorkomen zijn door de voorgeschreven antibioticaprofylaxe. Er kan dus niet geconcludeerd worden dat de profylaxe ten overvloede voorgeschreven was. In de groep die geen profylaxe ontvangt, is een lagere postoperatieve wondinfectie-incidentie te verwachten, omdat de patiënten in deze groep minder risicofactoren hebben.

Risicofactoren

Er werden significant meer postoperatieve wondinfecties waargenomen bij procedures op de hand in vergelijking tot de rest van het lichaam. Hierbij moet de kanttekening gemaakt worden dat er slechts vier procedures op de hand hebben plaatsgevonden. Het postoperatieve wondinfectiepercentage van de bovenste extremiteit (arm én hand) verschilde niet-significant ($p = 0,058$) vergeleken met procedures op de rest van het lichaam ($n = 31$). Bij twee van de negen procedures op het onderbeen

was er sprake van een postoperatieve wondinfectie (22,2%). Dit was niet significant verschillend van de rest van het lichaam. In de studie van Dixon et al.¹ was het infectiepercentage van procedures onder de knie 6,92% (448 procedures, waarvan 31 infecties, $p < 0,0001$). Vanwege het verschil in grootte van deze twee groepen kunnen uit de resultaten van deze studie geen conclusies worden getrokken. In de literatuur is beschreven dat bij operaties op het oor mogelijk meer postoperatieve wondinfecties voorkomen.^{1,4,15} In dit onderzoek heeft slechts één procedure op het oor plaatsgevonden, waardoor geen vergelijking met de literatuur mogelijk is.

In de groep laesies die gesloten zijn met een graft kwamen geen infecties voor. Echter in deze groep werden bij 57,1% profylactische antibiotica voorgeschreven; dit is significant meer dan bij procedures die primair of met een flap gesloten zijn. Met dit onderzoek kan niet worden aangetoond dat sluiten met een graft een verhoogd risico geeft op het ontstaan van een postoperatieve wondinfectie.

Er is aangetoond dat de patiëntgebonden risicofactoren leeftijd, diabetes, roken, immuunsuppressie en antistolling niet samenhangen met het ontstaan van een postoperatieve wondinfectie. Echter, de aantallen in deze groepen waren zeer laag vergeleken met de aantallen die in de literatuur zijn beschreven,^{1,4} waardoor deze conclusie niet met zekerheid te stellen is.

Beperkingen van het onderzoek

Het aantal geïncludeerde patiënten is laag, daarom leiden de resultaten van dit onderzoek niet tot concrete conclusies.

Meer dan een derde van de patiënten liet de hechtingen bij de huisarts verwijderen en zij zijn daarom niet geïncludeerd. Redenen hiervoor kunnen zijn dat de huisarts dichterbij is en de patiënten de moeite niet willen nemen, maar er waren ook oudere patiënten voor wie het veel eenvoudiger was de hechtingen bij de huisarts te laten verwijderen. Hierdoor ontstaat selectiebias.

CONCLUSIE

Het postoperatieve wondinfectiepercentage op de afdeling Dermatologie en Venerologie is 4,9%. Een procedure op de hand is een risicofactor voor het ontstaan van een postoperatieve wondinfectie. Hierbij is het geoorloofd profylactische antibiotica te geven. Over de overige risicofactoren kan geen uitspraak worden gedaan.

LITERATUUR

1. Dixon AJ, Dixon MP, Askew DA, Wilkinson D. Prospective study of wound infections in dermatologic surgery in the absence of prophylactic antibiotics. *Dermatol Surg* 2006;32:819-27.
2. Amici JM, Rogues AM, Lasheras A, Gachie JP, Guillot P, Beylot C, Thomas L, Taieb A. A prospective study of the incidence of complications associated with dermatological surgery. *Br J Dermatol* 2005;153:967-71.

3. Cook JL, Perone JB. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs Micrographic Surgery. *Arch Dermatol* 2003;139:143-52.
4. Futoryan T, Grande D. Postoperative wound infection rates in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 1995;21:509-14.
5. Whitaker DC, Grande DJ, Johnson SS. Wound infection rate in dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:525-8.
6. Bencini PL, Galimberti M. Antibiotic prophylaxis of wound infections in skin surgery. *Arch Dermatol* 1991;127:1357-60.
7. Haas AF, Grekin RC. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:155-76.
8. Hirschmann JV. Antimicrobial prophylaxis in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:2-9.
9. Maragh SL, Otley CC, Roenigk RK, Phillips PK. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: updated guidelines. *Dermatol Surg* 2005;31:83-91.
10. Nestor MS. Perioperative use of antibiotics: preventing and treating perioperative infections. *J Drugs Dermatol* 2005;4:34-6.
11. Kasteren MEE van, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. V. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve anitbiotische profylaxe. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:2049-55.
12. Babcock MD, Grekin RC. Antibiotic use in dermatologic surgery. *Dermatol Clin* 2003;21:337-48.
13. Messingham MJ, Arpey CJ. Update on the use of antibiotics in cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2005;31:1068-78.
14. Werkgroep infectiepreventie. Definities ziekenhuisinfecties, 2006:1-31. Beschikbaar via: www.wip.nl.
15. Sebben JE. Prophylactic antibiotics in cutaneous surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:901-6.
16. Werkgroep infectiepreventie. Preventie van postoperatieve wondinfecties, 2006: 1-25. Beschikbaar via: www.wip.nl.
17. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC Definitions of nosocomial surgical site infections. A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.

SAMENVATTING

Doel Het bepalen van het percentage postoperatieve wondinfecties na dermatochirurgische ingrepen op de afdeling Dermatologie en Venerologie van het Erasmus MC en onderzoeken of bepaalde factoren hiermee samenhangen.

Achtergrondinformatie Wondinfectie is een relatief veel voorkomende complicatie na heelkundige ingrepen. De incidentie bij dermatochirurgische ingrepen is nooit goed onderzocht. Er bestaat geen consensus over het profylactisch gebruiken van antibiotica bij dermatochirurgische procedures.

Methoden In de periode 28 augustus 2006 tot en met 31 januari 2007 zijn bij 171 patiënten 225 dermatochirurgische ingrepen gedaan voor diverse huidlaesies. Pre-, per- en postoperatieve informatie werd prospectief verkregen door het invullen van een vragenlijst. Wondinfecties werden gediagnosticeerd door een arts op de polikliniek.

Resultaten Van de 225 laesies hebben elf laesies postoperatief een wondinfectie ontwikkeld (4,89%). Verwachte risicofactoren zoals diabetes mellitus, immunosuppressiva, antistolling en roken hebben geen verhoogd infectiepercentage laten zien. Wondinfecties op de hand kwamen significant vaker voor in vergelijking met de rest van het lichaam ($p = 0,014$). Mohs micrografische chirurgie gaat niet gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een wondinfectie.

Conclusie Het postoperatieve wondinfectiepercentage op de afdeling Dermatologie en Venerologie van het Erasmus MC is 4,9%. Bij ingrepen op de hand is er een grotere kans op het ontwikkelen van een wondinfectie.

TREFWOORDEN

wondinfectie – dermatochirurgie – mohschirurgie

ABSTRACT

In this research the parameters wound infection in the ErasmusMC during dermatological surgery is evaluated. Wound infections are a relative common complication of any dermatologic surgery. The incidence not well investigated and is varying a lot in the literature. Furthermore there is no real consensus in prescribing prophylactic antibiotics for surgical procedures.

Methods In the period from 28th of August 2006 until 31th January 2007 we included 171 patients for 225 dermato-surgical procedures for different skin lesions. Pre-, per- and postoperative information is obtained prospective by a questionnaire. Wound infections were diagnosed by a physician.

Results From 225 operated lesions eleven patients developed a wound infection (4,89%). Suspected risk factors like diabetes, use of immunosuppressant's, anticoagulants and smoking were not found to be significant. We found more wound infections on the hands, but due to the small group it is difficult to find any significance. Mohs micrographic surgery were not found to have an increased risk of wound infection.

Conclusion The percentage of postoperative wound infections in the department of Dermatology of the Erasmus MC was 4,9%. This is average according to the literature. In our Group we found a bigger percentage of wound infections on the hand.

KEYWORDS

wound infection – dermatologic surgery – Mohs surgery

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Herpes simplexlymfangitis

E. Hajdarbegovic¹, R.J.T. van der Leest², E.M. van der Snoek², H.B. Thio²¹ Agnio Dermatologie, Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

E. Hajdarbegovic

Afdeling Dermatologie

Erasmus Medisch Centrum

Gk-016

Burg. s' Jacobplein 51

3015 NL Rotterdam

e-mail: e.hajdarbegovic@erasmusmc.nl

INLEIDING

Herpes simplexvirustype-1-infecties zijn wereldwijd een van de meest prevalente virale infecties. Hoewel de diagnose meestal eenvoudig op klinische verschijnselen gesteld kan worden, wordt dit in sommige gevallen bemoeilijkt door het ontbreken van typische kenmerken of juist door aanwezigheid van atypische verschijnselen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 22-jarige Nederlandse man meldt zich 's nachts op de afdeling Spoedeisende hulp van ons ziekenhuis. Zijn klachten bestaan uit roodheid van de rechter bovenarm met heftige jeuk. De klachten zijn die nacht ontstaan en zijn progressief. Er is geen sprake van atopie bij de patiënt of zijn familie en

de voorgeschiedenis is blanco. De patiënt gebruikt geen medicamenten en zegt nergens allergisch voor te zijn. Omdat er streepvormig erytheem vanaf de laesie richting de oksel loopt, besluit de dienstdoende arts de patiënt met amoxicilline/clavulaanzuur te behandelen onder verdenking van een bacteriële lymfangitis. De man wordt verwezen naar ons dermatologische spreekuur de volgende ochtend. Tijdens de speciële anamnese vertelt de patiënt dat zijn vriendin een koortslip heeft en gedurende een aantal nachten op zijn arm heeft geslapen.

Dermatologisch onderzoek

Bij het onderzoek van de rechter bovenarm wordt een 10 cm grote, min of meer cirkelvormige zone van fel, onscherp begrensd erytheem gezien met een lineaire uitloper van 15 cm richting de oksel (figuur 1).

In het centrum van de erythemateuze macula bevinden zich gegroepeerde, met purulent vocht gevulde vesikels. De lymfeklieren in de oksel zijn niet palpabel (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Een polymerasekettingreactie- of PCR-test op de inhoud van de vesikels toont het genoom van herpes simplexvirustype 1 (HSV-1) aan.

Diagnose

Primaire cutane HSV-1-infectie met een ascenderende lymfangitis.

Behandeling en beloop

De gestarte behandeling met amoxicilline/clavulaan-



Figuur 1. Handpalm groot erytheem met centraal gegroepeerde vesikels aan de mediale zijde van de rechter bovenarm. Een lymfangitisbeeld is zichtbaar richting de oksel.



Figuur 2. Duidelijk zichtbare gegroepeerde vesikels met purulente inhoud.

zuur wordt gestaakt. De patiënt krijgt aansluitend valaciclovir tweemaal daags 500 mg gedurende vijf dagen. De laesies verdwijnen hierop restloos binnen een week.

DISCUSSIE

Het herpessimplexvirus (HSV) is een dubbelstrengs DNA-virus dat behoort tot de familie van herpesviridae. Andere virussen uit deze groep zijn het varicellazostervirus (VZV), het cytomegalovirus (CMV) en het Epstein-Barrvirus (EBV). De seroprevalentie voor dit virus bedraagt 50 tot 70% van de bevolking in geïndustrialiseerde landen.¹

HSV-type 1 is sterk geassocieerd met orofaciale infecties terwijl HSV-type 2 in 71% van de gevallen de oorzaak blijkt van anogenitale infecties.² De meest frequent aangedane cutane locatie zijn de nates. Bij de vrouwen wordt zelden een gelokaliseerde infectie van de arm gezien en bij mannen is dit niet eerder gerapporteerd.³ Hoewel beide typen van het herpessimplexvirus in elk stukje huid gevonden kunnen worden, wordt 56% van de infecties op de handen en vingers door HSV-1 veroorzaakt. In het gezicht is het aandeel van HSV-1 ongeveer 96%.² Een bekende vorm van extragenitale HSV-infectie is de *withlow*. Hierbij is de vingertop aangedaan en kan er sprake zijn van een lymfangitis. Dit beeld wordt het vaakst gezien bij tandartsen of chirurgen. De infectie wordt snel herkend door de monoforme gele vesikels die ontstaan op de plaats van de inoculatie.

Indien twijfel bestaat kan een Tzanckpreparaat worden gemaakt waarin multinucleaire reuscellen worden gezien. Hetzelfde wordt overigens bij een VZV-infectie gevonden.

Een PCR-test biedt duidelijkheid in deze gevallen. De blaasjes veranderen na enkele dagen in kleine ulcera die kunnen confluëren. Een recente histopathologische studie liet zien dat het hier om dermale wonden gaat met disruptie van het basaalmembraan.⁴ Dit heeft implicaties voor de behandeling. Een relatief vochtig milieu is te verkiezen boven een indrogende therapie. Een HSV-infectie kan gepaard gaan met neuralgie en lymfadenopathie. Omdat het

optreden van een lymfangitis niet als een klassiek symptoom van deze infectie wordt beschouwd, wordt dit ziektebeeld regelmatig ten onrechte behandeld met een antibioticum.⁵ Hoe vaak een lymfangitis optreedt, is niet bekend.

In behandelingsstudies zijn meestal genitale infecties onderzocht. Behandeling met aciclovir en valaciclovir lijkt vergelijkbaar, hoewel de dosering van valaciclovir handzamer is.⁶ Voor recidieven blijkt een driedaagse kuur van tweemaal daags 500 mg valaciclovir de optimale behandeling.⁷ In de studies met primaire HSV-infecties werd alleen het effect van tiendaagse kuren onderzocht.

LITERATUUR

1. Kramer MA, Uitenbroek DG, Ujcic-Voortman JK, Pfrommer C, Spaargaren J, Coutinho RA, et al. Ethnic differences in HSV1 and HSV2 seroprevalence in Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill* 2008;13. pii: 18904.
2. Lowhagen GB, Tunback P, Bergstrom T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol* 2002;82:118-20.
3. Mindel A, Carney O, Williams P. Cutaneous herpes simplex infections. *Genitourin Med* 1990;66:14-5.
4. Patel AR, Romanelli P, Roberts B, Kirsner RS. Herpes simplex virus: a histopathologic study of the depth of herpetic wounds. *Int J Dermatol* 2009;48:36-40.
5. Sands M, Brown R. Herpes simplex lymphangitis. Two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1988;148:2066-7.
6. Tyring SK, Douglas JM, Jr., Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:185-91.
7. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:958-62.

SAMENVATTING

Een 22-jarige man meldt zich met roodheid en jeuk van zijn rechter bovenarm. Bij lichamelijk onderzoek wordt een vesiculeus beeld gezien met een ascenderende lymfangitis. Een PCR op de inhoud van de vesikels toont het herpessimplexvirus type-1 aan. Hoewel het herpessimplexvirus een voorkeur heeft voor mucosale lokalisaties, kan ieder stukje huid aangedaan zijn. Dit beeld kan verward worden met een bacteriële lymfangitis.

TREFWOORDEN

herpes simplex – lymfangitis – extragenitaal

SUMMARY

A 22 year old male presented with a red, itchy rash of the right upper arm. Examination revealed a group of vesicles with ascending lymphangitis. A PCR test reveals herpes simplex type-1. Although mucosal surfaces are the predilection site for herpes simplex type-1 virus, any cutaneous location can be infected. In this case, symptoms and signs were mistaken for a bacterial lymphangitis.

KEYWORDS

herpes simplex – lymphangitis – extragenital

GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING
geen

Cosmetische storende bultjes met een zeldzame oorzaak

E.A.M. van der Voort¹, D.I.M. Kuijpers², P.E.J. de Wit³

¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda (thans werkzaam als aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam)

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Amphia ziekenhuis, Breda

Correspondentieadres:

E.A.M. van der Voort

Afdeling Dermatologie

Amphia ziekenhuis

Postbus 90158

4800 RK Breda

E-mail: e.a.m.vandervoort@erasmusmc.nl

INLEIDING

Lipoïdproteinose (LiP), ook wel het syndroom van Urbach-Wiethe genoemd, is een zeldzame autosomaal recessieve genodermatose. Het beeld werd voor het eerst beschreven door Urbach en Wiethe in 1929,¹ en wordt gekenmerkt door hyalinestapeling in de huid, mucosae en andere weefsels.²⁻³ De ziekte presenteert zich op de kinderleeftijd veelal met heesheid en pokkenachtige verlittekening van de huid. Later ontstaat de typische infiltratie en gelige verdikking van huid en mucosa. LiP gaat vaak ook gepaard met epilepsie en psychiatrische beelden. Een mutatie in het ECM1-gen op chromosoom 1q21, beschreven in 2002, ligt ten grondslag aan LiP.⁴ Vroege herkenning is van belang, zoals ook blijkt uit de hieronder beschreven casus.

CASUS

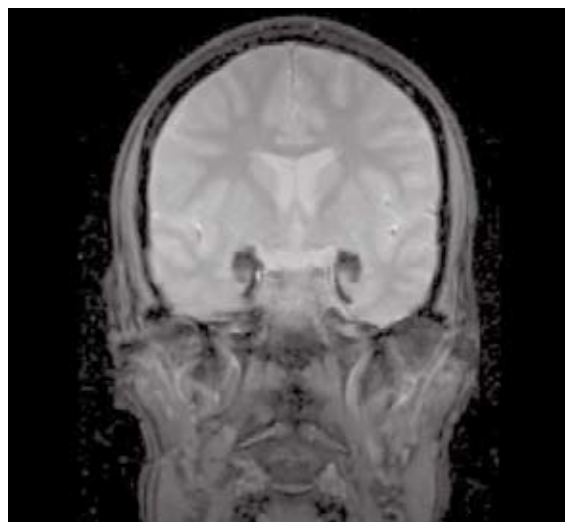
Een 29-jarige Nederlandse vrouw werd door de neuroloog naar de polikliniek Dermatologie verwezen in verband met een verdikte, gelige, verlittekende huid, met name in het gelaat waarvoor zij behandeling wenste.

Er bleek sprake van een zeer lange en complexe voorgeschiedenis. Patiënte is het eerste kind van tweede-graads consanguïne ouders. Vanaf haar geboorte was er sprake van laag huilen wat bij spraakontwikkeling overging in heesheid. Bij de kno-arts werden in eerste instantie geen afwijkingen gezien en werd haar heesheid geduid als waarschijnlijk 'psychisch' van aard.

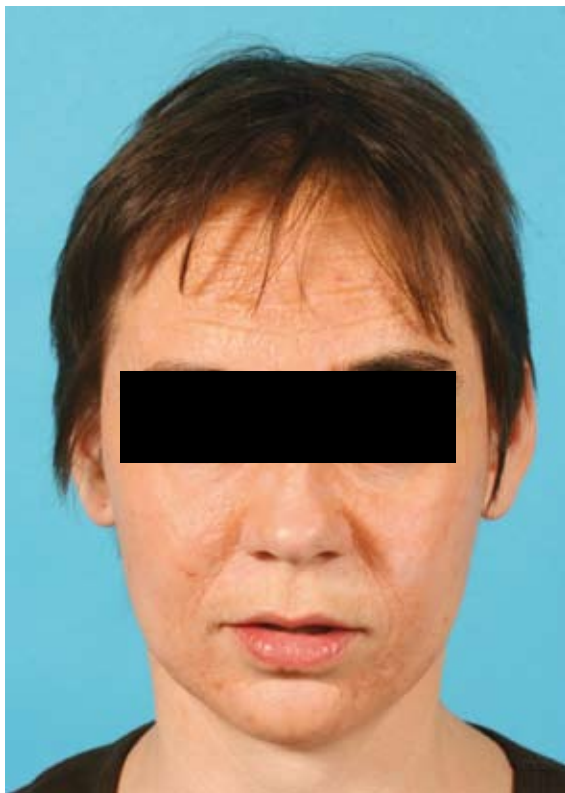
De behandeling met CO₂-laser van stembandpapillomen op de valse stembanden welke op 8-jarige leeftijd waargenomen werden, had geen effect op de heesheid. Jarenlange logopedie en psychische begeleiding gaven evenmin verbetering.

Verder ontwikkelde de patiënt op 3-jarige leeftijd driftbuien, trichotillomanie en varioliforme littekens in het gelaat. Hierop was er een verdenking op automutilerend gedrag. Familiaanamnese, lichamelijk en aanvullend histologisch van de hoofdhuid en bloed onderzoek lieten geen bijzonderheden zien. Bij schijnbaar ontbreken van een somatische oorzaak werd patiënte destijds verwezen naar de kinderpsychiater.

Op 12-jarige leeftijd kreeg patiënte voor het eerst een gegeneraliseerd tonisch-klonische epileptische aanval. De epileptische aanvallen reageerde matig op medicatie. Tevens was zij psychisch snel overbelast, waarvoor maatschappelijk werk werd geconsulteerd. Na weer een mogelijke epileptische aanval werd op 28-jarige leeftijd een MRI vervaardigd. Deze toonde supratentorieel symmetrisch ter hoogte van de amygdala een opvallende zone met lage signaalintensiteit, waarschijnlijk op basis van verkalkingen ter plaatse zoals gezien wordt bij het syndroom van Urbach-Wiethe (figuur 1). Ten slotte werd patiënte verwezen naar ons in verband met haar wens tot behandeling van haar huidafwijkingen en bevestiging van de diagnose.



Figuur 1. Zwarte zone op MRI-beeld op basis van verkalkingen in de amygdala.



Figuur 2. Gelige verdikte huid met varioliforme littekens in het gelaat.



Figuur 3 a.



Figuur 3 b.
Monoforme blefarose en trichiase van de oogleden.

Bij onderzoek zien wij een hese vrouw met een gelige verdikte huid met varioliforme littekens, met name in het gelaat, maar ook aan de strekzijde van ellebogen, knieën en oksels (figuur 2). Bij de oogleden worden

gelige 1-3 mm grote papels gezien en trichiasis, mogelijk deels ten gevolge daarvan (figuur 3).

Er werden stansbiopten van de huid in het gelaat en onder de oksel afgenomen. Bij histopathologisch onderzoek toonde de epidermis een intacte structuur. Hoog in de dermis werden er in grootte wisselende ophopingen van aggregaten van licht eosinofiel amorf hyaline materiaal aangetroffen dat met de giesonkleuring duidelijk anders, namelijk meer egaal, aankleurde dan het pre-existente collageen bindweefsel. Er is geen dubbelbreking. De PAS-kleuring toonde een positieve reactie met diastasesistentie. Er werd geen amyloïd aangetoond met de congoroodkleuring (figuur 4).

Routinebloedonderzoek liet geen afwijkingen zien. Aanvullende mutatieanalyse ter verdere bevestiging van de diagnose liet een nonsensemutatie zien van p.Arg243Stop in exon 7 van ECM1.

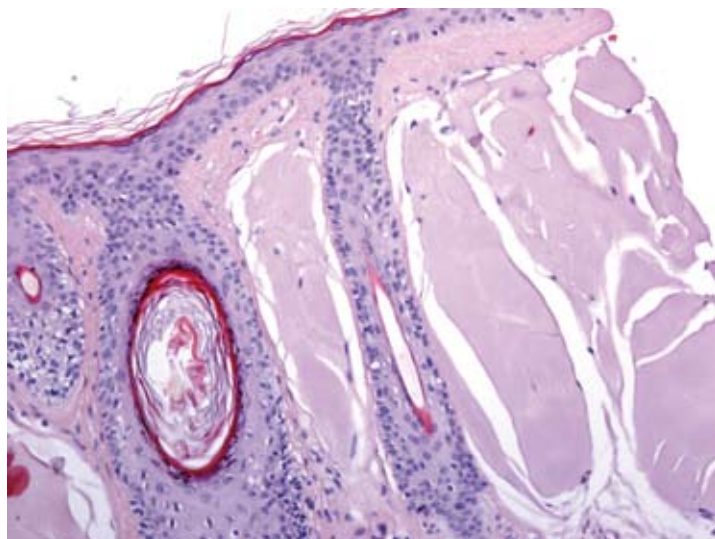
We besloten tot een proefbehandeling voor haar huidafwijkingen in het gelaat door middel van een diepe chemische peeling met trichloorazijnzuur.

BESPREKING

LiP is een autosomale recessieve aandoening, waarbij stapeling van hyaline materiaal plaatsvindt in de huid, mucosa en interne organen. Heesheid ten gevolge van hyalinestapeling op de stembanden in het laryngeaal gebied is vaak het eerste symptoom, dat zich soms al direct kan openbaren na de geboorte met laag en zwak huilen,^{3,5} zoals ook bij onze patiënte. Een ander symptoom dat vaak al op kinderleeftijd te zien is, zijn de varioliforme littekens, moniliforme blefarose en vooral ook wratachtige keratosen op flexuren; ook deze waren bij onze patiënte aanwezig.³

Tevens is de prominente onderlip met diepe nasolabiale groeven typerend voor LiP.

Bij deze casus werd er op een MRI-scan supratentorieel symmetrisch ter hoogte van de amygdala een zone met lage signaalintensiteit gezien wat een oorzaak zou kunnen zijn voor de epilepsie. Het



Figuur 4. Lichttroze hyaline materiaal in de dermis bij HE-kleuring.

neuropsychiatrische beeld, zoals paniekaanvallen, schizofrenieachtig gedrag en een selectief geheugen op met name gezichtsherkenning wordt bij veel patiënten gezien. Dit kan mogelijk verklaard worden door de amygdalopathologie, daar de amygdala betrokken is in emotieherkenning.⁶⁻⁹

Epidemiologie

Bij het merendeel van de beschreven gevallen is er sprake van consanguïniteit.¹⁰ Er zijn tot op heden ruim driehonderd patiënten met LiP in de Engelstalige literatuur beschreven met gelijke incidentie bij mannen en vrouwen. De meeste casussen zijn beschreven in Europa, maar de ziekte komt ook voor in Azië, op het Amerikaanse continent en in Zuid-Afrika tot wel 25% waarbij het vooral Duitse en Nederlandse immigranten betreft.¹⁰⁻¹² In sommige landen is de incidentie hoger dan in andere, onder andere door het meer voorkomen van consanguïniteit.

Pathogenese

Hamada et al. vonden in 2002 als eerste pathogene nonsensemutaties in het ECM1-gen op chromosoom 1q21 dat codeert voor het extracellulair matrixeiwit 1.¹ Nadien zijn meerdere andere mutaties beschreven waaronder ook missensemutaties. ECM1 speelt een centrale rol in de endochondrale botvorming, angiogenese en de tumorbiologie.¹³ Overexpressie van ECM1 lijkt invloed te hebben bij sommige maligniteiten zoals mammacarcinoom en glioblastoma. Autoantigenen tegen ECM1 spelen mogelijk een rol bij lichen scleroses et atroficans. Verminderde expressie wordt in verband gebracht met mogelijk verhoogde zonbeschadiging en eerdere verouderende huid.

ECM1 heeft meerdere splice-varianten met verschillende expressiepatronen, waarbij ECM1b uitsluitend in tonsillen en keratinocyten wordt gevonden. ECM1 bevindt zich in het gebied van het epidermale differentiatiecomplex, waarbij het mogelijk een rol heeft in de terminale keratocyt differentiatie. Het ECM1-eiwit is in vitro een transporteiwit en speelt een rol in de binding van groei- en differentiatiefactoren. ECM1 onderdrukt onder andere de activiteit van het MMP-9 door een hoge affiniteit proteïne-proteïne-interactie. Toename van MMP-9-activiteit bij patiënten met LiP zou kunnen bijdragen bij de hyaline veranderingen in de dermis en misschien in sommige neuropsychiatrische afwijkingen/epilepsie.¹⁴ Een andere mogelijke verklaring voor de klinische verschijnselen van LiP is het falen van de mucocutane lyfngiogenese zoals beschreven door Uchida et al.¹⁵

Een duidelijke genotype-fenotypecorrelatie lijkt er niet te zijn, al hebben Hamada et al. gesuggereerd dat een ernstiger cutaan fenotype geassocieerd zou zijn met mutaties buiten exon 7.⁴

Dermatologische afwijkingen

Er komen verschillende huidafwijkingen voor bij LiP, mogelijk ten gevolge van de hyaline deposities in de

- Huid- en mucosa-afwijkingen
- Monoforme blepharosis
- Varioliforme en acneachtige littekens
- Bullae na microtrauma op kinderleeftijd
- Progressieve niet-littekende alopecia
- Verdikking, gelige papels en plaques gelaat en drukplaatsen
- Hyperkeratose
- Pruritus
- Fotosensitiviteit
- Witte geïnfilteerde plaques op mucosa
- Verdikt sublinguaal frenulum
- Mucosahypertrofie

Tabel 1. Huidafwijkingen bij LiP.

huid. Een van de eerste manifestaties is monoforme blefarose; dit zijn parelachtige papels op de oogleden.¹³ Gedurende de kinderleeftijd kunnen in de huid bullae en varioliforme en pokkenachtige littekens zichtbaar worden in het gelaat en op de extremiteiten; dit kan zowel spontaan als ten gevolge van microtrauma's en frictie ontstaan. De behaarde hoofdhuid kan ook aangedaan zijn, wat vaak kan leiden tot haarverlies, hoewel dit zelden aanleiding geeft tot een progressieve niet-verlittekende alopecia.^{14,16} Rond de leeftijd van 5 à 6 jaar komt er meer hyaline-stapeling in de huid. Deze hoeveelheid hyalineachtig materiaal is voldoende om in de dermis papels of noduli te vormen, wat klinisch leidt tot verdikking, gelige papels en plaques in het gelaat. Maar ook verder op het lichaam treden gegeneraliseerde huidverdickening, *waxy* plaques en hyperkeratose op frictie- en drukplaatsen op.¹⁰ Een overzicht van huidafwijkingen is te vinden in tabel 1.

Bij huidoperaties worden niet meer afwijkingen postoperatief gezien.¹⁷

De mucosa van de lippen, gingiva, tong, palatum molle, tonsillen en farynx kan verdikt raken. Hierbij kunnen witte geïnfilteerde plaques zichtbaar worden.¹⁰ Dit kan leiden tot respiratoire moeilijkheden, zeker in combinatie met een bovensteluchtweginfectie, waarvoor soms een tracheostomie noodzakelijk is. De gingivahypertrofie kan voor tandheelkundige problemen zorgen waarbij verlies van tanden kan optreden.¹⁸ Een veelvoorkomende afwijking is een verdikt sublinguaal frenulum dat leidt tot een verminderde beweeglijkheid van de tong.

Interne afwijkingen

De hyalinestapeling in de inwendige organen is over het algemeen asymptomatisch. Er zijn casus bekend waarbij klachten optraden van de ogen door de hyalinestapeling die leidden tot een secundair glaucoom.^{13,19,20} Onlangs zijn er ook patiënten beschreven bij wie er sprake is van een insulineresistentiesyndroom en korte gestalte,^{10,21} en een casus van hyalinedepositie in de dunne darm met een gastro-intestinale bloeding.²² Intracranieële calcificaties worden meestal pas gezien na de leeftijd van 10 jaar en treden bij ongeveer 70% van de patiënten op; ongeveer de helft van de patiënten heeft dan epilepsie.⁶ Paniekaanvallen, schizofrenieachtig gedrag, een selectief geheugen,

gegeneraliseerde dystonie en doofheid zijn ook beschreven bij LiP.^{23,24}

Histologie

Histologisch wordt LiP gekarakteriseerd door massale deposities van dicht eosinofiel hyaline materiaal, met name hoog in de dermis. In het begin worden vooral deposities gezien rondom bloedvaten, eccrine kliertjes. Het hyaline materiaal is PAS-positief met diastaseresistentie.

Dermatologische differentiële diagnose

Erythropoëtische porfyrie (EPP) is de belangrijkste differentiële diagnose. Het onderscheid kan gemaakt worden op basis van de fotosensitiviteit en laesies op de zonbeschenen delen en uitsparing van de mucosa bij EPP. Ook biochemisch is porfyrie uit te sluiten. Andere differentiaaldiagnoses met betrekking tot de huid zijn opgenomen in tabel 2. Verder is het belangrijk kindermishandeling en automutilatie uit te sluiten. Aanhoudende heesheid op kinderleeftijd is erg ongebruikelijk. De belangrijkste differentiaaldiagnostische beeld waaraan gedacht moet worden bij heesheid op zeer jonge leeftijd zijn congenitale dysfonie en congenitaal hypothyreoidisme.

Behandeling

Een bevredigende behandeling voor LiP is vooralsnog niet bekend. Beperkte successen zijn behaald met oraal dimethylsulfoxide,^{27,28} orale corticosteroiden, chloroquine,²⁹ etretinate³⁰ en D-penicillamine.³¹ Voor lokale behandeling van huidafwijkingen zijn onder andere dermabrasie, chemische peeling en blefaroplastie beschreven. De CO₂-laser wordt gebruikt voor de behandeling van stembandverdikkingen en moniliforme blefarose.³²⁻³⁴

CONCLUSIE

LiP is voor veel artsen een relatief onbekende entiteit. Hierdoor ontstaat veelal een langdurige en belangrijke vertraging in het stellen van de correcte diagnose. In deze casus is bij gebrek aan een somatische diagnose meerdere keren gedacht aan een psychische oorzaak en is daarbij aansluitende behandeling gestart. Met behulp van deze casusbeschrijving willen wij dan ook deze genodermatose onder de aandacht brengen, omdat de huidafwijkingen gezien door de dermatoloog een belangrijke weg zijn naar een vroege diagnose. Zeker op volwassen leeftijd heeft LiP een typerend uiterlijk. Vroegtijdige herkenning zal het aantal artsenconsultaties drastisch verlagen en onjuiste behandelingen voorkomen.

Het is een chronisch, langzaam progressief syndroom met een in principe normale levensverwachting. Echter, omdat de aandoening gepaard gaat met ontsieren en stigmatiserende huidafwijkingen, een permanente hese stem en neuropsychiatrische afwijkingen veroorzaakt hij een verminderde kwaliteit van leven.³

Dankbetuiging

Dr. M. van Steensel voor correctie van het artikel.

Orale acanthosis nigricans
Juveniel colloïd milium
Cowdensyndroom
Infantiele systemische hyalinose
Familiaire amyloïdosesyndromen
Lepra
Fibreuze gingivale hyperplasie
Juveniele hyaline fibromatose
Myxoedeem
Primaire systemische amyloïdose
Pseudoxanthoma elasticum
Scleromyxoedeem
Xanthoma disseminatum
Xanthoom

Tabel 2. Differentiële diagnose LP.

LITERATUUR

1. Urbach E, Wiethe C. Lipoidosis cutis et mucosae. *Virchows Arch Pathol Anat* 1929;273:231-86.
2. Navarro C, Fachal C, Rodriguez C, et al. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. *Br J Dermatol* 1999;141:326-31.
3. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part 1. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:149-71.
4. Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet* 2002;11:833-40.
5. Savage MM, Crockett DM, McCabe BF. Lipoid proteinosis of the larynx: a cause of voice change in the infant and young child. *Int J Pediatr Otol* 1988;15:38.
6. Wiest G, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Panic attacks in an individual with bilateral selective lesions of the amygdala. *Arch Neurol* 2006;63:1798-801.
7. Hurlmann R, Wagner M, Hawellek, et al. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007;45:877-84.
8. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain* 2003;126:2627-37.
9. Paster L, Emsley RA. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1290-2.
10. Baykal C, Topkarcı Z, Yazganoglu KD, et al. Lipoid proteinosis: a case series from Istanbul. *Int J Dermatol* 2007;46:1011-6.
11. Findlay GH, Scott FP, Cripps DJ. Porphyria and lipoid proteinosis: a clinical, histological and biochemical comparison of 19 South African cases. *Br J Dermatol* 1966;78:69-80.
12. Heyl T. Lipoid proteinosis in South Africa. *Dermatologica* 1971;142:129-32.
13. Sercu S, Poumay Y, Herphelin F, et al. Functional redundancy of extracellular matrix protein 1 in epidermal differentiation. *Br J Dermatol* 2007;157:771-5.
14. Chan I, Liu L, Hamada T, et al. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol* 2007;16:881-90.

15. Uchida T, Hayashi H, Inaoki M, et al. A failure of mucocutaneous lymphangiogenesis may underlie the clinical features of lipid proteinosis. *Br J Dermatol* 2007;156:152-7.
16. Sellami D, Masmoudi A, Turki H, et al. Ophthalmic manifestations of lipid proteinosis. *Presse Med* 2006;35:796-8.
17. Newton JA, Rasbridge S, Temple A, et al. Lipoid proteinosis – new immunopathological observations. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:350-4.
18. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lipoid proteinosis: report of a possible localised form on both hands and wrists. *Int J Dermatol* 2005;44:408-10.
19. Van Hougenhouck-Tulleken W, Chan I, Hamada T, et al. Clinical and molecular characterization of lipid proteinosis in Namaqualand, South Africa *Br J Dermatol* 2004;151:413-23.
20. Kurtulus B, Dogan Onur O, Olgac V, et al. OC12 lipid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Oral Dis* 2006;12:12.
21. Caplan RM. Visceral involvement in lipid proteinosis. *Arch Dermatol* 1967;95:149-55.
22. Bahadir S, Cobanoglu U, Kapicioglu Z, et al. Lipoid proteinosis: a case with ophthalmological and psychiatric findings. *J Dermatol* 2006;33:215-8.
23. Kurtoglu S, Atabek ME, Adal E, et al. Insulin resistance in two adolescent siblings with lipid proteinosis. *Int J Dermatol* 2007;46:543-5.
24. Caccano D, Jaen A, Telenta M, et al. Lipoid proteinosis of the small bowel. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:574.
25. Teive HA, Pereira ER, Zavala JA, et al. Generalized dystonic and striatal calcifications with lipid proteinosis. *Neurology* 2004;63:2168-9.
26. Barthelemy H, Maudiut G, Kanitakis J et al. Lipoid proteinosis with pseudomembranous conjunctivitis. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:367-71.
27. Muda AO, Paradisi M, Angelo C et al. Lipoid proteinosis: clinical, histologic, and ultrastructural investigations. *Cutis* 1995;56:220-4.
28. Aroni K, Lazaris AC, Papadimitriou K et al. Lipoid proteinosis of the oral mucosa: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1998;194:855-9.
29. Ozkaya E, Ozarmagan G, Baykal C, et al. Orale DMSO therapie bei 3 patienten mit lipoidproteinose. *Hautarzt* 1997;48:477-81.
30. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol* 1988;119:541-4.
31. Kaya TI, Gunduz O, Koktruk A, et al. The early erosive vesicular stage of lipid proteinosis: clinical and histopathological features. *Br J Dermatol* 2003;148:363-84.
32. Gruber F, Manestar D, Stasic A, et al. Treatment of lipid proteinosis with etretinate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:154-74.
33. Kaya TI, Gunduz O, Kokturk A, et al. D-Penicillamine treatment for lipid proteinosis. *Pediatr Dermatol* 2002;19:359-62.
34. Bannerot H, Aubin F, Tropet Y, et al. Lipoid proteinosis importance of dermatobrasion. Apropos of a case. *Ann Chir Plast Esthet* 1998;43:78-81.
35. Buchan NG, Kemble JVH. Successful surgical treatment of lipid proteinosis. *Br J Dermatol* 1974;91:561-6.
36. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T, et al. Carbon dioxide laser treatment for lipid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1997;81:253.

SAMENVATTING

Een 29-jarige vrouw met een complexe medische voorgeschiedenis bezocht de polikliniek Dermatologie in verband met een gelig verdikte huid, met name in het gelaat. Zij was het eerste kind van consanguïne ouders. Vanaf de geboorte was er sprake van onverklaarbare heesheid. Enkele jaren later ontstonden er varioliforme littekens op de huid, die in de loop van de tijd een verdikt en gelig aspect gingen vertonen. Verdere ontwikkelde patiënte in haar tienerjaren gegeneraliseerd tonisch-klonische epilepsie. Deze symptomatologie is karakteristiek voor het syndroom van Urbach-Wiethe of wel lipoidproteinose (LiP). LiP is een zeldzame, autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door een mutatie in het ECM1-gen op chromosoom 1q21. Karakteristiek histologisch beeld voor dit syndroom zijn hyaline deposities in huid en mucosa. Vroege herkenning van de huidafwijkingen in samenhang met een brede anamnese kan lange doctor's delay in het diagnostisch traject voorkomen.

TREFWOORDEN

genodermatose - lipoidproteinose - ECM1

SUMMARY

We present a case of a 29-year-old female, who sought treatment for a yellow, thickened skin. Her medical history reveals hoarseness since birth. Her parents were consanguineous. At the age of three, she developed varioliform scars on her face followed by yellowish plaques, and thickening of the skin. Epilepsy was diagnosed a couple of years later. These symptoms are characteristic for the syndrome of Urbach-Wiethe, also known as lipid proteinosis (LiP). LiP is a rare, autosomal, recessive syndrome caused by a mutation in the ECM1 gene located at chromosome 1q21 leading to hyaline depositions in the skin, mucosa. Early recognition of skin lesions in combination with a detailed history can prevent a delay in the diagnosis.

KEYWORDS

genodermatosis - lipoidproteinosis - ECM1

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

QUIZ

J. Toonstra

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

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

Een gezonde jonge vrouw komt op uw spreekuur voor psoriasis op het hoofd. Bij het onderzoek valt u iets op in de halsregio, met name in de buurt van de claviculae beiderzijds. Patiënte was zich niet bewust van deze dermatose. Volgens haar had ze dit al meerdere jaren zonder klachten.

Wat is uw diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 370.



REFERAAT

Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen?

W.P. Arnold

*Dermatoloog, Psoriasis Dagbehandelingscentrum
Midden-Nederland, Ede*

*Correspondentieadres:
Dr. W.P. Arnold
Afdeling Dermatologie
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede
E-mail: arnoldp@zgv.nl*

INLEIDING

In het Psoriasis Dagbehandelingscentrum (PDBC) Midden-Nederland te Ede wordt ongeveer 85% van de psoriasispatiënten behandeld met zoutbaden en TLor smalspectrum-UVB-belichtingen en 15% met al dan niet lokale (handen en/of voeten) badPUVA. Het merendeel krijgt tevens aanvullende *short-contact* dithranolcrèmeth therapie. Thuis mag door de patiënt gesmeerd worden met indifferente middelen en lokale vitamine-D-derivaten, maar het gebruik van lokale corticosteroiden wordt tijdens de maximaal tien weken durende kuur ten sterkste afgeraden. Dit advies berust op de literatuur,¹ maar ook op ervaringsfeiten. Patiënten die enige weken na beëindiging van de efficiënt verlopen kuur bellen met de vertwijfelde opmerking “ik zit weer helemaal onder” en die dan bij uitvoerige navraag al die weken tevens Dovobet®-zalf (betamethason met calcipotriol) blijken te hebben gesmeerd (“o, ik wist niet dat daar hormonen in zitten”). Of patiënten waarbij het maar niet lukt om hun psoriasis capitis met lokale UV-B-lampen en aanvullende teeroliebehandelingen onder controle te krijgen, terwijl de rest van hun huid wél goed verbetert. In acht van de tien gevallen blijkt er dan sprake te zijn van het abusievelijke gebruik van

lotions met betamethason of desoximetason thuis... Ook zijn er patiënten die elders niet reageerden op belichtingen en in het PDBC wél en dan bij navraag aangeven dat hun dermatoloog altijd lokale corticosteroiden voorschreef tijdens de belichtingskuur.

De combinatie van lokale corticosteroiden en UV-belichtingen lijkt dus bij de behandeling van psoriasis niet gunstig te zijn, maar waarom komt dit aspect niet voor in de Richtlijn Dermatocorticosteroiden van de NVDV uit 2000? Waarom wordt dit niet onderwezen aan de aios dermatologie tijdens de nascholing lichttherapie? Bestaat er mogelijk onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van het advies om tijdens UV-kuren niet met lokale corticosteroiden te smeren? Dit alles vormde de aanleiding om een referaat te wijden aan de vraag: “Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen?”

LITERATUURSTUDIE

Het bij www.pubmed.gov invoeren van de trefwoorden ‘psoriasis’ en ‘ultraviolet’ en ‘corticosteroid’ en ‘[remission]’ leverde elf publicaties op en als ‘[remission]’ vervangen werd door ‘[efficacy]’ gaf dit twaalf nieuwe artikelen. Van de eerste zoektocht bleken slechts drie publicaties²⁻⁴ en van de tweede zoektocht bleken eveneens maar drie artikelen⁵⁻⁷ mogelijk bruikbaar om de vraagstelling in de Engelse taal te kunnen beantwoorden. Enige studies²⁻⁴ kwamen reeds aan bod in een uitvoerige review uit 1991,¹ zodat deze niet bij de bibliotheek werden aangevraagd ter bestudering. Hetzelfde gold voor de extra publicaties die werden gevonden als ‘[ultraviolet]’ werd vervangen door ‘[phototherapy]’.

Bij het volledig lezen van het artikel van Menter et al.⁵ bleek dat ook de Amerikanen in hun richtlijn over

corticosteroiden geen aandacht schenken aan de voor- of nadelen hiervan in combinatie met UV-therapie. Bij het bestuderen van de niet blind uitgevoerde, niet gerandomiseerde studie van Spencer et al.⁶ werd pas duidelijk dat ook de remissietijd niet 'comme-il-faut' onderzocht was. En de geraadpleegde literatuur in de publicatie van Morison⁷ bleek reeds volledig voor te komen in het overzichtsartikel van Meola et al.,¹ zodat ook deze studie geen aanvullende waarde had voor beantwoording van de vraagstelling. Uiteindelijk konden twaalf studies geanalyseerd worden.

RESULTATEN

PUVA en lokale corticosteroiden

In alle vijf psoriasisstudies in de overzichtelijke review van Meola et al. bleek de combinatie van PUVA-behandelingen met lokale corticosteroiden gepaard te gaan met een snellere genezingsrespons ten opzichte van PUVA-therapie zonder lokale corticosteroiden. Bovendien hadden de met corticosteroiden behandelde groepen minder blootstelling aan UV-A en/of een lagere totale UV-A-dosis nodig om een gave huid te bereiken. Alhoewel in slechts één van de vijf studies een duidelijk verminderde remissietijd in de corticosteroidgroep werd gevonden, bleken drie van de overige vier studies geen duidelijke definitie van een exacerbatie te geven, waardoor vergelijking moeilijk wordt.

UV-B en lokale corticosteroiden

Zes van de zeven publicaties over het aanvullende gebruik van lokale corticosteroiden tijdens UV-B-therapie lieten van deze combinatie geen voordeel zien in de behandeling van psoriasis in vergelijking met alleen UV-B-belichtingen.¹ In twee van deze zeven studies werd bovendien een duidelijk verminderde remissietijd gevonden in de groepen die ook lokale corticosteroiden hadden gebruikt; drie vonden geen verschil en twee hadden dit aspect niet onderzocht.

DISCUSSIE

Een overzichtsartikel uit 1991 van gepubliceerde studies naar het aanvullende gebruik van lokale corticosteroiden tijdens zowel PUVA- als UV-B-therapie voor psoriasis¹ heeft voor de twee modaliteiten verschillende uitkomsten. In de vijf studies, die het toepassen van een combinatie van PUVA met een lokaal corticosteroid (één klasse II, drie III en één IV) vergeleken met alleen PUVA, bleek het gebruik van een lokaal corticosteroid gepaard te gaan met een sneller herstel en een lagere cumulatieve blootstelling aan UV-A. De potentie tot een verminderde remissietijd en mogelijk reboundfenomeen werd echter eveneens waargenomen, waarvoor de auteurs eerst aanvullend onderzoek aanbevelen om tot definitieve richtlijnen te komen. In daarentegen zes van de zeven studies naar de evaluatie van het gebruik van UV-B in combinatie met een lokaal corticosteroid (één klasse II, vier III en twee IV), bleek de toevoeging geen invloed te hebben op de behandelduur of het herstelpercentage en tevens mogelijk geassocieerd te zijn

met een kortere remissieduur. De auteurs raadden het gebruik van lokale corticosteroiden tijdens UV-B-therapie voor psoriasis daarom af. Ons ervaringsfeit in het PDBC dat topische corticosteroiden zelfs een vertragende werking hebben op de genezing van psoriasisplekken door middel van UV-B-belichtingen wordt dus niet in de literatuur bevestigd.

Na 1991 zijn er geen Engelstalige publicaties over dit onderwerp meer geweest. Een Kroatische studie⁸ beschrijft in de Engelse samenvatting dertig patiënten met psoriasis die met UV-B werden behandeld, waarbij de ene helft met een lokaal corticosteroid (van onbekende klasse) en de andere helft met indifferente zalven mocht bijsmeren. Tussen de twee groepen bestond uiteindelijk geen significant verschil ten aanzien van de totale UV-B-dosis die nodig was om een gave huid te krijgen. Bij de patiënten die tevens lokale corticosteroiden hadden gesmeerd zou de psoriasis langer in remissie zijn gebleven dan bij de controlegroep, maar het is onbekend hoeveel weken de follow-up bedroeg. Ook de Noren vonden enige jaren later⁹ bij 44 patiënten met psoriasis capitis, die met een UV-B-kam werden behandeld, geen verschil in effectiviteit als tevens een lokale betamethasonoplossing werd toegepast. Twee weken (!) na het beëindigen van de kuur bleek de psoriasis slechts bij 32% in de UV-B-groep tegen 14% in de UV-B+corticosteroidgroep nog in remissie te zijn (?), een statistisch significant verschil ($p < 0,05$).

Met bovenstaande gegevens zal het anno 2009 moeilijk zijn om alsnog van de medisch-ethische commissie toestemming te krijgen om in het PDBC een grootschalige, at random geselecteerde en dubbel-blind uitgevoerde studie te gaan doen naar de effecten van lokale corticosteroiden op zowel effectiviteit als remissieduur bij de behandeling met PUVA- of UV-B. Er zijn immers te veel aanwijzingen dat een lokaal corticosteroid voor de patiënt, die voor zijn psoriasis lichttherapie krijgt, geen meerwaarde heeft of zelfs nadelig is (sneller recidief). Iets wat overigens absoluut niet geldt voor eczeempatiënten, die met lichttherapie worden behandeld.¹⁰

De vraag waarom lokale corticosteroiden niet zinvol blijken te zijn bij de behandeling van psoriasispatiënten met lichttherapie is moeilijk te beantwoorden. UV-A en in nog sterkere mate UV-B leidt tot vasodilatatie en mogelijk is dit een essentiële stap in het genezingsproces van de inflammatoire psoriasisplaques, dat dan weer deels door de vasoconstrictieve eigenschappen van lokale corticosteroiden wordt opgeheven? En mogelijk worden de verschillen tussen PUVA en UV-B in uiteindelijke remissieduur na gelijktijdig corticosteroidgebruik deels verklaard doordat alleen UV-B de endogene vitamine-D-productie stimuleert? De combinatie van lokale vitamine-D-preparaten met lichttherapie is sowieso gunstig bij de behandeling van psoriasis.^{10,11} Vanzelfsprekend moet er dan wel minimaal twee uur zitten tussen het smeren en de belichting, aangezien het vitamine D (analoog) anders geïnactiveerd raakt.

LITERATUUR

1. Meola T, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127:1708-13.
2. Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1989;20:748-754.
3. Lidbrink P, Johannesson A, Hammar H. Psoriasis treatment: faster clearance when UVB-dithranol is combined with topical clobetasol propionate. *Dermatologica* 1986;172:164-8.
4. Horwitz SN, Johnson RA, Sefton J, Frost P. Addition of a topically applied corticosteroid to a modified Goeckerman regimen for treatment of psoriasis: effect on duration of remission. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:784-91.
5. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
6. Spencer SA, Fenske NA, Bookbinder SA, Vasey FB. Diflorasone diacetate ointment 0,05% in conjunction with UVB and tar in a modified outpatient Goeckerman regimen. *Cutis* 1985;36:169-72.
7. Morison WL. PUVA combination therapy. *Photodermatol* 1985;2:229-36.
8. Pasic A, Dobric I, Paljan D, et al. Evaluation of the effect of local corticosteroids in the phototherapy of psoriasis. *Acta Med Croatica* 1991;45:363-8.
9. Dotterud LK, Braun R. UV-B comb versus betamethasone solution in scalp psoriasis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:1858-9.
10. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003;14:8-13.
11. Gold LF. Calcitriol ointment: optimizing psoriasis therapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8 Suppl:S23-27.

SAMENVATTING

In de behandeling van psoriasis met UV-B of PUVA worden nog vaak tevens aanvullende lokale corticosteroiden voorgeschreven. Een literatuurstudie laat zien dat dit voor beide behandelingsmodaliteiten, maar met name voor UV-B geen goede combinatie is. Lokale vitamine-D-preparaten kunnen daarentegen wel goed met lichttherapie gecombineerd worden.

TREFWOORDEN/KEYWORDS

psoriasis – ultraviolet – corticosteroid – remission – efficacy

SUMMARY

Adjunctive topical corticosteroids are often administered with UV-B or PUVA for the treatment of psoriasis. A review of the literature demonstrates that this combination isn't recommended for both treatment modalities, especially UV-B. On the other hand topical vitamin D products enhance the efficacy of phototherapy.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is een wetenschappelijke vereniging, die zich onder andere ten doel stelt de kwaliteit van de dermatologische zorg in Nederland te bevorderen. Dat uit zich ondermeer in wetenschappelijke bijeenkomsten en nascholingen, ontwikkeling van richtlijnen, visitaties en onderwijs aan dermatologen in opleiding.

De laatste decennia echter wordt de invloed van buitenaf op de autonome professionaliteit van de medisch specialisten steeds groter. Daarmee wordt ook de rol van de NVDV als behartiger van de beroepsbelangen van dermatologen groter.

De beroepsbelangencommissie heeft de afgelopen tien jaar dan ook regelmatig van zich laten horen, zoals bij de ontwikkeling van het nieuwe diagnose-behandelcombinatie(dbc)-systeem, vaststelling van de normtijden, lumpsumperikelen, dbc's op weg naar transparantie (DOT), en het laatste jaar is er natuurlijk heel veel te doen geweest over de kortingen op de dbc-tarieven, wegens overschrijdingen van het Budgettair Kader Zorg (BKZ) in 2008.

Wat is er tussen 2008 en nu precies gebeurd?

In het voorjaar van 2009 verschenen de eerste berichten dat de invoering van het nieuwe financieringssysteem (dbc's) in 2008 tot enorme inkomensstijgingen bij medisch specialisten zou hebben geleid. Berekeningen op basis van (voorlopige) cijfers van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) lieten overschrijdingen zien van 375 miljoen en later zelfs 512 miljoen.

Hoewel deze cijfers nog maar een zeer voorlopig karakter hadden was dit voor minister Klink genoeg reden om de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) in het voorjaar van 2009 opdracht te geven 375 miljoen te bezuinigen op de specialistentarieven voor 2010. Een deel van deze overschrijding (aanvankelijk 152 miljoen) bleek ontstaan te zijn ten gevolge van een foutieve berekening van het NZa over de zogenaamde ondersteunerscapaciteit. Deze ondersteunerscapaciteit bepaalt mede de omzet van ondersteunende specialisten zoals radiologen, microbiologen en anesthesisten. De resterende 223 miljoen die bezuinigd moest worden kon niet aan bepaalde specialismen worden toegekend en werd verwerkt als een generieke korting op de honoraria van 12,8 % voor alle specialismen.

Uiteraard ging de Orde van Medisch Specialisten (de Orde) niet akkoord met deze voorgenomen bezuiniging, vooral omdat deze gebaseerd was op voorlopige CVZ-cijfers en verkeerde aannames. De correctie van de ondersteunerscapaciteit met 152 miljoen werd overigens niet aangevochten. Daarnaast vond een vijftal wetenschappelijke vereni-

gingen, waaronder de NVDV, een generieke korting onterecht. Niet ieder specialisme heeft immers op dezelfde wijze aan een mogelijke overschrijding bijgedragen, maar wordt met een generieke korting wel op dezelfde wijze gekort.

Een kort geding, waaraan ook onze NVDV actief heeft deelgenomen, leidde in februari 2010 tot de uitspraak van de rechter dat de NZa haar huiswerk over moest doen. De hoogte van de korting van 375 miljoen vond de rechter niet goed onderbouwd en de generieke korting moest worden omgezet in een gedifferentieerde korting, dat wil zeggen die specialismen die minder aan de vermeende overschrijding hebben bijgedragen zouden ook een lagere korting moeten krijgen. De rechter handhaafde voorlopig wel de inmiddels per 1 januari opgelegde kortingen.

De NZa heeft naar aanleiding van de uitspraak van de rechter inmiddels haar huiswerk opnieuw gedaan en hernieuwde berekeningen uitgevoerd.

Uit de hernieuwde berekeningen blijkt dat de medisch specialisten gezamenlijk in 2008, na correctie voor het nieuwe uurtarief, slechts 48 miljoen meer via dbc's gedeclareerd hebben dan in 2007, oftewel een stijging van slechts 4%. Deze toename is voor het grootste deel te verklaren uit de toename van het aantal specialisten.

Met andere woorden: de medisch specialisten zijn in 2008, na de invoering van het nieuwe dbc-systeem, niet meer dbc's gaan declareren dan in 2007.

Hoe is dan toch die overschrijding van 512 miljoen ontstaan?

In 2007 heeft de minister van VWS samen met de Orde een normatief uurtarief voor medisch specialisten van 135,50 euro vastgesteld, dat is gaan gelden bij de invoering van het nieuwe dbc-declaratiesysteem in 2008.

Het ministerie heeft toentertijd berekend dat dit 175 miljoen bezuiniging op zou moeten leveren en heeft toen het Budgettair Kader voor Medisch Specialistische Zorg (BKZ) met 175 miljoen verlaagd.

Echter het ministerie moet toen al hebben geweten dat de invoering van het uurtarief geen bezuiniging zou opleveren maar juist de kosten voor de honoraria voor medisch specialisten zou doen stijgen met ruim 100 miljoen.

VWS heeft dus in 2007 (bewust?) het BKZ voor de honoraria voor medisch specialisten 290 miljoen te laag vastgesteld.

Om aan het BKZ 2008 te voldoen hadden de medisch specialisten in 2008 maar liefst 13,5% minder zorg moeten leveren dan in 2007. Dit kan toch niet de bedoeling van de minister zijn geweest?

Je kunt geen uurtarief vaststellen zonder hiervan

dan ook de consequenties in de begroting op te nemen, want dan weet je van tevoren dat het wordt overschreden. Inmiddels is vastgesteld dat het budget in 2008 met 512 miljoen is overschreden, maar 290 miljoen hiervan is dus het gevolg van het (bewust?) te laag vaststellen van het BKZ. 174 miljoen van de overschrijding komt op rekening van de zogenaamde ondersteunende specialisten zoals radiologen, anesthesisten en microbiologen. Blijft dus over 48 miljoen euro dat daadwerkelijk door de medisch specialisten is overschreden. Dat is een meerproductie van 4% ten opzichte van 2007. Dat is een normale groei voor medisch specialistische zorg. De genoemde cijfers komen rechtstreeks uit de herberekeningen van de NZa. De cijfers zijn nog officieus maar worden 8 juni definitief verwacht.

De hernieuwde berekeningen van de NZa leiden tot een specialisme-specifieke korting op basis van de meerproductie van 2008 ten opzichte van 2007 en daarbovenop nog een generieke korting.

De specifieke korting bedraagt 48 miljoen over alle specialismen gezamenlijk, voor dermatologie is het 3,7%. Omdat de minister de NZa opdracht heeft gegeven tot een korting van 512 miljoen, volgt er nog een generieke korting van 13,5%. Dit betekent dat voor de dermatologen over 2010 een korting op de tarieven wordt doorgevoerd van 17,3%. Deze korting is structureel en geldt dus ook voor 2011, en mogelijk komt daar dan nog een extra korting bovenop, vanwege nieuwe overschrijdingen in 2009.

De Orde zal in ieder geval opnieuw een rechtszaak beginnen tegen het besluit van de NZa, en de BBC en het bestuur van de NVDV zullen ze daarin kritisch volgen en zo nodig zullen we opnieuw zelfstandig stappen ondernemen, eventueel in samenwerking met andere wetenschappelijke verenigingen.

Dick van Gerwen

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Xamiol 50 microgram/0,5 mg/g Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling Eén 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 Xamiol gel wordt 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, huidaatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichthyosis, acné vulgaris, acné 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, 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 adrenocorticotroop 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 vermeden worden (zie rubriek 4.2). Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken, op slijmvlies of in huidplooien moet vermeden 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 per ongeluk werd aangebracht op het gezicht of in de ogen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). 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 verergerd, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet. Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden bestaat er een kans op generaliserende 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 toegepaste 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 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 butylhydroxytoluëne (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 / 100 tot ≥ 100 / 1000 en ≥ 10 / 100 tot ≥ 100 / 1000 en ≥ 10 / 1000 Zeer zelden ≤ 1 / 10.000, 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 1000 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, acné, 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 orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaansysteem 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: acné 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, fotosensitiviteit en overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angio-oedeem en gezichtsedeem. 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 huidaatrofie, telangiectasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, pigmentatie en colloïd milia. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een generaliserende 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/5 Industriepark 55 2750 Ballerup Denemarken NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN RVG 101496 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING 22 september 2008 VERGOEDINGSSTATUS GVS Volledig vergoed AFLEVERSTATUS Uitsluitend recept (U.R.)

¹ Jemec GBE, Burden D, Poulin Y, Ortonne JP. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients and the vehicle. J Am Acad Dermatol 2007;56:P2733. ² van de Kerkhof PCM, Hoffman V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, Saari S, Segars S, Vaillant L. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. Br J Dermatol. Accepted (September 2008). ³ Buckley C, Hoffmann V, Shapiro I, Saari S, Cambazard F, Millspear M. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and safe in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. Dermatology 2008. ⁴ Luger T, Kidson P, Cambazard F, Larsen FG. A 1-year, randomized, double-blind safety study of long-term treatment of a new gel formulation containing calcipotriene plus betamethasone dipropionate in scalp psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008;58:AB34.



LEO Pharma B.V.
Hoge Mosten 16
4822 NH Breda
Tel: 076-548 27 27
www.leo-pharma.nl

Xamiol®
calcipotriol/
betamethason/dipropionaat

DERMATOLOGIE IN BEELD

‘Wratten’ opgelopen in Suriname

R. Hoekzema¹, J.L.G. Blaauwgeers²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Correspondentie:

Dr. R. Hoekzema

Afdeling Dermatologie

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Postbus 95500

1090 HM AMSTERDAM

E-mail: r.hoekzema@olv.nl

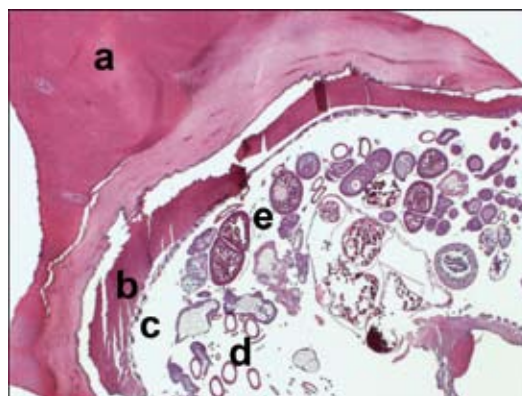


Figuur 1. Twee van de ‘wratten’ aan de vierde teen links. In de onderste papel schemert het achterlijf van de zandvlo met centrale opening door.

Een 28-jarige vrouw bezocht het spreekuur een week na terugkeer van vakantie in Suriname. Zij had in de jungle langs rivierbeddingen gewandeld, meestal met wandelschoenen aan, maar een enkele keer ook op blote voeten. Vlak voor terugkeer naar Nederland kreeg zij last van wat zij beschouwde als ‘wratten’ aan de vierde teen van de linkervoet en onder de hallux en voorvoet rechts. Na thuiskomst werden de huidafwijkingen toenemend pijnlijk.

Bij dermatologisch onderzoek werden aan de vierde teen links en onder de hallux en voorvoet rechts meerdere drukpijnlijke papels gezien, met een bruin centrum en een bleke hof. In enkele papels was centraal een kleine ronde opening zichtbaar.

Alle papels werden verwijderd door excochleatie. Histopathologisch onderzoek toonde forse hyperkeratose boven een ronde structuur bekleed door een chitine-exoskelet, waarbinnen onder andere ademhalingsorganen (tracheae) en talrijke eieren in verschillende ontwikkelingsstadia werden gezien.

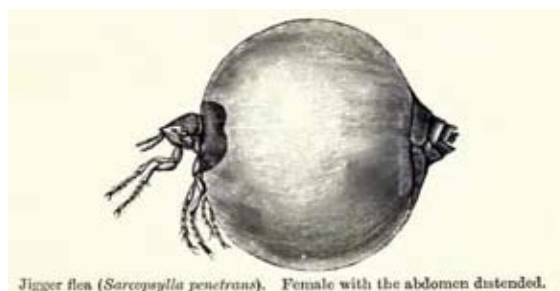


Figuur 2. Microscopisch beeld (H&E, 40x): a] hyperkeratose, boven een doorsnede door het abdomen van *Tunga penetrans* met b] cuticula, c] hypodermale laag, d] tracheae en e] eieren in diverse stadia van ontwikkeling.

Tungiasis wordt veroorzaakt door penetratie van de huid van voet of teen (vaak subunguaal) door de vrouwelijke zandvlo *Tunga penetrans*, ook bekend als ‘jigger’, ‘chigger’, ‘chigoe’, ‘piguet’, ‘niguas’ of ‘kuti’. De bevruchte vlo (met 1 mm de kleinste vlo ter wereld) graaft zich in 3-7 uur met de kop tot aan de dermale vaatplexus, om daar bloed te zuigen. De opening in haar achterlijf blijft in contact met de buitenwereld voor de ademhaling, defecatie en het uitstoten van eieren. Het abdomen van de vlo zwelt binnen enkele weken op tot een cysteuze structuur van bijna 1 cm, gevuld met eieren. Nadat zo’n honderd eieren zijn geproduceerd, sterft de vlo en wordt zij transepidermaal geëlimineerd. De pijnklachten van de gastheer zijn het gevolg van de ontstekingsreactie en soms secundaire bacteriële infectie. De wonden van onze patiënte werden gedurende twee weken behandeld met zilver sulfadiazine 1% crème onder steriele pleisters, waarna zij genezen werd teruggezien.

Diagnose

Tungiasis



Figuur 3. Historische tekening van een uit de huid verwijderde zandvlo na cysteuze transformatie van het abdomen (bron: Wikimedia Commons).

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 19

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

Dysplastische naevus

Aan de hand van de eerste stap van de dermatoscopische analyse hebben we hier te maken met een melanocytaire laesie (pigmentnetwerk aanwezig). Volgens de patroonanalyse zien we een reticulair patroon met een relatief regelmatige structuuropbouw en dots. De ophelderingen in het netwerk zijn de papillen met eromheen pigmentophopingen en melanocytaire nesten rondom de retelijsten. In dysplastische naevi kunnen enkele pseudohoorn cysten voorkomen, maar deze zijn hier afwezig.

Casus 20

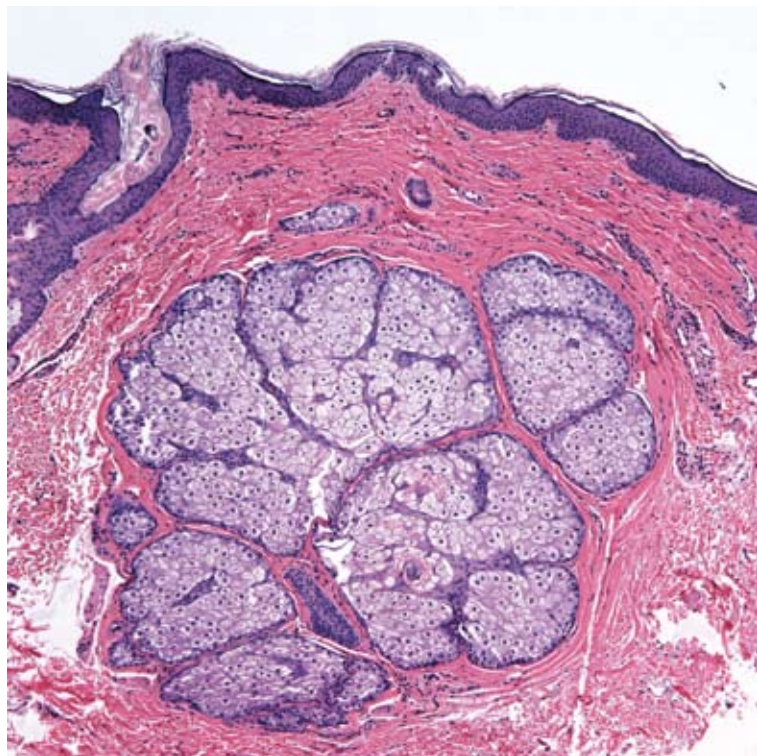
Antwoorden: 1 B, 2 B, 3 B, 4 B, 5 E

(Lentigo maligna) Melanoom

Clarkniveau I, breslowdikte 0,4 mm. Bij de follow-up na 6 maanden zien we groei van de laesie en een opkomst van een grijszwart gebied centraal. Kenmerken van een verruca seborrhoica, zoals een moth-eaten border en pseudohoorn cysten ontbreken. Volgens het progressiemodel voor lentigo maligna kunnen we het ontstaan van het grijszwarte pigment zien, wat kan duiden op een lentigo-malignamelanoom. Door de bijzondere anatomische locatie (het gelaat) zijn de retelijsten verstreken en ontstaat de indruk van een pseudopigmentnetwerk doordat het pigment rond de follikelopeningen is gerangschikt.

Quiz pagina 362

Deze onschuldige en veel voorkomende dermatose staat bekend als juxtaclaviculaire beaded lines. Deze bestaan uit huidkleurige tot soms lichtgele lineair gerangschikte papeltjes in de supra- en subclaviculaire gebieden. Ze worden manifest na de puberteit. Histologisch betreft het een talgklierhyperplasie (figuur 2). Het gaat in feite om een normale fysiologische variant die vooral bij een donkere huid vaak zou voorkomen.



Literatuur

Franco G, et al. Juxta-clavicular beaded lines. *Australasian J Dermatol* 2006; 47:204-5.

HAUD, SEKS EN CURIOSA

Nagels en heksen

J.J.E. van Everdingen¹, F. Meulenberg²

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

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

Correspondentieadres:
E-mail: jannesev@planet.nl



De heksensabbat (door Hans Baldung Grien 1510).

Dit is de eerste aflevering, uit een reeks van twee, over nagels, heksen, bijgeloof en de film Antichrist, als sublimering van de heksengeschiedenis.

Vrouwen die zwarte kunsten bedreven, zijn van alle tijden. De Griekse mythologie zit er vol mee. Medusa was een vrouw met slagstanden, klauwen en krioelende gifslangen op haar hoofd. Wie haar in haar ogen keek, veranderde in steen. Medea doodde

haar kinderen, toen haar geliefde Iason haar inruilde voor een jonge Corinthische prinses. De Harpijen waren gieren met vrouwenhoofd, de Erinyen dreven hun slachtoffers tot waanzin en de Sirenen betoverden zeelieden zodat zij op de rotsen verongelukten. Pandora opende haar doos vol rampen en bracht het kwaad in de wereld. Ook volgens de bijbel was de vrouw als helpster van de duivel te zien. Het was de vrouw die als eerste zondigde. En middeleeuwse theologen die zich baseerden op oude medische theorieën van Galenus, beschouwden de vrouw dan ook als van nature gevoeliger voor duivelse waandenbeelden. Is het gek dat er op een gegeven moment heksen ontstonden?

DE HEKS ALS OUTCAST

De hekserij, in al haar verschijningsvormen, heeft een oeroude geschiedenis. Diverse kunsten en gaven vielen in de loop der geschiedenis onder de noemer hekserij: contact met geesten, andere werelden, de natuur, kruidengeneeskunde, uittredingen, droomuitleg, astrologie, het opsporen van water, goud of verloren voorwerpen, verdwenen personen. Ook het waarzeggen, toekomstvoorspelling en de magie met alle bijbehorende rituelen, behoorden tot de kunsten van heksen. In de vijftiende eeuw werden heksen echt gevaarlijk geacht. Van genezerees werd de heks een door de duivel bezetene. Haar magische kunsten heetten voortaan demonische machten. Heksen waren vrouwen die door het uitspreken van bezweringen het lot van anderen bezegelden. Ze hadden macht over vruchtbaarheid en onvruchtbaar-

Flo Flo

Florence Griffith Joyner was een mengsel van blank, zwart en Indiaans bloed. "Cool, calm en collected", noemde ze zichzelf. Om zich te onderscheiden van andere hardloopters liet ze haar nagels groeien (tot 16 cm lang), beschilderen en voorzien van fonkelende edelsteentjes. In 1988 verbrak ze de wereldrecords op de 100 en 200 meter. Na drie gouden medailles werd ze een superster. Heeft Florence wereldrecords gelopen ondanks of dankzij haar lange, bontgelakte nagels? Niemand die het weet. Het lijkt er op dat ze net als Samson haar kracht ontleende aan de dode epidermale producten van haar huid, maar haar overmatige steroidale kracht uiteindelijk met een epileptische dood moest bekopen.



El Aquelarre van Goya.

heid. Ze riepen onheil op, ziekten en rampen. Heksen veranderden zich in dieren, vrijwel altijd soorten met agressieve nagels of klauwen. 's Nachts vloegen ze als roofvogels rond. Ze drongen huizen binnen en doodden kleine kinderen. Als katten klommen ze in wiegen om met hun nagels bij baby's de ogen uit te krabben. Als weerwolven zwierven ze over de velden en sloegen ze hun klauwen in reizigers.

ZONDEGEITEN

Achtergrond van deze omslag in denken was de grote angst om het bestaan. De tweede helft van de veertiende eeuw was een zware tijd. Misoogsten veroorzaakten voedseltekorten en prijsstijgingen. Oorlogen wisselden elkaar af. Ook in de vijftiende



Jeanne d'Arc op de brandstapel in Rouen.

Nederland heeft nooit overdreven scherpe sociale tegenstellingen gekend. En als die er al waren, dan werden ze niet tot in de vingertoppen uitgewerkt. Gelukkig kon eenieder die zich wilde onderscheiden van het lagere volk vanaf 1939 een beroep doen op mevrouw Amy Groskamp-Ten Have, the Godmother der goede zeden. Zij onderschreef in haar bestseller *Hoe hoort het eigenlijk?* reeds het maatschappelijke belang van keurige handen. Slechts de woorden 'Sodom en Gomorra' ontbreken nog in haar bijkans Bijbelse opsomming van behandelingsgeboden: "Welverzorgde handen, dat wil zeggen handen, die onberispelijk schoon zijn en waarvan de nagels noch te kort, noch te lang zijn, behoren onontbeerlijk bij beschaafde personen. Nagelbijten geldt als zeer onbeschaafd. De verstokte nagelbijters van vandaag kunnen zich dus troosten met de gedachte dat hun verslaving van alle tijden is!" "Van nagels mag men verwachten, dat zij steeds pijnlijk zuiver en schoon zijn", aldus etikettekoningin Amy, waarmee zij nog maar eens bevestigt dat schoonheid haar prijs heeft. Overdaad schaadt uiteraard: 'Donker of vuurrood gelakte nagels, nagels met parelmoer-, goud-, of zilverlak behoren thuis bij het variététooneel en het cabaret, maar vormen een inbreuk op de goede vormen in beschaafd gezelschap.' Dat prostitutie, dans en toneel vroeger vaak onder één dak werden uitgeoefend, was de schrijfster niet onbekend.

eeuw heerste er hongersnood en steeg het aantal werklozen en armen. West-Europa werd met tussenpozen getroffen door de pest en door besmettelijke veeziekten. Ondertussen werd de kerk verscheurd door ketterij. De zestiende eeuw was niet veel beter. Keizer Karel V wierp zich op als heerser over het Heilige Roomse Rijk dat aan alle kanten werd bedreigd. Extern door oprukkende muzelmannen die tot voor de poorten van Wenen stonden en intern door corrupte pausen, verdorven en vermeende ketteren en een syfilisepidemie die ook legers decimeerde. De duivel moest wel de hand hebben in al die ellende. Men stelde heksen verantwoordelijk voor alle leed. Ze waren gemakkelijke slachtoffers en de ideale zondebokken.

Hoezo zondebokken? Het is merkwaardig dat wij in navolging van de bijbel altijd over een zondebok spreken, terwijl het toch eigenlijk om een geit ging. In het Oude Testament (Leviticus 16:3-5) staat dat de hogepriester Aäron twee geiten nam als zondeoffers en een ram als een brandoffer van de mensen. Toen bood hij de twee geiten aan voor de Heer bij de deur van het tabernakel en trok loten om de ene voor 'de Heer' te selecteren en de ander die als 'zondebok'

diende. Ook in het huidige tijdgewricht zijn het de geiten die moeten boeten voor de vleesbehoeften van de mens. Eind 2009 werden om de gulzige mens te behoeden voor Q-koorts in een heuse heksenjacht duizenden drachtige geiten geruimd op boerderijen waar besmette dieren waren geconstateerd. Zonde van al die geiten en hun ongeboren kroost.

UITERLIJK VERTOON

Afwijkend gedrag kon iemand tot heks maken. Maar wat is afwijkend gedrag? Het is veel makkelijk om een heks meteen op het eerste gezicht te herkennen. Aan het uiterlijk! Rimpels, baardgroei en een kijvende tong, waren vaak al voldoende om iemand van hekserij te beschuldigen. Teksten en prenten van heksen stellen oudere vrouwen voor met piekend haar, een haakvormige neus, een grote wrat en lange onverzorgde nagels. Met die nagels richtten de heksen hun magische kunsten op wie ze hun holle ogen maar laten vallen. Heksen zijn eeuwen lang vervolgd. Griezelige nagels zijn een wezenlijk onderdeel van de huiveringwekkende weergave en dienen om de mythe van de duivelse heks in stand te houden.

Vrouwen die van hekserij werden beschuldigd stonden immers vaak een beetje buiten de dorpsgemeenschap. Het woord 'heks' komt van het oud-hoogduitse 'Hagazussa', mensen die op een haag of hek (de latere bezemsteel) zitten, aan de zelfkant van de samenleving. Deze afzondering kon het gevolg zijn van zonderling gedrag. Verkozen of gedwongen afzondering leidde gemakkelijk tot de beschuldiging van hekserij en tot het hebben van lange nagels door een zekere mate van zelfverwaarlozing. Dat tussen



Een gebruikelijk straf voor een heks: de duikstoel.

Nagelerotiek

De sociale status van een mens wordt in hoge mate bepaald door de manier waarop het uiterlijk is verzorgd. Iedere maatschappij in iedere tijd heeft haar eigen ongeschreven wetten omtrent het lichamelijk fatsoen. Een gevoelig aspect van onze buitenkant is de nagelverzorging. Welke mores gelden er eigenlijk voor de verzorging van nagels? In het oude, feodale China was het gebruikelijk dat zowel geletterde als gefortuineerde mannen aan hun vingers lange nagels hadden, waarmee zij aangaven dat zij hun inkomen niet met lichamelijke arbeid hoefden te verdienen. Chinezen uit de hoogste kringen pleegden zich nogal laatzinnig uit te laten over diegenen die zich met enige vorm van commercie bezighielden; zij zagen handel als een vorm van kwalijke oplichterspraktijken, daarbij veronderstellend dat zowel handelsman als vernachelaar zich in een zelfde greep van immorele en onverzadigbare gierigheid bevonden. Zo bevestigden de hooggeplaatste Chinezen door een aparte nageldracht de strikte tweedeling in hun maatschappij: een scheiding tussen hoofd- en handwerkers. Ook in Suriname laat de man in overheidsdienst één pinknagel tot penislengte uitgroeien om zijn maatschappelijke positie te markeren. Sommigen dichten aan de lange pinknagel zelfs een erotische waarde toe. Rond de Middellandse Zee zouden jonge mannen met een exotisch florerende pinknagel vrouwelijke toeristen trakteren op 'zogenaamd erotisch knijpen'.

hekserij en het niet zorgvuldig kort houden van de nagels een rechtstreeks verband werd gelegd, is niet logisch maar wel begrijpelijk. Toch waren de meeste beschuldigden gewone mensen met gewone nagels. De onwaarschijnlijk lange griezelige nagels in verhalen en op afbeeldingen geven uiting aan de afschrikwekkendheid van de heksengedaante en maken haar extra angstaanjagend. Zo hebben merendeels fictieve nagels eeuwenlang de mythe in stand gehouden dat heksen duivelsgevaarlijk waren en moesten worden vervolgd.

HEKSEN IN SPROOKJES

Ook in sprookjes hebben heksen stevast lange nagels. Deze kunnen door de schrijver of schilder opzettelijk verlengd zijn om het agressieve element van de heks te benadrukken. Het is ook voorstelbaar dat deze weergave is geënt op werkelijk lange nagels. Roald Dahl begint zijn boek *De heksen* met: "In sprookjes dragen heksen altijd malle zwarte hoeden en zwarte mantels en vliegen ze rond op bezemstelen. Maar dit is geen sprookje. Dit gaat over echte heksen. Het belangrijkste dat je over echte heksen moet weten, is dit. Luister goed en vergeet dit nooit: Echte heksen hebben doodgewone kleren aan en zien er net zo uit als doodgewone vrouwen." Heksen willen echter kinderen doden, zodat het oppassen is want "Wat haar dubbel zo gevaarlijk maakt, is dat ze er helemaal niet gevaarlijk uit ziet." Als de heksen bijeen zijn in een grote heksenvergadering wordt hun ware gedaante langzaam duidelijk. Na het afzetten van hun pruiken en voor het uitdoen van hun verhullende schoenen, trekken ze hun handschoenen uit. "Ik zag hoe de bruine klauwen zich over de vingertoppen kromden! Ze waren wel vijf centimeter lang, die klauwen, en hadden vlijmscherpe punten!"

Dahl zet zich eerst af tegen het standaardbeeld van de heks en voegt er nog onheilspellend aan toe: "Ze zien er doodgewoon uit." Maar uiteindelijk zijn heksen ook bij hem zoals iedereen ze kent, met duivelachtige nagels.

Eucalypta, uit de verhalen over *Paulus de Boskabouter*, maakt dankbaar gebruik van haar nagels als ze met haar glimmende hekse-hebbe-oogjes op roof uitgaat, en in een hoge boom moet klauteren om een vogeljong te roven. Aan het standaardbeeld van de heks voldoet ook de heks uit *Sneeuwwitje*. Ze is een oud wijf met een pukkel op haar grote neus en afzichtelijke nagels. Een andere speelt in het verhaal over *De Kleine Zeemeermin*: de zeeheks Ursula, een grote dikke opgeverfde vrouw met handen in klauwstand en lange gelakte nagels.

HEKSEN NU

Oude kost, denkt een lezer wellicht. Of vergane historie. Weinig is minder waar. Want ook in de huidige maatschappij bestaan heksen, en hun aantal groeit. In tegenstelling tot hun illustere voorgangers bestaat de hedendaagse variant uit zelfbenoemde heksen. Presentatrice en schrijfster Susan Smit boog zich over het verschijnsel en ze schrijft hierover op haar website: "Ik ben er een jaar lang helemaal ingedoken. Ik heb rituelen en vollemaansbijeenkomsten bijgewoond, heksenfeesten gevierd, heb leren werken met magie, kruiden en mineralen. Uiteindelijk heb ik me laten inwijden als heks. Terwijl dat proces gaande was, gebeurde er zo veel met me dat ik het op wilde schrijven. Eerst op slordige blaadjes papier en in mijn dagboek, maar uiteindelijk is het een boek geworden. Gelukkig geen boek van 'ik heb het licht gezien en nu ga ik jullie precies vertellen hoe het zit', maar een boek met twijfels en voorzichtige ontdekkingen." Dat boek – een bestseller – heet *Heks*.

Dit alles roept de vraag op: waarom fascineert het fenomeen zoveel mensen? Vermoedelijk schuilt er een dubbele emotie achter. Heksen boezemen angst in én ze fascineren. Dat is de menselijke double bind



Moderne heks in natuurlijke outfit.

met hekserij. Waarbij hekserij wellicht de concrete uitdrukking is voor 'magie'. Zou dat het zijn? Angst voor magie én de vrees voor de teloorgang daarvan.

LITERATUUR

1. Andersen H.C. *De Kleine Zeemeermin*. Rijswijk: Uitgeverij De Vier Windstreken, 2008.
2. Dahl R. *De heksen*. Baarn: Uitgeverij De Fontein, 2005.
3. Dulieu J. *Paulus de Boskabouter - Het Flessenmannetje (deel 15)*. Assen: Uitgeverij De Meulder, 2005.
4. Grimm J. *Sneeuwwitje*. Amsterdam: Uitgeverij Clavis, 2008.
5. Smit S. *Heks*. Amsterdam: Uitgeverij Arena, 2001.
6. www.susansmit.nl/hekserij.html

PERSBERICHT



LEO Pharma introduceert Gouden Leeuw Dermatologieprijs

LEO Pharma introduceert dit jaar een nieuwe prijs voor de dermatoloog, dermatoloog in opleiding of onderzoeker. De Gouden Leeuw Dermatologieprijs is bedoeld voor degene die de dermatologische zorg voor patiënten in Nederland in het afgelopen jaar heeft verbeterd middels een innovatief project, onderzoek of een buitengewone inzet. Nomineren kan voor eind september 2010 via de website www.dermatologieprijs.nl. De uitreiking vindt plaats tijdens het jaarlijkse LEO Pharma symposium, dat in november 2010 gehouden wordt in Hotel Karel V te Utrecht.

De Gouden Leeuw Dermatologieprijs is de opvolger van de LEO Dermatology Award die vanaf 1994 door de NVDV en LEO Pharma is uitgereikt. Jaarlijks bepaalt een deskundige, onafhankelijke jury de winnaar. LEO Pharma stelt een trofee en een bedrag van 5.000 ter beschikking om innovatie en verbetering van dermatologische zorg voor patiënten te stimuleren.

“Innovaties beginnen vaak op de werkplek, via onderzoek in het lab. Of, er worden ergens in het land uitzonderlijk goede resultaten geboekt in de dermatologische praktijk. Dat zijn voorbeelden die de zorg voor patiënten ten goede brengen. Juist die initiatieven of projecten willen we graag nationaal onder de aandacht brengen, belonen en delen met anderen”, aldus dr. T. Nijsten, dermatoloog in het Erasmus ziekenhuis te Rotterdam, en jurylid van de Gouden Leeuw Dermatologieprijs.

Via www.dermatologieprijs.nl kan men snel en eenvoudig nominaties inzenden met een korte motivatie. De inzendingen worden zorgvuldig door een onafhankelijke jury beoordeeld. Tijdens het LEO Pharma symposium krijgt de winnaar ook de gelegenheid om zijn inzending toe te lichten en met anderen te delen.

Meer informatie is te krijgen op de website www.dermatologieprijs.nl of bij LEO Pharma, mevr. Nathalie Nederveen, Tel: 076 – 548 27 27.