

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

embase Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Zandvoortsestraat 53, 2106 CJ Heemstede
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerdigd, 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.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Dermatoscopie bij congenitale naevi	442
Theeboomolie (tea tree oil)	447

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Adult onset orbital xanthogranuloma	453
Cutane extramedullaire hematopoëse als gevolg van idiopathische myelofibrose	456
Bier spots: een idiopathisch en benigne vasculair fenomeen?	459
Blaren bij een zuigeling met urticaria pigmentosa	461
Dermatosis neglecta of bilaterale hyperkeratose van de tepel en areola, Levy-Franckel type II	463

PRAKTIJKVOERING

Continu verbeteren met Lean in de zorg: The Toyota way for healthcare	466
---	-----

DERMATOPATHOLOGIE

468

REFERATEN

Subtiële pustels	469
Acute hemorrhagisch oedema of infancy	471
Aquariumgranuloom	472

DERMATOSCOPIE

474

Uitreiking Herman Musaph Stichting Literatuurprijs 2016	476
Het belang van lichaamsbewustzijn bij patiënten met huidaandoeningen	477

PROEFSCHRIFT

Hidradenitis suppurativa. Pathogenesis, burden of disease and surgical strategies	479
---	-----

DERMATOCHIRURGIE

Genezing per secundum na excisie van acne keloïdalis nuchae	482
---	-----

DERMATOLOGIE IN BEELD

Tropische herinneringen	484
-------------------------	-----

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Trommelstokvingers in de kunst	486
--------------------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Peter Arnold:
'Jeanne' Acryl op doek, 24 x 30 cm [2016]

ARTIKELN

Dermatoscopie bij congenitale naevi

K.A. Vogelaar-Burghout¹ N.A. Kukutsch²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Kirsten Vogelaar-Burghout

E-mail: k.a.burghout@umcutrecht.nl

Congenitale naevi (CN) zijn melanocytair naevi die vanaf de geboorte, of enkele weken daarna, zichtbaar zijn. Men spreekt van tardieve CN wanneer ze binnen de eerste twee levensjaren ontstaan. CN komen voor bij circa 1-6 % van de pasgeborenen.¹

Het klinisch beeld van CN is zeer variabel met betrekking tot grootte, aantal laesies, lokalisatie op het lichaam en morfologie (vorm, begrenzing, textuur). Het risico op transformatie naar een melanoom is met name geassocieerd met de afmeting van de CN en het aantal satellietlaesies. Het meest recente classificatievoorstel deelt CN als volgt in:

(1) De verwachte grootte op volwassen leeftijd (kleine CN < 1,5 cm, medium CN 1,5-20 cm, grote CN 20-40 cm, giant CN > 40 cm). (2) Lokalisatie waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen hoofd, romp en extremiteiten. (3) Aantal satellietnaevi en (4) morfologie (kleurheterogeniteit, hypertrichose, geploidie en nod(ul)i).²

In het verleden werden CN vaak preventief geëxci-deerd in verband met een verondersteld verhoogd risico op het ontwikkelen van een melanoom. Uit onderzoek is gebleken dat giant CN, CN met multiple satellietlaesies en mogelijk grote op de romp gelokaliseerde CN de grootste kans hebben op het ontwikkelen van (extra)cutane melanomen en neurocutane melanose/melanomen en dat het risico op kinderleeftijd voor de pubertijd het hoogst is.³ Echter ook bij kleine CN is maligne transformatie beschreven, deze kans is waarschijnlijk net zo groot als bij verworven naevi.⁴

In de literatuur is geen overtuigend bewijs te vinden dat het profylactisch excideren van (zelfs grote) CN het risico op melanoom vermindert.^{3,5,6} Om een melanoom zo vroeg mogelijk te kunnen ontdekken, speelt de follow-up een belangrijke rol. Het is aangetoond dat de diagnostische accuratesse voor verworven gepigmenteerde laesies significant verbetert na

toevoeging van dermatoscopisch onderzoek.⁷

In dit artikel is de beschikbare literatuur over dermatoscopie bij CN geëvalueerd om de volgende vragen te kunnen beantwoorden:

1. Kan op basis van dermatoscopisch onderzoek het onderscheid worden gemaakt tussen een CN en een verworven naevus (als diagnosticum)?
2. Zijn er dermatoscopische kenmerken die kunnen helpen om een melanoom ontstaan uit een CN vroegtijdig op te sporen?

Hierbij hebben we, zoveel als de literatuur dat toeliet, onderscheid proberen te maken in kleine (< 1,5 cm), medium (1,5-20 cm) en grote (> 20 cm) CN.

METHODE

Artikelen werden zonder tijdslimiet geselecteerd in PubMed en Embase tot juni 2014. Zoektermen waren (synoniemen van) congenital n(a)evi, dermatoscopy en photography. Er werd gezocht naar Nederlandse, Engelse en Duitstalige studies, artikelen waarvan de volledige tekst en/of een abstract beschikbaar waren, werden geïnccludeerd. Er werden 243 artikelen gevonden, na ontdebellen bleven er 171 over die op relevantie gescreend werden, waarna er 13 artikelen overbleven. Nazoeken van de referenties leverde nog 5 extra artikelen op.

RESULTATEN

Dermatoscopie ter differentiatie tussen CN en verworven melanocytair naevi

De meeste artikelen onderzochten of beschreven het dominante dermatoscopisch patroon en/of overige dermatoscopische kenmerken van CN, zonder een directe vergelijking te maken met verworven naevi. Over het algemeen werd bij CN een globulair of reticulair patroon gevonden.

Dominant dermatoscopisch patroon

Enkele studies maakten onderscheid in leeftijd van de patiënten met CN. Bij jongeren werd met name een globulair patroon en op oudere leeftijd een reticulair patroon, of een gelijke verdeling tussen globulair, reticulair en diffuse pigmentatie gevonden. Dit was vergelijkbaar met verworven naevi.⁸ Enkele studies hebben CN uitgesplitst naar grootte. Kleine

en middelgrote CN waren vaak klinisch en dermatoscopisch homogeen.⁹ Andere onderzoekers zagen meestal een reticulair patroon, bij een cobblestone patroon betrof het in 83% een kleine CN en voorts bij diffuse pigmentatie in 78% een medium grote CN.¹⁰ Een aantal studies heeft de CN uitgesplitst naar locatie op het lichaam of heeft een specifieke locatie bestudeerd. Op de romp en extremiteiten werd met name een reticulair patroon gezien.¹⁰ Andere vonden ook een reticulair patroon op de extremiteiten maar een globulair patroon op hoofd, nek en romp, waarbij met name de bovenzijde van de romp genoemd werd.^{8,11,12}

Onderzoek van 124 naevi op de scalp, waarvan 10 CN, liet zien dat CN significant groter waren dan andere typen naevi op de scalp. Deze CN toonden in 60% een globulair patroon en in 80% een structuurloos gebied.¹³

Een studie van 24 acrale CN op de palmaire zijde [acraal en palmair is per definitie van de handen en hoeft dus niet extra vermeld te worden] constateerde 'crista dotted' (regulaire distributie van globules/dots op de retelijsen nabij openingen van zweetklieren) en/of parallel dermatoscopisch patroon.¹⁴

Overige dermatoscopische kenmerken

Naast het dominante patroon werden met name de perifolliculaire hypopigmentatie en de haarfollikels vaker genoemd.¹⁵ Een studie met 26 CN (31% klein, 54% medium en 15% groot) vermeldt 96% een abrupte begrenzing en in 9 CN (35%) een witte waas zonder tekenen van regressie.¹⁶

Vergelijking CN en verworven naevi

In drie studies werd de dermatoscopie vergeleken tussen CN en verworven naevi. Een onderzoek vergeleek 76 CN met 57 verworven naevi bij 103 kinderen op de leeftijd van twee jaar. CN waren significant groter dan de verworven naevi, maar er werden geen significante andere klinische of dermatoscopische verschillen gezien.¹⁷

Een andere groep meldde significante verschillen tussen 384 kleine en middelgrote CN en 350 verworven naevi: target netwerk, focale verdikking van het pigmentnetwerk en follikels kwamen vaker voor bij CN. Geen van de structuren was 100% specifiek.⁸ Een vergelijking tussen 24 CN met 33 verworven naevi op de acra bij kinderen liet zien dat CN groter waren dan verworven naevi, maar dezelfde dermatoscopische kenmerken deelden, namelijk in 75% van de naevi een parallel groevenpatroon met frequente globules. Enige significante verschillen waren ver grote, roze retelijsen centraal in CN en het vaker voorkomen van een blauwgrijze pigmentatie centraal bij CN.¹⁸

Dermatoscopie voor vroegdiagnostiek melanoom/follow-up

Om te beoordelen of een melanocytair laesie verdacht is voor een melanoom wordt gebruikgemaakt van verschillende (dermatoscopische) beoordelingsmethodes zoals de ABCD-regel, patroonanalyse, 7-point checklist, Menzies-methode etc.¹⁹⁻²³ Er zijn

enkele studies gepubliceerd waarbij de ABCD-regel ook op CN is toegepast.

Bij 10 bestudeerde CN's op de scalp werd in 8 een structuurloos gebied en in 5 multiële kleuren gezien.¹⁶ Bij 2 bleek sprake te zijn van een verdachte totale dermatoscopiescore van > 4.75.¹³ Een andere groep vond in 96% van de 26 CN een abrupte begrenzing en 35% een witte waas zonder tekenen van regressie. Gedurende de follow-up viel bij 21 van de 24 patiënten een symmetrische vergroting op van de CN, zonder aanwijzingen voor maligne transformatie.¹⁶

Twee andere studies volgden CN op de acra. Deze studies laten zien dat op vroege kinderleeftijd het dermatoscopische patroon vaak verandert en circa de helft van de laesies vervaagt.^{14,18}

Slechts een artikel beschreef dermatologische kenmerken van een (beginnend) melanoom die ontstond uit een CN. Er werden 190 melanomen, waarvan 40 ontstaan uit pre-existente kleine naevi (25 verworven en 15 CN), bestudeerd. Dermatoscopische veranderingen waren een irregulair verbreed pigmentnetwerk, blauwwitte waas, irregulaire perifere globules, 'radial streaming', 'pseudopods' en een atypisch vasculair patroon. Er werd geen verschil gevonden in de dermatoscopische kenmerken tussen de melanomen ontstaan uit CN of verworven naevi.⁴

DISCUSSIE

Dermatoscopie ter differentiatie tussen CN en verworven melanocytair naevi

In deze literatuurreview zijn met name studies gevonden die de dermatoscopische bevindingen voor CN hebben beschreven, al dan niet op specifieke leeftijden en locaties van de naevi. Over het algemeen werd bij CN een globulair of reticulair patroon gevonden bij dermatoscopie.^{10,11,16,17,24} Wanneer dit uitgesplitst werd naar leeftijd werd er bij CN op de kinderleeftijd meestal een globulair patroon gevonden en bij volwassenen een reticulair patroon.¹¹ Deze leeftijdsspecifieke dermatoscopische patronen werden echter ook gevonden bij verworven naevi.²⁵

Uitgesplitst naar locatie werd een globulair patroon met name gezien bij CN op scalp, hoofd, nek en romp.^{8,9,11,13} Bij CN gelokaliseerd op de onderste extremiteiten werd het meest een reticulair patroon gevonden.^{9,10-12} Op de acra werd meestal een parallel groevenpatroon van de CN gevonden.^{14,18} Saida et al. beschreven in hun artikel dat bij verworven acrale naevi ook meestal een parallel groevenpatroon werd gevonden.²⁶

Aangezien deze dominante dermatoscopische patronen ook de patronen zijn in verworven naevi is de dermatoscoop hierin niet onderscheidend.

In drie studies werden de dermatoscopische bevindingen direct vergeleken tussen CN en verworven naevi. Hierbij werden er geen dermatoscopische onderscheidende structuren gevonden die specifiek waren voor een CN dan wel verworven naevus. Enige uitzondering waren de nog niet eerder

Tabel 1. Overzicht dermatoscopische bevindingen bij studies.

Studie	Opzet studie	Type CN	Dominant patroon	Overig
Amin (2012)	Correlatie tussen histopathologisch subtype en dermatoscopisch patroon bij 517 atypische geëxcideerde naevi.	114 CN, niet verder gespecificeerd	Globulair 47,3%	
Stinco et al (2011)	De dermatoscoop als diagnosticum om CN te onderscheiden van verworven naevi op leeftijd van 2 jaar (133 naevi bij 103 kinderen, waarvan 76 CN).	Grootte: Klein (< 1,5 cm) 60 (79%) Medium (1,5-3 cm) 16 (21%) Locatie: Bovenste extremititeit (21%), onderste extremititeit (22%), romp (28%), handpalmen en voetzolen (5%), billen (11%), gelaat (8%), nek (3%) scalp (3%), genitaal (1%).	Globulair 51,3% Reticulair 27,6%	Geen significante dermatoscopische verschillen tussen CN en verworven naevi.
Changchien et al (2007)	Analyse van 77 CN voor relatie dominant dermatoscopisch patroon en leeftijd en geslacht van patiënten en locatie van CN.	Klein 48 (62 %) Medium 25 (32 %) Groot 4 (5%) Hoofd en nek 6 (8%) Romp 31 (40%) Extremiteiten (52%)	Alle CN: reticulair 23%, globulair 18%, reticuloglobulair 16%, diffuus bruin pigment 4%, anders 7% Locatie: Hoofd, nek en romp: globulair 30% Extremiteiten: reticulair 40% Leeftijd: < 12 jaar (n = 19): mn globulair ≥ 12 jaar (n = 58): mn reticulair	
Seidenari et al (2006)	384 kleine en medium CN werden vergeleken met 350 verworven naevi.	Kleine en medium CN gelokaliseerd op borst en buik (19%), rug (31%), hoofd (5%), bovenste extremititeit (27%) en onderste extremititeit (18%)	Locatie: Romp: globulair Extremititeit: reticulair Leeftijd: < 11 jaar: globulair > 18 jaar: gelijke verdeling: globulair, reticulair en diffuse pigmentatie	Bij CN vaker een netwerk, focale verdikking van het netwerk, bloedvaten, hypopigmentatie en follikels.
Braun et al (2001)	26 CN werden digitaal vastgelegd	Klein 8 (31%) Medium 14 (54 %) Groot 4 (15%)	Globulair: 73%	96% van de CN had een abrupte begrenzing.
Kutlu et al (2007)	46 CN werden geanalyseerd	Klein 24 (52%) Medium 21 (46%) Groot 1 (0,3%) Gelokaliseerd op extremiteiten (41,3%), romp (30,4%) en hoofd/nek (28,2%).	Reticulair: 37% (mn op extremiteiten en romp) Globulair: 15% Diffuse pigmentatie: 19,5% Cobblestone patroon: 83% kleine CN en Diffuse pigmentatie: 78% medium CN	Veel hypertrichose bij CN 6% van de CN een blauwgrijze kleur.
Chuah et al (2014)	Acrile nevi, 24 CN en 33 AN, werden bij kinderen (0-15 jaar) klinisch en dermatoscopisch geanalyseerd. Follow-up bij 14 van de 24 CN	Gelokaliseerd op de acra: Klein 21 (88%) Medium 3 (12%)	Parallel 75%, zowel in CN als AN	Bij CN vaker een blauwgrijze pigmentatie en vergrootte roze retelijsen. Bij follow-up van 14 CN: 50% lichter, 21% donkerder.
Zalaudek et al (2014)	124 naevi op de scalp worden ingedeeld in 6 morfologische groepen.	10 CN op de scalp	Scalp: globulair: 60%	80% structuurloos gebied 50% meerdere kleuren 20% TDS >4.8
Minagawa (2011)	Dermatoscopische karakteristieken van 24 CN op acra.	Gelokaliseerd op de acra: Klein 22 (92%) Medium 2 (8%)	Acra: combinatie crista dotted en parallel groevenpatroon	
Oztas (2010)	Analyse van zowel klinische als dermatologische eigenschappen van 239 CN.	Grootte: Klein 77 (32%) Medium 150 (63%) Groot 12 (5%) Locatie: Bovenste extremititeit 57 (24%), hoofd en nek 54 (23%), rug 52 (22%), onderste extremititeit 45 (19%), thorax 14 (6%), buik 14 (6%), palmair 2 (0,8%), plantair 1 (0,4%)	Niet beschreven	Haarfollikels 88%, Dots 70% en perifolliculaire hypopigmentatie 51%

beschreven vergrote roze retelijsten en centraal blauwgrijze pigmentatie bij CN op voetzolen en of handpalmen.¹⁸ Seidenari et al. concludeerden dat de dermatoscoop niet meer is dan een ondersteuning van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek voor het diagnosticeren van een CN.⁸

Dermatoscopie voor vroegdiagnostiek melanoom/follow-up

Er zijn drie studies gevonden die de waarde van de dermatoscoop voor de follow-up van CN hebben onderzocht.

In vrijwel alle CN die Braun et al. beschreven werd een abrupte begrenzing gevonden en in 35% een witte waas zonder tekenen van regressie. Dit met het eerdergenoemde gegeven dat een CN vaak uit meerdere kleuren bestaat, maakt dat de TDS (Totale Dermatoscopie Score) bij benigne CN mogelijk foutief verhoogd kan zijn en daarmee minder geschikt voor de follow-up van CN.¹⁶

Om een CN van een vroeg melanoom op de acra te kunnen onderscheiden kan de dermatoscoop eventueel wel van aanvullende waarde zijn, omdat bij de CN meestal een combinatie van crista dotted en parallel groevenpatroon werd gevonden en bij een melanoom op de acra wordt vaak een parallel richelpatroon gevonden wordt net zoals bij overige melanomen op de acra.^{14,26} Gedurende de follow-up bleek 50% van de acrale CN vervaagd, wat pleit voor klinische follow-up in plaats van preventieve excisie.^{14,18}

Bij de kleine en middelgrote CN kan de dermatoscoop een rol spelen in de vroegdiagnostiek naar een melanoom, aangezien deze naevi vaak een homogeen patroon hebben, waardoor veranderingen eerder worden opgemerkt. De maligne transformatie vindt meestal plaats op de overgang tussen epidermis en dermis, een locatie die goed toegankelijk is voor de dermatoscoop. De dermatoscopische structuren die bij kleine CN kunnen duiden op maligne transformatie zijn dezelfde veranderingen die ook bij verworven naevi kunnen duiden op maligne transformatie. De dermatoscoop kan wel behulpzaam zijn bij het nemen van een biopsie op de meest suspecte plaats als volledige excisie geen optie is.^{4,27}

Bij grote CN ontstaan melanomen vaak onder de overgang tussen dermis en epidermis, dit maakt dat deze afwijkingen minder goed gedetecteerd kunnen worden door de dermatoscoop.^{10,28} Daarnaast is er bij deze grote CN zowel klinisch als dermatoscopisch sprake van een inhomogeen beeld wat de follow-up bemoeilijkt. Verder vermeldt een review de limitatie dat proliferatieve nod(ul)i in CN dermatoscopisch niet onderscheiden kunnen worden van een vroeg melanoom.²⁹

Voor de follow-up van CN en vroegdiagnostiek naar melanomen kan de dermatoscoop bij kleine CN een rol spelen, bij (middel)grote CN is er echter geen prominente rol voor de dermatoscoop weggelegd.

LITERATUUR

1. Price HN, Schaffer JV. Congenital nevi-when to worry and how to treat: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:293-302.
2. Krengel S, Scope A, Dusza SW, et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:441-51.
3. Vourc'h-Jourdain M, et al. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:493-8.
4. Betti R, et al. Small congenital nevi associated with melanoma: Case reports and considerations. *J Dermatol* 2000;27:583-90.
5. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2--Evaluation of treatments. *Br J Dermatol* 2009;160:387-92.
6. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000;106:736-41.
7. CBO richtlijn melanoom 2012.
8. Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, et al. Instrument-, age- and site-dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2006;155:56-61.
9. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvehy J, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: dermoscopy of melanocytic lesions. *Pediatr Dermatol* 2013;30:281-93.
10. Kutlu S, Kivanc Altunay I, Koslo A. Demographic, clinical and dermoscopic characteristics of congenital melanocytic nevi. *J Turk Acad Dermatol* 2007;3:71401a.
11. Changchien L, Dusza SW, Agero AL, Korzenko AJ, Braun RP, Sachs D, et al. Age- and site-specific variation in the dermoscopic patterns of congenital melanocytic nevi: an aid to accurate classification and assessment of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007;143:1007-14.
12. Moscarella E, Piccolo V, Argenziano G, et al. Problematic lesions in children. *Dermatol Clin* 2013;31:535-47.
13. Zalaudek I, Schmid K, Niederkorn A, Fink-Puches R, Richtig E, Wolf I, et al. Proposal for a clinical-dermoscopic classification of scalp naevi. *Br J Dermatol* 2014;170:1065-72.
14. Minagawa A, Koga H, Saida T. Dermoscopic characteristics of congenital melanocytic nevi affecting acral and skin. *Arch Dermatol* 2011;147:809-13.
15. Oztas MO. Clinical and dermoscopic features of congenital melanocytic nevi. *Dermatologica Sinica* 2010;28:64-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huid-arts.info.

CONCLUSIE

Concluderend lijkt de dermatoscoop niet geschikt om het onderscheid te maken tussen een CN en verworven naevus.

SAMENVATTING

Congenitale naevi (CN) zijn melanocytair naevi die bij 1-6% van de pasgeborenen aanwezig zijn, of kort na de geboorte ontstaan. CN worden meestal ingedeeld in grootte. De mogelijke kans op transformatie naar een melanoom is nog altijd niet volledig opgehelderd. Met name de giant CN (> 40 cm) lijken een vergrote kans te hebben op het ontwikkelen tot een melanoom. In deze systematische review hebben wij onderzocht of de dermatoscoop een diagnostische rol kan spelen in het onderscheid tussen een CN en verworven naevus. Verder hebben wij de rol bestudeerd van de dermatoscoop in de follow-up van CN en de mogelijke transformatie naar melanoom. Concluderend kunnen we stellen dat dermatoscopie niet bijdraagt aan het stellen van de diagnose CN. Tijdens de follow-up kan de dermatoscoop vroege veranderingen die kunnen duiden op de transformatie naar een melanoom op het spoor komen bij kleine CN, dit zijn dezelfde veranderingen die ook gelden voor verworven naevi. Voor (middel)grote CN is de dermatoscoop van onvoldoende waarde wat betreft de follow-up aangezien deze CN vaak een bonter klinisch en dermatoscopisch beeld laten zien en de eventuele maligne transformatie dieper in de CN of zelfs extracutaan plaatsvindt.

TREFWOORDEN

congenitale naevi – dermatoscoop – diagnosticum – follow-up

SUMMARY

Congenital nevi (CN) are melanocytic nevi, which are present at birth or shortly after in 1-6% of newborns. CN are usually classified according to their size. The risk of developing cutaneous melanoma is still not clarified, but it seems that giant CN (> 40 cm) are at greatest risk of developing melanoma. In this systematic review we have investigated the position of dermoscopy to differentiate between a CN and an acquired nevus. Furthermore, we studied the role of the dermoscope for the follow-up of CN and the possible risk of developing a melanoma. We found that dermoscopy does not contribute to the diagnosis of CN. During follow-up dermoscopy can detect early changes in small CN that can indicate malignant transformation. These changes are similar to the ones described in acquired nevi. In medium or large CN dermoscopy is not useful since larger CN often display an irregular clinical and dermoscopic picture and malignant transformation is located deeper in the skin or even extracutaneously.

KEYWORDS

congenital nevi – dermoscope – diagnostic tool – follow-up

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Theeboomolie (tea tree oil)

A.C. de Groot, E. Schmidt¹

Nördlingen, Duitsland

Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
Schipslootweg 5
8351 HV Wapserveen
Tel.: 0521-320332
E-mail: antondegroot@planet.nl

Anton de Groot en Erich Schmidt zijn de auteurs van het boek *Essential oils: Contact allergy and chemical composition* (CRC Press, Taylor and Francis Group, USA, 2016, ISBN 9781482246407), waarnaar zij in dit artikel verwijzen. Het huidige artikel is een sterk verkorte Nederlandse versie van De Groot AC, Schmidt E. Tea tree oil. Contact allergy and chemical composition. Contact Dermatitis 2016;75:129-43.

Etherische oliën worden op grote schaal gebruikt als geur- en smaakstoffen in voedingsmiddelen, dranken, parfums, cosmetica en sigaretten. Ook komen ze voor in vele huishoudelijke producten, luchtverfrissers, geurkaarsen en wierook. Een andere belangrijke toepassing van veel etherische oliën is in de behandeling van ziekten, bijvoorbeeld in traditionele geneeswijzen en aromatherapie. Contactallergie voor etherische oliën komt met enige regelmaat voor. In de literatuur is veel aandacht besteed aan allergische reacties op theeboomolie, beter bekend als tea tree oil. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van enkele aspecten van deze populaire etherische olie, zoals toepassingen, de samenstelling, frequentie van contactallergie, producten die de allergie veroorzaken, klinisch beeld van allergisch contacteczeem, de allergenen en plakproeven. Een volledig literatuuroverzicht van de samenstelling van en contactallergie voor tea tree oil en 78 andere etherische oliën is te vinden in het boek *Essential oils: contact allergy and chemical composition*, geschreven door de auteurs van dit artikel.¹

WAT IS THEEBOOMOLIE?

Theeboomolie (CAS 68647-73-4; EG [voorheen EINECS] 285-377-1) is de etherische (vluchtige, essentiële) olie die door middel van stoomdestillatie wordt verkregen van de bladeren en eindtakjes van de theeboom *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel. De INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients) naam is *Melaleuca alternifolia leaf oil* en dit is de wijze waarop de olie op de ingrediëntenlijst van cosmetische producten vermeld staat. Meestal wordt echter de naam tea tree oil (teatreeolie) gebruikt, zo ook eerder in dit tijdschrift³, die hier verder afgekort wordt als TTO. De olie wordt hoofdzakelijk geproduceerd in Australië; *Melaleuca alternifolia*, een kleine boom van maximaal vijftien meter hoog is inheems in Australië en komt van nature voor in de noordelijke kustgebieden van de staat New South Wales. De boom groeit op plantages extreem snel en is een continu hernieuwbare bron van biomassa voor TTO-productie. Kleine hoeveelheden commerciële TTO kunnen afkomstig zijn uit China, Zuid-Afrika of Vietnam. TTO is een kleurloze tot bleekgele heldere vloeistof met een geur die door parfumeurs wordt omschreven als (moeilijk te vertalen) *terpeny, coniferous and minty-camphoraceous*.

EIGENSCHAPPEN EN TOEPASSINGEN

Aan theeboomolie worden veel biologische eigenschappen toegeschreven zoals antibacterieel (dit is inderdaad goed gedocumenteerd), antimycotisch, antiviraal, anti-inflammatoir, pijnstillend, tumor-groeiremmend, insecticide en acaricide (teken- en mijtendodend). Het wordt door velen gezien als een panacee voor huidaandoeningen zoals acne, eczeem, herpes simplex, wratten, (brand)wonden, insectenbeten, hoofdroos en schimmelinfecties van de huid en de nagels. De European Medicines Agency acht het gebruik van TTO geschikt voor de behandeling van kleine oppervlakkige wonden, insectenbeten, steenpuisten, milde acne, jeuk en irritatie bij schimmelinfectie aan de voet en voor de behandeling van lichte ontsteking van het mondslijmvlies.³ TTO wordt toegepast in farmaceutische producten (pure olie, zalven met TTO, middelen tegen acne en wratten) en huishoudelijke producten zoals wasverzachters en schoonmaakmiddelen. Ook kan het aanwezig zijn in diverse cosmetische product-categorieën. De functie daarin is door fabrikanten niet aangegeven, maar in CosIng, de database van de Europese Commissie voor cosmetische substanties en bestanddelen,⁴ worden als functies van TTO 'antioxidans' en 'parfumeren' vermeld. Door aromatherapeuten wordt TTO aanbevolen voor diverse huidafwijkingen, aandoeningen van de luchtwegen (astma, bronchitis, sinusitis, tuberculose), urogenitale aandoeningen (candidiasis, vaginitis, cystitis, genitale jeuk), koorts en infectieziekten zoals verkoudheid, influenza en waterpokken.⁵

CHEMISCHE SAMENSTELLING

De samenstelling van TTO kan sterk variëren, afhankelijk van diverse parameters. De belangrijkste daarvan is het zogeheten chemotype van *Melaleuca alternifolia*, waarvan er zes bekend zijn.⁶ Commercieel geproduceerde TTO's zijn echter altijd van het terpinen-4-ol chemotype. De belangrijkste bestanddelen en de toegestane minimale en maximale concentraties daarvan zijn aangegeven in de normen, die zijn opgesteld door de International Organization for Standardization (ISO) (tabel 1).⁷ Terpinen-4-ol moet altijd het dominante bestanddeel zijn met concentraties tussen 30 en 48%, gevolgd door γ -terpineen (10-28%), 1,8-cineol (sporen-15%) en α -terpineen (5-13%). Overigens blijkt uit analyses van 97 monsters van commerciële TTO's door een onzer (Erich Schmidt, ongepubliceerde gegevens, 1998-2013) en uit bijna 50 door ons verzamelde literatuurartikelen waarin analyses van TTO's werden gerapporteerd, dat lang niet alle op de markt zijnde oliën voldoen aan de kwalitatieve en/of kwantitatieve ISO-normen. Er zijn meer dan 220 bestanddelen geïdentificeerd in TTO's van diverse herkomst en productiewijze (commercieel, of bereid in het laboratorium), waarvan 55% in slechts één studie.¹

Vooraf onder invloed van zuurstof (oxidatie), maar ook wanneer de olie wordt blootgesteld aan licht, vocht en hogere temperaturen, treden veranderingen in de samenstelling op. De antioxidantia α -terpineen, γ -terpineen en terpinoleen oxideren dan tot *p*-cymeen, waardoor de concentraties van

Tabel 1. ISO-normen voor de belangrijkste bestanddelen van theeboomolie.^a

Bestanddeel	CAS	Minimum concentratie	Maximum concentratie
Terpinen-4-ol	562-74-3	30,0%	48,0%
γ -Terpineen	99-85-4	10,0%	28,0%
1,8-Cineol	470-82-6	sporen	15,0%
α -Terpineen	99-86-5	5,0%	13,0%
α -Terpineol	98-55-5	1,5%	8,0%
<i>p</i> -Cymeen	99-87-6	0,5%	8,0%
α -Pineen	80-56-8	1,0%	6,0%
Sabineen	3387-41-5	sporen	3,5%
Aromadendreen	489-39-4	sporen	3,0%
δ -Cadineen	483-76-1	sporen	3,0%
Viridifloreen (ledeen)	21747-46-6	sporen	3,0%
Limoneen	138-86-3	0,5%	1,5%
Globulol	489-41-8	sporen	1,0%
Viridiflorol	552-02-3	sporen	1,0%

^a ISO 4730 Essential oil of melaleuca, terpinen-4-ol type ©ISO 2004; Genève, Zwitserland, www.iso.org
CAS Chemical Abstract Service (www.cas.org)

de drie eerstgenoemde verminderen, terwijl de *p*-cymeen hoeveelheid wel tienvoudig kan toenemen. De concentratie van *p*-cymeen is dan ook een goede indicatie voor de mate van oxidatieve degradatie van TTO. Daarnaast ontstaan door oxidatieve processen peroxiden, endoperoxiden en epoxiden zoals ascaridol en 1,2,4-trihydroxymenhtaan, wat belangrijke contactallergenen zijn. Met toenemende leeftijd en bederf krijgt de olie een groenbruinige kleur, wordt visceuzer en gaat naar terpentijn ruiken. Ten slotte ontstaan door kristallisering lange naalden die geheel bestaan uit 1,2,4-trihydroxymenhtaan.

CONTACTALLERGIE EN ALLERGISCH CONTACTECZEEM

Met theeboomolie is uitvoerig onderzoek verricht. Zowel uit dierexperimenteel onderzoek alsook uit testen bij mensen is gebleken dat verse TTO een zwakke tot matige sensibilisatiekracht heeft, dat echter sterk toeneemt door oxidatie. Over contactallergie voor TTO is veel gepubliceerd sinds de eerste melding van allergisch contacteczeem uit Australië in 1991.⁸ Geen enkele etherische olie heeft zoveel (gepubliceerde) gevallen van contactallergie veroorzaakt als TTO. Wij hebben in de literatuur achttien publicaties gevonden waarin TTO routinematig werd getest, dat wil zeggen bij alle patiënten bij wie verdenking bestond op contacteczeem, waaronder een uit Nederland.⁹ Er zijn vijf studies naar contactallergie voor TTO in groepen van geselecteerde patiënten gevonden en dertig publicaties met een of meer ziektegeschiedenissen van patiënten met allergisch contacteczeem door TTO.

Routinetesten

Er zijn gegevens beschikbaar uit de Verenigde Staten (waar TTO al in 2003 is toegevoegd aan de testserie van de North American Contact Dermatitis Group [NACDG]), enkele Europese landen waaronder Nederland^{2,9} en Australië, de bakermat van TTO. De prevalentie van positieve plakproefreacties op TTO varieerde van 0,1% tot 3,5%. De hoogste prevalenties (1,8%, 2,5%, 2,5% en 3,5%) werden in Australië gezien. In de VS varieerde de prevalentie tussen de 0,9% en 1,4% en die was 0,9% in een Nederlandse studie, uitgevoerd in 2011-2013 in Groningen.⁹ Buiten Australië waren er slechts in twee studies prevalenties boven de 2%, maar in de ene werd getest met pure olie (wat irritatiereacties kan geven) en in de andere werd maculeus erytheem als positief beschouwd, hetgeen volgens de huidige afspraken niet gangbaar is (wat overigens onverlet laat dat zulke reacties wel kunnen duiden op contactallergie). Het percentage relevante reacties (dat wil zeggen dat de aangetoonde contactallergie voor TTO het eczeem van de patiënt geheel of gedeeltelijk kan verklaren) varieerde sterk (van 0% tot 100%), maar lag doorgaans tussen de 35 en 50%. In een Australisch onderzoek werden de reacties van 17 uit de groep van 41 patiënten (41%) als rele-

vant beschouwd.¹⁰ Slechts 4 van hen (24%) hadden cosmetica met TTO gebruikt, de meesten pure olie. In een onderzoek van de Duitse Contact Dermatitis Groep werden de plakproefreacties bij 20 van de 36 patiënten (56%) als relevant beschouwd. Zij hadden – niet-gespecificeerde – lokale producten met TTO gebruikt, waarop vaak nattend eczeem ontstond.¹¹ In de NACDG-studies varieerden de percentages ‘zeker relevant’ + ‘waarschijnlijk relevant’ tussen de 20 en 56%.

Ziektegeschiedenissen

In 30 publicaties werden 90 patiënten beschreven met allergisch contacteczeem veroorzaakt door TTO. Bij ongeveer twee derde van de patiënten bleek het eczeem te zijn veroorzaakt door het gebruik van onverdunde TTO voor geneeskundige doeleinden, bijvoorbeeld voor de behandeling van acne, eczeem, zonnebrand, wonden, wratten, herpes simplex of schimmelinfecties. Er waren ook 6 patiënten bij, die door beroepsmatig contact met TTO gesensibiliseerd waren, onder wie aromatherapeuten en pedicures. Ook hier waren slechts bij ongeveer een kwart van de patiënten cosmetica verantwoordelijk. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de lage concentraties van TTO hierin. Al in 2002 heeft COLIPA, het verbindingscomité van de Europese Industriële Verenigingen voor parfumerie en cosmetica, haar leden geadviseerd - om allergie te voorkomen - de concentratie van TTO die op de huid terechtkomt maximaal 1% te laten zijn.¹² Dat zal zelden aanleiding geven tot sensibilisatie en niet vaak tot elicitatie van allergisch contacteczeem. Alle 27 producten die contactallergie hadden veroorzaakt en die gemeld waren aan een Zweedse overheidsinstantie bleken een concentratie te hebben van 2% of meer. Niettemin kan het gebruik van TTO-bevattende shampoos wel degelijk eczeem van de oogleden veroorzaken bij patiënten, die eerder voor TTO gesensibiliseerd zijn.¹³

Klinisch beeld van allergisch contacteczeem door *tea tree oil*

In de meeste gevallen wordt allergisch contacteczeem door TTO veroorzaakt door pure olie, aangebracht op milde huidafwijkingen. Dit resulteert in gelokaliseerd, vaak vesiculeus en nattend eczeem op de plaats van applicatie, dat beperkt kan blijven maar ook kan uitbreiden of zelfs generaliseren. Het klinisch beeld van eczeem door cosmetica is milder en afhankelijk van het gebruikte product en kan bestaan uit eczeem op de oogleden, in het gezicht, de handen of elders. Stomatitis door TTO-bevattende tandpasta is ook gerapporteerd. Beroepsmatig allergisch contacteczeem is meestal gelokaliseerd aan de handen en de onderarmen. Atypische eczeemvormen (lijkend op folliculitis barbae, erythema multiformeachtig, uitgebreid eczeem door orale inname, aërogeen contacteczeem, lineaire IgA-dermatose na applicatie van pure olie op een wond) zijn zelden waargenomen.

De allergenen in tea tree oil

De allergenen in TTO ontstaan deels door oxidatie. In 1994 werden voor het eerst patiënten met allergie voor TTO getest met een aantal bestanddelen.¹⁴ Wij hebben 11 artikelen gevonden, waarin een of meer patiënten, vooral door Duitse onderzoekers¹¹ getest zijn met een of meer bestanddelen.¹⁵ De resultaten daarvan zijn samengevat in tabel 2.

In de eerste kolom staat het totaal aantal geteste patiënten in de 11 onderzoeken, in de tweede het aantal dat positief reageerde, in de derde het percentage positieve reacties en in de vierde de spreiding van de percentages positieve reacties in de 11 publicaties. Hieruit komt naar voren dat de belangrijkste allergenen in TTO ascaridol^{2,9}, terpinoleen, α -terpineen, 1,2,4-trihydroxymenthane, α -phellandreen en limoneen zijn. α -Pineen is bij een groot aantal patiënten getest zonder positieve resultaten, maar mogelijk had men geoxideerd testmateriaal moeten gebruiken. Uiteraard is het mogelijk dat er andere belangrijke allergenen zijn, die we nog niet kennen.

De meeste gevallen van TTO-allergie zijn waarschijnlijk veroorzaakt door het product zelf. Incidenteel kan het echter voorkomen dat men primair voor een bestanddeel van de olie is gesensibiliseerd door de aanwezigheid daarvan in een ander product, waardoor de plakproefreactie op TTO positief wordt (en dus niet-relevant is). Dat zou het geval kunnen zijn bij limoneen.¹⁶

Plakproeven met tea tree oil

Het uitvoeren van plakproeven met TTO is geïndiceerd wanneer de anamnese duidt op een allergische reactie door een product dat TTO bevat. In de meerderheid van de gevallen zal dat de pure olie zijn, omdat noch de anamnese, noch het klinisch beeld de dermatoloog op het spoor zullen zetten van allergie voor TTO in bijvoorbeeld cosmetica of huishoudelijke producten. Bij voorkeur wordt de olie van de patiënt zelf getest, verdund tot 5-10% in petrolatum. Geoxideerde TTO 5% in petrolatum is verkrijgbaar als plakproefmateriaal van Chemotechnique (www.chemotechnique.se) en van Allergeaze (www.smartpracticecanada.com). De (waarschijnlijk) lage prevalentie van positieve reacties in Nederland (in Noord-Nederland 0,9%) rechtvaardigt niet het opnemen van dit allergeen in de basisserie. Het is onbekend of maar twijfelachtig dat opname in enige aanvullende reeks een groot aantal niet-herkende relevante reacties zal opleveren.

Patiënten die op TTO reageren, hebben ook vaak (40%) positieve plakproefreacties op terpentijnolie, zo is in Duitsland gebleken, waar terpentijnolie in de standaardreeks is opgenomen. Ook worden met enige regelmaat gelijktijdig positieve reacties gezien op het parfummengsel I, *Myroxylon pereirae* (perubalsem), colofonium, andere etherische oliën of een combinatie daarvan. Het is niet bekend of dit het gevolg is van gelijktijdige sensibilisatie, kruisreacties of pseudokruisreacties (de testsubstanties bevatten dezelfde allergenen).

Tabel 2. Samenvatting van 11 onderzoeken van plakproeven met bestanddelen van tea tree oil.¹⁵

Tea tree oil component	Totaal aantal patiënten in 11 onderzoeken			
	getest	positief	(%)	spreiding van % positief
Ascaridol	61	51	84%	75-100%
Terpinoleen	64	50	78%	0-100%
α -Terpineen	64	49	77%	33-100%
1,2,4-Trihydroxymenthane	69	43	62%	25-90%
α -Phellandreen	54	23	43%	31-63%
Limoneen	73	29	40%	0-100%
Myrceen	61	10	16%	0-35%
Aromadendreen	61	6	10%	0-71%
d-Carvon	61	5	8%	0-20%
l-Carvon	54	4	7%	0-20%
Terpinen-4-ol	64	4	6%	0-29%
Viridifloreen	54	3	6%	0-10%
Sabineen	38	2	5%	0-10%
1,8-Cineol (eucalyptol)	62	1	2%	0-100%
p-Cymeen	64	1	2%	0-14%
α -Pineen	64	0	0%	0%
β -Pineen	3	0	0%	0%
γ -Terpineen	3	0	0%	0%
α -Terpineol	10	0	0%	0%

LITERATUUR

1. Groot AC de, Schmidt E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016 (ISBN 9781482246407).
2. Schuttelaar MLA, Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads PJ. Is ascaridol het contactallergeen in tea tree oil? *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2013;23:432-36.
3. European Medicines Agency. *Assessment report on Melaleuca alternifolia (Maiden and Betch) Cheel, M. linariifolia Smith, M. dissitiflora F. Mueller and/or other species of Melaleuca, aetheroleum*. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2013, EMA/HMPC/320932/2012.
4. European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients (CosIng). <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>
5. Lawless J. *The encyclopedia of essential oils*, 2nd Edition. London: Harper Thorsons, 2014.
6. Homer LE, Leach DN, Lea D, Slade Lee L, Henry RJ, Baverstock PR. Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae). *Bioch System Ecol* 2000;28:367-82.
7. International Organization for Standardization. ISO

- 4730:2004, essential oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type. www.iso.org
8. Apted JH. Contact dermatitis associated with the use of tea-tree oil. *Australas J Dermatol* 1991;32:177.
 9. Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads P-J, Schuttelaar M-LA. The optimal patch test concentration for ascaridole as a sensitizing component of tea tree oil. *Contact Dermatitis* 2014;71:129-31.
 10. Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol* 2007;48:83-7.
 11. Pirker C, Hausen BM, Uter W, Hillen U, Brasch J, Bayerl C, et al. Sensitization to tea tree oil in Germany and Austria. A multicenter study of the German Contact Dermatitis Group. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:629-34.
 12. The European Cosmetics Association Colipa. Recommendations on Tea-tree oil. <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html?view=item&id=45%3And-12-tea-tree-oil&catid=47%3Arecommendations>. (meest recent ingezien 20 januari 2016)
 13. Williams JD, Nixon RL, Lee A. Recurrent allergic contact dermatitis due to allergen transfer by sunglasses. *Contact Dermatitis* 2007;57:120-1.
 14. Knight TE, Hausen BM. *Melaleuca* oil (tea-tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:423-7.
 15. Groot AC de, Schmidt E. Tea tree oil. Contact allergy and chemical composition. *Contact Dermatitis* 2016;75:129-43.
 16. Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Henriks-Eckerman M-L, Aalto-Korte K. Occupational contact dermatitis caused by D-limonene. *Contact Dermatitis* 2014;71:273-9.

SAMENVATTING

Theeboomolie (*tea tree oil*) is een etherische olie die veel gebruikt wordt voor de behandeling van milde huidaandoeningen, maar die ook voorkomt in cosmetische, farmaceutische en huishoudelijke producten.

Over contactallergie voor theeboomolie is veel gepubliceerd. Prevalenties van positieve plakproefreacties bij routinematig testen variëren van 0,1% tot 3,5% en waren 0,9% in een Nederlands onderzoek. In dertig publicaties zijn negentig patiënten met allergisch contacteczeem door theeboomolie of -bevattende producten beschreven. De allergeniciteit van de olie neemt toe door oxidatie (expositie aan lucht). De belangrijkste allergenen zijn ascaridol, terpinoleen, α -terpineen, 1,2,4-trihydroxymethaan, α -phellandreen en limonen.

Het klinisch beeld is afhankelijk van het gebruikte en oorzakelijke product. De meeste reacties worden veroorzaakt door pure olie, ongeveer een kwart door cosmetica die de olie bevatten. Plakproeven kunnen het beste worden uitgevoerd met het product van de patiënt, verdund tot 5-10% theeboomolie in petrolatum. Er is ook een commercieel verkrijgbare testsubstantie van geoxideerde theeboomolie 5%. Er worden vaak gelijktijdig positieve reacties gezien op terpentijnolie en regelmatig op het parfümmengsel I, *Myroxylon pereirae* (perubalsem), colofonium, andere etherische oliën of een combinatie daarvan.

TREFWOORDEN

theeboomolie – teatreeolie – etherische olie – *Melaleuca alternifolia* – contactallergie – allergisch contacteczeem – aromatherapie

SUMMARY

Tea tree oil is an essential oil which is often used for the treatment of minor skin conditions; it may also be present in cosmetics and household products. Prevalences of positive patch test reactions in routine testing have ranged from 0.1% to 3.5% and was 0.9% in a Dutch study. In 30 publications, 90 patients with allergic contact dermatitis from tea tree oil have been described. The sensitizing potential of the oil increases from air exposure by oxidation. The most important allergenic ingredients are ascaridole, terpinolene, α -terpinene, 1,2,4-trihydroxymethane, α -phellandrene and limonene.

The clinical picture of allergic contact dermatitis from tea tree oil depends on the products used. Most reactions are caused by the application of pure oil, while cosmetics containing the oil in 25% of patients. Patch testing may be performed with the patient's product diluted to 5-10% tea tree oil in petrolatum; there is also a 5% oxidized TTO test material commercially available. Co-reactivity to turpentine oil is frequent and co-reactivity to fragrance-mix I, *Myroxylon pereirae*, colophony, other essential oils or a combination thereof are regularly found.

KEYWORDS

tea tree oil – essential oil – *Melaleuca alternifolia* – contact allergy – allergic contact dermatitis – aromatherapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Adult onset orbital xanthogranuloma

B.T. van Hoorn¹, dr M.F. Corsten², D.P. Hayes³, dr C.C. Breugem⁴, M.T. Bousema⁵

- ¹ Co-assistent, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ² Internist in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ⁴ Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

B.T. van Hoorn

E-mail: B.T.J.A.vanhoorn@students.uu.nl

Een patiënte met uitgebreide afwijkingen rond de ogen presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie. Het bleek te gaan om een *adult-onset xanthogranuloma* (AOX), een zeldzaam ziektebeeld, dat behoort tot een groep van vier subtypen die deel uitmaken van de *adult orbital xanthogranulomatous disease* (AOXGD). Op het eerste gezicht zijn deze ziektebeelden niet van elkaar te onderscheiden en kunnen gemakkelijk worden aangezien als een uitgebreide vorm van onschuldige xanthelasma palpebrarum. Echter een aantal van deze ziektebeelden worden geassocieerd met ernstige systemische ziekten, zodoende is aanvullend onderzoek en goede follow-up noodzakelijk.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 69-jarige vrouw presenteerde zich met sinds een jaar bestaande gelige zwellingen rondom beide ogen die in de loop der tijd groter waren geworden. Er was geen sprake van jeuk- of pijnklachten en ook haar visus was ongedeed gebleven. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere hypertensie en een stadium III-chronische nierinsufficiëntie waarvoor patiënte meerdere medicijnen gebruikte. Patiënte had een stabiel gewicht en was niet bekend met astma of systeemziekten.

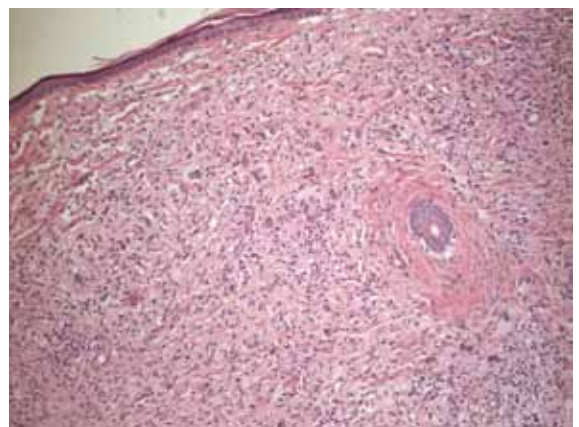
Lichamelijk onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werden rond beide

ogen halfbolronde, scherp begrensde, bleekgelige zwellingen gezien die week waren bij palpatie (figuur 1). Er werd gedacht aan uitgebreide xanthelasma palpebrarum.



Figuur 1. Patiënte bij presentatie op de polikliniek met rondom beide ogen uitgebreide xanthogranulomen.

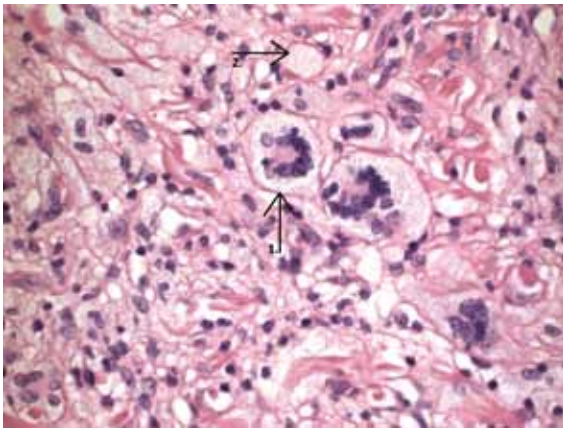


Figuur 2. Pandermaal infiltraat tot in onderliggend dwarsgestreept spierweefsel. HE 100x.

Histologisch onderzoek

Er werd een biopsie afgenomen en histologisch onderzoek toonde een dermaal xanthomateus infiltraat met daarbij grote aantallen schuimmacrofagen. Echter, vanwege de bijmenging van lymfocyten en prominente Touton meerkernige reuscellen was

het beeld niet geheel typisch voor xanthelasma palpebrarum. Op basis van het biopt werd voor de differentiële diagnose daarom gedacht aan xanthoma planum met oculaire uitbreiding of een vorm van AOXGDs. Patiënte werd vervolgens besproken met de plastisch chirurg en besloten werd tot een therapeutische excisie van de afwijkingen en reconstructie van de oogleden. Het excisiepreparaat toonde dat de dermis werd ingenomen door een diffuus cellulair infiltraat dat zich uitbreidde tot onderin het spierweefsel (figuur 2). Naast de eerder genoemde toutonreuscellen waren er veel histiocyten, schuimmacrofagen, lymfocyten en plasmacellen te zien (figuur 3). Er was geen sprake van necrose. De histiocyten kleurden positief aan voor CD68 en grotendeels ook voor factor XIIIa. S100- en CD1a-kleuringen waren daarentegen grotendeels negatief. De patholoog stelde na een literatuursearch de waarschijnlijkheidsdiagnose AOX.



Figuur 3. Toutonreuscellen (1) met veel schuimmacrofagen (2) en enkele lymfocyten. HE 400x.



Figuur 4. Reconstructie van de oogleden middels chirurgische debulking door de plastisch chirurg.

Aanvullend onderzoek en diagnose

Klinisch hebben AOXGDs veel weg van xanthelasma palpebrarum waardoor een dermatoloog moeite kan hebben deze te onderscheiden, zeker wanneer de aandoening zich voor het eerst presenteert. Echter, de uitgebreidheid van de laesies zou wel een trigger moeten zijn de laesie te bioteren. Histologisch onderzoek zal namenlijk de doorslag

geven. In het geval van xanthelasma palpebrarum zullen de schuimmacrofagen vooral in de oppervlakkige dermis liggen en zijn er geen lymfocyten en toutonreuscellen in het preparaat aanwezig. Histologisch onderzoek bij patiënte suggereerde de diagnose adult-onset xanthogranuloma. Het uitsluiten van de overige subtypen vereist echter diagnostiek naar orgaanbetrokkenheid en geassocieerde systemische aandoeningen. De geconsulteerde internist vond geen aanwijzingen voor ossale sclerotische laesies (botscan), diabetes insipidus, neuropathie of de aanwezigheid van M-proteïne. Daarnaast werd het plasmatisch lipidspectrum bepaald dat ook geen afwijkingen liet zien. Hierna stelden wij de diagnose: adult-onset xanthograloma zonder klinische aanwijzingen voor geassocieerde afwijkingen.

Behandeling

De plastisch chirurg zal de resterende afwijkingen in meerdere tempi verwijderen, momenteel is het resultaat zoals op figuur 4 te zien is. Eventueel wordt orale therapie met steroïden overwogen.

BESPREKING

AOXGDs zijn zeldzaam en de pathofysiologie ervan wordt nog niet goed begrepen. Ze worden gekenmerkt door solitaire of multiële gelige, scherpbegrensde, zwellingen die zich presenteren als subcutane, subconjunctivale en perioculaire infiltraten. De exacte incidentie is onbekend. Het ontstaat over het algemeen bij mensen tussen de 17 en 85 jaar en er is geen duidelijke voorkeur beschreven tussen man of vrouw.¹

Histologisch behoren AOXGDs tot de groep van *non-Langerhans cell histiocytic diseases* (type 2) en kenmerken zich door de aanwezigheid van lipidenbevattende, mononucleale histiocyten, ook wel schuimmacrofagen genoemd, die zich infiltreren in het orbitale (spier)weefsel.^{1,2} Daarbij aanwezig worden variërende aantallen lymfocyten, plasmacellen en toutonreuscellen gezien. Fibrose is in verschillende mate aanwezig maar meestal zonder necrobiose. De schuimmacrofagen zijn bij immunohistochemie sterk positief voor CD68, CD163 en meestal ook voor factor XIIIa maar zijn vaak negatief voor CD21, CD35, S100 en CD1a. Echter, bij een negatieve XIIIa en een positieve S100 mag de diagnose niet worden uitgesloten.¹ In tegenstelling tot xanthelasma palpebrarum worden AOXGDs er niet van verdacht een relatie te hebben met serum cholesterol waarden. Ze worden vaak gezien met een normaal serum lipiden of zelfs hypolipidemie.³ AOXGDs behoeven veel aandacht in de kliniek. De reden hiervoor is hun veelvoorkomende associatie met systemische manifestaties zoals astma, paraproteïnemie, lymfadenopathie, multiple myeloma, lymfomen, leukemie en orgaaninfiltratie (hart, longen, retroperitoneum, botten en andere weefsels).^{1,2} In de literatuur worden vier subvarianten beschreven van AOXGDs. De vier subtypen zijn adult-onset xanthogranuloma (AOX), *adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma* (AAPOX), *necrobiotic xanthogranuloma*

(NXG) en *Erdheim-Chester disease* (ECD). AOX, waar onze patiënte aan leed, is de minst voorkomende variant van de AOXGDs. Sivak et al. (2006) bekeken 137 casus van AOXGDs en vonden dat AOX in geen van de gevallen een associatie had met systemische manifestaties of immuundysfuncties en zich als een geïsoleerde laesie presenteert. AAPOX was, naast astma, geassocieerd met paraproteïnemie en lymfadenopathie, en NXG, de meest voorkomende variant, met paraproteïnemie en multipel myeloom. Wat ECD betreft, kreeg een grote meerderheid van de patiënten vroeg of laat progressieve sclerotische laesies van orbita, botten en interne organen met daarnaast diabetes insipidus en neuropathie. ECD wordt daarom gezien als de ernstigste vorm van de vier aandoeningen.² Complicaties direct aan het oog zijn zeldzaam en worden in geen van de gevallen als ernstig beschreven. Het proces infiltreert niet diep genoeg om de oogzenuw aan te tasten en de spierinfiltratie leidt niet tot merkbare beperkingen in de oogbewegingen. In een enkele casus werd betrokkenheid van de glandula lacrimalis gezien. Echter, wanneer de laesie niet behandeld wordt, kan het proces dermate groot worden dat het gezichtsveld in het gedrang komt.¹ Lichamelijk en histologisch onderzoek kunnen aanwijzingen geven over welk subtype waarschijnlijk is, maar geven vaak geen uitsluitsel. Aanvullend onderzoek, in de vorm van hematologisch onderzoek en de nodige beeldvorming, dient te worden gedaan om systemische aandoening aan het licht te brengen zodat de subtypen van elkaar te onderscheiden zijn.^{2,3} Soms kan de juiste diagnose nog niet met zekerheid gesteld worden omdat de systemische verschijnselen pas ná presentatie van de ooglidafwijkingen ontstaan. Follow-up van de patiënt door de internist, ook bij verdenking op AOX, is daarom belangrijk.² Over de frequentie en duur van de follow-up zijn nog geen gegevens bekend, dit dient per patiënt bepaald te worden. AOX behoeft geen agressieve behandeling. Kiratli et al. (2015) bekeken zes patiënten met AOX en AAPOX die werden behandeld door middel van chirurgische debulking van het aangedane weefsel, gevolgd door behandeling met orale steroiden gedurende minimaal zes maanden. Binnen acht maanden werd complete regressie van de afwijkingen gerealiseerd en geen recidieven werden waargenomen.^{4,5}

CONCLUSIE

AOXGDs bestaan uit vier subtypen die klinisch en histologisch veel op elkaar kunnen lijken. Vanwege de associatie met systeemziekten is het belangrijk aanvullend onderzoek in te zetten en een goede follow-up te arrangeren.

LITERATUUR

1. Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1994-7.
2. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006;90:602-8.
3. Rubinstein TJ, Mehta MP, Schoenfield L, Perry JD. Orbital xanthogranuloma in an adult patient with xanthelasma palpebrarum and hypercholesterolemia. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014;30:6-8.
4. Kiratli H, Kiliç M, Tarlan B, Söylemezoglu F. Adult orbital xanthogranulomas: clinical features and management. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:288-92.
5. Minami-Hori M, Takahashi I, Honma M, et al. Adult orbital xanthogranulomatous disease: adult onset xanthogranuloma of periorbital location. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:628-31.
6. Kerstetter J, Wang J. Adult Orbital Xanthogranulomatous Disease: A Review with Emphasis on Etiology, Systemic Associations, Diagnostic Tools, and Treatment. *Dermatol Clin* 2015;33:457-63.
7. Rose GE, Patel BC, Garner A, Wright JE. Orbital xanthogranuloma in adults. *Br J Ophthalmol* 1991;75:680-4.
8. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, Dallow RL, Townsend DJ, Brinker EA, et al. Periorbital xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:99-125.
9. Papagoras C, Kitsos G, Voulgari PV, et al. periorbital xanthogranuloma: A forgotten entity? *Clin Ophthalmol* 2010;4:105-10.

SAMENVATTING

Adult ocular xanthogranulomatous diseases zijn zeldzaam en de pathofysiologie ervan wordt nog niet goed begrepen. Ze worden onderverdeeld in vier ziektebeelden waarbij solitaire of multipole, gelige, scherpbegrensde zwellingen te zien zijn die zich presenteren rondom de ogen. Histologisch worden ze gekenmerkt door de aanwezigheid van schuimmacrofagen, toutonreuscellen, lymfocyten en plasmacellen. *Adult-onset xanthogranuloma* is de minst voorkomende variant en heeft geen associatie met systemische ziekten. De behandeling bestaat uit chirurgische debulking, eventueel gevolgd door systemische corticosteroiden gedurende zes maanden.

TREFWOORDEN

adult onset orbital xanthogranuloma

SUMMARY

Adult ocular xanthogranulomatous diseases represent a group of rare conditions that are not completely understood. They include four clinical syndromes which are characterized by solitary or multiple, yellow, sharply circumscribed swellings around the eyes. Histopathologically, they are characterized by a mixed infiltrate of foamy macrophages, Touton giant cells, lymphocytes and plasma cells. *Adult-onset xanthogranuloma* is the least common subtype and is not associated with any systemic disease. This form is treated by surgical debulking followed by a course of systemic corticosteroids for 6 months.

KEYWORDS

adult onset orbital xanthogranuloma

Cutane extramedullaire hematopoëse als gevolg van idiopathische myelofibrose

S. Curvers¹, S. Kerre², C. Bourgain³, V. Maertens⁴

¹ Arts assistent dermatologie, KU, Leuven

² Dermatoloog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

³ Patholoog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

⁴ Hematoloog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

Correspondentieadres:

Dr. S. Kerre

Imelda ziekenhuis

Dienst dermatologie

Imeldalaan 9

2820 Bonheiden

België

E-mail: stefan.kerre@imelda.be

Idiopathische myelofibrose behoort tot de groep van myeloproliferatieve aandoeningen waarbij geen aantoonbare oorzaak wordt gevonden. Op termijn kan deze aandoening aanleiding geven tot extramedullaire hematopoëse. Meestal doet extramedullaire hematopoëse zich voor in de lever, milt en lymfeklieren. Slechts zelden manifesteert het zich in de huid. In onderstaande casus wordt een blanke man beschreven met myelofibrose die na vijf jaar cutane noduli ontwikkelt op de ledematen. Histopathologisch onderzoek van de cutane noduli, samen met immunohistochemisch onderzoek, bevestigt de aanwezigheid van extramedullaire hematopoëse in de dermis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 70-jarige blanke man, gekend met myelofibrose en secundaire hepatosplenomegalie, consulteerde in februari 2013 de afdeling Dermatologie in verband met geïnfiltreerde cutane noduli op de armen en benen (figuur 1 en 2). De noduli werden sinds enkele weken opgemerkt en namen geleidelijk toe in volume. Hij had geen pijnklachten of lokale jeuk. In oktober 2007 werd naar aanleiding van anemie en een verhoogd LDH een mengvorm tussen myelodysplasie en (beperkte) myelofibrose op botboorbiopsie vastgesteld. De hematologische toestand bleef enkele jaren stabiel waarbij supportieve therapie in



Figuur 1. Drie cutane noduli proximaal aan de binnenzijde van de linkerarm.



Figuur 2. Erythematuze nodus rechteronderarm.

de vorm van bloedtransfusies en foliumzuursupplementen volstond.

In 2010 werd een nieuwe botboorbiopsie uitgevoerd in het kader van toename van de anemie en oplopend LDH. Deze toonde atypische megakaryocyten, immature elementen van de witte reeks, een toename van plasmacellen en een toename van reticulinevezels, wijzend op een evolutie naar myelofibrose. Er werd eveneens een JAK2-mutatie aangetoond. Thalidomide werd opgestart om verdere ontwikkeling tegen te gaan.

Histologisch onderzoek

Er werden huidbipten genomen uit de betreffende cutane noduli waarbij histologisch onderzoek een diffuse infiltratie van cellen in de dermis tot hypodermis toonde (figuur 3). De cellen waren enerzijds compatibel met de rechtersoort van de witte reeks

en anderzijds compatibel met granulocyten. Blasten werden niet aangetoond. Her en der verspreid werden mastcellen herkend. Immunohistochemie was positief voor myeloperoxidase (MPO), wijzend op een myeloïde origine. Ook erytroïde precursoren werden geïdentificeerd in de huidinfiltraten na immunohistochemie voor glycoforine. Dit beeld kwam overeen met extramedullaire hematopoëse in de huid.

Laboratoriumonderzoek

Een recente bloedafname toonde: hemoglobine 7,8 g/dl (nl.8,5-11), hematocriet 23,6% (nl.40-52), rode bloedcellen $2,61 \times 10^6/\mu\text{L}$ (nl. 4,4-5,3), bloedplaatjes $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ (15-35), witte bloedcellen $3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (nl.4-10) (0% neutrofielen (40-75%), 0% eosinofielen (0-6%), 0% basofielen (0-10%), 58% lymfocyten (21-50%), 28% monocyt (2-9%), 14% blasten (0-5%).

Diagnose

Cutane extramedullaire hematopoëse als gevolg van idiopathische myelofibrose.

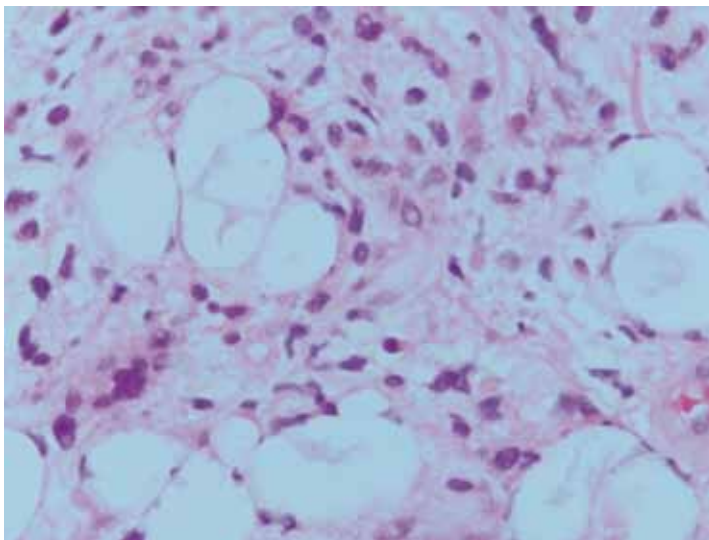
Therapie en verloop

Een supportief beleid met inbegrip van bloedtransfusies werd aangehouden.

In maart 2013 evolueerde de myelofibrose naar acute myeloïde leukemie, waaraan de patiënt overleed.

DISCUSSIE

Cutane extramedullaire hematopoëse is een zeldzaam pathologisch fenomeen: momenteel zijn in de literatuur zo'n dertig casussen beschreven.¹⁻⁷ Het kan zich manifesteren in de vorm van roosrode tot blauwe noduli, papels, bullae of ulcera.^{5,8-10} Predilectieplaatsen bij volwassenen zijn thorax en abdomen, bij kinderen hoofd en nek.⁸ In de meeste gevallen is er sprake van meer dan tien letsels, hoewel er casussen beschreven zijn met meer dan vijftig. De diameter is meestal tussen de 0,5 en 5 cm, maar kan groter zijn dan 10 cm.⁸ Er is tot nog toe geen verband aangetoond tussen de graad van myelofibrose en de uitgebreidheid van de cutane letsels.⁸ Extramedullaire hematopoëse is een aanwijzing voor een snellere evolutie van de myelofibrose; zo is ook cutane extramedullaire hematopoëse geassocieerd met progressie van de ziekte en nefaste prognose.³ Cutane hematopoëse komt het meeste voor in associatie met idiopathische myelofibrose, maar het is ook beschreven secundair aan de andere myeloproliferatieve aandoeningen namelijk polycythemie vera en essentiële trombocytose.^{2,5} Myeloproliferatieve aandoeningen worden veroorzaakt door een beschadiging van de multipotente hematopoïetische stamcellen waardoor afwijkingen in de drie mergreeksen ontstaan.¹¹ De myeloproliferatieve aandoeningen kunnen in elkaar overgaan en er kunnen ook meerdere overlappingssyndromen bestaan.¹¹ Myelofibrose wordt gekenmerkt door een progressieve beenmergfibrose leidend tot extramedullaire hematopoëse in



Figuur 3. Diffuse infiltratiedermis en hypodermis door cellen witte lijn zonder duidelijke blasten.

vooral lever en milt met secundair hepatosplenomegalie en een leuco-erythroblastaire bloedformule. Uiteindelijk leidt de aandoening tot pancytopenie.¹¹ De gemiddelde overleving bedraagt vijf jaar.^{1,11} Dragers van de JAK2-mutatie zouden een kortere overleving hebben.¹¹ Het mechanisme van myelofibrose is nog steeds onbekend. Sommige studies wijzen in de richting van platelet-derived growth factor (PDGF). PDGF wordt aangemaakt door megakaryocyten en speelt een rol in de beenmergfibrose.^{1,5,7} Ook verhoogde titers van TGF- β zouden het proces van myelofibrose kunnen versnellen.^{6,7} Idiopathische myelofibrose evolueert in 8% tot 20% naar acute leukemie.^{5,8,11} De diagnose van extramedullaire hematopoëse wordt gesteld op basis van histopathologisch onderzoek van de huid samen met immunohistochemisch onderzoek. Het laatstgenoemde onderzoek kan de verschillende componenten identificeren. De letsels worden gekarakteriseerd door een polymorf dermaal infiltraat, vaak samengesteld uit voorlopers van zowel de erytroïde als myeloïde reeks en megakaryocyten⁸, maar er zijn ook casussen beschreven waarbij de cutane infiltraten histologisch alleen myeloïde cellen bevatten.^{1,4,5}

Voor de differentiële diagnose dient men leukemische huidinfiltraten uit te sluiten, aangezien myelofibrose kan transformeren naar acute leukemie in een laat stadium.^{4,8,10} Dermatologisch consult met huidbiopten is dan ook hiervoor vooral van belang. Behandeling louter alleen omwille van cutane extramedullaire hematopoëse is zelden noodzakelijk maar wordt aanbevolen wanneer de cutane letsels symptomatisch worden of omdat ze wijzen op progressie met mogelijke complicaties van de onderliggende aandoening. Er zijn reeds gevallen beschreven waarbij de cutane noduli reageerden op behandeling van de onderliggende ziekte met hydroxyurea of interferon alfa, hoewel er ook gevallen zijn waarbij deze behandelingen faalden.⁸ Matig succes werd behaald met radiotherapie.¹

BESLUIT

Cutane extramedullaire hematopoëse is zeldzaam en komt meestal voor in associatie met idiopathische myelofibroze. Klinisch kan het zich voordoen in de vorm van noduli, papels, bullae of ulcera. De diagnose kan gesteld worden met behulp van een biopsie uit de cutane infiltraten. Bij de differentiële diagnose dient men steeds leukemische huidinfiltraten uit te sluiten door middel van een huidbiopsie.

LITERATUUR

1. Fraga G, Caughron S. Cutaneous myelofibrosis with JAK2 V617F mutation: metastasis, not merely extramedullary hematopoiesis! *Am J Dermatopathol* 2010;32:727-30.
2. Collie A, Uchin J, Bergfeld W, Billings S. Cutaneous intravascular extramedullary hematopoiesis in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis. *J Cutan Pathol* 2013;40:615-20.
3. Fernandez Acenero M, Borbujo J, Villanueva C, Penalver J. Extramedullary hematopoiesis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:62-3.
4. Revenga F, Hördler C, Aguilar C, Paricio J. Cutaneous extramedullary hematopoiesis. *Int J Dermatol* 2000;39:957-8.
5. Miyata T, Masuzawa M, Katsuoka K, Higashihara M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J Dermatol* 2008;35:456-61.
6. Kawakami T, Kimura S, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y. Transforming growth factor- β overexpression in cutaneous extramedullary hematopoiesis of a patient with myelodysplastic syndrome associated with myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:703-6.
7. Haniffa M, Wilkins B, Blasdale C, Simpson N. Cutaneous extramedullary hemopoiesis in chronic myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:28-31.
8. Corella F, Barnadas M, Bordes R, et al. A case of cutaneous extramedullary hematopoiesis associated with idiopathic myelofibrosis. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:297-300.
9. Rogalski C, Paasch U, Friedrich T, Haustein U, Sticherling M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in idiopathic myelofibrosis. *Int J Dermatol* 2002;41:883-4.
10. Mizoguchi M, Kawa Y, Minami T, Nakayama H, Mizoguchi H. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:351-5.
11. Boogaerts M. Aandoeningen van de hematopoïetische stamcel: In: *Klinische hematologie*. Tielt: Lannoo, 2010:78-84.

SAMENVATTING

Idiopathische myelofibroze wordt gekenmerkt door een klonale proliferatie van incompetente stamcellen waarbij secundaire fibrose van het beenmerg en extramedullaire hematopoëse optreedt. Meestal manifesteert de hematopoëse buiten het beenmerg zich in de lever, milt of lymfeklieren. In zeldzame gevallen kan het zich ook in de huid voordoen. Cutane extramedullaire hematopoëse wordt in de literatuur het meest beschreven in associatie met idiopathische myelofibroze. In dit artikel wordt een 70-jarige blanke man beschreven met geïnfilteerde cutane noduli op de onderste en bovenste ledematen. Histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek bevestigt de diagnose van extramedullaire hematopoëse in de dermis.

TREFWOORDEN

extramedullaire hematopoëse – idiopathische myelofibroze – myeloproliferatieve aandoeningen

SUMMARY

Idiopathic myelofibrosis is characterized by a clonal proliferation of defective marrow stem cells and secondary bone marrow fibrosis. As a result of bone marrow dysfunction, hematopoietic elements can present outside the bone marrow. Foci of extramedullary hematopoiesis are found in the liver, spleen or lymph nodes. Rarely, extramedullary hematopoiesis occurs in the skin. Cutaneous extramedullary hematopoiesis is most commonly seen in idiopathic myelofibrosis. We report a case of a 70-year-old Caucasian man with infiltrated cutaneous nodules on his arms and legs. Histopathology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of extramedullary hematopoiesis in the dermis.

KEYWORDS

extramedullary hematopoiesis – idiopathic myelofibrosis – myeloproliferative disorder

Bier spots: een idiopathisch en benigne vasculair fenomeen?

L. Verhulst¹, P. Bourgeois², G. Lückers³

¹ Aios dermatologie, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Leuven, België

² Aios dermatologie, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Leuven, België

³ Dermatoloog, Zuyderland Medisch Centrum Heerlen

Correspondentieadres

Dr. Lien Verhulst

Universitair Ziekenhuis Leuven

Campus St. Raphaël K.U.Leuven

Dienst Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

België

Tel.: 0032 16 33 78 70

E-mail: lien.verhulst@uzleuven.be

Wij stellen een 26-jarige Kaukasische patiënte voor met multiple, onregelmatige, bleke maculae verspreid over de ledematen, gediagnosticeerd als bierspots. Deze zouden ontstaan door een uitgesproken fysiologische, vasoconstrictieve reactie op veneuze stasis. Bier spots zijn idiopathisch, chronisch maar goedaardig en derhalve is geen behandeling nodig.¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 26-jarige Kaukasische dame wordt verwezen naar de dienst Dermatologie van het Zuyderland Medisch Centrum te Heerlen, met multiple bleke maculae geordend volgens een vlekkelig patroon zowel ter hoogte van de voorarmen, handen als benen. Perilaesioneel van de gehypopigmenteerde maculae lijkt de huid reactief erythemateus (Figuur 1).

Ongeveer een tweetal jaar terug zijn deze letsels spontaan ontstaan en tijdens de zomermaanden worden ze altijd prominenter. Zodra de ledematen omhoog worden gehouden, verdwijnt dit gespikkeld patroon relatief snel (figuur 2). Daarnaast zijn de maculae ook wegdrukbaar. Woodlamponderzoek is negatief.

Patiënte maakte een idiopathische thrombocytopenische purpura door op 6-jarige leeftijd, verder zijn er geen bijzonderheden in de medische voorgeschiedenis. Er wordt geen medicatie gebruikt. Algemeen onderzoek en een screenende bloedafname met cryoglobulines, stollingsonderzoek en auto-immune

serologie tonen geen afwijkingen. Gezien de klinische karakteristieken wordt de diagnose van idiopathische bierspots gesteld, ook gekend onder de noemer angiospastische maculae.

ANGIOSPASTISCHE MACULAE (BIERSPOTS)

Angiospastische maculae zijn voor het eerst beschreven in 1898 door dr. Augustus Bier, een Duitse chirurg, en vertegenwoordigen een patroon van vasculaire vlekken bestaande uit bleke maculae omgeven door een erythemateuze en af en toe blauwcyanotische achtergrond. Dr. Augustus Bier voerde een reeks van reproduceerbare vasculaire experimenten uit waarbij hij aantoonde dat er bij stuwung een venoarteriolaire reflex ontstaat die aanleiding geeft tot een afwijkende vaattonus. Dit leidt tot het vlekkelige patroon op de huid.¹ Deze pathologie is dan ook gekend als bierspots. Andere synoniemen zijn multiple anemische maculae, constitutive speckled vascular mottling en pseudoleukoderma angiospasticum. Bierspots komen meestal voor op armen en benen, maar kunnen ook zeldzamer zich manifesteren op de romp.² Bierspots komen ook vaker voor tussen 20 en 40 jaar, en er wordt een vrouwelijke predominantie beschreven in de literatuur.^{3,4} Bij druk op de huid (diascopie) of hoogstand van de extremiteit verdwijnen de maculae.²

De pathofysiologie is niet volledig gekend. Bierspots lijken te worden uitgelokt door een uitgesproken fysiologische, vasoconstrictieve respons geïnduceerd door veneuze stasis. Een andere mogelijkheid is een mindere werking van de venoarteriolaire reflex in de dermale ascenderende arteriolen als antwoord op veneuze congestie. Ter ondersteuning van deze laatste theorie werd gebruikgemaakt van laser-dopplervelocimetrie. Hierbij bleek dat de capillairen in de bleke zones veel minder tot vasoconstrictie overgingen bij veneuze congestie dan capillairen in de omringende huid. Hierbij lijkt dan de omringende blauwrode huid de 'abnormale huid' met hypoxie, die weer de kleur aanneemt van de bleke bierspots bij elevatie.^{5,6}

Bierspots zijn hoofdzakelijk idiopathisch. In de literatuur zijn wel enkele gevallen beschreven waarbij een onderliggende ziekte aanwezig was, zoals scleroderma renale crisis, mixed cryoglobulinemie, pal-



Figuur 1. Bleke onregelmatige maculae in een vlekkerig patroon ter hoogte van de ledematen.



Figuur 2. Bij omhoog houden van de ledematen verdwijnt het vlekkerig patroon relatief snel.

maire hyperhidrosis, aorta hypoplasie en lymfoma.⁴⁻⁷⁻⁹ Het lijkt er echter op dat er geen echte associatie bestaat met andere ziektebeelden.¹⁰ Aanvullend onderzoek lijkt dan ook niet noodzakelijk indien anamnese en klinisch onderzoek verder geruststellend zijn.

Bierspots zijn idiopathisch, chronisch en behalve geruststelling is er geen verdere behandeling nodig. Het blijft wel belangrijk goed te differentiëren met aandoeningen zoals vitiligo, pityriasis alba, postinflammatoire hypopigmentatie, progressieve maculaire hypopigmentatie, idiopathische guttata hypomelanositis, pityriasis versicolor en een naevus anemicus of hypochromicus om onnodige behandeling te vermijden.⁴⁻⁷⁻¹⁰

LITERATUUR

1. Steven MD, Matthew Z. Bier Spots are an Under-recognized Cutaneous Manifestation of Lower Extremity Lymphedema: A Case Series and Brief Review of the Literature. *Ann Vasc Surg* 2014 (10.1016/j.avsg.2014.07.005).
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. In: *Dermatology*, 3rd edn. Chapter 106: other vascular disorders, p. 1756.
3. Khera P, English JC. Physiologic anemic macules. *Cutis* 2008;81:477-8.
4. Fan YM, Yang YP, Li W, Li SF. Bier spots: six case reports. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:e11-2.
5. Grosshans E. Multiple anemic macules or Bier's spots? *Dermatology* 2001;202:272.
6. Gniadecki R, Gniadecka M. Constitutive speckled vascular mottling of the skin resembling Bier white spots: Lack of venoarteriolar reflex in dermal arterioles. *Arch Dermatol* 2000;136:674-5.
7. Peyrot I, Boulinguez S, Sparsa A, et al. Bier's white spots associated with scleroderma renal crisis. *Clin Exp Dermatol*.

- 2007;32:165–7.
8. Binois R, Galliot C, Audia S, et al. Multiple anaemic macules and diffuse erythrocytosis revealing mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Dermatol* 2011;21:269–70.
 9. Schoenlaub P, Dupré D, Redon JY, Plantin P. Numerous and large Bier's spot associated with pregnancy. *Eur J Dermatol* 1999;9:230–1.
 10. Mahajan VK, Khatri G, Singh R, et al. Bier spots: An uncommon cause of mottled skin. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:128–9.

SAMENVATTING

We stellen een 26-jarige Kaukasische patiënte voor met meerdere onregelmatige witte maculae verspreid over de extensorzijde van de ledematen, gediagnosticeerd als bierspots. Deze worden gekenmerkt door talrijke goedaardige vasculaire gespikkelde laesies die zich presenteren als transiënte, onregelmatige, witte maculae met perilesioneel erythema van de huid. De pathofysiologie is nog onbekend, maar bierspots worden als een fysiologische, vasoconstrictieve reactie op veneuze stasis beschouwd. Bierspots zijn idiopathisch, chronisch maar goedaardig en derhalve is geen behandeling nodig.

TREFWOORDEN

angiospastische maculae – bierspots – vasoconstrictie – idiopathisch

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

We present a 26-year-old Caucasian female with multiple irregular white macules along the extensor side of the limbs, diagnosed as Bier spots. These are exaggerated benign vascular speckled lesions characterized by transient, multiple irregular, whitish macules with surrounding blanching erythema of the skin. The pathophysiology is still unknown but Bier spots are regarded as a physiologic, vasoconstrictive response on venous stasis. Bier spots are idiopathic, chronic but benign and except for counseling, require no treatment.

KEYWORDS

angiospastic macules – Bier spots – vasoconstriction – idiopathic

Blaren bij een zuigeling met urticaria pigmentosa

E.G.S. Janszen¹, R. Natte², M. Houtappel³

Coassistent, Haga Ziekenhuis, Den Haag en LUMC, Leiden

Dermatopatholoog, Haga Ziekenhuis, Den Haag
Dermatoloog, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Correspondentieadres:

Mayke houtappel

E-mail: M.Houtappel@hagaziekenhuis.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een zuigeling van 5 maanden kwam op de polikliniek dermatologie vanwege sinds 2 maanden recidiverende roodheid van de huid met blaarvorming, gevolgd door pigmentvlekken. Dit ging gepaard met hevige jeuk, waardoor de nachtrust was verstoord. De groei en ontwikkeling van de patiënte verliep onverstoorde. De familieanamnese vermeldt eczeem bij een neef van moeder en bronchitis bij een opa van moeder.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over het hele lichaam meerdere erythematieuze plaques en postinflammatoire hyperpigmentaties (figuur 1). Links in de liesstreek een erythematieuze plaque van +/- 3 cm met een bulla (figuur 2).

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan urticaria pigmentosa, impetigo bullosa, SSSS (= Staphylococcal Scalded Skin Syndrome), lineaire IgA-dermatose.

Histopathologisch onderzoek

De papillaire dermis is opgevuld door mestcellen zonder atypie met uitbreiding naar de reticulaire dermis met toenemend bijmenging van eosinofiele granulocyten. Centraal in het biopt is waarschijnlijk krabeffect zichtbaar (figuur 3). Immuunhistochemie laat veel CD117-positieve cellen zien.

Conclusie

Histopathologie bevestigt de diagnose urticaria pigmentosa.

Therapie en beloop

Ouders hebben mondelinge en schriftelijke informatie gekregen. Periodieke follow-up om het beloop te evalueren.

BESPREKING

Urticaria pigmentosa is de meest voorkomende vorm van cutane mastocytose bij kinderen.¹ In 60-80% van de gevallen van cutane mastocytose is de oorzaak een activerende mutatie in het KIT-gen, een proto-oncogene.² Er is bij urticaria pigmentosa sprake van stapeling en abnormale activatie van mestcellen in de huid die zich uit in de vorming van gehyperpigmenteerde maculae, plaques en/of noduli.¹ De WHO herkent twee andere vormen van cutane mastocytose: het mastocytoom, een solitaire laesie die voor de volwassen leeftijd spontaan verdwijnt, en diffuse cutane mastocytose, een zeer brede categorie met diffuse mestcelinfiltratie en variabele afwijkingen van de huid die geel-oranje tot rood aan kan zien.^{3,4}

De diagnose cutane mastocytose, onafhankelijk van het type, wordt meestal in de eerste levensjaren gesteld op grond van lichamelijk onderzoek.² In 90% van de gevallen kan het teken van Darier worden opgewekt.⁴ Blaarvorming is vaak aanwezig bij kinderen met diffuse cutane mastocytose. Bij urticaria pigmentosa treedt er zelden blaarvorming op en bij een mastocytoom is dit nog nooit omschreven. In de meeste gevallen treedt de blaarvorming op na wrijven, een extreme vorm van het teken van Darier, maar tot de leeftijd van 2 jaar kunnen blaren eveneens spontaan ontstaan. Vanaf de leeftijd van 3 jaar worden bij een meerderheid van de patiënten geen blaren meer gezien.⁴

Degranulatie van de mestcellen in de huid kan leiden tot systemische verschijnselen zoals jeuk, kortademigheid, hypotensie en gastro-intestinale symptomen.³ Systemische verschijnselen komen vaak voor bij diffuse cutane mastocytose en zijn zeldzaam bij urticaria pigmentosa en mastocytomen. Daarnaast wordt hepatomegalie, lymfadenopathie en botontkalking beschreven bij respectievelijk 10%, 5% en 6% van de patiënten onder de 16 jaar met urticaria pigmentosa en diffuse cutane mastocytose.⁵ Ter uitsluiting van systemische mastocytose kan het serum tryptase, een enzym gecorreleerd aan de hoeveelheid mestcellen in het lichaam, worden bepaald en een biopsie van het beenmerg overwogen worden.³ Bij kinderen is, in tegenstelling tot bij volwassenen, echter zelden sprake van infiltratie van mestcellen in andere orgaansystemen en is er geen indicatie voor een routine beenmergbiopsie.⁶

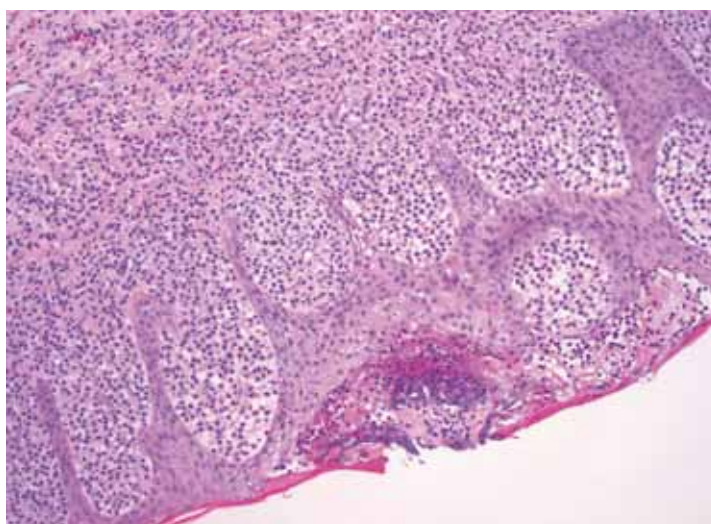
In de meeste gevallen van cutane mastocytose kan voldaan worden met jaarlijkse poliklinische controles met een bloedafname voor een volledig bloedbeeld met differentiatie en tryptase. Plotselinge temperatuurverandering, geprikkeldheid, koorts en



Figuur 1. Erythemateuze plaques met hyperpigmentatie centraal en bulla links in de nek.



Figuur 2. Hyperpigmentatie met bulla in de linkerlies.



Figuur 3. Histologie van urticaria pigmentosa: papillaire dermis grotendeels bestaand uit mastocyten (HE: 100x).

het krijgen van tanden zijn de meest voorkomende oorzaken van een reactie bij kinderen.³ Er wordt geadviseerd deze situaties evenals medicijnen die een histamine release stimuleren (aspirine, codeïne, opiaten) voedsel met een grote hoeveelheid histamine (schelpdieren, gefermenteerde melkproducten) en producten die een reactie uitlokken (parfum, cosmetica, alcohol) te vermijden.⁴ Lokale therapie met

corticosteroïden wordt bij een klein aantal laesies of cosmetische bezwaren aangeraden vanaf de leeftijd van 2 jaar.^{4,7} Bij het gebruik van dermatocorticosteroïden onder de 2 jaar dient rekening gehouden te worden met de verhoogde kans op systemische bijwerkingen, zoals remming van de groei, vanwege een vergroot lichaamsoppervlakte ten opzichte van het lichaamsgewicht.⁸ Systemische behandeling is geïndiceerd indien klachten van jeuk, roodheid of zwelling aanwezig zijn. In dat geval is een combinatie van H1- en H2-blokkers en cromoglycinezuur de eerste keuze van behandeling.⁷ Aan alle patiënten wordt tevens een noodset verstrekt met antihistaminica en een Epipen voor het geval er een ernstige reactie optreedt bij bijvoorbeeld een bijen- of wespensteek. De prognose van kinderen met urticaria pigmentosa is onzeker maar gunstig: bij 90% van de patiënten met cutane mastocytose verdwijnt dit spontaan voor de volwassen leeftijd.⁹

SAMENVATTING

Cutane mastocytose is een groep aandoeningen waarbij mestcellen zich opstapelen in de huid. Bij de meest voorkomende vorm, urticaria pigmentosa, ontstaan er voornamelijk op de romp gehyperpigmenteerde maculae, plaques en/of noduli. Het is, vooral bij volwassenen, belangrijk om bij patiënten een systemische mastocytose uit te sluiten aan de hand van het klinisch beeld, via een meting van het serum tryptase of met een beenmergbiopsie. Meestal kan bij cutane mastocytose bij kinderen voldaan worden met een afwachtend beleid, soms is lokale therapie met corticosteroïden of systemische therapie met antihistaminica geïndiceerd.

Wij beschrijven een zuigeling met blaren bij urticaria pigmentosa.

TREFWOORDEN

urticaria pigmentosa – blaren – cutane mastocytose

LITERATUUR

1. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):259-70.
2. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373(2):163-72.
3. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:480-6.
4. Oranje AP et al. Mastocytose bij kinderen: diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Allergie* 2004;2:44-9.
5. Lange M et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;27:97-102.
6. Briley LD, Phillips CM. Cutaneous Mastocytosis: A Review Focusing on the Pediatric Population. *Clin Ped* 2008;47:757-61.
7. Heide R, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008;25:493-500.
8. NVDV Richtlijn Dermatocorticosteroïden, 2000.
9. Mastocytose Vereniging Nederland artsenvolger Mastocytose, 2012.

SUMMARY

Cutaneous mastocytosis is a group of disorders characterized by an accumulation of mast cells in the skin. In the most common form, urticaria pigmentosa, hyperpigmented macules, plaques and/or nodules are present mainly on the trunk. It is important, especially in adults, to exclude systemic mastocytosis on clinical appearance, determining serum tryptase levels or doing a bone marrow biopsy. In the case of cutaneous mastocytosis in children, a wait-and-see approach is usually sufficient, though local therapy with corticosteroids or systemic antihistamines can be used in select cases. We describe an infant with bullous urticaria pigmentosa.

KEYWORDS

urticaria pigmentosa – blisters – cutaneous mastocytosis

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Dermatosis neglecta of bilaterale hyperkeratose van de tepel en areola, Levy-Franckel type II

V.C. Nederhoed¹, C.W. van Haselen², M.M.B. Seyger³

¹ Basisarts, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

² Dermatoloog, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

³ Dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Vera Nederhoed

E-mail: vera_nederhoed@hotmail.com

Een 15-jarig meisje werd op de polikliniek dermatologie gezien met klachten van een sinds jaren bestaande droge schilferende huid over het gehele lichaam. Tot dan toe werd dit huidbeeld behandeld met cetamacrogolzalf. De dermatologische voorgeschiedenis is blanco. De algemene voorgeschiedenis vermeldt een onlangs door de kinderarts gediagnosticeerde hypothyreoïdie en een groeiachterstand van 4 jaar. Sinds enkele weken wordt zij hiervoor behandeld met dagelijks 75 mg Thyrox. Er is geen sprake van overig medicatiegebruik. De familieanamnese is blanco met betrekking tot dermatologische en endocrinologische afwijkingen. Bij lichamelijk onderzoek werden verschillende bijzonderheden gezien: de hele huid toonde folliculair gebonden hyperkeratose en ichthyosiforme schilfering. Opvallend was de centrale hyperkeratose van de beide tepels (figuur 1). Er was geen sprake van tepeluitvloed. Op de schedel werd pityriasiforme schilfering waargenomen. In de nek was er sprake van grijze hyperkeratotische plaques (figuur 2). Op de rechterbil werd tevens een licht gehyperpigmenteerde grillige verruceuze plaque gezien. De plaque had deels een lineair verloopend patroon (figuur 3).

DIAGNOSE

De laesie in de nek met licht gepigmenteerde diffuse hyperkeratose werd aanvankelijk geduid als een geïsoleerde vorm van acanthosis nigricans. De combinatie van boven beschreven hyperkeratotische tepels, grijze acanthosis nigricansachtige patches in de nek, een ichthyosiforme schilfering en bovendien hypothyreoïdie doet denken aan *hyperkeratosis of the nipple and areola* (HNA) *Levy-Franckel type 2*. De verruceuze laesie op de bil werd geduid als een bij toeval gevonden epidermale naevus.

BELOOP

Patiënte is aanvankelijk behandeld met dagelijks acidum salicylicum 5% in vaseline voor de tepels, wat na enkele maanden een matig effect had. Voor confirmatie van de diagnose HNA werd patiënte doorverwezen naar de afdeling dermatologie van het Radboudumc in Nijmegen. Bij inspectie tijdens het polibezzoek aldaar, enkele weken na het eerste consult, bleken de huidafwijkingen, met uitzondering van de epidermale naevus, fors verminderd. Bij navraag vertelde patiënte zich recent vaker te douchen na de start van Thyrox, omdat zij minder kouwelijk was. Voorheen douchte patiënte zich anamnestic soms maar één keer per zes weken. Derhalve werd de diagnose HNA herzien en werden de eerdere huidafwijkingen geduid als retentie hyperkeratosen, in het kader van een dermatosis neglecta. We hebben patiënte enkele maanden na het laatste polibezzoek gebeld en de huidafwijkingen zijn ook niet meer teruggekomen sinds het gebruik van de Thyrox.



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

BESPREKING

Bilaterale HNA is een zeldzaam ziektebeeld. Het werd voor het eerst beschreven in 1923 door Tauber.¹ Levy-Frankel maakte in 1938 een classificatie van het ziektebeeld.¹ Volgens deze classificatie zijn er drie typen te onderscheiden. Type I is een lokale uitbreiding van een epidermale naevus die zich ter plaatse van de areola bevindt.¹ Type II wordt geassocieerd met andere ziektebeelden zoals ichthyosis, acanthosis nigricans, chronisch eczeem, lymfoom, andere neoplasmata, graft versus host disease, morbus Darier en endocriene stoornissen, zoals diabetes melitus en schildklierstoornissen.¹ Type III betreft een geïsoleerd en een nevoid vorm van hyperkeratose; ook wel *nevroid hyperkeratosis of nipple and areola* (NHNA) genoemd.^{2,3}

80% van de patiënten met HNA is vrouw.^{2,4,5} De aanvang van het ziektebeeld is vaak in de pubertijd of gedurende de zwangerschap.^{3,5} De hyperkeratose van de tepel(s) is vaak asymptomatisch. Milde pruritis of moeite met borstvoeding kunnen voorkomen.^{2,4,5}

HNA wordt gekarakteriseerd door een verruceuze verdikking van de tepels. Ook worden hyperkeratose gehyperpigmenteerde plaques beschreven.^{2,4,5} Hoewel het unilateraal voorkomen van HNA is beschreven, is de hyperkeratose meestal bilateraal.^{2,4,5} Het histopathologisch beeld wordt gekenmerkt door papillomatose, acanthose, keratotische plugging, orthokeratotische hyperkeratose en milde perivasculaire lymfocyten infiltratie van de dermis.² De etiologie van dit ziektebeeld is nog steeds onbekend.^{2,4} Zonder behandeling persisteert het ziektebeeld.⁶ De prognose van HNA, die secundair kan ontstaan aan bijvoorbeeld een lymfoom of endocriene stoornis, wordt bepaald door de prognose van de betreffende onderliggende aandoening. Spontane regressie wordt echter niet beschreven.^{1,7}

Er zijn geen systematische studies gedaan naar symptomatische behandeling van HNA.⁶ In case-reports worden wisselende resultaten beschreven van verschillende behandelingen waaronder topicale keratolytica, emollientia, lokale corticosteroïden, CO₂-laserbehandeling en exsisië.^{2,5,6}

De huidafwijkingen uit boven beschreven casus: bilaterale hyperkeratose van de tepels, de hyperkeratosen in de nek en de endocriene stoornis (hypothyreoïdie) zouden kunnen passen bij Levy-Frankel type II. Ook het geslacht en leeftijd hadden hierbij kunnen passen.

Richtinggevend voor de diagnose in deze casus is echter het beloop van het ziektebeeld. Het spontaan verdwijnen van (primaire) HNA is niet beschreven. Deze patiënte is kortdurend behandeld met acidum

salicylicum 5% in vaseline wat een matig vermindereffect had op de hyperkeratose. Uiteindelijk is het huidbeeld bij patiënte volledig verdwenen na behandeling van de hypothyreoïdie. Ook is er geen recidief van de klachten meer opgetreden. Dit maakt primaire HNA minder waarschijnlijk. Het is niet uit te sluiten dat de laesie in de nek acanthosis nigricans betrof die verbeterd is na behandeling van de hypothyreoïdie. Waarschijnlijker is echter een retentiekeratose. De huidafwijkingen zijn uiteindelijk alle geduid als dermatosis neglecta, omdat zij in korte tijd in regressie zijn gegaan toen patiënte regelmatig ging douchen.

LITERATUUR

1. Cunha Filho RR, Almeida Junior HL, Cartell A. Verrucous epidermal nevus manifesting as nipple and areola hyperkeratosis. *An Bras Dermatol* 2006;81:377-9.
2. Veeranna Shastry, Jayadev Betkerur, PA Kushalappa. Unilateral nevoid hyperkeratosis of the nipple: A report of two cases. 2006;72:303-5.
3. Kaminska-Winciorek G, Wydmanski J, Scope A, Argenziano G, Zalaudek I. 'Neglected nipples': acanthosis nigricans-like plaques caused by avoidance of nipple cleaning. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:17-81.
4. Akkari H, Boussofara L, Saidi W, et al. Bilateral idiopathic hyperkeratosis of the nipple and areola. *Acta Dermatoven APA* 2011;20:41-3.
5. Krishnan RS, Tiffany, Angel A, Roark TR, Sylvia HS. Nevoid hyperkeratosis of the nipple and/or areola: A report of two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2002;41:775-7.
6. Kartal Durmazlar SP, Eskioglu F, Bodur Z. Case report: Hyperkeratosis of the nipple and areola: 2 years of remission with dose acitretin and topical calcipotriol therapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2008;19:337-40.
7. Yaghoobi R, Feily A. Bilateral nevoid hyperkeratosis of the nipples and areolae. *Int J Dermatol* 2015;54(1):e47-8.

SAMENVATTING

Hyperkeratose van de tepel en areola, ook wel 'hyperkeratosis of the nipple and the areola' (HNA) is een zeldzame, benigne aandoening. HNA van het Levy-Frankel type II is geassocieerd met ichthyosis, acanthosis nigricans en endocriene stoornissen. Wij zagen een patiënte met hyperkeratotische tepels, ichthyosiforme schilfering op het gehele lichaam en hypothyreoïdie. In dit casereport bediscussieren we of de huidafwijkingen te duiden zijn in het kader van HNA, of dat er sprake is van dermatosis neglecta.

TREFWOORDEN

hyperkeratose – dermatosis neglecta – tepel – hypothyreoïdie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

'Hyperkeratosis of the nipple and areola' (HNA), is a rare benign syndrome. HNA Levy-Frankel type II is associated with ichthyosis, acanthosis nigricans and endocrine diseases. We describe a female patient with hyperkeratotic nipples and ichthyosiform skin areas and hypothyroidism. In this case report we discuss whether the skin lesions in this patient should be considered as HNA or dermatitis neglect (vagabonds dermatitis).

KEYWORDS

hyperkeratosis – retention – hyperkeratosis – nipple – hypothyroidism

PRAKTIJKVOERING

Continu verbeteren met Lean in de zorg: The Toyota way for healthcare

R.I.F. van der Waal¹, Y. Born¹, E.R. van Slobbe-Bijlsma², J.A. Carpay³, F. Zuiderwijk⁴, R.J. Roorda⁵, M.B.V. Rouppe van der Voort⁶, T. Wolput⁷

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi, Hilversum/Blaricum

² Intensive Care, Tergooi, Hilversum/Blaricum

³ Medisch Specialistische Raad, Tergooi, Hilversum/Blaricum

⁴ Kwaliteit, Tergooi, Hilversum/Blaricum

⁵ Raad van Bestuur, Tergooi, Hilversum/Blaricum

⁶ Manager Lean en Zorglogistiek, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

⁷ Lean consultant, Tokyo, Japan

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie, Tergooi

E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

Lean is een bedrijfsvoeringsfilosofie die staat voor het steeds tijdig en van goede kwaliteit willen leveren van gevraagde producten of diensten tegen

zo laag mogelijke kosten. Lean wordt wereldwijd erkend als de meeste effectieve manier voor voortdurend verbeterende bedrijfsvoering. Lean vergt een langetermijnsbenadering waarmee alles in een bedrijf of instelling op elkaar wordt afgestemd voor het leveren van toegevoegde waarde voor de klant met zo min mogelijk werk en tegen zo laag mogelijke kosten. Elk gebruik van middelen anders dan voor het leveren van klantwaarde wordt als verspilling gezien en dient te worden geëlimineerd. Ook in de zorg kan met de Lean-filosofie gestreefd worden naar juist het toevoegen van waarde voor de patiënt, en het mijden van verspilling.

HISTORIE

De geschiedenis van Lean begint bij Ford met de integratie van het gehele productieproces van de T-Ford. Toyota bezocht de Ford-fabriek en heeft concepten bedacht voor minder voorraden en een grote verscheidenheid in het productaanbod. Toyota ontwikkelde het Toyota Productie Systeem (TPS) met *Just in Time-principe* en *Pull-concept*.¹ Toyota voert sinds decennia bedrijfsranglijsten aan op kwaliteit. De term Lean is later bedacht en wordt inmiddels wereldwijd in allerlei bedrijfstakken toegepast.²⁻⁴

LEAN IN DE ZORG

Van recentere datum is de introductie van Lean in de gezondheidszorg.^{5,7} Het St. Elisabeth Ziekenhuis was in 2007 het eerste ziekenhuis in Nederland dat Lean structureel is gaan gebruiken voor hun zorgprocessen.^{5,6} Zij hebben de vijf principes van Lean en TPS vertaald naar de zorg (figuur 1-3).^{1,5} Nederlandse zorginstellingen die daarna ook de Lean-principes zijn gaan toepassen, hebben een netwerk gevormd en hun ervaringen beschreven.^{5,7} Voorbeelden zijn minder pieken en dalen in de werkdruk, kortere doorstroomtijden en meer patiëntvriendelijke inrichting van zorgprocessen.



1. Welke waarde bieden we aan patiënten?
2. Welke handelingen voegen deze waarde toe (waardestroom), en waar zit verspilling?
3. Hoe is steeds meer flow in de waardestroom te bereiken?
4. Hoe kunnen we sneller reageren (pull) op de vraag van patiënten?
5. Hoe kunnen we deze waardestroom continu verbeteren?



Figuur 1 + 2. Lean-principes en vertaling naar de zorg.

CONTINU VERBETEREN

Jarenlang hebben bedrijven en onderzoekers gezocht naar de reden dat de Amerikaanse auto-industrie zo achterbleef op kwaliteit en kostenaspect, ondanks het uitvoeren van verbeterslagen. De diepere reden bleek uiteindelijk de essentie van Lean te zijn: het aspect van continu verbeteren.

LEAN 4 DERMATOLOGY

De polikliniek Dermatologie van Tergooi werkt sinds 2013 volgens Lean-principes. Hier volgen enkele praktijkvoorbeelden:

- Het opbergen van voorraden en materialen gebeurt gestandaardiseerd en overzichtelijk. De inhoud van alle materiaalkarren op de polikliniek is hetzelfde ingedeeld. Niemand hoeft te zoeken naar materialen (figuur 4).
- Als de bodem van een stapel folders, formulieren of materiaal bijna is bereikt, vindt de medewerker een afwijkend gekleurde kaart als herinnering dat dit moet worden bijgevuld of besteld.
- Ook het elimineren van onnodige loopbewegingen voor patiënten en medewerkers door afhandeling op de spreek/onderzoekskamer en digitaliseren van de receptstroom helpt voor soepeler doorstroom van patiënten en minder hectiek op de polikliniek.
- De Olsen-Hegarnaaldoerder heeft in het dieper deel van de bek een knipgedeelte ingebouwd (figuur 5). Bij hechten hoeft je daarmee niet steeds van instrument te wisselen tussen naaldvoerder en schaar.

Lean vertaalt zich praktisch als handiger of prettiger maken van werk. En daar heeft iedereen dagelijks plezier van.



Figuur 4. Gestandaardiseerde indeling en overzicht van materialen.

Langetermijnfilosofie

1. Baseer beslissingen op een langetermijnfilosofie die leidt tot meer waarde, zelfs als het ten koste gaat van (financiële) doelstellingen op de korte termijn.

Processen: verspilling verwijderen

2. Door onbelemmerde doorstroming (flow) zie je eerder knelpunten ('Doe het werk van vandaag vandaag').
3. Laat de werkelijke zorgvraag bepalen waaraan tijd besteed wordt (pull), uitgezonderd beschikbaarheidsfunctie en onvoorspelbare zorg (push).
4. Zorg voor een gelijkmatig werkritme (heijunka: werk als een schildpad, niet als een haas).
5. Ontwikkel een cultuur om problemen op dezelfde dag structureel op te lossen, zodat processen steeds betrouwbaarder worden.
6. Gestandaardiseerde taken zijn de basis voor continu verbeteren door iedere medewerker.
7. Gebruik visuele controle zodat problemen en afwijkingen direct zichtbaar zijn.
8. Gebruik alleen betrouwbare, uitvoerig geteste technologie ter ondersteuning van mensen en processen.

Mensen excelleren

9. Ontwikkel leiders die inspireren, het werk diepgaand begrijpen, de filosofie naleven en dat anderen ook leren.
10. Respecteer en ontwikkel mensen en teams die de filosofie van de organisatie volgen en voldoening uit hun werk halen, en daag ze uit.
11. Respecteer je ketenpartners door hen uit te dagen en te helpen.

Problemen oplossen

12. Ga naar de bron om de situatie diepgaand te begrijpen (genchi genbutsu).
13. Neem beslissingen langzaam, na zorgvuldige overweging van alle opties en gezichtspunten; voer besluiten snel uit.
14. Word een lerende organisatie door onveriddelijke reflectie (hansei) en continu gestaag verbeteren (kaizen).

Figuur 3. TPS vertaald naar de zorg.⁵

Bron: Lean denken en doen in de zorg, Red: Benders, Rouppe van der Voort en Berden. Boom Lemma uitgevers, 2010: p 26.

Dit artikel is een samenvatting. Literatuurreferenties en het volledige artikel zijn als pdf geplaatst op D-Page van de website van de NVDV: <http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-professional-2/d-page/>



Figuur 5. Naaldvoerder met gecombineerde grip- en knipbek.

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

¹ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw Zeeland.

⁴ Patholoog, Afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks, waarvan dit de laatste casus betreft, ligt de nadruk op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

KENNISQUIZ (FIGUUR 1)

1. De epidermis toont:

- atrofie en orthokeratose
- hypogranulose en hyperkeratose
- acanthose en parakeratose

2. Stelling: Dit biopt is afkomstig van zonblootgestelde huid.

- waar
- niet waar

3. Stelling: Het betreft een biopt afkomstig van een persoon met huidtype IV, V of VI.

- waar
- niet waar

4. Wat wordt aangegeven met de pijlen?

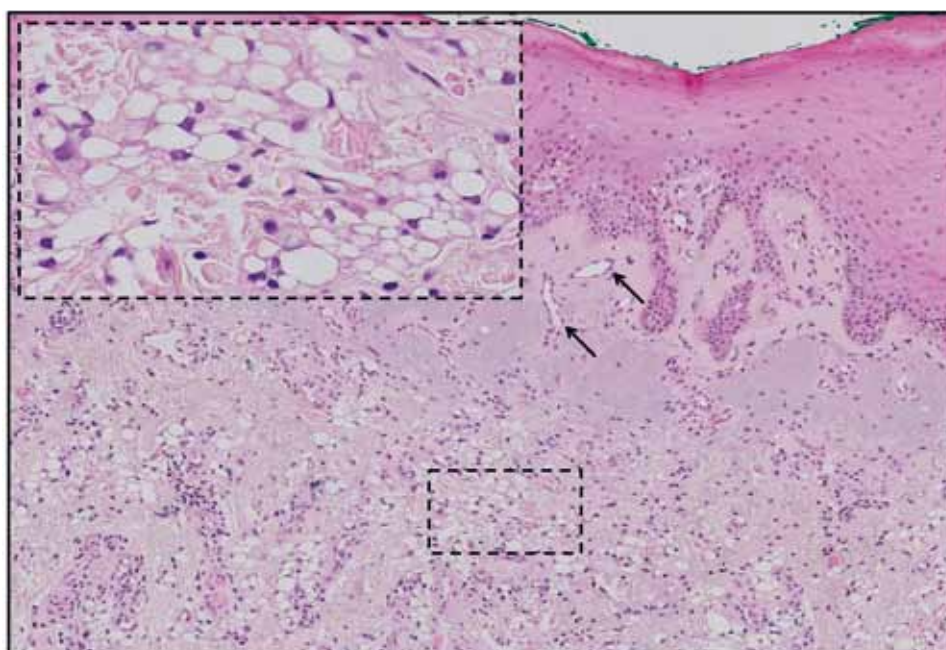
- gedilateerde vaatjes
- eccriene ducten

5. Wat wordt aangegeven in het kader (zie ook de inzet)?

- hooggelegen vetcellen
- capillairen
- gevacuoliseerde macrofagen
- lymfefaatjes

6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:

- lipoom
- xanthoom
- lipoidproteïnose
- granulomateuze ontstekingsreactie op lichaamsvreemd materiaal
- capillair lymfangioom



Figuur 1.

REFERATEN

De afdeling Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+) organiseert 4x per jaar een refereeravond. Deze worden doorgaans georganiseerd in het Hotel Management School Maastricht. Aangezien het Catharina ziekenhuis te Eindhoven sinds 2013 een dependance van het MUMC is, werd besloten om eens per jaar de refereeravond in Eindhoven te organiseren.

Op 24 september 2015 vond deze refereeravond voor het eerst plaats in het Intell hotel in Eindhoven. De referaten werden gehouden door Michelle Hacking (anios in het Catharina ziekenhuis), Astrid Vredenburg (2e jaars aios), Charlotte Chandeck (3e jaars aios), Tjinta Brinkhuizen en Karen van Poppelen (beiden 4e jaars aios).

De avond werd afgesloten met een presentatie van plastisch chirurg dr. Maarten Hoogbergen. Hij heeft ons bijgepraat over verschillende (indrukwekkende) chirurgische reconstructies na dermatochirurgie. Drie van de casus die werden gepresenteerd zullen hieronder worden besproken.

Sharon Dodemont

Dermatoloog, organisator refereeravond te Eindhoven

Subtiele pustels

C. Chandeck¹, S. Dodemont², A. Arits²

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Charlotte Chandeck

E-mail: charlotte.chandeck@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 7-jarige jongen werd in verband met eczeem naar onze polikliniek verwezen. Het eczeem werd reeds gedurende twee jaar behandeld met triamcinoloncrème. Initieel had deze behandeling goed effect. Sinds enkele weken is er echter progressie van de aandoening ondanks therapie. Het aantal laesies neemt toe en dit gaat gepaard met jeukklachten. Onze patiënt heeft geen systeemklachten en gebruikt geen medicatie. Hij heeft geen astma noch hooikoorts.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek oogt onze patiënt niet ziek. Met uitzondering van het gelaat zien we verspreid over het hele lichaam annulaire erythematosquameuze plaques met aan de randen enkele pustels (figuur 1). Op de ingezoomde foto (figuur 2) ziet u deze onopvallende pustels.

Aanvullend onderzoek

Met de differentiaal diagnose van een gegeneraliseerde pustulaire psoriasis (GPP), subcorneale pus-



Figuur 1. Kenmerkend voor annulaire pustulaire psoriasis zijn de multiële annulaire erythematosquameuze plaques met aan de randen subtiele pustels.

tulaire dermatose, erythema annulare centrifugum, tinea corporis of ichthyosis linearis circumflexa wordt een biopsie afgenomen. Het histopathologisch onderzoek toont een geringe perivasculaire ontsteking met een subcorneale pustel.

Conclusie & beloop

Op basis van de kenmerkende annulaire huidafwijkingen gecombineerd met subcorneale pustels in het histopathologisch onderzoek stellen we de diagnose annulaire pustulaire psoriasis (APP). Dit is een variant van gegeneraliseerde pustulaire psoriasis. Intensieve behandeling met momethasonzalf gedurende een maand resulteerde in complete remissie van de huidafwijkingen.

BESPREKING

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis is onderverdeeld in vier varianten.¹

Naast de annulaire variant is er de gegeneraliseerde pustulaire psoriasis (ook wel von Zumbusch genoemd). Hierbij ontstaat er acuut erytheem met pustels. In de beginfase is de huid meestal pijnlijk en patiënten hebben meestal algehele malaise met koorts. Na enkele dagen verdwijnen de pustels en treedt er uitgebreide desquamatie op.

De exanthemateuze variant is ook een acute eruptie bestaande uit miliare pustels, welke vaak wordt voorafgegaan door een infectie. Deze variant kan ook getriggerd worden door medicijnen (zoals lithium). Er bestaat een overlap tussen deze variant en de acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Wanneer pustels in pre-existente psoriasis plaques ontstaan, spreken we van een 'gelokaliseerde' pustulaire psoriasis. Dit kan optreden tijdens een onstabiele fase van plaque type psoriasis of na contact met irriterende stoffen zoals teer.

Ondanks dat APP zeldzaam is, is het de meest voorkomende vorm van pustulaire psoriasis bij kinderen.² De von Zumbusch-variant komt vaker bij volwassenen voor.

De etiologie van APP is onbekend. Waarschijnlijk is deze multifactorieel met een genetische predispositie die is aangetoond in onderzoek met tweelingen. Tevens worden mutaties in CARD14 en het gen voor de interleukin-36-receptorantagonist (IL36RA) gelinkt aan GGP.^{3,4} De IL36RA-mutatie leidt tot ongecontroleerde secretie van inflammatoire cytokines in GGP. Of dit ook in APP het geval is, is nog onduidelijk. Exacerbaties werden vaak beschreven na emotionele stress, infectie en als rebound fenomeen na staken van corticosteroïden.⁵

De kliniek wordt gekenmerkt door een annulaire vorm en pustels die slechts na een dag verdwijnen en worden opgevolgd door snelle desquamatie. Hierdoor ontstaat een collerette van schilfers. APP heeft een betere prognose bij kinderen dan volwassenen. Bij kinderen heeft het desalniettemin vaak een recidiverend beloop over jaren tot decennia.⁶ De kans op spontane genezing of langdurige remissie



Figuur 2. Op de arm zagen we kleine pustels naast de collerette schilfering.

is veel groter dan bij de von Zumbusch-variant.

De histopathologie van APP komt overeen met de andere varianten van pustulaire psoriasis. Het belangrijkste histopathologisch kenmerk is de aanwezigheid van intra-epidermale pustels (spongiforme pustels van Kogoj) in verschillende stadia van evolutie. De pustels zijn klinisch zichtbaar, omdat deze groter zijn dan die worden gezien in andere varianten van psoriasis. In acute pustulaire psoriasis, zoals APP, treedt exocystose van neutrofielen op voordat epidermale acanthose kan optreden.^{2,7}

De behandeling hangt af van de uitgebreidheid van APP. In sommige patiënten volstaan topicale corticosteroïden. In andere gevallen is systemische behandeling vereist. In casereports en caseseries worden succesvolle resultaten geboekt met orale retinoïden, dapson en methotrexaat.²

LITERATUUR

1. Bologna JL, third edition, 2012 (p.140-1).
2. Liao PB, et al. Annular pustular psoriasis - Most common form of pustular psoriasis in children: Report of three cases and review of the literature. *Pediatric Dermatology* 2002;19(1):19-25.
3. Marrakchi S, et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *New Engl J of Med* 2011;365:620-8.
4. Berki DM, et al. Activating CARD14 mutations are associated with generalized pustular psoriasis but rarely account for familial recurrence in psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2015;135:2964-70.
5. Beylot C, et al. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Act Derm Venereol* 1979;87:95-7.
6. Karamlov T, et al. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1998;78:220.
7. Murphy M, et al. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:524-8.

Acute hemorrhagic oedema of infancy

K.M. van Poppelen¹, A.H.M.M. Arits²

¹ Aios dermatologie, MUMC+, Maastricht

² Dermatoloog MUMC+, Maastricht en Catharina ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Karen van Poppelen

E-mail: karen.van.poppelen@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen op de spoedeisende hulp een jongen van 3 weken oud in consult bij de kinderarts. Sinds 2 dagen was er sprake van huiduitslag en zwelling van de handen, voeten en oogleden. De patiënt was niet ziek en goed alert. Hij was in de dagen voorafgaand niet ziek geweest en had geen medicatie of vaccinaties gekregen. De familieanamnese is klinisch niet relevant.

Dermatologisch onderzoek

Op met name de extremiteiten en in mindere mate op de romp was er sprake van lenticulair tot nummulair grote, ronde en annulaire wegdrukbare erythematuze maculae. Op de romp is een enkele niet wegdrukbare macula zichtbaar, er waren geen palpabele purpura. Daarnaast was er sprake van oedeem van de voeten, handen en oogleden.

Aanvullend onderzoek

Door de kinderarts werd een bloedbeeld en infectie lab verricht; dit liet geen bijzonderheden zien. Aanvullend hebben wij een urinesediment aangevraagd. Dit liet geen bijzonderheden zien, er was expliciet geen sprake van hematurie of proteïnurie.

Diagnose

Acute hemorrhagic oedema of infancy.

Beleid en beloop

Er werd een expectatief beleid ingesteld. Na een week zagen wij, gezamenlijk met de kinderarts, de patiënt ter controle; er werden geen huidafwijkingen meer gezien. Er werd geen controleafspraak gemaakt.



Figuur 1.



Figuur 2.

BESPREKING

Acute hemorrhagic oedema of infancy (AHOI) is een self-limiting small vessel leukocytoclastische vasculitis. Het beeld kenmerkt zich door annulaire tot cocardevormige erythematuze maculae en/of purpura en oedeem van de extremiteiten, oogleden en soms ook genitaliën. Over het algemeen zijn patiënten hierbij niet ziek. In 75% van de gevallen wordt het huidbeeld voorafgegaan door een viraal (adenovirus) of bacterieel infect (staphylococcus of streptococcus), medicatie (penicilline, cefalosporine of paracetamol) of een vaccinatie.

AHOI wordt met name gezien bij jonge kinderen. Het is het meest voorkomend tussen de leeftijd van 6 tot 24 maanden, maar is beschreven vanaf de geboorte tot 4 jaar. Het klinisch beeld ontstaat in minder dan 2 dagen en is self-limiting; het huidbeeld kan van enkele dagen tot 3 weken aanwezig blijven.

In het verleden werd vaak gesproken over een triade van koorts, oedeem en purpura.

Krause et al. hebben andere criteria voorgesteld, namelijk:

- Leeftijd < 2 jaar.
- Purpura of ecchymose laesies op de huid en oedeem van gelaat, oorlobuli en extremiteiten.
- Afwezigheid van systemische klachten.
- Spontaan herstel binnen een paar dagen tot een paar weken.¹

Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan onder andere: Henoch Schonlein purpura (HSP), Sweet syndroom, erythema exsudativum multiforme, urticaria en urticariële vasculitis. Aanvullend onderzoek is met name gericht op het uitsluiten van andere diagnoses. Tot de mogelijkheden worden genoemd: volledig bloedbeeld, infectie lab, urinesediment en eventueel een huidbiopt (hematoxylineosine kleuring en eventueel immunofluorescentie (IF)). Bij een AHOI kan soms een leukocytose en trombocytose gevonden worden en het BSE kan licht verhoogd zijn. Een urinesediment vertoont geen bijzonderheden.

Histopathologisch onderzoek laat een perivascular infiltraat zien met aanwezigheid van neutrofielen, fibrinoïde necrose en erythrocyten extravasatie. Bij IF-onderzoek wordt in 1/3 van de gevallen een IgA-depositie gezien. Dit histopathologisch beeld wordt ook gezien bij HSP. Een belangrijkste onderscheid is dat bij HSP vrijwel altijd IgA-depositie wordt gezien.

In de literatuur is discussie over het verschil tussen AHOI en HSP. Zijn deze twee niet hetzelfde ziektebeeld, maar met een andere uiting door onrijpheid van het immuunsysteem? De hoeveelheid serum IgA is bijvoorbeeld op 1-jarige leeftijd 19% van volwassen waarden en op 2-jarige leeftijd 25%. Misschien is deze IgA-onrijpheid het verschil tussen deze ziekten? Dit zou dan ook de verklaring zijn waarom AHOI met name in de leeftijdsgroep tot 2 jaar wordt gezien en HSP bij oudere kinderen. De kliniek is echter wel duidelijk anders. Er wordt daarom gesuggereerd dat de AHOI een aparte entiteit is, maar wel met eenzelfde onderliggend ziekteproces als HSP.^{2,3}

In het kader van de follow-up is het van belang om een onderscheid te maken tussen AHOI en HSP. Bij HSP kan er glomerulopathie optreden. Dit manifesteert zich binnen enkele weken en kan variëren van milde proteïnurie tot hypertensie en een nefrotisch syndroom. Deze patiënten moeten bij een kinderarts regelmatig worden gecontroleerd. Bij AHOI is er geen follow-up geïndiceerd.

LITERATUUR

1. Krause, et al. Acute haemorrhagic oedema of infancy, a benign variant of leucocytoclastic vasculitis. *Acta Paediatr* 1996;85:114-7.
2. Savino F, et al. Acute hemorrhagic edema of infancy: a troubling cutaneous presentation with a self-limiting course. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e 149-52.
3. Glamann JA, et al. On target: a case of acute hemorrhagic edema of infancy. *Hosp Pediatr* 2014;4:106-8.

Aquariumgranuloom

A. Vredenburg¹, S. Dodemont², C. Sobczak²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Astrid Vredenburg

E-mail: Astrid.Vredenburg@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een man van 76 jaar oud presenteerde zich met een sinds twee maanden bestaande rode, niet-jeukende huidafwijking op zijn rechterpols. Patiënt vertelde niet aan de laesie te krabben.

Hij bleek bij uitgebreide anamnese een aquarium te bezitten. Er was sprake van een blanco voorgeschiedenis en geen medicijngebruik.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we op de laterale zijde van de rechterpols een livide kleurige, 20 x 19 mm grote nodus met licht keratotisch oppervlak (figuur 1).

De initiële differentiaal diagnose bestond uit aquariumgranuloom, plaveiselcelcarcinoom, proliferatieve actinische keratose, M. Bowen, pickers' nodule of gefibroseerde epidermoïdcyste.

Aanvullend onderzoek

Er werd één biopsie voor histologisch en één voor microbiologisch onderzoek afgenomen.

Het histologisch beeld toonde een hoog dermaal, met name perivasculair gelegen, infiltraat. Het ontstekingsinfiltraat bestond uit lymfocyten, histiocyten en plasmacellen. In de bodem van het biopsie lag een granulomateuze ontsteking met aan de rand gelegen histiocyten en centraal necrose. De PAS- en de ziehl-neelsenkleuringen waren negatief.

De PCR op mycobacterium species was positief. Na acht weken werd *Mycobacterium marinum* ook gekweekt.

Diagnose

Aquariumgranuloom.

Decursus

Patiënt werd behandeld met minocycline 100 mg tabletten 2x/dag. Na twee maanden waren de huidafwijkingen verdwenen. Na 4 maanden werd de antibiotica gestaakt. Patiënt vertelde zijn aquarium te hebben weggedaan.

BESPREKING

Het aquariumgranuloom wordt veroorzaakt door de atypische *Mycobacterium marinum*.

De infectie wordt opgelopen via contact van de niet-intacte huid met besmet water in een aquarium, zwembad of via zeedieren (vooral vissen). De incubatieperiode is gewoonlijk korter dan vier weken maar kan tot negen maanden duren.¹

Karakteristiek ontstaat eerst een papel op de exteemiteit, die kan ulcereren en littekenvorming kan optreden. Verspreiding verloopt middels sporotrichoïde distributie langs de lymfebanen.²

Bij aanvullende onderzoek is belangrijk te realiseren dat histologie weinig specifiek is en dat maar bij 63% van de patiënte granulomen worden gezien. De



Figuur 1. Laterale zijde rechterpols.

ziehl-neelsenkleuring, die zuurvaste bacteriën kleurt, blijkt maar in 8% van de patiënten positief te zijn.³ Zo wordt altijd geadviseerd een biopsie voor kweek te nemen. Dit materiaal moet vervolgens op een lagere temperatuur (30°C) ingezet worden dan de standaard temperatuur voor een kweek (37°C). Ook het medium dat gebruikt wordt wijkt af, het lowenstein-jensenmedium moet worden gebruikt. Het is daarom altijd verstandig te overleggen met de medisch microbioloog voordat materiaal wordt afgenomen. De kweek kan na acht weken uitgelezen worden.²

Naast *Mycobacterium marinum* moet bij wekedeleninfecties na water contact ook gedacht worden aan andere atypische mycobacteriën. De meest voorkomende hierbij zijn *Aeromonas species*, *Edwardsiella tarda*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* en *Vibrio vulnificus*.

De voorkeursbehandeling bij aquariumgranuloom is claritromycine 500 mg tabletten 2x/dag of minocycline 100 mg tabletten 2x/dag. Geadviseerd wordt om tot twee maanden na het verdwijnen van de huidafwijkingen door te behandelen.^{4,5}

LITERATUUR

1. Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum* infection: case report and review of literature. *Clin Infect Dis* 2000;31:439-43.
2. Bolognia third edition *Dermatology*, chapter 75, sectie *Mycobacterium Marinum*.
3. Johnson MG1, Stout JE2. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review. *Infection*. 2015 Apr 14.
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367.
5. Lewis FM, Marsh BJ, Reyn CF von. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2003;37:390.

Dermatoscopie

D. Siem¹, N.A. Kukutsch²

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 8

Vrouw, 28 jaar. Zij heeft sinds 10 jaar een veranderende moedervlek op de rug centraal. De laesie is soms pijnlijk en verandert binnen weken van dikte en kleur. Ook heeft deze laesie weleens spontaan gebloed. De familieanamnese is negatief voor huidmaligniteiten.

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?



Figuur 1 A

Figuur 1 B (4 weken later)

Figuur 1 C (7 weken later)

Figuur 1 A,B,C. Klinisch beeld.

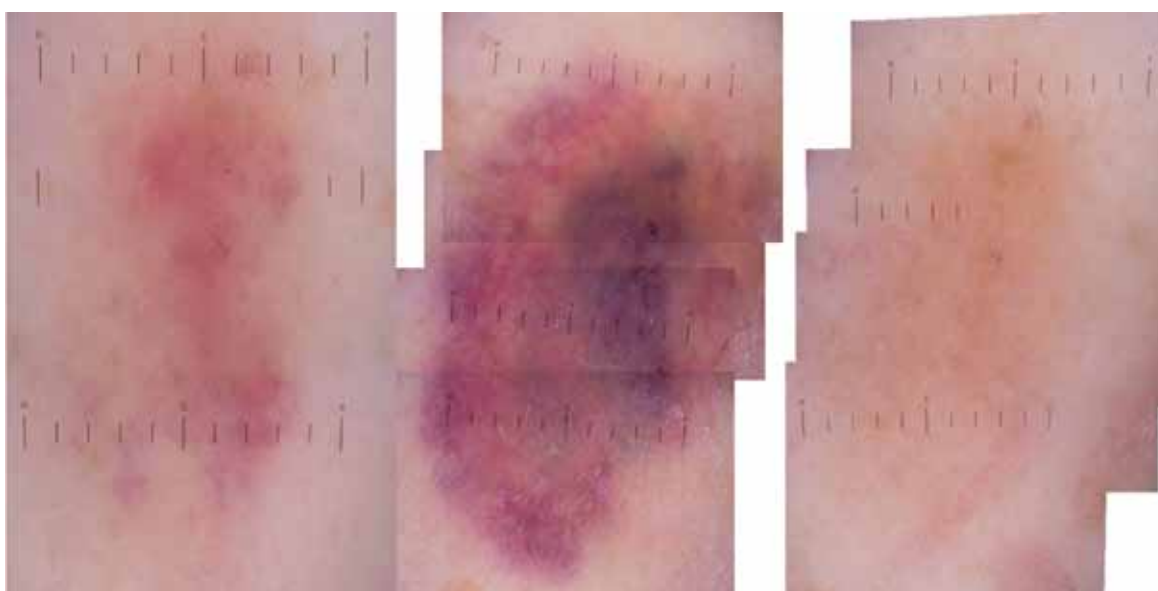


Figuur 2 A

Figuur 2 B (4 weken later)

Figuur 2 C (7 weken later)

Figuur 2 A,B,C. Macroscopisch beeld.



Figuur 3 A

Figuur 3 B (4 weken later)

Figuur 3 C (7 weken later)

Figuur 3 A,B,C. Dermatoscopisch beeld.

Uitreiking Herman Musaph Stichting Literatuurprijs 2016

Speech uitgesproken door Jean-Pierre Kemperman, psychiater en lid van de Herman Musaph Stichting, bij overhandiging van de Herman Musaph Stichting Literatuurprijs tijdens het symposium van de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie, ter gelegenheid van het afscheid van dr. J. de Korte, op 13 mei 2016.

De Herman Musaph Stichting heeft als doel om de aandacht en belangstelling voor de psychodermatologie in de breedste betekenis van het woord te bevorderen.

Concreet gaat het om aandacht en belangstelling voor activiteiten op het vakgebied van de psychodermatologie die kunnen leiden tot een beter begrip van de relatie tussen biologische, psychologische en sociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van dermatologische aandoeningen. Het bestuur van de Herman Musaph Stichting is van mening dat deze aandacht mede verkregen kan worden door het publiceren over onderwerpen op het gebied van de psychodermatologie aan te moedigen.

Ten einde dit te bewerkstelligen heeft het bestuur besloten om één keer per twee jaar een prijs uit te reiken aan een Nederlandse auteur die een artikel heeft geschreven op het gebied van de psychodermatologie.

Voor de inzendingen over de afgelopen twee jaar heeft een onafhankelijke jury, deze keer bestaande uit: prof. dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog in het Erasmus MC in Rotterdam, en prof. dr. M.F. Jonkman, dermatoloog aan in het UMC Groningen,

de ingestuurde literatuur beoordeeld en geadviseerd aan wie de prijs uit te reiken.

De prijs bestaat uit een uniek kunstwerk van Monique Broekman en een oorkonde. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking. Het onderhavige artikel zal tevens besproken worden in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.

De jury heeft bepaald dat de Herman Musaph Literatuurprijs dit jaar wordt toegekend aan Sylvia van Beugen voor haar artikel getiteld:

'Body Attention, Ignorance and Awareness Scale: Assessing Relevant Concepts for Physical and Psychological Functioning in Psoriasis', gepubliceerd in het tijdschrift Acta Dermato-Venereologica in april 2015. De publicatie werd door de jury beoordeeld als origineel en vernieuwend op het gebied van de psychodermatologie.

Sylvia heeft medische psychologie gestudeerd aan de Universiteit van Tilburg en in 2010 is zij begonnen aan het Radboudumc in Nijmegen met haar promotieonderzoek binnen de onderzoeksgroep van prof. Andrea Evers. Daarna is zij met de onderzoeksgroep meegegaan naar de Universiteit Leiden. Daar werkt zij nu binnen de sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie waarvan Andrea Evers hoofd is.

Inmiddels zit Sylvia in de eindfase van haar promotietraject waarin zij in een gerandomiseerde gecontroleerde studie de effectiviteit van via internet aangeboden cognitieve gedragstherapie bij patiënten met psoriasis onderzoekt. Zij focust zich daarbij op patiënten met een verhoogd risico op psychische problematiek. Deze zo genoemde e-health-behandeling wordt gedaan door een therapeut en richt zich onder andere op het leren omgaan met klachten als jeuk, vermoeidheid, negatieve stemming en op problemen ten aanzien van sociale contacten. Deze e-health-behandeling vergelijkt zij met reguliere behandeling.

Daarnaast doet Sylvia ook psychodermatologisch onderzoek naar onder andere stigmatisatie en naar lichaamsbewustzijn van patiënten met huidaandoeningen, onder andere met behulp van vragenlijsten. Een mooi voorbeeld van een vragenlijst die Sylvia heeft ontwikkeld is de *Body Attention, Ignorance and Awareness Scale*, waarover het artikel gaat waarmee zij de HM-literatuurprijs heeft gewonnen. Deze vragenlijst is ontwikkeld om inzicht te krijgen in de mate waarin patiënten zich bewust zijn van of aandacht hebben voor hun lichaam en de mate waarin



Overhandiging prijs door mevrouw Musaph.

patiënten lichamelijke verschijnselen juist negeren. In het bekroonde artikel wordt onder andere aangetoond dat een hogere mate van negeren van lichamelijke verschijnselen significant gerelateerd is aan meer ervaren lichamelijke klachten en psychisch disfunctioneren. De vragenlijst blijkt in deze studie een betrouwbaar meetinstrument en daarmee van belang voor de klinische praktijk, omdat hiermee handvatten kunnen worden geboden voor gedragsveranderingen of veranderingen van iemands copingstijl, in de wetenschap dat een verminderd psychosociaal functioneren het beloop van chronische huidaandoeningen in negatieve zin beïnvloedt. Momenteel is Sylvia niet alleen haar proefschrift aan het afronden, samen met Andrea Evers heeft

zij recent ook een *ERC Proof of Concept* grant gekregen om innovatieve therapeutische interventies te ontwikkelen, zoals een Serious Game en e-health-interventie voor zowel gezonde als chronischziekenpopulaties. Deze innovatieve interventies hebben als doel gezondheidsverwachtingen te beïnvloeden en het immuunsysteem te trainen.

Het is ontzettend leuk dat de jury unaniem tot deze conclusie is gekomen na een toch nog een spannende strijd.

Deze strijd zou niet mogelijk zijn geweest zonder de overige inzenders. Namens het bestuur van de HMS worden dan ook graag Antoinette van Laarhoven, Oda van Cranenburg en Danielle Bartels heel hartelijk bedankt voor hun inzending.

Het belang van lichaamsbewustzijn bij patiënten met huidaandoeningen

S. van Beugen

Onderzoeker en docent, Instituut Psychologie, sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden

*Correspondentieadres:
Sylvia van Beugen, MSc
E-mail: s.van.beugen@fsw.leidenuniv.nl*

Lichaamsbewustzijn betekent aandacht hebben voor en je bewust zijn van lichamelijke signalen.¹ In het geval van een huidaandoening kan dat bijvoorbeeld jeuk of een droge huid zijn. Patiënten met huidaandoeningen hebben vaak zelf een belangrijke rol bij de behandeling van hun aandoening door bijvoorbeeld zelf te smeren. Het is daarom van belang dat patiënten zich voldoende bewust zijn van lichamelijke signalen die aangeven dat zelfzorg nodig is, zodat zij adequaat kunnen reageren op symptomen van de huidaandoening. Juist bij deze huidaandoeningen kan daarom het concept lichaamsbewustzijn van belang zijn. Dit was echter nog niet eerder onderzocht.

In de huidige studie werd een vragenlijst ontwikkeld bestaande uit 16 items om lichaamsbewustzijn te meten: de *Body Attention, Ignorance and Awareness*

Scale (BAIAS). Ook werd onderzocht of er verbanden waren tussen lichaamsbewustzijn en fysiek en psychologisch functioneren (bijvoorbeeld jeuk, ziekte-ernst en stemmingsklachten) in een groep van 475 patiënten met psoriasis. De resultaten toonden aan dat de BAIAS op betrouwbare wijze drie aspecten van lichaamsbewustzijn meet: 1) *Attention*: aandacht hebben voor lichamelijke signalen; 2) *Awareness*: het belang dat men hecht aan lichaamsbewustzijn en de attitude ten opzichte van lichaamsbewustzijn; en 3) *Ignorance*: het niet herkennen en/of negeren van lichamelijke signalen. Vooral het niet herkennen of het negeren van lichamelijke klachten hing samen met verminderd fysiek en psychologisch functioneren, zoals verhoogde jeuk, pijn en vermoeidheid, verhoogde angst- en depressieklachten, passieve coping mechanismen en verminderde kwaliteit van leven.

In toekomstig onderzoek kan verder worden onderzocht of aspecten van lichaamsbewustzijn ook in prospectieve studies voorspellend zijn voor verminderd fysiek en psychologisch functioneren. Indien dit het geval is, is het mogelijk relevant om te screenen voor deze aspecten van lichaamsbewustzijn in patiënten met chronische huidaandoeningen.



Deze bijdrage is een Nederlandse samenvatting van: Beugen S van, Ograczyk A, Ferwerda M, Smit JV, Zeeuwen-Franssen ME, Kroft EB, Jong EM de, Zalewska-Janowska A, Donders AR, Kerkhof PC van de, Middendorp H van, Evers AW. Body Attention, Ignorance and Awareness Scale (BAIAS): assessing relevant concepts for physical and psychological functioning in psoriasis. Acta Derm Venereol 2015;95:444-50.

LITERATUUR

1. Mehling WE, Gopisetty V, Daubenmier J, Price CJ, Hecht FM, Stewart A. Body awareness: construct and self-report measures. *PloS One* 2009;4:e5614.

PROEFSCHRIFT

Hidradenitis suppurativa. Pathogenesis, burden of disease and surgical strategies

I. C. Janse

*Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch
Centrum Groningen*

*Correspondentieadres:
Dr. Ineke C. Janse
E-mail: i.c.janse@umcg.nl*

Op 30 mei 2016 promoveerde Ineke Janse met de eervolle vermelding cum laude aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG). Haar proefschrift '*Hidradenitis suppurativa. Pathogenesis, burden of disease and surgical strategies*' kwam tot stand onder begeleiding van haar promotor prof. dr. M.F. Jonkman en haar copromotor dr. B. Horváth. In het proefschrift worden verschillende facetten van de invaliderende huidziekte onderzocht.

PATHOGENESE

De pathogenese van HS is grotendeels onbekend. In het proefschrift worden suggesties gedaan over de pathofysiologie van deze ziekte en worden enkele hypothesen over de ontstaanswijze van HS weerlegd.

Uit recent onderzoek bleek dat HS geassocieerd is met inflammatoire darmziekten (IBD). De overeenkomsten tussen HS en IBD suggereren het bestaan van een gezamenlijke pathogenese. Derhalve werd de relatie tussen HS en IBD verder onderzocht in het tot nu toe grootste IBD-cohort bestaande uit 1260 patiënten. De prevalentie van HS in deze IBD-populatie was significant hoger dan de prevalentie van HS in een gezonde populatie (6,8%-10,6% versus 1%-2%). Het gezamenlijk voorkomen van HS en IBD was geassocieerd met vroeg optreden van IBD waarbij behandeling met monoklonale antistoffen tegen tumornecrosefactor- α en chirurgie geïndiceerd waren. Mutaties in de *ELOVL7*-, *SULT1B1*- en *SULT1E1*-genen waren geassocieerd met het optreden van HS bij IBD. Echter, omdat de bovengenoemde resultaten geen genomwijde signi-



Cover proefschrift.

ficantie haalden, dienen deze genetische associaties te worden bevestigd in nog grotere cohorten.

Folliculaire occlusie is waarschijnlijk de primaire gebeurtenis in de pathogenese van HS. Een andere theorie is dat fragiliteit van de basale membraan van de infundibulaire epidermis of haarfollikels van patiënten met HS leidt tot sinusvorming. Om de mogelijke fragiliteit van de basale membraan verder te onderzoeken werd ter plaatse van de verschillende segmenten van de folliculopilosebaceous unit (FPSU) de relatieve expressie van type XVII-collageen (BP180), type VII-collageen, laminin-332 en integrine $\alpha 6 \beta 4$ in de basale membraanzone (BMZ) van perilesionale HS-huid en gezonde controlehuid met elkaar vergeleken. HS toonde een continue *periodic acid*-Schiff-aankleuring en normale expressie van de vier belangrijkste eiwitten in de BMZ. Deze resultaten pleiten tegen de hypothese dat de BMZ van patiënten met HS fragieler is dan de BMZ van gezonde mensen.

Daarnaast werd de expressie van meerdere cytokeramines (CKs) in de epidermis en intacte haarfollikels van HS-patiënten met die van gezonde proefpersonen vergeleken om de ontstaanswijze van de folliculaire occlusie te identificeren. Er waren geen verschillen in de expressie van CKs 1, 2e, 10, 14, 15, 17 en 25 tussen HS-patiënten en gezonde proefpersonen. Aangezien de perilesionale HS-huid, waarin infundibulaire hyperkeratose aanwezig was, een normaal CK-expressiepatroon toonde, werd de ontstaanswijze van de folliculaire occlusie niet ontrefeld.

Opvallende bevindingen uit beide studies waren een toegenomen expressie van integrine $\alpha 6 \beta 4$ ter plaatse van de talgklier en upregulatie van CK16 ter plaatse van de interfolliculaire en infundibulaire epidermis in HS-huid. De toename van deze eiwitten kan optreden in het kader van een overactief aangeboren immuunsysteem of het gevolg zijn van bacteriële kolonisatie bij HS.

ZIEKTELAST

HS gaat gepaard met een aanzienlijke ziektebelasting. Zo is de kwaliteit van leven (KvL) bij HS sterker verstoord dan bij andere ziekten zoals neurofibromatose type I, chronische urticaria, psoriasis of atopisch eczeem. In samenwerking met de afdelingen dermatologie van het Erasmus MC en Deventer Ziekenhuis werden twee belangrijke aspecten van de ziektebelasting onderzocht; de seksuele gezondheid en sociaal-economische status.

Hoewel aangenomen wordt dat HS een negatieve invloed heeft op seksualiteit, is er slechts één kleine studie verricht naar het seksueel functioneren bij HS. Daarom werden de KvL en seksuele gezondheid onderzocht in een groep van 300 HS-patiënten. KvL en seksuele gezondheid waren sterk verstoord zijn bij HS. Seksuele gezondheid was geassocieerd met KvL bij vrouwen, maar niet bij mannen. Vrouwelijk geslacht en het optreden van HS op oudere leeftijd waren geassocieerd met een verminderde seksuele gezondheid. Een slechte KvL was geassocieerd met anogenitale betrokkenheid, vroeg optreden van HS, de ernst en activiteit van de ziekte. Dit impliceert dat seksuele gezondheid vaker ter sprake zou moeten komen in de spreekkamer tijdens de behandeling van HS.

Aangezien HS kan leiden tot school en/of werkverzuim, bestaat het vermoeden op een lage sociaal-economische status (SES) bij HS-patiënten. De SES werd bepaald in een groep van 1018 HS-patiënten en 2039 algemene dermatologie patiënten. Deze studie toonde aan dat HS-patiënten een lagere SES hebben dan algemene dermatologie patiënten van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Het blijft onduidelijk of de lage SES bij HS een gevolg is van een ongezonde leefstijl die geassocieerd is met HS. Verder speelt pijn een belangrijke rol in de ziektebelasting bij HS. In het proefschrift wordt een samenvatting gegeven van de bestaande literatuur over de behandeling van pijn bij HS. Doordat er geen specifieke studies zijn gedaan naar de behandeling van

pijn bij HS, zijn de aanbevelingen gebaseerd op deskundigenadvies en algemene richtlijnen voor pijnbestrijding. Eerste keus middelen voor de behandeling van pijn bij HS zijn topicale pijnstillers, paracetamol en niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca. Bij onvoldoende effect van bovengenoemde middelen, kunnen opiaten, anticonvulsiva en selectieve serotonineheropnameremmers overwogen worden.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Bij ernstigere vormen van HS is chirurgie noodzakelijk. De klassieke 'deroofing techniek' is momenteel de meest geaccepteerde methode voor de behandeling van HS Hurley stadium I/II. Voor Hurley stadium II/III worden doorgaans wijde excisies toegepast. Onlangs is er een nieuwe chirurgische techniek voor de behandeling van HS Hurley stadium II/III beschreven: de 'Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling' (STEEP) -procedure. Bij deze procedure worden opeenvolgende tangentiële excisies verricht totdat al het aangedane weefsel verwijderd is; tegelijkertijd wordt zoveel mogelijk



Dr. Ineke Janse met haar promotor prof. dr. M.F. Jonkman en haar copromotor dr. B. Horváth.

gezond weefsel gespaard. Theoretisch leidt deze techniek tot snelle wondgenezing, fraaie cosmetische resultaten en voorkomt het contracturen. In een prospectieve studie werd de STEEP-procedure onderzocht in een groep van 16 HS-patiënten (27 operatiegebieden). De studie toonde aan dat STEEP een effectieve en veilige methode is voor de behandeling van HS. De patiënttevredenheid was hoog; alle 16 patiënten zouden de procedure aanraden aan andere HS-patiënten. Daarnaast waren de grootte van de wond en het Hurley stadium geassocieerd met de wondgenezing.

Tot slot geeft het proefschrift een overzicht van alle chirurgische interventies bij HS. Als gevolg van afwezigheid van gestandaardiseerde uitkomstmaten voor HS en heterogene populaties in de beschikbare studies, kon geen hard oordeel geveld worden over de meest effectieve chirurgische behandeling van HS. Voor toekomstige studies is het belangrijk dat

recidieven duidelijk gedefinieerd worden zodat verschillende chirurgische methodes met elkaar vergeleken kunnen worden.

CONCLUSIE

Het proefschrift toont aan dat multidisciplinair werken een vereiste is in deze complexe groep patiënten. Zo moeten patiënten die naast HS ook de ziekte van Crohn hebben, agressiever behandeld worden door de MDL-arts voor hun darmziekte. Daarnaast bestaat de chirurgische behandeling van HS uit meer dan een simpele incisie en drainage. In het proefschrift worden meerdere chirurgische technieken beschreven, die door de dermatoloog uitgevoerd kunnen worden of samen met de plastische chirurg. Tot slot is uitermate belangrijk HS-patiënten te verwijzen voor psychologische ondersteuning indien dit nodig is.

DERMATOCHIRURGIE

Genezing per secundam na excisie van acne keloïdalis nuchae

S.P. Menting¹, A.J. Jensema², J.W.M. Engelen²

¹ Arts-assistent in opleiding tot dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG Oost, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG Oost, Amsterdam

Correspondentie:

S.P. Menting

E-mail: s.p.menting@olv.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 47-jarige man van Mexicaanse afkomst werd naar ons verwezen in verband met pijnlijke ontstekingen op het achterhoofd die sinds achttien jaar bestonden. De afwijking gaf klachten van jeuk, zwelling en bloeding en deze beperkten hem in zijn dagelijks functioneren. Een biopsie elders liet het beeld zien van een acne keloïdalis nuchae en patiënt werd tot nu toe behandeld met intralaesionale corticosteroiden, laserontharing en minocycline gedurende 2 jaar zonder afdoende resultaat.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd occipitaal in het behaarde gedeelte van het hoofd, een 2,9 bij 7,8 cm grote huidkleurige geïndureerde cicatriciele plaque met daarin enkele haren gezien met hier en daar crustae rondom de follikels.

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld en het eerdere histopathologisch onderzoek stelden we de diagnose acne keloïdalis nuchae.

Beleid en beloop

Aanvankelijk startten we een behandeling met clindamycine tweemaal daags 300 mg in combinatie met rifampicine tweemaal daags 300 mg voor 4 maanden gevolgd door intralaesionale injecties met Kenacort A40. Vier maanden na de injecties werd bovengenoemde stramien herhaald vanwege een redelijk effect.

Acht maanden later kwam patiënt retour met toenemende klachten van jeuk, zwelling en bloeding (foto 1).

Er werd besloten de laesie te excideren en per secundam te laten genezen.

Op foto 2 ziet u het resultaat 1 dag na excisie. Op foto's 3 tot en met 6 ziet u het klinisch beloop. De eerste twee weken heeft patiënt de wond dagelijks gespoeld en behandeld met fusidinezuurcrème, een vetgaas en een droog gaas. Voor de pijnklachten gebruikte hij de eerste 12 dagen viermaal daags 1000 mg paracetamol.

BESPREKING

Acne keloïdalis nuchae komt vooral voor bij mannen (en soms vrouwen) van Afrikaanse of gemengd-Afrikaanse afkomst.

De afwijking begint meestal met enkele papels en soms pustels op het occipitale deel van de scalp of hoog in de nek. Na verloop van tijd kunnen de papels confluëren tot plaques en treedt er haarverlies op met destructie van de haarfollikels. In een verder gevorderd stadium kan ook abcesvorming optreden. Patiënten ervaren het veelal als pijnlijk en cosmetisch storend. De term nuchae verwijst naar de nek. In sommige gevallen zijn de laesies meer naar craniaal op de scalp gelokaliseerd en sommige vermijden daarom de toevoeging nuchae aan de naam van het ziektebeeld.

Indien behandeling met een antibioticum (topisch of systemisch) of corticosteroid (topisch of intralaesionaal per injectie) onvoldoende effect heeft wordt in de literatuur vermeld dat excisie tot onder het niveau van de haarfollikels uitgevoerd kan worden. Excisie met primaire sluiting (eventueel in meerdere stadia) kan worden overwogen. Gloster et al. presenteerde in 2000 een groep van 25 patiënten die hij behandelde met excisie en primaire sluiting. Na 4 maanden was er een mild recidief bij 15 patiënten en 5 patiënten vormden een hypertrofisch litteken.¹ Bij primaire sluiting rekt het litteken na verloop van tijd vaak op.² Er zijn ook casereports waarin wordt aangegeven dat genezing per secundam na excisie mogelijk is.^{3,5} Bij 6 patiënten die op deze manier werden behandeld trad bij 4 patiënten goede genezing op met een relatief snelle contractie van het litteken. Bij 2 patiënten trad trage genezing met slechte contractie op. Het verschil tussen deze patiënten



Foto 1.



Foto 2. Dag 1.



Foto 3. Dag 6.



Foto 4. Week 3 (patiënt heeft uit eigen initiatief haar geschoren).



Foto 5. Week 6.



Foto 6. Week 19.

was de vorm van de excisie. Bij de eerste 4 patiënten een horizontale ellips en bij de laatste 2 respectievelijk peervormig en semi-circulair. Alle laesies zaten occipitaal in het behaarde gedeelte. Geopperd wordt dat bij een niet-horizontaal ellipsvormige excisie multidirectionele en waarschijnlijk ongelijke krachten contractie tegen werken.⁴

Bij onze patiënt was de laesie horizontaal ellipsvormig en te groot om primair te sluiten dus kozen we voor genezing per secundam. Na 6 weken was het defect bijna gesloten. 19 weken na de ingreep zagen we patiënt retour. Patiënt had geen pijnklachten meer, minimale klachten van jeuk en was erg tevreden over het cosmetische resultaat.

Met dit casereport willen we aangeven dat excisie van acne keloïdalis nuchae en genezing per secundam mogelijk is voor occipitale laesies in het behaarde gedeelte die horizontaal ellipsvormig te excideren zijn. Dit is relevant voor laesies die te groot zijn voor primaire sluiting. Belangrijk bij deze

manier van behandeling is goede instructie van de patiënt. Patiënt moet worden gewaarschuwd voor pijnklachten en intensieve wondverzorging gedurende twee weken na de ingreep.

LITERATUUR

1. Gloster HM, Jr. The surgical management of extensive cases of acne keloïdalis nuchae. *Archives of dermatology* 2000;136:1376-9.
2. Dinehart SM, Herzberg AJ, Kerns BJ, Pollack SV. Acne keloïdalis: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:642-7.
3. Bajaj V, Langtry JA. Surgical excision of acne keloïdalis nuchae with secondary intention healing. *Clinical and experimental dermatology* 2008;33:53-5.
4. Glenn MJ, Bennett RG, Kelly AP. Acne keloïdalis nuchae: treatment with excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:243-6.
5. Etzkorn JR, Chitwood K, Cohen G. Tumor stage acne keloïdalis nuchae treated with surgical excision and secondary intention healing. *J Drugs Dermatol* 2012;11:540-1.

TREFWOORDEN

acne keloïdalis nuchae – excisie – genezing per secundam

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

KEYWORDS

acne keloïdalis nuchae – excision – healing per secondary intention

DERMATOLOGIE IN BEELD

Tropische herinneringen

Casus 1. B. Velstra, R.I.F. van der Waal, afdeling Dermatologie, Tergooi, Hilversum

Casus 2. E.R. Mutsaers, afdeling Dermatologie, Langeland huidkliniek, Zoetermeer

Correspondentieadres:

Casus 1

Dr. R.I.F. van der Waal

E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

Casus 2

E.R. Mutsaers

E-mail: l.mutsaers@llz.nl

CASUS 1

Een 58-jarige man presenteerde zich met een sinds een week bestaande erythemateuze, drukpijnlijke furunculeuze zwelling op de rechterkuit (figuur 1). Hij was een week geleden teruggekomen van zakenreis in Gambia. Centraal toonde de zwelling een

opening waarin klinisch de mogelijke kop van een larve werd vermoed. Met exprimeren lukte het niet deze te verwijderen, doch met chirurgisch pincet bleek dit eenvoudig te lukken (figuur 2). De diagnose furunculaire myiasis werd in het microbiologie lab bevestigd (figuur 3 en 4).



Figuur 1. Furunculaire zwelling op de rechterkuit.



Figuur 2. Larve na extractie met pincet.



Figuur 3. *Cordylobia anthropophaga* larve.



Figuur 4. Detail kop met twee tanden en weerhaakjes.

CASUS 2

Een 21-jarige Nederlandse verpleegkundige, werkzaam in Kenia, was 's ochtends wakker geworden met een pijnlijke zwelling op haar voorhoofd. Zij bezocht een Keniaanse arts en had deze gevraagd om floxapen aan haar voor te schrijven. De arts had daarmee ingestemd en na twee dagen gebruik van het antibioticum had patiënte het idee dat de zwelling mogelijk iets afgenomen was. Omdat de pijn-scheuten echter toenamen en zij onzeker was over de aard van de ontsteking stuurde zij de foto van de afwijking via haar smartphone door (figuur 5). Deze foto belandde via via bij de auteur van deze casus.

Op het voorhoofd was een vrij scherp begrensde erythemateuze nodus met geel crusteus centrum en openingetjes zichtbaar. Rond deze afwijking bestond een zwelling met perioculair oedeem. Auteur adviseerde patiënte om de plek met een dikke laag vaseline luchtdicht af te sluiten. Na enkele uren kwam de larve van de toembœvlieg naar de oppervlakte gekropen en kon deze vrij gemakkelijk met een pincet verwijderd worden. De diagnose myiasis werd daarmee bevestigd.

BESPREKING

Myiasis is de verzamelterm voor invasie van mensen of dieren door vliegenlarven. Furunculaire myiasis wordt in Midden- en Zuid-Amerika meestal veroorzaakt door *Dermatobia hominis*, maar in Afrika door *Cordylobia anthropophaga*, de toembœvlieg. De vrouwelijke *Cordylobia anthropophaga* vliegen leggen eieren in vochtige grond. Als de was te drogen wordt gelegd in de zon, kruipen de larven in de was. Als deze kleren en lakens vervolgens niet gestreken worden (strijken doodt de larven) kruipt een larve via een haarfollikel de huid binnen. In de gastheer ondergaat de larve een metamorfose van enkele weken. De volwassen larve verlaat daarna de gastheer voor de verdere ontwikkeling tot volwassen vlieg.



Figuur 5.

De behandeling van myiasis kan bestaan uit occlusie (bijvoorbeeld met vaseline) van de centrale opening van de furunkel. Dit is de ademhalingstunnel van de larve. Hierop migreert de aerobe larve binnen maximaal enkele uren naar buiten. Manuele expressie lukt door de weerhaakjes van de larve vaak niet (figuur 4), maar is een eenvoudige techniek die ook lokale bewoners vaak als eerste proberen. Extractie met pincet of chirurgische excisie behoort ook tot de mogelijkheden. Secundaire bacteriële ontstekingen zijn niet zeldzaam. De beschreven patiënt in casus 1 kreeg aanvullend een kuur claritromycine mee, op weg naar zijn volgende reis naar de tropen.

DIAGNOSE

Furunculaire myiasis door *Cordylobia anthropophaga*.

Dankwoord: De auteurs van casus 1 bedanken de heer H. Naus, analist CBSL Tergooi voor zijn expertise.

SUMMARY

Two patients with furuncular myiasis caused by *Cordylobia anthropophaga*.

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Trommelstokvingers in de kunst

J. Toonstra¹, M.B. Crijns²¹ Dermatoloog, Amersfoort² Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Correspondentieadres:

Johan Toonstra

E-mail: johan.toonstra@gmail.com

Het bekendste voorbeeld van iemand met trommelstokvingers uit de Nederlandse schilderkunst is Dick Ket die zelf leed aan een chronische hartafwijking. Op diverse zelfportretten heeft hij dit fenomeen afgebeeld.

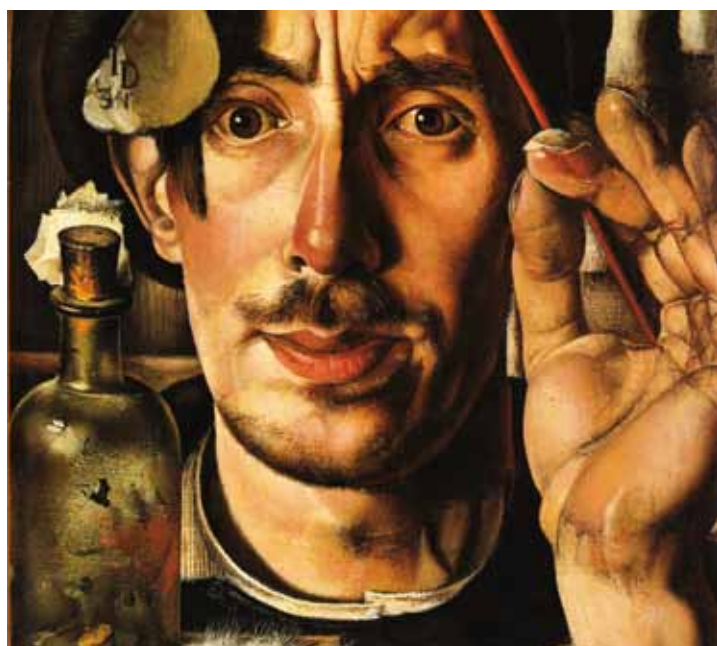
Dick Ket (1902-1940) is een Nederlandse fijnschilder met een fraai maar beperkt oeuvre van zo'n 100 schilderijen. Samen met onder andere Carel Willink, Wim Schuhmacher, Raoul Hynckes en Pyke Koch wordt hij tot de zogenoemde magische realisten of de Nieuwe Zakelijkheid gerekend. Bij besprekingen van zijn werk wordt vaak de focus gelegd op zijn aangeboren hartkwaal en psychische stoornissen (vreemdelingenangst en pleinvrees) die maakten dat hij sterk aan huis gebonden was bij het ouder worden. Vanaf 1930 durfde hij zich niet verder van de woning te begeven dan het tuinhekje. Volgens De Haas had hij ook claustrofobie.¹ Overal

waar hij was, tot in de trein toe, moest een deur open blijven staan. Een autotochtje mocht niet te lang duren. Ook leed hij aan chronische hoofdpijnen die hij probeerde te bestrijden met grote hoeveelheden valeriaan.

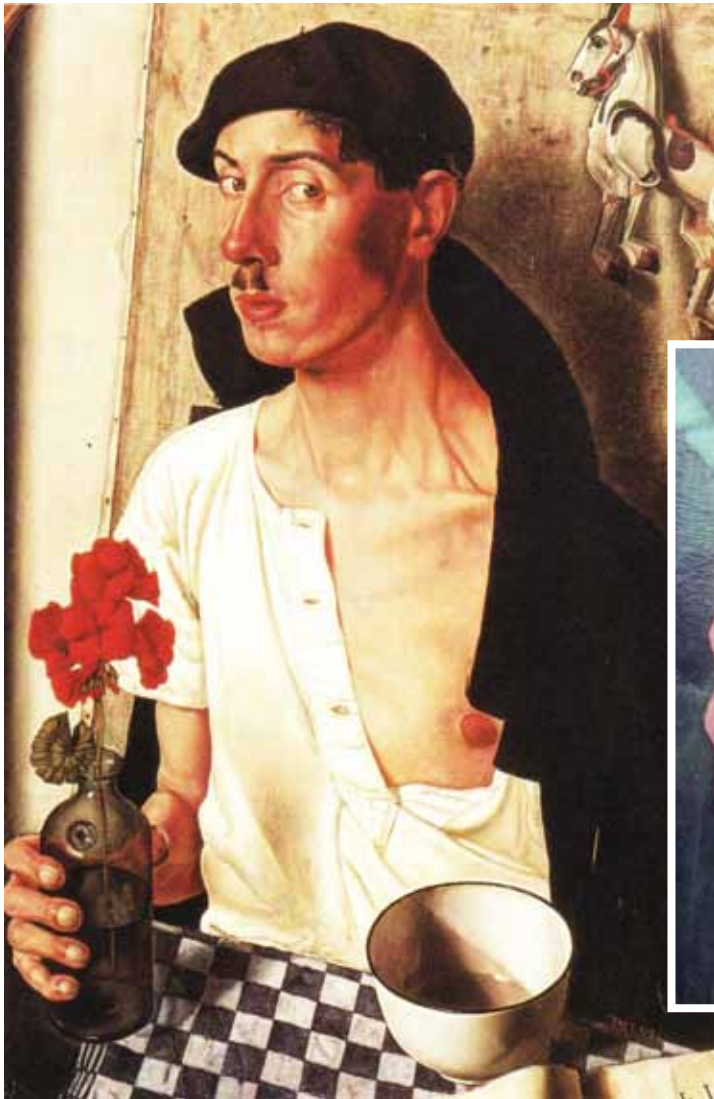
Hij was enig kind, is ongehuwd gebleven en bleef ook thuis bij zijn ouders wonen. De laatste tien jaar woonde hij in het door hem ontworpen ouderlijk huis in Bennekom waar hij op de eerste etage zijn atelier had en waar ook het belangrijkste deel van zijn oeuvre ontstond. Hij legde zich vooral toe op het zelfportret en stillevens toen hij ongeveer 28 jaar oud was en zijn gezondheidstoestand sterk verslechterde waardoor hij het ouderlijk huis vrijwel niet meer verliet.

De aard van zijn aangeboren hartafwijking wordt meestal aangeduid als een tetralogie van Fallot. Lippen en nagels krijgen hierbij een blauwpaarse (cyanotische) kleur door het zuurstofarme bloed in de grote circulatie. In de monografie van Alied Ottevanger over Ket wordt gezegd dat hij ook aan dextrocardie leed waarbij het hart zich dus aan de rechterzijde bevindt.² Ook De Haas meldt dat direct na de geboorte de arts de diagnose dextrocardie met een klepgebrek had gesteld. In de latere brieven van Ket worden enige malen artsen vermeld maar pogingen van De Haas om hun nadere bevindingen op te sporen leverden niks op.

Van Dick Ket zijn verschillende zelfportretten (ongeveer veertig) en tekeningen bekend. Bij aangeboren hartafwijkingen kunnen trommelstokvingers voorkomen. Perifere cyanose en trommelstokvingers zijn bij Dick Ket ook duidelijk te zien op meerdere werken van zijn hand (figuur 1). Soms lijkt het wel of hij dit met opzet wil tonen aan de toeschouwer zoals op het bekende zelfportret waarbij de rechterborst ontbloot is en de vingers en nagels rond de fles de karakteristieke afwijkingen laten zien (figuur 2,3 in spiegelbeeld geschilderd). In de hals zijn bovendien de opgezette aderen goed te zien en de cyanose aan de neus. Dit schilderij zit vol symboliek. De witte kom zou wijzen op de woordspeling die hij bedacht van zijn woonplaats Bennekom ('k ben een kom). De zwarte omgeslagen cape wijst naar de dood. Op de laatste pagina van het boek is in spiegelschrift nog juist het woord "FIN" (einde) te lezen. Ket wist dat hij niet oud zou worden. Op het schilderij is rechtsboven een (marionetten)paardje te zien. In het West-Fries dialect van zijn geboortestreek wordt zo'n paardje een 'ket' genoemd, refererend aan zijn naam.



Figuur 1. Dick Ket. Detail uit Drie kleine zelfportretten 1937-1940. Museum Arnhem.



Figuur 2. Dick Ket. Zelfportret, 1932. Museum Boijmans Van Beuningen Rotterdam.



Figuur 3. Detailopname van figuur 1 met duidelijk zichtbaar de trommelstokvingers.

KOMEN TROMMELSTOKVINGERS MEER VOOR IN DE KUNST?

Andere voorbeelden uit de schilderkunst zijn ons niet bekend. Volgens Daniel Roux et al. zou dit fenomeen wel gezien kunnen worden aan de voeten van standbeelden van het tempelcomplex Angkor Thom in Cambodja.³ Het viel hem bij een bezoek aan dat land op dat hij veel kinderen zag met hartproblemen en trommelstokvingers.

TROMMELSTOKVINGERS EN HORLOGE-GLASNAGELS

Het aantal mogelijke oorzaken van trommelstokvingers is zeer groot. In 80% van de gevallen ligt aan trommelstokvingers een – goedaardige of kwaadaardige – afwijking van de longen ten grondslag, die aanleiding geeft tot onvoldoende zuurstof in het bloed (hypoxie), zoals longkanker en bronchiëctasieën. Voorbeelden van andere mogelijke oorzaken van trommelstokvingers zijn hart- en vaatziekten (hartfalen, raynaudfenomeen), darm- en leveraf-

wijkingen (darmkanker, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, leverontsteking en -cirrose), hiv-infectie en bloedziekten. Daarnaast zijn er erfelijke en aangeboren vormen van trommelstokvingers bekend. In een aantal gevallen wordt geen oorzaak gevonden (idiopathisch). Wanneer de oorzaak gelegen is in longkanker of uitzetting van de bronchiën kan een zogenoemde hypertrofische pulmonale osteoarthropathie ontstaan. Dit ziektebeeld wordt gekenmerkt door trommelstokvingers en -tenen, hypertrofie van de armen en benen, pijnlijke (grote) gewrichten in de benen en armen en soms afwijkingen aan de botten met botvliesontsteking en ontkalking.

LITERATUUR

1. Haas WHD de. Dick Ket, een schilder en zijn ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:2423-25.
2. Ottevanger A. Dick Ket. Over zijn leven, ideeën en kunst. Waanders, Zwolle 1994.
3. Roux D, Brouchet L, Diana C, et al. The diseased statues. *Ann Thorac Surg* 2002;74:973.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

1c, 2a, 3b, 4a, 5c, 6d

Histopathologische beschrijving (figuur 2.)

De epidermis is acanthotisch verbreed met een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten, hypogranulose en een parakeratotische hoornlaag. De retelijsen zijn onregelmatig verlengd. Er is geen continue pigmentatie van de basale laag, derhalve is het biopt vermoedelijk afkomstig van een patiënt met huidtype I, II of III. In de papillaire dermis wordt solaire elastose gezien, passend bij zonblootgestelde huid, en er zijn enkele gedilateerde vaatjes aanwezig. De reticulaire dermis toont talrijke geclusterd gelegen macrofagen met in het cytoplasma vacuolen. Aan de rand van de vacuolen zijn de celkernen van de macrofagen herkenbaar. Er zijn geen huidadnexen aanwezig. De subcutis is niet afgebeeld.

Diagnose

Granulomateuze ontstekingsreactie op lichaamsvreemd materiaal (fillers).

Bespreking

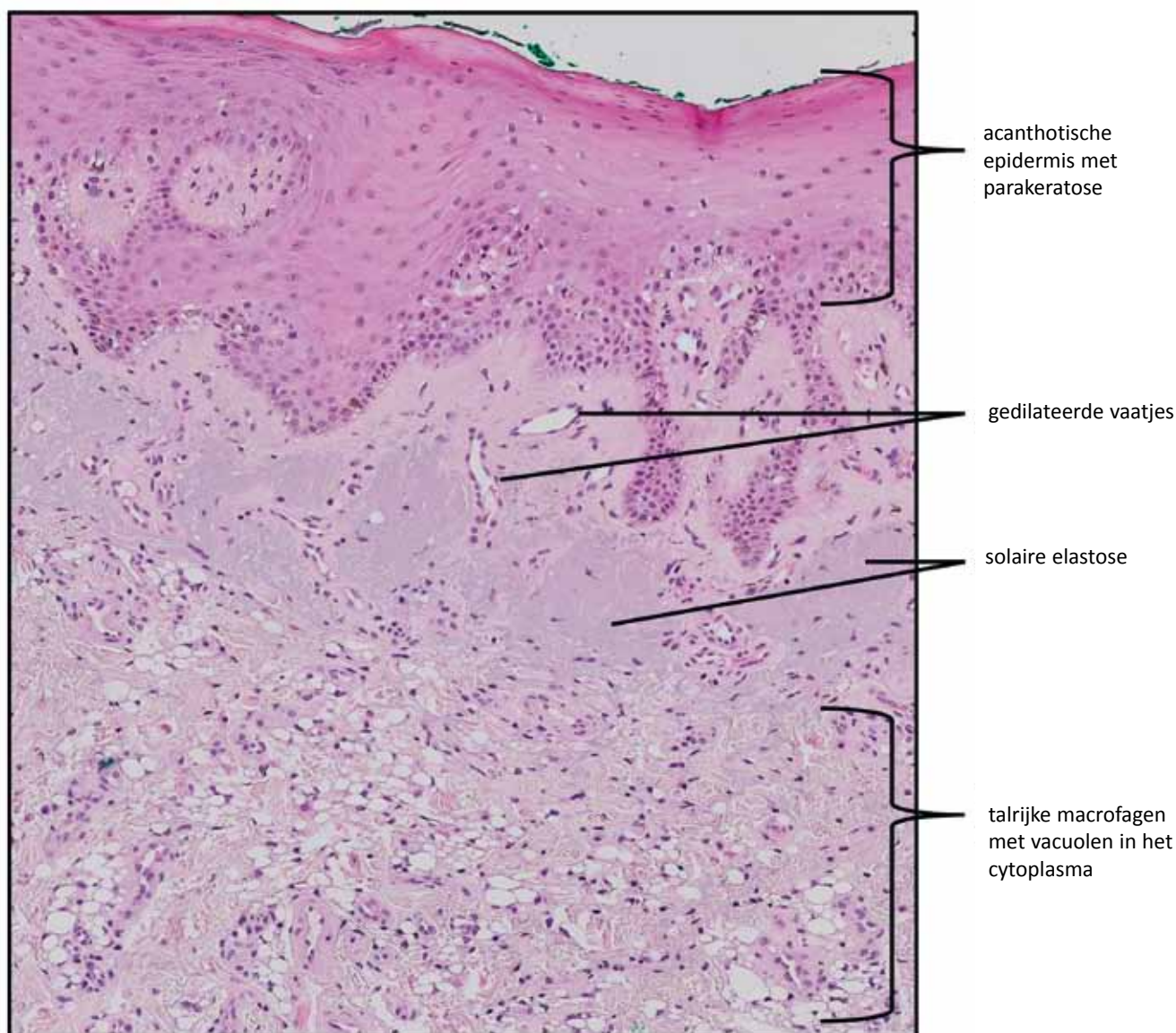
Het aandeel van fillers binnen de esthetische markt stijgt. Naar schatting zijn er wereldwijd zo'n 160 verschillende typen fillers beschikbaar. Grofweg worden fillers ingedeeld in niet-permanente fillers die bestaan uit natuurlijke materialen, zoals collageen en hyaluronzuur, en permanente fillers die vervaardigd worden uit synthetische materialen, zoals siliconolie en acrylaten. Wanneer hoogwaardige niet-permanente fillers op de juiste manier worden gebruikt, behoren deze tot de meest veilige cosmetische ingrepen. Desalniettemin is het injecteren van vreemde materialen in het lichaam niet geheel zonder risico. De lichaamsvreemde partikels kunnen meerdere reacties ontlokken, waaronder een ontstekingsreactie. Na een initiële respons waarbij met name neutrofiële granulocyten op de partikels afkomen, worden macrofagen aangetrokken die de partikels proberen te fagocyteren. Soms hebben de macrofagen hier moeite mee, bijvoorbeeld wanneer er te veel partikels zijn of de partikels te groot zijn. In die gevallen kunnen de macrofagen met elkaar fuseren waarbij meerkernige reuscellen gevormd worden. De ophoping van macrofagen (en andere ontstekingscellen) met vorming van meerkernige reuscellen wordt een granulomateuze ontstekingsreactie genoemd en de zogenoemde granulomen leiden tot al dan niet klinisch waarneembare zwellingen. Een klinisch relevante granulomateuze ontstekingsreactie bij fillers komt naar schatting voor in minder dan 0,4% van de gevallen. Andere reacties die bij fillers gezien worden, zijn onder andere infecties, type I- en IV-allergische reacties en vasculaire occlusies. In dit blad verscheen eerder een overzichtsartikel over de complicaties van fillers, derhalve zal hier niet verder op worden ingegaan.¹

Wanneer er histologisch een granulomateuze ontstekingsreactie wordt gezien moet altijd aan de mogelijkheid van een vreemdlichaamreuscelreactie worden gedacht. Soms kan het lichaamsvreemde materiaal worden aangetoond door de coupes te bekijken in gepolariseerd licht waarbij de partikels oplichten en het lichaamseigen weefsel niet. Zeer kleine partikels, zoals bij sommige fillers het geval is, is dit echter niet altijd mogelijk. Er kunnen wel andere kenmerken aanwezig zijn die suggestief zijn voor een meerkernige reuscelreactie op het gebruik van fillers. Bij siliconen kunnen er vacuolen van wisselend formaat ontstaan in het cytoplasma van de macrofagen, zoals ook goed te zien in de casus. Dit worden ook wel lipogranulomen genoemd omdat de vacuolen lijken op vetcellen. In de casus worden talrijke macrofagen gezien maar staat een meerkernige reuscelreactie niet op de voorgrond. Het histologische beeld met lipogranulomen kan ook worden aangetroffen in drainerende lymfklieren bij lekkende borstprothesen gemaakt van siliconen.

Naast een reactie op lichaamsvreemd materiaal bestaan er talrijke ziektebeelden waarbij een granulomateuze ontstekingsreactie kan voorkomen. Op basis van de vorm en distributie van de granulomen, het type meerkernige reuscel en bijmenging van bepaalde ontstekingscellen kan er enig onderscheid worden gemaakt. De meest kenmerkende granulomateuze aandoening is sarcoïdose. Bij sarcoïdose bestaat het histologisch beeld uit afgeronde granulomen met weinig bijmenging van andere ontstekingscellen. Ook hoog in de differentiële diagnose staan infectieuze oorzaken, zoals tuberculose (vaak met necrose) en syfilis (gekenmerkt door bijmenging van plasmacellen). Infectieuze oorzaken kunnen histologisch worden aangetoond maar vanwege de lage sensitiviteit van histologische kleuringen speelt de kliniek hierin een belangrijke rol. Wanneer de vacuolen in het cytoplasma van de macrofagen kleiner en talrijk zijn, spreken we van schuimcellen, hetgeen kenmerkend is voor xanthomen. Ook bij deze aandoeningen kunnen meerkernige reuscellen gevormd worden. Uiteraard speelt het klinisch beeld een grote rol bij verdere differentiatie.

Tabel 1. Vreemdlichaamreuscelreactie op fillers, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Papels, palpabele nod(ul)i	Granulomateuze ontsteking
Erytheem	Gedilateerde vaatjes
Oedeem	Lege ruimten tussen de collageenvezels (niet te zien in de casus)
Ulceratie	Ontbreken van de epidermis (niet te zien in de casus)
Sporotrichoid patroon	Verspreiding van fillers door de lymfebanen (niet te zien in de casus)



Figuur 2.

LITERATUUR

1. Kadouch JA. Complicaties van fillers. *Ned Tijdschr Dermatol Venreol* 2015;25:597-601.

DERMATOSCOPIE

1. Er zijn geen melanocytair kenmerken; pigment netwerk, globules in clusters en streaks zijn afwezig. Dermatoscopie toont rood-zwarte vaatkluwens (rode pijl ➡). Op de achtergrond wordt een licht erythemateuze bruine pigmentatie gezien.
2. De diagnose **Targetoid Hemosiderotic Hemangioma (THH)** of **hobnail hemangioma** werd op basis van het klinisch beeld, het beloop en de dermatoscopie gesteld.

De klinische differentiaal diagnose bestond verder uit een geïrriteerde dermale naevus, melanoom, angioom, dermatofibroom, angiokeratoma circumscripta, lymfangioom, Kaposi sarcoom.¹

De dermatoscopie met geclusterde rood-zwarte, ronde en ovaalvormige vaatkluwens ondersteund in deze klinische context de diagnose hemosiderotic hemangioom.² Meestal manifesteert zich een THH als een solitaire laesie bestaande centraal uit een kleine paars-blauwe papel (bull's-eye) omgeven door een erythemateuze tot purpurische ring of hof. Bij onze casus was dit ook het geval (figuur 2B en 3B) maar was dit fenomeen niet permanent aanwezig. In de literatuur is ook variabiliteit in de morfologie beschreven.³

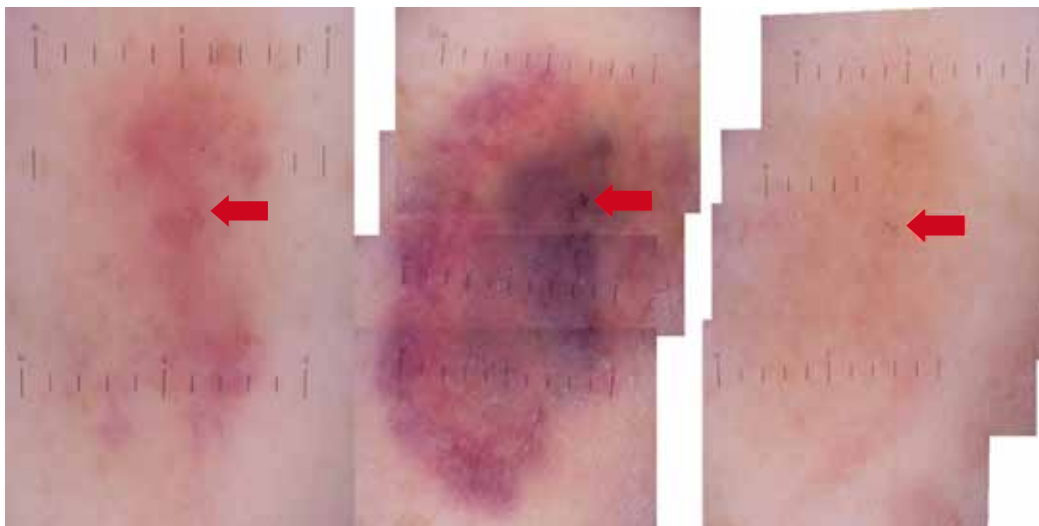


Figuur 1 A

Figuur 1 B

Figuur 1 C

Figuur 1 A,B,C. Macroscopisch beeld.



Figuur 2 A

Figuur 2 B

Figuur 2 C

Figuur 2 A,B,C. Dermatoscopisch beeld.

Een THH of *hobnail hemangioma* is een benigne vasculaire tumor die zich manifesteert als een kleine, solitaire laesie op de romp of extremiteiten op jong tot middelbare leeftijd. Deze laesie werd voor het eerst beschreven in 1988 door Santa Cruz en Aronberg.³ De klinische verschijning is variabel. De laesies zijn over het algemeen asymptomatisch, maar ze kunnen pijnlijk zijn, veranderen van kleur, in omvang toenemen, of vertonen cyclische of episodische verandering.³ De grote variatie bij klinische presentatie en verandering van kleuren verklaart waarom deze laesies verward kunnen worden met een hemangioom, moedervlek, of melanoom. Trauma is de enige bekende predisponerende factor voor targetoid hemosiderotic hemangioom.⁶

Berichten van THH secundair aan irritatie van een gordel en insectenbeet zijn gepubliceerd.⁶ Bij onze casus is het BH-bandje een mogelijk irriterende factor (figuur 3, ➡ groene pijl). Hormonen (oestrogenen) kunnen de klinische morfologie beïnvloeden, waardoor cyclische veranderingen in diameter en kleur kunnen resulteren.⁷



Figuur 3. Klinisch beeld.

Dermatoscopische evaluatie kan karakteristieke rode of blauw – zwarte vaatkluwens van oppervlakkige vasculaire ectasiën tonen, zoals bij een angioom of angiokeratoom. Op de achtergrond van de laesie kan soms een bruinachtige kleur secundair aan hemosiderine afzetting worden waargenomen. Het meest voorkomende dermoscopische patroon in THH (71,4 % van de gevallen) is de aanwezigheid van centraal rode en donkere lacunes en een paarse homogene ring perifeer.^{2,8} Dit patroon wordt ook gezien bij onze casus.

Histologisch wordt het gekenmerkt door endotheel waarvan de kernen als kopspijkertjes (hobnails) uitsteken in het lumen.

Uit recente studies waarbij markers voor lymfvaten (D2-40-kleuring) zijn gebruikt is gebleken dat deze laesie geen angioom is maar een lymfatische malformatie.⁹

Als nieuwe naam wordt **superficial hemosiderotic lymphatic malformation** voorgesteld.

3. Gezien het benigne karakter van deze laesies hebben wij samen met patiënte besloten om niet te biopteren of te exciseren. Excisie is in het algemeen wel curatief en bevestigt de klinische diagnose. Spontane regressie zonder littekenvorming is beschreven, recidieven treden zelden op maar zijn in de literatuur gerapporteerd.^{4,5}

LITERATUUR

1. Trindade F et al. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: A study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:112.
2. Morales-Callaghan AM, Martinez-Garcia G, Aragonese-Fraile H, Miranda-Romero A. Targetoid hemosiderotic hemangioma: clinical and dermoscopic findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(2):267-9.
3. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(3):550-8.
4. Tan C, Zhu WY, Lai RS. A recurrent case of targetoid hemosiderotic haemangioma. *Acta Derm Venereol* 2008;88(2):181-2.
5. Ghibaudo N, Lacour JP, Argenziano G, Ortonne JP, Bahadoran P. Fully regressive targetoid haemosiderotic haemangioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(6):722-3.
6. Christenson LJ, Stone MS. Trauma-induced simulator of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Dermatopathol* 2001;23(3):221-3.
7. Beale C, Collins P. Estrogen and cardiovascular dynamics. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14(1):71-7.
8. Zaballos P, Llambrich A, Del Pozo LJ, Landi C, Pizarro A, Vera A, et al. Dermoscopy of Targetoid Hemosiderotic Hemangioma: A Morphological Study of 35 Cases. *Dermatology* 2015;231(4):339-44.
9. Pabuccuoglu U, Ozkara E, Lebe B. Hobnail haemangioma occurring on the nasal dorsum. *Br J Dermatol* 2002;146(1):162-4.