

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, dr. M.L. Grijsen; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. 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

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Infectieziekten 495

PROGRAMMA

496

ARTIKELN

Huidreacties op infecties 500
Ectoparasitosis 506
Het genitale ulcus 508
Huid, haren en hiv-infectie 512
Dermatomyose 517
Immunosuppressieve medicatie en infecties 525
Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment 529

DIAKLINIEK

Een onverwachte oorzaak van purpura fulminans 531
Cutane difterie 533
SAVI-syndroom: casuïstiek van een mild fenotype 536
Onder vuur in Tanzania 538
Langetermijnfollow-up van primaire cutane cd-30 lymfoproliferatieve aandoening 541
Een bijzondere presentatie van een sub variant van het syndroom van Sweet: neutrofiële dermatose van de handruggen 544
Een merkwaardige wond! 546
Lepra met gewrichtsklachten, wat is wat? 551

ARTIKELN

Infectieuze granulomen 556
Tropische (huid)infecties 559
Antibioticaprofylaxe bij huidchirurgie 563

VERENIGING

Belangenverstrengeling als open wond 570

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Tan Rong sheng (Malaysia). Dit kunstwerk 'The color of life', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

TEN GELEIDE

Infectieziekten

Het Bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 24e nascholingscursus op donderdag 10 en vrijdag 11 november 2016 in Gent.

Wij richten onze aandacht deze twee dagen op infectieziekten. Deze aloude problematiek blijft een belangrijk onderdeel van onze dagelijkse praktijk en kent een continue evolutie. Het is dan ook belangrijk dat we de uiteenlopende klinische beelden veroorzaakt door infecties goed kennen en dat we op de hoogte zijn van de recentste en noodzakelijke diagnostische technieken en van de laatste aanbevelingen voor behandeling. We hebben daarom een programma opgesteld waarbij al deze aspecten van zowel bacteriële, virale en schimmelinfecties aan bod zullen komen. We zijn fier en dankbaar dat zoveel gerenommeerde sprekers aan dit gevarieerde programma willen meewerken en we zijn dan ook overtuigd dat dit een niet te missen nascholing wordt voor elke dermatoloog!

Het congres zal plaatsvinden in De Eskimofabriek in Gent. Dit is een 19de eeuwse textielfabriek die volledig gerenoveerd werd en nu een unieke congreslocatie is. Voor informatie zie www.eskimofabriek.be

Graag nodigen wij u ook uit voor het informele avondprogramma op donderdagavond met diner en muziek. Dit zal zoals steeds een spetterende avond worden die deze keer zal doorgaan in de prachtige Oude Vismijn in het historisch centrum van Gent.

Wij hopen dat u met velen zal komen naar deze boeiende nascholing in Gent, één van de mooiste steden in Vlaanderen.

Namens het bestuur van de SNNDV
 Petra De Haes
*Voorzitter
 Nascholing
 Infectieziekten*

HOOFDSPONSORS

AbbVie, Galderma, Leo, Pfizer, Janssen, Novartis

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie
 Website: www.snndv.eu

LOCATIE

Eskimofabriek
 Wiedauwkaai 23
 9000 Gent
 België
 Tel.: +32 9 272 78 78
 Website: www.eskimofabriek.be

BESTUUR

Voorzitter
 Prof. dr. Petra De Haes
Secretaris
 Dr. Nicole Kelleners-Smeets
Penningmeester
 Drs. Raf Lijnen
Algemene leden
 Dr. Remco van Doorn
 Dr. Annemie Candries
 Drs. Colette van Hees
 Dr. Véronique Meuleman
 Prof. dr. Hilde Lapeere

SECRETARIAAT

Dr. Nicole Kelleners-Smeets
 MUMC
 P. Debyelaan 25
 6229 HX Maastricht
 Nederland
 E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
 Organisation of medical congresses
 Postbus 113
 5660 AC Geldrop
 Nederland
 Tel: +31 40 2852212
 E-mail: tonne@mediscon.nl

PROGRAMMA**DONDERDAG 10 NOVEMBER 2016**

10.00 – 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 – 13.00 uur	Workshops Nagelchirurgie <i>Béatrice Verhamme</i> Tips en Tricks bij chirurgie rond het oog <i>Geert Biesemans</i> Klinisch en microscopisch onderzoek van de haren <i>Veronique Meuleman</i> Esthetische dermatologie <i>Peter Velthuis</i>
13.00 – 13.55 uur	Lunch en inschrijving
13.55 – 14.00 uur	Opening
Voorzitters	<i>Hilde Lapeere en Nicole Kelleners-Smeets</i>
14.00 – 14.30 uur	Huidreacties op infecties <i>Olivier Aerts</i>
14.30 – 15.00 uur	Borrelia en Lyme <i>Paul Demunter</i>
15.00 – 15.30 uur	Ectoparasitosen <i>Olivier Chosidow</i>
15.30 – 16.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Colette van Hees en Petra de Haes</i>
16.00 – 16.40 uur	Het genitale ulcus <i>Henry de Vries</i>
16.40 – 17.20 uur	Huid, haren en hiv <i>Koos Sanders</i>
19.30 uur	Avondprogramma

VRIJDAG 11 NOVEMBER 2016

Voorzitters	<i>Veronique Meuleman en Remco van Doorn</i>
09.00 – 09.30 uur	Dermatomycosen <i>Sjan Lavrijsen</i>
09.30 – 10.00 uur	Infectieziekten bij verworven immuundeficiënties <i>Paul van Daele</i>
10.00 – 10.30 uur	Congenitale immuundeficiënties en infecties <i>Filomeen Haerynck</i>
10.30 – 11.00 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Annemie Candries en Raf Lijnen</i>
11.00 – 11.45 uur	Keynote lecture: “Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment” <i>Cord Sunderkötter</i>
11.45 – 12.15 uur	Cutane papillomavirus en polyomavirus infecties <i>Mariet Feltkamp</i>

12.15 – 13.15 uur	Lunch
Voorzitters	<i>Hilde Lapeere en Raf Lijnen</i>
13.15 – 14.45 uur	Diakliniek
14.45 – 15.15 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Petra de Haes en Nicole Kelleners-Smeets</i>
15.15 – 15.45 uur	Infectieuze granulomen <i>Rick Hoekzema</i>
15.45 – 16.15 uur	Tropische (huid)infecties <i>Colette van Hees</i>
16.15 – 16.35 uur	Antibiotica-profylaxe bij huidchirurgie <i>Ann Van Laethem</i>
16.35 – 16.40 uur	Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium

SPREKERS

Dr. Olivier Aerts
Dermatoloog
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: olivier.aerts@uza.be

Dr. Geert Biesemans
Dermatoloog Aalst
Consulent huidchirurgie KULeuven
Akkerstraat 24
9255 Buggenhout
België
E-mail: geert.sigrid@pandora.be

Dr. Olivier Chosidow
UPE – Université Paris-Est
Service de Dermatologie
Hôpital Henri Mondor
94010 Créteil
France
E-mail: olivier.chosidow@hmn.aphp.fr

Prof. dr. Paul Demunter
Algemeen internist
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven
België
E-mail: paul.demunter@uzleuven.be

Dr. Mariet Feltkamp
Medisch microbioloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: m.c.w.feltkamp@lumc.nl

Dr. Filomeen Haerynck
Pediatische Pneumologie Infectieziekten en
Immunitetsstoornissen
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: Filomeen.haerynck@uzgent.be

Dr. Paul van Daele
Klinisch immunoloog
Afdeling klinische immunologie &
afdeling allergologie
Erasmus MC
's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Nederland
E-mail: p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl

Drs. Colette van Hees
Dermatoloog
Erasmus MC
's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Nederland
E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

Prof. dr. Rick Hoekzema
Dermatoloog
Vumc/AMC Amsterdam
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl



Dr. Sjan Lavrijsen
Dermatoloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: a.p.m.lavrijsen@lumc.nl

Dr. Koos Sanders
Dermatoloog
UMC Utrecht
Heidelberglaan 100
3584CX Utrecht
Nederland
E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl

Prof. dr. An Van Laethem
Dermatoloog
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be

Dr. Véronique Meuleman
Dermatoloog
Praktijk Dermatologie Tielt
Meulebeeksesteenweg 87
8700 Tielt
België
E-mail: veronique.meuleman@doktermeuleman.be

Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter MD
Department of Translational
Dermatoinfectiology, University of Münster
Medical Faculty/ University Hospital Münster
Department of Dermatology
Von-Esmarch-Str 58
48149 Münster
Germany
E-mail: cord.sunderkoetter@ukmuenster.de

Dr. Béatrice Verhamme
Consulent nagelchirurgie
Dermatologie UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: beatrixeverhamme@hotmail.com

Dr. Peter Velthuis
Dermatoloog
Erasmus MC Aesthetics, GK-318
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Email: p.velthuis@equipezorgbedrijven.nl

Prof. dr. Henry de Vries
Dermatoloog
Academisch Medisch Centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: h.j.devries@amc.uva.nl

ARTIKELN

Huidreacties op infecties

O. Aerts¹, V. Siozopolou²

¹ *Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universiteit Antwerpen*

² *Dienst Pathologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universiteit Antwerpen*

Correspondentieadres:

Olivier Aerts

UZA

Afdeling Dermatologie

Wilrijkstraat 10

2650 Antwerpen

Tel: +32 3821.42.72

E-mail: olivier.aerts@uza.be

Infecties (van de huid of van een ander orgaan) kunnen gelokaliseerde of veralgemeende huidreacties veroorzaken, door een direct of indirect effect van de kiem op de huid.

Gisten, schimmels, parasieten, virussen en bacteriën, inclusief buitenbeentjes' zoals borrelia burgdorferi, mycoplasma pneumoniae, treponema pallidum, parvovirus B19, en ogenschijnlijk onschuldige huidflora, kunnen oorzaken zijn. Zelfs mazelen horen -anno 2016- nog steeds thuis in de differentieële diagnose van maculopapuleuze ('morbilliforme') huiderupties met koorts (tabel 1 en 2).¹ Infecties met één of meerdere kiemen, en re-activaties van primo-infecties doorgemaakt op kinderleeftijd, kunnen zich voordoen. Re-activatie van (herpetische) virussen kan ook uitgelokt worden door medicatie. Vaccinaties, met levende of geïnactiveerde kiemen, kunnen ook een lokale of veralgemeende huidreactie triggeren.² Sommige (virale) infecties worden zelfs in verband gebracht met het uitlokken van systeemziekten, en dragen bij aan de ontwikkeling van tumoren.³

De nadruk van dit artikel ligt op de inschatting van de patiënt en zijn huidletsels (tabel 3), de niet te missen karakteristieke klachten of (huid)letsels die een onderliggende infectie (soms) identificeren, en de belangrijkste differentieële diagnoses (vooral medicamenteuze erupties, maar ook reacties op recreatieve drugs, vaccinaties of contactallergenen, en sommige systeemziekten inclusief vasculitis). Behalve een nauwkeurige anamnese, een volledig klinisch onderzoek (huid, maar ook mucosae, nagels en klierpalpatie!), bloedbeeld (met serologie) en zo nodig afname van kweken (wonden, bloed, urine; ponsbiopten voor kweek), kan ook een huidbiopt (met aanvullende kleuringen) nuttig zijn,

hoewel de bevindingen vaak specifiek zijn, en het onderscheid met medicamenteuze erupties niet altijd makkelijk is (tabel 4). Jeuk is daarbij geen erg onderscheidende factor. Alarmtekens zijn steeds: zeer zieke patiënt, zeer hoge koorts, uitgesproken mucosale aantasting (bijvoorbeeld veralgemeende hyperemie, necrose), pijnlijke huidletsels of 'huidpijn' (zeker indien niet in verhouding tot de zichtbare huidafwijkingen), petechiën/purpura (subtiel of snel progressief; acrale purpura; splinterbloedingen), en een positief teken van Nikolsky. We beperken ons in dit overzicht tot dermatosen die recent behandeld werden in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), of die onlangs aan bod kwamen in de dermatologische literatuur.

'GLOVES AND SOCKS'-SYNDROOM: NIET ALLEEN VEROOORZAAKT DOOR PARVOVIRUS B19

Het acuut optreden van een jeukend tot branderig, scherp afgelijnd erytheem met oedeem, papeltjes en/of petechiën (en zelden bloederige bullae) op handen en/of voeten. Dit kan gepaard gaan met koorts, lymfadenopathie en mucosale (orale) letsels of gezwollen lippen. Hoewel vooral jongvolwassenen worden getroffen, werd dit ziektebeeld ook beschreven bij kinderen, soms binnen eenzelfde familie. De juveniele vorm wordt niet alleen veroorzaakt door parvovirus B19, maar ook door andere virussen (bijvoorbeeld Epstein-Barr [EBV], cytomegalovirus [CMV], humaan herpesvirus type 6 en 7 [HHV6,7], coxsackie A4 en B6, varicella-zostervirus [VZV] en hepatitis B [HBV]), of door mycoplasma pneumoniae.⁴ Bij kinderen, die op het moment van de rash besmettelijk zijn, worden vooral de handjes aangetast, staan de petechiën minder op de voorgrond, en zijn er doorgaans geen koorts, klieren noch orale letsels; de dermatose duurt wel langer (4-8 weken).

PARVOVIRUS B19: VIER MOGELIJKE PATRONEN VAN HUIDAANTASTING

Parvovirus B19 (oorzaak van erythema infectiosum of de 'vijfde ziekte' bij kinderen) kan een hele waaier aan huidletsels veroorzaken bij volwassenen (mogelijk onderschat?).⁵ Doorgaans presenteren patiënten zich met een klassiek viraal beeld (koorts, lymfadenopathie, spier- en gewrichtspijnen) waarbij de -soms opvallend jeukende- rash vier (overlap-

Tabel 1. Een patiënt met een maculopapuleuze huidruptie en koorts.*

Mazelen, rubella
Herpesvirussen (Epstein-Barr, cytomegalovirus, HHV6,7)
Hepatitisvirussen (A, B en C)
Humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
Enterovirussen (coxsackie, echo)
Parvovirus B19
Streptokokken, meningokokken, stafylokokken (vb beginstadia van scarlatina en meningokokkensepsis; staphylococcal scalded skin syndrome; staphylococcal/streptococcal toxic shock syndrome)
Treponema pallidum (syfilis)
Leptospira (leptospirose)
Rickettsia (rickettsiose)
Toxoplasma gondii
Kawasakisyndroom
Stevens-johnsonsyndroom (SJS) / toxisch epidermale necrolyse (TEN) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

*soms met een urticariële ondertoont; niet-exhaustief.

pende) verschijningsvormen kent: een klassiek maar aspecifiek (soms maculopapuleus tot reticulair) erytheem, een purpurische variant (histologisch soms een leukocytoclastische vasculitis), een periflexurale variant (in de plooiën; soms erg baboonachtig) en een acrale vorm ('gloves and socks'). Uitzonderlijk zijn de huidletsels vesiculeus, pustuleus of oedeemateus/urticariel. Er werden urticariële vormen beschreven die gepaard gingen met een interstitiële pneumonie (droge hoest!), maar ook andere systemische complicaties zijn zeldzaam mogelijk (leverfalen, nierfalen, en hematologische afwijkingen). Bij sommige patiënten ziet men reactivatie van EBV optreden (bijdrage aan de huidletsels?).

ECZEMA COXSACKIUM: NIET TE VERWARREN MET ECZEMA HERPETICUM

Een atypische presentatie van besmetting met (meestal) coxsackievirus A6.⁶ Het betreft doorgaans kinderen die zich presenteren met diffuse (papulo) vesikels en/of erosies, pustels, petechiën, bullae en/of crustae, met (soms hogere) koorts, maar geen erg opvallende malaise. De huidletsels concentreren zich op vooraf bestaande letsels van atopisch eczeem, hetgeen (verkeerdelijk) kan doen denken aan eczema herpeticum. Differentiële diagnosen omvatten varicella, (bulleuze) impetigo en (in geval

Tabel 2. Een patiënt met petechiën en/of (palpabele) purpura en koorts.*

Meningokokken / gonokokken sepsis (subtiel vs. snel progressief; verspreid vs. acraal)
Bacteriële endocarditis (splinterbloedingen, pijnloze/ pijnlijke maculae en noduli aan handen en voeten).
Pseudomonas aeruginosa (ecthyma gangrenosum; vnl. anogenitaal)
Rickettsiose (polsen/handen en enkels/voeten; nadien romp)
Leptospirose
Scarlatina (Pastia's lines)
Parvovirus B19
Herpesviridae (HSV, VZV)
Enterovirussen (coxsackie, echo)
Humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
Hepatitisvirussen (A, B, C)
Atypische mazelen/rubella
Varicella zoster/Herpes generalisata
Vasculitis/vasculopathie
Drugerupties, stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxisch epidermale necrolyse (TEN) en drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) kunnen maculopapuleus beginnen en purpurisch worden.

*niet-exhaustief.

van purpurische letsels) vasculitis. Er zijn vaak (enkele) letsels terug te vinden op de typischere plaatsen (handen, voeten en rond of in de mond), terwijl echt gegroepeerde blaasjes of een prominente aantasting van de scalp doorgaans afwezig zijn. Genezing met hyperpigmentatie en nagelafwijkingen werden beschreven. Het werd zeldzamer gerapporteerd bij volwassenen (immuungecompromitteerden, bijvoorbeeld hiv).

PITYRIASIS ROSEA VAN GIBERT: ATYPISCHE HUIDLETSELS EN/OF EEN ATYPISCH BELOOP

Een klassieke, jeukende tot branderige, virale rash die berust op een reactivatie van HHV 6 en/of 7 (oorzaak van exanthema subitum/roseola of de 'zesde ziekte') en die zich kenmerkt door een initiële plaque mère en karakteristieke huidletsels die makkelijk een zestal weken kunnen aanslepen, maar genezen zonder sequellen. Atypische presentaties komen voor (bijvoorbeeld veralgemeende vorm, inversavorm, giant of solitaire plaque mère, afwijkende huidletsels waaronder papuleuze, vesiculeuze, purpurische en urticariële letsels). Alle vormen kunnen gepaard gaan met subfebrillitas, lymfadenopathie, systemische symptomen en

Tabel 3. Evaluatie van de patiënt met een mogelijke (para-)infectieuze huidruptie.

Profiel van de patiënt	Profiel van de huidletsels
<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd (kind of volwassene)? • Herkomst (bv. immigrant? vaccinatiestatus? recente reizen)? • Immunusstatus (immuunsuppressie?) • Beroep/hobby (bv. contact met dieren)? • Medicatie (inclusief drugabusus, recente vaccinaties)? • Recente ingrepen (prothese? diagnostische procedure of operatie)? • Sexuele anamnese (risicogedrag m.b.t. sexueel overdraagbare aandoeningen?) • Malaise ("pips" of toxisch ziek)? • Koorts (subfebril of hoge (ril)koorts) en verloop van de koorts t.o.v. rash)? • Familiale context (andere gezinsleden [kinderen] ziek)? • Seizoen (seizoensgebonden optreden van sommige erupties)? 	<ul style="list-style-type: none"> • Gelokaliseerd of veralgemeend? • Unilateraal of symmetrisch? • Type huidletsels: maculair (eventueel reticulair), papuleus, maculopapuleus, (pseudo)vesikuleus, pustuleus, petechiaal/purpurisch, angiomateus, hypo-of hyperpigmentaties? • Verdeling rash (bv. opstijgend, cefalocaudaal, acraal, Baboon-like, vooral anogenitaal, vooral mucosaal) en specifieke letsels (bv. 'tache noire', insectenbeet)? • Handen en/of voeten betrokken? • Mucosale aantasting (mond/lippen, ogen, oren, neus, genitalia; evt. aftose/ulceraties); enantheem? • Klier aantasting (cervicaal vs. veralgemeend)? • Subjectieve huidklachten (bv. jeuk, pijn, hyperesthesie/hypoesthesie/paresthesie)? • Geassocieerde klachten (bv. fotofobie, conjunctivitis [exsuderend of niet?], hoofdpijn, keelpijn [hyperemie vs. witte angina], [droge] hoest, arthralgie/myalgie, nausea/diarree)? • Opvallende laboratoriumafwijkingen (bv. atypische lymfocyten, hoge trombocytose, eosinofilie, leverfunctiestoornissen, lipidenstoornissen, sterke CK-stijging)

Tabel 4. (Para-)infectieuze dermatose versus medicamenteuze eruptie: enkele histologische aandachtspunten.

(Para-)infectieus*	Medicamenteus
Vaak erg aspecificiek.	Veel patronen: kan zeer veel nabootsen.
Indien epidermale betrokkenheid: vaker spongiose; zelden interfase.	Indien epidermale betrokkenheid: focale parakeratose; interfase (met dyskeratotische/necrotische keratinocyten en melanofagen).
<p>Type ontstekingsinfiltraat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>plasmacellen</i>: diepreikend nodulair of wigvormig infiltraat met plasmacellen (Borrelia); diepreikend plasmocytair infiltraat, ook perineuraal (Syfilis); plasmacellen ook bij lepra, leishmania. • <i>neutrofielen</i>: bacterieel, acuut viraal (met virale inclusies) • <i>eosinofielen</i>: scabiës/parasieten, schimmels (arthropoden/insectenbeten) • <i>granulomen</i>: (atypische) mycobacterie, lepra, leishmania 	<p>Type ontstekingsinfiltraat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>dens</i> (diffuus/bandvormig), diepreikend ontstekingsinfiltraat; opvallende <i>eosinofielen</i>

*Bijkomende (immuun-)histochemische kleuringen zijn mogelijk, en soms vrij specifiek, maar kunnen vals-negatief blijven (bv. gramkleuring voor bacteriën, Giemsa voor micro-organismen in het algemeen en ook voor leishmania, PAS na diastase en Grocott voor schimmels, Warthin-Starry voor spirochaeten, Ziehl-Neelsen voor TBC/mycobacteriën, Fite-faraco voor lepra; kleuringen voor HSV, HHV-8, EBV, CMV).

mucosale aantasting. Recent werd voorgesteld om op basis van het voorkomen en het beloop de aandoening pragmatischer in te delen in een klassieke (adulte) vorm (bijna altijd met een plaque mère), een (mild) recidiverende vorm (doorgaans binnen het jaar na de initiële presentatie, nooit met een plaque mère en altijd met milde systemische symptomen; herhaaldelijke exacerbaties zijn mogelijk), een persisterende vorm (met soms sterk mucosale en systemische aantasting), een pediatrische variant (vaker bij donkere huidtypes, met soms sterk papuleuze letsels, ter hoogte van scalp en gelaat, kortdurend, maar mogelijk genezend met residuele hyperpig-

mentatie) en een zwangerschapsgerelateerde vorm (cave indien ontstaan tijdens het eerste trimester van wijdverspreide letsels en/of sterke systemische symptomen!).⁷ De belangrijkste differentiële diagnoses, waarbij histologie nuttig kan zijn, omvatten 'pityriasis rosea-like' drugerupties (uitgelokt door medicatie, vaccins), psoriasis guttata, secundaire syfilis en pityriasis lichenoides chronica. Er bestaat in de literatuur discussie omtrent de nood aan behandeling (bijvoorbeeld bij felle jeuk, bij systemische symptomen, of bij recidiverende, persisterende of zwangerschapsgerelateerde vormen) en welke behandeling dan ideaal is (macroliden versus aciclovir).

DE ZIEKTE VAN KAWASAKI (KD): VOORAL BIJ KINDEREN, MAAR OOK BIJ VOLWASSENEN

Een acute systeemvasculitis van de middelgrote bloedvaten, uitgelokt door een vermoedelijk infectieuze (virale) trigger bij een genetisch ontvankelijk individu, vooral beschreven bij kinderen (meer bij jongetjes; 6m-5j), maar die de voorbije jaren steeds vaker ook bij volwassenen wordt gesignaleerd.⁸ Het blijft een klinische diagnose, en een uitsluitingsdiagnose, met een brede differentiële diagnostiek, vooral bacteriële infecties (waaronder scarlatina of roodvonk; 'tweede ziekte'), drugerupties, andere systeemziekten en kwikvergiftiging. Er dient aan gedacht te worden wanneer een volwassen patiënt zich presenteert met respiratoire of gastro-intestinale klachten gevolgd door persisterend hoge koorts (> 38,5 °C; gemiddeld 12 dagen), zonder aantoonbare infectieuze focus, en zonder respons op breed spectrum antibiotica. Biochemisch is er sprake van een gestegen CRP en sedimentatie, leukocytose met neutrofilie, anemie en een opvallend hoge trombocytose; sterk gestegen triglyceriden en LDL-cholesterol alsook steriele pyurie kunnen aanwezig zijn. Diagnostische criteria omvatten: hoge koorts (≥ 5 dagen), lymfadenopathie (vooral cervicaal; niet veralgemeend), een polymorfe (morbilliforme, urticariële, micropustuleuze, en zelfs erythema multifforme-lijke) huidruptie, oogafwijkingen (niet-exsuderende conjunctivitis!), orale afwijkingen (cheilitis en aardbeitong) en acrale afwijkingen (erytheem, oedeem en nadien afschilfering van de handpalmen [vingers; periunguaal!] en voetzolen [tenen]; soms de oren). Complete en incomplete vormen maar ook atypische varianten bestaan. Sommige kinderen met KD ontwikkelen een psoriasiforme eruptie die toch lijkt te verschillen van een echte psoriasis: (I) slechts een minderheid van de kinderen blijkt familiaal belast te zijn met psoriasis, en hoewel de letsels klinisch vaak op een plaque psoriasis lijken (en zeldzamer op de guttata vorm), vertonen ze vaker ingedroogd exsudaat met crustae of hebben ze een atypische, fijne schilfering (in tegenstelling tot de klassieke miccaschilfering), solitaire nagelpitting kan ook voorkomen; (II) histologisch valt opnieuw het ingedroogde exsudaat en het crusteuze karakter op, én de opvallende aanwezigheid van bacteriën, tesamen met een duidelijker voorkomen van neutrofielen in de epidermis (inclusief hoornlaag); er werd nooit een vasculitis gezien; (III) biochemisch lijkt bij deze kinderen de aan KD-geassocieerde neutrofilie ook langer te persisteren in het bloedbeeld; (IV) doorgaans volstaan lokale corticosteroiden om de aandoening in te dijken, en treedt remissie op (binnen achttien maanden) zonder recidief. Differentieel diagnostisch dient in deze groep een psoriasiform eczeem op infliximab te worden overwogen indien deze TNF-blokker werd gebruikt voor de behandeling van KD (zie lager).⁹

De belangrijkste complicatie van KD (en tevens

diagnostisch teken) is coronair lijden. De behandeling (binnen 7-10 dagen!) bestaat uit toediening van intraveneuze immuunglobulines en hoge doses aspirine, soms ook systemische corticosteroiden (bij refractaire gevallen); recenter werden ook TNF-antagonisten (vooral infliximab) ingezet.

GIANOTTI-CROSTISYNDROOM: KARAKTERISTIEKE DISTRIBUTIE VAN HUIDLETSELS

Het betreft een monomorfe, weinig jeukende rash met oedemateuze/pseudovesikuleuze papels bij (atopische) kinderen (meestal < 6 jaar; en zelden bij volwassenen), waarbij vooral de karakteristieke distributie opvalt: billen, extensorzijden van armen en benen (inclusief handpalmen en voetzolen), en het gelaat; de romp blijft relatief gespaard. Soms zijn er wel lineaire krabletsels die –via koebnerisatie- resulteren in opvallend lineaire, papuleuze huidletsels; soms ook purpura. Mucosale afwijkingen komen doorgaans niet voor. Behalve parvovirus B19, coxsackie, hiv, HHV-6 en CMV, worden vooral HBV en EBV naar voren geschoven als uitlokkers. Uitzonderlijk liggen mollusca (poxvirus) aan de basis, en ook vaccinaties en bacteriën werden beschreven als trigger. De aandoening is zelflimiterend (2-8 weken) en geneest zonder restklachten.¹⁰

ECTHYMA GANGRAENOSUM: NIET ALLEEN BIJ IMMUNGECOMPROMMITEERDE PATIËNTEN

Pseudomonas aeruginosa kan aanleiding geven tot indrukwekkende huidletsels: aanvankelijk pijnloze, rode tot purpurische vlekken die bulleus worden en evolueren naar een necrotisch ulcus met zwarte korst; soms zijn er ook aspecifieke, rode, geïndureerde noduli. Klassiek gaat het om een zieke, immuungecomprommiteerde patiënt (hematologisch lijden, hiv) die vanuit een initiële orgaanfocus (bijvoorbeeld oren, longen) een bacteriëmie ontwikkelt die secundair (hematogeen) aanleiding geeft tot de typische huidletsels. Minder typisch zijn de patiënten (volwassenen, en vooral kinderen) waarbij primair de huid (vaak anogenitaal!) wordt aangetast en die een verhoogd risico lopen op een secundaire bacteriëmie. Uitzonderlijk werden ook andere micro-organismen beschreven (*escherichia coli*, streptokokken, stafylokokken/MRSA, *candida albicans*, herpes simplex). Bij een aantal kinderen lijkt een onderliggende immuundeficiëntie toch soms aan de basis te liggen (bijvoorbeeld een transiënte of cyclische neutropenie).¹¹ Kweken tonen de kiem aan, en een huidbiopt toont opvallende, maar variabele vaat-aantasting (van endotheelprikkeling tot regelrechte vasculitis met necrose). Breed spectrum antibiotica en chirurgisch debridement zijn hoekstenen in de behandeling.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE: EEN SOMS OVER HET HOOFD GEZIENE DADER?

Terraneo et al. beschreven in 2015 een overzicht van huidreacties op respiratoire infecties veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*.¹² Behalve een klassieke para-infectieuze rash (maculopapuleus of urticarieel), of een typisch erythema multiforme (major; bij kinderen!), rapporteerden de auteurs 77 casus (kinderen, maar ook volwassenen) met huid- en/of mucosale aantasting veroorzaakt door deze bacterie. De meest frequente manifestatie bleek een *atypisch* erythema multiforme met louter mucosale aantasting (syndroom van Fuchs, zie lager). Op de tweede plaats beschrijven ze een *varicella-like* huidruptie, met vesikels op een erythemateuze bodem, eveneens soms gepaard gaande met oculaire en/of anogenitale letsels. Erythema nodosum en diverse vasculitiden (klassieke leukocytoclastische vasculitis, henoch-schönleinvasculitis, *acute hemorrhagic edema of infancy* [Finkelstein] en urticariële vasculitis; zie lager) worden minder frequent vermeld, maar zijn mogelijk ondergerapporteerd. Raynaudfenomeen, een Kawasaki-like huidaantasting en Gianotti-crostis syndroom werden zelden beschreven. Het blijft ook hier steeds een open vraag of er sprake is van directe huidinoculatie (i.e. extrapulmonaire aantasting), dan wel of het een echte, reactieve dermatose betreft (bijvoorbeeld op basis van molecular mimicry). Behandeling met antibiotica (macroliden, tetracyclines [doxycycline], fluoroquinolones) lijkt de ernst en de duur van deze dermatosen niet altijd te verkorten.

Het syndroom van Fuchs of *Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis* (MPAM) is een buitenbeetje: het wordt gekenmerkt door het acuut optreden van koorts, respiratoire symptomen (droge hoest!), ernstige orale ulceraties en conjunctivitis, soms ook met anogenitale letsels.¹³ De pijnlijke, orale letsels staan erg op de voorgrond en reiken soms tot in de orofarynx. De aandoening wordt door sommigen beschouwd als een atypische vorm van erythema multiforme major (EEM), of een incomplete variant van het Stevens-Johnson syndroom (SJS), zonder huidaantasting. Hoewel vaak beschreven bij kinderen, komt het ook voor bij (jong)volwassenen, vooral mannen, en typisch enkele dagen tot een week volgend op een respiratoire infectie met *M. pneumoniae*, waarbij soms (maar niet altijd!) een *atypische* pneumonie op röntgenopnames kan worden aangetoond. Histologisch is het beeld eerder specifiek met sterke inflammatie en necrose van het epitheel, hetgeen past bij SJS of TEN. Serologie (IgM, IgG) kan de diagnose ondersteunen, maar blijkt soms moeilijk interpreteerbaar; volgens sommige auteurs zijn IgA-antistoffen een interessantere marker van acute ziekte. Koude agglutininines worden soms ook aangetroffen. Behandeling vindt meestal plaats tijdens ziekenhuisopname met een combinatie van systemische en lokale corticoïden en antibiotica.

LICHEN PLANUS PIGMENTOSUS INVERSUS: SPEELT OOK EBV HIER EEN ROL?

Het is bekend dat lichenoïde huid- en/of mucosale aandoeningen (lichen ruber planus, orale lichen planus, ashy dermatosis) soms gelinkt worden aan virale triggers (met name aan HCV, maar ook aan HBV en hiv), hoewel discussie bestaat omtrent de eigenlijke causaliteit. In UZ Antwerpen werd recent een patiënte geëvalueerd met een klinisch en histologisch beeld compatibel met lichen planus pigmentosus inversus (LPPI) waarbij afwijkende (transiënte) leverfunctiestoornissen een acute infectie met EBV aan het licht brachten. Hoewel LPPI als dermatose erg therapieresistent is, kan ze spontaan verdwijnen (meestal binnen een jaar), hetgeen er op wijst dat een initiële (virale?) trigger mogelijk aan de basis ligt. Bij een dergelijke observatie rijst ook de vraag: (I) of het daadwerkelijk een echte primoinfectie met EBV betreft, dan wel een reactivatie door (transiënte) immunosuppressie, op zijn beurt mogelijk uitgelokt door een andere infectieuze trigger (bijvoorbeeld parvovirus B19: periferale vorm?), of door een medicijn (zoals men ook ziet bij sommige drugeruptions, zoals de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS]), en (II) in hoeverre de kiem ook effectief bijdraagt tot de huidruptie. Deze casus herinnert er opnieuw aan hoe interessant EBV is voor dermatologen, aangezien het virus een potentiële rol speelt in erg uiteenlopende huidmanifestaties: een morbilliforme rash (soms uitgelokt door antibiotica), acute genitale ulcera, Gianotti-crostis syndroom, overdreven reacties op insectenbeten (cave leukemie/lymfoom!), *oral hairy leukoplakie* (cave hiv!), de ziekte van Kikuchi (cave systeemlupus!), hydroa vacciniforme (cave lymfoom!), pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA; cave lymfoom!), drugeruptions (bijvoorbeeld DRESS), en een hele waslijst aan andere huidaandoeningen, waarbij de exacte link tussen EBV en de huidziekte (nog) niet altijd even duidelijk is.³ Verder wordt EBV ook in verband gebracht met verschillende lymfomen, met het hemofagocytair syndroom, en zelfs met sommige carcinomen en sarcomen. Zelfs in de uitlokking van systeemlupus werd EBV gerapporteerd.

RETICULAIR TELEANGIËCTATISCH ERYTHEEM (RTE): WHAT'S IN A NAME?

Het reticulair teleangiëctatisch erytheem (RTE) is een slecht omschreven klinische entiteit die dagen tot maanden na de plaatsing van een implantaat kan optreden.¹⁴ Het betreft een uitsluitingsdiagnose en wordt gekenmerkt door een asymptomatisch, reticulair erytheem met een (sterk) teleangiëctatische component van de huid over een implantaat. De eigenlijke pathofysiologie is onduidelijk, maar controle van de literatuur suggereert een concomitante infectie met *Staphylococcus epidermidis* in enkele gevallen, hetgeen vragen doet rijzen over de rol van deze biofilmproducerende bacterie. In het UZ Antwerpen werden twee volwassenen en een

kind gezien die allen een RTE-achtige huidreactie ontwikkelden na de plaatsing van een implantaat (respectievelijk neurstimulator, schouderprothese en pectusbaar). Verwijdering van de prothesen met verschillende kweken toonden de (laattijdige) groei van *staphylococcus epidermidis* aan in meerdere kweken. Gerichte antibioticatherapie en re-implantatie van een nieuwe prothese in twee van de drie gevallen resulteerde in genezing.

CUTANE LEUKOCYTOCLASTISCHE VASCULITIS: OPGELET VOOR DE VREEMDE EEND IN DE BIJT!

Een klassieke leukocytoclastische vasculitis ('palpabele purpura') is normaliter een symmetrische (bilaterale) dermatose, aanwezig op afhappende delen zoals de (onder)benen. Uitzonderlijk is soms slechts één been (unilateraal) aangetast, terwijl het andere been geen of slechts zeer milde afwijkingen vertoont.¹⁵ Dit kan het geval zijn wanneer net dat ene been getroffen wordt (of werd) door -bijvoorbeeld- een bacteriële cellulitis, een diepe veneuze trombose (DVT), een cerebrovasculair accident (CVA), een lymfoedeem of een vasculaire malformatie. Anderzijds dragen tijdelijke immobilisatie en horizontale stand van het niet-purpurische been ertoe bij dat net dit been relatief gevrijwaard wordt van huidletsels. Ook gesurinfekteerde prothesen (orthopedisch, vasculair) van een lidmaat kunnen resulteren in een unilaterale vasculitis. Ook andere lichaamsdelen die een *locus minor resistentiae* vormen (bijvoorbeeld een litteken van een geopereerde borst na mammacarcinoom) zijn soms dé predictieplaats voor een unilaterale (zelfs urticariële) vasculitis. Andere opmerkelijke vasculitiden/vasculopathieën met een bijzondere klinische presentatie zijn ondermeer (zie hoger) genitale ulcera (EBV), ecthyma gangrenosum (pseudomonas), systemische vasculitiden type Kawasaki of Henoch-Schönlein en Finkelstein (oren en ogen!). Ook de pustulaire vasculitis van de handen is een wat vreemde eend in de bijt, te onderscheiden van de neutrofiële dermatose van de handen.

BORRELIA: POLY MORFE KLINIEK ÉN HISTOLOGIE

Een acute huidinfectie met borrelia kan erg polymorf zijn, gaande van een klassiek erythema chronicum migrans (ECM) tot aspecifieke maculae, plaques of nodules, vaak toch met een karakteristieke, livide kleur en een soms opvallende hyperesthesie. Ook het late cutane stadium, acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), kan klinisch en histologisch soms een uitdaging zijn. Naast het atrofe huidaspect staan vaak opnieuw de livide kleur en de cutane hyperesthesie op de voorgrond. Echter, variabele huidletsels zijn ook hier troef: fibreuze tot sclerotische letsels, dactylitis, pseudoreticulaire maculae en zelfs folliculaire, keratotische spikes. Histologisch zijn plasmacellen (soms beperkt!) en teleangiëctasieën vrijwel altijd aanwezig, hoewel ACA andere

huidaandoeningen sterk kan nabootsen (lichen sclerosus et atrophicans, granuloma annulare, lichen planus en lichen spinulosus).¹⁶

LITERATUUR

1. Grammens T, Maes V, Hutse V, et al. Different measles outbreaks in Belgium, January to June 2016 – a challenge for public health. *Euro Surveill.* 2016;21(32). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30313.
2. Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:196-8.
3. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, et al. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications: part I. *Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders.* *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1-19.
4. Hsieh MY, Huang PH. The juvenile variant of papular-purpuric gloves and socks syndrome and its association with viral infections. *Br J Dermatol* 2004;151:201-6.
5. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:62-9.
6. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatr Dermatol* 2016;33:429-37.
7. Drago F, Ciccarese G, Reborna A, et al. Pityriasis Rosea: A comprehensive classification. *Dermatology* 2016. doi:10.1159/000445375.
8. Drago F, Javor S, Ciccarese G, et al. A Case of Complete Adult-Onset Kawasaki Disease: A Review of Pathogenesis and Classification. *Dermatology* 2015;231:5-8.
9. Haddock ES, Calame A, Shimizu C, et al. Psoriasiform eruptions during Kawasaki disease (KD): A distinct phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:69-76.
10. Biesbroeck L, Sidbury R. Viral exanthems: an update. *Dermatologic Therapy* 2013;26:433-8.
11. Pacha O, Hebert AA. Ecthyma gangrenosum and neutropenia in a previously healthy child. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e283-4.
12. Terraneo L, Lava SA, Camozzi P, et al. Unusual Eruptions Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infections: Review of the Literature. *Dermatology* 2015;231:152-7.
13. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:239-45.
14. Aneja S, Taylor JS, Billings SD, et al. Post-implantation erythema in 3 patients and a review of reticular telangiectatic erythema. *Contact Dermatitis* 2011;64:280-8.
15. Tekin B, Salman A, Tugular S, et al. Unilateral cutaneous vasculitis: An uncommon presentation and a possible explanation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:518-9.
16. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:685-92.

SAMENVATTING

Huidreacties op infecties zijn een belangrijk deel van de dagelijkse praktijk. Ze kunnen veroorzaakt worden door een infectie van de huid, of door een primaire infectie van een ander orgaan, waarbij ziektekiemen direct of indirect de huid treffen, en aanleiding geven tot soms karakteristieke (diagnostische) huidletsels. In dit overzicht worden zowel vaak voorkomende als minder frequente dermatosen besproken, waarbij de nadruk ligt op de kenmerkende (huid)afwijkingen die ons kunnen helpen de diagnose beter (sneller) te stellen. De volgende ziektebeelden komen ondermeer (kort) aan bod: enkele klassieke, virale exanthenen; 'gloves and socks'-syndroom; exantheem door parvovirus B19; eczema coxsackium; atypische pityriasis rosea; het syndroom van Gianotti-Crosti; ecthyma gangrenosum; atypisch erythema multiforme; lichenoïde erupties; reticulair telangiëctatisch erytheem; atypische cutane Lymeborreliose; atypische, infectiegerelateerde vasculitiden (inclusief Kawasaki, Henoch-Schönlein en Finkelstein).

TREFWOORDEN

infecties – huidreacties – diagnostiek

SUMMARY

Skin reactions to infections are an important part of daily practice. They can be caused by an infection of the skin, or by a primary infection of another organ, in which micro-organisms target the skin in a direct or indirect way, leading to sometimes characteristic (diagnostic) skin lesions. In this overview some common and less frequent skin disorders will be discussed, focusing on those diagnostic clues that may allow an easier (more rapid) diagnosis. Topics include: some classic, viral exanthenes; gloves-and-socks syndrome; exanthema caused by parvovirus B-19; eczema coxsackium; atypical pityriasis rosea; Gianotti-Crosti syndrome; ecthyma gangrenosum; atypical erythema multiforme; lichenoid skin eruptions; reticular telangiectatic erythema; atypical cutaneous Lyme disease; atypical, infection-related vasculitis (including Kawasaki, Henoch-Schönlein and Finkelstein).

KEYWORDS

infections – skin reactions – diagnosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGING

Geen

Ectoparasitosis

O. Chosidow

*Department of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris Est Créteil, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil; EA 7379-EpiDermE (Epidémiologie en Dermatologie et Evaluation des thérapeutiques) et INSERM, CIC 1430, Créteil, France
E-mail: olivier.chosidow@aphp.fr*

The agenda will cover :

- General considerations on parasitology
- Details regarding the burden of ectoparasitosis
- Some diagnostic features to keep in mind
- New clues in the control of head lice and scabies

The talk will focus on 4 main ectoparasitic diseases, ie, scabies, head lice and body lice, and bed bugs. As they all are not reportable infectious diseases, hard

data are lacking. However, those 4 ectoparasitic diseases are very prevalent worldwide. Details regarding involved vulnerable populations will be given such as in nursing home residents, homeless, people living in poor-resource countries. The burden of scabies, eg, impetigo and potential complications, as well as the capacity for lice and bed bugs to be disease vectors, will be summarized.

For improving ectoparasitic diagnosis, several clinical figures will be provided as well as elements of non-invasive procedures.

New clues in the control of head lice and scabies will include evidence for head-lice resistance to insecticides, the value of oral ivermectin as a mass drug administration in the community, what about resistance to acaricides, the potential of moxidectin as a new oral treatment for scabies.

Het genitale ulcus

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, tevens SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam

*Correspondentieadres
Prof. dr. H.J.C. de Vries
AMC
Afdeling Dermatologie
Meibergdreef 9
1100 DD Amsterdam
Telefoon: 020 5662582
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) die met ulcera gepaard gaan, komen veelvuldig voor in Nederland en België, en de incidentie wisselt sterk in de tijd. Zo is er op dit moment een syfilisepidemie gaande onder mannen die seks hebben met mannen (MSM, i.e. homo- en biseksuele mannen). Tot het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw daarentegen, kwam syfilis nauwelijks nog voor.¹ Chancroid is de laatste decennia niet meer gerapporteerd nadat in de zeventiger jaren van de vorige eeuw uitbraken in de Randstad zijn beschreven.² Verder zijn er aanwijzingen, dat in de westerse wereld het aantal anogenitale herpesinfecties veroorzaakt door herpes-simplexvirus type 1 de laatste decennia toeneemt.³

Soa's in het algemeen en ulceratieve soa's in het bijzonder hebben, vanwege de hogere kans op hiv-transmissie, een grote impact op de morbiditeit en mortaliteit wereldwijd.^{4,5} Ook kan een acute hiv-infectie gepaard gaan met genitale ulcera (figuur 1).



Figuur 1. Anogenitaal ulcus ten gevolge van een acute hiv-infectie (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).

Dit maakt de kans op transmissie extra groot vanwege de zeer hoge virale load in dit stadium in combinatie met de verbroken huidbarrière.⁶ In een recente studie uitgevoerd in een Parijse soa-polikliniek bleek 27% van de patiënten met een genitaal ulcus HIV seropositief.⁷ Bij de soa-polikliniek van de GGD Amsterdam werd in 2009 bij 223 bezoekers de diagnose vroege syfilis gesteld. In 203 van de gevallen ging het om MSM en in 53% van de gevallen was er sprake van een hiv-co-infectie.⁸

In veel gevallen is er bij een ulcus aan de externe genitalia sprake van inguinale lymfadenitis. Als het ulcus zich echter intravaginaal of in de anale regio bevindt kan inguinale lymfadenopathie afwezig zijn omdat de drainerende klieren van deze regionen merendeels in het kleine bekken liggen en niet door middel van uitwendig lichamenlijk onderzoek kunnen worden opgemerkt. Het onderwerp genitale ulcera is te veelomvattend om in zijn geheel te bespreken en dit stuk heeft geenszins de pretentie uitputtend te zijn.

ORZAKEN VAN HET GENITAAL ULCUS

Er zijn geen recente Nederlandse data voorhanden over de oorzaken en frequentie van genitale ulcera. In een prospectieve Parijse studie naar de etiologie van genitale ulcera onder 278 bezoekers, uitgevoerd bij een soa-polikliniek van een universiteitsziekenhuis, werden de volgende diagnoses gesteld: bij 35% van de bezoekers werd primaire syfilis als oorzaak vastgesteld, bij 27% genitale herpes, bij 3% chancroid, bij 1% lymfogranuloma venereum (LGV), bij 5% niet nader omschreven andere infecties en bij 32% werd geen infectieuze oorzaak gevonden.⁷ In een Indiase studie onder 277 bezoekers van twee soa-poliklinieken die zich presenteerden met een genitaal ulcus werd een vergelijkbaar percentage genitale herpes (26%) en ulcera zonder infectieuze oorzaak (34%) gevonden.⁹ Hier werd echter bij 23% chancroid en in 10% primaire syfilis vastgesteld. Daarnaast was bij 7% van de personen met een genitaal ulcus sprake van meerdere verwekkers tegelijkertijd (in 5% ging het hierbij om genitale herpes plus chancroid of syfilis). In een eerdere studie uitgevoerd in New York werd in 23% van de onderzochte genitale ulcera meer dan 1 verwekker aangetoond.⁹ Op basis van deze bevindingen is het advies bij de presentatie van een genitaal ulcus, meerdere diagnoses op basis van de lokale epidemiologie in overweging te nemen en uit te sluiten. Omdat er in een derde van de gevallen geen soa wordt gevonden, is daarnaast een goede kennis van

de niet-infectieuze oorzaken van genitale ulcera een vereiste.

SYFILIS EN HERPES GENITALIS

Op basis van epidemiologische gegevens wordt het in Nederland en België van belang geacht syfilis en herpes genitalis uit te sluiten bij elke patiënt met een genitaal ulcus. Relevante vragen die genitale herpes aannemelijker kunnen maken zijn of er eerdere episoden van ulcera hebben plaatsgevonden en of er sprake is van prodromale verschijnselen (jeuk, tinteling, branderige sensaties op dezelfde locatie en voorafgaand aan het ontstaan van de ulcera). Verder dient naast de medische voorgeschiedenis, de seksuele voorkeur, het risicogedrag en eerdere klachten passend bij een soa te worden uitgevraagd. Een reisanamnese van de afgelopen drie maanden is noodzakelijk indien er een vermoeden bestaat op een import-soa.

Als er bij lichamelijk onderzoek intacte blaasjes worden gevonden of als er sprake is van een verhaal van blaasjes dient als eerste te worden gedacht aan genitale herpes (figuur 2). Echter ook in die gevallen is diagnostiek naar syfilis geïndiceerd vanwege de mogelijkheid van een bijkomende *T. pallidum*-infectie. Bij MSM met genitale ulcera en/of de aanwezigheid van inguinale bubo's dient ook aan LGV te worden gedacht (figuur 3). Goede diagnostiek staat of valt met een schoon ulcus. Van belang is dat de wond vrij is van necrotisch materiaal en bloedresten omdat deze het donkerveldonderzoek waardeeloos maken en bij *Nucleic Acid Amplification Tests* (NAAT)-onderzoek inhibitie veroorzaken. Ulcera kan men schoonmaken met droge gazen of gazen gedrenkt in fysiologische zoutoplossing.

Donkerveldmicroscopie stelt de behandelaar in staat om via directe diagnostiek syfilis aan te tonen. Hiermee kan bij een positieve bevinding de patiënt al tijdens het eerste consult worden behandeld. Vanuit het oogpunt van de publieke gezondheid is donkerveldmicroscopie daarmee een welkom diagnosticum omdat hiermee de verdere transmissie op de kortst mogelijke termijn is te voorkomen. Het giemsapreparaat (tzancktest) voor de sneldiagnostiek van genitale herpes is obsoleet vanwege de lage sensitiviteit.¹⁰ Een optie voor directe HSV-detectie is het aantonen van virus met behulp van fluorescentie gelabelde antistoffen (immunofluorescentie) op ulcusbodemuistrijkjes of een *Enzym Immuno Assays* (EIA). Deze directe diagnostiek is niet HSV-type specifiek en vanwege de matige sensitiviteit is confirmatie met behulp van NAAT noodzakelijk. In de laatste jaren is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van NAAT voor een aantal infectieuze verwekkers die genitale ulcera kunnen veroorzaken zoals; herpes simplex virus -1 en -2, *T. pallidum*, *H. ducreyi* en *C. trachomatis* genovar LGV.¹¹⁻¹³ NAAT kan voor elk agens apart worden uitgevoerd maar ook efficiënter als multiplex assay.¹⁴ Al deze NAAT-assays zijn beschikbaar voor routine diagnostiek. Vooral nog vinden deze bepalingen alleen plaats bij gespecialiseerde laboratoria zoals



Figuur 2. Genitale herpes primo infectie (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).



Figuur 3. Inguinale lymphogranuloma venereum met genitale ulceratie (a) en bubo-formatie (b) (bron afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam).

het streeklaboratorium van de GGD Amsterdam. De techniek is echter openbaar en op elk laboratorium met de mogelijkheid tot moleculaire diagnostiek toepasbaar.

Bij elk genitaal ulcus dient syfilis te worden uitgesloten met behulp van serologische diagnostiek, ook indien NAAT op *T. pallidum* plaatsvindt (figuur 4). Standaard vindt eerst screenend onderzoek op treponemale antistoffen (TPPA, FTA of EIA) plaats. Bij een positieve bevinding wordt de uitslag geconfirmeerd met een non-treponemale antistof test (RPR of VDRL). Indien de eerste serologische bepaling negatief is, wordt de test na drie tot twaalf weken herhaald, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus, vanwege een mogelijke late seroconversie.

Elk genitaal ulcus met de verdenking van een soa rechtvaardigt een hiv-test. Vanwege de mogelijke *window fase* en een verlate seroconversie geldt ook hier het advies bij een eerste negatieve uitslag de hiv-test te herhalen na twaalf weken, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus.

ANDERE SEKSUEEL OVERDRAAGBARE OORZAKEN

Indien de patiënt seksueel contact in een endemisch gebied heeft gehad dient rekening te worden gehouden met import-soa zoals chancroïd en granuloma inguinale. Chancroïd wordt veroorzaakt door de bacterie *H. ducreyi*.⁵ Zuidoost Azië en Afrika zijn de belangrijkste endemische gebieden. De incidentie van chancroïd neemt af. Binnen twee weken na besmetting ontwikkelen zich een of meerdere genitale ulcera die gekenmerkt worden door rafelige en soms ondermijnde randen. De diagnose is waarschijnlijk bij pijnlijke genitale ulcera en gevoelige suppuratieve inguinale lymfadenopathie. Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats door middel van NAAT. Er zijn diverse in house ontwikkelde moleculaire testen voor het aantonen van *H. ducreyi* voorhanden. Voor de behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, ceftriaxon en ciprofloxacine. Bij een vermoeden op chancroïd is verwijzing naar een soa ter zake deskundige dermatoloog gewenst. Granuloma inguinale (ook



Figuur 4. Primaire syfilis (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).

bekend als donovanosis en granuloma venereum) is de andere import-soa, veroorzaakt door *Klebsiella granulomatis*.¹⁶ De aandoening is endemisch in tropische landen zoals India, Papoea Nieuw Guinea, de Caraïben, centraal Australië en Zuid-Afrika. Echter in al deze gebieden is sprake van een sterke afname in de incidentie en granuloma inguinale kan wereldwijd nu als een zeldzame aandoening worden gezien. Het wordt gekenmerkt door pijnlijke, langzaam progressieve ulceratieve laesies op de genitalia of het perineum, veelal zonder regionale lymfadenopathie. De incubatieperiode is ongeveer vijftig dagen. Ook subcutane granulomen kunnen optreden. Voor diagnostiek wordt meestal gebruikgemaakt van ulcusuitstrijken of weefselbiopten waarin lichtmicroscopisch donovanlichaampjes zijn aan te tonen als donkergekleurde gramnegatieve inclusies van mononucleaire cellen. Kweekmethoden zijn niet routinematig beschikbaar. Er zijn *in house*-NAAT ontwikkeld (Mackay, 2006).¹⁷ Deze zijn echter, voor zover bekend, niet beschikbaar binnen Nederland of België. Voor behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, co-trimoxazol en doxycycline.

Tabel 1. Meest voorkomende oorzaken van een genitaal ulcus.

Seksueel overdraagbare infecties	Niet-seksueel overdraagbare oorzaken
Endemisch voorkomend syfilis, stadium I genitale herpes lymfogranuloma venereum inguinale acute hiv	aftose erosieve balanitis furunculosen herpes zoster carcinoom 'fixed drug eruption'
Non-endemisch voorkomend chancroïd granuloma inguinale lymphogranuloma venereum (LGV)	morbus Behçet chronisch inflammatoire darmziekten erythema exsudativum multiforme stevens-johnsonsyndroom tuberculose amoëbe ulceraties

NIET-SEKSUEEL OVERDRAAGBARE OORZAKEN

Naast alle infectieuze en seksueel overdraagbare oorzaken voor genitale ulcera is er een scala aan niet-soa-gerelateerde huidziekten die gepaard gaan met ulcera in het anogenitale gebied zoals: aftose, erosieve balanitis, furunculosen, herpes zoster, carcinoom, *fixed drug eruption*, morbus Behçet, chronisch inflammatoire darmziekten, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom, tuberculose en amoebe ulceraties.

AANVULLEND KLINISCH BELEID BIJ GENITALE ULCERA EN INGUINALE LYMFADENITIS

Bij de aanwezigheid van fluctuerende bubo's kan de inhoud in een injectiespuit worden geaspireerd via een dikke holle naald. Het verkregen purulente monster kan worden gebruikt voor direct lichtmicroscopische diagnostiek, kweek of NAAT. De sensitiviteit van NAAT is echter laag wanneer toegepast op bubo aspiraats vanwege de hoeveelheid necrotisch materiaal en proteolytische enzymen die de polymerase reactie inhiberen.¹⁸

Een verwijzing naar een soa ter zake deskundig dermatoloog is aan te bevelen indien er een verdenking bestaat op import-soa, LGV of een mogelijke dermatologische (niet infectieuze) oorzaak.

De meeste antibiotica beïnvloeden de diagnostiek van soa's negatief. Zo kan door de voortijdige behandeling van een vroeg incuberende syfilisinfectie de serologie negatief blijven (i.e. syfilis decapité). Daarom is bij elk genitaal ulcus gerichte diagnostiek geïndiceerd alvorens antibiotische therapie te starten.

TAKE HOME MESSAGES

- Bij een patiënt met een genitaal ulcus moeten altijd seksueel overdraagbare infecties, inclusief hiv, worden uitgesloten middels laboratoriumdiagnostiek.
- In Nederland en België zijn syfilis, herpes en lymfogranuloma venereum de meest voorkomende ulceratieve seksueel overdraagbare infecties.
- Bij een derde van de patiënten met een genitaal ulcus is er sprake van een niet-infectieuze oorzaak.

LITERATUUR

1. Fennema JS, Cairo I, Coutinho RA. Substantial increase in gonorrhea and syphilis among clients of Amsterdam Sexually Transmitted Diseases Clinic. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:602-3.
2. Nayyar KC, Stolz E, Michel MF. Rising incidence of chancroid in Rotterdam. *Epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects.* *Br J Vener Dis* 1979;55:439-41.
3. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85:416-9.
4. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-8.
5. Serwadda D, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2003;188:1492-7.
6. Oosten HE van, Damen M, Vries HJ de. Symptomatic primary HIV infection in a 49-year-old man who has sex with men: beware of the window phase. *Euro Surveill* 2009;14:(48).
7. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouere S, et al. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010;37:153-8.
8. Health Service Amsterdam STI outpatient clinic. Year report 2009: Health Service Amsterdam.
9. Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, et al. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999;26:55-62.
10. Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22:1-10.
11. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010;48:497-502.
12. Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, Dam AP van, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1233-6.
13. Morre SA, Ouburg S, Agtmael MA van, Vries HJ de. *Lymphogranuloma venereum* diagnostics: from culture to real-time quadruplex polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2008;84:252-3.
14. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001;39:601-5.
15. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Vall-Mayans M, Moi H. European guideline for the management of chancroid, 2011. *Int J STD AIDS* 2011;22:241-4.
16. O'Farrell N, Moi H, Board IWESgE. European guideline for the management of donovanosis, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21:609-10.
17. Mackay IM, Harnett G, Jeffreys N, et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1431-8.
18. Vrieze NH de, Vries HJ de. *Lymphogranuloma venereum* among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:697-704.

SAMENVATTING

Ziekten die met genitale ulcera gepaard gaan, kennen een grote klinische variabiliteit die elkaar deels overlappen. Mogelijke oorzaken zijn genitale herpes, syfilis (stadium 1), en lymphogranuloma venereum; alle drie aandoeningen die in Nederland en België endemisch voorkomen. Ook een acute hiv-infectie kan gepaard gaan met genitale ulcera. Dit maakt diagnostiek alleen op basis van de presentatie zonder aanvullende laboratoriumconfirmatietesten onbetrouwbaar. Nauwkeurige inspectie van de huid en slijmvliezen rond en in de genitalia, de anus en de mond op defecten, erosies en/of ragaden is noodzakelijk, naast inspectie van de overige huid. Vooral dient men bedacht te zijn op roseolen passend bij syfilis stadium 2, en schietschijflaesies (erythema exsudativum multiforme) die kunnen wijzen op genitale herpes. Naast endemische oorzaken voor genitale ulcera moet men bij een positieve reisanamnese bedacht zijn op zogenoemde 'import'-soa zoals chancroïd en granuloma inguinale. Als laatste kunnen genitale ulcera veroorzaakt worden door een scala aan niet-infectieuze oorzaken zoals: aftose, erosieve balanitis, furunculosen, herpes zoster, carcinoom, fixed drug eruption, morbus Behçet, chronisch inflammatoire darmziekten, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom, tuberculose en amoëbe ulceraties. In dit artikel worden de meest gevonden oorzaken toegelicht aan de hand van de klinische presentatie en de vereiste diagnostiek.

TREFWOORDEN

genitaal ulcus – syfilis – herpes genitalis – chancroïd – lymphogranuloma venereum

SUMMARY

Diseases associated with genital ulcers, have a large clinical variability and can partly overlap each other. Possible causes include genital herpes, syphilis (stage 1) and lymphogranuloma venereum; all three endemically prevalent disorders in the Netherlands and Belgium. Moreover, acute hiv infection can also cause genital ulceration. This makes a definite diagnosis, based on the clinical presentation only, without further laboratory confirmation unreliable. Careful inspection of the skin and mucous membranes, in and around the genitalia, anus and mouth is necessary, in addition to inspection of the remaining skin. The presence of roseoles is suggestive for secondary stage syphilis. Target lesions (erythema multiforme) may indicate genital herpes. Besides endemic causes of genital ulcers, in patients with a positive travel history one should be alert for the so-called "import" STI's such as chancroid and granuloma inguinale. Finally, genital ulcers may be caused by a wide range of non-infectious causes such as: aftosis, erosive balanitis, furunculosis, herpes zoster, carcinoma, "fixed drug reaction," Bechet's disease, chronic inflammatory bowel diseases, erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, tuberculosis and amoebic ulceration. In this article, the most common causes will be discussed on the basis of the clinical presentation and the required diagnostics.

KEYWORDS

genital ulcers – syphilis – genital herpes – chancroid – lymphogranuloma venereum

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Huid, haren en hiv-infectie

C.J.G. Sanders

Dermatoloog

Correspondentieadres:

C.J.G. (Koos) Sanders

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl

EPIDEMIOLOGIE

Humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1)-infectie wordt veroorzaakt door een retrovirus, een groep ribonucleïnezuur (RNA)-virussen die gebruikma-

ken van het enzym reverse transcriptase om hun genetische informatie in het gastheer-DNA te kunnen incorporeren.¹ Hiv-1 wordt voornamelijk overgedragen van mens op mens door middel van geïnfecteerd bloed, vaginaal vocht, sperma of borstvoeding. De ziekteverschijnselen die hiv-1-infectie mede kan veroorzaken, en die als eerste werden beschreven, waren onder andere *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) pneumonie en kaposisarcroom (KS).^{2,3} Deze eerste groep patiënten die in 1981 werd beschreven bestond uit homoseksuele mannen en later bleek dat ook regelmatige bloedtransfusie bij onder andere patiënten met hemofilie, intraveneus drugsgebruik en heteroseksueel contact risicofactoren waren voor hiv-1-infectie. De hiv-1-pandemie is in de afgelopen 35 jaar wereldwijd sterk uitgebreid en

zorgt nog steeds voor grootschalige morbiditeit en mortaliteit. Volgens de schattingen van UNAIDS zijn er sinds de start van de hiv-epidemie 78 miljoen mensen geïnfecteerd geraakt en zijn er 35 miljoen overleden.⁴ In 2015 zijn er wereldwijd naar schatting 36 miljoen mensen die leven met hiv-1-infectie waarvan er 17 miljoen antiretrovirale therapie (ART) gebruiken. Dit heeft er mede voor gezorgd dat er in 2015 minder mensen overleden aan acquired immunodeficiency syndrome (aids)-gerelateerde ziekten dan bijvoorbeeld in 2010, namelijk ruim 1 miljoen. Wel is het nog steeds zorgwekkend dat het aantal nieuwe mensen dat wordt geïnfecteerd met hiv-1 minder sterk daalt en met ruim 2 miljoen geïnfecteerden wereldwijd nog steeds heel aanzienlijk is.⁴ Er zijn grote geografische verschillen in hiv-1-prevalentie, waarbij de meerderheid van de mensen met hiv-1-infectie leeft in sub-Sahara Afrika en vooral in het oostelijke en zuidelijk deel. Hier zijn ook meer vrouwen geïnfecteerd dan mannen en bijna de helft van het aantal nieuwe hiv-1-infecties komt voor in dit deel van het continent. De overdracht van hiv-1 in oost en zuidelijk sub-Sahara Afrika is, na een sterke daling van de moeder-op-kindtransmissie, vooral door heteroseksueel contact waarbij sekswerkers en grote leeftijdsverschillen tussen partners belangrijke risicofactoren zijn.^{4,5} Elders zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM) en mensen die intraveneus drugs gebruiken belangrijke risicogroepen.^{6,7}

PREVENTIE

De preventie van hiv-1-infectie heeft velerlei facetten en was er initieel op gericht om de bloedvoorziening veilig te maken door middel van screening van bloeddonaties en donoren en voor IV-drugsgebruikers het aanbieden van spuitruilprogramma's.⁵

Seksuele transmissie van hiv-1 wordt onder andere beperkt door het aantal seksuele partners te minderen en barrièremethoden te gebruiken zoals het mannen- of het vrouwencondoom. Ook medische circumcisie bij mannen is een effectieve methode gebleken waarbij in diverse populaties een reductie van de hiv-incidentie met 50% werd gevonden. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) adviseert landen in oostelijk en zuidelijk Afrika om mannelijk (jong)-volwassenen medische circumcisie als hiv-1-preventiemiddel aan te bieden, maar altijd met counseling over seksueel risicogedrag en preventie.⁸ Recent is er ook veel aandacht voor 'behandeling als preventie'.⁹ Mensen met hiv-1-infectie die antiretrovirale therapie gebruiken krijgen meestal, na verloop van tijd, een ondetecteerbare virale load en in dat geval is het risico op overdracht van hiv-1 door middel van seksueel contact verwaarloosbaar klein. Ook zijn er sterke aanwijzingen dat het gebruik van antiretrovirale middelen voorafgaand aan een risicovol seksueel contact sterk bijdraagt aan het verminderen van hiv-1-transmissie. Deze pre-exposure profylaxe is een interessante methode om het risico op hiv-1-transmissie te beperken en er wordt in

diverse populaties onderzoek gedaan om te bepalen op welke manier deze methode het best kan worden ingezet, zowel voor individuele bescherming en om de hiv-1-incidentie terug te dringen.⁵

BEHANDELING

In 1996 kwamen er meerdere antiretrovirale middelen ter beschikking voor therapie en dat heeft in de afgelopen twintig jaren gezorgd voor een indrukwekkende verbetering van de mortaliteit en morbiditeit van mensen met hiv-1-infectie.¹⁰ Nu is er niet langer sprake van een langzaam voortschrijdende en dodelijk ziekte maar van een chronische infectie die met levenslange medicatie onder controle kan worden gehouden. De immunosuppressie, die door hiv-1-infectie wordt veroorzaakt, wordt vooral duidelijk in de verlaging van het aantal CD4+-T-lymfocyten in het perifere bloed. Door ART treedt er een langzaam herstel op van deze lymfopenie maar zal er geen restloos herstel van de immunosuppressie optreden. Vanwege het hoog ingeschatte risico op bijwerkingen was het advies om pas te starten met deze antiretrovirale medicatie indien er al duidelijk sprake was van immunosuppressie en het CD4-aantal < 200/ml.¹⁰ Naar mate men meer langetermijnervaring kreeg met deze medicatie en uit studies duidelijk werd, dat sterftecijfer en morbiditeit daalde bij mensen met hiv-1-infectie die zonder uitstel direct therapie kregen aangeboden, gaf de WHO vorig jaar het advies om de behandeling direct te starten bij elke patiënt met hiv-1-infectie.¹¹

Op dit moment is er slechts één patiënt die definitief is genezen van zijn hiv-1-infectie na het ontvangen van een beenmergtransplantatie voor de behandeling van zijn leukemie met donorcellen met een delta-32-mutatie in het CCR-5-gen.¹² Deze mutatie maakt deze cellen resistent tegen infectie met hiv-1 en na een tweede gift van deze donorcellen werd in zijn bloed en diverse weefsels geen hiv-1 meer aangetoond. Hij kon zijn antiretrovirale medicatie staken en sindsdien zijn er geen hiv-1-partikels meer gevonden in zijn lichaam. Het is tot op heden nog niet gelukt om dit buitengewone resultaat te bereiken bij andere patiënten die, bijvoorbeeld een stamceltransplantatie nodig hadden of die heel langdurig een niet-detecteerbare virale load hadden.¹²

Het vooruitzicht op een vaccin tegen hiv-1-infectie is niet heel gunstig voor de korte termijn.¹³

HIV EN HUIDZIEKTEN

Het spectrum van huid- en haarziekten bij mensen met hiv-1-infectie is breed en kan worden ingedeeld in virale infecties, bacteriële infecties, infestaties, schimmel- of gistinfecties, inflammatoire aandoeningen, maligniteiten en geneesmiddelenreacties. Voordat er effectieve hiv-1-medicatie ter beschikking was en veel patiënten met hiv-1-infectie zich presenteerden met ernstige immunodeficiënties, kwamen huidziekten frequent voor en had meer dan 95% een of meerdere huidaandoeningen in het

verloop van de infectie.¹⁴ Omdat het aantal mensen met nieuwe hiv-1-infecties in de wereld nog niet heel sterk terugloopt en de gezondheidszorgcapaciteit vaak onvoldoende is, is er behoefte aan gedege-richtlijnen voor het verstrekken van zorg voor huidaan- doeningen. Helaas zijn deze richtlijnen nog niet voorhanden en is het belangrijk om deze wel te gaan ontwikkelen.¹⁵ De verbetering van de zorg, de antiretrovirale therapie en het actieve hiv-1-testbeleid in Nederland hebben er mede toe geleid dat patiënten met hiv-1-infectie in een veel vroeger stadium van de ziekte worden opgespoord en behandeld en dat extreme immuundeficiënties met hun begeleidende huidproblemen veel minder vaak worden gezien.¹⁶

De rol van de dermatoloog in Nederland bij mensen met hiv-1-infectie is vooral herkenning van symptomen die vroeg in de hiv-infectie optreden zoals exanthenen of orale ulcera die kunnen wijzen op een acute hiv-1-infectie. De dermatoloog, als specialist op het gebied van seksueel overdraagbare aandoeningen en seksueel risicogedrag, is bij uitstek in staat om huid- en slijmvliesaandoeningen die kunnen wijzen op een soa, zoals hiv-1, in hun differentiele diagnose op te nemen en aanvullend onderzoek in te zetten. Dit is belangrijk omdat vroegdiagnostiek van mensen met hiv-1-infectie aan hen de kans geeft om op korte termijn te starten met ART die verdergaande beschadiging van het immuunsysteem kan voorkomen en bijvoorbeeld het herstel van CD4+-T-celdepletie kan bevorderen.^{16,17} Daarnaast is het zinvol om een vroegtijdige diagnose te stellen zodat mensen counseling krijgen over hun risicogedrag, beschermingsmaatregelen kunnen worden besproken en partners op de hoogte kunnen worden gesteld waardoor verdere verspreiding van hiv-1-infectie kan worden voorkomen.¹⁷

Er bestaan wereldwijd, landelijk en ook op regionaal niveau soms grote verschillen in welke groepen mensen of welk risicogedrag het grootste risico geeft op transmissie van hiv-1-infectie. In Nederland lopen vooral mannen die seks hebben met mannen een groter risico terwijl elders bijvoorbeeld IV-drugsgebruik en het delen van besmette naalden leidt tot een plotselinge uitbraak van hiv-1-infectie.^{7,6} Dit maakt duidelijk dat bij een klinische verdenking over risicogedrag dit moet worden besproken bij elke individuele patiënt.

Natuurlijk hebben patiënten met hiv-1-infectie ook nog steeds zorg nodig voor veel voorkomende huidproblemen zoals seborroïsch eczeem, psoriasis, xerosis cutis, herpes-simplexvirus (HSV) en varicella-zostervirusinfecties, geneesmiddelreacties, en regelmatig voorkomende problemen zoals KS en anale intraepitheliale neoplasie (tabel 1).

Seborroïsch eczeem is een veel voorkomende aandoening in de algemene populatie maar ook patiënten met hiv-1-infectie die onder controle zijn met een ondetecteerbare virale load en CD4+-T-cellen in de hogere regionen zullen episodes doormaken met

seborroïsch eczeem. Klinisch zien we ook regelmatig de combinatie van seborroïsch eczeem met psoriasismanifestaties en, indien dat het geval is, dan is het zinvol om aan een mogelijk onderliggende hiv-1-infectie te denken.^{14,18} Meestal zijn het patiënten met typische psoriasis plaques op de strekzijde van de extremiteiten die daarnaast ook omschreven erythemateuze patches ontwikkelen met vette schilfering op typisch seborroïsche plaatsen zoals, behaarde hoofd, wenkbrauwen, nasolabiale plooien, presternaal en grotere plooien zoals axillae en liezen. Histologisch onderzoek van deze huidafwijkingen toont meestal meer een eczeembeeld dan psoriasisafwijkingen. De behandeling is met topicale imidazolderivaten, glucocorticosteroiden, pimecrolimus of tacrolimus. Ernstige sebopsoriasis kan worden behandeld met smalspectrum UVB-therapie.¹⁸

HSV-infecties kunnen, bij patiënten met tevens een hiv-1-infectie, langer persisteren, grotere huidulcera veroorzaken en zorgen voor frequentere recidieven. Door de destructie van de epitheelbarrière werd aangenomen dat HSV-infecties ook zouden bijdragen aan verdere verspreiding van hiv-1 en dat onderdrukking van HSV-infecties door middel van virostatica zou leiden tot een afname van de hiv-1-incidentie. In groots opgezette interventiestudies in landen met een hoge hiv-1-prevalentie werd wel een afname gezien van incidentie HSV-2-infecties maar geen beschermend effect gezien op nieuwe hiv-1-infecties.¹⁹

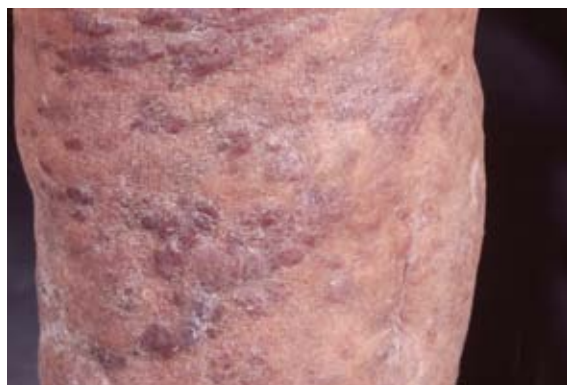
Voor de individuele patiënt met hiv-1-infectie blijft het natuurlijk wel belangrijk om HSV-infectie en reactivatie, met mogelijk bijkomende epitheeldefecten, zo goed mogelijk onder controle te houden. Soms is daarvoor langdurige onderhoudstherapie nodig. Acyclovir en andere nucleoside analogen kunnen goed een HSV-infectie onderdrukken maar er is een toegenomen risico op het ontstaan van resistentie van HSV tegen deze middelen vooral onder immunocompromitteerde patiënten.²⁰

Patiënten met hiv-1-infectie hebben een groter risico op geneesmiddelreacties op bijvoorbeeld veel gebruikte antibiotica zoals cotrimoxazol maar ook op antiretrovirale medicatie. Zo kregen patiënten die werden behandeld met een nucleoside reverse transcriptase (NRTI) abacavir in 5-8% van de gevallen een geneesmiddelenreactie met koorts, exantheem, maag-darmklachten in de eerste weken van behandeling.²¹ Er werd een duidelijke relatie gevonden met het HLA-B*5701-eiwit dat abacavir bindt en samen een eiwitcomplex vormt dat als lichaamsvreemd wordt opgemerkt en een auto-immunreactie induceert door geactiveerde CD8+-T-cellen. Hiermee werd abacavir het eerste geneesmiddel waarvoor genotypering van HLA-antigenen noodzakelijk was voordat het veilig aan patiënten met hiv-1-infectie kon worden gegeven. Hierdoor en ook doordat het scala aan antiretrovirale middelen is toegenomen zijn er tegenwoordig minder ernstige geneesmiddelenreacties te verwachten met ART.^{21,22}

Tabel 1. Huidaandoeningen die regelmatig voorkomen bij patiënten met hiv-1-infectie in Nederland.

<p>Inflammatoire aandoeningen Exantheem bij acute hiv-1-infectie Seborroïsch eczeem Psoriasis Atopische dermatitis, regelmatig in combinatie met xerosis cutis Eosinofiele folliculitis en prurigo papulosa</p> <p>Geneesmiddelgerelateerde reacties</p> <p>Neoplasië Kaposi-sarcoom Anale intraepitheliale neoplasië en anuscarcinoom</p> <p>Infecties Bacterieel Viraal (bijv herpes-simplexvirusinfectie, herpes zoster, orale harige leukoplakie, mollusca contagiosa), Schimmel (cryptococcosis, histoplasmosis, orale candidiasis)</p>
--

KS was de eerste neoplasië die werd geassocieerd met hiv-1-infectie en het KS-herpesvirus (ook wel HHV-8) is een noodzakelijke factor voor de ontwikkeling van dit sarcoom.^{3,23} Het is een ziekte die de diagnose aids rechtvaardigt en door het gebruik van ART is de prevalentie van KS afgenomen. Het is echter ook duidelijk dat ondanks adequate controle van de hiv-1-infectie met ondetecteerbare virale load en hoge CD4+-T-cellen er nog steeds persisterende huid- en slijmvliesafwijkingen van KS kunnen persisteren.²⁴



Figuur 1. Kaposi-sarcoom met geïndureerde plaques en nodi bij patiënt met hiv-1-infectie.

KS kenmerkt zich door gepigmenteerde papels en plaques die soms de huidlijnen volgen of rood-livide plaques met uitgesproken stevig geïndureerd oedeem (figuur 1). Ook hier kan de dermatoloog in Nederland weer een belangrijke rol spelen door met zijn klinisch observatievermogen dit soort, soms subtiele kenmerken van KS te herkennen en aanvullende diagnostiek in te zetten.²⁵ De behandeling van hiv-geassocieerd KS is niet een-

duidelijk maar meestal wordt eerst de respons afge wacht van ART. Indien deze respons onvoldoende is en er sprake is van ernstige of progressieve uitbreiding van KS dan wordt meestal therapie met liposomaal doxorubicin, liposomaal daunorubicin, of paclitaxel overwogen.²⁶ Recent werd een associatie beschreven tussen het gebruik van renineangiotensine inhibitors, vooral ACE-inhibitors of angiotensine-II-receptorblokkers, en het ontwikkelen van klassiek KS. Deze medicatie zou bijdragen aan het ontstaan van KS door hun immuunmodulerende effect of door hun angiogenetische werking. Of deze associatie terecht wordt vermeld en of dit ook geldt voor hiv-geassocieerd KS is nu nog niet duidelijk.²⁷

ORALE HARIGE LEUKOPLAKIE

Wereldwijd zijn meer dan 90% van alle volwassenen geïnfecteerd met het Epstein-Barr virus (EBV). Deze infectie wordt meestal opgelopen in de kindertijd, adolescentie of op jongvolwassen leeftijd en voornamelijk door oraal-oraal contact overgedragen. In patiënten met een immuundeficiëntie kan een primo-infectie met EBV fataal zijn maar vaker zien we dat bij patiënten met hiv-1-infectie de reactivatie van EBV-infectie zich manifesteert aan de orale mucosa door orale harige leukoplakie.²⁸ Een ruwe witte plaque is meestal zichtbaar aan de laterale tongrand en deze is niet af te schrapen. De plaque is meestal asymptomatisch en behoeft geen behandeling maar dient dus als indicator voor een mogelijk onderliggende hiv-1-infectie.

ANALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE/ANUSCARCINOOM

Het anuscarcinoom (figuur 2) is een zeldzame neoplasië en na een sterke stijging van de incidentie tussen 1989 en 2006 lijkt er nu een afvlakking van de incidentie op te treden.^{29,30}

Het plaveiselcelcarcinoom van de anus is sterk geassocieerd met humaan papillomavirus (HPV)-16-infectie en hiv-1-infectie is een belangrijke risicofactor. MSM zijn bijna allemaal geïnfecteerd met een HPV-subtype en de belangrijkste risicofactor voor



Figuur 2. Anuscarcinoom bij patiënt met hiv-1-infectie.

het ontstaan van een anuscarcinoom is een persisterende infectie met hoogrisico-HPV-subtypen. Hooggradige anale intraepitheliale neoplasie is de voorloper van het anuscarcinoom maar het is onduidelijk hoe vaak er progressie of regressie van dit stadium optreedt.³¹ Er bestaat geen consensus over de screeningsmethode of frequentie voor MSM met hiv-1-infectie op het ontwikkelen van anale intraepitheliale neoplasie of anuscarcinoom.³¹

In een gerandomiseerde trial onder MSM die hiv-1-geïnfecteerd waren werden drie behandelingsmodaliteiten vergeleken van anale intraepitheliale neoplasie, namelijk gedurende zestien weken topicale imiquimod (drie applicaties/week), topicale fluorouracil crème (twee applicaties/week), en maandelijks elektrocoagulatie.³² Hierin werden responspercentages gevonden van 17% voor topicale fluorouracil crème tot 39% voor elektrocoagulatie. Helaas werd er ook een fors aantal recidieven gezien die varieerden van 58% tot 71% na 72 weken. Daarom lijkt regelmatige follow-up noodzakelijk en is het zinvol om op de eerste plaats geen schade te berokkenen en indien geïndiceerd een roterend therapie schema toe te passen met onder andere de hierboven genoemde interventies.

Wat de precieze rol kan zijn van HPV vaccinatie in behandeling en vooral preventie van anale intraepitheliale neoplasie of anuscarcinoom in MSM met hiv-1-infectie is nog onduidelijk.³²

HAARAFWIJKINGEN EN HIV-1-INFECTIE

Er zijn patiënten beschreven met alopecia universalis en alopecia areata bij hiv-1-infectie maar er lijkt geen sterke relatie te bestaan.³³

Er wordt sporadisch melding gemaakt van alopecia van het behaarde hoofd die geassocieerd is met het gebruik van ART en dan met name de protease inhibitor, indinavir, en de nucleoside reverse-transcriptaseremmer lamivudine. De mediane duur van medicatiegebruik tot aan ontstaan van alopecia was 2,5 maand en het staken van medicatie gaf soms verbetering.³⁴

Voor het beschikbaar komen van ART ontwikkelden patiënten met hiv-1-infectie regelmatig diepe immuundeficiënties met opportunistische infecties en ernstige cachexie. In deze omstandigheden was er soms sprake van diffuse alopecia en het verlies van natuurlijke haarkrullen en verlies van pigmentatie.³⁵

LITERATUUR

1. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:877-83.
2. CDC. *Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles*. MMWR 1981;30:1-3.
3. CDC. *A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California*. MMWR 1982;31:305-7.
4. UNAIDS. *Global AIDS update 2016*. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>. Accessed August 15, 2016.
5. Piot P, Abdool Karim S, Hecht R, et al. *Defeating AIDS-advancing global health*. *Lancet* 2015;386:171-218.
6. Des Jarlais DC, Kerr T, Carrieric P, Feelemyera J, Arasteha K. *HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks*. *AIDS* 2016;30:815-25.
7. Ratmann O, Sighem A van, Bezemer D, et al. *Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention*. *Science Translational Medicine* 2016;8:1-12.
8. WHO. *Voluntary medical male circumcision for HIV prevention in 14 priority countries in East and Southern Africa*. <http://www.who.int/hiv/pub/malecircumcision/brief2016/en/>. Accessed August 15, 2016.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. *Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission*. *N Engl J Med* 2016 Jul 18 [Epub ahead of print].
10. Eholié SP, Badje A, Kouame GM, et al. *Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question*. *AIDS Res Ther* 2016;13:27.
11. World Health Organization. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV*. ISBN 978 92 4 150956 5 (NLM classification: WC 503.2). World Health Organization 2015.
12. Hütter G, Bodor J, Ledger S, et al. *CCR5 targeted cell therapy for HIV and prevention of viral escape*. *Viruses* 2015;7:4186-203.
13. Wang HB, Mo QH, Yang Z. *HIV vaccine research: The challenge and the way forward*. *J Immunol Res* 2015;2015:503978. doi: 10.1155/2015/503978.
14. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. *HIV-related skin diseases*. *Lancet*. 1996;348:659-63.
15. Paul S, Evans R, Maurer T, Muhe LM, Freeman EE. *Treatment of dermatological conditions associated with HIV/AIDS: The scarcity of guidance on a global scale*. *AIDS Res Treat* 2016;2016:3272483. doi: 10.1155/2016/3272483.

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

SAMENVATTING

Een hiv-infectie is een potentieel levensbedreigende infectie die zich de afgelopen decennia wereldwijd heeft verspreid. Er zijn nieuwe ontwikkelingen op het gebied van preventie en behandeling die kort zullen worden toegelicht. Verder worden in dit artikel enkele regelmatig voorkomende huid- en haaraandoeningen besproken die bij patiënten met hiv-infectie voorkomen en die belangrijk zijn voor de dermatoloog in België en Nederland.

TREFWOORDEN

huid – haren – hiv-infectie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

HIV infection is a potentially lethal infection that has spread worldwide to involve every continent. There have been new developments in prevention and treatment, and I will allude, briefly, to these. Furthermore, I will discuss several common skin and hair problems that may arise during infection with HIV and that are of importance to the practising dermatologist in Belgium and the Netherlands.

KEYWORDS

skin – hair – HIV infection

Dermatomycose

A.P.M. Lavrijsen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

A.P.M. Lavrijsen

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

Schimmelinfecties worden onderverdeeld in dermatomycosen, dit zijn oppervlakkige infecties die beperkt zijn tot de huid (inclusief haren en nagels) en de aangrenzende slijmvliezen, subcutane mycosen (meestal een gevolg van een directe inoculatie door trauma van schimmels die in de natuur voorkomen) en systemische mycosen waarbij ook andere organen zijn aangetast. Dermatomycosen van haren en nagels worden ook wel trichomycose of onychomycose genoemd. De schimmels die een dermatomycose kunnen veroorzaken kan men onderverdelen in dermatofyten, gisten zoals *Candida*- en *Malassezia*-soorten en non-dermatofyten (NDMs) zoals *Fusarium*, *Scopulariopsis* en *Aspergillus*. Een juiste diagnose met adequate behandeling van een dermatomycose is belangrijk omdat onvoldoende behandeling tot een chronische infectie met atypische klinische presentatie kan leiden.¹ Bovendien kunnen dermatomycosen een port d'entrée vormen voor bacteriën, wat kan leiden tot ernstige secundaire infecties van de huid zoals erysipelas.² Een infectie bij de immuungecompromiteerde gastheer kan diepere infecties in de dermis of systemische infecties veroorzaken.^{3,4} Een inadequate behandeling van een dermatomycose geeft bovendien risico's van verspreiding van de epidemie en de vorming van resistentie tegen antifungale middelen.² De meest recente epidemiologische gegevens over

het vóórkomen van dermatomycosen in Nederland zijn afkomstig van huisartsenregistraties (2003). De incidentie van dermatomycosen in de huisartsenpraktijk is gemiddeld 31 per 1000 patiënten per jaar. In bijna de helft van de gevallen gaat het om een schimmelinfectie aan de voeten. De diagnose wordt in Nederland het minst gesteld bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 14 jaar.⁵ In dit artikel worden enkele actuele onderdelen behandeld en wordt geen volledigheid nagestreefd.

TAXONOMIE EN NAAMGEVING

Het classificatiesysteem van schimmels is toe aan een nieuwe versie. Momenteel vinden veranderingen in de indeling en naamgeving van schimmels plaats. Een eerste aanzet hiertoe is gegeven in een tweetal internationale expert symposia gehouden in Amsterdam: One Fungus = One Name Symposium en het One Fungus = Which Name symposium. Dit heeft geresulteerd in de internationaal erkende *Code of Nomenclature of Algae, Fungi and Plants* (2013), waarbinnen nieuwe regels voor de naamgeving van schimmels zijn vastgelegd. Voordat deze code er was, werd toegestaan dat schimmels bekend stonden onder meerdere namen zoals verschillende namen voor ongeslachtelijke en seksuele morfologische stadia van een schimmel.⁶ Sommige schimmels zijn in het verleden meerdere malen beschreven onder verschillende namen zoals het geval is met *Candida albicans*.

De noodzaak tot veranderingen in de classificatie en naamgeving werd ook ingegeven door moleculair biologisch onderzoek van schimmels. Met behulp van dit type onderzoek werd enerzijds aangetoond dat schimmels die bekend waren onder verschil-

lende namen uiteindelijk genetisch identiek zijn en anderzijds dat traditionele soorten zeer heterogeen zijn.

Parallel hieraan, is er sprake van een aanzienlijke uitbreiding van het aantal klinisch relevante schimmels. Dit wordt vooral toegeschreven aan een toename van immuun gecompromitteerde patiënten, maar de toename van kennis verkregen met moleculair biologische technieken speelt hierbij ook een rol. De gewoonte om de naam van de schimmel te gebruiken als basis voor de naam van de nieuwe ziekte bleek steeds minder bruikbaar. Dit was de reden dat de International Society of *Human and Animal Mycology* (ISHAM) adviseert mycosen als volgt te benoemen: Ziekte A veroorzaakt door pathogeen B. Het gebruik van termen zoals fusariosis en trichosporonosis wordt dus ontmoedigd en vervangen door het gebruik van 'eumycetoma veroorzaakt door *Fusarium*-soorten' of 'gedissemineerde mycose veroorzaakt door *Trichosporon*-soorten'.⁷

Als nieuwe onderzoekstechnieken beschikbaar komen in de klinische praktijk, zullen klinici ook nieuwe soorten kunnen herkennen. Mycologen adviseren te wachten tot er op basis van voldoende data duidelijkheid en consensus is bereikt met betrekking tot de nieuw ontdekte schimmelsoorten en hun naam en plaats in het taxonomisch systeem. Vooral nog is het advies om zolang nieuw ontdekte soorten in de dagelijkse klinische praktijk niet verschillend blijken te zijn deze 'verwanten' samen te voegen als soorten 'complexen'.⁷

DERMATOMYCOSE VEROORZAAKT DOOR DERMATOFYTEN

De dermatomycosen veroorzaakt door dermatofytsoorten (species) zijn wereldwijd de meest voorkomende schimmelinfecties en worden ook wel tinea of dermatofytose genoemd. Moleculair onderzoek heeft tot resultaat gehad dat veel variëteiten die vroeger als aparte dermatofytsoorten werden beschouwd op dit moment bij andere soorten zijn ingedeeld,

Tabel 1. Antropofielen dermatofyten (gebaseerd op referentie 8).

Wereldwijde distributie
<i>Trichophyton rubrum</i>
voormalig <i>Trichophyton megninii</i> (Portugal, Spanje, Sardinië, Burundi)
voormalig <i>Trichophyton kanei</i> (Noord America, Europa, Afrika)
voormalig <i>Trichophyton krajdinii</i> (Noord America, Europa)
voormalig <i>Trichophyton raubitschekii</i> (Azie, Mediterranean region, Zuid Afrika, Zuid America)
<i>Trichophyton interdigitale</i>
<i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Microsporum audouinii</i>
Distributie in specifieke gebieden
<i>Trichophyton schönleinii</i> (Eurazië, Noord Afrika)
<i>Trichophyton violaceum</i> (Oost Europa, Noord Afrika, Centraal Amerika)
voormalig <i>Trichophyton gourvilii</i> (West en Centraal Afrika)
voormalig <i>Trichophyton soudanense</i> (Afrika)
voormalig <i>Trichophyton yaoundei</i> (Centraal en Zuidoost Afrika)
<i>Microsporum ferrugineum</i> (Azië, Oost Europa, Afrika)
<i>Trichophyton concentricum</i> (eilanden in de Stille Oceaan, Zuidoost Azië, Centraal Amerika)

zodat hun aantal beheersbaar is geworden (tabel 1 en 2).⁸ Omdat dermatofyten keratofiel zijn, beperkt de infectie zich tot het stratum corneum van de epidermis, in en rond de volledig gekeratijniseerde haarschacht en in de nagelplaat en het gekeratijniseerde nagelbed. Bij de gezonde populatie treedt er zelden een diep dermale of agressieve invasieve infecties op.⁹

Op basis van hun geslacht (genus) kunnen dermatofyten worden onderverdeeld in drie groepen: *Trichophyton*, *Microsporum* en *Epidermophyton*.² Op basis van hun wijze van overdracht, worden de dermatofyten ingedeeld als antropofiel, zoöfiel en geofiel (tabel 1 en 2). De antropofiele dermatofyten wor-

Tabel 2. Zoöfiele en geofiele dermatofyten (gebaseerd op referentie 8).

Zoöfiele dermatofyten (belangrijkste gastheer)	Geofiele dermatofyten
<i>Trichophyton erinacei</i> (egels)	<i>Trichophyton ajelloi</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (o.a. knaagdieren)	<i>Trichophyton eboreum</i>
<i>Trichophyton interdigitale</i> (o.a. knaagdieren)	<i>Trichophyton flavescens</i>
<i>Trichophyton simii</i> (apen)	<i>Trichophyton gloriae</i>
<i>Trichophyton equinum</i> (paarden)	<i>Trichophyton phaseoliforme</i>
<i>Trichophyton verrucosum</i> (o.a. vee)	<i>Trichophyton terrestre</i>
<i>Microsporum amazonicum</i> (ratten)	<i>Trichophyton thuringiense</i>
<i>Microsporum canis</i> (o.a. katten en honden)	<i>Trichophyton vanbreuseghemii</i>
<i>Microsporum gallinae</i> (uilen en andere vogels)	<i>Microsporum cookei</i>
<i>Microsporum nanum</i> (varkens)	<i>Microsporum fulvum</i>
<i>Microsporum persicolor</i> (woelmuizen en andere knaagdieren)	<i>Microsporum gypseum</i>
<i>Microsporum praecox</i> (paarden)	<i>Microsporum racemosum</i>

den overgebracht door menselijk contact, de zoöfiele dermatofyten zijn primair pathogeen voor dieren die voor de verspreiding zorgen en de geofiele dermatofyten leven als saprofyt in de grond en geven zelden een infectie bij de mens. Infecties veroorzaakt door dermatofyten worden meestal ingedeeld op basis van de plaats van de infectie en niet op basis van de dermatofytsort, zoals tinea capitis (hoofdhuid), tinea corporis (haarloze huid van het lichaam), tinea pedis (voet), tinea unguium (nagel), tinea manuum (handen), tinea inguinalis (liezen) en tinea barbae (baardstreek).¹⁰

Dermatofyten komen wereldwijd voor en geschat wordt dat 20%-25% van de wereldbevolking ten minste één soort dermatofytose heeft.¹¹ Het voorkomen van dermatofyten en dermatofytose in een bepaald gebied hangt af van klimaat (vaker in tropisch en subtropisch klimaat), milieu of sociaal-economische factoren, immigratie en toerisme, en heeft de neiging om na verloop van tijd te veranderen.¹¹ De meest voorkomende dermatofyten in Europa zijn *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* en *Trichophyton interdigitale*; in Azië en Australië, *Trichophyton rubrum* en *Trichophyton interdigitale*; in Afrika, *Microsporum audouinii* en *Trichophyton violaceum* en in Amerika *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* en *Trichophyton interdigitale*.¹² De meerderheid van dermatomycosen worden veroorzaakt door slechts vijf of zes dermatofyten. *Trichophyton rubrum* is de meest voorkomende humane pathogeen wereldwijd. *Trichophyton rubrum* veroorzaakt ongeveer 69,5% van alle *Trichophyton*-infecties, gevolgd door *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum* en *Trichophyton tonsurans*.¹⁰

Pathogenese

Een dermatofyteninfectie verloopt in de drie fasen.^{8,10}

1. Inoculatie en hechting van schimmels (vaak sporen) op het huidoppervlakte. Deze hechting wordt gefaciliteerd door afwijkingen, beschadigingen, maceratie en occlusie.
2. Indien de schimmellelementen lang genoeg aanwezig zijn op het stratum corneum vindt groei en verspreiding plaats. Tijdens hun groei produceren dermatofyten talrijke enzymen, waaronder keratinases, waardoor ze met name keratines maar ook andere eiwitten, lipiden en DNA kunnen degraderen en utiliseren.⁸ De release van keratinase activeert keratinocyten, de huidbarrière raakt beschadigd en de proliferatie van basale keratinocyten neemt toe.
3. Hierna ontstaan binnen dagen tot weken huidafwijkingen met een inflammatoire gastheerrespons waarbij zowel het aangeboren als verworven immuunsysteem betrokken is. Antimicrobiële eiwitten (zoals hBD2, hBD3 en psoriasin) en toll-like receptoren (TLR2 en TLR4) komen verhoogd tot expressie wat aangeeft dat het aangeboren immuunsysteem een rol speelt bij het beheersen van de infectie.¹³ Er kan zowel een humorale als vertraagd type cellulair reactie optreden. Er vindt productie van antilichamen plaats en specifieke afweercellen worden geactiveerd. De antilichamen kunnen soms zowel in bloed als weefsel worden aangetoond. Er is weinig bewijsvoering dat

deze antilichamen beschermend werken. De aanwezigheid van verhoogd IgE is geassocieerd met een chronisch beloop.⁸

Predisponerende omgevingsfactoren zijn vochtigheidsgehalte, occlusieve schoenen, natte omgevingen, huisdieren en mensen met infecties, en gekoloniseerde voorwerpen en oppervlakken.

Schimmel-gastheerrelatie

De klinische presentatie van dermatofytosen varieert en is afhankelijk van zowel de gastheerfactoren, omgevingsfactoren als factoren van de dermatofytsort. Onderzoek van de dermatofyt-gastheerrelatie hebben een interessant paradigma verduidelijkt: hoe beter een dermatofyt is aangepast aan de menselijke gastheer, hoe milder de ontstekingsreactie neigt te zijn. Oppervlakkige infecties (in vergelijking met diepe infecties) veroorzaken in het algemeen minder ontsteking en wijzen op een goede overlevingsstrategie van de dermatofyten.¹⁰

Dermatofytfactoren

De volgende factoren van de dermatofyt spelen een rol bij een tinea-infectie: het aanpassingsvermogen aan de gastheer, de release van enzymen met name keratinase, de productie van pro-inflammatoire factoren, de productie van toxinen en het vrijkomen van immuunmodulerende stoffen die de immuunrespons onderdrukken en chronische infecties induceren.¹⁰ Het meest uitgesproken voorbeeld van de wijze waarop de dermatofyt zich aanpast aan de gastheer is tinea unguium. Lokalisatie in de nagel is ideaal voor voortbestaan op lange termijn, omdat het de dermatofyt ontoegankelijk maakt voor de immuunrespons van de gastheer.¹⁰ Zoöfiele soorten zijn minder aangepast aan menselijke co-existentie, en worden geassocieerd met meer acute, sterk inflammatoire en potentieel zeer besmettelijke huidinfecties (figuur 1a en 3b).¹⁴ Andere dermatofytsorten (bijvoorbeeld *Trichophyton rubrum* en *Trichophyton tonsurans*) hebben zich sterk aangepast aan hun gastheer, wat leidt tot chronische infecties met weinig of geen symptomen (figuur 1b en 3a).¹⁰ De productieduur en productiehoeveelheid van enzymen zoals keratinase verschilt aanzienlijk tussen dermatofytsorten en kan ook worden beïnvloed door het keratine substraat (haren, nagels of schilfers).¹⁰

Gastheerfactoren

Niet alle individuen zijn even gevoelig voor dermatofyteninfecties.¹⁵ Epidemiologische studies hebben aangetoond dat er meerdere predisponerende gastheerfactoren zijn voor het optreden van een dermatofyteninfectie. Deze staan beschreven in tabel 3.^{16,17} Een positieve familiegeschiedenis wordt ook beschouwd als een risicofactor.¹⁸ Stamboomanalyse toonde al in de jaren negentig aan dat *Trichophyton rubrum* gevoeligheid autosomaal dominant kan zijn.¹⁹ Inmiddels zijn bij patiënten met primaire immuundeficiënties, die recidiverende en chronische schimmelinfecties hebben, en bij groepen patiënten met dermatofytose genetische afwijkingen

aangetoond. Het zijn defecten in moleculen (Dectin-1-receptor, CARD-9, STAT, HLA-DR4, HLA-DR8 en defensin beta4 gen) die een rol spelen bij zowel het aangeboren als verworven immuunsysteem.^{20, 21}

Kliniek

Het klinische beeld van een dermatofytose varieert (figuur 1, 2 en 3) en wordt meestal gekenmerkt door meer of minder rode, schilferende huidafwijkingen. Asymmetrie is een belangrijk klinische kenmerk. Het klassieke beeld toont ringvormige scherp begrensde plaques, een enigszins verheven rode rand met randstandige schilfering en centrale genezing. Er kan ook een folliculitis aanwezig zijn (figuur 2a). Het belangrijkste klinisch symptoom is pruritus, waarvan de intensiteit vaak gerelateerd is aan de mate van inflammatie.¹⁰ Een infectie kan overal plaatsvinden op de huid, maar het vaakst aangedaan zijn de voeten (tinea pedis), de lies (tinea inguinalis/cruris), de hoofdhuid (tinea capitis), en de nagels (tinea unguium).¹¹

Tabel 3. Predisponerende gastheerfactoren voor dermatofytinfectie.^{16,17}

Vaatafwijkingen aan de benen zoals arteriële insufficiëntie, veneuze insufficiëntie en lymfoedeem
Metabole aandoeningen zoals diabetes mellitus
Nagelafwijkingen
Verhoorningsstoornissen zoals ichthyosis en psoriasis
Verminderde cellulaire immuniteit zoals ondervoeding en HIV infectie
Genetische factoren
Vochtigheidsgraad en temperatuur
Hyperhidrosis
Gevorderde leeftijd
Malalignment van de voeten met inbegrip van de hallux valgus en hamer teen
Microtrauma van nagel of nagelbed door sportactiviteiten



Figuur 1. Tinea corporis.
1a. Infectie met de zoöfiële dermatofyt *Microsporum canis*. Erythemateuze scherp begrensde plaque met randstandige schilfering en geen haren op het linkerscheenbeen.
1b. Infectie met de antropofiele dermatofyt *Trichophyton rubrum*. Deels scherp begrensde licht erythemateuze schilferende plaque op de rechterknie.



Figuur 2. Tinea incognito.
2a. Infectie met *Trichophyton rubrum* op de linkerpols, behandeld met lokale corticosteroiden. Papulopustels deels folliculair gebonden met aan de rand van de afwijking plaatselijk geringe schilfering.
2b. Tinea manuum behandeld met lokale corticosteroiden bij de diagnose handeczeem.



Figuur 3. Tinea capitis.
3a. Niet-inflammatoir type veroorzaakt door *Trichophyton tonsurans*. Plaatselijk slechts geringe schilfering met minimale inflammatie.
3b. Inflammatoire type veroorzaakt door *Trichophyton interdigitale* (voorheen *mentagrophytes*). Destructie van haarfollikels kan leiden tot kaalheid.

In immuuncompetente gastheren, kunnen dermatofyten vaak niet dieper penetreren dan het stratum granulosum. Bij patiënten met verminderde afweer, na orgaantransplantatie, hematologische maligniteit, immunosuppressieve therapie, hiv-infectie of aangeboren immuundeficiëntie kunnen diepere dermale en subcutane dermatofyteninfectie optreden.^{3,9} Dit kan ook na topicaal gebruik van sterke corticosteroiden.²² De diep dermale infecties gaan meestal gepaard met een oppervlakkige dermatofytose maar dit hoeft niet.^{9,23} In zeldzame gevallen kan een infectie met dermatofyten leiden tot een dermatofyt abces in diepere huidlagen.³ Zelfs kunnen dermatofyten bij immuungecompromitteerde patiënten via de bloedbaan verspreiden naar interne organen, met inbegrip van de lymfeklieren, lever, hersenen en bot, waarbij er systemische infecties kunnen ontstaan, die fataal zijn.^{23,24}

DERMATOMYCOSE VEROORZAAKT DOOR MALASSEZIA SOORTEN.

Malassezia - voorheen bekend als *Pityrosporum ovale* of *orbiculare* – is een lipofiele gist die wereldwijd voorkomt en als commensaal deel uitmaakt van de fysiologische huidflora. Deze gisten zijn lipofiel, hebben voor hun groei specifieke lipiden nodig en worden daarom met name gevonden in talgrijke gebieden van de huid zoals de hoofdhuid, gezicht en romp. Ze komen minder vaak voor op andere gebieden van het lichaam. *Malassezia*-gisten zijn dimorf, dit wil zeggen dat ze van verschijningsvorm kunnen veranderen van ronde gistfase naar myceliumfase, afhankelijk van (kweek)omstandigheden zoals temperatuur en vochtigheid. Als *Malassezia*-gisten zich op de normale huid bevinden, hebben ze de ronde gistvorm, eenmaal getransformeerd tot de myceliumvorm, kunnen de *Malassezia*-gisten het stratum corneum binnendringen en huidafwijkingen induceren.²⁵ In de afgelopen jaren zijn naast de reeds bekende soorten, *Malassezia furfur* en *Malassezia pachydermatis*, een groot aantal nieuwe soorten beschreven binnen het geslacht *Malassezia* waaronder *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia dermatis*, *Malassezia japonica*, *Malassezia yamatoensis*, *Malassezia nana* (katten en koeien), en recentelijk *Malassezia cuniculi* (koniijn).¹⁷ Van het geslacht *Malassezia* zijn op dit moment veertien verschillende soorten geïdentificeerd.²⁵ Het *Malassezia*-gist kan pityriasis versicolor veroorzaken. Pityriasis versicolor is een veel voorkomende, niet-inflammatoire dermatomycose die gekenmerkt wordt door gering schilferende hyper- of hypopigmenteerde laesies op de bovenste romp. De schilfering wordt duidelijker bij het uitrekken van het huidoppervlak. Pityriasis versicolor komt het meest frequent voor in een tropisch klimaat met hoge omgevingstemperatuur en hoge vochtigheid, maar de aandoening komt ook regelmatig voor in een gematigd klimaat. De etiologische rol van *Malassezia*-gisten in pityriasis versicolor is onbetwistbaar; de gisten die gevonden worden in deze

huidafwijkingen zijn dan voornamelijk in de myceliumfase, en kunnen met lichtmicroscopie worden waargenomen.^{26,27} In een tropisch klimaat is de transitie naar een myceliumfase een gevolg van de hoge temperatuur en de hoge vochtigheid. In een gematigd klimaat zijn hierbij mogelijk verschillende factoren betrokken zoals een vette huid, overmatig zweten, slechte voeding en corticosteroidgebruik. Er zijn verschillende studies naar de prevalentie van *Malassezia*-soort(en) in pityriasis versicolor gedaan waaruit is gebleken dat *Malassezia globosa* de meest geïdentificeerde verwekker van pityriasis versicolor is.^{17,26}

Bij andere huidziekten veroorzaakt door *Malassezia*-gisten zoals *Malassezia folliculitis* (vroeger bekend als *Pityrosporon folliculitis*), seborroïsch eczeem, atopisch eczeem en psoriasis, is de pathogene rol van de *Malassezia*-gisten onduidelijk. Bij deze huidaandoeningen kan er ook geen duidelijke transformatie van gistfase naar myceliumfase worden aangetoond.²⁵ Er wordt gedacht dat enzymen die worden geproduceerd door *Malassezia*-gist, waaronder lipases en fosfolipases, een rol spelen als triggerfactoren in de ontstekingsreactie van seborroïsch eczeem en mogelijk constitutioneel eczeem.¹⁷ Bij immuungecompromitteerde patiënten, worden *Malassezia*-gisten geassocieerd met kathetergerelateerde fungemia (sepsis), en een verscheidenheid van diep invasieve infecties.⁴

ONYCHOMYCOSE DOOR NON-DERMATOFYTEN

Het aantal meldingen van onychomycosis veroorzaakt door NDMs neemt toe. Wereldwijd zijn in ongeveer 10% van de gevallen NDMs de verwekkers van onychomycosen.²⁸ In Europa worden voor NDMs als verwekker van onychomycosis percentages tussen 2% tot 17% gevonden.²⁹ Zowel bekende NDMs, zoals *Scopulariopsis brevicaulis* en *Fusarium* soorten als minder vaak voorkomende NDMs zoals *Onychocola canadensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus ochraceopetaliformis*, *Acremonium* soorten, *Neoscytalidium dimidiatum* (voorheen bekend als *Hendersonula toruloidea*), *Arthrographis kalrae* en *Chaetomium* soorten kunnen oorzakelijke pathogenen in onychomycosen zijn.¹⁷ De wereld top 5 van NDM's die onychomycosen veroorzaken bestaat uit *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* soorten, *Aspergillus* soorten, *Scybalidium dimidiatum* en *Acremonium* soorten.

Predisponerende factoren voor een onychomycose door NDMs zijn een afwijkend looppatroon, traumatisch nagelafwijkingen, psoriasis en diabetes.²⁹ Wanneer NDM op nagels voorkomt gaat het meestal om contaminatie. NDM kunnen als saprofyt op afwijkende nagels groeien zoals bij onychodystrofie het geval is. Het is diagnostisch gezien een uitdaging om aan te tonen of er sprake is van NDM als relevante ziekteverwekkers van onychomycose of dat er enkel sprake is van contaminatie. Gupta en collega's hebben zes criteria gedefinieerd die relevant zijn voor de diagnose van onychomycose veroor-

zaakt door NDM: 1. identificatie van de NDM in de nagel met directe microscopie (KOH-preparaat), 2. het met behulp van een kweek isoleren van de NDM, 3. meerdere malen isoleren van de NDM met behulp van een kweek, 4. de dichtheid van de schimmelkolonies in kweek, 5. niet gelijktijdig een dermatofyt kweken of detecteren en 6. de NDM aantonen in de histologie. Gupta en collega's adviseren de diagnose onychomycose door NDM pas te stellen als er aan minimaal drie criteria wordt voldaan.²⁸ Directe diagnostiek en isolatie van de NDM met behulp van kweek zijn essentieel om een eventuele contaminatie uit te sluiten.²⁸

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Er zijn verschillende technieken beschikbaar om een klinische verdenking van een dermatofytinfectie bij een patiënt te bevestigen. Bij het gebruik van al deze technieken is het essentieel dat het te onderzoeken materiaal keratine (huidschilfers, haren en nagels) bevat en op de juiste manier wordt afgenomen. Een snelle, goedkope en gemakkelijke methode om schimmels aan te tonen is microscopische sneldiagnostiek van schilfers, haren of nagels in een KOH-preparaat of met fluorochromes (zoals calcofluor wit).^{2,27,30} In een biopsie kunnen met een PAS-kleuring of een grocott-methenaminezilver (GMS)-kleuring ook schimmels worden aangetoond. Identificatie van de soort is met bovenstaande technieken niet mogelijk. Soort identificatie kan nodig zijn bij epidemiologisch onderzoek, bij het kiezen van een optimale behandeling, bij onderzoek naar de infectiebron en bij het maken van een onderscheid tussen re-activatie of hernieuwde infectie.³¹ Een mycologische kweek is wereldwijd nog steeds de meest gebruikte methode om een soort te identificeren. De identificatie van de soort vindt plaats op basis van de macroscopie van de kweek (morfologie schimmelkolonie, groeiarakteristieken en pigmentvorming), microscopie van de kweek (vorming van micro- en macroconidia) en fysiologische tests zoals productie van urease, vitaminetests / groei op rijstkorrels of speciale agar. Deze methodes zijn tijdrovend en vereisen deskundigheid. Moleculair onderzoek van dermatofyten heeft geleid tot veel nieuwe inzichten, veel discussie in het veld en tot de noodzaak van herziening van de traditionele classificatie van deze schimmels.^{2,6,7} Voor moleculaire diagnostiek zijn er met name nucleïnezuur amplificatietechnieken, PCR-varianten, ontwikkeld. Vanwege de nauwe fylogenetische verwantschap van klinisch relevante dermatofytsoorten zijn bij moleculaire diagnostiek zeer variabele genetisch doelregio's nodig.³¹ Op dit moment wordt de *internal transcribed spacer* (ITS)-regio van het DNA als standaard gebruikt vanwege een hogere mate van variatie in vergelijking met andere genetische regio's.³² Een van de redenen dat deze technieken nog niet wijdverspreid beschikbaar zijn voor routinediagnostiek is een gebrek aan kwaliteitgecontroleerde referentiedatabanken.³³ Moleculaire diagnostiek heeft in vergelijking met conventionele technieken

een aantal voordelen, namelijk dat de technieken weinig arbeidsintensief, snel, sensitiever en reproduceerbaar zijn. Bovendien is om de resultaten te interpreteren weinig ervaring nodig.¹² Nadelen van deze technieken zijn de hoge kosten omdat voor elke soort aparte *primers* en *probes* nodig zijn.³⁴ Ondanks de hoge gevoeligheid van deze technieken treden vals-positieve of vals-negatieve resultaten op. Moleculaire diagnostiek maakt geen onderscheid tussen kolonisatie en een echte infectie. Dit onderscheid kan relevant zijn bij infecties zoals tinea capitis waarbij een infectie kenmerk van de invasie door de dermatofyt van de haarschacht alleen te zien is met de microscoop.³⁵ Omdat de moleculaire technieken die in de afgelopen twee decennia zijn ontwikkeld voor diagnostiek de belofte van snelle en accurate identificatie van dermatofyten uit klinische monsters nog niet hebben kunnen waarmaken pleiten deskundigen momenteel voor het gebruik van een combinatie van conventionele en moleculaire technieken.³⁶

LITERATUUR

1. Quint KD, Raaij-Helmer EMH van der, Lavrijsen APM. De blijvende noodzaak van microscopische sneldiagnostiek voor het stellen van de diagnose dermatofytose. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2012;7:140-3.
2. Eckert JC, Ertas B, Falk TM, Metzke D, Boer-Auer A. Species identification of dermatophytes in paraffin-embedded biopsies with a new polymerase chain reaction assay targeting the internal transcribed spacer 2 region and comparison with histopathological features. *Br J Dermatol* 2016;174:869-77.
3. Kim SH, Jo IH, Kang J, Joo SY, Choi JH. Dermatophyte abscesses caused by *Trichophyton rubrum* in a patient without pre-existing superficial dermatophytosis: a case report. *BMC Infect Dis* 2016;16:298.
4. Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G, Groll AH. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses*. 2010;53:187-95.
5. Lisdonk EH van, Bosch WJHM van den, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
6. Hoog GS de, Haase G, Chaturvedi V, Walsh TJ, Meyer W, Lackner M. Taxonomy of medically important fungi in the molecular era. *Lancet Infect Dis* 2013;13:385-6.
7. Hoog GS de, Chaturvedi V, Denning DW, et al. Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. *J Clin Microbiol* 2015;53:1056-62.
8. Brasch J. Pathogenesis of tinea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:780-6.
9. Mendels EJ, Raaij-Helmer EMH van der, Lavrijsen APM. Diepe dermatofytose door *Trichophyton rubrum* in een orgaantransplantatiepatiënt. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;7:437-40.
10. Hube B, Hay R, Brasch J, Veraldi S, Schaller M. *Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival*. *J Mycol Med* 2015;25:e44-58.
11. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51 Suppl 4:2-15.

12. Ahmadi B, Mirhendi H, Shidfar MR, et al. A comparative study on morphological versus molecular identification of dermatophyte isolates. *J Mycol Med* 2015;25:29-35.
13. Brasch J, Morig A, Neumann B, Proksch E. Expression of antimicrobial peptides and toll-like receptors is increased in tinea and pityriasis versicolor. *Mycoses* 2014;57:147-52.
14. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:240-59.
15. Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI. Genetic predisposition--understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:17-9.

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

SAMENVATTING

Dermatomycosen zijn oppervlakkige schimmelinfecties van de huid, haren, nagels en de aangrenzende slijmvliezen en komen wereldwijd veel voor. Ze worden veroorzaakt door dermatofyten, gisten en non-dermatofyten (NDMs). Momenteel vinden veranderingen plaats in de indeling en naamgeving van schimmels, wat zijn effect heeft op de klinische mycologie. Bij de pathogenese en de klinische presentatie van dermatomycosen spelen zowel factoren van de schimmel, omgevingsfactoren als gastheerfactoren een rol. Bijvoorbeeld in het geval van een infectie met een zoöfiele dermatofyt is er meer inflammatie van de huid.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat bepaalde individuen die gevoeliger zijn voor specifieke dermatomycosen genetische afwijkingen van het immuunsysteem hebben. Het gaat hierbij om afwijkingen van zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem.

Malassezia globosa is de meest geïdentificeerde verwekker van pityriasis versicolor. De etiologische rol van *Malassezia*-gisten is hierbij onbetwistbaar. Bij andere geassocieerde huidafwijkingen is de pathogene rol van *Malassezia*-gisten onbeslist.

Rond de 10% van de onychomycose wordt veroorzaakt door NDMs. Het is lastig om aan te tonen of er sprake is van een contaminatie of een infectie van een nagel met een NDM. Om de diagnose te kunnen stellen kunnen goed gedefinieerde criteria hulp bieden.

Conventionele diagnostiek is ondanks nieuwe inzichten en moleculair diagnostische technieken nog steeds onmisbaar voor de klinische mycologie. Het is essentieel dat het te onderzoeken materiaal goed wordt afgenomen en als er een verdenking op een dermatofytose is moet het materiaal dat wordt onderzocht keratine bevatten.

TREFWOORDEN

dermatofytose – taxonomie – *Trichophyton* – moleculaire diagnostiek – non-dermatofyt – *Malassezia* – tinea

SUMMARY

Dermatomycosis are fungal infections of superficial skin, hair follicle, nail and mucous membranes with a high prevalence worldwide. Dermatomycosis are caused by dermatophytes, yeasts and nondermatophyte fungi. Currently changes are taking place in the classification and nomenclature of fungi, which has an effect on clinical mycology. The pathogenesis and the clinical presentation of dermatomycosis is determined by fungus-related factors, environmental factors and host factors. Zoophilic dermatophyte are more typically associated with acute highly inflammatory infections. Recent research has shown that certain individuals who are more susceptible to specific dermatomycosis have genetic defects of the immune system. This includes deviations in both the innate and adaptive immune system.

Malassezia globosa is the most commonly identified causative fungus in pityriasis versicolor. The etiological role of *Malassezia* yeasts in pityriasis versicolor is unquestioned. In other associated skin disorders the pathogenic role of *Malassezia* yeasts is undecided.

Approximately 10% of onychomycosis is caused by non-dermatophyte fungi. It is difficult to determine whether there is a contamination or infection of a nail with a non-dermatophyte fungi. Well defined criteria can help to make the diagnosis.

Despite new insights and molecular diagnostic techniques conventional diagnostics are still indispensable for the clinical mycology. It is essential that the samples are collected in the right way and if there is a suspicion on a dermatophytosis the samples have to contain keratin.

KEYWORDS

dermatophytosis – taxonomy – *Trichophyton* – molecular detection methods – non-dermatophyte mould – *Malassezia* – tinea

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Immunosuppressieve medicatie en infecties

P.L.A. van Daele

*Internist-klinisch immunoloog,
Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:
P.L.A. van Daele
E-mail: p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl*

Indien men in het begin van de vorige eeuw een auto-immuunziekte kreeg, was het beloop uiteindelijk vaak fataal of leidde de aandoening tot ernstige blijvende morbiditeit. In 1948 werd in de VS door Hench voor het eerst cortison, toen nog Compound E genoemd, voorgeschreven bij patiënten met reumatoïde artritis. Tot die tijd was reumatoïde artritis een aandoening waar nauwelijks behandeling voor bestond. Voor het eerst werd bij patiënten met een ernstige auto-immuunaandoening een significante verbetering van hun klinische conditie gezien.¹ Nadien werden corticosteroiden ook bij andere auto-immuunziekten gegeven met eveneens positieve resultaten. De gunstige effecten van de behandeling waren opzienbarend. De bijwerkingen bleken echter evenzeer indrukwekkend. Naast uiterlijke veranderingen, diabetes en osteoporose ontwikkelden veel patiënten ook infectieuze complicaties.

CORTICOSTEROÏDEN

Glucocorticoïden werken immunosuppressief via remming van NF-κB en andere transcriptiefactoren. Daarnaast beïnvloeden ze de functie van fagocyterende cellen en onderdrukken ze de cellulaire immuniteit door een snelle afname van onder andere het aantal lymfocyten. Ook de productie van immunoglobulines wordt door corticosteroiden geremd.^{2,3}

Diverse studies laten zien dat patiënten die corticosteroiden gebruiken in het kader van auto-immuunaandoeningen een twee- tot driemaal verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een pneumonie waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk blijkt.^{4,5} Het totale aantal infecties zal echter beduidend hoger zijn omdat relatief milde infecties ondergerapporteerd worden. Ook het gebruik van inhalatiecorticosteroiden geeft een verhoogd risico op pneumonie.⁶

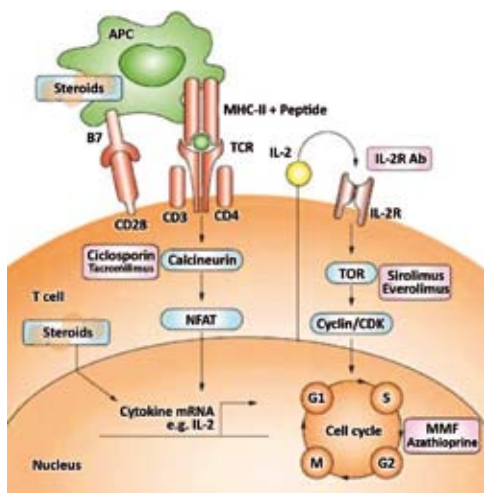
ANDERE IMMUNOSUPPRESSIEVE MIDDELEN

Omdat corticosteroiden veel bijwerkingen hebben, zijn in de laatste decennia van de vorige eeuw meerdere nieuwe klasse immunosuppressiva ontwikkeld waaronder alkylerende middelen (bijvoorbeeld cyclofosfamide), antimetaboliëten (bijvoorbeeld methotrexaat), middelen die de purine synthese remmen (azathioprine/mycophenolzuurderivaten), en geneesmiddelen die invloed hebben op de cytokineproductie (calcineurineremmers en mTOR-blokkers). Figuur 1 toont aan waar de verschillende immunosuppressieve geneesmiddelen aangrijpen. Helaas is geen enkel geneesmiddel zonder bijwerkingen en ook deze middelen hebben, omdat ze het afweersysteem remmen, een ongunstig effect als het gaat om het optreden van infecties. Zo werd bijvoorbeeld gevonden dat het gebruik van methotrexaat een 3 tot 10 maal verhoogd risico geeft op het krijgen van een herpes-zosterinfectie.⁷ Met name lijkt er bij het gebruik van immunosuppressieve middelen ook een toename te zijn van opportunistische infecties. Gebruik van mofetil mycofenolaat (MMF) geeft bijvoorbeeld een duidelijke toename van virale infecties zoals cytomegalovirus (CMV)-infecties. Opvallend genoeg is ook wel gerapporteerd dat MMF mogelijk een beschermend effect zou hebben tegen infecties met *Pneumocystis jiroveci* en hepatitis B en C.^{8,9}

Omdat het gebruik van corticosteroidsparende middelen dus ook gepaard gaat met ongewenste neveneffecten is er gezocht naar beter *targeted therapy*.

BIOLOGICALS

De afgelopen jaren hebben biologicals hun intrede gedaan in de behandeling van zeer diverse aandoeningen maar vooral ook in de behandeling van auto-immuunziekten. Volgens de definitie van het college ter beoordeling van geneesmiddelen is een biological een geneesmiddel waarbij de actieve component afkomstig is van of geproduceerd wordt door een levend organisme. Strikt genomen betekent dit dat ook bijvoorbeeld penicilline gezien kan worden als een biological. Een meer bruikbare definitie is dat een biological een geneesmiddel is dat bestaat uit natuurlijke eiwitten (antistoffen of cytokines) of fragmenten van eiwitten of synthetische peptiden.



Figuur 1. Aangrijpingspunten van immunosuppressieve medicamenten (uit: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3:203-12).

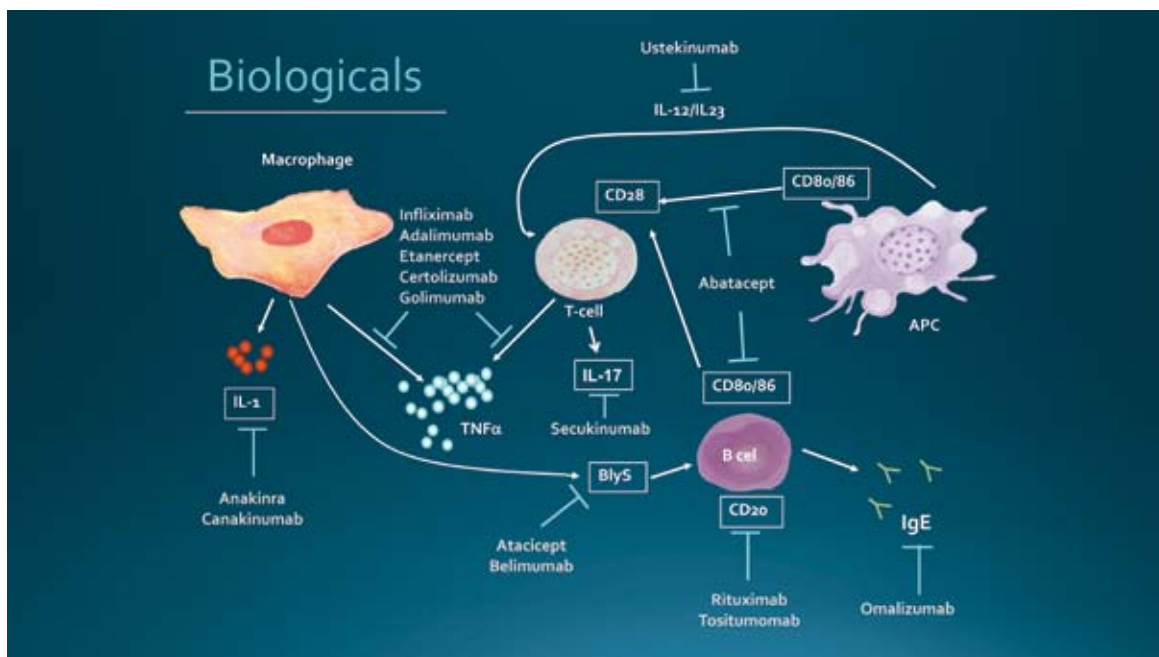
Naar schatting zijn er in 2015 meer dan 1000 biologics op de markt of in ontwikkeling en hun aantal is snel groeiend. Middelen die momenteel al kunnen worden ingezet bij de behandeling van auto-immuunziekten zijn bijvoorbeeld anti-TNF, anti-CD20, anti-IL1, anti-IL6, anti-IL-12 en IL23, anti-IL17 en abatacept. Deze middelen grijpen aan op een specifieke plaats binnen het immuunsysteem (figuur 2) en het idee is dat deze gerichte behandelingsstrategie ook zal leiden tot een effectievere behandeling met minder bijwerkingen. Voor een deel is dat ook zeker zo. Toch leidt ook het gebruik van biologics tot een toename van infectieuze complicaties.

Anti-TNF-blokkerende middelen behoren tot de eerste groep biologics. TNF-alfa is een cytokine met een centrale plaats binnen het afweersysteem. Zo heeft het een stimulerend effect op antigeenpre-

senterende cellen, activeert het neutrofielen en beïnvloedt TNF-alfa ook de productie van andere pro-inflammatoire cytokines zoals IL-6 en IL-1. Naast immunostimulerende effecten werkt TNF-alfa echter ook deels immunosuppressief onder andere door bijvoorbeeld inhibitie van T-cel-signalering en stimulatie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10. Overall wordt TNF-alfa toch echter vooral gezien als een pro-inflammatoire cytokine en om die reden werd blokkade van TNF-alfa geïntroduceerd in de behandeling van auto-immuunziekten. Ondertussen is er al vele jaren ervaring met deze middelen bij de behandeling van reumatoïde artritis. Ook in de dermatologie wordt blokkade van TNF-alfa met enige regelmaat toegepast bijvoorbeeld bij psoriasis. Omdat TNF-alfa een centrale rol speelt in het afweersysteem is het niet bevreemdend dat blokkade hiervan zal leiden tot een toename aan infecties.

Een meta-analyse gepubliceerd in *JAMA* toont dat het risico op ernstige infecties ongeveer tweemaal verhoogd is bij patiënten met reumatoïde artritis.¹⁰ Ook in een recente meta-analyse gepubliceerd in de *Lancet* wordt een verhoogd risico gevonden op het optreden van infecties maar het risico lijkt minder te zijn dan in de eerdere publicatie. Afhankelijk van de dosering varieert de odds ratio op het krijgen van een ernstige infectie van 1,3 tot 1,9.¹¹ Anti-TNF-behandeling geeft vooral ook een toegenomen risico op het ontwikkelen van een actieve tuberculose waarbij het relatieve risico twee tot zevenmaal verhoogd is.¹²⁻¹⁴ Anti-TNF-behandeling is bovendien geassocieerd met re-activatie van hepatitis.¹⁵ Vanwege het verhoogde risico wordt bij starten met anti-TNF-therapie aanbevolen om vooraf te screenen op tbc en hepatitis.

Een verhoogd risico op het optreden van infecties bij het gebruik van biologics geldt overigens niet alleen voor anti-TNF-therapie. Alle biologics kennen infecties als bijwerking waarbij het relatieve



Figuur 2. Aangrijpingspunten voor diverse biologics.

risico vergelijkbaar is met dat van anti-TNF-behandeling. Wel kennen bepaalde biologicals ook heel specifieke infectieuze complicaties. Meest berucht is het ontwikkelen van een multifocale leuko-encefalopathie bij het gebruik van anti-CD20 gerichte behandeling.^{16,17}

SAMENVATTEND

Zonder immunosuppressieve behandeling zouden we patiënten met auto-immuunziekten niet kunnen behandelen. Het gebruik van deze middelen leidt echter tot een verhoogd risico op soms ernstige infectieuze complicaties. Ofschoon gedacht werd dat ontwikkeling van gerichtere behandeling zou leiden tot een afname van infectieuze complicaties lijkt het risico voor de verschillende klassen geneesmiddelen vergelijkbaar. Dosering speelt echter zeker een rol.

LITERATUUR

1. Hench PS, Kendall EC, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. the Staff Meetings the Mayo Clin. Rochester 1949;24:181-97.
2. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol 2011;335:2-13.
3. Rhen T, Cidlowski J. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
4. Brassard P, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2014;109:1795-802.
5. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2013;108:240-8.
6. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. Curr Opin Pulm Med 2010;16:118-22.
7. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. Am J Med 1991;90:295-8.
8. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. J Infect Dis 1997;175:901-4.
9. Dong S, Geng L, Shen MD, Zheng SS. Natural Killer Cell Activating Receptor NKG2D Is Involved in the Immunosuppressant Effect of Mycophenolate Mofetil and Infection of Hepatitis B Virus. Transplant Proc 2015;47:1796-801.
10. Bongartz T, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006;295:2275-85.
11. Singh JA, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) 2015;386:258-65.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2006;33:2398-408.
13. Gómez-Reino JJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003;48:2122-7.
14. Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologics worse? Ann Rheum Dis 2006;65 Suppl 3, iii54-7.
15. Pérez-Alvarez R, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore) 2011;90:359-71.
16. Power C, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. Neurology 2000;54:743-6.
17. Vermeer NS, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: Lessons learned from contrasting natalizumab and rituximab. Clin Pharmacol Ther 2015;98:542-50.

Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment

C. Sunderkötter

Cord Sunderkötter, Dep. of Translational Dermatoinfectiology and Dep. of Dermatology, University of Münster

Correspondence:

C. Sunderkötter

E-mail: Cord.Sunderkoetter@ukmuenster.de

Skin and soft tissue infections rank among the most frequent infections worldwide. They are a frequent reason for hospitalization and application of antibiotics.

The nomenclature for different soft tissue infections is heterogeneous. However, we think accurate definitions and diagnosis of the respective infection is crucial, for only this allows for adequate treatment with the most effective antibiotic.

Impetigo and ecthyma are superficial bacterial infections of the epidermis, caused by beta-hemolytic streptococci or *S. aureus*, which may lead to subcorneal acantholysis or even blistering, and to crusted erosions. It is not to be equated with secondary impetiginization of preexisting skin diseases, for example, in the context of various forms of eczema. In children, the delicate skin is more prone to microlesions that facilitate the penetration of the aforementioned bacteria; children therefore contract impetigo more frequently. Low socioeconomic status and a warm and humid climate are precipitating factors. Endemic outbreaks occur among children in kindergartens or schools, especially in late summer. Impetigo caused by *Streptococcus pyogenes*, especially serotypes 1, 4, 12, and 25, bears the risk of acute poststreptococcal glomerulonephritis.

Clinically, impetigo begins as a small, thin-walled blister on an erythematous base. The blisters quickly rupture and spread peripherally. The blister roof and the leaking serum give rise to the characteristic honey-colored brown-yellow scabs that cover the polycyclic erosive lesions. Impetigo most frequently appears in the face or on the extremities. The lesions may be solitary or multiple, and have

a slow tendency to heal. The diagnosis is made clinically. However, due to the high prevalence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* or *S. aureus* strains, or whenever methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is suspected, isolation and susceptibility testing of the pathogens is recommendable. Molecular genetic detection (PCR) of Panton-Valentine leukocidin (PVL) should be performed if there is corresponding evidence for an infection with community-associated MRSA (cMRSA) such as recurrent furuncles in otherwise healthy children and adults, rapidly developing necroses, or progressive cutaneous abscesses, especially in returnees from endemic areas (USA, Pacific Asia).

Classic *erysipelas* is defined as a non-purulent infection by beta-hemolytic streptococci. The typical signs are tender, warm, bright erythema with tongue-like extensions and early systemic symptoms such as fever or at least chills. Streptococci are always susceptible to penicillin.

Limited soft tissue infection or *limited cellulitis* are the provisional terms we have introduced for infections frequently caused by *S. aureus* and often originating from chronic wounds or acute trauma. Clinically, they are marked by tender, erythematous swelling which, unlike *erysipelas*, exhibit a darker red hue and is not always accompanied by fever or chills at onset.

Severe cellulitis or *severe soft tissue infection* is an often purulent, partially necrotic infection extending to the fascia, with general symptoms of infection (fever, leukocytosis or raised CRP or ESR), requiring surgical management in addition to antibiotics. It often fulfils criteria of so-called *complicated soft tissue infections* according to the former definition of the FDA, due to their frequent association with e.g. severe diabetes mellitus, peripheral arterial occlusive disease or severe immunosuppression.

In contrast, the rare *necrotizing skin and soft tissue infections* represent a distinct entity, characterized by rapid progression to ischemic necrosis and shock due to special bacterial toxins.



THERAPY

In case of only few impetigo lesions, topical therapy with retapamulin (though it is an antibiotic it is not intended for systemic use) or an antiseptic in a good galenic formulation are the therapies of first choice. Although topical application of mupirocin and fusidic acid has proven to be equally or even more effective than systemic antibiotic therapy in the treatment of impetigo, broad topical application of these antibiotics verifiably increases the risk of resistance development. Indications for the additional use of antibiotics would be multiple lesions (e.g. cefadroxil (1 g once daily), flucloxacillin (1 g 3 times daily) or roxithromycin (0.3 g once daily) or evidence of hemolytic streptococci (phenoxymethylpenicillin (penicillin V) (1.2–1.5 mil. IU 3 times daily).

Erysipelas always and best responds to penicillin (oral dosage in uncomplicated forms, 3 x 10 Mill i.v. in complicated forms).

Limited cellulitis should be treated with cephalosporines group 1 or 2 (e.g. cefadroxil (1 g once daily), or, when *S.aureus* is the isolated or highly likely causative agent, isoxazolyl-penicillins (flucloxacillin, 1 g 3 times daily), exploiting their minimal selection pressure on other bacteria.

For severe cellulitis, initial antibiotic treatment (mostly iv) includes – depending on the location - agents also active against gram-negative and/or anaerobic bacteria (e.g. clindamycine, aminopenicilline with inhibitors of betalaktamase, in cases with marked systemic symptoms piperacilline and sulbactam).

For cutaneous abscesses, drainage presents the therapy of choice. Only under certain conditions additional antibiotic therapy is required.

Adherence to the diagnostic criteria and to evidence-based or consensus-derived treatment recommendations should allow for an antibiotic therapy with a good balance of efficacy, tolerability by patients and low selection pressure for highly resistant bacteria. Well-aimed antibiotic therapy is a major responsibility for each doctor because of the emergence of highly resistant strains.

REFERENCE

Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:501-24.

DIACLINIEK

Een onverwachte oorzaak van purpura fulminans

S. Bracke¹, I. Chevolet¹, E. Verhaeghe², D. Vogelaers³, S. De Schepper², H. Beele²

- ¹ Assistent in opleiding, afdeling Dermatologie, UZ Gent
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ Gent
- ³ Infectioloog, afdeling Algemene Inwendige Ziekten, Infectieziekten en Psychosomatiek, UZ Gent

Correspondentieadres:

Stephanie Bracke
UZ Gent
Dienst Dermatologie (Vijverpark, Ingang 52)
De Pintelaan 185
B-9000 Gent
E-mail: Stephanie.Bracke@uzgent.be

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 53-jarige man presenteerde zich op de spoedopname in een perifeer ziekenhuis omwille van een paarsverkleuring van het gelaat enerzijds en paresthesieën en paarsverkleuring van de voeten anderzijds. Hij voelde zich niet erg ziek, maar had in de twee dagen voor aanmelding wel koorts gehad tot 39° en diarree. De huidletsels waren niet pijnlijk, maar leken wel uit te breiden. De patiënt was een aantal maanden voordien gestopt met roken. Er was geen blootstelling aan extreme koude geweest. De patiënt heeft een hond, maar is niet gebeten. Enkele dagen voor het ontstaan van de letsels had de patiënt gewerkt in een put met vuil water op een boerderij. Verder werden uit de anamnese geen bijzonderheden opgemerkt.

Bij het initieel klinisch onderzoek werd een bloeddruk van 135/106 mm Hg en een pols van 110/min waargenomen. Er was een normale hart- en longauscultatie en een soepel abdomen. Een RX-thorax, echoabdomen en EKG gaven geen diagnostische aanknopingspunten. Het bloedbeeld toonde een hoog CRP (341 g/L), gestegen witte bloedcellen ($12,4 \times 10^3/uL$), ernstige trombopenie (8000/uL), verstoring van de stollingstesten (aPTT 54%, PTT 40%), verhoogde D-dimeren (5000 ng/ml), gestegen transaminasen (AST 454 U/L, ALT 181 U/L) en een acute nierinsufficiëntie met hoog ureum (101 mg/dL) en creatinine (2.63 mg/dL). Onder de werkdiagnose sepsis zonder duidelijke focus werden bloed- en urinekweken afgenomen. Er werd empirisch gestart met antibiotica intraveneus, bestaande



Figuur 1. Paarsrode verkleuring centrofaciaal met hemorragische erosies en crustae ter hoogte van de wenkbrauwen, wangen, perioraal en de lippen.



Figuur 2. Uitgebreide en grillig begrensde paarsrode verkleuring ter hoogte van de onderbenen met naar proximaal toe een onderbroken, onregelmatig livedobeeld.

uit amikacine, ampicilline en ceftriaxone. Tevens werden intraveneuze resuscitatie en herhaaldelijk plaatjestransfusies gegeven.

Tijdens opname bleef de patiënt hemodynamisch stabiel met een gunstige evolutie van de biochemie. Het klinisch beeld verslechterde echter, met ontstaan van meer uitgebreide purpura en acrale

necrose. De patiënt werd overgeplaatst naar het universitair ziekenhuis voor verdere diagnostiek en therapeutisch advies.

Bij klinisch onderzoek zagen we uitgebreide necrotische huidletsels centrofaciaal, op de handen, op de voeten en de onderbenen. Er waren erosies op de lippen. De handen en voeten waren paars en oedeematus. De paarsrode verkleuring steeg op tot vlak onder de knie (figuur 1 en 2). Op de bovenbenen was een meer reticulair beeld waarneembaar. Er was weinig of geen inflammatie rond de huidletsels. De ernst en de uitgebreidheid van de huidletsels was discrepant met de relatief goede algemene toestand van de patiënt. Een biopsie voor routine histologie en immunofluorescentie werd genomen. Routine histologisch onderzoek toont een geregenereerd epitheel met ter hoogte van het stratum corneum restanten van een voorafgaande epitheelnecrose onder de vorm van apoptotische keratinocyten, lymfocyten en pigmentresten. Het onderliggend derm is vrij onopvallend doch in het subcutaan vetweefsel zien we ook tekenen van een voorafgaande vetnecrose. Bij directe immunofluorescentie wordt enkel complementactivatie ter hoogte van meerdere bloedvatwanden gezien wat als aspecifiek kan worden beschouwd. Inmiddels waren we echter twaalf dagen na ontstaan van de eerste letsels en leerde de biopsie ons dus weinig aangezien het epitheel al deels was gereëpithelialiseerd en er geen vasculaire afwijkingen konden worden gevonden. Op basis van de histologie werd gedacht aan een necrotische huidreactie na contact met toxische stoffen. Anamnestic hadden we hiervoor echter geen argumenten.

Inmiddels werd uit de hemoculturen een gram-negatieve staafvormige bacterie gekweekt. Twee weken later kon deze worden geïdentificeerd als *Capnocytophaga canimorsus*.

Ondanks de initiële gunstige evolutie van de patiënt onder de toegediende antibiotica die doeltreffend was voor *C. canimorsus*-infecties was er echter twee weken na de diagnose een acute exacerbatie met gangreen van de rechtersvoet, gepaard gaand met koorts, rillingen en een infectieus bloedbeeld. Een urgente voorvoetamputatie bleek nodig. Tien dagen later werd een bilaterale onderbeenamputatie uitgevoerd omwille van progressieve necrose van beide onderbenen. Zeven maanden later verblijft de patiënt nog steeds in het revalidatiecentrum, maar hij maakt het goed.

BESPREKING

Capnocytophaga canimorsus is een zeldzame gram-negatieve bacterie die zich als commensaal bevindt in de orale flora van honden en katten.^{1,2} Het is een belangrijk humaan pathogeen en kan levensbedreigende infecties veroorzaken bij mensen. Het klinisch beeld is variabel gaande van een cellulitis tot een fulminant septisch beeld, gepaard gaande met

DIC, perifeer gangreen en multi-organafalen.¹⁻⁴ Immuungecompromiteerde patiënten, patiënten met hematologische aandoeningen, met ethylabusus en/ of levercirrose en patiënten die een splenectomie ondergaan hebben, hebben een verhoogd risico op infectie en meer risico op een ernstiger verloop.³ Bij 40% van de patiënten is er echter geen gekende risicofactor.⁴ Bij ongeveer 54% van de patiënten geïnfecteerd met *C. canimorsus*, is er sprake van een beet. Infecties kunnen ook veroorzaakt worden door krabletsels of louter blootstelling aan het speeksel van katten of honden.² De patiënt heeft inderdaad een hond als huisdier. Bij diepgaande anamnese vernemen wij ook dat patiënt dagelijks minstens vijf eenheden alcohol drinkt.

Een snelle accurate diagnose en correcte antibacteriële behandeling zijn essentieel voor de overleving van de patiënt gezien de hoge mortaliteit bij infectie met *C. canimorsus*. Antibiotische therapie bij het vermoeden op een *C. canimorsus*-infectie dient laagdrempelig te worden gestart, zeker bij risicogroepen.^{3,4} Meer dan 95% van de *C. canimorsus*-isolaten zijn gevoelig voor penicillines, amoxicilline/clavulaanzuur en voor derdegeneratiecefalosporines. In geval van penicillineallergie kan men gebruikmaken van clindamycine, fluoroquinolones, vancomycine, rifampicin, erythromycine en doxycycline. In de literatuur zijn er gegevens van in-vitrogevoeligheid voor deze antibiotica.⁵

Deze casus is vooral interessant aangezien de patiënt zich presenteerde zonder duidelijke predisponerende factoren en er geen verhaal was van een hondenbeet. Hierdoor werd de diagnose pas duidelijk na het positief worden van de kweekresultaten. Bijgevolg is een grondige anamnese de hoeksteen van de diagnostiek. Louter contact met een kat of hond kan al voldoende zijn voor een infectie. Tevens is (overmatig) alcoholgebruik een gekende risicofactor. Aangezien de bacterie langzaam groeit in kweken en speciale kweekcondities nodig zijn is een goede communicatie met het medisch microbiologische laboratorium hierover essentieel; het vermelden van een klinische vermoeden op *C. canimorsus* op de aanvraag kan de diagnostiek vergemakkelijken aangezien speciale kweekcondities nodig zijn.

LITERATUUR

1. Janda JM, Graves MH, Lindquist D, Probert WS. Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* infections. *Emerg Infect Dis* 2006;12:340-2.
2. Chary S, Joshi M, Reddy S, Ryan C, Saddi V. Septicemia due to *Capnocytophaga canimorsus* following dog bite in an elderly male. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:368-70.
3. O'Rourke GA, Rothwell R: *Capnocytophaga canimorsus* a cause of septicaemia following a dog bite: a case review. *Aust Crit Care* 2011;24:93.
4. Hawkins J, Wilson A, McWilliams E: Biting the hand that feeds: fever and altered sensorium following a dog bite. *Emerg Med J* 2011;28:1071-3.
5. Sandoe J. *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. *J Med Microbiol* 2004;53:245.

SAMENVATTING

Casus betreffende een 53-jarige man met septicemie en ontstaan van purpura fulminans op basis van een diffuse intravasculaire coagulopathie (DIC). Ruim twee weken na opname was in bloedkweken determinatie van *Capnocytophaga canimorsus* mogelijk. *C. canimorsus* is een zeldzame gramnegatieve, staafvormige bacterie die zich als commensaal bevindt in de mond van honden en katten. Zoönosen veroorzaakt door *C. canimorsus* ontstaan vaak na bijt- of krabincidenten en kunnen levensbedreigende infecties veroorzaken bij mensen. Een accurate, snelle diagnose en correcte behandeling zijn bijgevolg essentieel voor de overleving van de patiënt. De diagnostiek van *C. canimorsus* wordt echter bemoeilijkt doordat *C. canimorsus* traag groeit op kweekbodems. Daarnaast wordt contact met dieren niet altijd vermeld tijdens de anamnese waardoor het stellen van de diagnose van *C. canimorsus*-infectie uitdagend kan zijn voor de clinicus.

TREFWOORDEN

Capnocytophaga canimorsus – purpura fulminans – sepsis

SUMMARY

Case report of a 53-year-old man with septicemia and purpura fulminans based on diffuse intravascular coagulopathy (DIC). More than two weeks after admission *Capnocytophaga canimorsus* was isolated from blood cultures. *C. canimorsus* are gram-negative bacteria living as commensals in the mouth of dogs and cats. Infections caused by *C. canimorsus* often arise after bite or scratch incidents and can cause rare but life-threatening generalized infections in humans. An accurate, quick diagnosis and correct treatment are essential for the survival of the patient. Diagnosing infections with *C. canimorsus* is difficult because *C. canimorsus* grows slowly and requires special growth media and culture conditions. In addition, contact with animals is not always mentioned during the medical history.

KEYWORDS

Capnocytophaga canimorsus – purpura fulminans – sepsis

Cutane difterie

N. Cosgun¹, R.L.P. Lijnen²

- ¹ Master student geneeskunde, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond, momenteel anios dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond

Correspondentieadres:
 Laurentius Ziekenhuis
 Polikliniek Dermatologie
 Monseigneur Driessenstraat 6
 6043 CV Roermond
 E-mail: secr.dermatologie@lzt.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 59-jarige man van Molukse afkomst werd op de poli Dermatologie gezien met wonden aan zijn onderbeen, die aan het einde van zijn vakantie in Indonesië waren ontstaan. De eerste 3 à 4 dagen verbleef hij in een homestay in Bali. Hij vloog vanuit daar naar Bombay, een klein plaatsje op Kei Besar. De eerste klachten aan het been waren begonnen in de homestay en bestond uit jeuk. Hij had geen traumata of insectenbeten gehad. Wel krabde hij aan het been. Pas de laatste dagen van zijn vakantie ontstonden er wondjes. Dezelfde klachten hadden zich een jaar geleden ook voor-

gedaan aan hetzelfde been na terugkomst in Nederland.

Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis. Hij was volledig gevaccineerd en heeft in 1998 zijn herhalingsvaccinatie van DTP en in 2001 zijn buiktyfusvaccinatie gehad.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd er op het linkeronderbeen een vijftal gegroepeerde ulcera gezien tot 3 cm groot (figuur 1). De ulcera waren deels erythemateus en nattend en deels bedekt met een witgrijze laag, met forse adherente keratose en crustae. Opvallend was de sterke en zeer onaangename geur. De perifere pulsaties waren palpabel, behalve de linker arteria tibialis posterior.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan ecthyma, ulcus cruris op basis van vaatlijden, leishmaniasis, sporotrichose, (atypische) mycobacteriële ulcera en difterie.

Anvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een deels geïlcereerde epidermis en granulatiweefsel met actieve ontsteking en zonder granuloomvorming in de onderliggende dermis. De afwijkingen waren atypisch. De kweken voor gisten en schimmels

waren negatief. Verder was de auraminekleuring negatief voor zuurvaste staven, en de PCR voor *Mycobacterium tuberculosis*-complex. Uit de wondkweek en huidbiopt werd *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pyogenes* en *Arcanobacterium haemolyticum* geïsoleerd. Met behulp van de PCR en de ELEK-test werd respectievelijk difterietoxinegen en toxineproductie aangetoond. Een keeluitstrijk was negatief. De diagnose *Corynebacterium diphtheriae mitis* werd bevestigd.

Diagnose

Cutane *Corynebacterium diphtheriae* (mitis).

Beleid en beloop

In afwachting van het aanvullend onderzoek werd reeds gestart met driemaal daags Augmentin 500/125 mg en compressief verband. De bacterie was gevoelig voor penicilline en de behandeling werd voortgezet. Een week na de behandeling was er een klinische verbetering te zien van de ulcera en was ook de geur aanzienlijk minder. Bij controle na zeven en veertien dagen na inzet van Augmentin waren wondkweek, neusuitstrijk en keeluitstrijk herhaaldelijk negatief. Ongeveer zes weken na start met Augmentin waren alle laesies genezen. Er werd een melding gedaan bij de RIVM en GGD.

BESPREKING

Cutane difterie is een heersende ziekte in de tropen, maar komt in de rest van de wereld zelden voor. Het wordt veroorzaakt door *C. diphtheriae*, die zich behalve in de huid vooral ook kan manifesteren in de bovenste luchtwegen of als een asymptomatische dragerschap.^{1,2} Het is endemisch in landen zoals Papua New Guinea, Cambodja, China, India, Indonesië, Laos, Mongolië, Burma, Nepal, Pakistan, Filippijnen, Thailand en Vietnam (figuur 2).² In 2014 werden er bij de *World Health Organisation* 7332 gevallen van difterie gemeld, waarvan het merendeel vanuit India (6094) en Nepal (1079) kwam.³ In Nederland komt difterie sinds 1960 nog nauwelijks voor. Voordat de vaccinatie werd ingevoerd was difterie wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit.^{2,4} Cutane difterie is op grond van de Wet publieke gezondheid een meldingsplichtige infectieziekte uit groep B1.⁴

Pathofysiologie

C. diphtheriae is een grampositieve staaf waarvan vier biotypen te onderscheiden zijn: gravis, mitis, intermedius en belfanti.² *C. diphtheriae* heeft zowel toxigene als niet-toxigene stammen. De belangrijkste pathofysiologische factor is difterietoxine (DT). Het DT gen *tox* zit in het genoom van een bacteriofaag (beta-faag). Tijdens de lysogene fase van de virale groei integreert het DNA van de bacteriofaag in het chromosoom van de bacterie en wordt het toxinegen ingebouwd, waarna er toxine geproduceerd kan worden. Er kan ook lysogene conversie optreden. Het *tox*-gen wordt dan overgebracht van



Figuur 1. Vijftal ulcera op linkeronderbeen.



Figuur 2. Difterie is endemisch in landen zoals Papua New Guinea, Cambodja, China, India, Indonesië, Laos, Mongolië, Burma, Nepal, Pakistan, Filippijnen, Thailand, Vietnam. Verder komt het voor in delen van het Midden-Oosten, Sudan en de Sovjet-Unie.

een toxigene stam naar een niet-toxigene stam door een bacteriofaag.^{5,6}

De gevolgen van een infectie met *C. diphtheriae* zijn te wijten aan de lokale en systemische effecten van DT. Bij een lokale infectie bindt de *C. diphtheriae* aan de epitheliale cellen en wordt er DT gesecerneerd. De DT wordt via endocytose opgenomen en remt irreversibel de eiwitproductie. Dit leidt tot celnecrose en inflammatie waarbij een pseudomembraan gevormd wordt. De systemische effecten van *C. diphtheriae* ontstaan door opname van de DT in de circulatie.⁵

Epidemiologie

De belangrijkste transmissieroutes van *C. diphtheriae* zijn directe aerogene verspreiding via druppels, direct contact met respiratoire secreties of exsudaten van geïnfecteerde laesies.^{2,5} Cutane difterie wordt meestal veroorzaakt door een secundaire infectie ten gevolge van een trauma, allergie of auto-immuniteit.⁷ In gebieden waar de vaccinatiegraad laag is, zijn cutane dragers een belangrijke bron van verspreiding van persoon op persoon.² Door het toenemend aantal reizen naar tropische gebieden zal het aantal infecties naar verwachting steeds meer stijgen in de toekomst. Predisponerende factoren die tot een difterieuitbraak kunnen leiden zijn onder andere alcoholisme, dakloosheid, drugsgebruik en immuunsuppressie.^{1,2}

Klinisch beeld

De incubatieperiode van *C. diphtheriae* is twee tot vijf dagen.⁷ Het klinisch beeld van cutane difterie is meestal een ulcus (ectyma diphthericum) met een opgeheven rand en grijs beslag met als voorkeurlocatie de onderbenen, voeten en handen.^{1,2,8} De laesies zijn pijnlijk en kunnen bedekt zijn met een donkere pseudomembraan tijdens de eerste twee weken.^{1,8} Het klinisch beeld is vaak niet specifiek. Meestal is er een porte d'entrée, zoals een insectenbeet of trauma. Cutane difterie met een toxigene stam leidt slechts zelden tot systemische effecten. Bovendien is de kans op de faryngeale vorm bij primaire cutane difterie ook klein.²

In de bovenste luchtwegen manifesteert *C. diphtheriae* zich meestal als een infectie in de farynx en tonsillen. De klinische symptomen hierbij zijn malaise, keelpijn, cervicale lymfadenopathie en (laaggradig) koorts. Over de tonsillen, uvula, palatum molle en farynx kan een grijswitte pseudomembraan gevormd worden. In gecompliceerde gevallen kan er respiratoire insufficiëntie en dood ontstaan ten gevolge van vergrote lymfeklieren en oedeemvorming in de nek (de zogenoemde *bull neck*).^{2,5} Bij de klassieke respiratoire difterie kunnen er toxinen in de bloedbaan terechtkomen met systemische effecten als myocarditis en polyneuropathie als gevolg. Vooral de cardiale gevolgen zijn het meest ernstig. Andere complicaties van difterie zijn onder andere pneumonie, nierfalen, encefalitis, herseninfectie en longembolie.^{2,7}

Diagnose

De diagnose wordt vaak op het klinisch beeld gesteld. Dit is soms echter moeilijk, met name in landen waar difterie heel zeldzaam voorkomt. *C. diphtheriae* kan aangetoond worden door een wondkweek of huidbiopt op selectieve telluriethoudende kweekmedia in te zetten. Het toxinegen kan met PCR worden aangetoond. Met behulp van de immunoprecipitatie-test (Elek-test) kan de toxineproductie worden vastgesteld.^{4,5}

Preventie

De belangrijkste preventie is vaccinatie. Ernstige infecties en fatale gevolgen komen alleen voor bij niet-gevaccineerde of inadequaet gevaccineerde individuen. Volledig gevaccineerde individuen lopen ook het risico op een infectie, maar de ziekte verloopt dan meestal mild.⁵

Behandeling

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap kan de patiënt thuis met antibiotica in contactisolatie

worden behandeld.⁴ De voorkeur gaat uit naar erytromycine viermaal daags 500 mg of penicilline viermaal daags 250 mg gedurende veertien dagen.⁹ Bij infectie met een toxigene stam én systemische verschijnselen moeten de DT geneutraliseerd worden door het toedienen van antitoxinen.⁵ Daarnaast is een goede wondverzorging met een wondtoilet van belang. Bij verdenking op een respiratoire difterie dient de patiënt in een ziekenhuis opgenomen en geïsoleerd verpleegd te worden.⁴

LEERPUNTEN

- Een ulcus met een opgeworpen rand en grijs beslag is kenmerkend voor cutane difterie.
- Denk ook bij volledig gevaccineerde individuen aan cutane difterie in de differentiële diagnose van een ulcus tropicum.
- Toxinen dienen in de vroege fase geneutraliseerd te worden indien systemische symptomen aanwezig zijn bij infectie met een toxigene stam.

LITERATUUR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3e editie. Elsevier, 2012, 3th edition.
2. Adler NR, Mahony A, Friedman ND. *Diphtheria: forgotten, but not gone*. *Internal Med* 2013;43:206-10.
3. World Health Organization. *Diphtheria reported cases. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2015 global summary*. 23 may 2016. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/diphtheria.html
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *LCI-richtlijn difterie*. November 2013. http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Difterie
5. Ryan KJ, Ray C. *Corynebacterium, Listeria, and Bacillus*. *Sherris Medical Microbiology, Sixth Edition*. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
6. Levinson W. *Gram-Positive Rods. Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
7. Bishai WR, Murphy JR. *Diphtheria and Other Corynebacterial Infections*. In: Kasper D, Fauci A, Hauser L, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
8. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, et al. *The pathology of diphtheria*. *J Infect Dis*. 2000;181 suppl 1:S116-20.
9. Barroso LF, Pegram PS. *Clinical manifestations, diagnosis and treatment of diphtheria*. *UpToDate*. 9 december 2015.

SAMENVATTING

Cutane difterie is een heersende ziekte in de tropen die wordt veroorzaakt door *C. diphtheriae*. Behalve in de huid kan de bacterie zich ook manifesteren in de bovenste luchtwegen of als een asymptomatische dragerschap. *C. diphtheriae* heeft zowel toxigene als niet-toxigene stammen. De toxigene stammen kunnen difterietoxinen (DT) produceren. Het klinisch beeld van een cutane difterie is meestal een ulcus met een opgeheven rand en grijs beslag met als voorkeurlocatie de onderbenen, voeten en handen. De klinische symptomen bij een infectie van de bovenste luchtwegen zijn malaise, keelpijn, cervicale lymfadenopathie en (laaggradig) koorts. Opname van DT in de bloedbaan kan tot systemische effecten als myocarditis en polyneuropathie leiden. De diagnose wordt vaak op het klinisch beeld gesteld en kan bevestigd worden door een wondkweek of huidbiopt op selectieve kweekmedia in te zetten. Daarbij is het belangrijk om de toxigeniciteit van de stammen aan te tonen met behulp van PCR en de Elek-test. De voorkeur van behandeling gaat uit naar een veertiendaagse kuur met erytromycine of penicilline. Bij een infectie met een toxigene stam én systemische verschijnselen moet er eenmalig intraveneus antitoxinen worden toegediend. Vaccinatie is de belangrijkste preventie om de ernstige gevolgen van een infectie met een toxigene stam te voorkomen.

TREFWOORDEN

Corynebacterium diphtheriae – cutane difterie – difterie toxine – infectieziekten

SUMMARY

Cutaneous diphtheria is endemic in tropical countries and is caused by *C. diphtheriae*. Diphtheria can manifest as a cutaneous infection, an upper respiratory tract infection or as an asymptomatic carrier state. *C. diphtheriae* has both toxigenic and non-toxigenic strains. The toxigenic strains are capable of producing diphtheria toxin. The clinical presentation of a cutaneous infection is usually an ulcer with a punched-out appearance and gray membranous layer. Common sites for the lesions are the lower legs, feet and hands. The common clinical manifestations of respiratory diphtheria are malaise, sore throat, cervical lymphadenopathy and low-grade fever. Absorption of DT in the circulation can result in serious systemic effects like myocarditis and polyneuropathy. The diagnosis of diphtheria is entirely clinical and can be confirmed by isolation of *C. diphtheriae* on a selective medium. It's important to test the toxigenicity of the strains by PCR and Elek test. The treatment of choice is antibiotic therapy with erythromycin or penicillin for 14 days. If there are any systemic symptoms present after infection with a toxigenic strain, antitoxin should be administered intravenously. Immunization is the most important prevention for the serious toxin-mediated effects.

KEYWORDS

Corynebacterium diphtheriae – cutaneous diphtheria – diphtheria toxin – infectious diseases

SAVI-syndroom: casuïstiek van een mild fenotype

E. Van Aerde¹, M-A. Morren¹, J. Van den Oord², P. De Haes¹, M. Aelbrecht⁵, C. Wouters³,
I. Meyts³, A. Corveleyn⁴, E. Legius⁴

¹ Afdeling Dermatologie, UZ Leuven

² Afdeling Anatomopathologie, UZ Leuven

³ Afdeling Kindergeneeskunde, UZ Leuven

⁴ Centrum Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven

⁵ Perifere dermatologiepraktijk, OLV Ziekenhuis Aalst

Correspondentieadres:

Marie-Anne Morren

E-mail: dermatologie@uzleuven.be t.a.v. Marie-Anne Morren

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een jongetje vertoont kort na de geboorte een gefixeerd erytheem op de wangen. Tien jaar later verschijnen progressief teleangiëctastieën op de wangen, ledematen en gluteaal (figuur 1). Sinds de leeftijd van 15 jaar ontwikkelt hij recurrent perionies met pijnlijke acrale erosies die genezen als atrofe littekens op de oorschelpen, neus en falanges (figuur 2). Zijn huidletsels reageren matig op pentoxifylline en acetylsalicylzuur. Hij heeft geen

raynaudfenomeen of systemische symptomen. Zijn familieleden zijn asymptomatisch.

De volledige bloedonderzoek toont normale lever- en nierfunctie, ANF (antinucleaire factor) en stollingsfactoren; cryoglobulines en porfyrienes zijn afwezig. Tijdens een opvlamming van acrale ulceraties waren er lage titers van acutefase-eiwitten. Een capillaroscopie van de vingernagels is normaal. Biopsies van gluteale lesionele huid tonen gedilateerde capillairen zonder vasculitis of trombose. *Computed tomography* (CT) van de longen toont perihilaire adenopathieën zonder interstitieel longlijden. Mutatieanalyse wordt uitgevoerd op lesionele huid van de patiënt en bloedstalen van patiënt en ouders. Een nieuwe heterozygote puntmutatie (c.617G>A of p.Cys206Tyr) wordt gedetecteerd in exon 6 van het TMEM173-gen in lesioneel en kiemlijn-DNA van de patiënt. Functionele testen tonen een constitutieve activiteit van STING (*stimulator of interferon genes*), analoog aan de activiteit bij de eerder in exon 5 beschreven mutaties en onafhankelijk van cGAMP-stimulatie. Bovendien wordt een verhoogde expressie van *interferon stimulated genes* teruggevonden in het bloed van de patiënt (zogenoemde *interferon signature*). Bijgevolg wordt deze de novo heterozygote kiemlijnmutatie als oorzaak beschouwd van het SAVI-syndroom (*STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*).

BESPREKING

Het SAVI-syndroom is een recent beschreven zeldzame interferonopathie met onderliggende *gain of function*-mutaties in het TMEM (transmembrane proteïne) 173-gen,^{1,2} tot hiertoe allemaal in exon 5. Hyperactiviteit van STING-proteïne leidt tot constitutief verhoogde productie van interferon alfa en bèta, chronische systemische inflammatie met secundair vasculopathie. Het klinisch spectrum van het SAVI-syndroom omvat continu gestegen inflammatieparameters, spontane koortsaanvallen, progressieve dyspneu en cutane vasculopathie. De huidletsels verschijnen vroeg na de geboorte en evolueren van erytheem naar uitbreidende teleangiëctastieën, koudegeïnduceerde acrale erosies tot littekens en zelfs autoamputatie.

De differentiële diagnose van het SAVI-syndroom is breed: naast auto-immune aandoeningen zoals systemische lupus erythematosus en childhood granulomatosis met polyangiitis behoren ook hyperviscositeitssyndromen (polycytemia vera), koudegeïnduceerde idiopathische dermatosen en andere interferonopathies tot de mogelijkheden (tabel 1).

Als onderzoeken worden aanbevolen: volledig bloedonderzoek, inflammatieparameters en ANF, porfyrienes en cryoglobulines; huidbiopsie ter exclusie van vasculitis; capillaroscopie; CT-scan van de longen ter detectie van interstitiële longziekte; mutatieanalyse van TMEM173-gen. Een jaarlijkse longfunctiemeting wordt aanbevolen om progressief restrictief longlijden op te sporen.



Figuur 1. Fijne teleangiëctastieën in het gelaat.



Figuur 2. Oorschelp met teleangiëctastieën, atrofe littekens en kraakbeenverlies.

De behandeling van het SAVI-syndroom is moeizaam: in de eerste plaats moeten acra goed worden beschermd tegen koude en infecties. De koudegeïnduceerde huidletsels reageren matig op calciumkanaalblockers (amlodipine en nifedipine) en antitrombotische medicatie (pentoxifylline, acetylsalicylzuur). Zowel de huidletsels als de interstitiële longziekte en systemische inflammatie zijn refractair aan klassieke immunosuppressiva. JAK-remmers blokkeren overmatige interferonaanmaak en vormen misschien een therapeutische optie in de toekomst.

CONCLUSIE

We beschrijven een nieuwe *gain of function*-puntmutatie in exon 6 van het TMEM173-gen (p.Cys206Tyr) bij een 15 jaar oude jongen met uitbreidende teleangiëctastieën en koudegeïnduceerde acrocyanose met erosievorming meest uitgesproken op de oorschelpen. Deze de novo heterozygote kiemlijnmutatie zou kunnen correleren met een mild fenotype

van het SAVI-syndroom, in tegenstelling tot exon 5-mutaties die aanleiding geven tot zowel huidafwijkingen als interstitieel longlijden.^{1,2}

LITERATUUR

1. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:6:507-18.
2. Crow YJ, Casanova JL. STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy -A New Interferonopathy. *N Engl J Med* 2014;371:6:568-71.

Tabel 1. Differentiële diagnose van het SAVI-syndroom.

Auto-immune aandoeningen	Vasculitis: small vessel vasculitis, cryoglobulemische vasculitis Systemische lupus erythematosus Childhood granulomatosis met polyangiitis Antifosfolipidensyndroom
Type I-interferonopathieën	Aicardi-goutiërresyndroom Familial chilblain lupus C1q-deficiëntie
Aandoeningen met hyperviscositeit (al dan niet gepaard gaand met secundaire perniones)	Neoplasie: polycytemia vera, chronische myeloïde leukemie Cholesterolembolie Koudeagglutininosen, cryoglobulinemie Monoklonale gammopathie
Koudegeïnduceerde idiopathische aandoeningen	Acraal: primaire perniones, frostbite, Raynaudfenomeen, acrocyanose Onderste ledematen: livedo reticularis, cold panniculitis Erythromelalgia

SAMENVATTING

Het SAVI-syndroom (*STING* [stimulator of interferon genes]-Associated Vasculopathy with onset in Infancy) is een zeldzame type I-interferonopathie, veroorzaakt door gain of function-mutaties van het TMEM173-gen. Deze mutaties veroorzaken constitutieve activatie van het STING-eiwit, verhoogde interferonproductie (*interferon signature* in het bloed) en systemische inflammatie. De kliniek is een spectrum van laaggradige inflammatie, spontane koortsaanvallen, interstitieel longlijden en (lethale) vasculopathie. We beschrijven de casus van een 15-jarige jongen met progressieve acrocyanose op de oorschelpen, neus en falanges en een *interferon signature* bij wie we een nieuwe onderliggende exon 6-kiemlijnmutatie konden aantonen in TMEM173.

TREFWOORDEN

interferonopathie – mutatie – STING – vasculopathie

SUMMARY

STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) is a rare type I interferonopathy caused by gain of function mutations in the TMEM173 gene that encodes STING protein. Constitutive STING activation causes excessive interferon production, systemic inflammation and (lethal) vasculopathy. We present a case of a 15 year old boy with progressive acrocyanosis of the ear helices, nose and phalanges with a typical 'interferon signature'. We found a new exon 6 germline mutation in the TMEM173 gene that is thought to be causative of SAVI syndrome in our patient.

KEYWORDS

interferonopathy – mutation – STING – vasculopathy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Onder vuur in Tanzania

M.L. Grijzen^{1,2}, H.S. Kaderbhai², R.L. Hamers³, J.E. Masenga⁴

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog in opleiding, Regional Dermatology Training Centre, Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania

³ Internist-infectioloog in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, divisie infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Hoogleraar dermatologie en venerologie en Regional Dermatology Training Centre, Kilimanjaro Christian Medical University College, Moshi, Tanzania

Correspondentieadres:
Marlous Grijzen
E-mail: m.l.grijzen@lumc.nl

CASUS

Een 56-jarige Tanzaniaanse vrouw presenteert zich op de eerste hulp van het Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC) in Moshi, Tanzania, met uitgebreide en progressieve periorbitale zwelling sinds vijf dagen, koorts en hoofdpijn. De zwelling is dusdanig dat zij haar beide ogen niet meer kan openen. Haar klachten zijn twee dagen eerder begonnen nadat zij zich had gekrabd ter hoogte van de linkerwenkbrauw. Ter plaatse ontstond een jeukend puistje dat zich ontwikkelde tot een pijnlijk necrotisch ulcus. Patiënt woont in een afgelegen ruraal gebied en had op de dag van het krabben vlees van een overleden, wilde stier bewerkt en gegeten. De overige familieleden, die hetzelfde vlees hadden gegeten, zijn niet ziek geworden. De medische voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus type 2. Zij gebruikt geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zien wij aan de laterale zijde van de linkerwenkbrauw een verzonken necrotisch zwarte eschar van 10 x 10 mm met hieromheen een erythemateuze vesiculeuze rand. Er is fors bilateraal periorbitaal oedeem, links meer dan rechts, met uitbreiding naar het gehele gelaat, de oren, scalp en hals. Het linkeroog is ontstoken met een rood bovenste ooglid en een mucopurulente afscheiding (figuur 1a-c). Er is geen lymfadenopathie of leukocytose. Bloed- en puskwelen tonen geen groei. De diagnose cutane antrax wordt gesteld. Differentiaal diagnostisch wordt een periorbitale cellulitis overwogen. Er wordt gestart met hoge dosis benzylpenicilline i.v. gedurende 14 dagen en hydrocortison i.v. gedurende 2 dagen, verlengd met ciprofloxacine oraal gedurende 60 dagen. De ogen worden behandeld met tetracyclineoogzalf. Het oedeem neemt geleidelijk af (figuur 2a-b) en na 40 dagen wordt patiënt in goede conditie ontslagen (figuur 2c).

BESPREKING

De aanwezigheid van buitenproportioneel uitgebreid oedeem en een zwart necrotische eschar is bijna pathognomonisch voor cutane antrax.¹ Antrax of miltvuur is een zoönose, veroorzaakt door *Bacillus anthracis*, een grampositieve sporenvormende staaf. De bacterie is al eeuwenlang bekend en was vermoedelijk een van de tien plagen van Egypte in de tijd van Mozes (1491 v.Chr.). De Grieken en Romeinen kenden de ziekte ook. De naam antrakis is afkomstig van het oud-Griekse woord voor kool en refereert aan de zwarte eschar. In de zeventiende eeuw veroorzaakte een antraxpandemie een groot aantal slachtoffers in Europa. Sinds het begin van de 20e eeuw is de incidentie drastisch gedaald dankzij de invoering van routinematige dierenvaccinaties en decontaminatie van wol.² In Nederland is antrax tegenwoordig zeldzaam, maar in grote delen van Afrika, Azië en het Midden-Oosten is de ziekte nog endemisch. Dit heeft te maken met het ontbreken van vaccinatieprogramma's en de gewoonte om dood gevonden dieren op te eten, zoals ook bij onze casus. Antraxsporen kunnen tientallen jaren tot eeuwen overleven. Eind 2013 werd in omgeving Nijmegen bij graafwerkzaamheden *B. anthracis* aangetroffen in beenderresten die decennia geleden waren begraven.³ Sinds 1976 is antrax een meldingsplichtige ziekte. In totaal werden sindsdien zeven gevallen van antrax gerapporteerd, waarvan de laatste twee in 1994.²

Transmissie van *B. anthracis* vindt plaats via inhalatie of ingestie van sporen (leidend tot respiratoire respectievelijk gastro-intestinale antrax) of door direct contact met een ziek dier of sporen via de beschadigde huid (cutane antrax), waarbij laatstgenoemde 95% van alle antraxinfecties beslaat. De



Figuur 1. Het uitgebreide periorbitale oedeem (a,b) in combinatie met een zwart necrotische eschar in de linkerwenkbrauw (c) zijn bijna pathognomonisch voor cutane antrax (met dank aan Regional Dermatology Training Centre, Tanzania).



Figuur 2. Op dag acht (a), veertien (b) en veertig (c) tijdens antibiotische behandeling.

incubatielijd voor de cutane vorm varieert tussen de een en zeven dagen. Na besmetting en ontkenning van de bacterie worden exotoxinen gevormd die verantwoordelijk zijn voor de weefselnecrose en het oedeem ter plaatse van de porte d'entree.² Meer dan 90% van de infecties ontstaat in blootgestelde lichaamsdelen zoals het gelaat, hals, nek, handen en de armen. Het begint met een jeukend, pijnloos papeltje dat binnen 48 uur evolueert tot een vesikel/bulla gevolgd door centrale ulceratie met een ring van vesikels er omheen. Uiteindelijk ontstaat een typisch zwart, verzonken necrotisch ulcus (eschar) met vaak uitgebreid non-pitting oedeem en regionale lymfadenopathie. Het klinisch beeld kan verder gepaard gaan met koorts, malaise en hoofdpijn. De diagnose kan worden bevestigd met behulp van een grampreparaat van vesikelvocht waarbij grote, plompe ketens met grampositieve staven worden gezien. Een huidkweek is positief in 60-65% van de gevallen.⁴ Differentiaaldiagnostisch kan cutane difterie, rickettsiose, arachnidisme, of cellulitis worden overwogen.⁵ In onze casus werd de diagnose gesteld op basis van het karakteristieke beeld en de bijpassende anamnese. Helaas werd er geen grampreparaat vervaardigd.

De behandeling bestaat uit het tijdig toedienen van antibiotica. Dit heeft geen invloed op de snelheid waarmee de symptomen verdwijnen, maar voorkomt wel systemische verspreiding met mogelijk fatale afloop.² Vanwege toenemende resistentie adviseert het *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) penicillines niet langer als het antibioticum van eerste keuze. Cutane antrax zonder systemische betrokkenheid wordt behandeld met een oraal antibioticum, bijvoorbeeld ciprofloxacine of doxycycline, gedurende 7-10 dagen. Bij systemische betrokkenheid, zeer uitgebreid oedeem en/of laesies in het gelaat of hals wordt een combinatie van twee antibiotica zoals ciprofloxacine plus clindamycine intraveneus gedurende minimaal 2 weken aanbevolen.

Hierna dient de therapie gecontinueerd te worden als orale monotherapie gedurende 60 dagen om re-infectie van overlevende antraxsporen te voorkomen.⁶ Penicillinegevoelige stammen kunnen met penicillinen worden behandeld, milde gevallen met feneticilline oraal en ernstigere gevallen met hoge dosis benzylpenicilline i.v. Systemische corticosteroiden worden soms aanvullend gegeven om het oedeem te verminderen, vooral wanneer sprake is van oedeem in de hoofd-halsregio.⁶ Incisie en débriement kunnen leiden tot disseminatie en sepsis en zijn gecontraïndiceerd. Met een adequate behandeling overleven bijna alle patiënten cutane antrax. Zonder behandeling overlijdt naar schatting 20%. Tot slot wordt antrax ook gebruikt voor bioterroristische oorlogsvoering. Reeds in de 16-17^e eeuw gebruikten de Spanjaarden antrax voor biologische oorlogsvoering door een mengsel van schroot, gemalen glas en het vet van aan antrax overleden dieren te mengen en op de vijand af te vuren.⁷ Een recent voorbeeld zijn de poederbrieven met *B. anthracis* sporen die in 2001 in de Verenigde Staten werden verstuurd.

Samenvattend presenteerden wij een Tanzaniaanse patiënt met cutane antrax. Met de toenemende globalisering en migratie zullen dermatologen steeds vaker te maken krijgen met huidandoeningen die hier niet endemisch voorkomen. Het herkennen van het typische klinische beeld van excessief oedeem met een eschar en prompte antimicrobiële behandeling verminderen complicaties en sterfte.

LITERATUUR

1. Gilliland G, Starks V, Vreck I, Gilliland C. Periorbital cellulitis due to cutaneous anthrax. *Int Ophthalmol* 2015;35(6):843-5.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn Antrax. Beschikbaar op: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/

- Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Antrax (laatste update 2011).*
- Antraxsporen gevonden bij graafwerk. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Infectieziekten Bulletin* 2014;25(1):4.
 - Samujjala D, Asit Baran S. A case of cutaneous anthrax presenting with classical lesions. *International Journal of Dermatology* 2015;54(12):e539-41.
 - Franken L, Grossmann H, Sanders CJG. Cutane antrax in een Afrikaanse setting. *Ned tijdschr Dermat Venerol* 2014; 24(5):317-20.
 - Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, et al. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014;20(2) doi: 10.3201/eid2002.130687.
 - Bol P. Miltvuur (anthrax). *Ned Tijdschr Tandheelk* 2003;110:198-9.

Langetermijnfollow-up van primaire cutane cd-30 lymfoproliferatieve aandoening

E. Suys

Dermatoloog, Praktijk Dermatologie, Handelskaai, Kortrijk

Correspondentieadres:

E. Suys

Handelskaai 1 G

8500 Kortrijk

België

E-mail: esuys@dermatologiehandelskaai.be

CASUS

Een man ontwikkelt op 53-jarige leeftijd in 1998 voor het eerst een inflammatoir letsel op het voorhoofd en het ooglid met een tentatieve diagnose van lymfomatoïde papulose (figuur 1). In 2001 was er een klinisch en microscopisch vermoeden van een cutane leishmaniose ter hoogte van het gelaat maar revisie van de histologie toont dat de beelden hier ook het best passen bij een CD30-lymfoproliferatieve aandoening.

In juni 2005 bleek een cystisch letsel links op het voorhoofd opnieuw een lymfomatoïde papulose of een PCALCL. Systeem nazicht bleef negatief. In 2013 toonde een snelgroeiend 2 à 3 cm groot, sterk inflammatoir ulcererend tumorletsel submandibulair links (figuur 2) een CD30+, ALK -, grootcellig T-cellymfoom (figuur 3 en 4), PCR TCR + Stagering met PET en beenmergonderzoek blijven negatief. Er wordt een voorstel tot Interferon gedaan maar patiënt weigert. Hij toont ons dan verschillende zelfgemaakte foto's van papulo-nodulaire letsels die zich voordeden tussen 2001 en 2013 en welke alle

spontaan regresseerden zonder dat hij daarvoor ooit medische hulp opzocht. In oktober 2013 ontstaan er ook kleine fijn schilferende letsels op de rechterschouder (figuur 5) waarvan er een evolueert naar een schilferende plaque, licht tumoraal en ulcererend evoluerende maar met opnieuw spontane regressie zonder behandeling. Opnieuw is de patiënt heden klachten- en letselvrij!

Deze spontane regressie van alle niet behandelde letsels maar ook van het onvolledig verwijderd sterk inflammatoir tumoraal submandibulair letsel wijzen op het zelflimiterend aspect van dit diffuus primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom zonder tot op heden aanwijzingen voor geassocieerde of systeempathologie.

BESPREKING

Primaire cutane CD30+ lymfoproliferatieve aandoeningen zijn na mycosis fungoides en zijn varianten de 2^e meest voorkomende cutane T-cellymfomen (ongeveer 30%) en vertonen een zeer breed spectrum van zelflimiterende papuleuze tot tumorale, al dan niet recidiverende letsels.¹

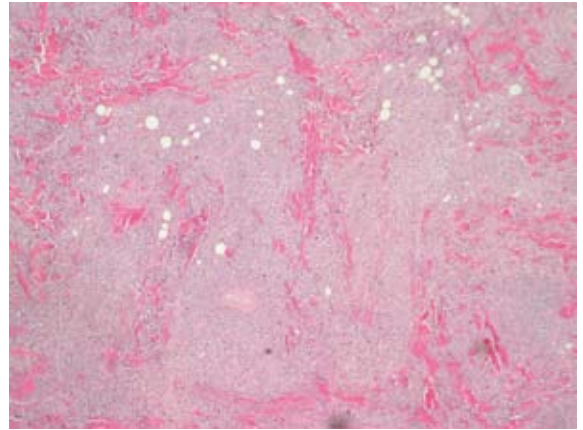
Microscopisch vertonen de tumorcellen een anaplastische morfologie maar deze aandoeningen vertonen daarentegen een goede prognose. Zij vertonen een spectrum van lymfomatoïde papulose (LyP, vooral papulonodulaire letsels) en primaire cutane anaplastische grote cel lymfomen (PCALCL, solitair of gegroepeerde en soms multifocale snelgroeiende ulcererende tumoren of dikke plaques). Zij vertonen expressie van het CD30-antigen (een celoppervlakte-receptor voor tumornecrosisfactor).



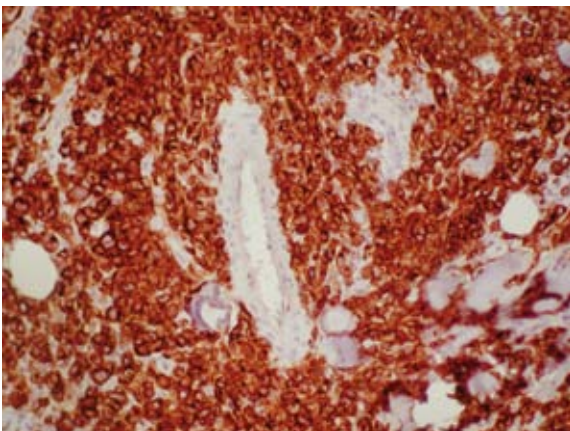
Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.



Figuur 4.



Figuur 5.

Lyp en PCALCL lijken de twee uiteinden van een spectrum waarbij de eerste steeds volledig verdwijnen en er bij PCALCL-generalisatie kan optreden. Bij borderline gevallen is op een bepaald moment geen definitief onderscheid mogelijk. De follow-up en het klinisch gedrag zal de uiteindelijke diagnose bepalen.² Spontane regressie kan zeker ook voorkomen bij diffuse PCALCL.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
2. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:4024-35.

SAMENVATTING

Ondanks nauwkeurige clinico-pathologische correlatie is op een bepaald moment het onderscheid tussen een diffuus primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom of een lymfomatoïde papulose soms nog niet definitief te maken.

Deze 'borderline'-gevallen staan centraal in een spectrum met aan beide uiteinden de lymfomatoïde papulose (spontane regressie als typisch kenmerk) en primair cutaan anaplastische grootcellig lymfoom.

TREFWOORDEN

cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom – lymfomatoïde papulose

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Even with stringent clinico-pathologic examination it can be impossible to differentiate a diffuse primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma from lymphomatoid papulosis. These "borderline" cases seem to represent the centrum of a spectrum with at one end lymphomatoid papulosis (with spontaneous regression as a typical characteristic), and at the other end a primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

KEYWORDS

primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma – lymphomatoid papulosis

Een bijzondere presentatie van een sub variant van het syndroom van Sweet: neutrofiele dermatose van de handruggen

T. Nguyen¹, H. van der Valk², M.C.G. van Praag³

¹ Arts-assistent dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Patholoog, PATHAN, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

³ Dermatoloog, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. T. Nguyen, anios

Afdeling dermatologie

Kleiweg 500

3045 PM Rotterdam

E-mail: t.nguyen.1@erasmusmc.nl

Neutrofiele dermatose van de dorsale handen is een recent beschreven aandoening en wordt gekarakteriseerd door erythemateuze plaques aan de handruggen. Het wordt beschreven als een lokale variant van het syndroom van Sweet. Histologisch toont het een dens dermaal neutrofiel infiltraat, maar in tegenstelling tot het sweetsyndroom wordt bij een neutrofiele dermatose van de dorsale handen leukocytoclasie gezien. Wij beschrijven een patiënte met een idiopathische neutrofiele dermatose van de handruggen.

CASEREPORT

Patiënt A, een 20-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, werd verwezen door de reumatoloog wegens acuut ontstane pijnlijke rood/paarse zwellingen van de handruggen. Deze gingen gepaard met artralgieën en moeheid. Er was geen sprake van een uitlokkende trigger. Patiënte gebruikte geen medicatie. Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij symmetrisch oedemateuze handruggen met erytheem (figuur 1). Elders op het lichaam waren er geen afwijkingen zichtbaar. Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan dermatomyositis, vasculitis, perniones en angio-oedeem. Aanvullend bloedonderzoek toonde een normaal bloedbeeld, een normale schildklierfunctie, een

CRP van < 1 mg/L (referentiewaarde 0-8,2 mg/L), een ACE van 12 U/L (referentiewaarde 5-21 U/L) en negatieve ANA. Borreliaserologie, hiv-screening en hepatitis C-serologie waren negatief.

Aanvullend beeldvormend onderzoek bestaande uit een X-thorax, X-handen en een echo abdomen toonden alle een normaal beeld.

Huidbiopsie toont een normale epidermis met in de dermis en rondom de oppervlakkige en middermale vaatjes een matig dicht infiltraat van overwegend neutrofiele granulocyten (figuur 2). Geen vaatwandbeschadiging, geen extravasatie van erythrocyten. Geen vasculitis. Het beeld van een neutrofiele dermatose (figuur 3). Een variant van het sweetsyndroom kon worden overwogen.

Patiënte werd bij een eerdere episode effectief behandeld met prednison 10 mg gedurende 10 dagen. Bij een tweede episode werd zij behandeld met Depo-medrol injectie 120 mg intra musculair, waarop de huidafwijkingen binnen 1 week verdwenen. De differentiaaldiagnose bij een neutrofiele dermatose van de handruggen is uitgebreid. Deze aandoening gaat vaak gepaard met (hematologische) maligniteiten, maar kan ook voorkomen bij inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, sarcoidose, medicamenteus of idiopathisch. Bij onze patiënte werd geen onderliggende oorzaak gevonden, derhalve stelden wij de diagnose: idiopathische neutrofiele dermatose van de dorsale handen. Tot op heden heeft patiënte geen recidiverende klachten gehad en werd een expectatief beleid afgesproken.

DISCUSSIE

In 1995 beschreef Strutton een casereport met 6 patiënten met pijnlijke papulonodi aan de dorsale handruggen waarbij er histologisch een neutrofiele dermatose werd gezien met een leukocytoclastische vasculitis.¹ Dit werd als een nieuwe entiteit gezien en werd een pustulaire vasculitis van de handen genoemd.^{3,4,6}

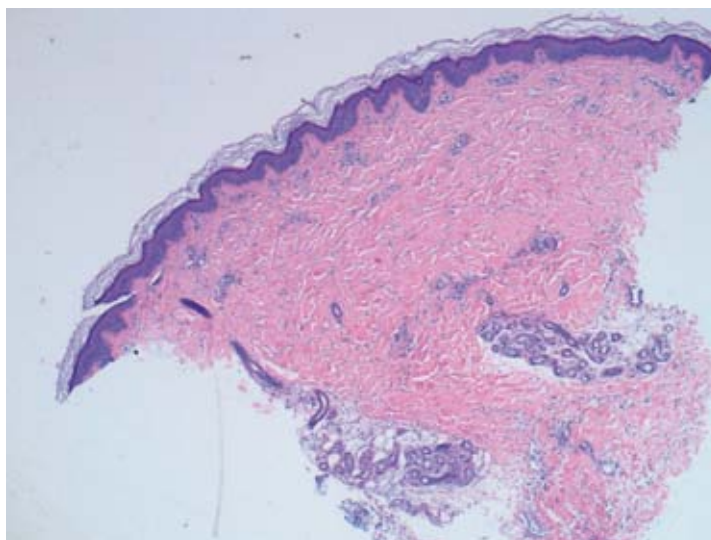
In 2000 beschreef Galaria een casereport van 3 patiënten met erythemateuze plaques en pustels aan de handruggen waar histologisch een neutrofiel infiltraat werd gezien met leucocytoclasie, maar geen vasculitis.² Dit werd de neutrofiële dermatose van de handruggen genoemd.^{3,4,6} Deze bevindingen worden ook gezien bij het sweetsyndroom, derhalve wordt een neutrofiële dermatose van de handruggen gezien als een subvariant van een sweetsyndroom.¹⁰ Er zijn nadien meerdere casereports beschreven waarbij er wel een leukocytoclastische vasculitis beeld aanwezig was.⁴ De vasculaire schade is secundair gerelateerd aan de intensiteit van het neutrofiel infiltraat en representeert niet een primaire vasculitis.^{3,4,6,11} Het geeft informatie over de leeftijd van de laesies. Oudere laesies tonen frequenter een vasculitisbeeld dan laesies van recentere datum.^{5,7,10} Neutrofiële dermatose van de handruggen is meestal geassocieerd met onderliggende systeem ziekten, zoals deze voorkomen bij het sweetsyndroom.^{7,8,9} Indien er geen onderliggende ziekte wordt gevonden wordt het geclassificeerd als idiopathisch.¹⁰ De behandeling van een neutrofiële dermatose van de handruggen is met prednison 0,5-1 mg/kg per dag gedurende 1 week, daarna afbouwen naar 10 mg in 3-4 weken; deze therapie komt overeen met die van het sweetsyndroom.^{4,7,8,9} De gelokaliseerde distributie, klinische presentatie en histopathologische bevindingen leiden vaak tot vertraging van de diagnosestelling. Vaak wordt er aan een infectie gedacht en worden patiënten behandeld met antibiotica, zonder effect.¹² Aanvullende studies zijn nodig om meer inzicht te krijgen in de pathogenese van deze zeldzame entiteit.¹³

LITERATUUR

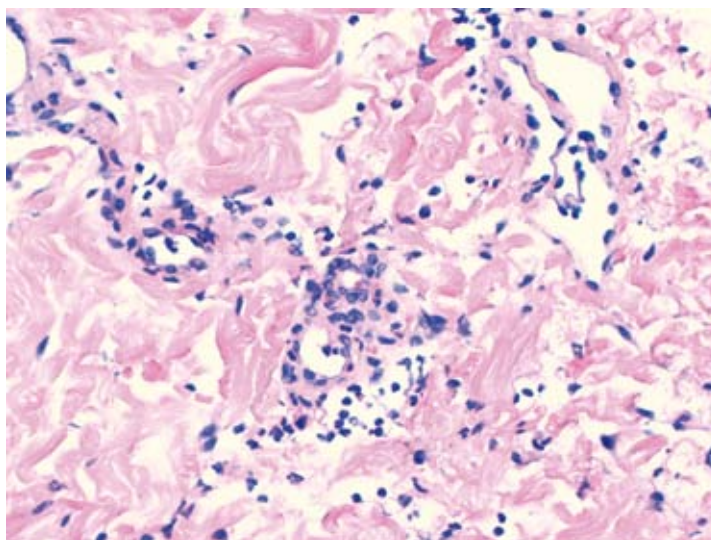
1. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:192-8.
2. Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D, et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:870-4.
3. Kaur S, Gupta D, Garg B, et al. Neutrophilic dermatosis of dorsal hands. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:42-5.
4. Aydin F, Senturk N, Canturk MT, et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:716-7.
5. Kung EF, Arora A, Petronic-Rosic V, et al. Clinicopathologic challenge. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands—a variant of localized Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2009;48:555-7.
6. Duquia RP1, Almeida HL Jr, Vettorato G, et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal of the hands: acral sweet syndrome? *Int J Dermatol* 2006;45:51-2.
7. Kluk J, Goulding JMR, Finch TM. Boggy plaques on the dorsal surface of the hands. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:688-9.
8. Malik M, Perkins W, Leach I. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive neutrophilic dermatosis of the dorsal hands. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:869-70.
9. De Vasconcelos P, Soares-Almeida L, Filipe P. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a patient with polycy-



Figuur 1. Oedemateuze handruggen met erytheem.



Figuur 2. Huidbiopt met een normale epidermis, in de dermis en rondom de oppervlakkige en middermale vaatjes een matig dicht infiltraat van overwegend neutrofiële granulocyten.



Figuur 3. Huidbiopt. HE, x 20. Het beeld van een neutrofiële dermatose.

- themia vera. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2013;22:53-4.
10. Larsen HK, Danielsen AG, Krustup D, et al. Neutrophil dermatosis of the dorsal hands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:634-7.
 11. Del Pozo J, Sacristán F, Martínez W, et al. Neutrophilic dermatosis of the hands: presentation of eight cases and review of the literature. *J Dermatol* 2007;34:243-7.
 12. Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, et al. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2006;142:57-63.
 13. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands: a report of 7 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2002;138:361-5.

SAMENVATTING

Neutrofiele dermatose van de dorsale handen is een lokale variant van het syndroom van Sweet. Het werd voor het eerst in 1995 beschreven en is een zeldzame aandoening; tot op heden zijn er minder dan 100 case-reports beschreven. Wij presenteren een 20-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis met acuut ontstane pijnlijke rood/paarse zwellingen van de handruggen. Zij had ook last van artralgieën en toenemende moeheid. Uitgebreid aanvullend bloedonderzoek inclusief immunologisch en virologisch onderzoek toonde geen afwijkingen. Huidbiopt toonde een neutrofiele dermatose zonder vasculitis. Een variant van het Sweet-syndroom kan dan worden overwogen. Patiënte werd bij een eerdere episode effectief behandeld met prednison 10 mg gedurende 10 dagen. Bij een tweede episode werd zij behandeld met depo-medrolinjection 120 mg intramusculair. Vroegtijdige erkenning van neutrofiele dermatose is belangrijk voor de juiste therapiekeuze. Men moet bedacht zijn dat deze entiteit gepaard kan gaan met een maligniteit, vooral van hematologische origine. In het geval van onze casus werd geen onderliggende aandoening gevonden en werd dit geïdentificeerd als de idiopathische variant van een neutrofiele dermatose van de handruggen.

TREFWOORDEN

Sweet's syndroom – neutrofiele dermatose – vasculitis

SUMMARY

Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands is a local variant of Sweet syndrome. It was first described in 1995 and is a rare disease. To date there have been fewer than 100 case reports. We present a 20 year old woman with acute onset of painful red/purple swelling of the dorsal hands. She also suffered from arthralgias and increasing fatigue. Extensive laboratory investigations including immunological and virological tests showed no abnormalities. Skin biopsy showed a neutrophilic dermatosis without vasculitis. A variant of Sweet syndrome was considered. The patient was successfully treated for an earlier episode with Prednisone 10 mg daily for 10 days. In a second episode, she was treated with intramuscular Depo-Medrol 120 mg. Early recognition of neutrophilic dermatosis is important for choosing an appropriate therapy. This entity may be associated with an underlying malignancy, particularly of hematologic origin. In our case no underlying disease was found and this case was interpreted as an idiopathic neutrophilic dermatosis of the dorsal hands.

KEYWORDS

Sweet's syndrome – neutrophilic dermatosis – vasculitis

Een merkwaardige wond!

L. Vanderdonck¹, L. Temmerman², J. Dierck³, E. Heireman⁴

¹ Aios in opleiding dermatologie, dienst Dermatologie, Maria Middelaes, Gent

² Dermatoloog, dienst Dermatologie, Maria Middelaes, Gent

³ Klinisch bioloog, Maria Middelaes, Gent

⁴ Dermatoloog, Beveren-Waas

Correspondentieadres:

Laura Vanderdonck

Maria Middelaes

Dienst Dermatologie

Buitenring 30, 9000 Gent

E-mail: Laure.Vanderdonckt@ugent.be

CASUS

Een 23-jarige jongeman werd door de huisarts verwezen omwille van een niet-genezend ulcus ter hoogte van de rechterwijsvinger (figuur 1). Het letsel begon een maand voordien met een pustel geleidelijk evoluerend naar een ulcus. De huisarts gaf reeds amoxicilline-clavulaanzuur en clarithromycine zonder beterschap. De patiënt bleek sinds twee maanden terug te zijn uit Ecuador alwaar hij hielp in een herbosingsproject. Hij kajakt regelmatig, maar heeft geen vijver of aquarium. Er was geen contact met geiten of schapen, hij heeft wel een kat.

Op basis van de kliniek en anamnese werd aan de mogelijkheid van leishmaniasis gedacht. Een biopsie, kweek en serologisch onderzoek werden verricht. De histologie toonde een granulomateuze specifieke pustuleuze dermatitis. Giemsa-kleuring was negatief, er konden geen amastigoten worden aangetoond. Serologie voor *Leishmania* was negatief. Atypische mycobacteriën werden niet gekweekt, wel *Staphylococcus Aureus*.

Een stukje vers weefsel werd in steriel fysiologisch water opgestuurd naar het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen (ITG), alwaar PCR werd verricht. Deze test was positief voor *Leishmania guyanensis*. De patiënt werd doorverwezen naar het ITG voor een intraveneuze behandeling met pentamidine. Omwille van hypotensie en rash werd overgeschakeld op Glucantime (antimoon) 20 mg/kg gedurende 20 dagen IV. Volledige regressie van de wonde werd hierop gezien.

BESCHOUWING

Leishmania-infecties worden onderverdeeld in viscerale, cutane en mucocutane leishmaniasis. Viscerale leishmaniasis is dodelijk in 95% van de gevallen indien niet behandeld. Het wordt gekenmerkt door koorts, gewichtsverlies, splenomegalie, hepatomegalie en anemie. Cutane leishmaniasis is de meest voorkomende vorm en geeft ulceraties die littekens kunnen nalaten bij heling.

Mucocutane leishmaniasis leidt tot destructie van de neus- mond- en keelmucoosa. Dit kan jaren na het ontstaan van de huidvorm optreden. *Leishmania guyanensis* kan cutane mucocutane leishmaniasis veroorzaken en kent lymfogene verspreiding.¹

Leishmaniasis wordt veroorzaakt door de *Leishmania*-parasiet die via een beet van de vrouwelijke zandvlieg wordt overgedragen. Het is een intracellulaire parasiet die zich vermenigvuldigt in macrofagen, dendritische cellen en neutrofielen. Jaarlijks zijn er naar schatting 900.000-1.300.000 nieuwe gevallen, met 20000-30000 dodelijke slachtoffers.^{1,2} In Ecuador, waar onze patiënt vandaan kwam, bedroeg het aantal nieuwgerapporteerde gevallen van cutane leishmaniasis in 2013 tussen de 100 en 999 (zie figuur 2).¹ *Leishmania guyanensis* blijkt hierbij het meest prevalent voor te komen.²

DIAGNOSE

Het herkennen en diagnosticeren van leishmaniasis is belangrijk, ook in landen waar *Leishmania* niet endemisch voorkomt. Dit omwille van het toenemend vrijwilligerswerk en militair werk in endemische gebieden.^{3,4}

De diagnose van (muco)cutane leishmaniasis is in de eerste plaats gebaseerd op de kliniek.¹ Bij een cutane leishmaniasis ontwikkelen de letsels zich 2 weken tot 3 maanden na de beet door een besmette zandvlieg. Dit begint doorgaans met een rode papel die over een periode van 1 tot 3 maanden evolueert naar een erythemateuze nodule, plaque of ulceratie.



Figuur 1. Wond ter hoogte van de wijsvinger.

Satellietlaesies en lymfadenopathie kunnen voorkomen.^{3,4}

Differentiaaldiagnostisch dient te worden gedacht aan een diepe mycose, mycobacteriële infectie, syfilis, lepra, sarcoïdose, pyoderma gangrenosum, een veneus of traumatisch ulcus of een cutane neoplasie.^{3,4}

Een 4 mm-punchbiopt kan worden verricht in de rand van de ulcus om na een giemsa-kleuring de aanwezigheid van amastigoten aan te tonen. Dit zijn de niet-geflagelleerde vormen van *Leishmania* zoals je ze in een geïnfecteerde macrofaag kan zien. Deze bevinden zich vooral in de wondrand. Het kunnen aantonen van amastigoten is diagnostisch voor leishmaniasis. Men ziet ook typisch een granulomateuze inflammatoire dermale reactie bestaande uit macrofagen, mononucleairen, eosinofielen en lymfocyten. Dit is echter aspecifiek. Anatoompathologisch onderzoek heeft een eerder lage sensitiviteit voor de diagnose van leishmaniasis. Het laat bovendien niet toe om het type *Leishmania* te bepalen.^{3,4}

De montenegrotest detecteert een vertraagde hypersensitiviteitsreactie op *Leishmania*-antigenen. 0,1 ml van het preparaat wordt intradermaal ingespoten in de voorarm. De test is positief als bij aflezen na 48-72 uur een papel van minstens 5 mm wordt gezien. Er kan geen onderscheid worden gemaakt tussen een doorgemaakte of actieve infectie. Hierdoor kan het gebruik ervan in endemische gebieden, alwaar de prevalentie dermate hoog is, in vraag worden gesteld. Voor reizigers kan dit wel zinvol zijn.^{3,4,5}

Serologische testen hebben een lage gevoeligheid bij cutane leishmaniasis. Ze zijn vooral zinvol bij de viscerale vorm.^{3,5,6} Antilichamen tegen *Leishmania* kunnen worden gedetecteerd aan de hand van een indirecte immunofluorescente assay (IFA) of immuno-enzymatische assay (ELISA). De sensitiviteit is het best voor deze laatste methode. Een studie uit 2004 toont een gevoeligheid van 71,7% voor *Leishmania guyanensis* via IFA en 85% via ELISA. Hierbij werden de bloedstalen van 60 patiënten gecontroleerd.⁵

Het serum van onze patiënt werd opgestuurd naar het ITG, alwaar een directe agglutinatie-test (DAT) werd verricht die negatief was. Deze techniek heeft een opvallende typespecificiteit. Dit houdt in dat de sensitiviteit van de test vrij hoog is (tot 90%) wanneer getest wordt met de antigenen van het type *Leishmania* waarmee de patiënt besmet is. De sensitiviteit is echter laag (20%) wanneer met een niet-homoloog antigeen (ander *Leishmania*-type) wordt getest.³ De test van het ITG is geschikt voor het detecteren van viscerale leishmaniasis veroorzaakt door *Leishmania donovani*, *infantum* of *chagasi*. Bij (muco)cutane leishmaniasis zijn de antilichamen vaak niet detecteerbaar.⁷

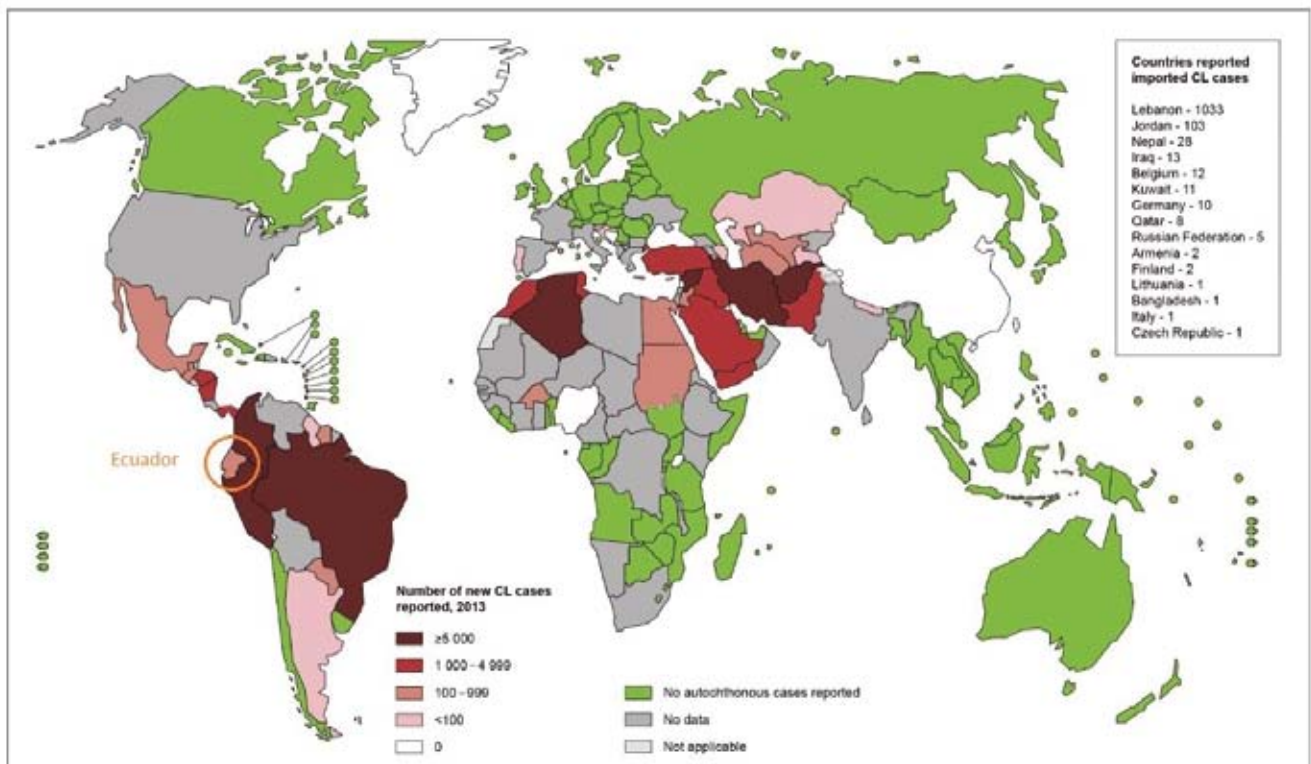
Het detecteren van *Leishmania*-DNA aan de hand van PCR heeft een hoge sensitiviteit, tot 100%, bij cutane leishmaniasis. Daarenboven laat PCR toe het type *Leishmania* te identificeren. Het is aanbevolen om op een vers stuk weefsel een PCR-detectie te verrichten. De verschillende *Leishmania*-types variëren namelijk in gevoeligheid voor de beschikbare behandelingen. Door middel van PCR-detectie kan men een species-directed behandeling van leishmaniasis toepassen.⁸ PCR bracht bij onze patiënt de oplossing.

THERAPIE

Tot op heden zijn er onvoldoende placebogecontroleerde trials voor de behandeling van leishmaniasis. De meeste aanbevelingen berusten dan ook op observationele studies. Wel bestaan er enkele overzichtsartikelen die duidelijk de voorkeursbehandeling per *Leishmania*-type weergeven, zoals die van Hodiament et al en Blum et al.⁹ De eerste-keuzebehandeling voor *Leishmania guyanensis* is pentamidine. Voor enkele ongecompliceerde letsels kan als tweede keuze een lokale behandeling met antimonen in combinatie met cryotherapie worden overwogen.⁸

In de literatuur vindt men verschillende aanbevelingen voor wat betreft de dosis van pentamidine. Het ITG adviseert 3 infusen van 4 mg/kg verspreid over 5 dagen op basis van het artikel van Blum et al. Mogelijke bijwerkingen zijn pijn ter hoogte van de injectieplaats, metaalsmaak, hoofdpijn en dyspnoe. Patiënten dienen te worden gemonitord voor hypotensie en hypoglycemie.³ Omwille van deze bijwerkingen werd de therapie bij onze patiënt gewijzigd.

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Figuur 2. Aantal nieuwe gevallen van cutane leishmaniasis in 2013, wereldwijd.

LITERATUUR

1. World Health Organisation. Leishmaniasis. Maart 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>
2. Armijos RX, Weigel MM, Izurieta R, et al. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in subtropical Ecuador. *Trop Med Int Health* 1997;2(2):140-52.
3. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* 2009;22(6):491-502.
4. Goto H, Lauletta Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(4):419-33.
5. Romero GA, Gloria Orge Orge M de la, Farias Guerra MV de, et al. Antibody response in patients with cutaneous leishmaniasis infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* or *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Brazil. *Acta Trop* 2005;93(1):49-56.
6. Okumura Y, Yamauchi A, Nagano I, et al. A case of mucocutaneous leishmaniasis diagnosed by serology. *J Dermatol* 2014;41(8):739-42.
7. Instituut voor tropische geneeskunde. *Leishmania*. November 2014. <http://labo.itg.be/analyses/clkb-leishmania.aspx>
8. Hodiament CJ, Kager PA, Bart A, et al. Species-Directed Therapy for Leishmaniasis in returning travellers: A comprehensive guide. *PLOS Neglected Tropical diseases* 2014; 8(5):1-16.
9. Blum J, Buffet P, Visser L, et al. *LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers*, 2014. *J Travel Med* 2014;21:116-29.

SAMENVATTING

Casus betreft een 23-jarige jongeman met een uitbreidend ulcus ter hoogte van de rechterwijsvinger na terugkomst uit Ecuador. Een biopt voor routinehistologie als ook leishmaniasisserologie waren respectievelijk aspecifiek en negatief. PCR was wel positief voor leishmaniasis en toonde een *Leishmania guyanensis*.

Leishmania-infecties worden onderverdeeld in viscerale, cutane en mucocutane leishmaniasis. *Leishmania guyanensis* behoort tot de (mucocutane) vorm en kent ook lymfogene verspreiding.

Om tot de diagnose van leishmaniasis te komen, is kennis van het klinisch beeld essentieel. Microscopisch onderzoek laat soms toe de diagnose te bevestigen, maar kan geen onderscheid maken in leishmania-type. De sensitiviteit van serologisch onderzoek voor (muco)cutane leishmaniasis is laag. Het wordt aanbevolen een PCR-detectie te laten verrichten, enerzijds om met de hoge sensitiviteit van de test de diagnose te bevestigen, maar anderzijds ook om een species-directed behandeling van leishmaniasis te kunnen bieden.

De verschillende *Leishmania*-types variëren namelijk in gevoeligheid voor de beschikbare behandelingen.

Tot op heden zijn er onvoldoende placebocontroleerde trials en berusten de meeste aanbevelingen op observatienele studies.

De eerstekeuzebehandeling voor *Leishmania guyanensis* is pentamidine. De evidentie hiervoor is gebaseerd op 5 observatienele studies met een totaal van 745 patiënten.

TREFWOORDEN

leishmaniasis – diagnose – PCR

BESLUIT

PCR-detectie met bepaling van het *Leishmania*-type laat een species-directed therapie toe, doch er is meer onderzoek nodig om op een evidence-based manier de behandeling te kunnen kiezen.

SUMMARY

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Case report of a 23-year old man with an expanding ulcer on the right index finger. He developed this lesion after returning from Ecuador.

A biopsy for routine histology was non-specific. Serology was negative.

PCR however was positive for leishmaniasis and confirmed an infection with *Leishmania guyanensis*.

Three syndromes of Leishmaniasis are distinguished: visceral, cutaneous and mucocutaneous. *Leishmania guyanensis* belongs to the (muco)cutaneous form and can also spread via the lymphatic system.

Recognizing the clinical features of leishmaniasis is essential to make the correct diagnosis. Microscopy can help confirm the diagnosis, but cannot identify the species of *Leishmania*. Serological examination has a low sensitivity in detecting (muco)cutaneous leishmaniasis. It is recommended to perform a PCR detection. This test allows you not only to confirm the diagnosis because of its high sensitivity, it also makes it possible to provide species-directed treatment.

This is important because the different *Leishmania* species vary in sensitivity to the available therapies.

Until today there are insufficient placebo-controlled clinical trials. Most of the recommendations are based on observational studies.

The treatment of choice for *Leishmania guyanensis* is pentamidine. This choice is based on 5 observational studies with a total of 745 patients.

KEYWORDS

leishmaniasis – diagnosis – PCR

CONCLUSION

PCR detection with specification of the *Leishmania* species provides a species-directed therapy. Further studies are needed to be able to make an evidence based treatment choice.

Lepra met gewrichtsklachten, wat is wat?

C.Y. Wong¹, H. Brouwer², W. Bos³, R.M. Verdijk⁴, C.L.M. van Hees⁵

¹ Aios dermatologie Erasmus MC, Rotterdam

² Huisarts, Rotterdam

³ Dermatoloog, Havenziekenhuis, Rotterdam

⁴ Patholoog, Havenziekenhuis, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres: Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Burg. S. Jacobsplein 51, Rotterdam
E-mailadres: c.vanhees@erasmusmc.nl

CASUS

Een 57-jarige Surinaamse man heeft sinds 2010 toenemende klachten van pijnlijke gewrichten van de handen, knieën, enkels en voeten en sinds 2013 progressief tintelingen en doofheid van de vinger-
toppen en voeten. Daarnaast heeft hij gehypopig-
menteerde huidafwijkingen in het gelaat en op de
armen die hem zelf nooit waren opgevallen, maar
die volgens zijn partner al minstens 7 jaar bestaan.
De afgelopen jaren bezocht patiënt regelmatig de
reumatoloog en neuroloog. Zijn klachten werden
geduid als polyneuropathie en ongedifferentieerde
polyarthritis. Ondanks behandeling met prednison
en methotrexaat en operatieve behandeling van car-
paletunnelsyndroom rechterpols nemen de klachten
toe.

De huisarts, die in de tropen heeft gewerkt, zag
patiënt langzaam achteruitgaan en vroeg zich af of
lepra zijn klachten zou kunnen verklaren. Hij con-
stateerde bij lichamelijk onderzoek verdikte zenu-
wen en verwees patiënt naar de dermatoloog met de
vraagstelling lepra.

De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde darmp-
oliepen, hemorroiden en een recente pneumothorax
links. Hij gebruikt voor zijn gewrichtsklachten para-
cetamol, codeïne, methotrexaat 12,5 mg per week en
foliumzuur.

Patiënt woont nu 15 jaar in Nederland. In Suriname
werkte hij als visser, in de bosbouw en als chauffeur
voor de Esther stichting (maatschappelijke hulp-
verleningsinstantie voor mensen met lepra). Hij
heeft kortdurend in Brits en Frans-Guyana gewoond
en gaat jaarlijks naar Suriname op vakantie. In
Nederland heeft hij 13 jaar als productiewerker
gewerkt. Door de huidige klachten werkt patiënt
momenteel niet meer. Ouders en twee zonen heb-
ben geen klachten.

KLINISCH ONDERZOEK

Bij dermatologisch onderzoek zien wij een patiënt
met huidtype 6 volgens Fitzpatrick. Het voorhoofd
toont craniaal van de wenkbrauwen en ter plaatse
van de glabella matig scherp begrensde grillige
gehypopigmenteerde maculae. Op de laterale
zijde van beide bovenarmen worden matig scherp
begrensde, deels polycyclische, gehypopigmenteerde
maculae gezien (figuur 1A). De fijne tastzin is in
beide maculae met de wattenstoktest afwezig. De
kleine handspieren tonen beiderzijds atrofie, de vin-
gernagels van dig 2 t/m 5 van de rechterhand zijn
dystrofisch.

De n.auricularis in de hals is beiderzijds verdikt
(figuur 1B). Rechts is n.ulnaris (t.p.v. elleboog en
distale bovenarm) verdikt en pijnlijk bij palpatie,
links en rechts is n. medianus (t.p.v. onderarm ven-
trale zijde van de pols) gevoelig bij palpatie. De vin-
gertoppen zijn gevoelloos. Het teken van Tinel en
de proef van Phalen zijn positief (n. medianus). Er
is een duidelijk verminderde sensibiliteit van beide
voorvoeten en van de voetzolen. De pincetgreep is
rechts afwijkend. De kracht van de voetheffers is
normaal. Er is extreme hyperesthesie van handen en
voeten.

In de tweede lijn is in de loop van tijd uitgebreid
onderzoek verricht. Röntgenfoto's van de polsen
en enkels vertonen geen afwijkingen. Echografisch
onderzoek toonde beiderzijds een verdikte
n.medianus en n.ulnaris. Het EMG van beide
n.medianus en n.ulnaris liet een beeld zien van een
sensorische axonale polyneuropathie.

Klinisch-neurofysiologisch onderzoek in de derde
lijn toont gestoorde sensibiliteit en motoriek van de
handen en voeten. Anti-CCP en reumafactor zijn
negatief.

Differentiaal diagnostisch is gedacht aan een onge-
differentieerde polyarthritis passend bij spondylartro-
pathie of seronegatieve reumatoïde artritis dan wel
reactieve artritis. Patiënt werd behandeld met pred-
nison, maar vanwege recidief van pijnklachten na
staken, is besloten om methotrexaat te starten sinds
2 jaar, allebei zonder resultaat.

DIAGNOSTIEK

Histopathologisch onderzoek in de tweede lijn was
niet specifiek. Bij revisie met de specifieke vraagstel-

ling lepra werd een epitheloïd granuloom gezien dat kan passen bij lepra. Een nieuw biopt uit de gehypopigmenteerde macula op de rechterarm toont een neurotroop ontstekingsinfiltraat, verdacht voor borderline lepra (figuur 2). De wade-fitekleuring toont geen positieve aankleuring. PCR-onderzoek van een huidbiopt op *Mycobacterium lepra* is negatief. Skin smears op zuurvaste staven van oorlellen, knieën en laesionaal van de linker en rechterarm zijn negatief. Het serologisch onderzoek naar *M. leprae* specifiek Phenolic glycolipide 1 (PGL-1) is negatief.

Samengevat: 57-jarige Surinaamse man met gehypopigmenteerde maculae met daarin verlies van tastzin, verdikte en pijnlijke perifere zenuwen, perifere neuropathie en artropathie van de handen en voeten en negatieve aanvullende diagnostiek voor *M. leprae*. De diagnose borderline tuberculoïde lepra werd gesteld. Er werd gestart met een combinatietherapie van dagelijks dapson 100 mg en clofazimine 50 mg, plus rifampicine 600 mg en clofazimine 300 mg 1 maal per maand.

LEPRA

Lepra wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*. De besmetting vindt waarschijnlijk plaats door respiratoire overdacht via een druppelinfectie door multibacillaire patiënten. De incubatietijd van lepra is lang en kan oplopen tot tientallen jaren. Meer dan 95% van de geïnfecteerden krijgt geen ziekteverschijnselen en herstelt volledig.¹ Een klein deel krijgt tijdelijk een huidafwijking (indeterminate lepra) en geneest. Bij slechts 0,1-2% treedt er ziekteverschijnselen op. Van deze groep heeft meer dan 25% persisterende klachten van (poly)neuropathieën met of zonder zichtbare stigmata zoals klauwstand en/of huidafwijkingen. De mycobacterie vermenigvuldigt zich optimaal bij een temperatuur van 27-30°C. Dit verklaart de voorkeurslokalisatie op de koelere delen van het lichaam.² De diagnose lepra kan worden gesteld als er sprake is van 2 van de 3 zogenoemde cardinal signs:³

1. huidafwijkingen met sensibiliteitsverlies;
2. verdikte perifere zenuw;
3. aantonen van de bacterie in huid of zenuwen

middels skin smears, huidbiopt of PCR-onderzoek, of positieve serologie.

SUBTYPEN LEPRA

Lepra wordt ingedeeld in vijf subtypen (Ridley-Jopling-classification): tuberculoïde, borderline tuberculoïde, borderline, borderline lepromateuze en lepromateuze lepra.⁴ De classificatie is gebaseerd op de mate van cellulair immuniteit tegen *M. leprae* en de bacteriële load in de huid (figuur 3). Onze patiënt voldoet aan 2 van de 3 cardinal signs: verminderde tastzin van de huidafwijkingen en verdikte perifere zenuwen, passend bij borderline tuberculoïde lepra. De diagnose wordt bij hem bemoeilijkt doordat zowel in de histologie, als het PCR-onderzoek en de serologie de bacterie niet is aangetoond. Het juist uitvoeren van het sensibiliteitsonderzoek van de huidafwijkingen is daarom van essentieel belang om de diagnose te kunnen stellen (figuur 4).

Onze patiënt heeft naast verschijnselen van neuritis/polyneuropathie ook klachten van een polyartropathie. Gewrichtsklachten komen vaak voor bij lepra. Studies laten een sterk wisselende prevalentie zien, waarbij tot 75% van de lepra patiënten gewrichtsklachten hebben.⁵

Artritis bij lepra kan onderverdeeld worden in verschillende groepen:⁶

1. Acute artritis van lepra type 1 reactie (= reversal reactie) bij alle borderline vormen van lepra en type 2 reactie (= erythema nodosum leprosum) bij patiënten met borderline en lepromateuze lepra. De handen en voeten zijn het meest aangetoond, vaak symmetrisch.
2. Chronische artritis, recidiverend, symmetrische polyartritis van voornamelijk de pols- en handgewrichten, die klinisch moeilijk is te onderscheiden van reumatoïde artritis.

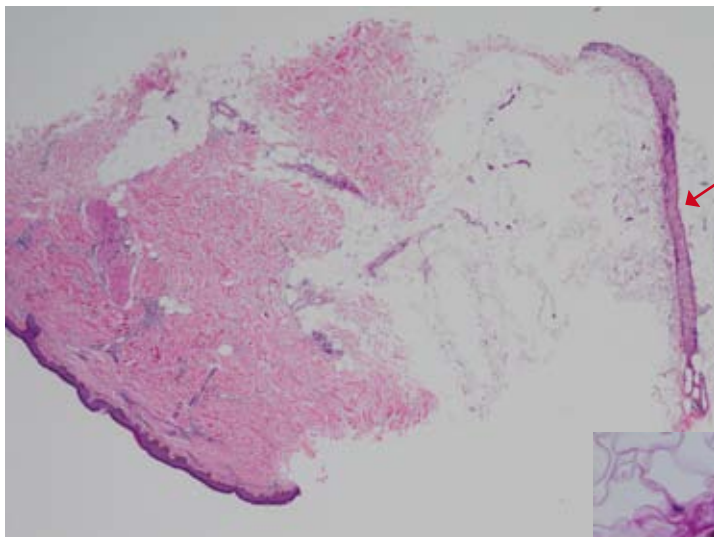
Positieve reumafactor kan de diagnose van artritis bij lepra bemoeilijken; aanvullende anti-CCP (meestal negatief bij lepra), de afwezigheid van reumanoduli en goede respons op leprabehandeling met combinatietherapie en prednison pleiten voor artritis bij lepra.^{7,8}



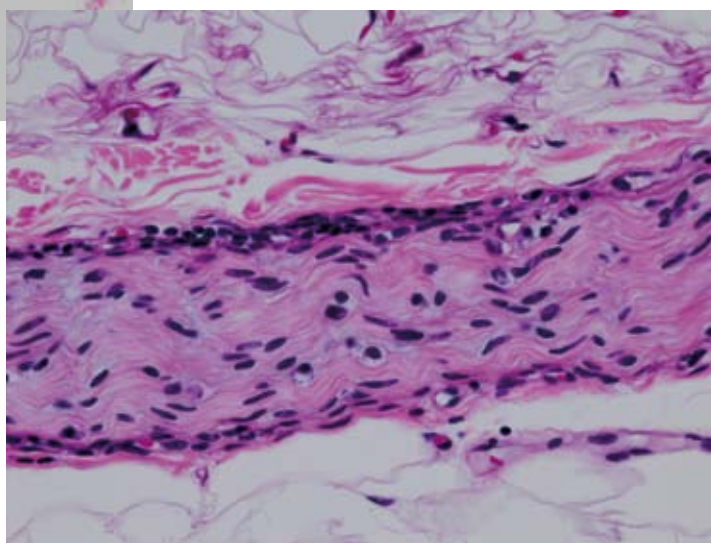
Figuur 1.

A. Linkerbovenarm laterale zijde matig scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae met in de laesies afwezige tastzin.

B. Verdikte *n.auricularis major*.



Figuur 2. Huidbiopt uit gehypopigmenteerde maculae op de rechterarm. A. Rechts in de diepte een perifere zenuw (HE-kleuring, microscopische vergroting 25x), B. Dezelfde zenuw uitvergroot, met peri- en endoneurale ontstekingsinfiltraten met lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en mestcellen (HE-kleuring, microscopische vergroting 400x). Wade-Fite-kleuring is negatief.



Neurotroop ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en mestcellen.

Direct na het starten van de combinatietherapie was er een sterke verbetering van de gewrichtsklachten en de tintelingen. Binnen korte tijd kreeg hij een type 1 leprareactie (T1R, reversal reactie) die vervolgens behandeld werd met prednisolon in afbouw gedurende 4 maanden. Na 1 jaar behandeling was hij nog steeds vrij van tintelingen en had vrijwel geen gewrichtsklachten meer. De fijne tastzin is wel blijvend gestoord.

LITERATUUR

1. LCI-richtlijn lepra, RIVM 2011.
2. Vermazeren MJ, Brusse E, Hees CLM van, et al. Huidafwijkingen en polyneuropathie: denk aan Lepra, Ned Tijdsch Geneesk 2015;159:A9026.
3. Leprosy mailing list (LML) AIFO, English.aifo.it/leprosy/ mailing_list/index.htm.
4. Nunzi E, Massone C. Leprosy A Practical Guide. Milaan Springer, Verlag Italia; 2012.
5. Chauhan S, Wakhlu A, et al. Arthritis in leprosy, Rheumatology 2010;49:2237-42.
6. Pereira H, Ribeiro S, Pennini E, et al. Leprosy-related joint involvement. Clin Rheumatol 2009;28(1):79-84.
7. Henriques C, Lopez B, Mestre T, et al. Leprosy and rheumatoid arthritis: consequence or association? BMJ Case Rep 2012, International Journal of Rheumatic Diseases 2013;16:129-133.
8. Prasad S, Misra R, Aggarwal A, et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: a case series. Int J Rheum Dis 2013;16(2):129-133.

SAMENVATTING

Lepra is een importziekte die weinig voorkomt in de Westerse wereld en die bij vroege herkenning goed behandeld kan worden. De diagnose wordt vaak in een laat stadium gesteld, waarbij de neurologische verschijnselen irreversibel en invaliderend kunnen zijn. Patiënten presenteren zich meestal met huid- of neurologische verschijnselen. Wij beschrijven een 57-jarige man waarbij een polyarthritis de presenterende klacht was en de diagnose borderline tuberculoid lepra met type 1 leprareactie pas 5 jaar later werd gesteld.

TREFWOORDEN

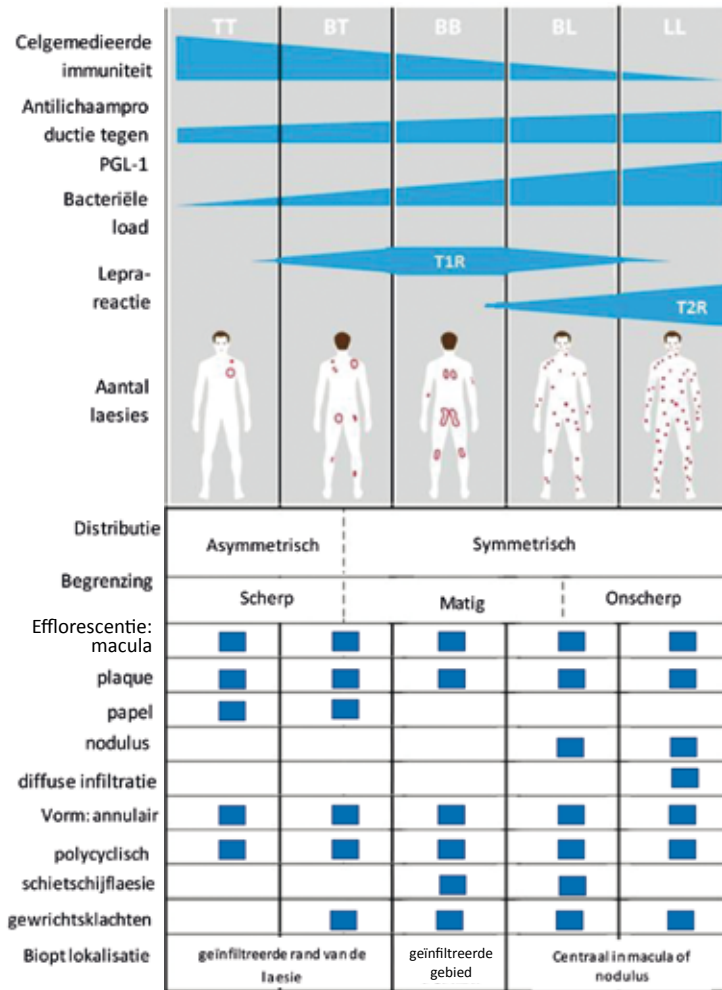
lepra – klinisch onderzoek – wattenstoktest – artrop – thie – artritis

SUMMARY

Leprosy is an imported disease, which is uncommon in the Western world, and which is curable when diagnosed early. Late diagnosis contributes to irreversible neurological damage. Patients usually present with skin or neurological symptoms. We present a 57 year old man whose presenting symptom was polyarthritis and who only 5 years later was diagnosed with borderline tuberculoid leprosy with a type 1 leprosy reaction.

KEYWORDS

leprosy – clinical examination – cottonwooltest – arthropathy – arthritis



Figuur 3. Subtypen lepra en het dermatologisch onderzoek, illustratie aangepast van Nunzi en Leiker en Vermazeren.^{2,4} TT= tuberculoïde lepra, BT= borderline tuberculoïde lepra, BB= borderline lepra, BL= borderline lepromateuze lepra, LL= lepromateuze lepra, T1R= lepra 1 reactie, T2R= lepra 2 reactie



Figuur 4. Tastzinonderzoek met wattentest. Het onderzoek wordt in een rustige omgeving uitgevoerd. De patiënt wordt gevraagd om de plek waar de wattenstok de huid zacht aanraakt (de huid niet indrukken, strelen of wrijven), met één vinger aan te wijzen. Terwijl de patiënt zijn ogen dicht houdt, wordt het onderzoek op meerdere plekken op de huid herhaald, midden in de laesie, aan de rand en op normale huid.

Een gestoorde fijne tastzin in combinatie met een verdikte zenuw maakt de diagnose lepra zeer waarschijnlijk. Let op: dit onderzoek is minder betrouwbaar bij jonge kinderen.

LEERPUNTEN

1. *M. leprae* kan niet altijd worden aangetoond. Dit is afhankelijk van de subtype lepra.
2. Het juist uitvoeren van onderzoek van de fijne tastzin is voor de diagnose van essentieel belang.
3. Gewrichtsklachten komen bij lepra vaker voor dan algemeen wordt gedacht. Zeker wanneer daarnaast ook neurologische klachten aanwezig zijn en de patiënt uit een endemisch gebied afkomstig is moet lepra in de differentiaaldiagnose staan.

OPROEP

van de werkgroep geschiedenis van de dermatologie

De werkgroep zou heel graag de collectie proefschriften van de Nederlandse collegae dermatologen willen completeren. Er zijn er al heel veel, tot in de 19e eeuw, maar de verzameling is nog niet volledig. Als u een exemplaar wilt afstaan, gaarne contact met Jannes van Everdingen via het secretariaat van de vereniging. Nederlandse leerboeken zijn alle aanwezig in de collectie van de NVDV. Heeft u nog andere interessante dermatologische geschriften, dan is de werkgroep daar zeker in geïnteresseerd. Ook gaarne contact hierover met collega Van Everdingen. Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Namens de werkgroep,
Auguste Glastra

ARTIKELN

Infectieuze granulomen

R. Hoekzema

Dermatoloog, AMC & VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

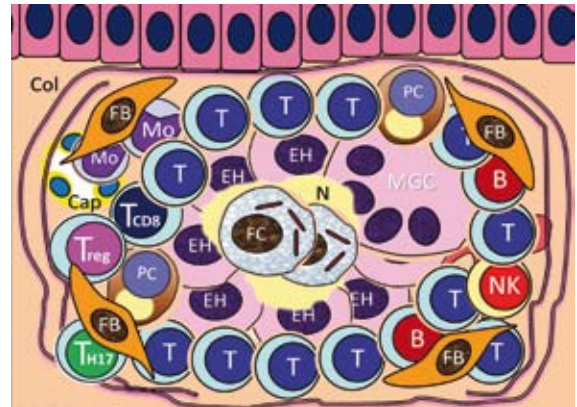
Prof. dr. Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@vumc.nl, r.hoekzema@amc.uva.nl

MACROFAGEN EN GRANULOMEN

De laatste decennia is duidelijk geworden dat de weefselmacrofaag een centrale rol speelt bij het ontstaan van granulomen in reactie op infecties met bepaalde micro-organismen. Macrofagen vervullen een cruciale functie bij de verdediging tegen pathogene micro-organismen, als onderdeel van zowel het *innate* als het *adaptieve* immuunsysteem. Idealiter worden pathogenen aan het celoppervlak van de macrofaag herkend door receptoren (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) van het *innate* immuunsysteem en daarna gefagocyteerd en afgebroken in het fagolysosoom, waarna microbiële peptiden in de antigengroef van MHC (Major Histocompatibility Complex) klasse II-moleculen terechtkomen. Antigenbeladen MHC klasse II-moleculen worden vervolgens naar het celoppervlak getransporteerd en gepresenteerd aan T-lymfocyten, waarna een specifieke T- en B-celrespons op gang komt (*adaptieve* immuniteit).

De vorming van granulomen kan beschouwd worden als een poging van ons afweersysteem om moeilijk te elimineren indringers (zoals lichaamsvreemd materiaal en micro-organismen) 'op te sluiten' door ze te omgeven met collecties van macrofagen (histiocyten), andere ontstekingscellen, fibroblasten en collageen (*walling-off*, figuur 1). Bij een persisterende granulomateuze reactie op een infectieus agens is er zeker evenwicht (men zou ook kunnen spreken van een 'patstelling') tussen de virulentie van het micro-organisme en de activiteit van het immuunsysteem. Verstoring van deze balans beïnvloedt de ziekte, de bijbehorende symptomen en het histopathologisch beeld. Vaak blijkt dit terug te voeren op veranderingen in de activiteit van de adaptieve componenten van het immuunsysteem, zoals de relatieve bijdrage van geactiveerde T-helper-1 (T_H1) en T_H17 -cellen ten opzichte van T_H2 -cellen (figuur 2A-C).

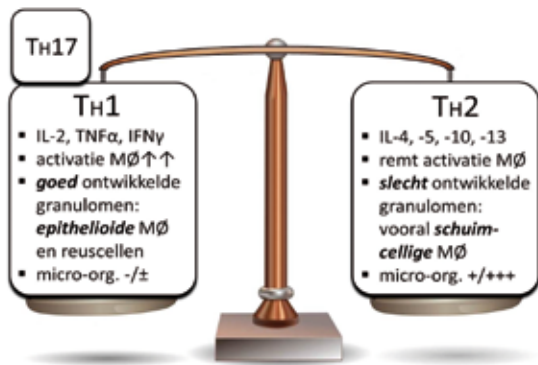


Figuur 1. Granuloom in de huid. Via capillairen (Cap) worden monocyten (Mo) aangevoerd, die transformeren tot schuimcellige macrofagen (foam cells, FC) waarin micro-organismen overleven, epihelioïdcellige histiocyten (EH) en meerkernige reuscellen (MGC). Daar omheen rangschikken zich T-lymfocyten (waaronder ook TH17, CD8-positieve en regulatoire T-cellen), NK-cellen, B-cellen en plasmacellen. Centraal in het granuloom kan necrose optreden (N). Het geheel wordt omkapseld door fibroblasten (FB) en fibrotisch collageen (Col).

IMMUNE EVASION

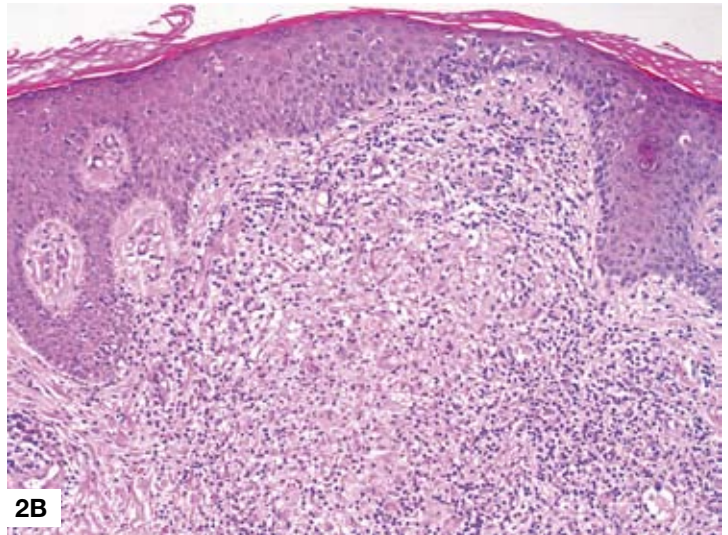
Diverse pathogene micro-organismen hebben strategieën ontwikkeld om aan ons immuunsysteem te ontsnappen. Zij laten zich weliswaar door macrofagen fagocyteren, maar worden niet onschadelijk gemaakt in het fagolysosoom. Integendeel, zij overleven en vermenigvuldigen zich in macrofagen, gebruiken deze cellen als schuilplaats en voedingsbron en proberen zich 'onzichtbaar' te maken voor ons immuunsysteem. Dit intrigerende fenomeen wordt *immune evasion* genoemd.¹ Bekende voorbeelden van pathogenen, die dankzij *immune evasion* in de mens kunnen overleven en zo chronische huidafwijkingen kunnen veroorzaken, zijn mycobacteriën (o.a. *M. tuberculosis*, *-leprae* en *-marinum*), protozoa (onder andere *Leishmania* spp) en sommige schimmels.²⁻⁷

Als ons immuunsysteem machteloos zou moeten toekijken hoe deze 'slimme' micro-organismen zich ongelimiteerd vermenigvuldigen dan zouden de betreffende infecties in korte tijd dodelijk zijn. Gelukkig is dat niet het geval: bij verder gezonde individuen resulteert dit type infecties in een min of meer gelokaliseerde chronische ontstekingsreactie,

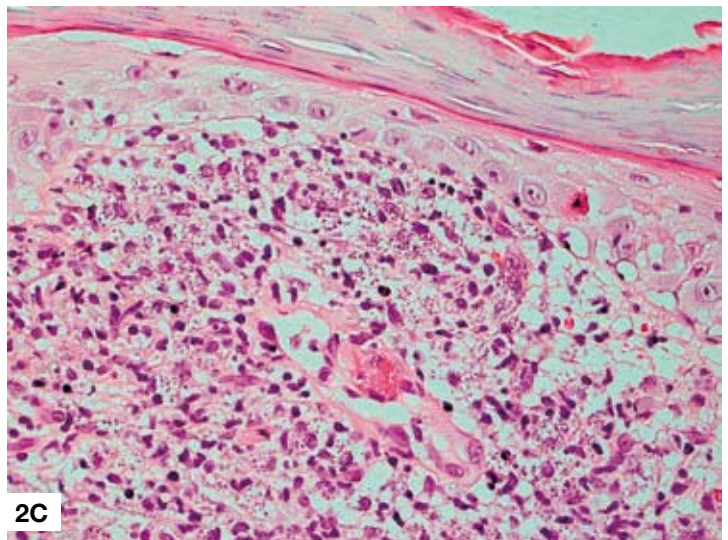


2A

Figuur 2A. Balans tussen TH1- en TH2-respons bij infectieuze granulomen, TH17-lymfocyten versterken de TH1-respons en granuloomvorming; B. histologie van cutane leishmaniasis met goed ontwikkelde granulomen: amastigoten (LD bodies) werden niet gevonden (H&E x100); C. schuimcellige macrofagen met intracellulaire amastigoten bij cutane leishmaniasis zonder granuloomvorming (H&E x400).



2B

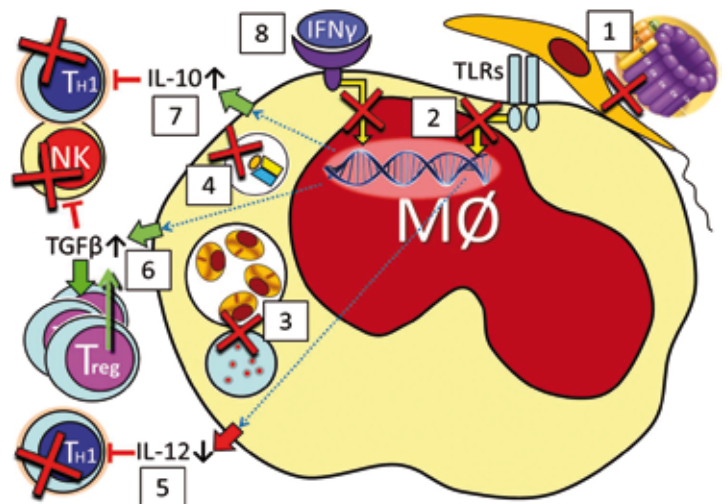


2C

met granuloomvorming als gemeenschappelijk histopathologisch kenmerk.

Kenmerkend voor bovengenoemde micro-organismen is dat zij kunnen putten uit een breed scala aan *immune evasion*-tactieken. Zo is *M. tuberculosis* na opname door de macrofaag in staat om vanuit het fagosoom pH-daling (nodig voor proteolytische afbraak) te voorkómen, maar ook de vorming van zuurstofradicalen (*Reactive Oxygen Species*, ROS) en *Nitric Oxide* (NO). Het mycobacteriële kapselmolecuul ManLAM (*Mannosylated LipoArabinoMannan*) verhindert de fusie van fagosoom en lysosoom tot fagolysosoom. Bovendien remt de tuberkelbacil de intracellulaire synthese en transport van MHC klasse II-moleculen naar het oppervlak van de macrofaag, zodat herkenning van mycobacteriële antigenen door T-lymfocyten wordt verhindert. Ook verstoren 'losgeraakte' ManLAM-moleculen noodzakelijke activatiestappen *downstream* van de T-celreceptor.^{2,3}

Leishmania spp maken gebruik van vergelijkbare *immune evasion*-strategieën.^{4,7} Na binding aan receptoren (onder andere TLR2 en -4 en complementreceptoren CR1 en CR3) op het oppervlak van de macrofaag zet de promastigoot zijn virulentiefactoren LPG (*lipophosphoglycan*) en GP63 in om activatie en lysis door het complementsysteem tegen te gaan (figuur 3). Na fagocytose gebruiken de intracellulair geraakte parasieten (intussen getransformeerd tot amastigoten en microscopisch te herkennen als *LD bodies*) deze en andere virulentiefactoren om hun eigen afbraak in de macrofaag te voorkómen en een immuunrespons tegen te werken. Onder invloed van de parasiet worden signaaltransductieroutes in de macrofaag ontregeld, waarna de aanmaak van afweerstimulerende cytokines (onder andere IL-12) wordt geremd, terwijl afweerremmende mediators



Figuur 3. Immune evasion door *Leishmania*. [1] promastigoot remt complementactivatie en complementgemedieerde lysis; [2] signaaltransductieroutes en transcriptiefactoren worden ontregeld; [3] amastigoten verhinderen fusie fagolysosoom; [4] amastigoten verstoren synthese, assemblage en transport van MHC II; [5, 6, 7] productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines door macrofaag wordt ontregeld, waardoor immuunrespons wordt geremd: IL-12 wordt onderdrukt, IL-10 en TGFβ gestimuleerd; [8] activatie van macrofaag door IFN-γ wordt geremd.

(onder andere IL-10 en TGF β) juist meer worden uitgescheiden. Bovendien belemmeren amastigoten presentatie van hun antigenen via MHC klasse II en remmen ze activatie van de geïnfecteerde macrofaag onder invloed van interferon- γ . Vervolgens onttrekken de intracellulair overlevende parasieten ijzer, arginine en andere nutriënten aan hun gastheer, nodig voor hun metabolisme en replicatie.

DE MACROFAAG ALS TAXICHAUFFEUR

Een revolutie in het denken over de rol van macrofagen en granulomen bij infecties is ontstaan dankzij onderzoek van Lalita Ramakrishnan (Universiteit van Cambridge) aan embryo's van het zebra-visje (*Danio rerio*), geïnjecteerd met levende *M. marinum*.⁸ Zebra-visembryo's beschikken alleen over een *innate* immuunsysteem: zij hebben weefselmacrofagen, maar nog geen lymfocyten. De groep van Ramakrishnan toonde aan dat *M. marinum* zebra-vismacrofagen stimuleert tot granuloomvorming en de macrofagen in deze granulomen als schuilplaats gebruikt, maar ook als vervoermiddel: mycobacteriën lieten zich in losgeraakte macrofagen naar andere organen vervoeren, waar vervolgens nieuwe granulomen werden gevormd. Het is een interessante gedachte om dit te vertalen naar het aquariumgranuloom door *M. marinum* bij de mens (figuur 4): mogelijk komt de typische sporotrichoïde uitbreiding van deze dermatose ook op deze wijze tot stand.

LITERATUUR

1. Flynn JL, Chan J. Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*: living with the enemy. *Curr Opin Immunol* 2003;15:450-5.
2. Weiss G, Scheible UE. Macrophage defense mechanisms



Figuur 4. Sporotrichoïde uitbreiding bij patiënt met aquariumgranuloom door *M. marinum*: 'versleping' via geïnfecteerde dermale macrofagen?

3. Hmama Z, Pena Diaz S, Joseph S, Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunol Rev* 2015;264:220-32.
4. Gupta G, Oghumu S, Satoskar AR. Mechanisms of Immune Evasion in *Leishmaniasis*. *Adv App Microbiol* 2013;82:155-84.
5. Vieira de Moraes CG, Castro Lima AK, Terra R, dos Santos RF, Da-Silva SA, Dutra PM. The Dialogue of the Host-Parasite Relationship: *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* Infection. *Biomed Res Int* 2015;2015:324915.
6. Bifeld E, Clos J. The genetics of *Leishmania* virulence. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:619-34.
7. Collette JR, Lorenz MC. Mechanisms of immune evasion in fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:668-75.
8. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:352-66.

SAMENVATTING

Macrofagen zijn belangrijk bij de verdediging tegen pathogenen, als onderdeel van zowel ons *innate* als *adaptieve* immuunsysteem. Granuloomvorming kan beschouwd worden als poging van het afweersysteem om binnendringende micro-organismen gelokaliseerd te houden, door ze te omgeven met weefselmacrofagen (histiocyten), andere immunocompetente cellen, fibroblasten en fibrose (*walling-off*). Bij persisterende infectieuze granulomen is er een balans tussen de virulentie van de micro-organismen en de activiteit van het immuunsysteem, dat er kennelijk niet in slaagt de infectie volledig te klaren. Veranderingen in activatie van adaptieve immuniteit kunnen dit evenwicht verstoren. Verschillende micro-organismen, zoals mycobacteriën, *leishmania* spp en sommige schimmels, hebben strategieën ontwikkeld om in macrofagen en granulomen te overleven: dit staat bekend als *immune evasion*. Er zijn zelfs aanwijzingen dat bepaalde micro-organismen macrofagen uit granulomen gebruiken om zich te laten transporteren, zodat de infectie zich kan verspreiden.

TREFWOORDEN

macrofaag – granuloom – mycobacterie – leishmania – *immune evasion*

SUMMARY

Macrophages are important in the defense against pathogens, as part of both our *innate* and *adaptive* immune system. Granuloma formation can be considered as an attempt by the immune system to keep invading microorganisms localized, by surrounding them with tissue macrophages (histiocytes), other immunocompetent cells, fibroblasts and fibrosis (*walling-off*). Persistent infectious granulomas represent a balance between the virulence of the micro-organisms and the activity of the immune system, which apparently fails to completely clear the infection. Changes in activation of adaptive immunity can disturb this equilibrium. Various microorganisms, such as mycobacteria, *leishmania* spp and certain fungi, have developed strategies to survive within macrophages and granulomas: this is known as *immune evasion*. There are even indications that certain microorganisms use macrophages from granulomas to transport themselves, enabling the infection to spread.

KEYWORDS

macrophage – granuloma – mycobacteria – leishmania – *immune evasion*

Tropische (huid)infecties

C.L.M. van Hees

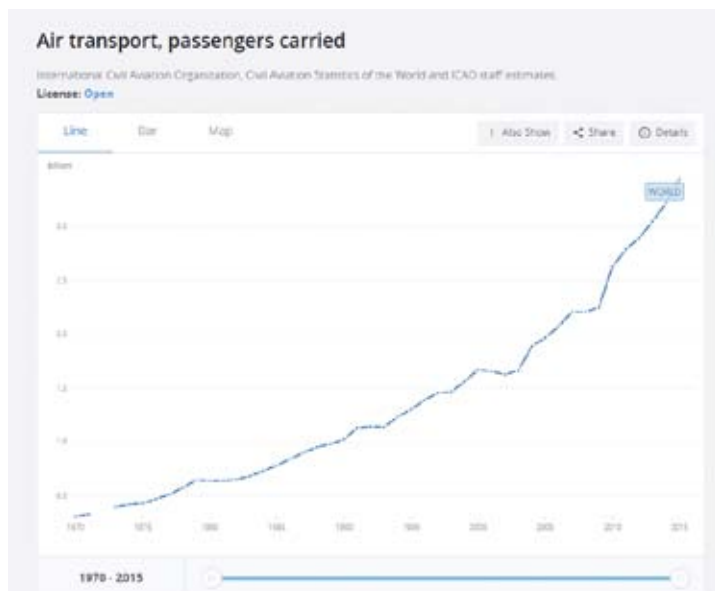
*Dermatoloog, afdeling dermatologie,
Erasmus MC Rotterdam*

*Correspondentieadres:
Colette van Hees
E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl*

Tropische infecties worden steeds vaker gezien in niet-tropische gebieden, zo ook in Nederland en België. De belangrijkste reden hiervoor is toename van het aantal reizen van en naar tropische gebieden en immigratie. Ook klimaatverandering speelt een rol.

Het aantal passagiers dat per vliegtuig per jaar over de wereld vervoerd wordt is meer dan vertienvoudigd tussen 1970 en 2015 en telde in 2015 bijna 3,5

Figuur 1. Aantal passagiers vervoerd per vliegtuig per jaar, wereldwijd van 1970-2015.¹ In België en Nederland is een vergelijkbare stijging te zien:



	1970 (thousand)	2015 (thousand)
World	1970: 310,441.39	2015: 3,440,862.89
Belgium	1970: 1,366,200	2015: 11,193,023
Netherlands	1970: 2,881,100	2015: 34,870,205

miljard (figuur 1).¹ In dezelfde periode verdubbelde de wereldbevolking van 3,7 miljard naar 7,3 miljard (figuur 2). De luchtvaartorganisatie IATA voorspelt dat het aantal luchtreizigers de komende twintig jaar nog ruimschoots zal verdubbelen, naar een verwachte 7,3 miljard in 2034. De toegankelijkheid van reizen per vliegtuig is sterk vergroot door de opkomst van de prijsvechters. Ook het vervoer over de weg, het spoor en het water groeit jaarlijks. Er wordt vooral gereisd voor recreatie, werk (waaronder militairen), studie, vrijwilligerswerk, familie en vriendenbezoek. Huidinfecties en tropische infecties met cutane verschijnselen die worden gezien bij reizigers zijn bacterieel (pyodermieën, rickettsiosen, difterie), ectoparasitair (scabies, myiasis, tekenbeten, tungiasis), endoparasitair (cutane leishmaniasis), worminfecties (cutane larva migrans, larva currens, filariosen, schistosomiasis), viraal (dengue, chikungunya, zika, herpes) en mycotisch (o.a. dermatofyosen en pityriasis versicolor).²⁻⁸

Asielzoekers en vluchtelingen hebben relatief veel gezondheidsproblemen door een slechtere gezondheidszorg in het land van herkomst, armoede, (oorlogs)geweld en/of erbarmelijke omstandigheden tijdens de reis. Behalve fysieke schade kan ook psychische schade een rol spelen. De meeste huidziekten die worden gezien zijn infecties die samenhangen met gebrek aan hygiëne en met crowding, zoals scabiës, pediculosis en bacteriële huidinfecties. Ook worden brandwonden, geïnfecteerde traumatische huidverwondingen en contacteczeem gezien.⁹ Relatief zeldzame huidinfecties die gezien worden na een langduriger verblijf in een endemisch land dan wel in het land van herkomst bij migranten zijn mycobacteriële infecties (lepra, Buruli ulcus en niet-tuberculeuze mycobacterien), en diepe mycosen zoals mycetoma, chromoblastomycose, phaeohyphomycosis en histoplasmosis.^{3,10,11}

Naast globalisering kan klimaatverandering het risico van geografische verspreiding van door vectoren overgedragen infectieziekten vergroten. Klimaatverandering is geassocieerd met opwarming van het aardoppervlak. De gemiddelde oppervlaktetemperatuur van de aarde is in de 20e eeuw met 0,6 graad Celsius gestegen en zal naar verwachting aan het einde van de 21e eeuw nog zeker 2 graden Celsius verder gestegen zijn.¹² De oppervlaktetemperatuur in Europa steeg tussen 1910 en 2016 met 1,4 graad Celsius (figuur 3).¹³ Veranderingen in temperatuur en in temperatuurvariatie beïnvloeden onder andere muggenpopulaties. Europese landen lopen

Tabel 1. Veel voorkomende huidinfecties bij reizigers en migranten, en zeldzamere tropische huidinfecties.

	Verwekker	Ziekte	Verspreiding
Parasieten			
	<i>Scabies sarcoptii</i>	Scabies	Wereld
	<i>Dermatobia</i> , <i>Cordylobia</i> vliegenlarven	Myiasis	Centraal en Zuid-Amerika, Afrika, Tropen en subtropen
	<i>Tunga penetrans</i>	Tungiasis	Zuid Amerika, Cariïbisch gebied, sub-Sahara Afrika
	<i>Leishmania</i> spp	Leishmaniasis	Tropen, subtropen, Middellandse Zeegebied en zuidelijk Europa
	<i>Trypanosoma</i> spp	Ziekte van Chagas, slaapziekte	Chagas Midden en Zuid Amerika, slaapziekte en Loa loa Afrika
Bacteriën			
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Pyodermieën	Wereld, meer resistente stammen in de tropen en subtropen
	<i>Rickettsiae</i> spp, vooral <i>R. africae</i> , ook <i>R. conorii</i>	Rickettsiosen	Wereld, <i>R. africae</i> Sub-Sahara Afrika, West-Indies, <i>R. conorii</i> Middellandse Zeegebied, Midden Oosten, India, Afrika
	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax	Wereld, endemisch in Afrika, Azië en het Midden-Oosten
	Mengflora waaronder spirocheten, fusiforme bacteriën	Ulcus tropicum / noma	Tropen en subtropen
	<i>Corynebacterium diphtheria</i>	Difterie	Wereld, afhankelijk van vaccinatiegraad
	<i>Nocardia</i> spp, <i>Streptomyces somliensi</i>	Nocardiosis	Tropen en subtropen, meest Centraal Amerika en Mexico
	<i>Treponema pallidum</i> spp pertenue, endemicum, carateum	Endemische treponematosen	Tropen
Mycobacteriën			
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Wereld, in Europa vooral bij immigranten
	<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra	Tropen en subtropen, meest India, Zuid en Midden Amerika (vooral Brazilië), Indonesië, Nepal, Afrika
	<i>Mycobacterium marinum</i> , <i>cheloniae</i> , <i>haemophilum</i> , <i>fortuitum</i> , <i>abscessus</i>	Niet-tuberculeuze mycobacteriën	Wereld, <i>M. marinum</i> zoet en zout warm water
	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Buruli ulcus	Tropen en subtropen
Wormen			
	<i>Ancylostoma braziliensis</i> , <i>caninum</i>	Cutane larva migrans	Tropen en subtropen, met name Thailand, Maleisië, Brazilië, Mexico
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Larva currens	Tropen en subtropen
	<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> , <i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Loa loa</i>	Filiariasis	Tropen en subtropen
	<i>Schistosoma</i> spp	Schistosomiasis	Endemisch in Afrika, Midden Oosten, Oostkust Zuid Amerika. Minder in Zuid Oost Azië
Virussen			
	<i>Herpes simplex virus</i>	Herpes simplex	Wereld
	<i>Varicella zoster virus</i>	Herpes zoster	Wereld
	RNA-virus (genus <i>Flavivirus</i>)	Dengue	Tropen en subtropen
	RNA-virus (genus <i>Alphavirus</i>)	Chikungunya	Tropen en subtropen
	RNA-virus (genus <i>Flavivirus</i>)	Zika	Tropen en subtropen
Mycosen			
	<i>Sporothrix schenckii</i>	Sporotrichose	Tropen en subtropen
	<i>Madurella mycetomates</i>	Eumycetoma	Tropen en subtropen, meest Afrika, Midden Oosten, Azië
	<i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Fonsecaea</i> spp ea	Chromoblastomycosis	Tropen en subtropen
	<i>Exophiala jeanselmei</i> en vele anderen	Phaeohyphomycosis	Wereld, vaker in tropen
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplamosis	Amerika, Afrika, Verre Oosten
	<i>Blastomyces dermatidis</i>	Blastomycosis	Noord Amerika, Centraal Afrika
	<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomycosis	Midden en Zuid Amerika, West kust VS

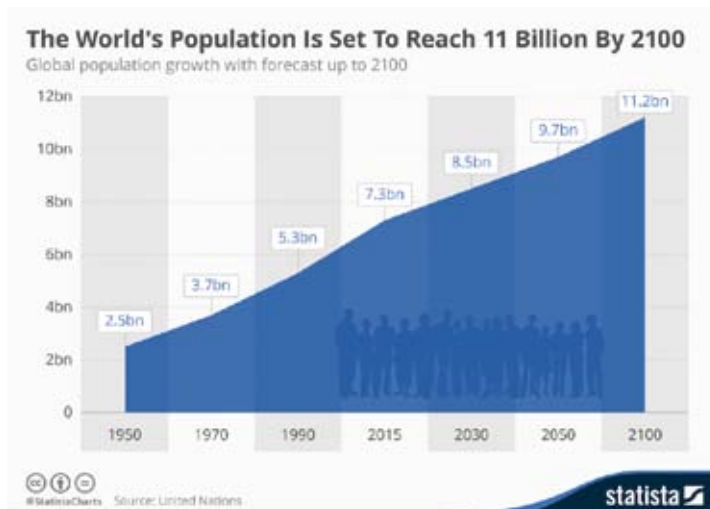
hierdoor toenemend risico lopen op introductie en (her)vestiging van vectoren die infectieziekten overbrengen. *Aedes albopictus* en *Aedes aegyptii*, vectoren van dengue, chikungunya en zikavirus, en diverse species van de *Phlebotomine* zandvlieg, vectoren van *Leishmania*, zijn hier voorbeelden van.^{14,15}

Tabel 1 geeft een overzicht van veel voorkomende huidinfecties bij reizigers en migranten en een aantal zeldzamere tropische huidinfecties.

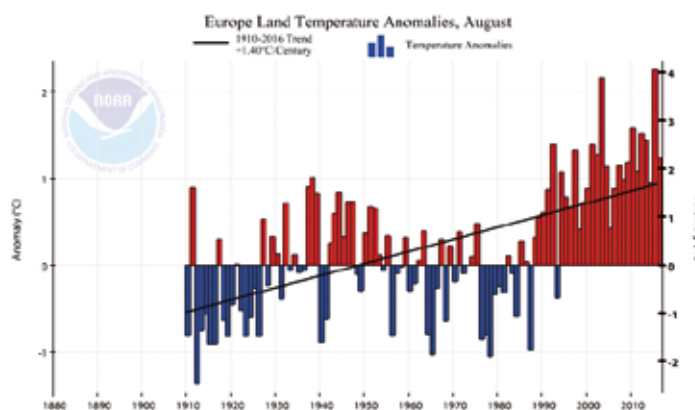
Gedurende de presentatie zullen diverse casus besproken worden.

LITERATUUR

1. <http://data.worldbank.org/indicator/IS.AIR.PSGR>
2. Gompel A van. Koorts en huiduitslag bij terugkeer uit de tropen. *NTvDV* 2014, 2.
3. Leder K, Freedman DO, et al. For the GeoSentinel Surveillance Network. *GeoSentinel Surveillance of Illness in Returned Travellers, 2007-2011. Ann Intern Med* 2013;158(6):456-68.
4. Nurjadi D, Friedrich-Janicke B, Zanger P, et al. Skin and soft tissue infections in intercontinental travellers and the import of multi-resistant *Staphylococcus aureus* to Europe. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:567.e1-e10.
5. Zeegelaar JE. Infectieuze ulcera bij reizigers uit de tropen. *NTvDV* 2014, 2.
6. Hees CLM van. Terug uit de tropen: jeukende dermatosen. *NTvDV* 2014, 2.
7. Faber WR, Hay RJ, Naafs B, et al. *Imported Skin Diseases*. Elsevier 2013, ISBN 978-0-470-67226-6.
8. Schlagenhof P, Weld L, Grobusch M, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-2012): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis* 2015;15:55-64.
9. Padovese V. <http://www.healthcare-in-europe.com/en/article/16617-dermatologists-venereologists-discuss-refugee-crisis>.
10. Hay RJ. Fungal infections. *Clin Dermatol* 2006;24(3):201-12.
11. Vermazeren-Roij JMJ van, Brusse E, Koljenović S, Hees CLM van. Huidafwijkingen en polyneuropathie: denk aan lepra. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A9026.
12. Houghton JT, Ding Y, Driggs DJ, et al. *Climate Change 2001: The Scientific Basis: Contribution of Working Group I to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
13. National Centers for Environmental Information. <http://www.ncdc.noaa.gov/sotc/>
14. Anderson L, Hercogova J, Wollina U, Davis M. Climate change and skin disease: a review of the English-language literature. *Int J Derm* 2012;51:656-61.
15. Ready PD. Emergence of leishmaniasis in Europe. www.eurosurveillance.com, 11 March 2010.



Figuur 2. Groei van de wereldbevolking met prognose tot 2100 (StatistaCharts, bron United Nations).



Figuur 3. Beloop oppervlaktetemperatuur in Europa 1910-2016.¹³

TREFWOORDEN

importdermatologie – migranten – klimaatverandering – tropische infecties – huidinfecties

KEYWORDS

imported skin disease – migrants – climate change – tropical infections – skin infections

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Antibioticaprofylaxe bij huidchirurgie

A. Van Laethem

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven, België

Correspondentieadres:

An Van Laethem

UZ KUL-Sint Rafaël

Dienst Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

B3000 Leuven

België

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be

Elke patiënt, die een dermatochirurgische ingreep ondergaat, loopt het risico op een wondinfectie als gevolg van deze ingreep. Een gevreesd gevolg van zo'n infectie is het openvallen van de operatiewond of necrose van de huidflap of greffe, wat leidt tot een slecht cosmetisch resultaat.

Het profylactisch voorschrijven van antibiotica (AB) voor dermatochirurgische procedures blijft een controversieel onderwerp: hoewel dit in de praktijk nog te vaak wordt uitgevoerd, wordt routinematig voorschrijven niet aangeraden.¹

Er zijn echter situaties waarbij niet alleen dit infectierisico aanzienlijk hoger is, maar ook de gevolgen van een infectie erger zijn voor de patiënt. Een profylactisch antibioticabeleid wordt daarom vooral toegespitst op het vermijden van een bacteriëmie die een infectieuze endocarditis (IE) of hematogene infectie van een gewrichtsprothese kan veroorzaken en bij hoog risico op infectiegebonden morbiditeit bij een postoperatieve infectie op de operatieplaats zelf.² Bovendien zal de toename van antimicrobieel resistente bacteriën als gevolg van het overmatig gebruik van AB dit beleid ook meer en meer gaan beïnvloeden.

Er bestaan zeer weinig grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies om de onderstaande adviezen te ondersteunen, en de uiteindelijke beslissing om al dan niet antibiotica profylactisch toe te dienen blijft bij iedere patiënt afzonderlijk veelal gebaseerd op de klinische beoordeling door de dermatologisch chirurg.

PROFYLAXE VAN INFECTIEUSE ENDOCARDITIS

Infectieuze endocarditis (IE) kan optreden wanneer er een bacteriëmie optreedt. Dit veronderstelt een

intravasculaire toegangspoort tijdens een perforerende procedure of een infectie van de operatiewond die zich secundair uitbreidt naar de omliggende intravasculaire of lymfatische ruimtes. Het risico op een bacteriëmie bij dermatologische ingrepen is echter veel kleiner (0,7-5%) dan bij dentale ingrepen waar dit risico 10% tot 90% kan bedragen.^{2,5,6} Bovendien blijkt dat ook dagelijkse handelingen zoals tanden poetsen (gerapporteerd risico 24-40%) en voedsel kauwen (17-24%) gepaard gaan met een significant risico op bacteriëmie.^{3,4}

Welke patiënten

Nieuwe richtlijnen van de Amerikaanse (AHA, American Heart Association) en Europese (European Society of Cardiology) verenigingen richten zich niet langer op alle patiënten die een hoog levenslang risico op IE hebben, maar beperken zich vooral tot diegenen met een slechtere prognose na een mogelijke IE. De cardiale condities die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een slechte prognose worden voorgesteld in tabel 1.^{3,4}

Soort ingrepen

Behoudens bij dentale procedures is de profylaxe voor de bovenstaande cardiale patiënten ook geïndiceerd bij ingrepen waarbij de ademhalingsweg betrokken is. Voor de dermatologische praktijk bete-

Kunstklep of donorklep
Vroegere infectieuze endocarditis
Harttransplantatie met ontwikkelen van kleplijden in het transplantatiehart
Congenitaal hartlijden in het geval van
<ul style="list-style-type: none"> • Niet-hersteld cyanotisch congenitaal hartlijden • Volledig herstel door een prothese of device, enkel de eerste 6 maand na herstel • Onvolledig hersteld cyanotisch lijden met residueel defect ter hoogte van de prothese of device

Tabel 1. Cardiale condities met hoog risico, waarvoor IE-profylaxe geïndiceerd is bij dermatologische procedures op orale/nasale mucosa, geïnfecteerde huid of hoog risico op infectie van de operatiewond.

kent dit de ingrepen met perforatie van de nasale en of orale mucosa. Dit geldt bijvoorbeeld voor een biopt, ablatieve laser, excisie en curettage, maar niet voor het plaatsen van een verdoving, cryotherapie of een non-ablatieve laser in de de lipmucosa. Ook bij manipulatie van geïnfecteerde huid wordt profylaxe aangeraden. Ten slotte dient nog het risico op een postoperatieve infectie van de operatiewond ingeschat te worden, daar dit een potentiële bron vormt voor een bacteriëmie (zie ook verderop in dit artikel).^{2,5,6}

Antibioticaregime⁸

Praktisch werd het toedieningsschema vereenvoudigd tot een enkele dosis voor start van de ingreep. Dit betreft voor perforerende ingrepen van orale/nasale mucosa, AB gericht tegen *S. viridans* als voorname pathogeen:

- Amoxicilline, 2 g bij volwassenen, 50 mg/kg bij kinderen (max 2 g) 30 tot 60 minuten voor de ingreep
- Bij intolerantie van penicilline (niet-IgE-gemedieerd): cefalexine (Keforal) 2 g bij volwassenen 50 mg/kg bij kinderen 30-60 minuten voor de ingreep
- Bij intolerantie of IgE-gemedieerde allergie (urticaria, angio-oedeem, anafylaxie) voor penicilline antibiotica: clindamycine 600 mg voor volwassenen, 20 mg/kg voor kinderen (max 600 mg) 60 minuten voor de ingreep
- OF claritromycine 500 mg bij volwassenen, kinderen 15 mg/kg (max 500 mg) 60 minuten voor de ingreep.

Zelfde dosis amoxicilline of clindamycine kan ook i.m. of i.v. gegeven worden wanneer inname per os onmogelijk is.

Bij vermoeden van of bewezen *S. aureus* op huid/mucosa (bijvoorbeeld als niet te vermijden ingreep op huidinfectie, zoals incisieabces of ingreep met doorbreken van de nasale mucosa bij vermoedelijke drager van *S. aureus*)

- Flucloxacilline 2 g bij volwassenen, 50 mg/kg bij kinderen (max 2 g), 30-60 minuten voor de ingreep
- Bij intolerantie van penicilline (niet IgE gemedieerd): cefalexine 2 g bij volwassenen 50 mg/kg bij kinderen 30-60 minuten voor de ingreep
- Bij IgE-gemedieerde allergie voor penicilline antibiotica: clindamycine 600 mg voor volwassenen, 20 mg/kg voor kinderen (max 600 mg) 60 minuten voor de ingreep

Indien niet te vermijden ingreep op *Methicilline-Resistente S. aureus* (MRSA) besmette huid:

- Vancomycine 1 g i.v. (kinderen 20 mg/kg, max 1 g) wordt over een verloop van 60 minuten toegediend in het infuus.

Het antibioticum mag bovendien nog toegediend worden tot 2 uur na de procedure indien dit NIET gegeven werd voor start van de ingreep. Dit kan bijvoorbeeld wanneer pas tijdens de ingreep blijkt dat de orale mucosa mee betrokken is.^{3,4,6}

Wanneer bovendien het risico op een postoperatieve infectie van de operatiewond (zie ook verderop in dit artikel) groot is, wordt de antibioticaprofylaxe vaak nog verlengd met 7 à 10 dagen, hoewel dit niet is opgenomen in IE-richtlijnen, waar er geen schema, specifiek voor dermatologische ingrepen, wordt voorgesteld.^{2,6}

PROFYLAXE VAN INFECTIE VAN EEN GEWRICHTSPROTHESE

Hematogene infectie secundair aan een bacteriëmie, van een totale gewrichtsprothese noopt eveneens tot profylactische maatregelen bij dentale chirurgie. Er bestaan echter geen studies over het profylactische gebruik van antibiotica voor een dermatologische ingreep bij een patiënt met een gewrichtsprothese. Daarom baseert men zich vooral op de richtlijnen van andere verenigingen (de *American Dental Association* en de *American Academy of Orthopedic Surgeons*).⁹

Welke patiënten

Het gaat om patiënten waarbij het risico op een hematogene infectie van een gewrichtsprothese hoger is. Dit zijn patiënten waarbij een totale gewrichtsprothese werd geplaatst binnen de laatste twee jaar, voorgeschiedenis van infectie van een gewrichtsprothese, patiënten met hemofilie, diabetes, hiv, maligniteit, malnutritie, auto-immuunaandoeningen zoals reumatoïde artritis of systemische lupus en immuunsuppressie door medicatie of door bestraling.^{2,5,6,9,10}

Het risico op infectie van een gewrichtsprothese door een dermatologische ingreep wordt echter zeer laag ingeschat en de richtlijnen hierover lopen uiteen, waarbij vooral in Amerikaanse aanbevelingen de antimicrobiële profylaxe bij bovenstaande risico-patiënten met een gewrichtsprothese strikt wordt geïmplementeerd.^{2,6,10}

Het antibioticaregime bij deze patiënten wordt toegediend volgens het IE-schema, bij een ingreep met perforatie van de orale/nasale mucosa of wanneer het risico op een infectie van de operatiewond hoog is (zie ook verderop in dit artikel).

Omdat cutane infecties verantwoordelijk zijn voor ongeveer de helft van alle laattijdige hematogene infecties van totale gewrichtsprothesen, wordt wel een agressieve AB-behandeling aangeraden wanneer er een huidinfectie optreedt bij deze patiënten.^{2,5,6,10}

PROFYLAXE VAN POSTOPERATIEVE WONDINFECTIES

Het risico op infecties ter hoogte van de operatiewond bij routinematige dermatologische procedures wordt geschat op 1-3%.

Een postoperatieve wondinfectie wordt volgens de CDC (*Centers for Disease Control*) gedefinieerd als een infectie die optreedt binnen dertig dagen na de ingreep en gepaard gaat met purulente afvoer of abcesvorming, een positieve bacteriële cultuur en symptomen als pijn, gelokaliseerde zwelling en

warmte (figuur 1).

Welke patiënten

In lijn met de indicatiestelling voor IE, wordt aangeraden de profylaxe te beperken tot patiënten die een grotere morbiditeit kunnen verwachten bij het ontstaan van een wondinfectie. Dit betreft vooral immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met ongecontroleerde diabetes. Omdat een infectie van de operatiewond als een potentiële bron wordt beschouwd voor bacteriëmie en bijgevolg infectieuze endocarditis, of infectie van een gewrichtsprothese, wordt AB-profylaxe bij deze risicopatiënten eveneens aangeraden, dus ook bij een niet-orale ingreep.^{2,5,6,10}

Soort ingrepen

Preoperatieve status van de huid.

Vertrekkende vanuit het soort operatiewond, onderscheidt men volgens de classificatie van de CDC vier categorieën van wonden (tabel 2).

Het ligt voor de hand dat voor een ingreep op geïnfecteerde of fors ontstoken huid (Klasse IV en de meeste III) antimicrobiële therapie vereist is. Het betreft in dat geval in feite een behandeling en geen profylaxe. Indien mogelijk dient de chirurgische procedure dan ook uitgesteld te worden. Omgekeerd zal voor een aseptische procedure (Klasse I) geen profylaxe vereist zijn. Wat betreft de houding bij een steriele chirurgische procedure in een gecontamineerd gebied (bijvoorbeeld oksel, perineum of bij contact met speeksel) is er minder consensus. Een infectierisico van 10% werd gerapporteerd voor deze Klasse II-wonden.¹⁰

Type ingreep

Ingreepgerelateerde situaties met een hoger infectierisico en resulterend in meer morbiditeit bij infecties zijn: een flap of greffe op de neus of het oor, full wedge op de lip, sluiten onder hoge tensie, meerdere chirurgische procedures tegelijkertijd, ingrepen aan de handen, in de liesstreek inclusief genitale regio en lager dan de knie. Dit hoger infectierisico voor de handen, liesstreek en lokalisaties onder de knie werd niet alleen vastgesteld bij uitgebreide chirurgie, zoals Mohs, maar ook bij mineure ingrepen zoals een punchexcisie, een schaafoxcisie of curettage en cauterisatie.¹⁰⁻¹²

Het aantal infecties aan het oor dat wordt gerapporteerd is 6% hoger dan de infecties aan alle andere lokalisaties. Wanneer er ook kraakbeen betrokken is in de procedure, neemt dit aantal nog toe met 29%.⁶ Vooral wanneer de bovenstaande ingrepen plaatsvinden bij ongecontroleerde diabetes of bij immuungecompromitteerde patiënten, zal de drempel voor antimicrobiële profylaxe lager liggen. Dan nog ontbreken pasklare richtlijnen voor bijvoorbeeld orgaantransplantatiepatiënten, maar zal de situatie per geval beoordeeld moeten worden.

Het gamma aan dermatologische procedures is breed en omvat ook laserbehandelingen. Systemische antibacteriële profylaxe wordt doorgaans niet aangeraden, zelfs niet voor de meer invasieve laserprocedures zoals een gefractioneerde of



Figuur 1. Symptomen, wijzend op een postoperatieve infectie, 8 dagen na de ingreep: wonddehiscentie bij verwijderen van de hechtingen, purulent beslag, zwelling en roodheid.

Schoon	I	Chirurgische wond op niet-ontstoken huid, steriele techniek en voorbereiding. Infectierisico 1-3%.
Schoon-gecontamineerd	II	Chirurgische wond in gecontamineerd gebied zoals oksel, perineum, mucosa, beperkt doorbreken van steriele techniek. Infectierisico 10%.
Gecontamineerd	III	Chirurgische ingreep op ontstoken huid, veelvuldig doorbreken van de steriele techniek of acute traumatische wonde, bv ontstoken cyste. Infectierisico 20-30%.
Infectie	IV	Purulente wond, necrotisch weefsel, besmetting met vreemd materiaal bv necrotische tumor, geruptureerde cyste, abces en acne inversa. Infectierisico 40%.

Tabel 2. Classificatie van wonden, aangepast aan de definitie van de 'Centers for disease control'.

volledig ablatieve resurfacing. Herpes profylaxe met peroraal (val)Acyclovir blijft wel aanbevolen voor behandeling in het gelaat bij een voorgeschiedenis van herpes. Eens te meer geldt ook voor een laserbehandeling dat deze uitgesteld dient te worden bij aanwezigheid van een bacteriële of virale infectie in (nabijheid van) het te behandelen gebied.⁶

Antibioticaregime^{2,5,10}

Orale/nasale mucosa

Analoog aan het IE-schema wordt amoxicilline 2 g 30-60 minuten voor de ingreep (clindamycine 600 mg bij penicillineallergie) aangeraden in geval van een perforerende ingreep op orale/nasale mucosa (wanneer geen *S. aureus* vermoed of aanwezig).

Niet-orale huid

Voor ingrepen op niet-orale huid, wordt de

AB-therapie gericht tegen *S. aureus* en *S. pyogenes* als meest waarschijnlijke verwekkers:

- Flucloxacilline 2 g bij volwassenen, 50 mg/kg bij kinderen (max 2 g), 30 minuten voor de ingreep
- Bij intolerantie van penicilline (niet-IgE-gemedieerd): cefalexine 2 g bij volwassenen, 50 mg/kg bij kinderen 30-60 minuten voor de ingreep
- Bij IgE-gemedieerde allergie voor penicilline antibiotica: clindamycine 600 mg voor volwassenen, 20 mg/kg voor kinderen (max 600 mg) 60 minuten voor de ingreep

Liesstreek, of ingrepen lager dan de knie

In deze huidgebieden verkiest men antibiotica die niet alleen actief zijn tegen stafylokokken en streptokokken, maar met additionele activiteit tegen gramnegatieve bacteriën zoals *E. Coli*. Dit zijn onder andere cefalosporines van eerste en tweede generatie en chinolonen:

- cefalexine 2 g bij volwassenen, 50mg/kg bij kinderen 30-60 min voor de ingreep
- levofloxacilline 500 mg bij volwassenen, te vermijden bij kinderen, tenzij éénmalige dosis 15mg/kg 30-60 minuten voor de ingreep

Oor

Omwille van mogelijke gramnegatieve bacteriën, onder andere pseudomonas, wordt een quinolone verkozen als profylaxe bij een ingreep aan het oor: ciprofloxacine of levofloxacin 500 mg 30-60 minuten voor de ingreep.

Als het risico op een infectie postoperatief hoog blijft en na afwegen van voor- en nadelen, wordt in de praktijk meestal een volledige kuur van 7-10 dagen met de bovenstaande antibiotica voortgezet.^{2,6}

De profylaxe zal echter het meest efficiënt zijn wanneer het AB aanwezig is op het moment dat een potentieel pathogene bacterie in het wondbed geïntroduceerd wordt. Dit veronderstelt de toediening van het AB bij voorkeur 30-60 minuten voor de ingreep.¹³ Daarom pleiten sommige auteurs om ook in het geval van preventie van een postoperatieve infectie een eenmalige dosis AB te geven en af te stappen van het verlengd voorschrijven.^{5,10} Indien er enkel postoperatief wordt voorgeschreven, zou dit het risico op een infectie uiteindelijk niet verminderen en mogelijk bijdragen aan het ontstaan van resistentie.^{5,10,13}

Topisch antibioticum

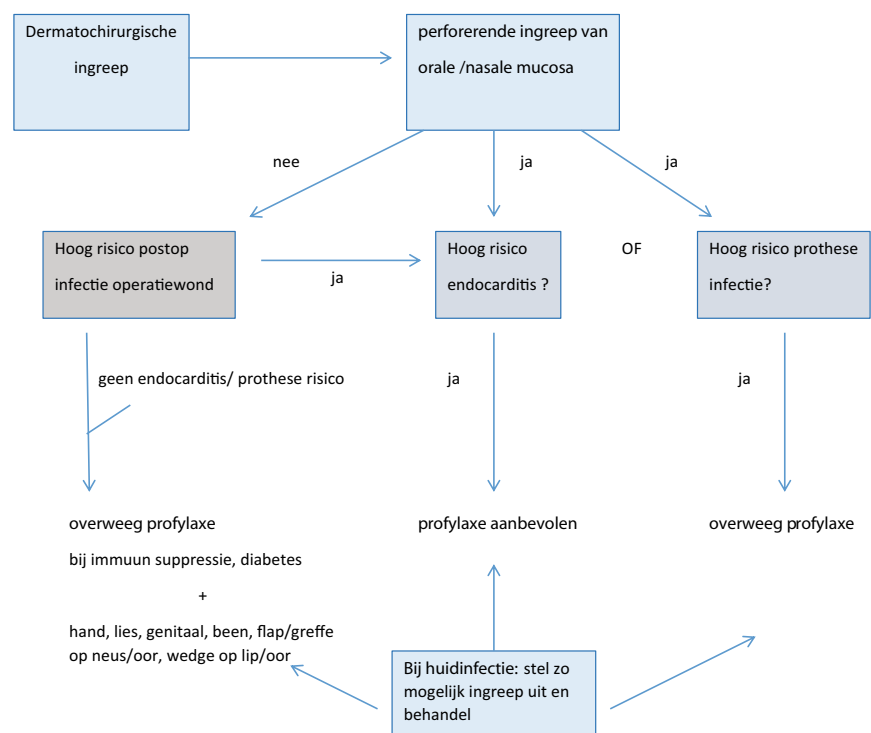
Een topisch antibioticum op de gehechte operatiewond als profylaxe wordt niet aangeraden, of zelfs expliciet afgeraden.⁵ Studies die de applicatie van een topisch antibioticum met witte vaseline vergeleken, vonden geen significant verschil in de preven-

tie van een infectie op de operatieplaats. Bovendien werden er op de antibioticazalf meer allergische reacties gezien en selectie van andere pathogenen, waardoor de optredende infecties moeilijker te controleren waren.^{14,15} Een aseptisch verband dat intact gelaten wordt tot verwijderen van de hechtingen lijkt wel een waardevol alternatief.⁵ Een samenvattend schema van de bovenstaande bevindingen wordt getoond in figuur 2.

S. AUREUS, MRSA EN DECOLONISATIE

Decolonisatie van de neus als een algemeen profylactische maatregel wordt niet aanbevolen. Draggers van nasale *S. aureus* vertonen echter een 3,4 keer groter risico op een infectie van de operatiewond ten opzichte van negatieve tegenhangers.¹⁶ Enkel bij dragers van *S. aureus* wordt invloed gezien van een profylactisch topische behandeling met een antibioticum (in de studie mupirocine) in combinatie met het wassen met chloorhexidine gluconaat zeep 5 dagen voor de ingreep. Dit topische regime bleek superieur in het vermijden van een chirurgische infectie ten opzichte van systemische profylaxe met cefalexine bij *S. aureus*-draggers die Mohs ondergingen.¹⁷

Hoewel het aandeel van MRSA-infecties op de operatieplaats na chirurgie algemeen is toegenomen, ontbreken er cijfers van het aantal postoperatieve MRSA-infecties na dermatologische procedures.



Figuur 2. schematische voorstelling van de huidige benadering van AB profylaxe bij een dermatologische ingreep

Omdat screening van alle patiënten geen haalbare kaart blijkt, suggereert men om de patiënten met hoger risico op infectiegebonden morbiditeit te selecteren voor een preoperatieve screening.¹⁸ Routinematig gebruik van vancomycine, als antimicrobiële profylaxe bij dermatologische procedures bij deze patiënten wordt afgeraden om inductie van resistentie te vermijden. Profylactische schema's met doxycycline of clindamycine en zelfs co-trimoxazole bij (vermoeden) van MRSA worden wel vermeld.^{2,6}

In afwachting van een betere strategie omtrent de aanpak van MRSA stelt men ook vanuit andere chirurgische disciplines voor om een regime te implementeren om de bacteriële kolonisatie te verminderen zoals intranasaal mupirocine, gecombineerd met het wassen van de huid met een antiseptisch middel met chloorhexidinegluconaat (Hibiscrub) in de week voor de ingreep.¹⁹

Verdere studie naar het effect van topische decontaminatie voorafgaand aan een dermatologische ingreep bij SA- of MRSA-positieve patiënten zal uitwijzen of het nuttig is om deze maatregel aan de richtlijnen toe te voegen.

PRE- EN POSTOPERATIEVE MAATREGELEN

Hoewel de meerderheid van de postoperatieve infecties te wijten zijn aan endogene flora van de patiënt, wordt de chirurgische praktijk ook zoveel als mogelijk gericht op het vermijden van exogene factoren. Dit impliceert een aangepaste operatieve setting waarbij een aseptische handwas, steriele handschoenen waar nodig, vermijden van het doorbreken van het aseptische veld, en vermijden van dode ruimte bij het sluiten, deel uitmaken van de preventieve maatregelen.^{5,6,10}

In recente NICE-richtlijnen wordt bovendien afgeraden de haren routinematig te verwijderen in het operatieveld. Indien toch geïndiceerd, kan dit het beste gebeuren met een tondeuse voor eenmalig gebruik en zeker niet door scheren om infectie via microwondjes te vermijden.²⁰

Doordat roken geassocieerd wordt met slechte wondhelings en meer risico op postoperatieve infecties, wordt peroperatieve rookstop of zelfs AB-profylaxe bij rokers door sommige auteurs gepromoot.

LITERATUUR

1. Bae-Harboe YS, Liang CA. Perioperative antibiotic use of dermatologic surgeons in 2012. *Dermatol Surg* 2013;39:1592-601.
2. Wright TI, Baddour LM, Barbari EF, et al. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: advisory statement 2008. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:464-73.
3. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
4. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
5. Rosengren H, Dixon A. Antibacterial prophylaxis in dermatologic surgery: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:35-44.
6. Rossi AM, Mariwalla K. Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations. *Dermatol Surg* 2012;38:1898-921.
7. Munter P de, Peetermans W, namens de werkgroep infectieuze endocarditis profylaxe bij de Antibioticatherapiebeleidsgroep UZ Leuven. Wijzigingen in de richtlijnen voor endocarditis profylaxe, State of the art. *Tijdschr Geneesk* 2008;64:219-24.
8. Mühlstädt M, Kulichová D, Kunte C. Perioperative antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. Update 2009. *Hautarzt* 2009;60:546-9.
9. American dental association, american academy of orthopaedic surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 2003;134:895-8.
10. Lee MR, Paver R. Prophylactic antibiotics in dermatological surgery. *Australas J Dermatol* 2016;57:83-91.
11. Dixon AJ, Dixon MP, Askew DA, Wilkinson D. Prospective study of wound infections in dermatologic surgery in the absence of prophylactic antibiotics. *Dermatol Surg* 2006;32:819-26.
12. Bordeaux JS, Martires KJ, Goldberg D, Pattee SF, Fu P, Maloney ME. Prospective evaluation of dermatologic surgery complications including patients on multiple antiplatelet and anticoagulant medications. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:576-83.
13. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
14. Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Topical antibiotic prophylaxis for prevention of surgical wound infections from dermatologic procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2015;26:151-8.
15. Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Randomized clinical trial of the effect of applying ointment to surgical wounds before occlusive dressing. *Br J Surg* 2006;93:937-43.
16. Tai YJ, Borchard KL, Gunson TH, Smith HR, Vinciullo C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in patients undergoing Mohs micrographic surgery is an important risk factor for postoperative surgical site infection: a prospective randomized study. *Australas J Dermatol* 2013;54:109-14.
17. Cherian P, Gunson T, Borchard K, Tai Y, Smith H, Vinciullo C. Oral antibiotics versus topical decolonization to prevent surgical site infection after Mohs micrographic surgery—a randomized, controlled trial. *Dermatol Surg* 2013;39:1486-93.
18. Elward AM, McAndrews JM, Young VL. Methicillin-

sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: preventing surgical site infections following plastic surgery. *Aesthet Surg J* 2009;29:232-44.

19. Hunter C, Rosenfield L, Silverstein E, Petrou-Zeniou P. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A

Comprehensive Review and a Plastic Surgeon's Approach to the Occult Sites. Plast Reconstr Surg 2016;138:515-23.

20. Leaper D, Burman-Roy S, Palanca A, et al. Guidelines: Prevention and Treatment of Surgical Site Infection: Summary of NICE Guidance. *BMJ* 2008;337:1049-51.

SAMENVATTING

Antimicrobiële profylaxe in de dermatologische chirurgie is vooral gericht op het vermijden van een hematogene infectie (infectieuze endocarditis, infectie van een totale gewrichtsprothese) en van een gelokaliseerde postoperatieve infectie bij patiënten met een slechtere prognose bij optreden van deze complicaties. Wat betreft infectieuze endocarditis werd deze risicopopulatie recent geherdefinieerd en van daaruit werden ook de dermatologische indicaties beter omschreven. Verschillende factoren: patiëntgebonden factoren, het type en de lokalisatie (contaminatiegraad huid) van de ingreep, bepalen het postoperatief infectierisico bij een cutane ingreep. Door het ontbreken van goed onderbouwde studies blijft het echter moeilijk om gestandaardiseerde criteria te formuleren voor profylaxe van wondinfecties na cutane procedures en blijft dit tot op heden veelal gebaseerd op de individuele beslissing van de dermatologisch chirurg. Hoewel diverse schema's worden beschreven, is er meer en meer consensus over het feit dat een profylactisch antibioticum bij voorkeur gestart wordt in het uur voor de ingreep en op het laatst twee uur na start van de ingreep wordt toegediend. Ten slotte zal de toename van resistente huidbacteriën zoals MRSA niet alleen nopen tot zuiniger omspringen met het voorschrijven van antibiotica, maar zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen of andere maatregelen zoals eradicatie een vaste plaats innemen in de richtlijnen voor profylaxe bij dermatologische chirurgie.

TREFWOORDEN

dermatologische chirurgie – infectieuze endocarditis – postoperatieve infectie – profylaxe

SUMMARY

The use of antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery aims at preventing haematogenous infections (infective endocarditis and prosthetic joint infections) and localised surgical site infections in patients with a worse outcome if these complications occur. Revised cardiac guidelines redefined the high-risk group for infective endocarditis and based on this, recommendations for dermatologic surgery were installed. Different factors influencing the risk of surgical site infections have been proposed, including patient related factors, type and localisation (contamination grade) of the surgical procedure. Due to the lack of dermatologic studies, however, there are no uniform criteria on the indications and the practical implementation of surgical site infection prophylaxis and the eventual decision to start antimicrobial therapy is mostly left to the individual judgement of the dermatologic surgeon. Although different prophylactic regimens are suggested, growing consensus states the prophylactic antibiotic must be given preferably within an hour before start of the surgical procedure and no later than 2 hours after if the former is not possible. The rise of antimicrobial resistant skin bacteria such as MRSA will not only lead to a more restricted use of antibiotics but perhaps other measurements such as eradication protocols will become a definite part of future guidelines for prophylaxis in dermatologic surgery.

KEYWORDS

dermatologic surgery – infective endocarditis – prophylaxis – surgical site infection

GEMELDEN (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

Belangenverstrengeling als open wond

Vigfús Sigurdsson

Correspondentieadres:

Dr. Vigfús Sigurdsson

E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl

Mijn ochtendritueel op zaterdag is altijd hetzelfde. Ik pak *de Volkskrant* en een bakje koffie. Meestal is dit een rustig genietmoment maar afgelopen 3 september 2016 was dat heel anders. Ik schrok en ik voelde plaatsvervangende schaamte want *de Volkskrant* pakte groot uit: “medisch specialisten laten zich door de farmaceutische industrie inpakken met cadeaus, etentjes en andere lokmiddelen”. Hoewel de toonzetting op sommige momenten behoorlijk tendentius was (‘artsen op de payroll van de industrie’) valt niet te ontkennen dat hier wel degelijk sprake is van een probleem. De journalisten verwijzen ook naar eerder onderzoek in *JAMA Internal Medicine*¹ waaruit blijkt dat zelfs één lunch - of wij dat willen of niet - al effect heeft op ons voorschrijfgedrag. Het onderzoek beperkte zich tot vier soorten geneesmiddelen. Dergelijke dinertjes vinden vaak plaats tijdens of na afloop van een congres over het betreffende medicijn. Artsen die een maaltijd accepteerden, schreven vaker rosuvastatine voor dan andere cholesterolverlagers, vaker nebivolol dan andere bètablokkers, vaker olmesartan dan andere bloeddrukverlagers, en vaker desvenlafaxine dan andere middelen tegen depressie. Ook *Medisch Contact* berichtte over dit onderzoek op 23 juni 2016.²

In de Verenigde Staten is via het *Open Payment Program* voor iedereen te zien hoeveel sponsorgeld de farmaceutische industrie betaalt aan artsen en ziekenhuizen. In de periode augustus 2013 en december 2014 ging het om een totaalbedrag van 9,92 miljard dollar. De onderzoekers hebben gegevens hieruit gecombineerd met data uit Medicare deel D, waarin het voorschrijfgedrag van individuele artsen is vastgelegd.

De onderzoekers vonden een verband, echter geen oorzaak- en gevolgrelatie, benadrukken zij. Het kan dus best zijn dat artsen de bijeenkomsten van de betreffende farmaceut bezochten, omdat het tóch al hun favoriete merk was. Niettemin zegt JAMA

in een apart commentaar dat dit onderzoek vragen oproept over de onafhankelijkheid van artsen en hun integriteit. “Als de farmaceutische industrie niet langer geld zou vrijmaken ten behoeve van artsen met promotiepraatjes, etentjes, en andere activiteiten zonder duidelijke medische noodzaak en meer zou investeren in onafhankelijk degelijk onderzoek naar veiligheid, effectiviteit en betaalbaarheid van medicijnen, dan zouden onze patiënten en het gezondheidszorgsysteem beter af zijn.” Die redenering klopt natuurlijk niet helemaal. Als de industrie een nieuw middel op de markt brengt, is het m.i. hun goed recht om daar promotionele activiteiten aan te koppelen. Bedenklijker is echter het inzetten van medische opinieleiders (afgekort als MOL) schrijft huisarts Hans van der Linde in *Medisch Contact*³, plus het gegeven dat deze opinieleiders zich als zodanig laten inzetten en inhuren. Van der Linde baseerde zich daarbij ook op het boek *Slikken* waarin Trouw onderzoeksjournalist Joop Bouma de perfide relatie tussen farmaceuten en artsen in kaart brengt.⁴ In een recent artikel in *De Correspondent* doet een journalist hierover ook een boekje open nadat hij de handen had gelegd op de zogenaamde *Pfizable* (een samentrekking van de woorden Pfizer en visibel [zichtbaar] volgens de journalist, al ziet hij het woord ‘bible’ over het hoofd). Het is een handboekje over hoe de industrie MOLLEN kan benaderen. Voor Pfizer zijn ze er in negen smaken, zo blijkt uit de ‘relatieladder’. Artsen staan ergens op de schaal van vijandigheid (-1) tot, het hoogst haalbare, ‘ambassadeur’ voor Pfizer (+7).⁵ Voor elke schaal bestaat een afzonderlijke toenaderingsstrategie. Als advocaat van de duivel geredeneerd: als de farmaceutische industrie geen voordeel zou zien in deze promotionele activiteiten, zouden zij er heel snel mee stoppen.

In Nederland geeft het Transparantieregister Zorg meer inzicht in de financiële relaties tussen farmaceuten en zorgverleners; in 2015 was het totaalbedrag bijna 52 miljoen euro. Het is dit bedrag dat de journalisten van *de Volkskrant* hebben uitgespit, allereerst op individueel niveau en vervolgens per beroepsgroep.

WEDERKERIGHEID

Als het over medisch specialisten en geld gaat, leeft er maatschappelijk gezien grote argwaan en allerlei vooroordelen. Veel heeft te maken met de structuur en de organisatie van de zorg en het ontwikkelen van geneesmiddelen (zeg maar 'het systeem'). Zolang het geen taak is van de overheid, ligt de taak voor het ontwikkelen van geneesmiddelen bij de farmaceutische industrie. Als zij vanuit die taakstelling groot onderzoek willen financieren, ligt dat voor de hand, en daarmee ook de medewerking van medisch specialisten. Daarnaast zullen farmaceutische bedrijven graag medisch specialisten inhuren voor een spreekbeurt of lezing. Dat men hier een beloning voor betaalt, is begrijpelijk, al denken wij dat het verstandig zou zijn als de betreffende specialisten dit honorarium laten overboeken op de rekening van hun afdeling of het ziekenhuis waar hij of zij werkzaam is. Alleen al om de schijn van belangenverstrengeling te voorkomen. Alle andere activiteiten (reisjes en dergelijke) kan een medisch specialist natuurlijk beter van de hand wijzen, denken wij. Want wederkerigheid lijkt de route waarlangs de beïnvloeding verloopt. Gaandeweg ontstaan vriendschappelijke of zelfs kameraadschappelijke banden. En dan gaat een specialist zich onwillekeurig verplicht voelen om toch iets terug te doen.

RANGORDE

Farma-betalingen blijken zich te concentreren op enkele beroepsgroepen, met voorop cardiologen, reumatologen, urologen, longartsen en internisten. Dit zijn de beroepsgroepen die de meeste medicijnen voorschrijven, vaak voor chronische aandoeningen. En de dermatologen? Wij staan op de zevende plek in het rijtje meest gesponsorde specialismen. Hoe dat cijfer is bepaald, weten we niet, maar vermoedelijk zijn alle betalingen aan individuele dermatologen bij elkaar opgeteld. Een ding weten we zeker: die vele miljoenen zijn niet op de rekening van de NVDV terechtgekomen, dan was de contributie immers al jaren geleden afgeschaft... Toch moet dit alles leiden tot introspectie, zowel op verenigingsniveau als individueel (op bestuurs- en directieniveau). Wordt de NVDV dan helemaal niet gesponsord? Dat gebeurt op beperkte schaal. Dit kalenderjaar heeft de NVDV voor ongeveer

137.000 financiële ondersteuning ontvangen. Dat was voor de Huidkankerdag (€ 26.000), de nog te houden campagne rond Wereldpsoriasisdag (€ 60.000), het ontwikkelen van een app voor dermatologen inzake hidradenitis (€ 25.000), de dermatologedagen in Papendal (€ 16.500), het najaarscongres (€ 4.250) en het lustrumfeest (€ 6.250). Waar wij als vereniging geen zicht op hebben, is het wetenschappelijk onderzoek dat op vele plekken in Nederland momenteel loopt.

Daarnaast koopt de industrie advertentieruimte in onze tijdschriften *NTvDV* en *HEELdeHUID* (al speelt zich dat grotendeels af buiten het gezichtsveld van het NVDV-bestuur).

Integriteit begint bij jezelf, transparantie in dit geval bij het bestuur. In de tabel treft u een overzicht aan van de nevenfuncties (bezoldigd én onbezoldigd) van alle bestuurs- en directieleden.

Op 23 september heeft het bestuur besloten te gaan werken aan een gedragscode voor dermatologen in hun relatie tot de farmaceutische industrie. Dat wordt geen dwingend keurslijf maar een leidraad voor onze leden. Ook en vooral omdat integriteit niet te koop is, noch mag zijn.

LITERATUUR

1. http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2528290&utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamainternmed.2016.2765
2. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatstenuws/artikel/eten-op-kosten-farmaceut-beinvloedt-arts.htm#reacties>
3. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatstenuws/artikel/mol-ondergraaft-prescriptievrijheid.htm>
4. Bouma J. Slikken. LJ Veen, Amsterdam 2006.
5. <https://decorrespondent.nl/5366/farmaceutische-bedrijven-willen-artsen-be-nvloeden-dit-zijn-de-geheime-instructies-voor-de-marketeers/404738743882-ba86165f>

Naam	Nevenfuncties	
Kees-Peter de Roos	-Raad van Advies NVH -Secretaris Stichting Peregrinus -Lid Expertgroep van de Hart&Vaatgroep	Onbezoldigd Onbezoldigd Onbezoldigd
Bert Oosting	-Adviseur U-Consultancy -Docent U-Consultancy	Onbezoldigd Bezoldigd
Birgitte Maessen-Visch	Geen	
Vigfús Sigurdsson	Docent U-Consultancy	Bezoldigd
Yvette Assen	Geen	
Saskia de Mare	-Bestuurslid CMSR (Coöperatie Medisch Specialisten Rijnstate) -Lid innovatie-netwerk STZ -Voorzitter BBC (lid Raad Beroepsbelangen FMS)	Bezoldigd Onbezoldigd Bezoldigd
Frans Meulenberg	-Wetenschappelijk onderzoeker (in deeltijd) Medische ethiek en filosofie van de genees- kunde, Erasmus MC, Rotterdam -Adjunct-hoofdredacteur magazine HEELdeHUID (NVDV) -Eigenaar van bureau 'de Woordenwinkel' -Recensent Medisch Contact -Adviseur Fonds der Letteren -Secretaris Stichting Literatuur en medische ethiek	Bezoldigd Bezoldigd Bezoldigd Bezoldigd Onbezoldigd Onbezoldigd
Jannes van Everdingen	-Adviseur Zorginstituut Nederland (in deeltijd) -Adviseur FMS (in deeltijd) -Directeur Uitgeverij Belvédère -Hoofdredacteur magazine HEELdeHUID (NVDV) -Voorzitter bestuur Stichting Bio- wetenschappen en Maatschappij NWO/ ZonMw -Secretaris Stichting Anonieme Nierdonatie -Lid bestuur Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres -Lid Stichting Cultureel woordenboek	Bezoldigd Bezoldigd Bezoldigd Bezoldigd Onbezoldigd Onbezoldigd Onbezoldigd Onbezoldigd