

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

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

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Nascholingscursus De adnexen 514

ARTIKELN SNNDV-NASCHOLING

Biologie van de haarfollikel 523
Diagnose en behandeling van de patiënt met diffuus haarverlies 527
Gelocaliseerd haarverlies: diagnose, behandeling en psychologische aspecten 535
Primaire cicatriciele alopecia 539
Rood 546
Anatomie en biologie van de nagels. Praktische implicaties bij nageldiagnostiek 552
Contactdermatitis en nagels 557
Diagnose en behandeling van inflammatoire nagelafwijkingen 561
Adnexumtoren van de huid als uiting van erfelijke tumorsyndromen 566
Retronychie 572
Pemphigoid gestationis 574
Behandeling van ontembare eosinofilie 577
Botryomycose; goed reagerend op antibiotica 581
Zonder trainen een lichaam als een bodybuilder 584
Cutane scedosporese 586
Basaloid follicular hamartoma 588

AFBEELDING OMSLAG

'Birthmarks and chest hair' van Annemarie Busschers

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

www.annemariebusschers.com

TEN GELEIDE

Nascholingscursus

De adnexen

Beste collegae,

Het bestuur van de SNNDV nodigt u graag uit voor de 18e SNNDV-nascholingscursus op donderdag 11 en vrijdag 12 november 2010 in het prachtige Brugge.

Deze 18e tweedaagse nascholingscursus heeft als titel 'De adnexen' en zal plaatsvinden in Site Oud Sint-Jan, te Brugge.

Op donderdag is er zoals gebruikelijk de mogelijkheid om te participeren in een viertal workshops. Daarnaast bieden wij vanwege het feit dat 11 november een feestdag is in België (Wapenstilstand) een gevarieerd partner- en/of kinderprogramma aan. Op donderdagavond wordt bovendien een traditionele SNNDV-feestavond georganiseerd in het Crowne Plaza hotel te Brugge. Vanzelfsprekend is het wetenschappelijke programma gevarieerd en biedt dit u voldoende mogelijkheden om uw kennis op het gebied van de huidadnexen te vergroten. We hopen dan ook velen van u wederom op de SNNDV-nascholingsdagen te mogen ontvangen.

Het bestuur van de SNNDV

NASCHOLINGSCOMMISSIE

Dr. Gertruud Krekels, voorzitter
Prof. dr. Lieve Brochez, secretaris
Dr. Maurice van Steensel, penningmeester
Dr. Arlette De Coninck, lid
Dr. Annik van Rengen, lid
Prof. dr. Siegfried Segart, lid
Dr. Jos Vanhee, lid

HOOFDSPONSORS

Abbott Immunology, Galderma, Leo, Pfizer

DATUM

Donderdag 11 en vrijdag 12 november 2010

LOCATIE

Site Oud Sint-Jan
Mariaplaats 38
B-8000 Brugge
België
Telefoon: 00 32 (0)50 476 100
Fax: 00 32 (0)50 476 101
www.oudsintjan.eu
e-mail: snndv@mediscon.nl

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: 0031 (0)40 2852212
Fax: 0031 (0)40 2851966
E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

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

SECRETARIAAT

Prof. dr. Lieve Brochez
Afdeling Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

PROGRAMMA

DONDERDAG 11 NOVEMBER 2010

10.00 - 10.30 uur **Ontvangst en inschrijving**

10.30 - 13.00 uur **Workshops**

1. Workshop haren: klinisch en microscopisch onderzoek van de haren

Véronique Meuleman

2. Workshop nagelchirurgie

Bertrand Richert

3. Workshop dermatopathologie (gevorderden)

Marijke van Dijk

4. Workshop dermatoscopie (gevorderden)

Wilma Bergman, Nicole Kukutsch

13.00 - 14.00 uur **Lunch en inschrijving**

BLOK 1 - HAREN

Voorzitters: *Arlette De Coninck, Gertruud Krekels*

14.00 - 14.30 uur **Biologie van de haren (inclusief stamcellen) en haarschachtpathologie**

Maurice van Steensel

14.30 - 15.00 uur **Hirsutisme**

Pim de Ronde

15.00 - 15.30 uur **Diagnose en behandeling van de patiënt met difuus haarverlies**

Véronique Meuleman

15.30 - 16.00 uur **Pauze**

BLOK 2 - HAREN

Voorzitters: *Véronique Meuleman, Maarten Vermeer*

16.00 - 16.20 uur **Gelokaliseerd haarverlies: diagnose, behandeling en psychologische aspecten**

Ria Willemsen

16.20 - 16.40 uur **Cicatriciële alopecie**

Sarah Quartier

16.40 - 17.00 uur **Rode haarkleur**

Tim Wentel

19.30 uur **Feestavond Crowne Plaza, Burg 10 te Brugge**

VRIJDAG 12 NOVEMBER 2010

08.00 - 09.00 uur **Ontvangst en inschrijving**

BLOK 1 - NAGELS

Voorzitters: *Josette André, Jos Vanhee*

09.00 - 09.30 uur **Anatomie en biologie van de nagels: praktische implicaties bij nageldiagnostiek**

Leon Plusjé

09.30 - 09.50 uur **How to deal with longitudinal melanonychia?**

Josette André

09.50 - 10.20 uur **Irritatieve en allergische contactdermatitis van de nagelunit**

Stefan Kerre

10.20 - 10.50 uur **Pauze**

BLOK 2 - NAGELS

Voorzitters:	<i>Lieve Brochez, Maurice van steensel</i>
10.50 - 11.20 uur	Diagnose en behandeling van inflammatoire nagelafwijkingen <i>Errol Prens</i>
11.20 - 12.00 uur	Clinical appearance and management of benign and malignant tumours of the nail apparatus <i>Bertrand Richert</i>
12.00 - 13.00 uur	Lunch

DIAKLINIEK

Voorzitters:	<i>Annik van Rengen, Siegfried Segaert</i>
Juryleden:	<i>Bing Thio, Pieter van der Valk, Marjan Garmyn, Frank Vermander</i>
13.00 - 14.30 uur	Diakliniek
14.30 - 15.00 uur	Pauze
15.00 - 15.05 uur	Uitreiking reisstipendium
15.05 - 15.35 uur	Adnexiële tumoren in het kader van tumorsyndromen <i>Fred Menko</i>
15.35 - 15.55 uur	Quiz <i>Bing thio</i>
15.55 uur	Borrel + afsluiting

SPREKERS , VOORZITTERS EN JURYLEDEN

Dr. Josette André

Dermatologie
CHU St. Pierre
Boulevard de Waterloo 129
1000 Brussel
België
E-mail: Josette_andre@stpierre-bru.be

Prof. dr. Wilma Bergman

Dermatologie
LUMC
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: w.bergman@lumc.nl

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

Dr. Arlette De Coninck

Dermatologie
UZ VUB (Vrije universiteit Brussel)
Laarbeeklaan 101
1090 Jette
België
E-mail: derdcka@az.vub.ac.be

Dr. Marijke van Dijk

Pathologie
UMCU
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland
E-mail: m.r.vandijk-20@umcutrecht.nl

Prof. dr. Marjan Garmyn

Dermatologie
UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: marjan.garmyn@uz.kuleuven.ac.be

Dr. Stefan Kerre

Imelda Ziekenhuis
Imeldalaan 9
2820 Bonheiden
België
E-mail: stefan@kerre.com

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie
Catharina-ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: gertruud.krekels@cze.nl

Dr. Nicole Kukutsch

Dermatologie
LUMC
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Dr. Fred Menko

Klinische genetica
VUmc
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Nederland
E-mail: fh.menko@vumc.nl

Dr. Véronique Meuleman

Dermatologie
Meulebakesteenweg 57
8700 Tielt
België
E-mail: veronique.meuleman@doktermeuleman.be

Dr. Leon Plusjé

Dermatologie
Rode Kruis Ziekenhuis
Postbus 1074
1940 EB Beverwijk
Nederland
E-mail: lplusje@rkz.nl

Prof. Dr. Errol Prens

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: e.prens@erasmusmc.nl

Dr. Sarah Quartier

Dermatologie
Diksmuidsestraat 89
8900 Ieper
België
E-mail: sarahquartier@hotmail.com

Dr. Annik van Rengen

Mohs Klinieken
Spuiboulevard 226
3311 GR Dordrecht
Nederland
E-mail: a.vanrengen@mohsklinieken.nl

Prof. dr. Bertrand Richert

Dermatologie
CHU St. Pierre
Boulevard de Waterloo 129
1000 Brussel
België
E-mail: bertrand.richert@skynet.be

Dr. Pim de Ronde

Endocrinologie
VUmc
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Nederland
E-mail: p.deronde@vumc.nl

Prof. dr. Siegfried Segaert

Dermatologie
UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: siegfried.segaert@med.kuleuven.be

Dr. Maurice van Steensel

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

Dr. Bing Thio

Dermatologie
Erasmus Medisch centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

Dr. Pieter van der Valk

Dermatologie
Universitair Medisch Centrum St Radboud
Postbus 9101
6500 HB
Nijmegen
Nederland
E-mail: p.vandervalk@derma.umcn.nl

Dr. Jos Vanhee

Dermatologie
AZ Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
België
E-mail: Jos.vanhee@telenet.be

Dr. Frank Vermander

Dermatologie
AZ OLV ter Linden
Graaf Jansdijk 162
8300 Knokke
België
E-mail: frank.vermander@skynet.be

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Dr. Tim Wentel

Dermatologie
Catharina-Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: tim.wentel@cze.nl

Prof. dr. Ria Willemsen

Dermatologie
UZ VUB
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
België
E-mail: riawil@scarlet.be

ROUTEBESCHRIJVING

Site Oud Sint-Jan
Mariastraat 38
8000 Brugge
België
www.oudsintjan.eu

Openbaar vervoer

Site Oud Sint-Jan ligt op 5 minuten loopafstand van het station. Wanneer u het station uitkomt (kant Brugge) loopt u rechtdoor over het stationsplein. Daarna volgt u de borden naar Oostmeers en de Zonnekemeers.

Auto/motor

Site Oud Sint-Jan is gelegen in het historische centrum van Brugge. Het centrum is makkelijk te bereiken via de E40 Brussel-Oostende. U neemt afrit 8 (Sint-Michiels). U volgt de borden naar het station van Brugge (u passeert 2 rotondes). Bij de verkeerslichten rijdt u onder de spoorweg-tunnel door. Bij de volgende rotonde slaat u rechtsaf en vervolgens gaat u de eerste weg links. U kunt nu de borden 'Site Oud Sint-Jan' volgen. Via de Oostmeers en Zonnekemeers bereikt u de congreslocatie.

ARTIKELN SNNDV-NASCHOLING

Biologie van de haarfollikel

Dr. M.A.M. van Steensel

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

*Correspondentieadres:
Dr. M.A.M. van Steensel
Afdeling Dermatologie
MUMC Maastricht
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
E-mail: m.van.steensel@mumc.nl*

INLEIDING

De haarfollikel is een orgaan op zich, dat na de geboorte een cyclus doormaakt van groei en teloor-gang die een heel leven lang door kan gaan. Na decennialang te zijn genegeerd is nu de haarfollikel

onderwerp van intens biologisch onderzoek, omdat het een toegankelijk systeem is waarin stamcelbio-logie, groei en differentiatie relatief eenvoudig zijn te bestuderen. Het wordt toenemend duidelijk hoe stoornissen in de haargroei zijn terug te voeren op defecte regulatie van de haarcyclus. In dit overzicht vat ik de meest recente inzichten in de haarfollikel-biologie samen en bespreek daarbij kort de klinische implicaties aan de hand van enige ziektebeelden.

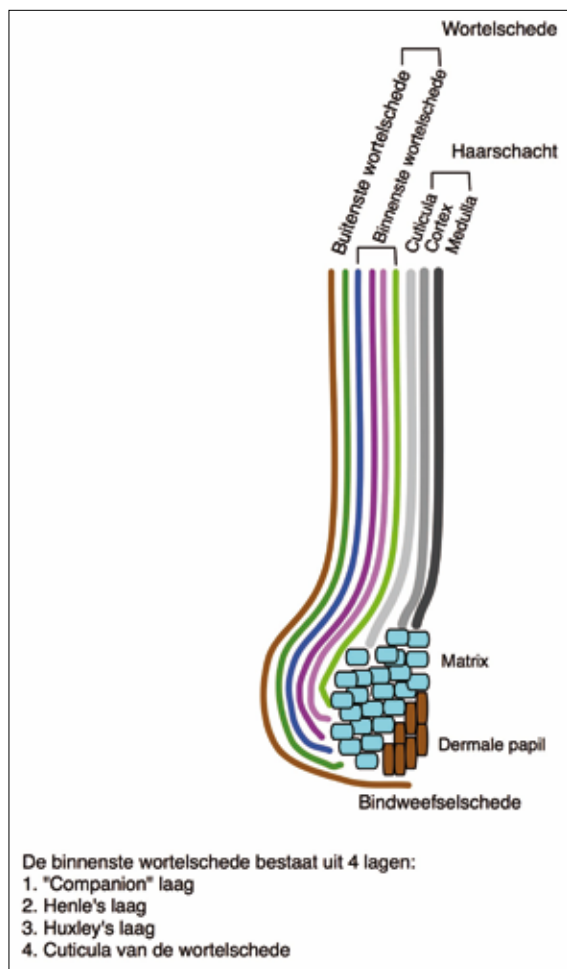
BASALE FUNCTIONELE ANATOMIE

De meeste haarfollikels worden tijdens de embryo-genese aangelegd. Na de geboorte is de follikel bijna levenslang een dynamische cyclisch groeiende en weer krimpde structuur. Het meest veranderlijke deel is de bulbus, waar de eigenlijke haar wordt gevormd. De delen boven de bulbus, waaronder de uitwendig zichtbare follikelopening, zijn minder ver-anderlijk.

De stamcellen voor de haar- en geassocieerde pig-mentcellen bevinden zich in de zogeheten bulge precies op de grens tussen bulbus en isthmus,¹ daar waar de m. arrector pili aanhecht. Keratinocyten gevormd in de bulge migreren tijdens de anagene fase naar de bulbus en koloniseren daar de haarma-trix.² Het zijn snel delende cellen; als ze eenmaal stoppen met delen en differentiëren, vormen ze de verschillende cellagen in de haar, samengevat in figuur 1. De groei van de haarfollikel, in het bijzonder de duur van de anagene fase, wordt aangestuurd door de dermale papil, een opeengepakte min of meer bol-vormige groep van dermale fibroblasten direct onder de bulbus.³

DE HAARGROEICYCLUS

Vorming van de haarfollikel begint rond week 11-12 met de afgrenzing van de haarplacode, zichtbaar als een plaatselijke opeenhoping van keratinocyten. Het is nog onduidelijk wat precies het signaal is dat de placo-devorming in gang zet, maar in elk geval is het onder de epidermis gelegen mesenchym ervoor nodig. Ook is inmiddels duidelijk dat signaaleiwitten uit de WNT- en TNF-familie hiervoor noodzakelijk zijn. Dit is het-zelfde voor alle ectodermale derivaten – ook tanden en nagels beginnen hun leven op deze manier.⁴ Zo is te begrijpen dat congenitale stoornissen in de WNT-signalering zoals odonto-onycho-dermal dysplasia (MIM #257980) zich uiten in hypotrichosis, hypony-chia en hypodontie,⁵ evenals aandoeningen van TNF-signalering zoals incontinentia pigmenti.⁶



Figuur 1. De verschillende lagen van een haarfollikel.

Na de initiële placodevorming ontwikkelt zich daaruit de haarfollikel in een aantal onderscheiden stadia (overzicht in Paus et al.⁷), waarbij elk ontwikkelingsstadium een specifieke set van moleculaire signalen behoeft voor een correcte afwikkeling. Het is nog onduidelijk welke dit bij de mens zijn. De feitelijke haarcyclus begint na de geboorte met een katagene fase waarin de bulbus snel involueert. Tijdens het katageen wordt de bulbus door uitgebreide apoptose van cellen uit matrix en wortelschedes opgeruimd en geremodelleerd. Uit onderzoek bij mensen en muizen is duidelijk geworden dat correcte afwikkeling van deze cruciale fase afhankelijk is van het eiwit *Hairless* (HR). Als dit door mutaties ontbreekt, mondt het katageen uit in wanordelijke en cysteuze degeneratie van de haarfollikel die daarna nooit meer uitgroeit. Dit leidt tot het ziektebeeld *atrachia universalis with papular lesions* (MIM #209500).⁸ Typerend hiervoor is dat bij de geboorte haar aanwezig is, dat echter na een paar weken uitvalt om nooit meer terug te keren. HR blijkt noodzakelijk voor apoptose,⁹ maar heeft ook een cruciale functie in de initiatie van de anagene fase (zie aldaar).

Aan het einde van het katageen is het restant van de bulbus verworden tot een epitheelstreng. De haar gaat dan de telogene fase in. Ten onrechte naar nu blijkt, wordt telogeen gezien als een periode van rust waarin niets speciaals gebeurt. Uit onderzoek bij muizen blijkt dat het telogeen uiteenvalt in twee fasen: één waarin de haarfollikel niet kan reageren op groeistimuli (mogelijk door productie van BMP2/4) en één waarin de stamcellen die de nieuwe haar moeten gaan bevolken, juist gevoelig worden voor inductie van anageen.¹⁰ Signalen tussen follikel en omliggend weefsel spelen hierbij mogelijk ook een rol. Aan het einde van het telogeen wordt de haar uitgeworpen, wat tegenwoordig wordt gezien als een actief proces ('exogeen').

De stamcellen bij de isthmus liggen nu in de buurt van de dermale papil, die de anagene fase in gang zet. Een groot aantal signaalmoleculen, waaronder ook weer HR, is hierbij betrokken. De details zijn onzeker, maar signaaleiwitten uit de WNT-familie staan absoluut centraal; hun aanwezigheid is een *conditio sine qua non* voor haargroei. Uit recent onderzoek is gebleken dat tijdens de telogene fase HR samen met de vitamine-D-receptor (VDR) de expressie van de WNT-remmers (zoals *Wise* en *Soggy*) remt.¹¹ Daardoor krijgen WNT-signalen de kans om de anagene fase in gang te zetten. Zodra dat is gebeurd, neemt de expressie van HR af waardoor de WNT-remmers weer gaandeweg de overhand krijgen, WNT niet langer kan signaleren en de hele cyclus van voor af aan kan beginnen. HR-mutaties leiden dus waarschijnlijk ook tot kaalheid doordat de anagene fase na het mislukte katageen niet opnieuw kan beginnen. Onlangs is ontdekt dat ook een teveel aan HR averechts werkt; haargroei is dus afhankelijk van een delicate balans van verschillende factoren. Hypotrichosis congenita van Marie Unna (HMU, MIM #146550), een aandoening die leidt tot progressief haarverlies, wordt veroorzaakt door mutaties in een klein eiwit (U2HR) dat de activiteit van HR regu-

leert.¹² Als dat ontbreekt, is HR juist te actief, terwijl het in de loop van de anagene fase moet verdwijnen om WNT-signalen de kans te geven de groei opnieuw aan te zetten. Zo is HMU op moleculair vlak een spiegelbeeld van *atrachia with papular lesions*.

Ook de anagene groei wordt door een veelheid aan signalen gestuurd. Deze zijn nog grotendeels onbekend, maar we weten wel dat het eiwit *Sonic Hedgehog* (SHH) van cruciaal belang is. Bij muizen zowel als mensen blijkt dit nodig te zijn voor het in gang zetten van de haarcyclus en het in stand houden van de anagene fase, hoewel deze laatste absoluut WNT-afhankelijk is.¹³ Ook SHH-activiteit wordt cyclisch gereguleerd, waarschijnlijk door WNT. Als het misgaat en SHH-signalering is steeds actief zoals in basocellulaire-naevussyndroom, dan blijven de follikelstamcellen doorgroeien; ze blijven als het ware steken in een permanente anagene fase. Het gevolg is dan een (solide) basaalcelcarcinoom (BCC). Dit kan ook in de interfolliculaire epidermis gebeuren die tijdens de anagene fase ook gevoelig blijkt voor SHH. Daar ontstaat dan het superficiële BCC. Onlangs is gebleken dat ook deze tumoren WNT-signalering nodig hebben om te kunnen groeien.¹⁴ Daarmee lijken ze nog sterker op haarfollikels dan we al dachten. Aan de anagene fase komt ook een einde om vooralsnog onduidelijke redenen. Het is wel zeker dat ook dit aspect van de haarcyclus onder strikte genetische controle staat. De groeifactor FGF5 is in ieder geval mede verantwoordelijk voor de inductie van de katagene fase.¹⁵ Afwezigheid van FGF5 zoals in de angoramutatie, leidt dan ook tot een verlengde anagene fase. Het resultaat is haar dat langer wordt dan normaal en golvend uitgroeit, reden waarom deze mutatie bij katten en ratten door liefhebbers op hoge prijs wordt gesteld. Zonder twijfel komt ze ook bij de mens voor. Het zou in dat opzicht zeer informatief kunnen zijn om mensen met lang golvend haar eens te onderzoeken op FGF5-mutaties.

Hoewel cyclische signaalsystemen zoals boven beschreven de haarcyclus voor een deel kunnen verklaren, weten we nog niet hoe die allemaal in gang worden gezet. Er moet een onderliggende 'klok' zijn die uiteindelijk alle processen stuurt. Het is zeker dat de haarfollikel ook onder uitgebreide neuro-endocriene controle staat,¹⁶ wat mogelijk een deel van de verklaring vormt doordat bijvoorbeeld seizoensinvloeden – meer licht in de zomer – kunnen worden doorgegeven aan de follikel. Daarbij zijn er aanwijzingen dat haarfollikelcellen een intrinsiek circadiaan ritme hebben, gereguleerd door klokgenen.¹⁷ Het is te verwachten dat hierover in de nabije toekomst meer duidelijkheid zal komen.

STAMCELLEN

Vóór de anagene fase worden de haarfollikelstamcellen in een rustende toestand gehouden onder andere door BMP-signalen en WNT-inhibitie.¹⁸ Hoe dat laatste wordt opgeheven zodat de stamcellen geactiveerd kunnen worden, is nog onbekend. Eenmaal geactiveerd aan het begin van iedere anagene fase gaat een aantal stamcellen delen en hun dochtercel-

len verplaatsen zich naar de bulbus. Daar kunnen ze uitgroeien tot ieder celtype dat in de haar wordt gevonden. Bij verwondingen kan het repertoire van de stamcellen nog wat worden uitgebreid en kunnen ze talgklieren en epidermis vormen¹⁹ en soms zelfs, althans in de muis, geheel nieuwe haarfollikels.²⁰ Zoals boven reeds aangegeven heeft de veelzijdigheid een keerzijde en kunnen ze ook uitgroeien tot tumoren, waaronder het basaalcelcarcinoom en waarschijnlijk ook het tricho-epitheliom. Of andere haarfollikeltumoren eveneens afkomstig zijn van de stamcellen, is een open vraag.

Haarfollikelstamcellen krijgen veel aandacht en wellicht kan inzicht in hun functioneren op termijn leiden tot nieuwe therapieën voor kaalheid. Zo is het vrij zeker dat bij cicatriciele alopecieën het permanente haarverlies mede te wijten is aan teloorgang van de stamcelpopulatie in de haarfollikel.

De melanocytaire stamcellen vormen een aparte groep. Ze bevinden zich eveneens in de buurt van de isthmus, maar ook in de buurt van de dermale papil. Pigmentproductie vindt alleen plaats halverwege de anagene fase en in een gespecialiseerd melanocytair compartiment boven de dermale papil.²¹ Tijdens katageen gaat een groot deel ervan in de haarfollikel verloren en deze populatie moet door de melanocytaire stamcel worden aangevuld. Om nog onduidelijke redenen gaan melanocytaire stamcellen veel minder lang mee dan haarfollikelstamcellen. Misschien heeft het te maken met de mogelijke functie die melanine heeft in het wegvangen van vrije zuurstofradicalen²² die door de metabool zeer actieve haarfollikel in overvloed worden geproduceerd. Uitputting van de melanocytaire stamcelpopulatie wordt zichtbaar als grijs haar.

BETEKENIS VOOR DE KLINIEK

Stamceltherapie is nog een verre toekomstdroom, maar het is voorstelbaar dat het ooit mogelijk zal worden om nieuwe haarfollikels te laten vormen met gebruikmaking van haarfollikelstamcellen. Op dezelfde wijze zou misschien ook grijs haar verholpen kunnen worden. Dichterbij is waarschijnlijk de mogelijkheid om in te grijpen in de boven geschetste signaalroutes als een manier om haargroei te stimuleren, bijvoorbeeld door de anagene fase te verlengen. Om het volledig potentieel van dit soort interventies te ontsluiten zal het echter nodig zijn om in detail te begrijpen hoe bij verschillende haarziekten de normale haarcyclus is verstoord. Er is dus nog genoeg te doen voor klinische onderzoekers.

AFKORTINGEN

BMP: bone morphogenetic protein
FGF: fibroblast growth factor
HR: hairless
HMU: hypotrichosis congenita van Marie Unna
MIM: Mendelian Inheritance in Man, onlinecatalogus op <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
TNF: tumornecrosefactor

SHH: sonic hedgehog
VDR: vitamine-D-receptor
WNT: wingless-type mouse mammary tumor virus integration site

LITERATUUR

1. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990;61:1329-37.
2. Panteleyev AA, Jahoda CA, Christiano AM. Hair follicle predetermination. *J Cell Sci*. 2001;114:3419-31.
3. Ohyama M, Zheng Y, Paus R, et al. The mesenchymal component of hair follicle neogenesis: background, methods and molecular characterization. *Exp Dermatol*. 2010;19:89-99.
4. Mikkola ML. Genetic basis of skin appendage development. *Semin Cell Dev Biol*. 2007;18:225-36.
5. Geel M van, Gattas M, Kesler Y, et al. Phenotypic variability associated with WNT10A nonsense mutations. *Br J Dermatol*. 2010;162:1403-6.
6. Aradhya S, Nelson DL. NF-kappaB signaling and human disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2001;11:300-6.
7. Paus R, Muller-Rover S, Veen C van der, et al. A comprehensive guide for the recognition and classification of distinct stages of hair follicle morphogenesis. *J Invest Dermatol*. 1999;113:523-32.
8. Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, et al. Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. *Science*. 1998;279:720-4.
9. Panteleyev AA, Botchkareva NV, Sundberg JP, et al. The role of the hairless (hr) gene in the regulation of hair follicle catagen transformation. *Am J Pathol*. 1999;155:159-71.
10. Plikus MV, Mayer JA, Cruz D de la, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*. 2008;451:340-4.
11. Beaudoin GM, 3rd, Sisk JM, Coulombe PA, et al. Hairless triggers reactivation of hair growth by promoting Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:14653-8.
12. Wen Y, Liu Y, Xu Y, et al. Loss-of-function mutations of an inhibitory upstream ORF in the human hairless transcript cause Marie Unna hereditary hypotrichosis. *Nat Genet*. 2009;41:228-33.
13. Oro AE, Higgins K. Hair cycle regulation of Hedgehog signal reception. *Dev Biol*. 2003;255:238-48.
14. Yang SH, Andl T, Grachtchouk V, et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling. *Nat Genet*. 2008;40:1130-5.
15. Hebert JM, Rosenquist T, Gotz J, et al. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell*. 1994;78:1017-25.
16. Paus R, Arck P, Tiede S. (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;288:38-51.
17. Lin KK, Kumar V, Geyfman M, et al. Circadian clock genes contribute to the regulation of hair follicle cycling. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000573.

18. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol.* 2008;180:273-84.
19. Ito M, Liu Y, Yang Z, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med.* 2005;11:1351-4.
20. Ito M, Yang Z, Andl T, et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature.* 2007;447:316-20.
21. Slominski A, Wortsman J, Plonka PM, et al. Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2005;124:13-21.
22. Rozanowska M, Sarna T, Land EJ, et al. Free radical scavenging properties of melanin interaction of eu- and pheo-melanin models with reducing and oxidising radicals. *Free Radic Biol Med.* 1999;26:518-25.

SAMENVATTING

De haarfollikel is een complex mini-orgaan waarin een levenslange cyclus van groei, degeneratie en regeneratie plaatsvindt. Sinds enige tijd is ons inzicht in de regulatie hiervan spectaculair toegenomen en beginnen we langzaam te begrijpen hoe een verstoorde haarcyclus samenhangt met klinisch waarneembare afwijkingen. In dit overzichtsartikel schets ik de belangrijkste recente ontwikkelingen.

TREFWOORDEN

haarfollikel – stamcel – kaalheid – haarverlies

SUMMARY

The hair follicle is a complex-mini organ that is

host to a life-long cycle of growth, degeneration and regeneration. Recently, our understanding of the processes that regulate hair cycling has increased dramatically, leading to increasing insight in the relationship between disturbances in hair growth and clinical abnormalities. In this review I will briefly discuss the most important recent developments in the field.

KEYWORDS

hair follicle – stem cell – alopecia – hair loss

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Diagnose en behandeling van de patiënt met diffuus haarverlies

V. Meuleman

Dermatoloog, Tielt

Correspondentieadres:

V. Meuleman

Dermatologie

Meulebekersteenweg 57

8700 Tielt

België

E-mail: veronique.meuleman@doktermeuleman.be

ANAGEEN EFFLUVIUM

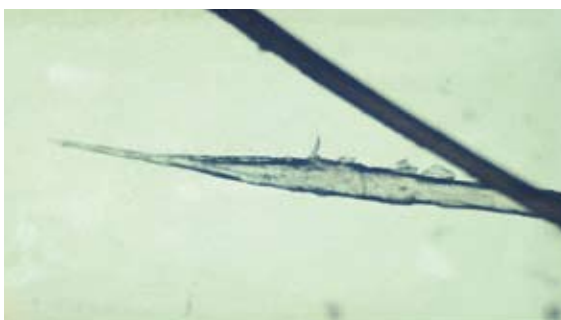
Bij inwerken van een krachtige noxe zal de haarcyclus abrupt onderbroken worden en zal het anageen haar in het haarkanaal afbreken en uitvallen. Meestal treedt een anageen effluvium op als gevolg van chemotherapie waarbij toxische stoffen via de circulatie de dermale papil bereiken. Hetzelfde fenomeen kan zich echter ook voltrekken wanneer een patiënt een cocktail van zware medicatie zoals antibiotica, pijnstillers, anticoagulantia toegediend krijgt. Hierbij zal er een gemengd effluvium optreden. Een deel van de haarfollikels zal er nog in slagen de haarcyclus vroegtijdig maar normaal af te sluiten, waarbij er een massief telogeen effluvium optreedt; een deel van de haarfollikels zal dit niet meer kunnen doen en een beschadigd anageen haar uitstoten. Anageen effluvium kan ook optreden na radiotherapie van de schedel. Minder vaak zal men een anageen effluvium zien na intoxicatie met zware metalen.

In elk geval is het de regel dat de haarfollikel zelf geen of slechts beperkte schade ondervindt, wat betekent dat er na het verdwijnen van de noxe opnieuw normaal haar gevormd zal worden. Het kan evenwel gebeuren dat de vorm van de dermale papil en/of

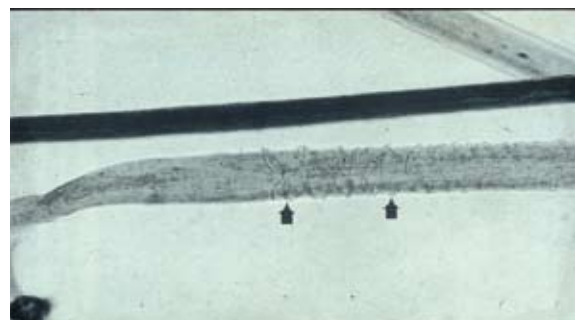
het haarkanaal licht gewijzigd is na de chemotherapie of ingewikkelde medicamenteuze behandeling, waardoor de haren nadien een andere vorm of kleur hebben. Dit verklaart dat patiënten soms vóór de behandeling geen golvende haren hadden en nadien wel of vice versa. In geval van chemotherapie kan men proberen het inwerken van de noxe ter hoogte van de dermale papil te beperken door de patiënt een ijskap te laten dragen. In theorie zal hierdoor de bloedstroom door de capillairen van de dermale papil verminderen en zal er minder inwerking van de chemostatica zijn op de haren. Het succes van deze *scalp cooling method* is erg variabel, afhankelijk van de gebruikte koelmethode en temperatuur (de Paxman Scalp Cooler blijkt het meest efficiënt te zijn), de toegediende chemostatica en de duur van de behandeling. In elk geval blijkt slechts 15% van de patiënten die een ijskap droegen tijdens de chemokuur dit ondraaglijk te vinden. Het haarverlies ten gevolge van chemotherapie, ook al is dit tijdelijk, is voor patiënten psychologisch zeer belastend. Mijns inziens is dit alles reden genoeg om het dragen van een ijskap bij chemotherapie standaard aan te bieden.¹⁻⁷

In de literatuur is er controverse of voorbehandeling van de schedel met vitamine-D-analogen anageen effluvium zou kunnen tegengaan. De meeste auteurs besluiten dat dit niet het geval is.^{8,9}

Diagnose van anageen of gemengd effluvium stelt doorgaans weinig problemen. De tijdsrelatie tussen het toedienen van medicatie en het haarverlies is erg kort (dagen tot maximaal drie weken) en dus makkelijk te onderkennen. Daarenboven is het haarverlies erg massief en synchroon. Bij twijfel kunnen de haren met de lichtmicroscopie bekeken worden waarbij een afgebroken anageen haar herkend zal worden, zonder omgevende wortelscheden en vaak met het



Figuur 1. Loose anagen hair.



Figuur 2. Loose anagram.

aspect van het uiteinde van een ganzenveren pen of penseel (figuur 1). De behandeling van het anageen of gemengd effluvium is eenvoudig. Wanneer de noxe is uitgewerkt zal een nieuwe haarcyclus starten. Men kan de heringroei bevorderen door het gebruik van minoxidillotion en het toedienen van supplementen. Bij tekorten na chemotherapie of zware ziekte, bijvoorbeeld van eiwitten, ijzer of vitamine B₁₂, dienen ook deze gesuppleerd te worden.

Vermeldenswaardig is wellicht nog het *loose anagen hair* (syndroom). Deze onschuldige haaraandoening komt vooral bij jonge kinderen voor, meestal met blonde haren. Door een onvoldoende hecht inhaken van de cuticulaire cellen van de haren tussen de cuticulaire cellen van de inwendige wortelschede, laten de (overigens gezonde) anagene haren bij de minste tractie los. Dit kan tot uitgebreide alopeciazones leiden en tot grote ongerustheid bij de ouders van het kind. De diagnose is makkelijk te stellen door de loskomende haren onder de lichtmicroscopie te onderzoeken. Men ziet een anagene haar die zonder wortelschedes losgekomen is en een typische *ruffling* van de cuticula. Het beeld is pathognomonisch (figuur 2). Het is belangrijk *loose anagen hair* te onderscheiden van alopecia areata (zeker de diffuse vorm) en van trichotillomanie. Behandeling is niet mogelijk en ook niet nodig. Met het ouder worden lost het probleem meestal vanzelf op. Men raadt aan de haren kort te dragen en het gebruik van elastiekjes, haarspeldjes, en dergelijke te vermijden.¹⁰

DIFFUSE ALOPECIA AREATA

Alopecia areata wordt beschouwd als een auto-immuunaandoening waarbij een nog onbekend antigeen in of rond de haarfollikel als vreemd herkend wordt en door T-cellen aangevallen. In zijn typische vorm is alopecia areata makkelijk te herkennen met het plots ontstaan van ronde kale vlekken die centrifugaal uitbreiden en met elkaar gaan versmelten. Aan de rand worden vaak afgebroken haren gezien: kadaverharen in het haarkanaal, zogenaamde *points noirs*, alsook zogenaamde uitroeptekenharen. De openingen van de haarkanalen blijven zichtbaar, er is geen sprake van cicatisatie. In zijn diffuse vorm is alopecia areata echter heel wat moeilijker te herkennen. Typisch is dat de gepigmenteerde haren het eerst door het immuunsysteem herkend worden en dus als eerste uitvallen. Bij een patiënt die al grijze haren heeft zal men opmerken dat de grijze haren blijven staan terwijl de donkere haren in een snel tempo uitvallen. Zo kan men 'overnacht grijs worden'. Men kan de uitgevallen of bij pluktest losgekomen haren onder de lichtmicroscopie onderzoeken. Men zal ofwel telogene haren terugvinden, maar dan in veel grotere getale dan bij telogeen effluvium, ofwel afgebroken beschadigde anagene haren, ofwel een mengeling van beide. Het loont de moeite de patiënt te onderzoeken op andere tekenen van alopecia areata: haarverlies op andere plaatsen, opsporen van *pitting* van de nagels of de aanwezigheid van *sandpaper*-nagels. Behandeling van diffuse alopecia areata is moeizamer dan bij de *patchy* variant.

Intralaesionale steroidtherapie, welke zeer werkzaam is in de behandeling van gelokaliseerde alopecia areata, is bij de diffuse vorm om evidente redenen niet bruikbaar. Meestal zal gekozen worden voor lokale immunotherapie met difenylcyclopropenon of *dibutyl squaric acid*, of voor superpotente lokale steroiden onder occlusie. Een, zij het minder praktisch alternatief is het gebruik van *short contact* cignoline. Over het gebruik van systemische steroiden, meestal in pulsvorm, bestaat controverse.^{11,12}

TELOGEEN EFFLUVIUM

Onder telogeen effluvium verstaat men een diffuse vorm van vermeerderd haarverlies, bestaande uit overigens gezonde telogene haren.

Een telogeen effluvium kan op meerdere manieren ontstaan: *immediate anagen release*, *delayed anagen release*, *short anagen*, *immediate telogen release* en *delayed telogen release*.¹³

Bij *immediate anagen release* gaan de haarfollikels vervroegd naar de katagene fase. De anagene fase wordt dus vervroegd afgesloten. Dit gebeurt onder andere als reactie op medicatie, na fysieke stress zoals koorts of na een narcose.

Bij *delayed anagen release* worden de haarfollikels langer dan voorzien in de anagene fase gehouden. Na het wegvallen van de onderhoudende factor, zullen al deze 'opgehouden' cycli beëindigd worden, met een verhoogd aantal katagene en telogene haren tot gevolg. Het postpartaal telogeen effluvium is het klassieke voorbeeld; hetzelfde gebeurt echter na langdurige behandeling met en dan stopzetten van systemische steroiden.

Short anagen is eigenlijk een speculatieve diagnose. Bepaalde patiënten zouden op een onbekende reden een verkorte haarcyclus hebben. De haren worden dus te snel gewisseld, waardoor de haren niet meer lang kunnen groeien, en er per tijdseenheid te veel haren verloren worden.^{14,15}

Bij *immediate telogen release* gaan de haarfollikels die hun cyclus bijna beëindigd hebben versneld in katagene fase. Men vermoedt dat dit een antwoord is op een krachtig signaal om een nieuwe anagene fase te starten. Op die manier kan men onder andere de tijdelijke verergering van haarverlies bij het gebruik van minoxidil verklaren.

Bij *delayed telogen release* komt het telogene haar verlaat los. Na een periode van verminderd haarverlies zal een periode van vermeerderd verlies volgen. Dit zou het ruifenomeen bij de dieren verklaren. Men stelt dat prolactinespiegels, mogelijk als antwoord op het aantal uren daglicht, een rol spelen. Ook temperatuurverschillen zouden hierbij een rol kunnen spelen.

Fysiologische factoren die invloed hebben op de haarcyclus zijn:

- Lokalisatie van de haarfollikel: de duur van de anagene fase van een wimper bijvoorbeeld bedraagt drie weken, die van een schedelhaar 3-5 jaar.
- Leeftijd: hoe ouder men wordt, hoe meer haren men wisselt en hoe minder haren er volwaardig terugkomen (vergelijk *senescent alopecia*).

- Geslacht: vrouwen hebben langere anagene fasen dan mannen en kunnen daardoor de haren gemiddeld langer laten groeien dan mannen.
- Seizoen: in de winter wisselen we het minste haren, aan het einde van de zomer de meeste.¹⁶
- Zwangerschap: tijdens de zwangerschap wisselt de vrouw weinig haren, wat na de bevalling 'inge-haald' moet worden.
- Raciale invloed: hoe exotischer de vrouw, hoe weelderiger de haardos/haargroei.

Pathologisch factoren die een invloed hebben op de haarcyclus:

- medicatie: zie tabel 1;¹⁷
- tekorten: ijzer, vitamine B₁₂, zink, eiwitten, biotine, enzovoort;
- hormonale disfunctie, bijvoorbeeld schildklierdisfunctie;
- narcose;
- febriele periode;
- chronische inflammatoire aandoeningen zoals systeemziekten;
- stress?
- als voorloper/onderdeel van *pattern hair loss*?

Een patiënt met telogeen effluvium zal komen klagen over plots vermeerdert haarverlies, dat opvalt bij het wassen en kammen van de haren. Dit in tegenstelling tot de patiënt met *pattern hair loss* die zal vertellen al vele jaren te veel haar te verliezen. Daarenboven zal de patiënt bij telogeen effluvium vrij accuraat weten te vertellen wanneer het haarverlies begonnen is.

Opmerkelijk is dat bijna alle patiënten die zich presenteren met telogeen effluvium, vrouwen zijn. Hiervoor is een aantal speculatieve verklaringen. Wellicht wijten mannen vermeerdert haarverlies de facto aan mannelijke kaalheid en zoeken zij daar vaak geen hulp voor. Misschien zijn vrouwen vatbaarder voor diffuus haarverlies. Vrouwen vertonen vaker deficiënties dan mannen. De zones op de schedel bij vrouwen die afwijkingen in androgeen-receptorsystemen, enzymatische afwijkingen, enzovoort vertonen zijn uitgebreider dan bij de man. Misschien zijn zij daarom vatbaarder voor hormonaal geïnduceerd diffuus vermeerdert haarverlies. Bij de praktische aanpak van een klacht van plots diffuus vermeerdert haarverlies speelt een goede ondervraging van de patiënt al een zeer belangrijke rol. Welke medicatie neemt de patiënt? Sinds wanneer? Is de patiënt de maanden voor het haarprobleem ziek geweest, onder narcose gegaan? Heeft de patiënt bekende aandoeningen? Is patiënte zwanger geweest?¹⁸

De diagnose van telogeen effluvium kan mijns inziens maar met zekerheid gesteld worden door het verrichten van een klassiek trichogram en dan wel op een staal van haren dat zo laag mogelijk op het achterhoofd is genomen. Enkel wanneer men in dit staal een verhoogd aantal (overigens normaal uitzijende) haren vindt, kan men van een telogeen effluvium spreken. Met een verhoogd aantal wordt bedoeld een percentage van 15% of meer (figuur 3).



Figuur 3. 2 telogene en 1 anageen haar.

Allopurinol
Androgenen, anti-oestrogenen
ACE-inhibitoren
Cholesterolverlagende medicatie
Anticoagulantia
Antimycotica
Antithyroïde medicatie: o.a. carbimazole, methylthiouracil, propylthiouracil
Benzimidazoles
Betablockers
Bromocriptine
Cimetidine
Goudzouten
Levodopa
Methysergide
Proguanil
Psychotrope medicatie: o.a. amfetamines, desipramine, fluoxetine, imipramine, lithium,...
Retinoiden
Sulfasalazine
Tacrolimus

Tabel 1. Medicatie die verantwoordelijk kan zijn voor vermeerdert haarverlies. Voor een volledige lijst zie referentie 17.

Bij een geobjectiveerd probleem van telogeen effluvium is mijns inziens een bloedanalyse zeker aangewezen. Als minimumanalyse zou ik voorstellen ferritine, vitamine B₁₂, zink, TSH en ANF te bepalen. Naar mijn mening behoren bepalingen zoals perifeer bloedbeeld, lever- en nierfunctie eveneens thuis in een routinecheck-up. Meer analyses zijn aangewezen als daar anamnestic of klinisch redenen voor zijn.

De behandeling van telogeen effluvium zou eenvoudig moeten zijn, namelijk de uitlokkende factor(en) opheffen, ware het niet dat er vaak meerdere mogelijke triggers zijn, en dat er bij een deel van de patiënten geen duidelijke trigger gevonden wordt. In de literatuur heerst grote onenigheid over het belang van aanvullen van deficiënties bij patiënten met aanslepend haarverlies, vooral wat ijzersuppletie betreft.¹⁹⁻²⁵

Ik ben van mening dat men in de meeste studies onvoldoende die vrouwen met zuiver telogeen effluvium onderscheidt van diegenen met een zuiver *pattern hair loss* en met wat ik een 'gemengd patroon' zou willen noemen. Met gemengd patroon bedoel ik dat er klinisch duidelijk een verminderde haarbezetting is in de androgeengevoelige zones van de schedel (bij de vrouw frontaal, vertex, maar ook de pariëtale regio) maar dat de trichogramwaarden van een staal dat laag op het achterhoofd genomen is ook duidelijk gestoord is (verhoogd aantal haren in telogene fase).

Analyse van de ruim 1290 dossiers van vrouwen die in de loop van vijftien jaar bij mij in consult zijn geweest wegens vermeerderd haarverlies toont dat 66,8% zuiver *female pattern hair loss* had, 16,9% een gemengd patroon vertoonde en 16,3% een zuiver telogeen effluvium. Bij elke patiënte werd een klassiek trichogram verricht waarbij een staal dat laag op het achterhoofd genomen was vergeleken werd met een staal dat op de vertex genomen was.

Laag ferritine (waarde lager dan 50 µg/ml) kwam voor bij 75% van de vrouwen met een zuiver telogeen effluvium, bij 62% van de vrouwen met een gemengd patroon en bij 26% van de vrouwen met *female pattern hair loss*.

Van de vrouwen met telogeen effluvium en een gemengd patroon was de jongste 17 jaar oud en de oudste 56. Van de vrouwen met zuiver *female pattern hair loss* was de jongste 24 jaar oud en de oudste 78. Laag vitamine B₁₂ (lager dan 300 µg/ml) kwam voor bij 50% van de vrouwen met zuiver telogeen effluvium, bij 34% van de vrouwen met een gemengd patroon en bij 18,2% van de vrouwen met *female pattern hair loss*. Lage zinkwaarden (lager dan 70 µg/dl) kwam voor bij 21% van de vrouwen met zuiver telogeen effluvium, 24% van de vrouwen met een gemengd patroon en 4,3% van de vrouwen met *female pattern hair loss*.

Een primo diagnose van hyper- of hypothyroïdie werd gesteld bij 1,8% van de vrouwen met telogeen effluvium, bij 6% van de vrouwen met een gemengd patroon en bij 0,8% van de vrouwen met *female pattern hair loss*.

Bij 7,1% van de vrouwen met telogeen effluvium werd voor het eerst een positieve ANF gevonden met significante titer (hoger dan 1/160) en positieve uitsplitsing, en bij geen enkele van de vrouwen met gemengd patroon en *female pattern hair loss*. Slechts 1,1% van de vrouwen met positieve ANF had dit klinisch belang: CREST-syndroom, systeemlupus, subacute lupus erythematoses.

Bij die vrouwen die zowel een deficiëntie hadden van ijzer als van vitamine B₁₂ en zink, werd steeds een verklaring gezocht en gevonden, zoals *gastric bypass*, abnormaal eetpatroon (vegetariër, (neiging tot) anorexie), de ziekte van Crohn of coeliakie. Wat betreft de ziekte van Crohn of coeliakie werd, op mijn aandringen en omdat met perorale suppletie van ijzer, B₁₂ en zink geen verhoging van de serumwaarden behaald werd, een endoscopisch onderzoek verricht. Deze vrouwen hadden behoudens het haarverlies geen andere klachten.

In geval van ijzertekort vertoonde 34% van de vrouwen overvloedig menstrueel bloedverlies.

Opmerkelijk is dan slechts 5% van de vrouwen met een ferritine lager dan 20 µg/ml ook een anemie vertoonde.

Graag besluit ik dat het in elk geval zin heeft om bij een patiënt die zich voor het eerst met aanslepend haarverlies presenteert een klassiek trichogram te verrichten. Liefst neemt men een staal laag op het achterhoofd en op de vertex. Indien de evaluatie van het staal genomen laag op het achterhoofd een verhoogd aantal telogene haren toont, dringt een bloedanalyse zich op. Indien deze afwijkingen toont in serumspiegels van ferritine, vitamine B₁₂ of zink, zal suppletie zinvol zijn bij die patiënten die een telogeen effluvium vertonen of een gemengd patroon van haarverlies. Indien klassieke suppletie niet leidt tot een stijging van de serumspiegels dringt verder onderzoek zich op naar de reden van malabsorptie of verhoogd verbruik. Evaluatie van de werkzaamheid van suppletie behelst ook een controletrichogram.

POSTPARTAAL TELOGEEN EFFLUVIUM

Klassiek volgt na een zwangerschap een postpartaal telogeen effluvium. Wanneer dit langer dan drie maanden aanhoudt, raad ik toch aan verder onderzoek te verrichten. Met name een bloedanalyse dringt zich op waarbij mijns inziens minimaal ferritine, vitamine B₁₂, zink, TSH en ANF bepaald dienen te worden.

INVLOED VAN MEDICATIE

Indien het trichogram van een staal genomen laag op het achterhoofd geen afwijking toont, kan men invloed van medicatie uitsluiten, wat in veel gevallen al heel wat klaarheid schept! Indien het trichogram afwijkt, doet zich de vraag voor of de ingenomen medicatie al dan niet een uitlokkende factor is voor het haarverlies. Ik zelf gebruik gaarne de Manual van Litt als leidraad.¹⁷ Indien mogelijk vraag ik aan de behandelende arts van de patiënt medicatie die mogelijk het haarverlies uitlokt of verergert, uit te schakelen of te vervangen door een middel van een andere klasse. Het kan zich voordoen dat dit echter niet mogelijk is, denk aan anticoagulantia. Dan kan een vermindering van de dosis van de medicatie al behulpzaam zijn. Opnieuw is een controletrichogram nodig.

Heeft het zin om bij de behandeling van telogeen effluvium supplementen van aminozuren, vitaminen en oligo elementen te geven? Mijn mening is dat het toedienen hiervan, behoudens het aantonen van een objectieve deficiëntie, zeker een ondersteunende werking kan hebben, doch zeker niet volstaat als 'behandeling'.

Lokaal minoxidilgebruik heeft zin, ook bij telogeen effluvium. Over het precieze werkingsmechanisme van minoxidil bestaat nog steeds discussie. Meerdere publicaties tonen het nut van lokaal gebruik van

minoxidil aan bij *pattern hair loss*, alopecia areata maar ook bij (idiopathisch) chronisch diffuus vermeerderd haarverlies. Een interessante theorie voor deze werkzaamheid bij haarproblemen van zeer verscheidene etiologie is dat minoxidil belangrijke signaalmoleculen voor het ingaan van de katagene fase blokkeert en aldus de anagene fase verlengt en/of stimuleert.²⁶

SHEDDING

De Nederlandse taal voorziet niet in een volwaardige vertaling van deze term. De patiënt klaagt over aanslepend vermeerderd haarverlies. De meegebrachte haarcollecties zijn objectief te volumineus. Trichogramwaarden zijn herhaaldelijk normaal. De haardos vermindert niet in volume. Geruststelling is het enige wat men deze patiënten kan bieden, alsook een begrijpend luisterend oor. Mijn ervaring leert dat behandelingen met lotions, supplementen, en dergelijke geen zin hebben.

LITERATUUR

- Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett.* 2010;15:5-7.
- Auvinen PK, Mähönen UA, Soininen KM, Paananen PK, Ranta-Koponen PH, Saavalainen IE, et al. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori.* 2010;96:271-5.
- Hurck CJ van den, et al. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psychooncology.* 2010;19:701-9.
- Mols F, et al. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. *Support Care Cancer.* 2009;17:181-189.
- Janssen FP, et al. The relationship between local scalp skin temperature and cutaneous perfusion during scalp cooling. *Physiol Meas.* 2007;28:829-39.
- Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol.* 2005;16:352-8.
- Massey CS. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2004;8:121-30.
- Bleiker TO, et al. 'Atrophic telogen effluvium' from cytotoxic drugs and an randomized controlled trial to investigate the possible protective effect of pretreatment with a topical vitamin D analogue in humans. *Br J Dermatol.* 2005;153:103-12.
- Schilli MB, et al. Reduction of intrafollicular apoptosis in chemotherapy-related alopecia by calcitriol analogues. *J Invest Dermatol.* 1998;111:598-604.
- Cantatore Francis JL, Orlow SJ. Practical guidelines for evaluation of loose anagen hair syndrome. *Arch Dermatol.* 2009;145:1123-8.
- Abdullah Alkhalifah, et al. Alopecia areata update part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:177-88.
- Abdullah Alkhalifah, et al. Alopecia areata update part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:191-202.
- John T Headington. Telogen Effluvium, new concepts and Review. *Arch Dermatol.* 1993;129:356-64.
- Giacomini F, et al. Short anagen syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2010 jun 9. (in print).
- Antaya RJ, et al. Short anagen syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2 suppl. 1):S130-134.
- Randall VA, Ebling EJP. Seasonal changes in human hair growth. *Br J Dermatol.* 1991;124:146-51.
- Litt Jerome Z. Drug Eruption Reference Manual. 15th ed. [Plaats van uitgave?] Informa Health Care, 2009.
- Trüeb RM. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:284-98.
- Moeinvaziri M, et al. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:279-84.
- Sinclair R. There is no clear association between low serum ferritin and chronic diffuse telogen hair loss. *Br J Dermatol.* 2002;147:982-4.
- Bregy A, Trüeb RM. No association between serum ferritin levels > 10 µg/L and hair loss activity in women. *Dermatology.* 2008;217:1-6.
- Deloche C, et al. Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol.* 2007;17:507-12.
- Trost LB, et al. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:824-44.
- Kantor J, et al. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J. Invest Dermatol.* 2003;121:985-8.
- Rushton DH, et al. Is there really no clear association between low serum ferritin levels and chronic diffuse telogen hair loss. *Br J Dermatol.* 2003;148:1282-4.
- Peters EMJ, et al. Hair growth inhibition by psychoemotional stress. *Exp Dermatol.* 2006;15:1-13.

SAMENVATTING

Diffuus vermeerderd haarverlies kan in drie categorieën onderverdeeld worden: anageen effluvium, diffuse alopecia areata en telogeen effluvium.

Het onderscheid tussen deze drie kan gemaakt worden op basis van de anamnese, de kliniek en een trichogram. Evaluatie op schedelbiopsie is zelden nodig. Behandeling bij anageen effluvium en telogeen effluvium komt erop neer de uitlokkende factor(en) te vinden en (zo mogelijk) uit te schakelen. De behandeling van diffuse alopecia areata is moeizaam en zal meestal gebeuren met lokale of systemische steroïden of lokale immunotherapie. Vermeldenswaardig zijn verder nog *loose anagen hair* en het probleem van *shedding*.

TREFWOORDEN

anageen effluvium – telogeen effluvium – diffuse alopecia areata

SUMMARY

Diffuse hair loss can be caused by anagen effluvium, diffuse type alopecia areata or telogen effluvium.

Distinction between these 3 hair disorders can be made based on patient history, clinical appearance and microscopic hair count. A scalp biopsy is seldom necessary. Anagen effluvium and telogen effluvium show spontaneous remission once the cause or trigger is eliminated. Identifying the responsible trigger can be attempted in cases of telogen effluvium but elimination of such trigger if found is not always easy. Therapy of diffuse type alopecia areata is difficult. Loose anagen hair and shedding will briefly be discussed.

KEYWORDS

anagen effluvium – telogen effluvium – diffuse type alopecia areata

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

Gelokaliseerd haarverlies: diagnose, behandeling en psychologische aspecten

R. Willemsen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ VUB, Brussel

Correspondentieadres:

R. Willemsen

Dermatologie

UZ VUB

Laarbeeklaan 101

1090 Brussel

België

E-mail: riawil@scarlet.be

ONTSTAANSMECHANISME

Research in de laatste jaren deed ons het ontstaansmechanisme van alopecia areata (AA) beter begrijpen. AA wordt uitgelokt door een auto-immuunproces waarbij geactiveerde T-lymfocyten actief groeiende haren aanvallen.^{1,2} Hierdoor wordt de anagene fase voortijdig vervangen door een telogene rustfase. Groeiende haarfollikels evolueren naar een telogeen stadium of naar kleine dystrofische anagene follikels.^{1,2}

Collaps van het immuunprivilege

Steeds meer gegevens konden aantonen dat AA ontstaat door collaps van het immuunprivilege van de haarfollikel. Alle lichaamscellen bezitten een reeks HLA (*human leukocyte antigen*)-genen waardoor ze in staat zijn om vreemde eiwitten aan T-cellen te presenteren. Bij een klein aantal uitverkozen zones ontbreekt deze HLA-expressie waardoor deze zones afgeschermd zijn voor ons afweersysteem. Dit 'immuunprivilege' bestaat in onze hersenen, cornea en testis, maar ook ter hoogte van het onderste deel van de anagene haarfollikel.² Pas wanneer er in dit deel een HLA-expressie verschijnt, kan AA in gang gezet worden. Geactiveerde T-cellen kunnen dan wel vreemde eiwitten, toevallig gevormd bij de haaropbouw, herkennen en de haarfollikel vervolgens massaal aanvallen. De rol van genetische factoren werd duidelijk aangetoond.¹ Het samenspel van deze genetische overgevoeligheid en neurogene inflammatie uitgelokt door stress, zal deze immunologische factoren verder beïnvloeden.² Op een bepaald

moment wordt er een soort grens bereikt waardoor de auto-immuunreactie in gang gezet wordt.²

Rol van substantie P

De haarwortel is dens geïnnerveerd door sensorische en autonome zenuwvezels die zich heel dicht tegen de haarfollikel bevinden. De neuro-immunologiegroep van Petra Arck (Berlijn) heeft als eerste bewijzen geleverd voor het bestaan van een duidelijke 'hersen-haarfollikelas'.³ Deze onderzoekers konden in 2001 aantonen dat het toedienen van stressvolle geluiden aan muizen de haargroei vroegtijdig stopzet. Vanuit research duiken er steeds meer argumenten op dat het centrale stressgeassocieerde neuropeptide, substantie P, de trigger is die het immunologisch mechanisme in gang zet.^{3,4} Substantie P is in staat om mestcellen te stimuleren waardoor inflammatoire cytokines worden uitgescheiden.⁴

Toch is nog verder onderzoek bezig. Mogelijk bestaan er nog andere mechanismen waardoor stress de haarwortel beïnvloedt.

DIAGNOSE

AA kan op alle behaarde plaatsen voorkomen, maar in 90% van de gevallen ontstaan de plekken op de schedel. De ziekte is klassiek ingedeeld volgens de uitbreiding:

- plekvormige AA, waarbij er een partieel verlies is van schedelhaar;
- alopecia totalis (AT) waarbij alle schedelhaar verdwenen is;
- alopecia universalis (AU) waarbij er volledig verlies is van alle schedel- en lichaamsbehaaring.⁵

Ongeveer 30% van de patiënten met plekvormige AA zal uiteindelijk AT/AU krijgen.⁶ Klassieke AA-lletsels zijn mooi afgeijnd, rond of ovaal en volledig kaal.

De huid in de plek lijkt meestal normaal, maar kan ook lichtjes verkleurd zijn. Soms bevinden er zich de zogenaamde 'uitroeptekenharen' aan de actieve rand van de plek. Deze term beschrijft een gebroken haar die distaal dikker is en aan de basis dunner uitloopt.¹ In actieve AA-plekken kunnen er haren loskomen bij tractie aan de periferie. Sommige patiënten kunnen een minder klassiek verloop vertonen zoals een dif-

fius verlies of een bandvormig verlies ter hoogte van de occipitale zone (ophiasistype). Nagelafwijkingen (meestal pitting) kunnen aangetroffen worden. De diagnose gebeurt meestal klinisch. Enkel in onduidelijke gevallen is een biops nodig. AA is vaak geassocieerd met andere auto-immuunaandoeningen. Toch wordt routinematige screening voor auto-immuunziekten niet aangeraden.¹

CONVENTIONELE AANPAK

Er bestaan heel weinig gerandomiseerde dubbelblinde studies voor de behandeling van AA.⁵ Het effect van immunotherapie voor uitgebreide AA is wel aangetoond in klinische studies waarbij de helft van de schedel behandeld werd. Op deze wijze kan men het verschil zien tussen een therapeutisch antwoord en een spontane groei.⁵ Van een aantal andere therapieën (topische of orale corticosteroiden, lokaal minoxidil of fotodynamische therapie) werd nooit duidelijk aangetoond dat ze beter werken dan placebo.⁵ Geen enkele therapie lijkt bovendien het beloop van de ziekte te beïnvloeden of is werkzaam op langere termijn.⁵

Richtlijnen voor de behandeling van AA

De Britse Dermatologische Associatie publiceerde haar richtlijnen in 2003.⁷ Recent verscheen in *Journal of the American Academy of Dermatology* een update, gebaseerd op de meeste recente wetenschappelijke studies.⁵ Een schematische voorstelling hiervan is te zien op figuur 1.¹

Weinig uitbreiding (< 50% verlies schedelhaar)

Men hoeft niet steeds te behandelen omdat 34 tot 50% van de patiënten binnen het jaar spontaan geneest.⁷ Vaak wensen patiënten wel een aanpak.

Kinderen jonger dan 10 jaar met < 50% verlies schedelhaar

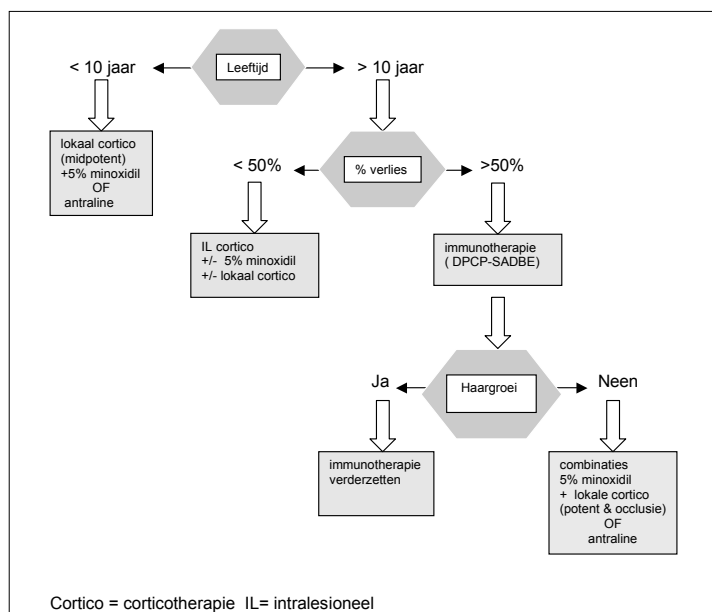
De combinatie van 5% minoxidiloplossing met een midpotent corticosteroid lijkt de beste aanpak. Als er na zes maanden geen effect is, kan men een korte contacttherapie met antraline proberen. Sommigen gebruiken immunotherapie bij kinderen, maar voor deze aanpak bestaan er onvoldoende veiligheidsgegevens.⁵

Kinderen ouder dan 10 jaar en volwassenen met < 50% verlies schedelhaar

Intraleesionale corticosteroiden met triamcinolonacetonide lijkt de beste therapeutische optie.⁵ Behandeling kan elke 4-6 weken gebeuren.⁵ Voor de schedel wordt een concentratie van 5 mg/ml gebruikt (maximumvolume 3 ml) en voor gelaat of wenkbrauwen 2,5 mg/ml (0,5 ml per wenkbrauw).⁵ Als er na 6 maanden geen effect is, bestaan er alternatieven: 5% minoxidil twee keer per dag, een potent corticosteroid onder occlusie 's nachts of korte contacttherapie met antraline.⁵

Meer uitbreiding (> 50% verlies schedelhaar)

Contactimmunotherapie wordt door alle auteurs



Figuur 1. Behandelingsplan voor alopecia areata (naar Alkhalifah et al.⁵ in vereenvoudigde weergave).

voorgesteld als de aanpak van eerste keuze voor uitgebreidere AA-vormen.^{5,7} Twee substanties kunnen gebruikt worden: *squaric acid dibutylester* (SADBE) of difenylcyclopropenon (DPCP). DPCP is de eerste keuze omdat het stabiel is in aceton dan SADBE. Ongeveer 50-60% van de patiënten die met topische immunotherapie worden behandeld zullen nieuwe haargroei vertonen na ongeveer zes maanden therapie.⁷ Echter in de grootste DPCP-studie bleek slechts 17% van de patiënten met AT/AU te reageren.⁵ Immunotherapie wordt onderbroken indien er na zes maanden geen enkele gunstige reactie is. Alternatieven zijn minoxidil 5%-oplossing 2 keer per dag, topisch clobetasolpropionaat ('s nachts onder occlusie) of kort contact antraline.⁵ Bij gedeeltelijke respons kunnen op de persisterende zones intralae-sionaal corticosteroiden ingespoten worden.⁵

Systemische corticosteroiden, intraveneus of oraal, werden bestudeerd met verschillende doses en regimes (dagelijks, wekelijks, maandelijks). Het is moeilijk om de werkzaamheid van deze verschillende regimes te vergelijken wegens variabiliteit in de bestudeerde populaties.⁷ Globaal zou 60% van de patiënten met uitgebreide multifocale AA gunstig reageren. Patiënten met ophiasis of AU hebben echter minder dan 10% kans op een gunstig effect.⁷ Nadelen zijn de grote kans op recidief na het staken van de therapie waardoor een onderhoudsdosis nodig is om de haargroei te behouden. Ook zijn er diverse bijwerkingen.⁵ Pulstherapie lijkt wel veiliger dan regimes met dagelijkse inname. Het kan gebruikt worden bij snel evoluerende vormen.⁶

Toekomst

1,25(OH)₂D₃ is de biologisch actieve vorm van vitamine D₃. Vitamine D reguleert verschillende componenten van het afweersysteem. Er is steeds meer evidentie dat het gebruikt kan worden bij een aantal auto-immuunaandoeningen. Nog verdere research

is nodig om na te gaan of het ook bij AA efficiënt is.⁵ Het herstellen van het immuunprivilege zou eveneens een gunstige aanpak kunnen zijn.² Ito et al.⁸ hebben aangetoond dat alfa-melanocyten-stimulerend hormoon, dat van nature voorkomt in de menselijke haarfollikel, het immuunprivilege kan herstellen wanneer het in laboratoriumcondities toegevoegd wordt aan gekweekte menselijke anagene haarfollikels. Dit werd nog niet bevestigd in klinische studies. Recent werd ook succes beschreven met topisch capsaïcine.⁹ Dit dient verder bevestigd te worden.

PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN

Het verloop van AA is erg onvoorspelbaar. Dit zorgt voor erg veel stress en is beangstigend voor de patiënten. Duidelijk werd aangetoond dat ze een belangrijke psychiatrische comorbiditeit kunnen vertonen zoals een depressie of een gegeneraliseerde angststoornis.¹

De invloed van stress zelf op de haarfollikel blijft nog steeds controversieel. Sommige gecontroleerde studies vinden immers een duidelijk verband tussen dagelijkse stress en AA-exacerbaties maar andere studies spreken dat tegen.¹⁰ Mogelijks zou de aan- of afwezigheid van stress minder belangrijk zijn dan de manier waarop iemand met stress omgaat.¹¹

Het niet erkennen van gevoelens

Sommige AA-patiënten erkennen helemaal geen stress. Research binnen de psychosomatiek erkent het persoonlijkheidstype 'alexithymie', gekenmerkt door moeilijkheden om gevoelens te herkennen en te beschrijven. Mensen met een hoge graad van alexithymie zeggen dat ze geen stress hebben, maar ze bedoelen eigenlijk dat ze geen stress voelen.¹² Ook al herkennen ze de lichamelijke impact van stress niet, toch is die er wel en beïnvloedt hun immuunsysteem. Alexithymie blijkt hierdoor een risicofactor voor een groot aantal medische aandoeningen.¹² Binnen de dermatologie werd aangetoond dat alexithymie meer voorkomt bij patiënten met alopecia areata¹¹, psoriasis, vitiligo of chronisch urticaria, dan bij gezonde proefpersonen.¹² Patiënten met AA zouden ook over minder mogelijkheden beschikken om met stress om te gaan. Ze zouden minder sociale steun zoeken en zich minder gemakkelijk hechten.¹¹

Stress in de kindertijd

Talrijke hypothesen probeerden de oorsprong van alexithymie te verklaren. Een van de hypothesen is dat alexithymie een gevolg zou zijn van traumatische ervaringen in de kindertijd. Om deze reden hebben wij dit specifiek onderzocht bij negentig AA-patiënten en vergeleken met een controlegroep bestaande uit patiënten die zich aanboden voor huidchirurgie.¹³ We vonden significante verschillen. AA-patiënten rapporteerden tweemaal meer trauma's dan de controlegroep. Ook de psychische belasting van deze trauma's werd door AA-patiënten hoger gescoord. De meest voorkomende trauma's waren emotionele verwaarlozing en trauma's voor het tiende levensjaar.¹³ Tot op heden hebben de studies rond AA steeds geke-

ken naar stress in de periode van zes tot twaalf maanden voor het uitbreken van de ziekte.¹ Wij vermoeden dat stress in de kindertijd ook een rol zou kunnen spelen omdat de opbouw van de stressregulerende mechanismen net in deze kindertijd gebeurt.

PSYCHOLOGISCHE AANPAK

Psychofarmaca

In tegenstelling tot de uitgebreide richtlijnen rond de conventionele AA-aanpak zijn er maar beperkte gegevens over de rol van psychofarmaca. In kleinere, al dan niet placebogecontroleerde studies werd aangetoond dat AA-patiënten die met antidepressiva (type imipramine of selectieve serotonineheropnameremmers) behandeld worden, meer haargroei kunnen vertonen dan patiënten van een controlegroep.^{1,14}

Psychotherapie

Ook al werden er in geïsoleerde gevallen gunstige effecten met diverse psychotherapievormen beschreven, bestaan er geen goed gecontroleerde gegevens. In ons centrum werd het effect van hypnotherapie bestudeerd in een PhD-project.¹⁵ Eerst deden we een pilotstudie bij 28 patiënten met uitgebreide AA die resistent bleken voor de conventionele therapie. Zij kregen een aantal hypnotherapiesessies toegevoegd aan deze gebruikelijke aanpak. Van de 21 met hypnose behandelde patiënten vertoonden er twaalf significante nieuwe haargroei.¹⁵

In een vervolgstudie gingen we na of hypnotherapie eveneens als monotherapie gebruikt kon worden. Eenentwintig patiënten met therapieresistente AA kregen in een periode van zes maanden tien individuele hypnosesessies en deden dagelijkse relaxatie via zelfhypnose. Deze groep werd vergeleken met een conventioneel behandelde controlegroep. In de beide groepen vertoonden de meeste patiënten een uitgebreide AA-vorm die gemiddeld meer dan twee jaar bestond en uitgebreid was naar > 70% verlies van schedelhaar. Na zes maanden therapie werd in beide groepen geen significant verschil gezien in haargroei. Wel konden we heel belangrijke verschillen terugvinden in de mentale gezondheidstoestand. Voor het starten van de therapie was de ganse studie-groep gekenmerkt door een hoge pathologische score voor angst en depressie en een lage score voor mentale levenskwaliteit. In de met hypnose behandelde patiënten was er na zes maanden een normalisering in al deze parameters, wat niet gebeurde in de controlegroep. Verbeteringen werden behouden tot na zes maanden follow-up.

LITERATUUR

1. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I: Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:177-88.
2. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest.* 2007;117:2019-27.
3. Arck PC, Handjiski B, Joachim R, Klapp BF, Paus

- R. Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J*. 2001;15:2536-8.
4. Botchkarev VA. Stress and the hair follicle: exploring the connections. *Am J Pathol*. 2003;162:709-12.
 5. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:191-202.
 6. Harries MJ, Sun J, Paus R, King LA. Management of alopecia areata. *BMJ*. 2010;341:242-6.
 7. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2003;149:692-9.
 8. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collaps and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol*. 2004;164:623-34.
 9. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1451-3.
 10. Picardi A, Abeni D. Stressfull life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom*. 2001;70:118-36.
 11. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics*. 2003;44:374-81.
 12. Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008;47:903-10.
 13. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and life-time traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:388-93.
 14. Perini G, Zara M, Cipriani R, et al. Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study. *Psychother Psychosom*. 1994;61:195-8.
 15. Willemsen R, Vanderlinden J. Alopecia areata; stress and hypnosis. Focus on psychological aspect and hypnotic approach. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publications, 2010.

SAMENVATTING

Alopecia areata (AA) wordt uitgelokt door een collaps van het immuunprivilege van de haarfollikel, gevolgd door een auto-immuunaanval. Een genetische basis werd eerder aangetoond. Recente gegevens bewijzen eveneens het bestaan van een goed gedefinieerde 'hersenen-haarfollikel-klas', waardoor de invloed van stress duidelijker wordt. In tegenstelling tot de vele gegevens over de conventionele aanpak zijn er geen studies over psychotherapeutische interventies. Zelf hebben we aangetoond dat hypnose het psychische functioneren van AA-patiënten beduidend kan verbeteren.

TREFWOORDEN

alopecia areata – stress – hypnose

SUMMARY

Alopecia areata is caused by a collapse of immune privilege of the hair follicle with subsequent autoimmune attack. Evidence supports a genetic basis. Next to this, recent research has demonstrated a well-defined "brain-hair follicle-axis", elucidating the role of stress. Conventional treatments are well documented but studies on psychological interventions are lacking. We have demonstrated that hypnotherapy can lead to a significant improvement in the psychic wellbeing of AA patients.

KEYWORDS

alopecia areata – stress – hypnosis

Primaire cicatriciele alopecia

S. Quartier

Dermatoloog, Ieper

Correspondentieadres

S. Quartier

Dermatologie

Diksmuidsestraat 89

8900 Ieper

België

E-mail: sarahquartier@hotmail.com

Het belangrijkste klinisch kenmerk van een cicatriciele alopecia is het verdwijnen van de folliculaire ostia. Anatomopathologisch wordt een destructie van de haarfollikel gezien. In de meeste gevallen van primaire cicatriciele alopecia (PCA) toont anatomopathologisch onderzoek een aantasting van het bovenste gedeelte van de haarfollikel. In dit bovenste gedeelte, vlakbij de plaats waar de musculus arrector pili aanhecht, bevindt zich de *bulge*. In deze *bulge* zit een reservoir van pluripotente stamcellen. Door de vernietiging van de *bulge* meent men tendele te kunnen verklaren waarom er verlittekening optreedt bij PCA, in tegenstelling tot reversibele vormen van alopecia, waar het infiltraat voornamelijk thv. de bulbus gelokaliseerd is (figuur 1). Deze vernietiging kan zowel het gevolg zijn van een primair als van een secundair proces. Bij primaire cicatriciele alopecia's is de haarfollikel het voornaamste doelwit voor destructie. Bij secundaire cicatriciele alopecia's veroorzaakt een niet-folliculaire aandoening op indirecte manier een destructie van de haarfollikel. Dit kunnen exogene factoren zijn, zoals brandwonden, maar ook inflammatoire aandoeningen, zoals tinea capitis of pemphigus vulgaris. De aanpak van PCA's is een klinische uitdaging omdat in het beginstadium meestal nog geen verlittekening optreedt, het klinisch en anatomopathologisch beeld in de loop van tijd veranderen, de clinicopathologische correlatie meestal ontbreekt, sommige entiteiten slechts vaag en onvolledig gedefinieerd zijn, het eindstadium praktisch voor alle PCA's gelijk is en er geen placebogecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde studies bestaan.

CLASSIFICATIE

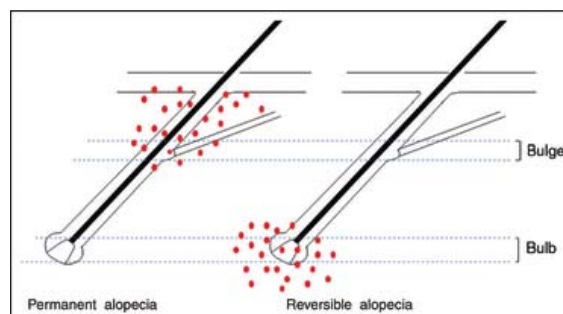
In 2001 publiceerde de North American Hair Research Society (NAHRS) een consensus voor de classificatie van de PCA's. Deze indeling is gebaseerd op het voornaamste inflammatoire celtype aanwezig in schedelbiopsies genomen uit representatieve en klinisch actieve letsels. Ziekten die hieronder niet

gecatalogiseerd konden worden, werden aangeduid als 'gemengd' of 'niet specifiek'.

LYMFOCYTAIR

Discoïde lupus erythematosus

Chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE) is de enige vorm van chronische cutane lupus die leidt tot primaire cicatriciele alopecia. Meer dan de helft van de patiënten met CDLE heeft eerst schedelaantasting en 11-20% heeft enkel schedelaantasting. Van



Figuur 1.

Het patroon van het inflammatoir infiltraat zoals dit wordt gezien bij permanente en reversibele vormen van alopecia. De rode stippen stellen het inflammatoir infiltraat voor.

Bron: Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med.* 2001;7:293-301.

1. Lymphocytic

- 1.1. Chronic cutaneous lupus erythematosus
- 1.2. Lichen planopilaris
 - ° Classic lichen planopilaris
 - ° Frontal fibrosing alopecia
 - ° Graham-Little syndrome

1.3. Classic pseudopelade (Brocq)

1.4. Central centrifugal cicatricial alopecia

1.5. Alopecia mucinosa

1.6. Keratosis follicularis spinulosa decalvans

2. Neutrophilic

2.1. Folliculitis decalvans

2.2. Dissecting cellulitis/folliculitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens)

3. Mixed

3.1. Folliculitis (acne) keloidalis

3.2. Folliculitis (acne) necrotica

3.3. Erosive pustular dermatosis

4. Nonspecific

Tabel 1. Proposed NAHRS working classification of primary cicatricial alopecia

de patiënten met systeemlupus heeft 4-14% CDLE ter hoogte van de schedel. 30-50% zou spontaan in remissie gaan binnen de vier jaar (minder waarschijnlijk bij uitgebreide aantasting). Patiënten klagen van uitdunning van de haardos, haaruitval, jeuk, prikkeling, branderigheid en een gevoelige hoofdhuid. Meestal zijn er erythemateuze papels of plaques zichtbaar die centrifugaal uitbreiden en zo een discoïde erythemateuze plaque vormen met folliculaire plugging en adherente hyperkeratotische schilfering. Bij de pluktest komen anagene haren mee. Bij afname van het erytheem ziet men atrofie met teleangiëctasieën, hypopigmentatie of hyperpigmentatie en uiteindelijk verlies van folliculaire ostia. De aangetaste haren kunnen krullerig voorkomen doordat de folliculaire fibrose een torsie veroorzaakt op de inner root sheat. Dermatoscopisch ziet men bij vroege letsels rode dots ter hoogte van de follikelopeningen. Recidieven treden meestal op in het centrum van oude letsels. Er kan ulceratie optreden en zelden ontstaan spinocellulaire carcinomen. In vroegtijdige stadia dient men differentiaaldiagnostisch te denken aan psoriasis, tinea capitis, dermatomyositis, lichen planopilaris, alopecia mucinosa en subacute folliculitis decalvans. In tegenstelling tot lichen planopilaris en subacute folliculitis decalvans bevindt de activiteit zich voornamelijk ter hoogte van het centrum van het letsel bij CDLE. Wanneer de activiteit volledig uitgedoofd is, is het onderscheid met andere PCA's in hun eindstadium heel moeilijk. Mogelijke aanknopingspunten voor de diagnose zijn dan de folliculaire plugging, atrofie en dyschromie. Directe immunofluorescentie kan nuttig zijn voor de differentiatie met andere PCA's. Om deze techniek optimaal te kunnen toepassen, dient het letsel voor de biopsienamname al twee à drie maanden te bestaan en minstens drie weken onbehandeld te zijn. Bij de aanpak van CDLE dient men toch ook bedacht te zijn op systeemlupus, waarbij anamnese, urineonderzoek, bloeddrukmeting en bloedname (ANF, leverfunctie) belangrijke informatie kunnen opleveren. Zonprotectie moet worden aangeraden. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit applicatie van een topisch potent of ultrapotent corticosteroïd tweemaal daags of intralaesionaal corticosteroïd om de vier weken. In tweede lijn wordt gestart met antimalariamiddelen (onder advies om te stoppen met roken en oftalmologische controle) of orale retinoiden (cave telogeën effluvium). Als antimalariamiddel geeft men de voorkeur aan hydroxychloroquine 2 x 200 mg/d bij volwassenen en 4-6 mg/kg/d bij kinderen. Verbetering is meestal pas na vier tot acht weken merkbaar. Eventueel dient mepacrine toegevoegd te worden bij onvoldoende resultaat na acht weken. In derde lijn kan worden geopteerd voor thalidomide of dapson.

Lichen planopilaris

Klassieke lichen planopilaris (LPP)

Bij 17-38% van de patiënten met LPP is er tevens extracraniale lichen planus; 50% van de patiënten ontwikkelt extracraniale lichen planus in de loop van tijd.

De patiënten presenteren zich met klachten van haar-

uitval, uitdunning van de haardos, jeuk, schilfering, pijn, branderigheid en een gevoelige hoofdhuid. Bij klinisch onderzoek ziet men perifolliculaire erythemateuze of violette tot bruine papels en spinuleuze folliculaire hyperkeratose. Bij de pluktest komen anagene haren mee. De aantasting is meestal multifocaal, soms merkt men een centrale distributie, zelden is de ganse schedel aangetast. De activiteit is voornamelijk ter hoogte van de randen gelokaliseerd. De verlittekening is soms atrofisch en gepigmenteerd, meestal enkele millimeters tot centimeters groot. In sommige gevallen ziet men nog onaantastbare haren in het verlittekend gebied. Als complicatie kan er ulceratie optreden. De aandoening is zelflimiterend of traag progressief. Het proces kan snel gaan wanneer er extracraniale lichen planus of bulleuze lichen planus aanwezig is.

Bij vroegtijdige letsels dient men de differentieële diagnose te maken met CDLE, pseudopelade van Brocq, folliculitis decalvans, keratosis follicularis spinulosa decalvans en alopecia mucinosa. Soms is het onmogelijk om pseudopelade van Brocq te onderscheiden van lichen planopilaris. In het eindstadium is de differentieële diagnose met andere primaire cicatriciële alopecia's zeer moeilijk. Een gedetailleerde medicatieanamnese is belangrijk voor het nagaan van een onderliggende medicamenteuze oorzaak. Bij geïncereerde letsels dient eventueel hepatitisserologie te worden bepaald.

De eerstelijnsbehandeling bestaat uit applicatie van een potent tot ultrapotent topisch corticosteroïd of intralaesionaal corticosteroïd om de vier weken. Het gebruik van systemische behandelingen voor lichen planopilaris zou gereserveerd moeten worden voor steroidrefractaire gevallen, snel progressieve ziekte, uitgebreide aantasting of symptomatische lichen planopilaris. Hierbij kan men kiezen voor systemische corticosteroïden, cyclosporine of tetracyclineantibiotica. In een studie vertoonden twee patiënten een opmerkelijke verbetering bij behandeling met een lage dosis isotretinoïne (10 mg/d) gedurende tien maanden. Antimalariamiddelen werden eveneens voorgesteld, maar zouden vooral verbetering geven op de subjectieve klachten van de patiënt. Er is een studie waarbij enkele patiënten een succesvolle behandeling hebben gehad met griseofulvine. Ook thalidomide en *low molecular weight* heparine werden gesuggereerd als derdelijnsbehandeling van lichen planopilaris.

Frontaal fibroserende alopecia

Frontaal fibroserende alopecia (FFA) is een aandoening die vooral voorkomt bij postmenopauzale vrouwen.

Klinisch ziet men een cicatriciële alopecia van de frontotemporale haarlijn. Men ziet een glanzende, bleke, uniforme, bandvormige zone (1-8 cm) van onvolledig haarverlies. Deze band contrasteert meestal met de gebruinde huidskleur van het gelaat. Soms zijn de folliculaire ostia slechts subtiel verdwenen. De nieuwe haarlijn vertoont haren met perifolliculair erytheem en hyperkeratose, zoals bij klassieke lichen planopilaris wordt gezien. In sommige gevallen kla-

gen de patiënten over jeuk. De wenkbrauwen zijn dikwijls verdund of soms volledig afwezig en (zelden) erythemateus. Soms is er ook niet-verlittekenend en niet-inflammatoir haarverlies ter hoogte van de oksels en de extremiteiten. Er zijn enkele casereports van verlies van wimpers en abdominale haren. Mogelijk is er ook geassocieerde klassieke lichen planopilaris en extracraniele lichen planus.

Differentiaaldiagnostisch dient men te denken aan ophiasis type alopecia areata, frontotemporale variant van androgenetische alopecia, familiale recessie, keratosis follicularis spinulosa decalvans, graham-littlesyndroom en tractiealopecia. De behandeling is gelijk aan de behandeling van klassieke lichen planopilaris. Er zijn enkele aparte studies voor frontaal fibroserende alopecia met intralaesionale corticosteroiden (goed effect), finasteride (4/8 stabiel na 12-18 maanden), orale corticosteroiden (ziekteprogressie bij stoppen behandeling), antimalariamiddelen (tijdelijke respons) en minoxidil 2%-lotion (soms in combinatie met topisch corticosteroid).

Graham-littlesyndroom

Het graham-littlesyndroom is een zeldzame aandoening die voorkomt bij volwassenen en gekenmerkt wordt door de triade van vlekkerige cicatriciële alopecia ter hoogte van de schedel, niet-verlittekenende alopecia ter hoogte van de axillae en de pubis en gegroepeerde spinulaire folliculaire papeltjes ter hoogte van de romp en extremiteiten, lijkend op lichen spinulosus of keratosis pilaris. Schedelaantasting kan ontstaan op elk moment van de aandoening. Er kan folliculaire hyperkeratose zichtbaar zijn of erythemateuze schilferende plaques. Er zijn enkele casereports waarbij het gelaat en de wenkbrauwen aangetast zijn. De behandeling is vergelijkbaar met de behandeling van lichen planopilaris.

Pseudopelade van Brocq

Pseudopelade van Brocq wordt soms gezien als een aparte clinicopathologische entiteit, soms als een variant van lichen planopilaris of discoïde lupus, of kan worden beschouwd als een eindstadium van verschillende cicatriciële alopecia's. Bij klinisch onderzoek ziet men atrofische, ovale tot ronde, parelmoer- tot ivoorkleurige of huidkleurige plaques zonder inflammatie. Zelden is er een fijne schilfering aanwezig. Geïsoleerde of gegroepeerde haren in cicatriciële plaques kunnen een geknikt aspect hebben. Bij de pluktest komen er anagene haren mee. Voor de differentiële diagnose dient er gedacht te worden aan alopecia areata, lichen planopilaris, chronisch discoïde lupus erythematosus, centraal centrifugale cicatriciële alopecia, morfea en secundaire syfilis. Pseudopelade van Brocq is meestal refractair aan behandeling. Indien er activiteit aanwezig is, wordt deze meestal behandeld als lichen planopilaris.

Centraal centrifugale cicatriciële alopecia

Centraal centrifugale cicatriciële alopecia (CCCA) is een verzamelnaam voor *hot comb alopecia*, *follicular degeneration syndrome*, *pseudopelade in*

African Americans en *central elliptical pseudopelade in Caucasians*. CCCA is voornamelijk een aandoening van volwassen zwarte vrouwen. Het wordt gekenmerkt door een centrifugaal uitbreidende, huidkleurige, niet-inflammatoire cicatriciële alopecia centraal op de schedel. Soms bevinden zich eilandjes van onaangetaste haren binnen de cicatriciële plaque. De aandoening is meestal asymptomatisch. Voor de differentiële diagnose dient men te denken aan chronische tractiealopecia, alopecia androgenetica en trichotillomanie. CCCA deelt enkele kenmerken met pseudopelade van Brocq, maar presenteert zich meestal als een symmetrische *patch* in tegenstelling tot de grillige atrofische plaques die worden gezien bij pseudopelade van Brocq.

Als beleid stelt men voor om zo veel mogelijk het traumatisch kammen van de haren en de applicatie van chemische producten te vermijden, hoewel dit geen garantie is voor het stoppen van de ziekteprogressie. Topische en intralaesionale corticosteroiden zijn gesuggereerd als behandeling.

Alopecia mucinosa

Alopecia mucinosa of folliculaire mucinose wordt gekenmerkt door intrafolliculaire mucinedepositie en veroorzaakt zowel cicatriciële als niet-cicatriciële alopecia.

Er zijn twee verschillende types van alopecia mucinosa: primaire idiopathische alopecia mucinosa en secundaire, lymfoomgeassocieerde alopecia mucinosa. Soms worden ze gezien als verschillende aspecten van één ziektespectrum, waarbij primaire alopecia mucinosa beschouwd kan worden als een premaligne conditie of een indolente vorm van folliculaire mycosis fungoides (met goede prognose).

In het beleid van alopecia mucinosa dient men dus een langdurige follow-up met klinisch onderzoek en lymfeklierpalpatie toe te passen, herhaaldelijk bipten te nemen en waakzaam te zijn bij clonaliteit.

De eerstelijnsbehandeling bestaat uit applicatie van een potent topisch corticosteroid of intralaesionaal corticosteroid.

Keratosis follicularis spinulosa decalvans

Keratosis follicularis spinulosa decalvans is een genodermatose die gekenmerkt wordt door verspreide folliculaire hyperkeratose, in variabele mate gevolgd door atrofie, cicatriciële alopecia en fotofobie. X-gebonden overerving is mogelijk, evenals sporadische *onset*. Folliculaire hyperkeratose ontstaat meestal op kinderleeftijd, eerst ter hoogte van het gelaat, met variabele aantasting van de wenkbrauwen, de wangen, het voorhoofd en de neus. Voor de differentiële diagnose dient te worden gedacht aan graham-littlesyndroom (bij volwassenen), lichen planopilaris en folliculitis decalvans. Behandelingen met een potent tot ultrapotent topisch corticosteroid, intralaesionaal corticosteroid, orale retinoiden, laserepilatie, antibiotica (bij exacerbaties met pustels) en dapson zijn beschreven. De rationale achter een behandeling met laserepilatie is het stoppen van ziekteprogressie door vernietiging van het doelwit van de ziekte.

NEUTROFIEL

Folliculitis decalvans

Folliculitis decalvans wordt gekarakteriseerd door een destructieve suppuratieve folliculitis. Uit primaire letsels kan meestal *Staphylococcus aureus* gekweekt worden. Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door een *pinpoint* erythemateuze, pijnlijke of jeukende folliculaire papel of pustel. Rondom dit initiële letsel ontstaan toenemende papulopustels, waardoor miliare abcessen en korstvorming ontstaan. Uiteindelijk ziet men onregelmatige atrofie huidkleurige tot ivoorwitte gebieden van cicatriciële alopecia met soms hypertrofische hobbelige verlittekening. Er treedt perifere uitbreiding op met zones van folliculitis in de randen. De aandoening verloopt chronisch en traag progressief. Uiteindelijk ziet men *tufted hairs* of *dolly hairs*.

In de differentiële diagnose denken we aan folliculitis, acne necrotica, lichen planopilaris, chronisch discoïde lupus erythematosus, perifolliculitis capitis abcedens et suffodiens en inflammatoire tinea capitis (kerion celsi).

Bij de aanpak is het belangrijk om bacteriële kweken te nemen, aangevuld met eventuele schimmelkweken. Antistafylokokkenbehandeling, breedspectrumantibiotica en antineutrofiliële therapieën zijn alle slechts tijdelijk effectief. De standaardbehandeling van folliculitis decalvans bestaat uit de combinatie van tweemaal daags 300 mg rifampicine en tweemaal daags 300 mg clindamycine gedurende een tiental weken. Bij contra-indicatie voor clindamycine kan worden gewerkt met ciprofloxacine of claritromycine. Tijdens deze behandeling dient de leverfunctie wel goed te worden opgevolgd. Eventueel dient een neusdecontaminatie te worden ingesteld.

Dissecting cellulitis

Dissecting cellulitis maakt samen met acne conglobata en acne inversa deel uit van de triade van het folliculair occlusiesyndroom. Door een abnormale folliculaire keratinisatie treedt obstructie op, waarna bacteriële surinfectie een follikeldestructie veroorzaakt. Meer dan 80% van de patiëntenpopulatie bestaat uit zwarte mannen; slechts 10% van de patiëntenpopulatie bestaat uit blanke mannen. Klinisch ontstaat er eerst een folliculaire pustel, meestal ter hoogte van de vertex of occipitaal. Deze pustels evolueren naar pijnlijke, vaste of fluctuerende nodules. In de inflammatoire zones is de pluktest positief. Aanvankelijk is er niet-verlittekenende alopecia, maar na verloop van tijd treedt er cicatisatie op. Uiteindelijk ontstaan er ingezonken, keloïdale of hypertrofische littekens. De ontstekingen gaan mogelijk gepaard met cervicale of occipitale lymfadenopathieën.

Dertig procent van de patiënten vertoont eveneens acne conglobata of acne inversa, wat een risico inhoudt voor HLA B27-negatieve spondylartropathie, vooral bij zwarte mannen.

Voor de differentiële diagnose dient te worden gedacht aan inflammatoire tinea capitis en folliculitis decalvans. *Dissecting cellulitis* kan men in prin-

cipe differentiëren van folliculitis decalvans omdat dissecting cellulitis dus voornamelijk voorkomt bij zwarte mannen en doordat vroegtijdige papulopustels al zeer snel evolueren tot grote dermale nodules. Als eerstelijnsbehandelingen zijn isotretinoïne, topische en perorale antibiotica (tetracyclines en antibiotica gericht tegen *Staphylococcus aureus*), antibacteriële zepen en shampoos en zinksulfaat beschreven. Tweedelijnsbehandelingen zijn dapson, colchicine, incisie en drainage van abcessen en eventueel laserepilatie.

GEMENGD

Folliculitis (acne) keloidalis

Acne keloidalis is in principe een foutieve benaming; de aandoening is niet acneïform en niet keloïdaal. Ze komt voornamelijk voor bij jonge zwarte postpuberitaire mannen. De letsels zijn voornamelijk gelokaliseerd ter hoogte van de nek en de occipitale schedel. Patiënten klagen meestal over jeuk en branderigheid. De letsels worden gekenmerkt door fijne, zachte tot vaste huidskleurige tot roodbruine gladde folliculaire papels. Deze papels kunnen crusteus, geïmbiliceerd en pustuleus worden en kunnen ook confluëren tot noduli of keloïdale plaques. Uiteindelijk kunnen grote pustels ontstaan, evenals abcessen met slechtruikende pusevacuatie, sinussen, polytrichie, *tufted hairs* en grote sclerotische plaques.

Voor de differentiële diagnose dient gedacht te worden aan acne mechanica, folliculitis decalvans, folliculitis en mollusca contagiosa. In een vroeg stadium kunnen potente tot ultrapotente topische corticosteroiden (eventueel in combinatie met een topisch antibioticum) baat geven. Ook behandelingen met intralasionale steroïden, topische of perorale antibiotica en antibacteriële zepen worden beschreven. Daarnaast vinden we behandelingen terug met topische en perorale retinoiden, rifampicine, cryotherapie, heelkunde en CO₂-laser.

Folliculitis (acne) necrotica

De classificatie van acne necrotica in de categorie 'gemengd' is eerder controversieel, aangezien het infiltraat voornamelijk lymfocytair is.

Acne necrotica varioliformis is een chronische *relapsing* aandoening die voorkomt bij volwassenen en voornamelijk ter hoogte van de anterieure haarlijn en de pariëtale schedel. De seborroïsche gebieden van gelaat en romp kunnen eveneens aangetast zijn. De kliniek wordt gekenmerkt door jeukende of gevoelige, fijne of erwtgrote roodbruine papels of papulopustels die umbiliceren en centraal necrotiseren, waardoor uiteindelijk ronde hemorragische crustae ontstaan. Hierdoor vormen zich varioliforme littekens met focale zones van cicatriciële alopecia. Deterioratie in de zomerperiode is beschreven.

Voor de differentiële diagnose dient gedacht te worden aan neurotische excoriaties, acne necrotica miliaris, folliculitis decalvans, eczema herpeticum, folliculitis en mollusca contagiosa.

Acne necrotica miliaris is niet-verlittekenend en wordt gekenmerkt door folliculaire vesiculopustels

die fors jeuken, waardoor men bij klinisch onderzoek zelden intacte letsels kan observeren. Hierdoor is de differentieële diagnose met neurotische excoriaties niet altijd gemakkelijk. De letsels komen diffuus op de schedel voor; er zijn geen extracranieële letsels. Het is nuttig om bacteriële wissers af te nemen en te werken met orale antibiotica (tetracyclines of meer gericht op stafylokokken) en/of topische antibiotica en topische antiseptica. Daarnaast kan worden gewerkt met intralaesionale steroïden of een potent topisch corticosteroïd. Ten slotte werd ook behandeling met isotretinoïne beschreven.

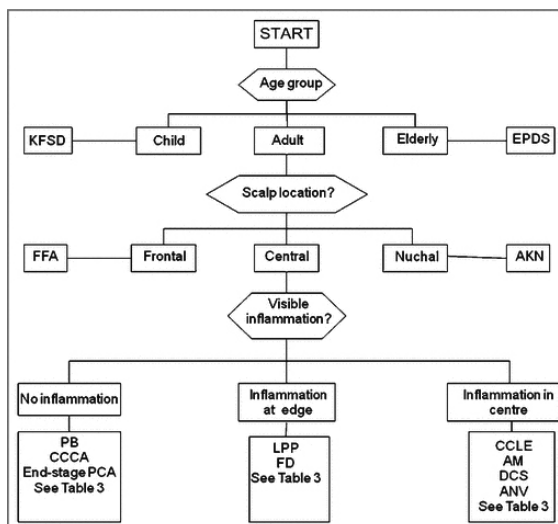
Erosieve pustuleuze dermatose

Het is niet duidelijk of erosieve pustuleuze dermatose van de schedel voortkomt uit een primaire, folliculocentrische aandoening, dan wel uit niet-folliculaire events, zoals exogeen trauma. Het komt vooral voor bij oudere mensen, meestal vrouwen. Erosieve pustuleuze dermatose wordt dikwijls uitgelokt door trauma zoals een schaafwond, contusie, zonnebrand, zona (gordelroos), huidgreffe (flap), radiotherapie, cryotherapie of behandeling met fluorouracil. Klinisch wordt deze aandoening gekenmerkt door een grote asymmetrische, scherp begrensde, hobbelige plaque met oppervlakkige korstvorming. Bij het verwijderen van de korst ziet men een exsudatieve erosie met pustels. Na verloop van jaren treedt een trage uitbreiding op. Dikwijls is er surinfectie met *Staphylococcus aureus* of *Candida*. Men dient steeds bedacht te zijn op het ontstaan van baso- en/of spinocellulaire carcinomen. Als differentieële diagnose wordt gedacht aan amicrobiële pustulose bij auto-immuunziekte, pustuleuze ulceratieve dermatose van de schedel, pyoderma gangrenosum, pustuleuze psoriasis, kerion, bacteriële folliculitis, cicatricieel pemfigoïd, pemphigus vulgaris, Brunsting-Perry, *blastomycosis-like* pyoderma, erosieve candidiase van de schedel en arteriitis temporalis.

De behandeling bestaat uit de applicatie van een potent of ultrapotent topisch corticosteroïd tweemaal daags, eventueel in combinatie met antibiotica. Daarnaast kunnen ook calcipotriolcrème en zinksulfaat geprobeerd worden.

PRAKTISCHE AANPAK

Bij de praktische aanpak van cicatricieële alopecia is een goede anamnese van groot belang. Aanvang, progressie, subjectieve klachten, aanwezigheid van systeemssymptomen, huid- of nagelaantasting, auto-immuunaandoeningen en kaptechnieken dienen nagevraagd te worden. De subjectieve klachten van een patiënt (jeuk, gevoeligheid van de schedel) kunnen dikwijls een leidraad vormen voor de arts om de plaats van ziekteactiviteit te lokaliseren. Zo is jeuk bijvoorbeeld een typisch vroegtijdig teken van lichen planopilaris. Bij het klinisch onderzoek kijkt men de folliculaire ostia na en gaat men op zoek naar *tufting*, erytheem, schilfering, perifolliculaire hyperkeratose, atrofie, dyspigmentatie, pustels, crustae en gaat men het patroon (centraal, frontaal, multifocaal) en de uitbreidbaarheid van de aantasting na. *Tufted hairs* ont-



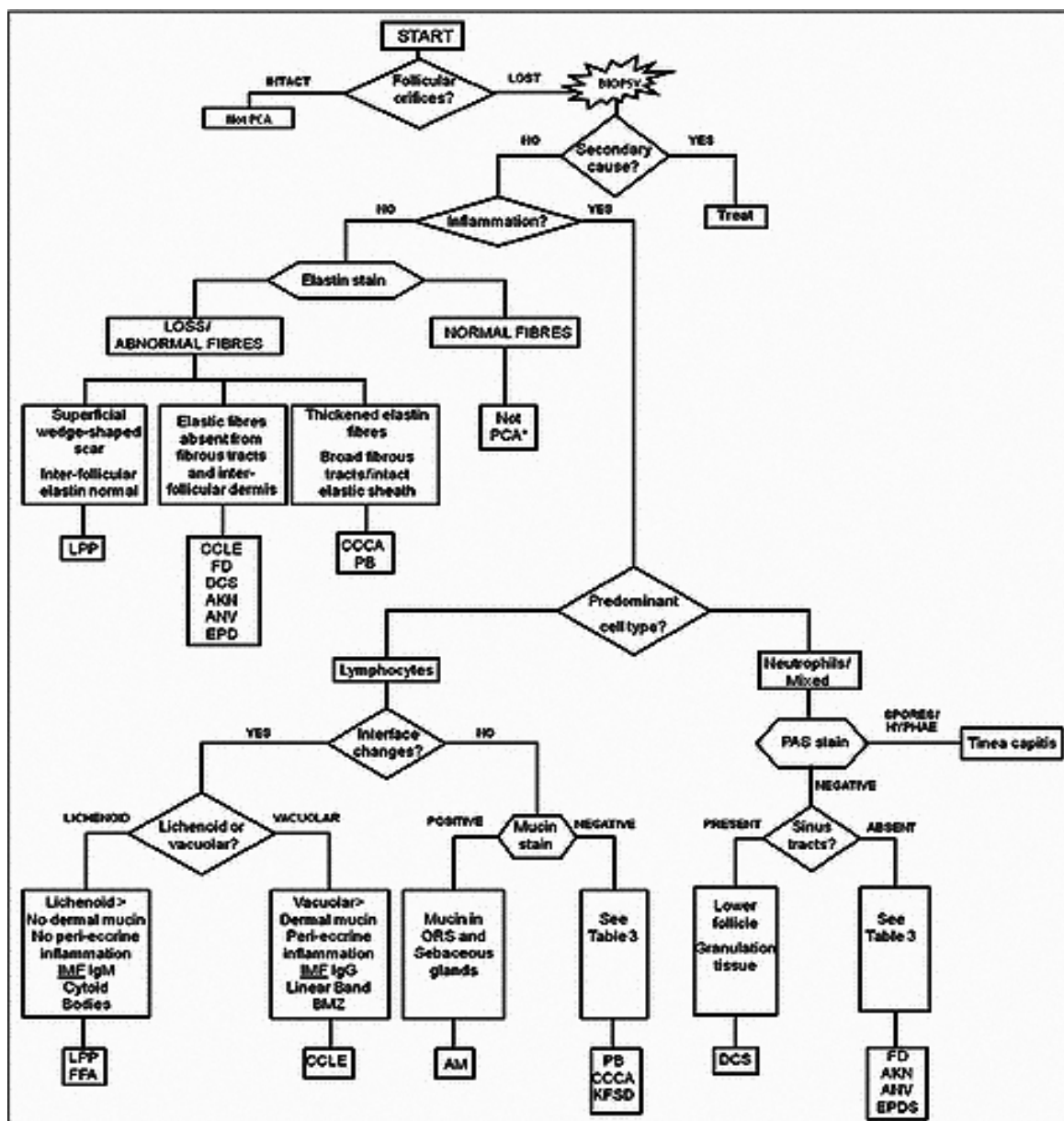
Figuur 2.

Klinische flowchart voor probabilliteit van primaire cicatricieële alopecia (PCA). LPP = lichen planopilaris; CCLE = chronisch cutane lupus erythematosus; FFA = frontaal fibroserende alopecia; AM = alopecia mucinosa; KFSD = keratosis follicularis spinulosa decalvans; PB = pseudopelade van Brocq; CCCA = centraal centrifugale cicatricieële alopecia; DCS = dissecting cellulitis of the scalp; FD = folliculitis decalvans; AKN = acne keloidalis nuchae; ANV = acne necrotica varioliformis; EPDS = erosieve pustuleuze dermatose van de schedel.

Bron: Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160:482-501.

staan vermoedelijk ten gevolge van inflammatie van de oppervlakkige dermis, waardoor de distale follikel wordt vernietigd. Wanneer de huid heelt, worden de haren samenge trokken waardoor ze door één folliculair ostium naar buiten komen. *Tufted hairs* komen dikwijls, maar niet uitsluitend voor bij folliculitis decalvans. Een klein aantal haren dat uit hetzelfde folliculaire ostium komt, is meestal wel fysiologisch. Het klinisch onderzoek dient te worden aangevuld met een pluktest om de ziekteactiviteit te lokaliseren. Hierbij neemt men een groepje van twintig haren dat men zachtjes omhoog trekt. Het meekomen van anagene haren is altijd pathologisch. Ook dermatoscopische controle kan belangrijke aanknopingspunten opleveren bij de diagnose van cicatricieële alopecia. Ook inspectie van de rest van de huid en de nagels is belangrijk. Het kan heel nuttig zijn om foto's te nemen voor de opvolging en bacteriële en mycologische culturen uit te zetten van korsten, pustels en schilfers. Figuur 2 toont een klinische flowchart die kan helpen in de diagnostiek van primaire cicatricieële alopecia.

Ook een belangrijk gegeven, in deze flowchart niet vermeld, is de etniciteit van de patiënt. Zoals we geleerd hebben komen bepaalde aandoeningen namelijk duidelijk veel meer voor bij bepaalde rassen. Hierbij denken we dan aan centraal centrifugale alopecia, acne keloidalis nuchae en dissecting cellulitis, die voornamelijk (maar niet exclusief) voorkomen bij mensen van Afrikaanse origine. Een tweede



Figuur 3. Histopathologische flowchart voor primaire cicatriciële alopecia (PCA). LPP = lichen planopilaris; CCLE = chronisch cutane lupus erythematosus; FFA = frontaal fibroserende alopecia; AM = alopecia mucinosa; KFSD = keratosis follicularis spinulosa decalvans; PB = pseudopelade van Brocq; CCCA = centraal centrifugale cicatriciële alopecia; DCS = dissecting cellulitis of the scalp; FD = folliculitis decalvans; AKN = acne keloidalis nuchae; ANV = acne necrotica varioliformis; EPD/EPDS = erosieve pustuleuze dermatose van de schedel; BMZ = basale membraanzone; IMF = immunofluorescentie; PAS = Periodic acid-Schiff; ORS = outer root sheath.

*Patroon voor elastinekleuring is niet bekend voor AM en KFSD.

Bron: Harries MJ, Truëb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160:482-501.

belangrijk kenmerk is de leeftijd van de patiënt. Zo leerden we dat erosieve pustuleuze dermatose voornamelijk bij ouderen voorkomt, frontaal fibroserende alopecia bij postmenopauzale vrouwen en keratosis follicularis decalvans op late kinderleeftijd of adolescentenleeftijd ontstaat. Ook de distributie van de letsels is van belang aangezien bepaalde aandoeningen karakteristieke lokalisaties hebben op de schedel. Zo zijn de letsels van acne keloidalis nuchae voornamelijk gelokaliseerd ter hoogte van de occipitale schedel en de nek en frontaal fibroserende alopecia voorna-

melijk frontaal. Men moet zich ook afvragen of andere huidgebieden (behoudens de schedel) zijn aangeast. Zo dienen de wenkbrauwen zeker nagekeken te worden, aangezien alopecia van de wenkbrauwen vooral gezien kan worden bij frontaal fibroserende alopecia en keratosis follicularis spinulosa decalvans. CDLE is ook slechts zelden enkel ter hoogte van de schedel gelokaliseerd, zodat ook nagekeken dient te worden of er geen andere kenmerken zijn van lichen planus op de rest van de huid bij het vermoeden van een lichen planopilaris.

Biopsie is een essentieel onderdeel van de diagnostiek van primaire cicatriciele alopecia (figuur 3). Door middel van anatomopathologisch onderzoek kan men het voornaamste inflammatoir infiltraat identificeren, evalueren of er verlittekening is en eventuele secundaire oorzaken van cicatriciele alopecia uitsluiten. Het biopt moet worden genomen uit een klinisch actief gedeelte, liefst in een vroeg stadium en op een lokalisatie met primaire morfologische kenmerken op een plaats waar de pluktest positief is. Indien er weinig activiteitskenmerken zijn, kan men een biopt nemen uit een plaats met verminderde haarbezetting en met verminderd aantal folliculaire ostia.

Bij het aansnijden maakt men liefst transverse (in plaats van verticale) doorsneden (eventueel beide), omdat op die manier meerdere follikels op verschillende niveaus worden gevisualiseerd. Directe immunofluorescentie en kleuringen (Verhoeff-van Gieson, *periodic acid-Schiff*, *alcian blue*, *toluidine blue*, enzovoort) kunnen nuttig zijn. Bepaalde kleuringen kunnen behulpzaam zijn in het onderscheiden van vergevorderde casussen van DLE, LPP en pseudopelade van Brocq: deze entiteiten tonen overlappende kenmerken op routinehistologie, maar hebben verschillende patronen bij kleuring van elastisch weefsel. In principe kunnen het beste twee ponsbiopten van vier millimeter worden afgenomen: één hiervan wordt gebruikt voor transversale doorsneden, de andere wordt longitudinaal doormidden gesneden. Eén stuk hiervan wordt longitudinaal verder opge-

sneden, het andere stuk wordt gebruikt voor directe immunofluorescentie.

Sleutelfactoren in de anatomopathologie van primaire cicatriciele alopecia zijn de densiteit en structuur van de haarfollikel, aantasting van de adnexen, epitheliale veranderingen, type en distributie van het inflammatoir infiltraat, mate van en locatie van fibrose en interstitiële veranderingen.

LITERATUUR

- Harries MJ, Sinclair RD, MacDonald-Hull S, et al. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. *Br J Dermatol.* 2008;159:1-22.
- Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160:482-501.
- McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther.* 2008;21:212-20.
- Othberg N, Wu WY, McElwee KJ, Shapiro J. Diagnosis and management of primary cicatricial alopecia: part I. *Skinmed.* 2008;7:19-26.
- Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1-37.
- Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. *Dermatol Ther.* 2008;21:221-37.
- Wu WY, Othberg N, McElwee KJ, Shapiro J. Diagnosis and management of primary cicatricial alopecia: part II. *Skinmed.* 2008;7:78-83.

SAMENVATTING

De primaire cicatriciele alopecia's (PCA's) vormen een diverse en uitdagende groep van zeldzame, moeilijk te diagnosticeren en moeilijk te behandelen aandoeningen. Deze aandoeningen zijn niettemin belangrijk, aangezien een irreversibele beschadiging van de haarfollikels een permanent haarverlies veroorzaakt en zij tevens aanwijzingen kunnen geven voor een onderliggende systemische aandoening. De primaire cicatriciele alopecia's worden geclassificeerd op basis van het dominante celtype aanwezig in het inflammatoir infiltraat: lymfocytair, neutrofiel of gemengd. De oorzaak en pathogenese van veel van deze verlittekenende alopecia's zijn grotendeels onbekend. Gezien het belang van een snelle diagnosestelling en behandeling om de uitbreiding van deze permanente alopecia's zo beperkt mogelijk te houden, wordt in dit artikel aandacht besteed aan de classificatie, klinische kenmerken, differentiële diagnose, behandeling en aanpak van deze groep van aandoeningen. Sommige primaire cicatriciele alopecia's vertonen overlappende kenmerken, waardoor men voor een grote uitdaging komt te staan bij de diagnosestelling. In sommige gevallen kan, ondanks grondige evaluatie, echter nooit een accurate diagnose worden gesteld. Ook de behandelingsopties zijn in vele gevallen beperkt en niet toereikend.

TREFWOORDEN

alopecia – verlittekening – classificatie – diagnose – overzicht

SUMMARY

The primary cicatricial alopecias (PCAs) form a diverse and challenging group of rare, difficult to diagnose and hard to treat disorders. They are however important, since an irreversible damage of the hair follicles can cause a permanent hair loss and, because these conditions may sometimes point to an underlying systemic disease. The primary cicatricial alopecias are classified according to the predominant cell type present in the inflammatory infiltrate: lymphocytic, neutrophilic, or mixed. The cause and pathogenesis of most of these scarring alopecias are largely unknown. This article focuses on the classification, clinical hallmarks, differential diagnosis and management of these diseases. Some PCAs show overlapping features which makes it a big challenge for the clinician to come to the correct diagnosis. In some cases, it is even impossible to make an accurate diagnosis, despite thorough evaluation. Moreover the different treatment options are limited and unhelpful in many cases.

KEYWORDS

alopecia – scarring – classification – diagnosis – review

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Rood

T.D. Wentel

*Dermatoloog-fleboloog, Erasmus MC Rotterdam,
Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Pellegrinus Kliniek
Schiedam*

*Correspondentieadres:
Erasmus MC
Tim D. Wentel
Afdeling Dermatologie
Burg. 's Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
Telefoon: 010 7040110
E-mail: t.wentel@erasmusmc.nl*

De mens heeft altijd een fascinatie gehad voor datgene, wat afwijkend is. Met rood haar is het niet anders gegaan; er zijn ontelbare anekdotes over hoe met dit

opvallende kenmerk van een deel van de wereldbevolking is omgegaan. Op het ene moment werden roodharigen verguisd en zelfs vervolgd terwijl enkele eeuwen of soms zelfs enkele jaren later rood haar weer beschouwd werd als het ultieme schoonheidsideaal. Op zich is die aandacht voor de kleur rood niet vreemd. In het hele dierenrijk zijn talloze voorbeelden aan te halen van dieren die een sterke voorkeur voor felle kleuren als rood en oranje hebben. De voorkeur van rood haar zou dus nog wel eens veel ouder kunnen zijn dan hetgeen er over geschreven is, denk alleen maar aan de rode kleur bij bavianen die vruchtbaarheid letterlijk zichtbaar maakt. Zijdelings past dit bij de bevindingen van de psychologen Andrew Elliot en Daniela Niesta. Zij lieten mannen kijken naar foto's van vrouwen, waarbij de vrouwen die rode kleding droegen of voor een rode achtergrond stonden als aantrekkelijker werden beoordeeld.¹

De mijns inziens mooiste uitspraak over de afkomst van het rode haar komt van Mark Twain: "While the rest of the species descended from the apes, redheads descended from cats." In werkelijkheid is het iets minder makkelijk om vast te stellen waar het rode haar nu zijn oorsprong heeft. De meest gangbare theorie is die, waarbij de genetische opmaak die voor rood haar codeert, afkomstig is van de Neanderthalers. De vermenging van Neanderthalers en homo sapiens zou zo'n 50.000 jaar geleden rond Mesopotamië (het huidige Irak/Iran) plaats hebben gevonden, waarna verspreiding over Europa optrad. Het relatief grote aantal roodharigen in Ierland (11%), Schotland (13%) en zelfs Nederland en Scandinavië ($\pm 4\%$) zou dan veroorzaakt zijn door de geringe migratie van de bevolking in deze landen; de recessieve genen die voor rood haar coderen zouden op die manier behouden zijn gebleven in een relatief kleine en afgebakende populatie. Recent onderzoek heeft inderdaad een mutatie in het MC1R-gen bij Neanderthalers gevonden, maar het gaat hier om een variant die niet langer in de moderne mens gevonden wordt, waarmee de afkomst van het rode haar mogelijk toch elders gezocht moet worden.²

De mobiliteit van de mensheid is in de laatste tientallen jaren enorm toegenomen en we zien dan ook een vermenging van alle mogelijke menselijke rassen. Sommigen zien hierin het einde van de roodharigen, maar hoewel recessieve genen hierdoor mogelijk vaker gekoppeld gaan worden aan hun dominante tegenhanger en daardoor minder vaak tot expressie zullen komen, zal roodharigheid als eigenschap nooit uitsterven; de genen blijven immers wel verspreid over de mensheid aanwezig en zullen elkaar altijd



blijven 'vinden'. Waarschijnlijk zullen mensen met rood haar dus nog zeldzamer worden dan ze nu al zijn, maar helemaal verdwijnen zullen ze nooit. Het wijdverspreid zijn van een recessief gen kan duiden op een evolutionair voordeel. Bij rood haar lijkt daar inderdaad sprake van te zijn. Rood haar kan natuurlijk een aantrekkelijke eigenschap zijn en door biologische of sociale voorkeuren een makkelijker door te geven eigenschap zijn. Daarnaast wordt gedacht dat in de laatste ijstijd, waarmee het ontstaan van roodharigen samenvalt, het een groot voordeel had om naast rood haar een lichte huid te hebben. De intensiteit van het zonlicht in de noordelijke streken was een stuk minder, waarbij roodharigen dus meer aan de aanwezige UV-straling hadden en dus meer vitamine D aan konden maken.³ Tot slot is het gen dat het meest betrokken is bij de eigenschap 'rood haar' ook betrokken bij het afweersysteem en zouden mutaties in dit gen samen kunnen vallen met een betere afweer tegen sommige ziekten.

De biologische basis voor rood haar ligt in twee verschillende soorten pigment: eumelanine, het donkere pigment, bestaand in de varianten bruin en zwart en feomelanine, het geel-rode pigment. De aanmaak van deze pigmenten wordt gestuurd door variatie in het melanocortine-1-receptorgen, kortweg MC1R, gelegen op chromosoom 16. Dit MC1R-gen codeert voor de melanocortinereceptor, die wordt geactiveerd door het melanocytenstimulerend hormoon, MSH. Zowel eumelanine als feomelanine wordt bij vele zoogdieren gevonden, waarbij ieder individu een hoeveelheid eumelanine en een hoeveelheid feomelanine bezit. Blonde haren worden veroorzaakt door relatief weinig eumelanine én feomelanine; rode haren door MC1R-varianten die vooral een overproductie van feomelanine induceren.⁴ Het MC1R-gen werd voor het eerst, met zijn variaties, bij mensen waargenomen door de onderzoeksgroep van prof. Jonathan Rees, die misschien niet toevallig werkzaam is in het Schotse Edinburgh.⁵

Een andere theorie over haarkleuren vult bovenstaande aan met een tweede gen, dat zou coderen voor de hoeveelheid eumelanine, waarbij het allel voor een lage hoeveelheid eumelanine recessief zou zijn aan het allel dat een meer donkere haarkleur veroorzaakt. Samen met variaties in het MC1R-gen zou dit de verschillende schakeringen in haarkleur kunnen verklaren.

De werkelijke genetica achter haarkleur is nog niet opgehelderd; zo is bijvoorbeeld ook het HCL2-gen op chromosoom 4 genoemd als mogelijk betrokken bij het ontstaan van rood haar.⁶

Dermatologen zien dagelijks in hun praktijk de gevolgen van overmatige zonexpositie op de huid. Er is zelfs sprake van een 'epidemie' aan (pre)maligne huidaandoeningen, die rechtstreeks te koppelen valt aan overmatig zonnen en gebruik van zonnebanken.⁷ Roodharigen lopen door hun lichte huid en het onvermogen een goede bruiningsrespons op te wekken al meer kans op zonschade dan anderen. De sproeten die zo kenmerkend zijn voor veel roodhari-

gen, zijn eigenlijk de 'normale' huid bij roodharigen; het is juist de niet kleurende huid rond de sproet die afwijkend is. Een roodharige jongedame kreeg ooit eens het advies om maar uit de zon te gaan, omdat ze toch niet bruin zou worden. Ze antwoordde: 'Ik werk aan mijn verzameling gebruiende miniatuurhuidjes.' De problemen met MC1R-mutaties beperken zich overigens niet alleen tot mensen met rood haar. Ook mensen die heterozygoot zijn voor een aantal MC1R-mutaties hebben een verhoogd risico op zonschade aan de huid, zonder zelf roodharig te zijn.⁸

Naast de gevoeligheid voor zonschade is er een aantal andere gezondheidsproblemen die specifiek vaker voor lijken te komen bij roodharigen. Dat niet al deze beweringen evidence-based zijn, blijkt bijvoorbeeld uit de onjuiste bewering dat endometriose vaker voor zou komen bij roodharigen.⁹ Evenmin is er bewijs voor de aanname dat roodharigen een grotere bloedingsneiging zouden hebben, al is dit zelfs een fabel die onder artsen de ronde doet. Nooit vergeet ik de roodharige dame van in de veertig, die mij op de vierde roodharigendag in 2009 vertelde dat ze als kind na een tonsillectomie als enige op zaal achter moest blijven terwijl alle andere kinderen al ontslagen waren. 'Want', zo sprak de anesthesist, 'roodharigen bloeden altijd langer na.' Een mogelijke verklaring voor dit misverstand is de lichte huid van mensen met rood haar, waardoor bijvoorbeeld blauwe plekken beter en langer zichtbaar zijn.

Het mogelijk actievere afweersysteem bij roodharigen berust op het verminderde effect van het MSH op verschillende cellen van het afweersysteem, waarbij normaal onder andere IL-1 en TNF α worden onderdrukt. Bij een afwijkende MC1-receptor zou dit dempende effect op het afweersysteem verminderd kunnen zijn, waardoor onder andere allergieën sneller optreden bij roodharigen.¹⁰

Het MC1R-gen ligt op chromosoom 16, dicht bij genen die betrokken lijken te zijn bij het ontstaan van het syndroom van Gilles de la Tourette. Opvallend genoeg lijkt er een oververtegenwoordiging van roodharigen te zijn in de patiëntenpopulatie met dit syndroom, waarbij bij 22% van de tourettepatiënten rood haar wordt gevonden en 55% van de patiënten eerste- of tweedegraadsfamilielieden met rood haar heeft.¹¹ Een derde medisch probleem waar evidence voor lijkt te bestaan, is de gevoeligheid voor pijn die hoger is bij roodharigen. Vooral de studies van anesthesioloog Edwin Liem laten zien dat roodharigen meer lokale anesthesie nodig hebben dan anderen om een pijnprikkel niet langer waar te nemen.¹² De bewering dat lidocaïne minder effectief is bij roodharigen, lijkt niet geheel uit de lucht gegrepen; iets om rekening mee te houden bij ingrepen bij roodharigen?

Uit de medische perikelen rond rode haren blijkt al dat rood haar met veel mystiek omgeven wordt. Door de geschiedenis heen zijn roodharigen aanbeden en verguisd en is een groot aantal eigenschappen aan hen toegeschreven.

De oude Grieken hebben al beschrijvingen van roodharigen nagelaten, waarbij Thraciërs als roodharigen met blauwe ogen werden beschreven.

Fameuzer nog zijn de ervaringen van de Romeinen met de Picten en Kelten in West-Europa. Ten tijde van keizer Nero, in 61 na Chr., brak op de Britse eilanden een opstand uit onder de Kelten. Geleid door koningin Boudicea, die volgens onder andere de Romeinse geschiedschrijver Tacitus net als veel van haar strijders getooid was met 'vlammend rood haar', veroverden de Keltische legers verschillende Romeinse legerplaatsen en maakten ze het twintig jaar eerder gestichte Londinium met de grond gelijk. Uiteindelijk werden de Kelten verslagen bij de slag bij Watling Street, waarna Boudicea de hand aan zichzelf sloeg. Onder Romeinen was echter voor altijd de link tussen rood haar en een heftig temperament gelegd. Het werd onder gegoede Romeinen zelfs mode om roodharige slaven te hebben, die dan ook een hogere prijs opbrachten dan slaven met een andere haarkleur.

Het temperamentvolle karakter van roodharigen wordt mogelijk mede veroorzaakt door het 'anders zijn', waardoor kinderen met rood haar zich weerbaarder opstellen tegenover de buitenwereld. Er is dus sprake van een *self-fulfilling prophecy*. Een biologische oorzaak voor dit psychische verschil is dan ook nooit gevonden.

Een veelbesproken onderzoek uitgevoerd door de Duitse seksuoloog Werner Habermehl betreft het vermeende seksuele temperament van roodharigen. Volgens Habermehl hebben vrouwen met rood haar frequenter seks en hebben zij in hun leven een groter aantal seksuele partners. De meest frappante conclusie uit de publicatie van Habermehl is echter de oorzaak van de gevonden effecten. Deze zouden

niet door de vrouwen zelf veroorzaakt worden, maar doordat mannen de roodharige vrouwen als seksueel aantrekkelijk én seksueel actiever zien.

Andere eigenschappen die aan roodharigen werden toegeschreven waren minder onschuldig van aard. Zo zou rood haar een teken van de duivel zijn, waarbij het natuurlijk geen toeval is dat ook Judas rood haar had. In het beruchte handboek van de Inquisitie, de *Malleus Maleficarum* (ofwel de Hamer tegen het Kwaad), wordt rood haar gekoppeld aan hekserij, weerwolven en vampirisme. Ook nu nog wordt in sommige streken rood haar met een scheef oog bekeken. Zo is het op Corsica gebruikelijk op straat te spugen en rechtsomkeert te maken bij het tegenkomen van iemand met rood haar.

Het hangt er overigens maar net van af in welke streek of cultuur je met roodharigen te maken krijgt. Veel nakomelingen van de Kelten hebben het motto 'ik ben zo trots op m'n afkomst dat ik het graag laat zien' en in tegenstelling tot Corsica maak je in Polen grote kans op het winnen van een prijs in de loterij als je drie roodharigen achter elkaar tegenkomt. Ook het wrijven over het haar van een 'rooie' wordt in sommige streken als gelukbrengend beschouwd.

In de middeleeuwse islamitische cultuur was rood de meest begeerde haarkleur, hetgeen het gebruik van henna als kleurstof verklaart. In meerdere islamitische teksten valt te lezen dat de profeet Mohammed zijn haar rood kleurde.

Roodharigen bevinden zich overigens in goed gezelschap, met onder andere de Bijbelse koning David, Napoleon, Oliver Cromwell, Cleopatra, Vivaldi, Van Gogh, Gallilei en koningin Elizabeth I in hun midden.



De geboorte van Venus door Sandro Botticelli.

De laatste twee decennia is er een toenemende interesse en waardering voor rood haar gekomen. Helemaal nieuw is dit niet; beroemde kunstenaars als Sandro Boticelli, die Venus op zijn 'de geboorte van Venus' al met rood haar schilderde en Gustav Klimt waren al gefascineerd door de mesmeriserende haarkleurschakeringen die MC1R-mutaties te bieden hebben.

Roodharige modellen nemen een steeds prominente plaats in bij onder andere kunstfotografie en reclame-uitingen. De tijd dat je als roodharig kind op school gepest werd, is voorbij; tegenwoordig is er eerder sprake van bewondering, hetgeen het meest tot expressie komt in de verkoopcijfers van haarverf: de rode kleur verkoopt al jaren het best. Zoals in de *Vogue* een jaar of tien geleden al te lezen was: "Even plain redheads get looked at quite a lot. A really good-looking one comes through every door like a thunder-clap."

LITERATUUR

1. Elliot AJ, Niesta D, Romantic red: Red enhances men's attraction to women. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2008;95:1150-64.
2. Lalueza-Fox C, Römpler H, Caramelli D, Stäubert C, et al. A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science*.

- 2007;318:1453-5.
3. Bodmer WF, Cavalli-Sforza LL. *Genetics, evolution and man*. San Francisco: Freeman, 1976.
4. Rees JL, The melanocortin 1 receptor (MC1R): More than just red hair. *Pigment Cell Res*. 2000;13:135-40.
5. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*. 1995;11:328-30.
6. Eiberg H, Mohr J. Major locus for red hair color linked to MNS blood groups on chromosome 4. *Clin Genet*. 1987;32:125-8.
7. Beauty and the Beast. *The Lancet Oncology*. 2009;10:835.
8. Healy E, Flannagan A, Ray A, et al. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet*. 2000;355:1072-3.
9. Missmer SA, Spiegelman D, Hankinson SE, et al. Natural hair color and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;85:866-70.
10. Rees JL, Flanagan N. Pigmentation, melanocortins and red hair. *Q J Med*. 1999;92:125-31.
11. Sterling-Lewis K, Williams K, What is the connection between red hair and Tourette syndrome? *Med Hypotheses*. 2009;73: 849-53.
12. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI, Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anaesthesiology*. 2005;102:509-14.

SAMENVATTING

Rood haar is altijd omgeven geweest met allerlei mythen en fabels. Ook op medisch gebied zijn diverse verhalen bekend die deels waar en niet waar zijn. In dit artikel worden een aantal feiten en fabels over rood haar nader verklaard.

TREFWOORDEN

rood – roodharig – MC1R

SUMMARY

Red hair has always been surrounded by many

myths. In the field of medicine many stories persist, of which some are true and others definitely are not. This article aims to give an overview of the myths surrounding redheads.

KEYWORDS

red – redhead – MC1R

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Anatomie en biologie van de nagels. Praktische implicaties bij nageldiagnostiek

L.G.J.M. Plusjé

Dermatoloog, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk

Correspondentieadres:

L.G.J.M. Plusjé

Rode Kruis Ziekenhuis, locatie Beverwijk

Vondellaan 13

1942 LE Beverwijk

E-mail: lplusje@rkz.nl

INLEIDING

Aandoeningen aan de nagels komen in de dagelijkse praktijk veelvuldig voor en vormen een uitdaging voor de dermatoloog, zowel in diagnostische als therapeutische zin. Nagelafwijkingen presenteren zich als verkleuring, dystrofie of veranderingen van vorm van de nagel. Dit kan gepaard gaan met verandering in de omgevende weke delen. Deze afwijkingen kunnen secundair zijn aan inflammatoire dermatosen, benigne en maligne tumoren of systemische aandoeningen, maar ook congenitaal, posttraumatisch of iatrogeen.

De patiënt ondervindt hinderlijke functionele klachten en vaak ook pijn. Daarnaast is het cosmetisch-esthetisch ontsierende aspect een bron van frustratie. Gedegen kennis van de anatomie en inzicht in de

fysiologie van het nagelcomplex maken het vaak mogelijk om alleen al op basis van waarneming conclusies te trekken over de oorzaak van de nagelafwijkingen en de diagnose à vue te stellen. Aanvullend mycologisch-bacteriologisch, histologisch of röntgen/MRI-onderzoek is soms noodzakelijk om de diagnose te kunnen stellen.

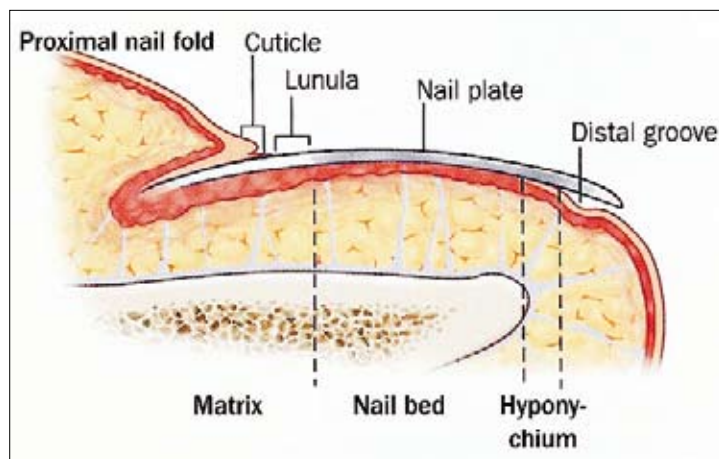
FYSIOLOGIE

Reeds vanaf de zesde week van de zwangerschap is de eerste aanleg van het nagelcomplex herkenbaar. Rond de 25e week is de aanleg voltooid.

Tot het nagelcomplex worden gerekend: de proximale nagelplooi, beide laterale nagelplooien, de nagelmatrix, het nagelbed, de nagel (nagelplaat) en het onderliggende bot (figuur 1). De vorm van de nagel wordt overwegend bepaald door de vorm van de onderliggende falanx, de proximale en laterale nagelplooien en in mindere mate door de vorm van de matrix.¹ Diverse studies hebben aangetoond welke delen bijdragen aan de vorming van de nagel, als ook in welke mate.^{1,2} De ventrale matrix vormt merendeel van de nagel: het nagelbed draagt slechts in geringe mate bij.

De nagel wordt gevormd door keratinisatie van epidermale keratinocyten. Er zijn zowel harde en deels zachte typen keratine in de nagel aantoonbaar. De verschillende delen van het complex vormen verschillende keratines. Zo vormt de nagelmatrix overwegend K α 10-5-14 en het harde keratine Ha-1. In de ventrale zijde van de proximale nagelplooi en het nagelbed worden vooral keratine 6-16-17-5 en 4 aangemaakt. Tussen de keratinevezels liggen matrixproteïnen (*keratin associated proteins*). Het daarin aanwezige aminozuur cysteïne zorgt door de vorming van disulfidebindingen voor de adherentie van de keratinevezels in de nagel. Een langere matrix leidt tot een dikkere nagel. Röntgendiffractieonderzoek heeft aangetoond dat de keratinevezels loodrecht op de longitudinale as gerangschikt zijn.

Nagels kunnen 10-30% van hun volume aan water opnemen.² Waterdiffusie uit de nagel is tevens vele malen groter dan door het stratum corneum van de huid. Dit heeft gevolgen voor de fysische eigenschap-



Figuur 1. Sagittale doorsnede door distale falanx en nagelcomplex.

pen, met name voor de flexibiliteit. Frequentie dehydratie-rehydratie leidt tot verhoogde broosheid van de nagels. Daarnaast bevatten nagels anorganische stoffen als natrium, fluor, koper, magnesium, calcium, zink en ijzer. Door externe contaminaties of intoxicaties kunnen ook andere stoffen in de nagels worden aangetroffen. De concentratie van deze stoffen kan per persoon en zelfs per nagel sterk verschillen.

ANATOMIE

Proximale nagelplooi

De proximale nagelplooi is een voortzetting van de normale huid aan de dorsale zijde van de digitus. Distaal gaat de proximale nagelplooi over in het eponychium waarin de adnexen en eccrine klieren afwezig zijn. Door keratinisatie aan de volaire zijde wordt de cuticula gevormd welke adherent is aan de nagel. De cuticula sluit de proximale nagelplooi af waardoor micro-organismen en débris niet kunnen binnendringen.

Laterale nagelplooi

De laterale nagelplooi bestaat, gelijk de proximale nagelplooi, uit normale huid en draagt alleen bij aan de geleiding van de nagel bij het uitgroeien en adherentie van de nagel.

Matrix

De matrix is gelegen over de proximale falanx vanaf het meest proximale deel van de proximale nagelplooi en eindigt ter hoogte van de distale lunula. In het meest proximale deel wordt 80% van het nagelvolumen geproduceerd. De dikte van de nagel is evenredig met de lengte van de matrix. De proximale matrix vormt de dorsale zijde van de nagel en het distale deel van de matrix de volaire zijde van de nagel. Tijdens de uitgroei van de nagel ontstaat hierdoor als het ware een rotatie (figuur 2). De lunula is het zichtbare deel van de matrix en is niet bij iedere digitus even duidelijk zichtbaar. In de matrix aanwezige melanocyten zijn matig ontwikkeld, solitair of in kleine clusters gelegen en meestal inactief. Bij mensen met een donker huidtype kunnen deze melanocyten wel actief zijn en aanleiding geven tot het ontstaan in meerdere digitus van fysiologische, meestal matig scherp begrensde lichtbruine, longitudinale melanonychia. Met name de distaal in de matrix aanwezige melanocyten worden geactiveerd daar deze niet door de proximale nagelplooi van het zonlicht worden afgeschermd. Bij een longitudinale melanonychia in een solitaire falanx bij een patiënt met een lichter huidtype dient gedifferentieerd te worden tussen len-



Figuur 2. Rotatie van longitudinale naar schuin-as-richting bij uitgroei van de nagel: proximale matrix vormt de dorsale zijde van de nagel en het distale deel van de matrix de volaire zijde van de nagel.

tigo, naevus of melanoom. Melanonychia vormt voor de clinicus een grote diagnostische uitdaging.

NAGELBED

Het nagelbed reikt vanaf de distale lunula tot aan onychodermale band, waar het nagelbed overgaat in normale epidermis. Het nagelbed vertoont longitudinale groeven waardoor het contactoppervlak met de nagel sterk vergroot en de adherentie versterkt wordt. Het nagelbed is door middel van collageenfilamenten verankerd aan het periost. Het nagelbed draagt in geringe mate bij aan de vorming van de nagel. Nagel en nagelbed groeien gezamenlijk naar distaal uit. De onychodermale band is gelegen onder de distale nagel en te herkennen als een livide-rode of bruine lijn in de distale nagel. Deze vormt een barrière tegen binnendringende micro-organismen en corpora aliena. De adherentie van de nagel aan het nagelbed is hier het meest uitgesproken.

Verstoring van de integriteit van de onychodermale band leidt tot onycholyse en verhoogde kans op infectie. Dit wordt vooral gezien aan de hallices door repetitief trauma, overmatige manicure of secundair aan inflammatoire dermatosen.

Het hyponychium is de rand van de volaire epidermis, gelegen onder de vrije, distale rand van de nagel.

DISTALE FALANX

De onderliggende distale falanx draagt in belangrijke mate bij aan de vorm van de nagel.⁴ De distale falanx van de vingers is smal en lang terwijl die van de tenen kort en breed is hetgeen weerspiegeld wordt in de uiteindelijke lange, smalle respectievelijk korte, brede vorm van de nagels.

VASCULARISATIE EN INNERVATIE

De bloedvoorziening wordt verzorgd vanuit de laterale digitale arteriën die meerdere cross-overs vormen. Er is sprake van een dubbele vaatvoorziening: boogvormige anastomoserende arteriën in de diepe dermis en oppervlakkige terminale arteriën in de oppervlakkige epidermis. Veneuze circulatie, door een diep en oppervlakkig systeem, loopt parallel aan een arterieel systeem. Het capillaire netwerk in de proximale nagelplooi kan dermatoscopisch eenvoudig beoordeeld worden. Bij diverse systemische aandoeningen treden structurele veranderingen op die kenmerkend kunnen zijn.⁵

Innervatie van nagelbed en matrix wordt verzorgd door dorsale aftakking van de digitale zenuwen.

De groeisnelheid van nagels is sterk variabel en varieert van 1,8 mm tot 4,5 mm per maand.

Totale vernieuwing van de vingernagels duurt gemiddeld zes maanden en van de teennagels twaalf maanden. De groeisnelheid is groter in de zomer, in de dominante hand, in de middelvinger, bij mannen, bij nagelbijten en tijdens de zwangerschap.

De groeisnelheid neemt af door onder andere een verminderde circulatie, immobilisatie, infecties, ondervoeding, medicatie en chemotherapie.

DIAGNOSTIEK

Indien uitgebreide en gedetailleerde anamnese en beoordeling à vue niet toereikend zijn, kan aanvullende diagnostiek noodzakelijk zijn. Het verdient aanbeveling om afwijkingen met digitale foto's vast te leggen om adequate beoordeling van therapieresultaten, die vaak pas na vele maanden duidelijk zijn, mogelijk te maken.

Mycologisch en bacteriologisch onderzoek

Bij verdenking op een onychomycose kan volstaan worden met een KOH-preparaat en/of kweek. Eventueel kan een PAS-kleuring van een representatief materiaal uit nagel of nagelbed worden verricht. Frequent voorkomende pseudomonasinfecties, gekenmerkt door een typische groenzwarte verkleuring van de nagel, als ook andere bacteriële infecties kunnen met een banale kweek aangetoond worden.

Dermatoscopie

Toepassing van dermatoscopie kan waardevolle informatie opleveren bij gepigmenteerde afwijkingen. Differentiatie tussen subunguale bloedingen en naevioïde afwijkingen is hiermee vaak al mogelijk. Door beoordeling van de distale rand van de nagel kan de oorsprong van de pigmentatie vaak worden afgeleid.

Röntgendiagnostiek

Bij onychodystrofie of vormverandering van de nagel zijn eenvoudige voorachterwaartse en laterale opnamen voldoende om informatie over de falanx te verkrijgen. Veelvuldig voorkomende exostosen zijn op deze wijze aan te tonen. Dit geldt ook voor ossale cysten en erosieve afwijkingen.

MRI

Kleine wekedelentumoren, zoals glomustumoren, of in het nagelbed infiltrerende laesies, kunnen met MRI worden aangetoond, eventueel aangevuld met intraveneus gadolineumcontrast.³

Echo

Echografie dat in het verleden werd toegepast, met behulp van 20 en 30 MHz probes, is minder sensitief.

Pathologisch-anatomisch onderzoek

Voor histologisch onderzoek is materiaal verkregen door punch- of excisiebiopsie noodzakelijk. Indien de nagel in situ wordt gelaten, kan fenestratie met een 4 mm punch van de nagel en vervolgens een 3 mm punchbiopt van nagelmatrix of nagelbed worden toegepast. Oriëntatie van het biopt is echter niet mogelijk waardoor histologische beoordeling vaak minder eenvoudig kan zijn.

Indien mogelijk verdient excisiebiopsie de voorkeur. Het excisiebiopt is meer representatief, levert meer materiaal en maakt een nauwkeurige oriëntering mogelijk. Dit geldt zeker indien er sprake is van melanonychia met verdenking van subunguaal melanoom of bij onychodystrofie, secundair aan een inflammatoire dermatose, bijvoorbeeld lichen planus. Opgemerkt dient te worden dat met name de proximale nagelmatrix uitermate kwetsbaar is en beschadiging aanleiding geeft tot irreversibele nagelafwijkingen. Het verdient de voorkeur om materiaal af te nemen in de meer distaal gelegen matrix of een excisie te verrichten in de laterale delen van de matrix, dan wel een oppervlakkige tangentiële excisiebiopsie te verrichten.

TOT SLOT

Dames en heren, dit overzicht heeft als doel inzicht te verschaffen in de anatomie en fysiologie van het nagelcomplex ter bevordering van inzicht in en beoordeling van nagelpathologie alsmede adviezen te geven voor aanvullende diagnostiek.

LITERATUUR

1. Sher RK, Daniel CR. Nails: diagnosis, therapy, surgery. 2005;19-22.
2. Finlay AY, Frost P, Keith AD, et al. An assessment of factors influencing flexibility of human fingernails. *Br J Dermatol.* 1980;103:357-65.
3. Baran R, Dawber RPR, et al. Diseases of the nails and their management. 3th petitiën; pag. 1-38 and 41-47 (imaging Baran R., Juhlin L. Bone dependent nail formation. *Br J Dermatol.* 1986;114:371.
4. Wofram-Gabel R, Sick H. Vascular networks of the periphery of the fingernail. *J Hand Surg.* 1995;20B:488-92.

SAMENVATTING

Door kennis van de anatomie en fysiologie van het nagelcomplex is het vaak mogelijk om door uitsluitend observatie een diagnose te stellen. In een aantal gevallen is aanvullende diagnostiek noodzakelijk. In dit artikel worden handvatten verstrekt om adequate beoordeling mogelijk te maken en adviezen gegeven ten aanzien van aanvullende diagnostiek.

TREFWOORDEN

nagels – anatomie – fysiologie – klinische evaluatie

SUMMARY

Knowledge of the anatomy and physiology of the nailcomplex is mandatory for adequate assessment of nail diseases. Only in selected cases will additional tests be necessary.

This article addresses these topics and gives the clinician advices on diagnostic strategies.

KEYWORDS

nails – anatomy – physiology – clinical evaluation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Contactdermatitis en nagels

S. Kerre

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Imelda Ziekenhuis, Bonheiden

Correspondentieadres:

S. Kerre

Imelda Ziekenhuis

Imeldalaan 9

2820 Bonheiden

België

E-mail: stefan@kerre.com

CONTACTDERMATITIS TEN GEVOLGE VAN NAGELCOSMETICA

Passieve nagelcosmetica

Nagellak

Nagellak wordt meestal in drie lagen aangelegd en dient ter bescherming en verfraaiing van de nagel.

Samenstelling: (basecoat-nagellak-topcoat):

- een primaire filmformer: nitrocellulose, methacrylaatpolymeren, vinylpolymeren;
- secundaire filmformers (tolueensulfonamidehars, polyamide, acrylaten, alkyl en vinylharsen);
- plastifiers (dibuthyltalaten, dioctyltalaten, tricresylfosfaat, kamfer);
- oplosmiddelen en diluenten (actetaat, ketonen, toluen, xyleen, alcoholen);
- kleurstoffen (organische d&c-pigmenten, anorganische pigmenten);
- speciale toevoegingen (guanine, titaniumdioxide, gecoate micaschilfers, bismuth oxychloride, aluminium, zilver, nylon, zonnefilters).¹

Bijwerkingen:

- Allergisch contacteczeem, zich presenterend als erytheem en oedeem van de proximale nagelwal, zwelling en overgevoeligheid van de vingertip en ectopisch eczeem.

Het belangrijkste allergeen blijft tolueensulfonamideformaldehydehars, meestal ten gevolge van de nog natte nagellak, hoewel droge lak ook nog reacties kan uitlokken.²

'Hypoallergene' nagellak (tolueensulfonamide formaldehydeharsvrije nagellak) is gebaseerd op andere harsen zoals glycerofthalische polyesterhars, 4-methylbenzeensulfonamide epoxyhars, fthalische polyesterhars en glyceryltribenzoaat.³ Uitzonderlijk werd op fatisch anhydride, trimellitisch anhydride/glycolcopolymeer reeds contactallergie gerapporteerd.⁴

Andere ingrediënten van nagellak (nitrocellulose,

guanine, benzofenonen) worden zeer uitzonderlijk als contactallergeen gerapporteerd (uitzonderingen nitrocellulose, guanineschilfers, benzofenonen).^{3,5}

- Irritatie reacties, die het gevolg kunnen zijn van de aanwezige oplosmiddelen zijn eerder zeldzaam.
- Nagelverkleuring (geel, rood): vooral bij de dieprode nagellakken, en na te lang (meer dan een week) dragen.^{3,6}
- Nagelkeratinegranulatio: presenteert zich als oppervlakkige, fijne, schilferende witte vlekjes, sterk lijkend op een mycose; ontstaat wanneer zonder remover laag op laag aangebracht wordt.¹

Nagelharder

Nagelharder wordt gebruikt om nagels te versterken en ze langer te kunnen laten groeien.

Samenstelling: in feite gaat het hier om een aangepaste vorm van heldere nagellak waarin oorspronkelijk hoge concentraties aan formaldehyde (meer dan 10%) aanwezig waren.

Gezien de bijwerkingen hiermee is de maximaal toegelaten concentratie 5% en werd formaldehyde vervangen door andere ingrediënten zoals nitrocellulose, acryl- en polyamideharsen, zijde, teflon of nylon vezels.

Additieven zijn gehydrolyseerde proteïnen, plantaardige extracten, glycerine, propyleenglycol en metaalzouten.¹

Bijwerkingen: reacties op nagelharders zijn sterk afgenomen aangezien er nog slechts weinig producten gebaseerd zijn op formaldehyde en de concentratie ervan beperkt werd.⁷

Mogelijke reacties zijn:

- allergisch contacteczeem (zowel op tolueensulfonamidehars als op formaldehyde);
- onycholyse (al dan niet inflammatoir);
- chromomychia (blauwige verkleuring);
- subunguale hyperkeratose, subunguale hemorragie;
- paronychium;
- irritatie.

Nagellakremover

Nagellakremover wordt gebruikt om nagellak van de nagelplaat te verwijderen.

Samenstelling: oplosmiddelen (aceton, alcohol, ethylacetaat, butylacetaat), eventueel aangevuld met 'conditioners', meestal vetten, zoals cetylalcohol, cetylpalmitaat, lanoline, castorolie, synthetische oliën.

Bijwerkingen: gezien de aanwezigheid van oplosmid-

delen is irritatie met een paronychium en secundaire onycholyse mogelijk. Uitdroging van de nagel met vorming van *brittle nails* kan optreden.

Contactallergische reacties zijn zeer uitzonderlijk.^{3,8}

Cuticle softener remover

Cuticle softener removers worden gebruikt om de cuticula te verzachten (*softeners*) of chemisch te verwijderen (echte removers).

Samenstelling: deze cosmetica bevatten alkali in een crème of vloeibare vorm.

De echte removers bevatten meestal natrium- of kaliumhydroxyde (2 tot 5%), eventueel aangevuld met glycerine of propyleenglycol om de irritatie te verminderen.

De softeners bevatten meestal hetzij anorganische zouten zoals trisodiumfosfaat, tetrasodiumpyrofosfaat hetzij organische bases zoals triethanolamine in combinatie met ureum.

Bijwerkingen: naast irritatie en aantasting van de nagelplaat is het verwijderen van de cuticula niet aangewezen gezien het risico op paronychium.^{3,8}

Nail moisturizers

Nail moisturizers worden gebruikt voor droge, splittende, gefissureerde nagels en *brittle nails*.

Samenstelling: meestal in de vorm van crèmes of lotions met een occlusief effect (vaseline, lanoline, minerale oliën) met toevoegingen zoals propyleenglycol, glycerine, ureum, melkzuur en hydroxyzuren en proteïnen.

Bijwerkingen: irritatie en contactallergie.^{3,8}

Medicinale nagellak

Bij medicinale nagellak gaat het om nagellak waaraan ingrediënten zijn toegevoegd met een therapeutisch doel: nagellak ter behandeling van breken, splijten, trage groei, onychomycosen en tegen het nagelbijten.

Samenstelling: versterkende lak is in feite gewone nagellak met versterkende ingrediënten zoals ijzer, kalk en silicium. Groeibevorderende lakken bevatten vaak proteïnen of zijde.⁹

Nagellakken ter behandeling van onychomycose kunnen tolnaftaat, imidazoles, undecyleenzuur of amorolfine bevatten.

Bijwerkingen: contactallergie voor nagellak ter behandeling van nagelbijten en voor imidazoles, undecyleenzuur en amorolfine in antimycotische nagellak werden reeds beschreven.¹⁰⁻¹³

Actieve, polymeriserende producten/kunstnagels

Er bestaan verschillende methodes/producten om nagels te behandelen met als voornaamste bedoeling ze te verlengen.

Gesculpteerde acrylkunstnagels

Deze worden gebruikt om de nagel te verlengen en te

verfraaien door het op de nagel aanbrengen en laten polymeriseren van verschillende lagen acrylaatharsen.

Samenstelling: op de nagel en een mal samenvoegen van een acrylaatmonomeervloeistof (meestal mengsels van ethyl- of isobutylmethacrylaat) en een methacrylaatpolymeerpoeder.

Er ontstaat een polymeer in aanwezigheid van benzoylperoxide als accelerator, en meestal worden (mono-ethyl) hydroquinon en/of pyrogallol gebruikt als vertragers. Andere ingrediënten zijn plastifiers, oplosmiddelen en kleurstoffen of pigmenten. Na een grondige reiniging van de nagel wordt er gestart met een zogenaamde primer die werkt als een dubbelzijdige klitlaag.

Dit kan zowel in een professionele setting als in een doe-het-zelfkit.³

Bijwerkingen: contactallergische reacties met jeuk, pijnlijke paronychia, paresthesiën, een verdikt en droog nagelbed met een verdunde en splijtende nagel, onycholyse (meestal beperkt tot een aantal maanden, uitzonderlijk een permanent verlies), en pijnlijke gefissureerde en hyperkeratotische vingertoppen.

Acute irritatieve reacties (in de vorm van brandwonden) kunnen optreden ten gevolge van onoordeelkundig gebruik van de primer.

Chronische reacties uiteten zich als hyperkeratose van het nagelbed of onycholyse

Traumatische onycholyse treedt vooral op wanneer de nagels te fors verlengd zijn of wanneer de uitgroei niet regelmatig opgevuld wordt. Secundaire mycotische of bacteriële infectie is mogelijk.

Te lang dragen van de kunstnagels kan leiden tot beschadiging van de onderliggende nagel, resulterend in verkleuring en verbrokken.^{14,15}

Gelnagels

Bij gelnagels worden laag na laag gelachtige producten op de nagel aangebracht. De monomeren hierin aanwezig zullen polymeriseren na expositie aan zichtbaar of UV-licht (UV-bonding box).

Samenstelling: gelnagels bevatten dezelfde acrylaten als de kunstacrylnagels, behalve voor 2 hydroxyethylmethacrylaat dat altijd in gelnagels maar niet altijd in acrylnagels aanwezig is. Het product heeft een gelachtige structuur mede door de aanwezigheid van acrylaatoligomeren.

De polymerisatie wordt op gang gebracht door fotobindingreacties in aanwezigheid van een UV-bron met benzofenonen als lichtabsorberende activatoren.

Bijwerkingen: contactallergische reacties zowel peris als subunguaal als met aantasting van de vingertoppen (pijnlijke fissuren). Onychia, onycholyse, paronychia en paresthesiën kunnen ook optreden. Door het krimpen van de gel kan de nagel opgelicht worden en splijten en kan er eventueel een gespannen gevoel ontstaan.³

Press-on nagels

Dit zijn voorgevormde nagels die op een nagel geplakt worden.

Samenstelling: kant-en-klare plastic (of zeldzamer metalen) kunstnagels die op de nagel vastgelijmd worden met cyanoacrylaatlijm.

Bijwerkingen: allergisch contacteczeem, paronychia, onycholyse, nageldystrofie, verkleuring, leuconychia. Aangezien het hier alleen maar voorgevormde nagels betreft die gelijmd worden, is de kans op een contactallergie kleiner. Bovendien bevat de gebruikte cyanoacrylaatlijm vrijwel steeds ethylcyanoacrylaat, dat een zwakke sensibilisator is.

Door het verschil in gebruikte acrylaten kunnen press-on-allergische patiënten eventueel andere vormen van acrylnagels gebruiken en vice versa.¹⁶⁻¹⁹

Nagelwraps

Nagelwraps zijn kleine stukjes zijde, katoen, linnen of glasvezel die op de nagel geplakt worden ter herstel of versiering.

Samenstelling: zijde, katoen, linnen of glasvezel en cyanoacrylaatlijm.

Als kers op de taart kan er gebruikgemaakt worden van glitterpoeder.

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van *press-on nails*.

Allergisch contacteczeem voor acrylaten is de voorname bijwerking bij acrylnagels (vooral acrylkunstnagels en gelnagels).

Patchtesten met acrylaten zijn dan ook aangewezen doch houden ook risico's in voor actieve sensibilisatie. Bovendien is het niet zinvol en ook niet mogelijk (zeker in een perifere setting) alle acrylaten te testen. In plaats van de uitgebreide reeks van chemotechnique lijkt een beperkte screeningset bestaande uit ethylcyanoacrylaat (gebruikt in cyanoacrylaatlijm voor press-on nagels en nagelwraps), 2-HEMA (hydroxyethylmethacrylaat steeds aanwezig in gelnagels, zelfs wanneer niet vermeld op de verpakking), EGDMA (ethyleenglycoldimethacrylaat), TREGMA (tri-ethyleenglycoldiacrylaat) en eventueel 2-HPMA(hydroxypropyl methacrylaat) meer aangewezen.^{14,16,20,21}

Uiteraard is het steeds zinvol om de gebruikte producten zelf (semi-open) te testen en afhankelijk van de samenstelling van de gebruikte en te testen producten kunnen andere acrylaten getest worden.

Belangrijk is ook rekening te houden met late positieve reacties.²²

In de differentiële diagnose van contactallergische of irritatieve reacties dient ten slotte rekening te worden gehouden met een uitgelokte of verergerde psoriasis.²³

CONTACTDERMATITIS DOOR NIET-NAGELCOSMETICA

Aantasting van de nagelunit kan uiteraard ook gebeuren door allerlei andere, al dan niet professionele contacten van de vingers/nagels.

De pathogenese kan zowel irritatief, allergisch als mechanisch zijn, en kan zich uiten onder subunguale hyperkeratose, leuconychia, onychodystrofie, onycholyse, perionyx, paronychium, peri-unguaal eczeem, pulpitis en eczeem, hyperkeratose en fissuren van de vinger(toppen).

Bekende irritantia zijn: alkali, oplosmiddelen, detergenten, zuren, koelvoelstoffen, pesticiden, vruchtensappen en groentesappen.

Bekende allergenen zijn: isocyanaten, acrylaten, epoxyharsen, formaldehydeharsen, diallylsulfide in knoflook en ui, chroomzouten en planten (alstroemeria, hydrangea, tulpenbollen, enzovoort) maar ook bijvoorbeeld geneesmiddelen.^{24,25}

Recent werd een chronisch paronychium beschreven ten gevolge van een contactallergie voor koffie.²⁶

Mechanische factoren komen in talrijke beroepen voor ten gevolge van zware of repetitieve lichte traumata, onder andere bij bespelers van snaarinstrumenten.²⁷

LITERATUUR

1. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Nail cosmetics in nail disorders. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:53-8.
2. Tosti A. Contact sensitisation caused by toluenesulfonamide-resin in women who use nail cosmetics. *Am J contact dermatitis.* 1993;3:150-3.
3. Baran R. Nail cosmetics: allergies and irritations. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:547-55.
4. Nassif AS, Le Coz CJ, Collet E. A rare nail polish allergen: phthalic anhydride, trimellitic anhydride and glycols copolymer. *Contact Dermatitis.* 2007;56:172-3.
5. Guin JD. Eyelid dermatitis from benzophenone used in nail enhancement. *Contact Dermatitis.* 2000;43:308-9.
6. Samman PD. Nail disorders caused by external influences. *J Soc Cosmet Chem.* 1977;28:351.
7. Helsing P, Austad J, Talberg HJ. Onycholysis induced by nail hardener. *Contact Dermatitis.* 2007;57:280-1.
8. Baran R, André J. Side effects of nail cosmetics. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:204-9.
9. Draelos Z. *Nail Cosmetics emedicine*, 2009.
10. Ozkaya E, Mirzoyeva L. Tosylamide/formaldehyde resin allergy in a young boy: exposure from bitter nail varnish used against nail biting. *Contact Dermatitis.* 2009;60:171-2.
11. Onayemi O, Aldridge RD, Shaw S. Allergic contact dermatitis from tioconazole. A report of 2 cases. *Contact Dermatitis.* 1992;26:193-4.
12. Anguita JL, Escutia B, Marí JI, Rodríguez M, De La Cuadra J, Aliaga A. Allergic contact dermatitis from undecylenic acid in a commercial antifungal nail solution. *Contact Dermatitis.* 2002;46:109.
13. Pérez-Varela L, Goday-Buján J, Piñeyro-Molina F, Costa-Domínguez C. [Allergic contact dermatitis due to amorolfine in nail lacquer]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:281-3.
14. Lazarov A. Sensitization to acrylates is a common adverse reaction to artificial fingernails. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:169-74.
15. Roche E, Cuadra J de la, Alegre V. [Sensitization to acrylates caused by artificial acrylic nails: review of 15

- cases]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:788-94.
16. Constandt L, Hecke EV, Naeyaert JM, Goossens A. Screening for contact allergy to artificial nails. *Contact Dermatitis.* 2005;52:73-7.
 17. Ena P, Mazzarello V, Fenu G, Rubino C. Leukonychia from 2-ethyl-cyanoacrylate glue. *Contact Dermatitis.* 2000;42:105-6.
 18. Isaksson M, Siemund I, Bruze M. Allergic contact dermatitis from ethylcyanoacrylate in an office worker with artificial nails led to months of sick leave. *Contact Dermatitis.* 2007;57:346-7.
 19. Kanerva L, Estlander T. Allergic onycholysis and paronychia caused by cyanoacrylate nail glue, but not by photobonded methacrylate nails. *Eur J Dermatol.* 2000;10:223-5.
 20. Teik-Jin Goon A, Bruze M, Zimerson E, Goh CL, Isaksson M. Contact allergy to acrylates/methacrylates in the acrylate and nail acrylics series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis.* 2007;57:21-7.
 21. Cravo M, Cardoso JC, Gonçalves M, Figueiredo A. Allergic contact dermatitis from photobonded acrylic gel nails: a review of four cases. *Contact Dermatitis.* 2008;59:250-1.
 22. Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K, Hallander A, Bruze M. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyleneglycol dimethacrylate. *Contact Dermatitis.* 2005;53:292-7.
 23. André J. Artificial nails and psoriasis. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:103-6.
 24. Barran R. Occupational nail disorders. *Handbook of occupational dermatology.* Kanerva L, Elsner P. Springer 2000. 259-266.
 25. Garcia-Gravin J, Gonzalez-Vilas D. Allergic contact dermatitis caused by apomorphine hydrochloride in a carer. *Contact dermatitis.* 2010; 112-5.
 26. Jelen G. Nail-fold contact dermatitis from coffee powder. *Contact Dermatitis.* 2009;60:289-90.
 27. Piraccini BM, Antonucci A, Iorizzo M, Pazzaglia M, Tosti A. Occupational nail fragility in a professional violinist. *Contact Dermatitis.* 2004;51:35-6.

SAMENVATTING

Contactdermatitis van de nagelunit kan zich presenteren als onychodystrofie, onycholyse, paronychia, onychoschisis en brittle nails, al dan niet met geassocieerde afwijkingen van de vingerhuid. Deze weinig specifieke presentatie, evenals gesuperponeerde infecties, kunnen de diagnostiek bemoeilijken of vertragen.

Nagelcosmetica, of andere zowel professionele als niet-professionele contactfactoren kunnen de oorzaak zijn. De pathogenese kan zowel contactallergisch, irritatief als mechanisch zijn.

TREFWOORDEN

nagelcosmetica – toluene sulfonamide formaldehyde hars – acrylaten – beroepsgebonden

SUMMARY

Contact dermatitis of the nail may present with

onychodystrophy, onycholysis, paronychia, onychoschizia and/or brittle nails. It can be associated with dermatitis of the fingers.

Its presentation can be rather aspecific and a superimposed mycotic or bacterial infection can delay the correct diagnosis.

Nail cosmetics, or professional and non-professional contact factors are possible causes.

The pathogenesis can be allergic, irritant or mechanical.

KEYWORDS

nail cosmetics – toluene sulfonamide formaldehyde resin – acrylics – occupational

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Diagnose en behandeling van inflammatoire nagelafwijkingen

K. de Vries¹, E.P. Prens²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E. Prens

Afdeling Dermatologie

Erasmus Medisch Centrum

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl

INLEIDING

Onderzoek van de nagels kan belangrijke informatie geven over het interne milieu van ons lichaam en wordt daarom al eeuwenlang gebruikt in bijvoorbeeld de Chinese geneeskunst. Bij inflammatoire dermatosen komen nagelafwijkingen regelmatig voor. Nagelafwijkingen zijn daarom niet vaak specifiek voor één huidziekte. Het is van primair belang om bij onderzoek van de nagel vast te stellen in welk deel van de nagel de afwijking zich bevindt. Globaal kunnen inflammatoire nagelafwijkingen verdeeld worden in drie grote groepen: 1. nagelafwijkingen door inflammatie van de nagelmatrix, die nagelplaatafwijkingen veroorzaken, 2. nagelaandoeningen veroorzaakt door inflammatoire veranderingen in het nagelbed en 3. postinflammatoire pigmentafwijkingen in de nagelplaat. Bij inflammatoire aandoeningen

vallen de nagelafwijkingen in het algemeen in de eerste, de tweede of beide groepen. Postinflammatoire nagelpigmentatieafwijkingen ziet men meestal bij huidtypen 4 tot 6 volgens Fitzpatrick, maar komen in deze tekst niet aan de orde. De zeer brede differentiatie diagnose van inflammatoire nagelafwijkingen worden hier besproken, evenals de diagnostische mogelijkheden.

PSORIASIS

Geschat wordt, dat ongeveer de helft (50%) van alle patiënten met psoriasis nagelafwijkingen heeft.¹ Soms zijn de nagelafwijkingen zelfs de enige uiting van de aandoening. Psoriasis van de nagels is vaak geassocieerd met psoriasis arthropathica.^{2,3} Bij psoriasis kunnen verschillende onderdelen van de nagel aangedaan zijn, waardoor ook verschillende klinische verschijnselen kunnen optreden, zoals een irregulair patroon van grove putvorming, onycholyse, groeven van Beau, kleurveranderingen, die diagnostisch zijn voor psoriasis van de nagels. De irregulaire putvorming ontstaat door psoriasislaesies in de proximale nagelmatrix, waardoor de normale keratinisatie verstoord wordt. De putjes kunnen bedekt zijn met wittige, gemakkelijk loslatende schilfers. Als het nagelbed is aangedaan door psoriasis kan het zogenaamde olievlekfenomeen optreden, zichtbaar als geeloranje of zalmkleurige verkleuring. Dit fenomeen berust op vasodilatatie, accumulatie van granulocyten en retentie van parakeratotisch hoornmateriaal. Onycholyse ontstaat door psoriasislaesies in het hyponychium. De witte verkleuring die hierbij te zien is, is het gevolg van lucht tussen het nagelbed en de nagelplaat. Bovenvermelde beelden worden vaak tegelijkertijd bij dezelfde patiënt gezien en meestal aan de nagels van de vingers (figuur 1).

Patiënten met psoriasis hebben vaak andere nagelafwijkingen, die niet diagnostisch zijn omdat ze ook gezien worden bij andere aandoeningen. Hieronder vallen bijvoorbeeld splinterbloedingen vanuit kleine capillairen, subunguale keratose, verdikte nagelplaat en matrixinduratie.

De behandeling van nagelpsoriasis is moeizaam. Nagelpsoriasis reageert zelden op topicale behandeling omdat de primaire pathologie in de nagelmatrix niet bereikt wordt via de topicale route. Veel behandelingen zijn gebaseerd op studies bij patiënten met psoriasis van de huid en er is relatief weinig



Figuur 1. Onycholyse en olievlekfenomeen bij psoriasis.

onderzoek naar de effectiviteit van behandeling van psoriasis van de nagels. Bij de keuze voor een behandeling speelt een rol welk onderdeel van de nagel betrokken is en hoe groot de motivatie van de patiënt voor behandeling is, vooral omdat vaak langdurige behandeling nodig is. Voor de zeer kostbare cyclosporinesuspensie is geen plaats meer bij de topicale behandeling van psoriasisnagels. Een recent onderzoek van onze afdeling heeft laten zien dat cyclosporinesuspensie niet beter werkt dan maisolie (placebo). Intralesionale corticosteroiden kunnen vaak (tijdelijke) verbetering induceren, zoals triamcinolon-acetonide 40 mg/ml in lidocaïne gelijke delen, soms met de dermojet toegediend. Injecties zijn pijnlijk, vooraf aanbrengen van Emla® kan hierin verlichting geven. PUVA en UVB zijn ook gebruikt, maar hebben meestal een matig effect. Indien geïndiceerd voor de huidmanifestaties, ziet men bij behandeling met systemische middelen zoals methotrexaat, cyclosporine en vooral biologicals vaak verbetering van de nagelafwijkingen.

Min of meer selectieve nagelbetrokkenheid is het kenmerk van Hallopeau's acrodermatitis continua (figuur 2). Het komt ook voor bij patiënten met palmoplantaire of gegeneraliseerde psoriasis pustulosa. Patiënten klagen over terugkerende episoden van acute pijnlijke ontsteking met pustels rond en onder de nagelplaat. Andere symptomen zijn onder anderen onycholyse, onychomadese en schilfervorming van het nagelbed en de periunguale huid. Acrodermatitis continua van de nagel hoeft niet geassocieerd te zijn met cutane lesions. Proximale uitbreiding van de aandoening is zeldzaam. Hallopeau's acrodermatitis reageert meestal alleen op systemische therapie zoals acitretine vanaf 0,5 mg/kg/dag, methotrexaat of biologics.

PARAKERATOSIS PUSTULOSA

Parakeratosis pustulosa komt in de regel voor bij kinderen, bij wie het meestal beperkt is tot één vinger of teen, vaak de duim of wijsvinger. De nagelafwijkingen worden voorafgegaan door erytheem, schilfering en vesikels of pustels van de vingertop. De aangedane vinger vertoont milde psoriasiforme veranderingen met onycholyse en subunguale hyperkeratose. De nagelveranderingen zijn meestal meer uitgesproken aan één zijde van de nagel. De aandoening verdwijnt meestal spontaan, maar kan soms jaren aanhouden. Hoewel de naam het doet vermoeden is er geen associatie met psoriasis.

LICHEN RUBER PLANUS

Ongeveer 10% van de patiënten met lichen ruber planus heeft nagelafwijkingen. Lichen ruber planus van de nagels komt meestal voor zonder afwijkingen van de huid, schedel of slijmvliezen. Diagnostisch-klinische bevindingen zijn onder andere dunner worden van de nagelplaat (nageldystrofie) en longitudinale en transversale groefvorming (trachyonychia, figuur 3). Deze tekenen geven aan dat er betrokkenheid is van de nagelmatrix en behoeven



Figuur 2. Hallopeau's acrodermatitis continua.



Figuur 3. Trachyonychia.



Figuur 4. Pterygiumvorming.

bij lichen ruber planus acute behandeling om verdere progressie en littekenvorming, c.q. permanente beschadiging van de nagel te voorkomen. Bij lichen ruber planus kunnen ook niet-specifieke nagelveranderingen optreden zoals subunguale hyperkeratose, onycholyse, verdikking van de nagel en gele verkleuring. Als lichen ruber planus van de nagel geïsoleerd voorkomt, kan de diagnose moeilijk te stellen zijn en is er meestal histologisch onderzoek nodig door middel van een longitudinaal nagelmatrixbiopsie.⁴

Pterygiumvorming (figuur 4) kan een gevolg van lichen ruber planus zijn en wordt veroorzaakt door adhesie van de proximale nagelriem aan het nagelbed door matrixdestructie en verdwijnen van de nagelplaat. Voor de differentiële diagnose moet gedacht worden aan systemische amyloïdose, lichen striatus, bulleuze dermatosen en digitale ischemie. Bij amyloïdose kunnen de nagels dunner worden en kunnen fissuurvorming en splinterbloedinkjes optreden. Bij histologisch onderzoek worden amyloïdeposities in de nagelmatrix en hyponychium gevonden. Bij lichen striatus zijn de lichenoidale veranderingen beperkt tot een of twee vingers en beperkt tot één zijde van de nagelplaat. Bij nagelpterygium door bulleuze dermatosen is de anamnese anders en zijn er meestal geassocieerde cutane en mucosale laesies. Bij nagelpterygium door digitale ischemie zijn koude vingers typische bevindingen en is er een verhaal passend bij het fenomeen van Raynaud. Behandeling met systemische corticosteroïden kan nodig zijn om vorming van pterygium te voorkomen. Frequent is combinatietherapie met methotrexaat of acitretine nodig om corticosteroïdsparend te werken en het steroïd af te kunnen bouwen.

ALOPECIA AREATA

Nagelafwijkingen komen voor bij ongeveer 20% van de volwassenen en 50% van de kinderen met alopecia areata. Karakteristieke tekenen van nagelafwijkingen passend bij alopecia areata zijn onder anderen putjes, waarbij de putjes klein en oppervlakkig zijn en verdeeld over de nagel in een geometrisch patroon en trachyonychia.⁵ Trachyonychia (figuur 3) is een spectrum van afwijkingen van het oppervlak van de nagelplaat waarbij ruwheid van de nagels ontstaat. Als alle nagels van vingers en tenen erbij betrokken zijn wordt gesproken van *twenty nail dystrophy*. De nagels zijn ruw, soms dun, ondoorschijnend en dof en geven de indruk dat ze in longitudinale richting zijn geschuurd. Meestal zijn de cuticula hyperkeratotisch. De patiënt heeft meestal geen andere klachten dan het cosmetisch storende aspect. Trachyonychia bij alopecia areata komt vaker voor bij kinderen en wordt vooral gezien bij mannen met alopecia areata totalis of universalis. Behalve bij alopecia areata kan trachyonychia ook voorkomen bij verschillende inflammatoire aandoeningen waarbij de normale keratinisatie van de nagelmatrix verstoord is, zoals psoriasis en lichen ruber planus. Omdat er geen klinische criteria zijn waarop de veroorzakende aandoening kan worden vastgesteld, moet de diagnose op histologische gronden worden vastgesteld. Het nemen van een biopsie wordt normaliter niet geadviseerd, omdat trachyonychia bij alopecia areata vaak beperkt blijft tot een relatief goedaardige aandoening die geneest zonder littekenvorming. Vooral bij kinderen kan de aandoening self-limiting zijn. Een specifieke en effectieve behandeling is er niet, sterke topicale of intralesionale corticosteroïden geven soms verbetering. Indien systemische immunosuppressiva gebruikt worden voor behandeling van de hoofdhuid, dan kunnen de nagels ook verbeteren.



Figuur 5. Acute paronychia.

Andere nagelafwijkingen die gezien kunnen worden bij alopecia areata zijn puntsgewijze leukonychia, erytheem van de lunula en onychomadesis (loslaten van nagelplaat bij de nagelriem).

PARONYCHIA

Acute paronychia

De aangedane vinger of teen raakt gezwollen, rood en pijnlijk (figuur 5). Druk op de nagelriem kan drainage van pus veroorzaken. Acute paronychia worden meestal veroorzaakt door bacteriën, vooral *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes* en reageren goed op drainage en antibiotica. Het kan ontstaan na minimaal trauma van de nagel. Recidiverende episoden van acute paronychia moeten verdenking op HSV-infectie wekken. Virale kweken en HSV-PCR moeten dan uitsluitel geven.

Chronische paronychia

Chronische paronychia komen gewoonlijk voor aan de vingernagels van volwassen (huis)vrouwen. Contact met irriterende stoffen en contactallergenen zouden een oorzakelijke rol spelen.^{2,6} Chronische paronychia bij werkenden komt vaak voor bij mensen die professioneel met voedsel omgaan. Chronische paronychia wordt klinisch gekenmerkt door ontsteking van de nagelriem met erytheem, oedeem en afwezigheid van de cuticula en een open ruimte tussen nagelriem en nagelplaat. Meestal zijn een of meerdere vingernagels, vooral de duim en tweede of derde vinger van de dominante hand aangedaan. Schade en induratie van de nagelmatrix resulteert in afwijkingen van de oppervlakte van de nagelplaat, zoals groeven van Beau. Chronische paronychia hebben meestal een langdurig verloop met gesuperponeerde recidiverende exacerbaties. Secundaire infectie met *Candida* of *Pseudomonas aeruginosa* komt regelmatig voor. Systemische antigistmiddelen, lokale corticosteroïden eventueel in combinatie met azijnzuuroplossing en met beschermende maatregelen kunnen een significante verbetering bewerkstelligen.⁶

Aandoening	Dystro- fische nagelplaat, atrofie	Verdikte nagelplaat	Lengte/ dwarse groef/ streping/ putjes	Pterygium	Subunguale hyper- keratose	Onycholyse/ onycho- schizis	Verkleuring nagelplaat	Afwezige nagelplaat anony- chia)	Nagelriem + hypo- nychium: erytheem, induratie, dilatactie capillairen
Lichen ruber planus/striatus	+++	++	++	++	+	+	+	+	+
Bulleuze der- matosen, incl. dystrof. EB mitis	+			++				+++	+
Alopecia areata	++		++						+
Psoriasis	+	+	+		++	++	++		+++
Systemische sclerose	+					+			++
Chronisch eczeem + sec. candida			++		+	++	+		++
Systemische amyloidose				+		+	++		-
Onychomycose		+	+		++	+			
Gele nagel- syndroom		+					++		

Tabel 1. Klinische nagelafwijkingen en mogelijke geassocieerde dermatosen.

ECZEEM

Handeczeem is vaak geassocieerd met veranderingen aan de nagels. Schade aan de nagelmatrix veroorzaakt irregulaire putjes en groeven van Beau. In ernstige gevallen kan onychomadesse ontstaan. Chronisch eczeem is vaak gelokaliseerd aan het hyponychium. Dit kan resulteren in subunguale hyperkeratose, onycholyse en fissuurvorming van het hyponychium. Chronisch eczeem van de nagelriem kan aanleiding geven tot chronische paronychia. Bij atopisch eczeem ontstaan er vaak milde oppervlakkige veranderingen van de nagelplaat zoals irregulaire putjes en groeven van Beau. Als de huidziekte onder controle komt, verbeteren de nagelafwijkingen ook geleidelijk.

AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Bij auto-immuunaandoeningen van het bindweefsel zijn er vaak ook afwijkingen van de capillairen van de nagelriem.⁷ Ruwheid, bloedingen en necrose van de cuticula worden veel gezien bij dermatomyositis, CREST-syndroom en sclerodermie. Bij aandoeningen van het bindweefsel betekent betrokkenheid van de capillairen van de nagel vaak dat er systemische betrokkenheid van de ziekte is. Capillairen kunnen beoordeeld worden met capillaroscopie. De welbekende dermatoscoop voldoet nauwelijks voor deze indicatie. Opstellingen met een hogeresolutievideocamera, vergrotingsfactor tot 250x en beeldanalyse software zijn inmiddels commercieel beschikbaar (figuur 6). Via een algoritme worden verdeling en breedte van de capillairen, aanwezigheid van verwijde en reuzen-capillairen, bloedingen, vorm van de capillairen en neoangiogenese gekwantificeerd. Bij patiënten met systemische sclerose worden bij capillaroscopie de

meest specifieke afwijkingen gezien. Hierbij horen verwijde capillairen, bloedingen, avasculaire gebieden en neoangiogenese. Vergelijkbare afwijkingen kunnen ook voorkomen bij diabetes mellitus, *mixed and undifferentiated connective-tissue disease*. Bij de primaire vorm van het fenomeen van Raynaud worden bij capillaroscopie geen afwijkingen gezien. Alleen bij ernstige en jarenlange bestaande primair fenomeen van Raynaud kunnen er, zij het minder specifiek, vaatafwijkingen worden waargenomen met capillaroscopie.

Pterygium inversus unguis is een karakteristiek teken van sclerodermie en is gerelateerd aan een ver-



Figuur 6. Hogeresolutievideocamera.

minderde perifere perfusie. Hierbij ontstaat adhesie en meegroeien van het hyponychium aan de distale nagelplaat. Dit maakt nagels knippen tot een pijnlijke gebeurtenis.

DIAGNOSTIEK VAN NAGELAFWIJKINGEN

Als de diagnose van nagelafwijkingen niet duidelijk is na (familie)anamnese, dermatologisch nagelonderzoek en eventueel aanvullend KOH- en mycologisch onderzoek, kan een nagelbipt worden genomen.⁴ Het nemen van een bipt is een veilige procedure als dit op de juiste manier gebeurt. Goede anesthesie is hierbij belangrijk. Anesthesie kan gegeven worden door middel van anesthesie volgens Oberst, of door een paronychiaal blok (*wing block*). Bij een paronychiaal blok wordt lidocaïne ingespoten ter plaatse van de proximale nagelriem. Het voordeel van deze laatste vorm van anesthesie, is dat er minder lidocaïne nodig is dan bij anesthesie volgens Oberst, en dat het sneller werkt. Het gebruik van een tourniquet kan overwogen worden om eventuele bloeding te verminderen.

Het soort bipt dat wordt afgenomen is afhankelijk van de plaats waar de afwijkingen zich bevinden en van het risico op littekenvorming als gevolg van de biopsie. Een bipt uit de nagelmatrix geeft een groter risico op littekenvorming dan een bipt uit het nagelbed. De meest gebruikte technieken zijn stansbiopsie en de longitudinale biopsie.⁴ Bij het nemen van een stansbipt kan door de nagelplaat heen gebiopteerd worden. Defecten groter dan 3 mm worden meestal gehecht. Het gemaakte defect geneest zonder littekenvorming. Soms treedt er enige onycholyse op. Het nemen van een bipt van de nagelriem verschilt weinig van het nemen van een bipt elders op het lichaam. De nagelmatrix kan beschermd worden door een *Freer Elevator* onder de nagelriem te steken. Genezing vindt plaats via secundaire wondgenezing. Een bipt van de nagelmatrix wordt meestal geno-

men voor het aantonen of uitsluiten van een maligne melanoom of bij ernstige inflammatoire condities.

LITERATUUR

1. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:1-27.
2. Tosti A, Piraccini BM. Nail disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, red. *Dermatology*, 2e ed. Amsterdam, Elsevier. 2008:1019-36.
3. The nail in dermatological disease. In: Berker DAR de, Baran R, Dawber RPR, red. *Handbook of diseases of the nails and their management*, 1st ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1995:64-84.
4. Rich P. Nail biopsy: indications and methods. *Dermatol Surg*. 2001;27:229-34.
5. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Dwic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D. National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:440-7.
6. Tosti A, Piraccini BM, Ghetti E, Colombo MD. Topical steroids versus systemic antifungals in the treatment of chronic paronychia: an open, randomized, double-blind and double dummy study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:73-6.
7. Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int*. 2009;29:1263-71.

Meerdere fraaie illustraties van nagelafwijkingen zijn te vinden op de volgende website: <http://www.dermnet.com/Nail-Fungus-and-other-Nail-Disease/>

SAMENVATTING

Diverse inflammatoire huidziekten gaan gepaard met nagelafwijkingen. Een gedegen (familie) anamnese en lichamelijk onderzoek vormen de basis voor een correcte diagnose. Soms is een nagelbipt of capillaroscopie zinvol.

De topicale behandeling van inflammatoire nagelafwijkingen is moeizaam. Het nagelbed en de nagelmatrix zijn namelijk moeilijk bereikbaar via topicale weg. Bij systemische therapie dienen de risico's en voordelen afgewogen te worden. Er is weinig gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek verricht naar de effectiviteit van verschillende therapieën.

TREFWOORDEN

nagelafwijkingen – huidinflammatie – differentiële diagnose – diagnostische mogelijkheden behandeling

SUMMARY

Many inflammatory diseases are accompanied by nail changes. The diagnosis can often be made on the basis of a thorough (family) history and physical examination. Sometimes, a nail biopsy or capillaroscopy is necessary.

Topical treatment of inflammatory nail diseases remains difficult. The nail bed and matrix are difficult to penetrate with topical therapy. The risks and benefits of systemic therapy need consideration. Randomized controlled trials on the efficacy of different treatments remain scarce.

KEYWORDS

nail disease – skin inflammation – differential diagnosis – diagnostic options – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Adnextumoren van de huid als uiting van erfelijke tumorsyndromen

F.H. Menko¹, Th.M. Starink²

¹ *Klinisch geneticus, afdeling Klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam*

² *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam*

Correspondentieadres:

Dr. F.H. Menko

Afdeling Klinische genetica

VUmc

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: fh.menko@vumc.nl

INLEIDING

Adnextumoren van de huid kunnen een aanwijzing vormen voor erfelijke tumorsyndromen. De afgelopen jaren zijn over dit onderwerp verschillende overzichten verschenen.¹⁻⁵ In dit artikel beschrijven wij drie relatief frequent voorkomende aandoeningen: muir-torresyndroom (MTS), birt-hogg-dubésyndroom (BHD) en coudensyndroom (CS).

De naamgeving van deze syndromen is niet eenduidig. Muir en Torre beschreven onafhankelijk van elkaar een patiënt met respectievelijk keratoacanthomen en talgkliertumoren en daarbij verschillende vormen van kanker.^{6,7} Een Canadese groep, bestaande uit de dermatoloog Birt, patholoog Hogg en internist Dubé, beschreef een grote familie met een autosomaal dominant erfelijke aanleg voor fibrofolliculomen.⁸ Later werd duidelijk, dat deze aandoening gepaard gaat met een verhoogde kans op nierkanker. De naam coudensyndroom is gebaseerd op de familienaam van Rachel Cowden, de patiënte met onder meer papillomatose van de lippen en borsttumoren, beschreven door Lloyd en Dennis in 1963.⁹

Van alle drie genoemde aandoeningen is de genetische achtergrond nu voor een groot deel opgehelderd. Dit geeft zo veel nieuwe inzichten in deze syndromen dat de traditionele benamingen verwarrend kunnen zijn. Zo blijkt MTS in de meeste gevallen niet anders dan het syndroom dat nu algemeen bekend staat als lynchsyndroom, een erfelijke aanleg voor darmkanker, baarmoederkanker en andere tumoren

waaronder – bij een minderheid van de patiënten – talgkliertumoren.

Doordat nu bij genoemde syndromen DNA-diagnostiek mogelijk is, blijkt niet alleen dat in families met de ‘klassieke’ uitingen van deze ziektebeelden een oorzakelijke kiembaanmutatie gevonden kan worden, ook blijkt, door toepassing van DNA-diagnostiek op veel grotere groepen patiënten, dat de uitingvormen van de aandoeningen bij mutatie-dragers sterk variabel zijn. MTS werd oorspronkelijk gedefinieerd als de combinatie van een talgkliertumor met een interne maligniteit, maar ook bij patiënten met alleen een talgkliertumor kan een kiembaanmutatie passend bij lynchsyndroom worden gevonden. Voor BHD was de aanwezigheid van multiële fibrofolliculomen aanvankelijk het diagnostisch kenmerk. Nu blijkt dat ongeveer 20% van dragers van mutaties in het met BHD geassocieerde *FLCN*- of folliculine-gen geen huidverschijnselen ontwikkelt. De diagnose BHD kan daarom ook gesteld worden bij patiënten met bijvoorbeeld nierkanker en een oorzakelijke *FLCN*-mutatie, zonder dat de patiënt fibrofolliculomen heeft.

Coudensyndroom wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het *PTEN*-gen. Het is gebleken dat ook andere syndromen dan CS veroorzaakt kunnen worden door *PTEN*-mutaties. Door verschillende auteurs is voorgesteld de betreffende syndromen samen te vatten onder de noemer *PTEN*-hamartoma-tumorsyndroom.

Deze inleiding is niet bedoeld om de definiëring van de ziektebeelden of de naamgeving te compliceren, maar om – met respect voor de traditionele naamgeving – dit principe toe te lichten: voor de karakterisering en diagnostiek van erfelijke tumorsyndromen zijn nu naast de patiënt- en familiegegevens ook de uitkomsten van de DNA-diagnostiek van belang.

MUIR-TORRESYNDROOM

MTS als variant van lynchsyndroom

Klinische kenmerken

Aanvankelijk verwees de diagnose muir-torresyndroom (MTS) naar het samen optreden van een talgkliertumor/keratoacanthoom en een maligniteit van

een inwendig orgaan. Door Schwartz en Torre werden de volgende diagnostische criteria voorgesteld: 1) talgklieradenoom, talgklierepitheliom, talgklier-carcinoom of keratoacanthoom met talgklierdifferentiatie samen met een maligniteit van een inwendig orgaan, of 2) de combinatie van multipole keratoacanthomen, multipole maligniteiten plus voorkomen van MTS in de familie.¹⁰ Daarbij dienden andere oorzaken van deze huidtumoren te zijn uitgesloten (zoals talgkliercarcinoom in het veld van vroeger gegeven radiotherapie).

Later werden talgkliertumoren beschreven bij patiënten met lynchsyndroom (LS): een autosomaal dominant erfelijke aanleg voor darmkanker, baarmoederkanker en specifieke andere tumoren. Het blijkt nu dat de meeste patiënten met muir-torresyndroom (MTS) in feite LS hebben. Figuur 1 toont een klinisch en histologisch beeld van een talgklieradenoom.

De oorzaak van LS is gelegen in kiembaanmutaties in de *DNA-mismatch repair*-genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2*. Klinische verdenking op LS is gebaseerd op patiënt- en familiegegevens. Darmkanker treedt bij LS op relatief jonge leeftijd op (gemiddelde leeftijd 45 jaar, ongeveer 20 jaar eerder dan bij sporadische niet-erfelijke darmkanker); er komen relatief vaak dubbeltumoren in de dikke darm voor en er is een verhoogde kans op specifieke andere tumoren, in het bijzonder baarmoederkanker, urinewegtumoren, maagkanker, dunne darmkanker, eierstokkanker, hersentumoren en ook talgkliertumoren: talgklieradenoom en talgkliercarcinoom. Het betreft een autosomaal dominant erfelijke aandoening: als regel hebben de patiënten een positieve familieanamnese voor darmkanker of voor andere met LS geassocieerde tumoren.

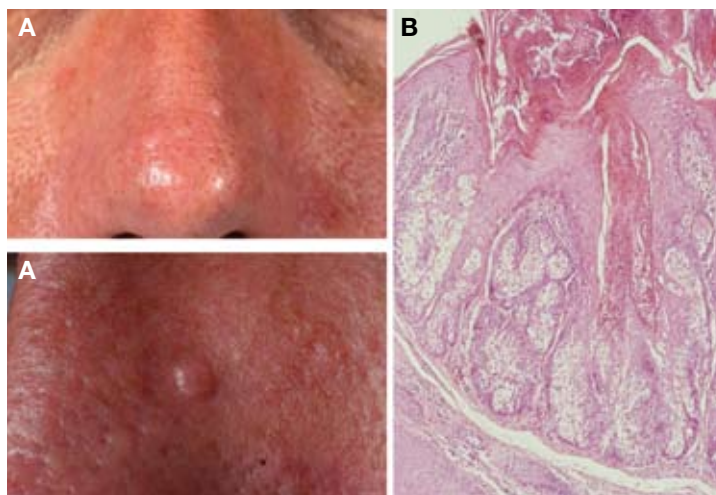
DNA-mismatch repair

De relatie tussen LS en kiembaanmutaties in *DNA-mismatch repair*-genen werd gelegd rond 1995, waarbij een voor de diagnostiek uiterst belangrijk fenomeen werd vastgesteld: de darmtumoren van LS-patiënten tonen op twee manieren een uiting van het *DNA-mismatch repair*-defect: a) microsatellietinstabiliteit en b) met immuunhistochemie ontbreken de kleuring van het betreffende *mismatch repair*-eiwit. Aldus kan screening op LS plaatsvinden door onderzoek van de maligne tumor. Genoemde afwijkingen worden bij LS niet alleen in de darmtumoren gevonden, maar ook in de talgkliertumoren.

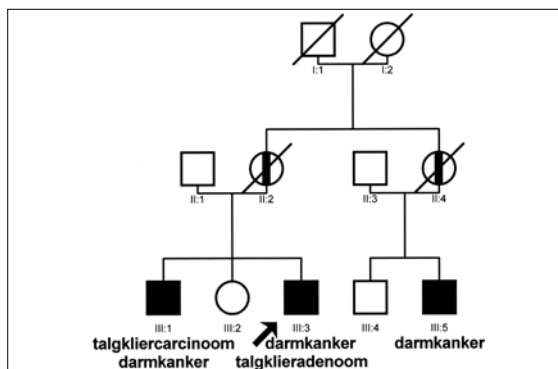
Bij vermoeden op LS kan de diagnose door bloedonderzoek (DNA-diagnostiek) worden bevestigd: in de meeste gevallen van LS kan met de huidige technieken van DNA-diagnostiek een oorzakelijke mutatie in het *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- of *PMS2*-gen worden aangetoond.

Patiënten met LS wordt geadviseerd vanaf jonge leeftijd (25 jaar) frequent (tweejaarlijks) colonoscopisch onderzoek te laten verrichten gezien de hoge kans op darmkanker, de jonge leeftijd van optreden ervan en de snelle adenoom-carcinoomsequentie.

Het vaststellen van een talgklieradenoom of talgklier-



Figuur 1. Klinisch beeld (A) en histologisch beeld (B) van een talgklieradenoom.



Figuur 2. Een familie met lynchsyndroom door een pathogene *MLH1*-mutatie. Twee patiënten hadden talgkliertumoren. Beide patiënten hadden tevens darmkanker.

carcinoom kan de eerste uiting zijn van LS. In meer dan de helft van de betreffende patiënten werd de huidtumor eerder vastgesteld dan de interne maligniteit.

Een illustratieve familie

In figuur 2 is een LS-familie afgebeeld waarin twee patiënten talgkliertumoren hadden. In deze familie is de oorzaak gelegen in een *MLH1*-mutatie. In enkele andere families met dezelfde mutatie is bij nog één patiënt een talgkliertumor opgetreden.¹¹

In de studie van South kwamen in LS-families vaker talgkliertumoren voor dan voordien gerapporteerd (in veertien [28%] van vijftig families en bij veertien [9,2%] van 152 individuen).¹² Eén van de geopperde verklaringen voor de gevonden hogere frequentie was dat in het verleden de diagnose MTS werd gesteld bij de klinische combinatie van talgkliertumor en een interne maligniteit: als deze klinische criteria worden vervangen door een talgkliertumor met microsatellietinstabiliteit en afwijkende immuunhistochemie, ook zonder een interne maligniteit, wordt de diagnose vaker gesteld.

Er is geen consensus over de vraag of in LS/MTS-families naast colonoscopisch onderzoek en – voor vrouwen – gynaecologisch onderzoek ook onderzoek door de dermatoloog dient te worden verricht.

Jaarlijks onderzoek door de dermatoloog wordt aanbevolen door Ponz de Leon en South.^{12,13}

Overige vormen van MTS

Indien MTS klinisch wordt omschreven als de combinatie van een talgkliertumor en een interne maligniteit, zijn er nog andere mogelijke diagnosen dan LS. Zo is MTS beschreven als uiting van een vorm van polyposis van de dikke darm door *MUTYH*-mutaties.¹⁴ Ook zou een sporadische vorm van MTS kunnen voorkomen.

BIRT-HOGG-DUBÉ-SYNDROOM

Inleiding

In 1977 beschreven Birt, Hogg en Dubé een familie met fibrofolliculomen, trichodiscomen en acrochordons.⁸ Birt-hogg-dubésyndroom (BHD) is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door *FLCN*-(folliculine)mutaties. Meestal wordt de aanwezigheid van meer dan vijf – volgens anderen meer dan tien – fibrofolliculomen als kenmerkend voor BHD beschouwd, waarbij de diagnose van ten minste één van de huidlaesies histologisch bevestigd moet zijn.

Bij BHD is er een verhoogde kans op nierkanker. De kans op nierkanker is ongeveer 15-20%. Erfelijke nierkanker onderscheidt zich van sporadische, niet-erfelijke nierkanker doordat de tumor vaak op jonge leeftijd wordt vastgesteld en veelal multifocaal en/of bilateraal optreedt. Bij erfelijke aanleg voor BHD wordt jaarlijks nieronderzoek vanaf twintigjarige leeftijd geadviseerd en bij optreden van nierkanker zo mogelijk niersparende chirurgische behandeling (gezien de verhoogde kans op opnieuw een tumor in dezelfde nier of de andere nier).

Bij een meerderheid van de patiënten met BHD komen multipale longcysten voor.

Longfunctiemetingen tonen als regel geen afwijkingen. Er is wel een sterk verhoogde kans op pneumothorax, die vaak recidiverend optreedt.

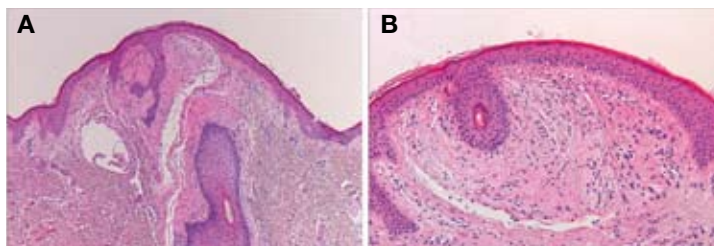
Voor recente overzichten over BHD wordt verwezen naar Toro et al. (2008) en Menko et al. (2009).^{15,16}

Hieronder komen vier bijzondere aspecten aan de orde:

1. de aard van de huidafwijkingen, die nu als regel onder de samenvattende term 'fibrofolliculomen' worden geclassificeerd;
2. de leeftijdsafhankelijke penetrantie en variabele expressie van de verschijnselen;
3. de differentiële diagnose met tubereuze sclerose;
4. de differentiële diagnose met familiale multipale discoïde fibromen.

Fibrofolliculomen en trichodiscomen

De trichodiscomen zoals deze gezien kunnen worden bij BHD dienen te worden beschouwd als uitingvormen van fibrofolliculomen. Door de afbeeldingen in figuur 3 wordt dit geïllustreerd: het betreft een patiënte met BHD, die draagster is van een pathogene *FLCN*-mutatie. De fibrofolliculomen tonen afhankelijk van de wijze van aansnijden van de laesie verschillende beelden.



Figuur 3. Histologische beelden van fibrofolliculomen: A: fibrofolliculoom; B: dezelfde laesie op een ander niveau toont het beeld van een trichodiscoom.

Penetrantie en expressie

De penetrantie is het percentage mutatiedragers dat klinische verschijnselen toont; de term expressie heeft betrekking op de aard en ernst van de verschijnselen. De penetrantie van fibrofolliculomen bij BHD neemt toe met de leeftijd en bedraagt op latere leeftijd ongeveer 80%. De fibrofolliculomen ontstaan vanaf de leeftijd van ongeveer 25 jaar. In figuur 4 is een patiënte met BHD afgebeeld, draagster van een pathogene *FLCN*-mutatie. Een zoon van haar had naar eigen zeggen geen huidafwijkingen. Bij dermatologisch onderzoek bleken er bij hem enkele fibrofolliculomen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een doorgemaakte pneumothorax. De patiënt bleek drager van de familiale *FLCN*-mutatie.

De BHD-patiënt met pneumothorax, beschreven door Johannesma,¹⁷ had bij dermatologisch onderzoek geen afwijkingen. Zijn vader had echter fibrofolliculomen en had eveneens pneumothorax doorgemaakt.

Onderscheid met tubereuze sclerose

Bij verschillende patiënten bij wie de diagnose BHD is gesteld, was in het verleden de diagnose tubereuze sclerosecomplex (TSC) vermoed. Opvallend is dat bij beide syndromen zowel papels in het gelaat, pneumothorax en niertumoren kunnen optreden. Niet alleen op klinisch, maar ook op moleculair niveau zijn er relaties tussen BHD en TSC.¹⁸



Figuur 4. Aspect van fibrofolliculomen bij een patiënte met BHD.

Kenmerk	BHD	TSC
Overervingspatroon	Autosomaal dominant	Autosomaal dominant
Gen(en)	<i>FLCN</i>	<i>TSC1/ TSC2</i>
Huidafwijkingen	Fibrofolliculomen	Angiofibromen
Longafwijkingen	Longcysten Pneumothorax	Lymfangioleiomyomatosis Pneumothorax
Nierafwijkingen	Nierkanker	Angiomyolipomen

Tabel 1. Vergelijking van kenmerken van het birt-hogg-dubésyndroom (BHD) en tubereuzesclerosecomplex (TSC).

Syndroom	Belangrijkste klinische verschijnselen	Percentage patiënten met <i>PTEN</i> -mutaties
Cowdensyndroom	Trichilemmomen in het gelaat, orale papillomen, acrale/palmoplantaire keratosen, macrocefalie, borstkanker, schildklierkanker, baarmoederkanker	80%
Ziekte van Lhermite-Duclos	Dysplastisch gangliocytoom van het cerebellum, hoofdpijn, ataxie, epilepsie	5-100%, afhankelijk van de leeftijd van diagnose
Bannayan-riley-ruvalcabasyndroom	Macrocefalie, ontwikkelingsachterstand, lipomen, hemangiomen, pigmentvlekjes op de penis	60%
<i>Proteus-like</i> -syndroom	Asymmetrische, disproportionele groei, bindweefselnaevi, epidermale naevi, vaatafwijkingen	6-60%, afhankelijk van het klinische beeld
Macrocefalie-autismespectrumstoornis/ontwikkelingsachterstand/mentale retardatie	Autismespectrumstoornis/ontwikkelingsachterstand/mentale retardatie, in combinatie met macrocefalie	5-10%

Tabel 2. Het *PTEN*-hamartoma-tumorsyndroom: klinische subtypen.

In tabel 1 zijn de hoofdkenmerken van beide syndromen, en daarmee ook hun verschillen, schematisch weergegeven.

Familiaire multiële discoïde fibromen

In 1985 werd door één van ons (TMS) een familie beschreven met een ziektebeeld dat wat betreft de huidafwijkingen gelijkt met BHD, maar niettemin klinisch en histopathologisch ervan te onderscheiden was: familiale multiële trichodiscomen. Anders dan bij BHD treden de huidverschijnselen al op de kinderleeftijd op, zijn de laesies vooral op de oren gelokaliseerd (figuur 5A) en tonen zij 'trichodiscomen in engere zin', dat wil zeggen zonder de epitheelcomponent die bij fibrofolliculomen worden gezien (figuur 5B). Nierkanker en pneumothorax komen voor zover nu bekend bij deze aandoening niet voor.

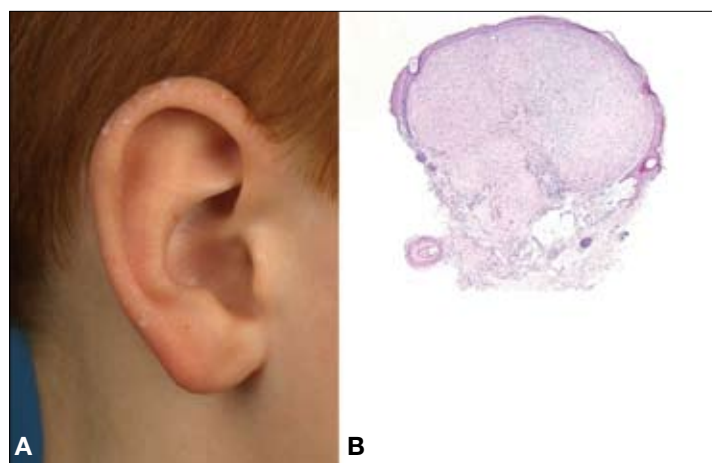
Recent vonden wij dat het *FLCN*-gen niet bij deze aandoening betrokken is. Voor een duidelijker onderscheid met BHD hebben wij het syndroom nu familiale multiële discoïde fibromen genoemd.¹⁹

COWDENSYNDROOM, *PTEN*-HAMARTOMA-TUMORSYNDROOM

Van bepaalde klinisch gedefinieerde syndromen is komen vast te staan dat zij alle veroorzaakt kunnen worden door mutaties in hetzelfde gen, het *PTEN*- (phosphatase en tensine homolog op chromosoom 10) gen. Om deze reden worden de betreffende

syndromen nu samengevat onder de noemer *PTEN*-hamartoma-tumorsyndroom: cowdensyndroom (CS), ziekte van Lhermite-Duclos (LD), bannayan-riley-ruvalcabasyndroom (BRR), *Proteus-like*-syndroom en macrocefalie met autismespectrumstoornis/ontwikkelingsachterstand/mentale retardatie (tabel 2).

De ziekte van Lhermitte Duclos is een zeldzame tumor van het cerebellum, genoemd naar de auteurs die in 1920 deze aandoening beschreven.²⁰ Als de tumor op volwassen leeftijd optreedt, is deze als regel een uiting van het *PTEN*-hamartoma-tumorsyndroom.



Figuur 5. Differentiële diagnose van birt-hogg-dubésyndroom: familiale multiële discoïde fibromen. A: kind met multiële discoïde fibromen op het oor; B: histologisch beeld van discoïd fibroom.

Samenvoeging van drie syndromen onder één enkele noemer, naar de eerste auteurs van de betreffende publicaties, door Cohen,²¹ leidde tot de omschrijving van het bannayan-riley-ruvalcaba- of BRR-syndroom. Proteussyndroom, een complex van congenitale afwijkingen, is genoemd naar de mythische Griekse zeegod Proteus, die verschillende gedaanten kon aannemen. *Proteus-like-syndroom* kan worden veroorzaakt door *PTEN*-mutaties.^{22,23}

Het is niet zo dat verschillende *PTEN*-mutaties leiden tot verschillende klinische syndromen. Integendeel, dezelfde *PTEN*-mutaties kunnen zowel CS als BRR veroorzaken.²⁴ Kennelijk zijn het bijkomende (genetische) factoren die maken of de ene dan wel de andere verschijningsvorm van het *PTEN*-defect tot uiting komt. Er zijn klinische criteria gedefinieerd voor de verschillende syndromen, maar de diagnose *PTEN*-hamartoma-tumorsyndroom wordt alleen gesteld als ook feitelijk een pathogene *PTEN*-kiembaanmutatie is aangetoond.

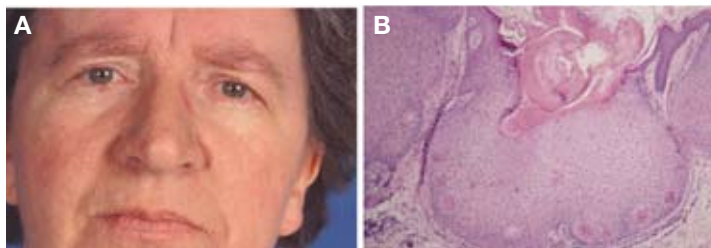
Patiënten met autismespectrumstoornis, ontwikkelingsachterstand, mentale retardatie en een *PTEN*-mutatie hebben als regel macrocefalie.²⁵

De mucocutane verschijnselen van het coudensyndroom vormen de typerende kenmerken van de aandoening en worden geïllustreerd in figuur 6.

Als de diagnose coudensyndroom door de dermatoloog wordt gesteld, hebben uiteraard alle aldus gediagnosticeerde patiënten huid- en/of slijmvlieswijken passend bij het syndroom. Als echter de diagnose wordt gesteld op basis van *PTEN*-mutatiediagnostiek (bijvoorbeeld bij een familielid van een patiënt met de 'klassieke' verschijnselen van CS), dan kan het betreffende familielid mutatie drager zijn zonder huidverschijnselen. De precieze kansen op de verschillende componenten van het syndroom voor dragers van *PTEN*-mutaties zijn nog niet alle goed bekend.²⁶ Er wordt thans onderscheid gemaakt tussen a) klinisch-diagnostische criteria voor de diagnose CS en b) ruimere klinische criteria voor het testen op een *PTEN*-mutatie (zie ook <http://www.nccn.org> voor de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network).

CONCLUSIES

Talgklieradenomen en -carcinomen kunnen de eerste aanwijzing zijn voor het autosomaal dominant erfelijke lynchsyndroom (LS, variant muir-torresyndroom), dat wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in DNA-mismatch repair-genen. Nadere diagnostiek bestaat uit klinisch-genetische evaluatie, waarbij als regel familieonderzoek, diagnostiek op tumoren en bloedonderzoek (DNA-diagnostiek) worden verricht. Bij LS is er een sterk verhoogde kans op darmkanker, baarmoederkanker en andere tumoren. Door colonoscopie kunnen goedaardige adenomen worden opgespoord en verwijderd, waardoor het ontstaan van darmkanker kan worden voorkómen. Multipole fibrofolliculomen, samen met pneumothorax en nierkanker, bij de patiënt of in de familie,



Figuur 6. A. Patiënt met coudensyndroom met multipole gladde en keratotische periorificale papels in het gelaat; B: Trichilemmoom met lobulaire proliferaties van heldere cellen.

vormen de belangrijkste uitingsvormen van het birt-hogg-dubésyndroom. BHD is een autosomaal dominant erfelijke aandoening, veroorzaakt door *FLCN*-kiembaanmutaties. Bij twijfel over de klinische diagnose op basis van de huidverschijnselen kan meer zekerheid worden verkregen door klinisch-genetisch onderzoek, waarbij aanvullende patiënt- en familiegegevens worden verzameld en *FLCN*-mutatiediagnostiek wordt verricht.

Het *PTEN*-hamartomasyndroom is de verzamelnaam voor een groep verschillende aandoeningen, die zich op de kinderleeftijd en op volwassen leeftijd kunnen uiten. Op basis van de huidige gegevens wordt aan alle dragers van een pathogene *PTEN*-mutatie periodiek onderzoek op tumoren aanbevolen.

In het algemeen zijn voor de karakterisering en diagnostiek van erfelijke tumorsyndromen naast de klinische patiënt- en familiegegevens ook de uitkomsten van de DNA-diagnostiek van belang.

LITERATUUR

1. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P. et al. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet.* 2005;42:811-19.
2. Starink Th M. Haarfollikel-/ talgkliertumoren en interne pathologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2005;15:414-17.
3. Winship IM, Dudding TE. Lessons from the skin-cutaneous features of familial cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:462-72.
4. Eisen DB, Michel DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: Parts I and II. *J. Am Acad Dermatol.* 2009;61:549-60 & 563-78.
5. Kanitakis J. Adnexal tumours of the skin as markers of cancer-prone syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:379-87.
6. Muir EG, Yates Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg.* 1967;54:191-95.
7. Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol.* 1968;98:549-51.
8. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977;113:1674-77.
9. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136-42.
10. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syn-

- drome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:90-104.
11. Riel E van, Ausems MG, Hogervorst FB et al. A novel pathogenic MLH1 missense mutation, c.112A>C, p.Asn38His, in six families with Lynch syndrome. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010 Aug 12;8 [Epub ahead of print].
 12. South CD, Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:277-81.
 13. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol.* 2005;6:980-87.
 14. Vogt S, Jones N, Christian D. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-85.
 15. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet.* 2008;45:321-31.
 16. Menko FH, Steensel MA van, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10:1199-206.
 17. Johannesma PC, Lammers J-WJ, Moorselaar RJA van, et al. Spontane pneumothorax als eerste uiting van een erfelijke aandoening met een verhoogde kans op nierkanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A581.
 18. Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, et al. The role of the Birt-Hogg-Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene* 2009;28:1594-604.
 19. Starink TM, Houweling AC, Doorn MBA van, et al. Familial multiple discoid fibromas: a look-alike of Birt-Hogg-Dubé syndrome not linked to the FLCN locus. *J Am Acad Dermatol.* 2010: in druk.
 20. Lhermitte J, Duclos P. Sur un ganglioneurome diffuse du cortex du cervelet. *Bull Assoc Fr Etude Cancer.* 1920;9:99-107.
 21. Cohen MM Jr. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: renaming three formerly recognized syndromes as one etiologic entity. *Am J Med Genet.* 1990;35:291-92.
 22. Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-11.
 23. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008;16: 1289-300.
 24. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, et al. Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet.* 2007;44:579-85.
 25. Varga EA, Pastore M, Prior T, et al. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly. *Genet Med.* 2009;11:111-17.
 26. Pilarski, R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* 2009;18:13-27.
 27. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma syndrome: an overview. *Genet Med.* 2009;11:687-94.
 28. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJP, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol.* 2008;128:45-9.
 29. Starink TM, Kisch LS, Meijer CJLM. Familial multiple trichodiscomas. A clinicopathologic study. *Arch Dermatol.* 1985;121: 888-91.
 30. Starink TM, Veen JP van der, Arwert F. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986;29:222-33.

SAMENVATTING

Adnextumoren van de huid kunnen een uiting zijn van erfelijke tumorsyndromen. Muir-torresyndroom, birt-hogg-dubésyndroom en cowdensyndroom komen relatief frequent voor. Deze ziektebeelden worden veroorzaakt door kiembaanmutaties in respectievelijk DNA-mismatch repair-genen, het FLCN-gen en het PTEN-gen. Mutatiedragers hebben een sterk variabele klinische expressie, vaak verschillend van het 'klassieke' ziektebeeld. Voor de karakterisering en diagnostiek van genoemde syndromen zijn daarom niet alleen de patiënt- en familiegegevens, maar ook de uitkomsten van de DNA-diagnostiek van essentieel belang.

TREFWOORDEN

muir-torresyndroom – birt-hogg-dubésyndroom – cowdensyndroom

SUMMARY

Skin adnexal tumours may signal hereditary tumour syndromes. Muir-Torre syndrome, Birt-Hogg-Dubé syndrome and Cowden syndrome are relatively frequent disorders. These conditions are due to germ line mutations in, respectively, DNA mismatch repair genes, the FLCN and PTEN gene. Mutation carriers show highly variable clinical manifestations often different from the 'classical' syndrome. Consequently, not only patient and family data, but also the results of DNA-based diagnosis are essential for the classification and diagnosis of the above-mentioned syndromes.

KEYWORDS

Muir-Torre syndrome – Birt-Hogg-Dubé syndrome – Cowden syndrome

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Retronychie

M. Bonny¹, E. Suys²

¹ Assistent dermatologie, Kortrijk en afdeling Dermatologie, UZ Gent

² Dermatoloog, Kortrijk

Correspondentieadres:

Dr. M. Bonny

UZ Gent

Afdeling Dermatologie

De Pintelaan 185

9000 Gent

E-mail: michiel.bonny@ugent.be



Figuur 1. Gele nagelplaat, onycholyse en milde paronychia. Let op de oude nagel distaal op nagel 2.



Figuur 2. Postoperatief: vier generaties nagels.

CASUS 1

Een 12-jarige jongen heeft sedert een jaar pijn ter hoogte van de eerste teen met geelverkleuring van de nagel.

Klinisch betreft het een gele, onycholytische nagelplaat met distaal erop de resten van de oude nagel geënt (figuur 1). Ook proximaal komt de nagel los met beperkte, niet-purulente vochtscheiding. De proximale en laterale nagelwallen zijn erythemateus. De diagnose retronychie wordt gesteld en een avulsie van de loszittende nagels onder ringanesthesie wordt uitgevoerd. Peroperatief kunnen drie nagelplaten verwijderd worden (figuur 2).

CASUS 2

Een 36-jarige patiënte is behandeld met tangentiële excisie van de proximale (partiële) nagelriem na vermeende diagnose van chronisch paronychium. Er trad echter geen goede genezing op en later verschijnt er een bloederig vocht onder de nagelriem en de nagelplaat lijkt niet langer te groeien en wordt meer en meer geel gekleurd. De diagnose van retronychie wordt dan gesteld en bevestigd na avulsie van de meest oppervlakkige nagelplaat.

DISCUSSIE

De term retronychie werd voor het eerst gebruikt in 1999 door De Berker en Rendall in hun beschrijving van drie patiënten met een proximaal ingroeïende nagelplaat geassocieerd aan meerdere generaties nagelplaten onder elkaar.¹ Klinisch uit zich dit in onychomadesis, onycholyse, pachyonychie, gele nagelplaat en niet-infectieuze paronychia van de proximale nagelwal resistent aan klassieke therapie.^{2,3} Vaak wordt granulatieweefsel aangetroffen onder de nagels. Zowel vinger- als teennagels kunnen aangetast zijn.^{1,3} Retronychie komt vooral voor bij volwassen vrouwen. In de meerderheid van de gevallen is er een oorzakelijke factor zoals trauma of systemische ziekte. Er treedt een onderbreking op van de continuïteit met de matrix waardoor de oude nagel omhoog en achteruit in de proximale nagelwal geduwd wordt. De behandeling is avulsie van de loszittende nagels. De onderste nagel kan ter plaatse gelaten worden wanneer deze goed aangehecht is in continuïteit met de matrix.^{2,3}

CONCLUSIE

Deze casussen illustreren enerzijds de jongst gerapporteerde patiënt in de Engelstalige literatuur met retronychie met de meeste nagels en anderzijds de valkuilen van gelokaliseerde chronische paronychia als eerste symptoom.

SAMENVATTING

Bij retronychie groeit de nagel achterwaarts en opwaarts in de proximale nagelwal met chronische paronychia tot gevolg. Meerdere generaties nagelplaten groeien boven elkaar. Nagelavulsie is curatief.

TREFWOORDEN

retronychie – proximale paronychia – nagelavulsie

LITERATUUR

1. Berker D de, Rendall J. *Retronychia – proximal ingrowing nail*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12:S126.
2. Dahdah M, Kibbi A, Ghosn S. *Retronychia: Report of two cases*. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1051-3.
3. Berker D de, Richert B, Duhard E, Piraccini B, André J, Baran R. *Retronychia: Proximal ingrowing of the nail plate*. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:978-83.

SUMMARY

In retronychia the nail grows backwards and upwards into the proximal nail fold causing a chronic paronychia. Several generations of nails grow onto each other. Nail avulsion is curative.

KEYWORDS

retronychia – proximal paronychia – nail avulsion

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Pemphigoid gestationis

I. Smits¹, L. Matthieu², J. Lambert²

1. Aso dermatologie

2. Dermatoloog

Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis
Antwerpen

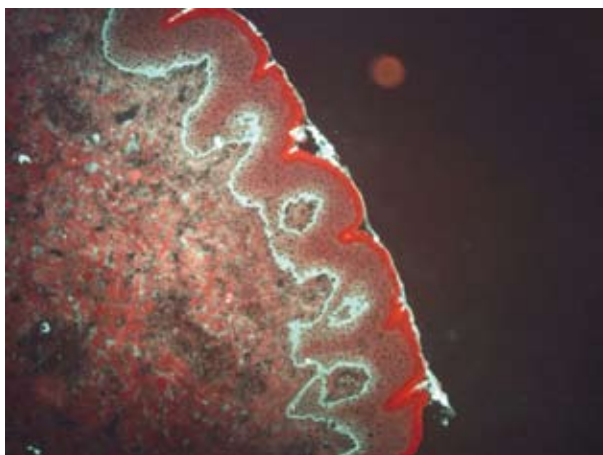
CASUS

Een 24-jarige vrouw consulteert vijf dagen na de bevalling van haar eerste kind met een veralgemeende jeukende huiduitslag. Ze vermeldt jeuk en urticariële letsels sinds vier weken voor de bevalling. Na de bevalling zijn ook blaasjes ontstaan. Antihistaminica helpen onvoldoende. Het kind is à terme geboren en letselvrij.

Bij klinisch onderzoek zien we urticariële plaques met vesikels/bullae op de romp en ledematen (figuur 1). De differentiële diagnose wordt gesteld tussen *polymorphic eruption of pregnancy* (PEP) en pemphigoid (herpes) gestationis. Een huidbiopsie wordt genomen



Figuur 1. Urticariële plaques met vesikels/bullae.



Figuur 2. Directe immunofluorescentie toont neerslagen van C3.

en er wordt gestart met een lokale corticoïdbehandeling. De huidbiopsie toont enkele subepidermale vesikels gevuld met eosinofielen. Directe immunofluorescentie toont neerslagen van C3 en IgG ter hoogte van de dermo-epidermale junctie (figuur 2).

De diagnose van pemphigoid gestationis wordt gesteld. Er wordt gestart met 48 mg methylprednisolon (Medrol®) per dag. Gezien de goede respons na zeven dagen wordt methylprednisolon (Medrol®) afgebouwd met 8 mg per week. Twee dagen na stopzetting treedt echter recidief op. De behandeling met methylprednisolon (Medrol®) wordt herstart met afwisselend 8 mg-16 mg per dag met toevoeging van dapson. Tot op heden is patiënte letselvrij.

BESPREKING

Pemphigoid gestationis is een zeldzame (1/40.000), intens jeukende vesiculobulleuze eruptie die in de late zwangerschap of kort na de bevalling (of bij trofoblasttumoren) voorkomt.

Er is sprake van IgG1-auto-antilichamen tegen het transmembranair hemidesmosomaal proteïne BP180, primair gericht tegen de foetoplacentaire unit. Dit bindt complement en leidt tot chemotaxis van eosinofielen. Degranulatie van eosinofiele granules leidt tot vrijlating van proteolytische enzymen waardoor de epidermis loslaat van de dermis.

Immunogenetische studies tonen een samenhang met HLA-DR3 en HLA-DR4.

Indirecte immunofluorescentie is positief in 20% van de gevallen.

Klinisch presenteert pemphigoid gestationis zich met abrupt opkomende, sterk jeukende urticariële letsels op de romp en ledematen, waarop zich vesikels en bullae ontwikkelen. De helft begint peri-umbilicaal. Gelaat, mucosa en handpalmen/voetzolen blijven meestal gespaard. Het beloop is sterk wisselend. Recidief bij menses of gebruik van orale anticonceptie treedt op in 25% van de gevallen. Recidief bij een volgende zwangerschap treedt op bij 90-95% van de patiënten.

Hoe vroeger in de zwangerschap de aandoening opkomt, hoe meer kans op complicaties bij de neonat, zoals prematuriteit en laag geboortegewicht. Tot 10% heeft huidletsels.

Histologie toont een subepidermale blaar en perivascuair infiltraat van lymfocyten en eosinofielen. Diagnostisch voor pemphigoid gestationis is een bandvormige C3-neerslag.

Voor de differentiële diagnose dient in de eerste plaats gedacht te worden aan PEP, wat voornamelijk prognostisch een belangrijk onderscheid is.

Immunofluorescentie geeft hier de doorslag. Andere differentiële diagnoses zijn contactallergische en medicamenteuze erupties. Bulleus pemfigoïd is klinisch en histologisch moeilijk te onderscheiden, maar treft een andere populatie.

Als therapie wordt aangenomen dat lokale corticoiden over het algemeen onvoldoende effect hebben. De standaardbehandeling bestaat uit systemische corticoiden, waarbij reeds verschillende corticoïdsparende immunosuppressiva (azathioprine, cyclosporine) en dapson geprobeerd zijn, met wisselend resultaat.

Bij therapieresistent pemphigoid gestationis is goede respons op IV-immuunglobulines beschreven.

LITERATUUR

1. Bologna JL, et al. *Dermatology*. 1st ed. USA: Mosby, 2003.
2. Sereno C, et al. *Refractory herpes gestationis responsive to intravenous immunoglobulin: A case report*. JAAD. 2005;52:116.

SAMENVATTING

We beschrijven een casus van een 24-jarige vrouw die vier weken voor de bevalling last krijgt van jeukende urticariële plaques waarop zich later bullae vormen. De uitslag is veralgemeend, maar gelaat, mucosa, handpalmen en voetzolen zijn niet aangedaan. Het klinisch vermoeden van pemphigoid (herpes) gestationis wordt met directe immunofluorescentie bevestigd. Er is een snelle opklaring met methylprednisolon (Medrol®) 48 mg per dag, maar afbouw verloopt moeizaam. We geven achtereenvolgens een overzicht van de pathogenese, kliniek, differentiële diagnose en therapeutische opties van pemphigoid gestationis.

TREFWOORDEN

zeldzaam – immunofluorescentie – corticoiden

SUMMARY

We present a case of a 24-year old pregnant woman who developed itchy urticarial plaques four weeks prior to delivery. Within these plaques bullae later develop. The rash became generalized but spared the face, mucosa, palms and soles. The clinical diagnosis of pemphigoid (herpes) gestationis was confirmed by direct immunofluorescence. She responded well to methylprednisolone 48 mg daily but relapsed soon after stopping the treatment. We review the pathogenesis, clinical aspects, differential diagnosis of, and therapeutic options for pemphigoid gestationis.

KEYWORDS

rare – immunofluorescence – corticosteroids

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Behandeling van ontembare eosinofilie

E. Vermander¹, A. Bervoets², T. Mellaerts¹, J. Lambert³

¹ Aios dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

² Staflied dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

³ Diensthoofd dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

Correspondentieadres:

E. Vermander

Polikliniek dermatologie

UZA

Wilrijkstraat 10

2650 Edegem

België

E-mail: evert.vermander@uza.be

CASUS

Een 60-jarige vrouw kwam op consult wegens een snel uitbreidende, fel jeukende eruptie sinds drie weken. De letsels verschenen eerst op het abdomen, nadien over het hele lichaam. In de anamnese waren er geen argumenten voor voorafgaande infectie, in het bijzonder herpes labialis. De patiënte was niet op reis geweest. Er werd recent geen nieuwe medicatie ingenomen. De patiënte neemt chronisch corticoiden per os wegens coxartrose. Bij klinisch onderzoek zagen we uitgebreide oedemateuze, erythemateuze plaques met centrale opklaring (targetoïde laesies) op het abdomen, de armen en de bovenbenen. Er waren enkele bullae op de flexorzijde van de bovenarmen. Nadien ontwikkelden er gespannen bullae over het hele lichaam.

De differentiële diagnose bestond uit erythema multiforme en bulleuze pathologieën.

Histologisch onderzoek toonde vacuolaire degeneratie van de basale laag en een subepidermale vesikel gevuld met eosinofielen. In de oppervlakkige en centrale dermis was er een interstitieel en perivascuair infiltraat dat eveneens hoofdzakelijk uit eosinofielen bestond. Er waren geen necrotische keratinocyten. Deze bevindingen pasten het best bij een prebulleus stadium van bulleus pemfigoïd (BP).

De directe immunofluorescentie (DIF) was negatief. De indirecte immunofluorescentie (IIF) toonde deposities van antilichamen ter hoogte van de basale membraan in een titer van 1/640.



Figuur 1. Patiënte voor start imatinib.

Op basis van de klinische, histologische en immunologische bevindingen werd de diagnose bulleus pemfigoïd gesteld. De patiënte kreeg reeds vier dagen 60 mg methylprednisolon per dag (Solu-Medrol®) toegediend toen materiaal voor DIF werd afgenomen. Deze behandeling in combinatie met het chronische corticoidengebruik kan de negatieve DIF verklaren.

Ondanks een behandeling met 125 mg methylprednisolon per dag en 100 mg azathioprine (Imuran®) per dag ontwikkelde de patiënte tijdens de daaropvolgende weken tot honderd nieuwe bullae per dag en bleef de eosinofilie toenemen tot $8,84 \times 10^9/l$. Onderzoek naar parasitaire infecties (feces, urine) was negatief. Uitgebreid radiologisch onderzoek, PET-scan en flowcytometrisch en immuunhistochemisch bloedonderzoek toonden geen onderliggende maligniteit.

Wegens het vermoeden van onderliggende hematologische pathologie, in het bijzonder het hypereosi-

nofiel syndroom (HES), werd een beenmergbiopsie en een botboring uitgevoerd. Het beenmerg toonde een reactieve eosinofilie (22% eosinofielen). Er waren geen argumenten voor een hematologische maligniteit of HES.

Omdat er geen resultaat verkregen werd met 125 mg methylprednisolon per dag en 100 mg azathioprine per dag werd een behandeling gestart met dagelijks 100 mg imatinib per os. Reeds na een week verbeterde de eosinofilie en ontwikkelde de patiënte geen nieuwe bullae meer.

Als onderhoudsbehandeling wordt sinds vier maanden per dag 100 mg imatinib, 300 mg limecycline en 4 mg methylprednisolon toegediend. De patiënte is op een enkele kleine bullae na, letselvrij.

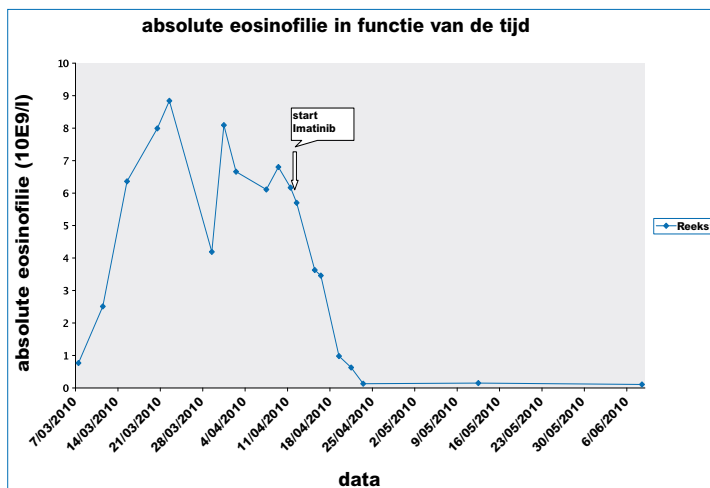
DISCUSSIE

In de voorgestelde casus is het BP geassocieerd met een uitgesproken eosinofilie, zowel perifeer als in het beenmerg. In deze gevallen dient de differentiële diagnose gesteld te worden met een bulleus pemfigoïd in het kader van hypereosinofiel syndroom. In de literatuur zijn vier van dergelijke casussen beschreven.¹⁻⁴

Het hypereosinofiel syndroom (HES) wordt gekenmerkt door een idiopathische chronische eosinofilie ($>1,5 \times 10^9/l$), gedurende meer dan zes maanden, met aantasting van minstens twee organen. Onze patiënte voldoet niet aan deze criteria.^{1,5}

Bullae kunnen bij het HES ook voorkomen zonder associatie met BP. Het histologisch onderzoek van een dergelijke casus toonde intra- en subepidermale bullae en perivasculaire infiltraten van eosinofielen. Bij het DIF werden perivasculaire deposities van IgM, C3 en C1q gezien. Er waren geen deposities ter hoogte van de basale membraan. De IIF was negatief.⁶ Een bijzondere bevinding in de voorgestelde casus is de snelle respons op de behandeling met imatinib, een tyrosinekinaseremmer. Naast de klassieke indicaties (zoals chronische myeloïde leukemie, HES) wordt imatinib ook gebruikt in de behandeling van gemetastaseerd dermatofibrosarcoma protuberans, kaposisarcroom en gemetastaseerd acraal lentiginous melanoom.⁷

De toepassing van imatinib bij BP is slechts eenmaal in de literatuur gerapporteerd.¹



Tabel 1. Invloed van imatinib op absolute eosinofilie.

LITERATUUR

- Hofmann SC, Technau K, Müller AMS, et al. Bullous pemphigoid associated with hypereosinophilic syndrome: simultaneous response to imatinib. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:68-72.
- Gscheidel D, Antoni-Bach N, Grange F, et al. Pemphigoïde et syndrome hypereosinophilique d'évolution fatale. *Ann Dermatol Venerol.* 2000;127:4S165-4S166.
- Felbert V von, Simon D, Braathen L, et al. Pemphigoid nodularis ausgehend von einem Hypereosinophilie-Syndrom? *Hautarzt.* 2006; 57:434-6.
- Belgnaoui F, Idrissi M, Benyoussef K, et al. Syndrome hypereosinophilique idiopathique et pemphigoïde. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129:1291-4.
- Müller AM, Martens UM, Hofmann SC, et al. Imatinib mesylate as a novel treatment option for hypereosinophilic syndrome: two case reports and a comprehensive review of the literature. *Ann Hematol.* 2006;85:1-16.
- Offidani A, Bernardini ML, Simonetti O et al. Hypereosinophilic dermatosis: skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Br J Dermatol.* 2000;143:675-6.
- Heiday N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin, an update. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:545-70.

SAMENVATTING

Wij rapporteren een 60-jarige patiënte met een bulleus pemfigoïd en uitgesproken idiopathische eosinofilie, waarbij de klassieke behandelingen faalden. Een behandeling met imatinib 100 mg per dag resulteerde reeds na enkele dagen in een normalisering van het aantal eosinofielen, gevolgd door een snelle opklaring van de huidletsels. Voor zover bekend, is dit het tweede casereport van een bulleus pemfigoïd behandeld met imatinib.

TREFWOORDEN

bulleus pemfigoïd – hypereosinofilie – imatinib

SUMMARY

We present a 60-year old patient with bullous pemphigoid and idiopathic eosinophilia. After failure of the usual treatments, imatinib was started. After a few days we noticed a dramatic decrease of the peripheral eosinophil counts, followed by disappearance of the bullae. To our knowledge, this is the second case report of bullous pemphigoid treated with imatinib.

KEYWORDS

bullous pemphigoid – hypereosinophilia – imatinib

Botryomycose; goed reagerend op antibiotica

A.A.M. Biemans¹, R. Waalboer-Spuij¹, S. Koljenovic², H.B. Thio³

¹. Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

². Afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

A.A.M. Biemans

Erasmus MC

Polikliniek Dermatologie en Venereologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: a.biemans@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 49-jarige man, bekend met nummulair eczeem, hypertensie en diabetes mellitus, werd verwezen met een therapieresistente huidlaesie op de rechteronderarm. De laesie was maanden geleden ontstaan, mogelijk na werkzaamheden aan de caravan, en sindsdien had deze zich langzaam uitgebreid. Patiënt had destijds een aquarium.

Eerdere bacteriologische kweken lieten *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* zien en aanvullend histopathologisch onderzoek liet een beeld passend bij folliculitis zien. Diverse behandelingen waaronder flucloxacilline, prednison en topicale corticosteroïden klasse 2 tot en met 4 hadden onvoldoende effect op de laesie.

Overige medicatie van patiënt bestaat uit metformine, irbesartan, pravastatine, metoprolol en hydrochloorthiazide.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de rechter onderarm was een solitaire, bijna circumschripte, matig scherp begrensde, erythemateuze, deels papillomateuze, verruceuze en deels erosieve, nattende en riekende laesie, met een doorsnede van 8 x 4 cm, omringd door een matig scherp begrensde erythemateuze tot livide rand (figuur A).

Differentiële diagnose

- geïmpetiginiseerd, chronisch eczeem
- aquariumgranuloom
- diepe mycose
- botryomycose
- actinomycose
- mycetoom
- plaveiselcelcarcinoom

Aanvullend onderzoek

Microbiologisch onderzoek. Kweken waren achtereenvolgens positief voor *Staphylococcus aureus*, *Candida*-species, *Pseudomonas aeruginosa* en *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Histopathologisch onderzoek (figuur B1 en B2). Na diagnostische ellipsexcisie werd een onregelmatig acanthotisch verbrede epidermis gezien met focaal pseudo-epitheliomateus beeld. In de dermis was een dicht ontstekingsinfiltraat met abcesvorming en het splendore-hoepplifenomeen. Conclusie: huid met dermale abcederende ontsteking en met pseudo-epitheliomateuze hyperplasie met bacteriekolonies, passend bij botryomycose.

Bij patiënt werden actinomycose, tuberculose, atypische mycobacteriële infecties, nocardia-infectie, mycetoom en huidmaligniteiten uitgesloten. Tevens waren er geen aanwijzingen voor onderliggende immuuncompromitterende aandoeningen.

Diagnose

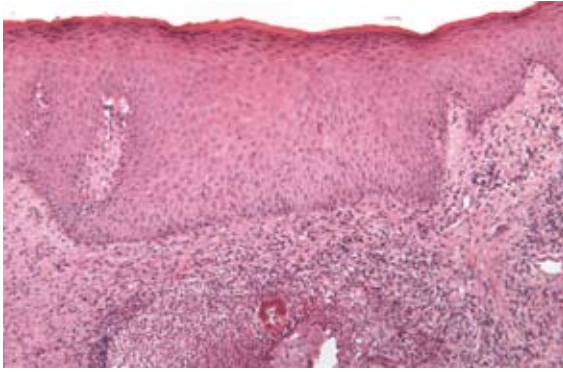
Botryomycosis.

Therapie en beloop

De huidafwijkingen reageerde goed op langdurige orale antibiotische therapie met ciprofloxacine, tablet 750 mg 2dd en clindamycine, tablet 600 mg 3dd, gedurende vier maanden (figuur C).

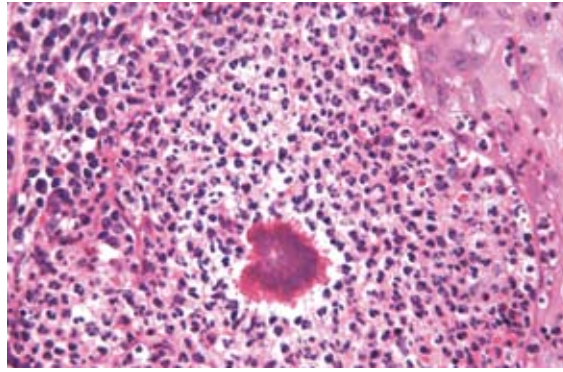


Figuur A. Klinisch beeld voor behandeling.



Figuur B1. Overzicht.

Onregelmatig acanthotisch verbrede epidermis met focaal pseudo-epitheliomateus beeld. In de dermis een dicht ontstekingsinfiltraat met abcesvorming en het splendore-hoepplifenomeen.



Figuur B2. Detail.

Splendore-hoepplifenomeen. Binnen de velden van de granulocyten werden bacteriekolonies aangetroffen met eosinofiele omzoming van eiwitachtig materiaal.



Figuur C. Klinisch beeld na behandeling met orale antibiotica.

BESPREKING

Botryomycose is een zeldzame, chronische, purulente en granulomateuze bacteriële infectie, welke in meer dan twee derde van de gevallen alleen huidafwijkingen veroorzaakt. De verwekker is meestal *Stafylococcus aureus*, maar andere verwekkers, zoals *Actinobacillus* en *Pseudomonas aeruginosa*, zijn ook gerapporteerd. Het ziektebeeld wordt vooral gezien bij mensen met verminderde cellulaire immuniteit, diabetes mellitus of na trauma.

Klinische verschijnselen zijn cutane en subcutane nodi, abscessen, ulcera en verruceuze plaques, met name lokaal voorkomend op extremiteiten. Zeer zelden is er viscerale betrokkenheid, waarbij de longen het meest frequent aangedaan zijn. Histopathologisch onderzoek toont een abcederende, non-specifieke inflammatie met pseudo-epithe-

liomateuze hyperplasie met bacteriekolonies. Het splendore-hoepplifenomeen is het meest kenmerkend. Hierbij zijn granulaire deeltjes aanwezig met basofiele celkernen met een homogene eosinofiele periferie ten gevolge van de immunologische reactie. Wanneer de aandoening langer aanwezig is, ontstaat een chronische, non-specifieke inflammatie die gepaard gaat met fibrose en reuscellen met vreemdlichaamsmateriaal.

De diagnose wordt meestal gesteld met behulp van een combinatie van microbiologisch en histopathologisch onderzoek door middel van een diagnostische excisie.

Differentiaaldiagnostisch kunnen de volgende diagnoses overwogen worden: primair mycetoom, actinomycoze, geruptureerde epidermiscyste, abscessen, dimorfe mycosen, orf, tuberculose en atypische mycobacteriële infecties. Aangeraden wordt dan ook om deze met behulp van aanvullend onderzoek uit te sluiten.

Behandeling bestaat uit langdurige, specifieke orale antibiotica totdat de gehele laesie verdwenen is en bij onvoldoende effect kan overgegaan worden op chirurgisch debridement, excisie of ablatieve laser.

LITERATUUR

- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 2nd edition. Elsevier Limited, 2008.
- Hussein MR. Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon. *J Cutan Pathol*. 2008;35:979-88.

SAMENVATTING

Negenenveertigjarige man, met therapieresistente laesie op de rechteronderarm. Hij had een sinds maanden bestaande huidafwijking welke tot op heden zonder duidelijk effect behandeld werd met diverse topicale en orale therapieën. Bij dermatologisch onderzoek was er een matig scherp begrensde, erythemateuze, deels verruceuze en erosieve laesie op de rechteronderarm. Histopathologisch onderzoek liet een beeld zien passend bij botryomycose, met typisch splendore-hoepplifenomeen. Er werd een zeer goede verbetering gezien met langdurige orale antibiotische therapie.

TREFWOORDEN

botryomycose – splendore-hoepplifenomeen

SUMMARY

A 49 year old man, presented to our department dermatology with a therapy resistant lesion on his right forearm. The lesion had been present for some months and treatment with different topical ointments and oral therapies was unsatisfactory. Examination revealed an erythematous, partially verrucous and erosive lesion. Histopathology showed a botryomycosis infection with the typical Splendore-Hoepli phenomenon. Long term oral antibiotics were extremely effective.

KEYWORDS

botryomycosis – Splendore-Hoepli phenomenon

Zonder trainen een lichaam als een bodybuilder

J.J.A.J. van der Velden¹, A.H.M.M. Arits¹, K.L.A. Gielen², J.C. Veraart¹

¹ Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Afdeling Dermatologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

Correspondieadres:

J.J.A.J. van der Velden

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Afdeling Dermatologie

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: jaap.vander.velden@mumc.nl

INLEIDING

Madelung's disease (MD), ook wel multipele symmetrische lipomatose of het syndroom van Launois-Bensaude genaamd, is een zeldzame aandoening, gekarakteriseerd door een symmetrische accumulatie van niet-ingekapseld vet, met name rond nek en schouders. MD werd tot op heden ongeveer tweehonderd keer beschreven. De aandoening komt vaker voor bij mannen tussen de dertig en zestig jaar en vooral in mediterrane landen. Bij 90% van de patiënten is er sprake van een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik. MD is verder geassocieerd met metabole aandoeningen zoals diabetes mellitus, hyperurikemie, hyperlipidemie en hypertensie.¹ De exacte etiologie van MD is onbekend; er zijn echter aanwijzingen dat mutaties in mitochondriaal DNA een rol kunnen spelen. Een goede behandeling is op



Figuur 2. Bilaterale proptosis met protrusie van vetweefsel.

dit moment niet beschikbaar; staken van het alcoholgebruik zou progressie kunnen voorkomen. Om cosmetische of functionele redenen kan chirurgische interventie wenselijk zijn. In dat geval is liposuctie of lipectomie aangewezen. Tachtig procent van de patiënten ontwikkelt binnen een aantal jaren na het stellen van de diagnose neuropathie.²

Wij presenteren een casus van een patiënt met *Madelung's disease* met proptosis bij alcoholmisbruik.

CASUS

Een 62-jarige man bezocht onze polikliniek in verband met een bilaterale proptosis en een toename in omvang van beide bovenarmen en schouders sinds ongeveer zes jaar (figuur 1 en 2). Behalve een alcoholverslaving had de patiënt een blanco voorgeschiedenis. De patiënt heeft nooit anabole steroïden gebruikt en doet niet aan krachttraining. Vanwege de omvang van de bovenarmen was er sprake van bewegingsbeperking en de patiënt kon nog nauwelijks passende kleding vinden. Bij lichamelijk onderzoek viel ten eerste een evidente proptosis met forse periorbitale zwelling en protrusie van vetweefsel onder de bovenste oogleden op. Ten tweede was er sprake van forse bovenarmen en een brede schouderpartij waarbij de huid strak gespannen aanvoelde. Serologische screening bracht, behalve een leverfunctiestoornis, geen afwijkingen aan het licht. Een CT-scan liet een diffuse toename van niet-ingekapseld subcutaan vetweefsel zien. Op basis van de pseudo-atletische bouw (vanwege de toename van vetweefsel) en de alcoholverslaving werd de diagnose *Madelung's disease* gesteld. Enkele maanden nadat de patiënt de alcohol-



Figuur 1. Toename subcutaan vetweefsel rug, schouders en nek.

inname volledig gestaakt had, bleek de leverfunctiestoornis serologisch niet meer aantoonbaar en leek het beeld niet verder in ernst toegenomen. Bij neurologisch onderzoek kon geen neuropathie vastgesteld worden.

DISCUSSIE

Deze casus illustreert het typische verhaal en klinische beeld passend bij MD. Proptosis bij MD werd slechts één keer eerder beschreven.³ Vanwege de functionele en cosmetische bezwaren werd de patiënt verwezen naar de plastisch chirurg voor behandeling met liposuctie. De patiënt zal jaarlijks gecontroleerd worden door de neuroloog voor vroege detectie van eventuele neuropathieën. Het belang van alcoholabstinentie is deze patiënt duidelijk.

SAMENVATTING

Een 62-jarige man bekend met een alcoholverslaving bezocht onze polikliniek in verband met een bilaterale proptosis en een toename in omvang van beide bovenarmen en schouders. Patiënt doet niet aan krachttraining en gebruikt geen anabole steroïden. Op basis van het indrukwekkende klinisch beeld werd de diagnose *Madelung's disease* gesteld: een zeer zeldzame aandoening, geassocieerd met alcoholabusus. Patiënt werd geadviseerd de alcoholinname te staken en behandeling met liposuctie werd voorgesteld.

TREFWOORDEN

lipomatosis – proptosis – alcohol

LITERATUUR

1. Fonseca VA, Alves C, Marques H, Camacho E, Saraiva AP. Madelung's disease as a rare cause of obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2009; 35:1053-6.
2. Meningaud JP, Pitak-Arnnon P, Bertrand JC. Multiple symmetric lipomatosis: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:1365-9.
3. Fernández-Vozmediano J, Armario-Hita J. Benign symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome). *Int J Dermatol.* 2005;44:236-7.

SUMMARY

A 62 year old man with a history of alcohol abuse visited our outpatient clinic with bilateral proptosis and enlargement of both upper arms and shoulders. He does not work out and does not use anabolic steroids. We made a clinical diagnosis of Madelung's disease. This is a very rare disease, associated with alcohol abuse. Cessation of alcohol intake was strongly advised and treatment with liposuction was suggested.

KEYWORDS

lipomatosis – proptosis – alcohol

Cutane scedosporiose

R. Waalboer-Spuij¹, J.E.M. de Steenwinkel², A.A.M. Biemans¹, H.B. Thio³

¹ Dermatoloog i.o. afdeling Dermatologie en venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Medisch microbioloog i.o., afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

R. Waalboer-Spuij

Erasmus MC

Polikliniek Dermatologie en venereologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: r.waalboer@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 72-jarige Portugese vrouw, bekend met polymyositis, hypertensie, bronchitis en steroidgeïnduceerde diabetes mellitus, werd door de internist naar ons verwezen in verband met pijnlijke laesies op de rechtervoet. Patiënte was recent opgenomen voor onregelde diabetes mellitus op de afdeling Interne geneeskunde.

Zij heeft sinds vier weken bestaande, pijnlijke laesies op de rechtervoet die gepaard gaan met oedeem. Diverse antibiotische behandelingen gaven geen verbetering. Bij incisie en drainage bleek geen

pus in situ. Mogelijk waren er vesikels aanwezig bij het ontstaan van de laesies.

Als medicatie gebruikte ze azathioprine, prednison, pantoprazol, Movicolon®, furosemide, co-trimoxazol, amlodipine, alendroninezuur, acenocoumarol, paracetamol, ipratropium, salbutamol, latanoprost oogdruppels en Novomix®.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechtervoet, dorsale zijde digitum 2 en 3, waren multiële livide, erythemateuze, nattende, deels erosieve, papels en noduli aanwezig met een doorsnede variërend van 3-6 mm (figuur 1). Over het onderbeen verspreid waren drie livide, erythemateuze nodulaire en ulcererende laesies aanwezig met een doorsnede van 10-12 mm. Ook was er pitting oedeem van het onderbeen met diffuus erytheem en calor.

Differentiële diagnose

- cellulitis
- diepe veneuze trombose
- erysipelas

Aanvullend onderzoek

Bacteriologische kweken, afgenomen op de wond waren positief voor *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* (beschouwd als niet-noodzakelijke, oppervlakkige kweek en dus niet behandeld). Virologische kweken en PCR's waren negatief. Schimmelkweek was positief en werd getypeerd als *Scedosporium apiospermum*. Laboratoriumonderzoek



Figuur 1. Voor behandeling

toonde licht verhoogde infectieparameters en niet verhoogde D-dimeren. Veneus duplexonderzoek sloot een diepe veneuze trombose en veneuze insufficiëntie uit.

Diagnose

Cellulitis op basis van scedosporiose.

Therapie en beloop

Gezien de uitbreiding en toenemende pijnklachten werd de patiënte opgenomen voor pijnstilling en intermitterende pneumatische compressieve therapie gevolgd door het aanmeten van therapeutisch elastische kousen. Tevens werd gestart met voriconazol 2dd 200 mg per os gedurende drie maanden. Hierop zijn de klachten volledig verdwenen (figuur 2).

BESPREKING

Scedosporiose is een schimmelinfectie, veroorzaakt door *Scedosporium apiospermum* of *Scedosporium prolificans*. In onze casus is de *S. apiospermum* de verwekker. Beide schimmels komen veelvuldig voor in Europa, Australië, Zuid-Amerika en de Verenigde Staten, waar ze in modder en verontreinigd water aanwezig zijn. De geslachtelijke vorm van de *S. apiospermum* is de *Pseudodallescheria boydii* en staat daarom ook onder die naam bekend.

Porte d'entrée bij cutane scedosporiose is directe inoculatie via verwondingen. Dit kan zich ontwikkelen tot erythematuze paarse papels, nodi en bullae met soms een necrotisch centrum. Soms wordt ook een lymfatische verspreiding gezien van nodi en pustels, zoals ook in onze casus.

S. apiospermum wordt ook wel geïsoleerd bij patiënten met otitis of artritis en is berucht als verwekker van een levensbedreigende infectie na aspiratie van slootwater bij bijna-verdrinking. Het betreft hier dan weken later optredende hersenabcessen bij herstellende patiënten.

Aanwijzingen voor scedosporiose kunnen uit histopa-



Figuur 2. Na behandeling.

thologisch onderzoek komen; de mycologische kweek wordt echter beschouwd als de gouden standaard.¹ Van de antifungale middelen is voriconazol het best onderzochte middel ter behandeling voor scedosporiose. Troke et al. toonden in een grote retrospectieve studie aan dat voriconazol in 75% van de gevallen succesvol was bij een behandelduur van minimaal twaalf weken.²

LITERATUUR

1. Up to Date online. Epidemiology and clinical manifestations of *Scedosporium* infection. UpToDate 2010 [updated 2007, Augustus 20; cited 2010, August 21]. Beschikbaar via: <http://www.uptodate.com>.
2. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1743-50.

SAMENVATTING

Een 72-jarige Portugese vrouw werd doorgestuurd door de internist na opname voor onregelde diabetes bij immuunsuppressie bij polymyositis. Sinds anderhalve maand waren er pijnlijke huidafwijkingen bestaande uit erytheem van het rechter onderbeen met livide, nattende noduli en papels ter plaatse van de dorsale zijde van de voet. Er was tevens eenzijdig pittingoedeem. Veneus duplexonderzoek sloot DVT en CVI uit. Mycologisch onderzoek toonde een *Scedosporium apiospermum*. De cellulitis op basis van deze scedosporiose werd succesvol behandeld met voriconazol en intermitterende pneumatische compressietherapie.

TREFWOORDEN

cutane scedosporiose – cellulitis

SUMMARY

A 72 year old Portuguese woman was referred to us by the internal medicine department after being admitted with a dysregulated diabetes caused by immunosuppression. There were painful erythematous lesions of the right lower leg with oozing nodules and papules on the dorsal aspect of the foot. There was also pitting oedema. Ultrasound examination excluded thrombosis and venous insufficiency. *Scedosporium apiospermum* was cultured. The cellulitis caused by this scedosporiosis was successfully treated with voriconazole and intermittent pneumatic compression.

KEYWORDS

cutaneous scedosporiosis – cellulitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Basaloid follicular hamartoma

K. Munte

Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

Correspondentieadres:

Kai Munte

Mohs klinieken

Dordrecht

E-mail: k.munte@mohsklinieken.nl

Basaloid follicular hamartoma (BFH) is een zeldzame goedaardige tumor. Basaloid follicular hamartoma vertegenwoordigt een oppervlakkige misvorming van haarfollikels die zich kan manifesteren in een brede expressie van klinische patronen, welke zich definiëren op basis van kenmerkende histopathologische kenmerken. Er kunnen meerdere categorieën onderscheiden worden: type 1 is een solitaire gelokaliseerde follicular basaloid hamartoma. Type 2 wordt gekenmerkt als een lineaire vorm (de lijnen van Blaschko volgend), type 3 gaat gepaard met gelokaliseerde plaques en alopecie. Type 4 is de dominant erfelijke familiale vorm zonder systemische afwijkingen; type 5 gaat gepaard met gedissemineerde papels en tegelijk diffuse kaalheid en myasthenia gravis (verworven) of met cystic fibrosis (aangeboren). Ook werd gemeld dat BFH gelijktijdig kan voorkomen met systemische lupus erythematosus, anticardiolipine syndroom, schildklierziekten en hypohidrosis.

Basaloid follicular hamartoma ontstaat uit haarzakjes en geeft aanleiding tot vertakkingen met cellen welke basaloid follicular differentiatie laten zien.

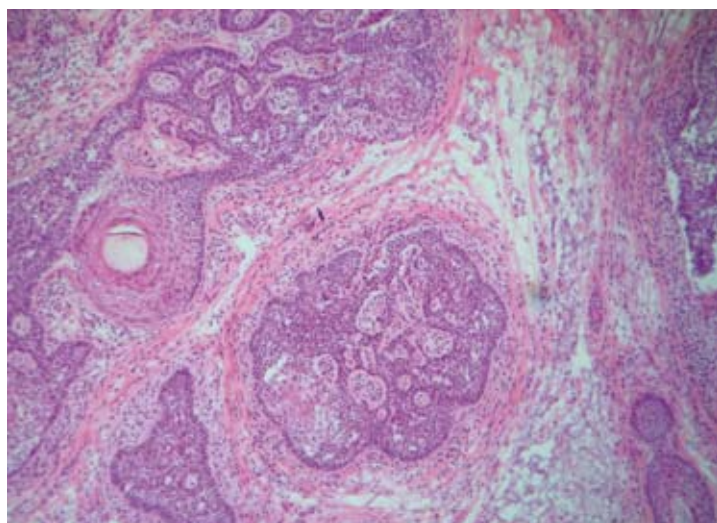
Disregulatie van de Sonic Hedgehog (SHH) signaalcascade, die centraal staat in de pathogenese van BCC, is tevens betrokken bij follicular basaloid hamartoma. Verhoogde expressie van het PTCH-

tumorsuppressorgen in de mRNA-transcriptie, welke als een marker voor een gestoorde SHH-pathway fungeert, werd bij basaloid follicular hamartoma aangetoond. Dit geschiedt echter op een significant lager niveau dan bij het basaalcelnaevussyndroom.

In de dagelijkse praktijk blijft het basaloid follicular hamartoma zeer zeldzaam, maar kan soms tot diagnostische problemen leiden. Ik wil u een patiënt tonen die aanleiding gaf tot aanvankelijke diagnostische verwarring. De patiënt werd ingestuurd voor Mohs micrografische chirurgie volgens de verse weefselvariant in verband met een basaalcelcarcinoom die niet radicaal verwijderd was op de neusrug. Een eerste mohssnede werd verricht waarbij op meerdere plaatsen nog tumor gezien werd. Hierop basierend vond een tweede mohssnede plaats die weer tumor op verscheidene locaties liet zien. Aangezien de tumor niet goed correspondeerde met de eerdere mohssnede en ook tevens een atypisch aspect voor een basaalcelcarcinoom toonde, werd de mohs-operatie gestopt. In eerste instantie werden de coupes medebeoordeeld door de plaatselijke patholoog anatoom, die ook twijfels had bij de diagnose basaalcelcarcinoom. Vervolgens werden formalinecoupes vervaardigd die door dr. E.H. Jaspers en professor Staring werden beoordeeld. De diagnose luidde basaloid follicular hamartoma. In tweede instantie werd het resterende operatiedefect door middel van een kleine transpositieplastiek gesloten. Bij nadere inspectie toonde de patiënt veel kleine deels discrete huidkleurige papels symmetrisch verdeeld, voornamelijk op de bovenlip en de nasolabiaalplooi. Het bijzondere van deze patiënt is dat hij tevens aan gedissemineerde lipomen lijdt. Deze combinatie is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

LITERATUUR

1. Brownstein MH. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(Part 1):237-40.
2. Girardi M, Federman GL, McNiff JM. Familial multiple basaloid follicular hamartomas: a report of two affected sisters. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:281-4.
3. Tozawa T, Ackerman AB. Basal cell carcinoma with follicular differentiation [see comments]. *Am J Dermatopathol.* 1987;9:474-82.
4. Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA, et al. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichoepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol.* 2000;27:169-75.



Figuur. Mohscoupe (vriescoupe) van het basaloid folliculair hamartoom.